

UOT 612.82+612.273

V.R.Xairova

*AMEA akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu
venerakhairova@yahoo.com*

HİPOKSİK PREKONDISİONLAŞMANIN PRENATAL İNKİŞAFIN DÖL DÖVRÜNDƏ HİPOKSIYAYA MƏRUZ QALMIŞ AĞ SIÇOVULLARIN BAŞ BEYNİNDƏ QLUTAMİNSİNTETAZANIN FƏALLIQ GÖSTƏRİCİLƏRİNƏ TƏSİRİ

Açar sözlər: hipoksik prekondisionlaşma, prenatal ontogenez, baş beyin, qlutaminsintetaza.

Təqdim edilən məqalədə öncədən prekondisionlaşma edilmiş boğazlığın 15-21-ci günlərində isə kəskin hipoksiyaya məruz qalmış diş siçovulların 17 günlük və 3 aylıq nəsillərinin baş beyində qlutaminsintetazanın fəallığı müəyyən edilmişdir.

Prekondisionlaşma edilmiş ağ siçovulların prenatal ontogenezin döl dövründə kəskin hipoksiyaya məruz qalmış 17 günlük nəsillərinin baş beyinin müxtəlif strukturlarının mitoxondri subfraksiyasında qlutaminsintetazanın fəallığı kontrollə müqayisədə azalır. 3 aylıq ağ siçovullarda isə qlutaminsintetazanın fəallığında baş verən dəyişikliklər statistik etibarsızdır.

В.Р.Хаирова

ВЛИЯНИЕ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ АКТИВНОСТИ ГЛУТАМИНСИНТЕАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС, ГИПОКСИРОВАННЫХ В ПЛОДНЫЙ ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

Ключевые слова: гипоксическое пре кондиционирование, пренатальный онтогенез, головной мозг, глутаминсинтетаза

В представленной работе определялась активность глутаминсинтетазы в головном мозге 17-тидневного и 3-х месячного потомства самок-крыс, подвергнутых гипоксическому пре кондиционированию, и перенесших острую гипоксию на 15-21 дни беременности.

Выявлено, что у 17-тидневного потомства пре кондиционированных самок-крыс, подвергнутого острой гипоксии в плодный период пренатального развития, активность глутаминсинтетазы в митохондриальной субфракции различных структур головного мозга снижается. У 3-х месячных крыс изменение активности глутаминсинтетазы статистически недостоверны.

INFLUENCE OF HYPOXIC PRECONDITIONING ON THE INDICATORS OF GLUTAMINE SYNTHETASE ACTIVITY IN THE BRAIN OF WHITE RATS SUBJECTED TO HYPOXIA DURING THE FETAL PERIOD OF PRENATAL DEVELOPMENT

Keywords: *hypoxic preconditioning, prenatal ontogenesis, brain, glutamine synthetase*

The activity of glutamine synthetase in the brain of 17-day-old and 3-month-old offspring of female rats subjected to hypoxic preconditioning and undergone to acute hypoxia during days 15-21 of pregnancy was determined in the present work.

It was found that the activity of glutamine synthetase in the mitochondrial subfraction of various brain structures decreased in 17-day-old offspring of preconditioned female rats subjected to acute hypoxia during the fetal period of prenatal development. The changes in the activity of glutamine synthetase were not statistically significant in 3-month-old rats.

Giriş

Müasir biologiyanın və tibbin aktual problemlərindən biri də mənfi ekzogen və endogen amillərin insanlara təsir mexanizmlərinin aydınlaşdırılması və orqanizmin müqavimətini artırmaq üçün yeni təsirli üsulların yaradılmasıdır.

Hal-hazırda cəmiyyətin inkişafının sürətlənmiş temp və ritmi şəraitində stres faktorlarının sayının artması fonunda hipoksiya prenatal ölüm, bətn daxili anomaliyaların şiddəti və uzunmüddətli olması səbəbindən lider mövqe tutur [3]. Bütün orqanlarda struktur və funksional dəyişikliklərə səbəb olan hipoksiya orqanizmin fəaliyyətinin pozulmasına səbəb olur. Həmçinin pozuntunun xarakteri və dərəcəsi hipoksiyanın ağırlığından və müddətindən asılıdır [3; 4].

Ontogenezin prenatal və erkən postnatal dövrü hipoksiyanın təsirlərinə ən həssas olan dövrlərdir. Beyin oksigen çatışmazlığına ən çox həssas orqan olaraq, ilk növbədə hipoksiyanın təsirlə neyromediatorların metabolizminin pozulması əsasında baş verən nevroloji pozuntular, oyanma və lənqimə proseslərində disbalans yaranması ilə reaksiya verir [10].

Glutamat fizioloji şəraitdə neyron plastikliyinin əmələ gəlməsini və yaddaş mexanizmlərinin həyata keçirilməsini təmin edən ən vacib neyromediatorlardan biridir. Eyni zamanda müxtəlif ekstremal şəraitdə, o cümlədən hipoksiya və enerji çatışmazlığı şəraitində neyrotoksin (eksitotoksiklik fenomeni) rolunu oynaya bilər və sinir sistemində yaranmış patologiyaların səbəbi məhz qlutamatın neyrotoksikliyi ilə izah olunur [1]. Bu nöqtəyi-nəzərdən qlutamat mübadiləsinin fermentlərinin öyrənilməsi böyük maraq doğurur.

Elmin inkişafının hazırkı mərhələsində hipoksiyanın orqanizmə təsirinin tədqiqi ilə əlaqədar əldə olunan biliklər yalnız hipoksik vəziyyətlərin patogenezi, onların qarşısının alınması və düzəldilməsi imkanları haqqında deyil, eyni zamanda müalicəvi məqsədlər üçün orta dərəcəli hipoksiyanın istifadəsi barədə də xeyli genişlənmişdir. Hipoksiya hər zaman hüceyrənin ölümünə səbəb olmur, müəyyən vəziyyətlərdə hipoksiya neyroprotektiv təsir göstərə bilər. Hipoksik prekondisionlaşma neyronların daha ağır hipoksiyanın təsirlərinə qarşı müqavimətini artırır [6].

Qlutamat-qlutamin tsiklinin mərhələlərindən biri qlutaminsintetaza tərəfindən kataliz edilmiş ammoniyakın zərərsizləşdirilməsi ilə qlutamatın qlutaminə çevrilməsinin reaksiyasıdır. Oksidantların təsirinə yüksək dərəcədə həssas olan ferment hüceyrə daxili turş-qələvi balansını tənzimləyərək, qlutamat və ammonium ionlarının normada olmasını təmin edir [1].

Yuxarıda qeyd edilənləri nəzərə alaraq işin məqsədi siçovulların baş beyində hipoksik məşq (hipoksik prekondisionlaşma) zamanı prenatal hipoksiyanın qlutamat metabolizmində iştirak edən qlutaminsintetaza (QS) fermentinin fəallığına təsirini öyrənməkdir.

Material və metodlar

Təcrübə üçün yetkin dişi ağ siçovullar seçilmişdir.

Heyvanlar 2 qrupa ayrılmışdır: kontrol və təcrübə.

- I qrup - kontrol dişi ağ siçovullar prenatal ontogenezin döl dövründə sərbəst oksigen axını şəraitində xüsusi kamerada yerləşdirilmişdir.

- II qrup: təcrübə heyvanları. Bu heyvanlar da 2 yarımqrupa ayrılmışdır:

1) döl dövründə kəskin hipoksiyaya (hər gün xüsusi kamerada 30 dəqiqə 5% oksigen və 95% azot qatılığı ilə) məruz qalmış boğaz olan dişi ağ siçovullar.

2) dişi heyvanlar 14 gün ərzində hər gün xüsusi kamerada 1 saat orta səviyyəli hipoksiyaya (15%O₂+85%N₂) məruz qalmaqla prekondisionlaşma edilmişdir. Sonra bu heyvanlar erkəklərlə cütləşdirilmişdir. Boğaz olan dişi ağ siçovullar prenatal ontogenezin döl dövründə hər gün xüsusi kamerada 30 dəqiqə 5%O₂+95%N₂ qatılığı ilə hipoksiyaya məruz qalmışdılar.

Alınan nəsilin 17 günlük və 3 aylıq balalarından istifadə olunmuşdur.

Baş beyin müxtəlif strukturlarında - beyin yarımkürələrinin qabığı, beyincik, hipotalamus, uzunsov və orta beyində QS-nin fəallığı təyin edilmişdir.

Qlutaminsintetaza fermentinin fəallığının təyini [5] ammoniyak və qlutamin mikrometodu [8] metodu ilə aparılmışdır.

Mitoxondri Chinopoulos C. et al. (2011) metodu ilə ayrılmışdır. Zülalın ümumi miqdarı Bredford üsulu ilə təyin edilmişdir. Alınmış nəticələr Student kriteriyası üzrə statistik olaraq hesablanmışdır.

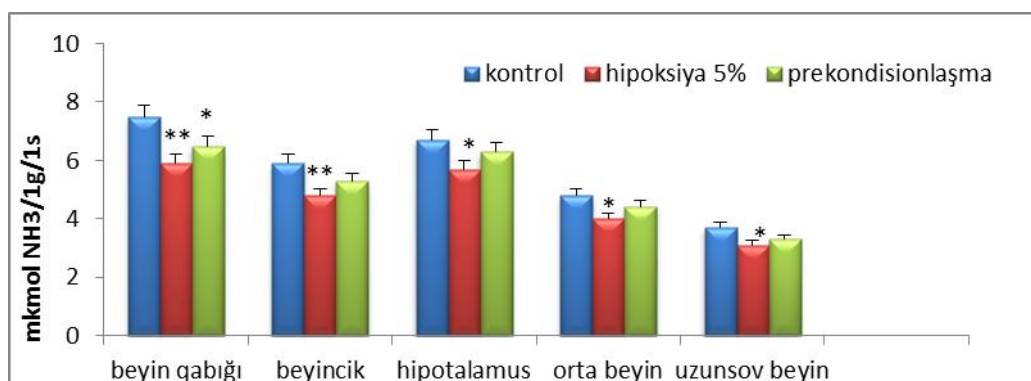
Nəticələr və onların müzakirəsi

Əvvəlki apardığımız tədqiqatların nəticələrinə görə [2; 7], prenatal ontogenezin dövl dövründə kəskin hipoksiyaya ($5\%O_2 + 95\%N_2$) məruz qalmış 17 günlük və 3 aylıq ağ siçovullarda baş beyin müxtəlif strukturlarında QS-nın fəallığında dəyişikliklər qeyd olunur. Bu dəyişikliklər beyin morfofunksional xüsusiyyətləri və qlutamatergik neyronların plastiklik sıxlığı ilə əlaqədardır. Ən ciddi dəyişikliklər 17 günlük ağ siçovullarda müşahidə olunmuşdur. 3 aylıq ağ siçovullarda cüzi şəkildə (10%) azalma dinamikası aşkar olunmuşdur. Baş beyin strukturlarında QS-nın fəallığının, xüsusən erkən postnatal ontogenezdə aşağı düşməsi beyin enerji təminatının çatışmazlığını göstərir. Digər tərəfdən, təcrübələrə görə oyaıcı neyromediatorların, xüsusilə qlutamatın həddindən çox ifrazı, mübadilə proseslərin pozulması və hüceyrələrin ölümü müxtəlif ekstremal şəraitdə sinir sisteminin patologiyasının səbəbi kimi hesab edilə bilər. Bu halda, qlikoliz enerjisinin hesabına astrositlərin qlutamat mediatorunun udmaq qabiliyyəti və onun mitoxondridə qatılığının artırılması saxlanılır, lakin onun qlutaminə çevrilməsi və NH_3 detoksikasiyası QS-nın fəallığının azalması nəticəsində pozulur. Hipoksiyanın təsirindən sonra müşahidə olunan qlutaminin azalması və NH_3 -in artması onu təsdiq edir [9]. Cinsi yetişmiş heyvanlarda QS-nın fəallığının cüzi şəkildə azalma dinamikası, yaxud kontrol səviyyəsinə qayıtması kompensator proseslərinin xarakteri ilə əlaqədardır və heyvanın prenatal stressə qarşı tədricən uyğunlaşmasının göstəricisidir.

Qeyd etmək lazımdır ki, prenatal hipoksiya ekstremal şərait kimi fermentin fəallığına bir istiqamətli təsir göstərir. Bu dəyişikliklər heyvanların yaşından, prenatal ontogenezin dövründən, baş beyin nahiyyələrinin morfofunksional xüsusiyyətlərindən, tədqiq edilən subhüceyrə fraksiyalarından və orqanizmin kompensator imkanlarından asılıdır.

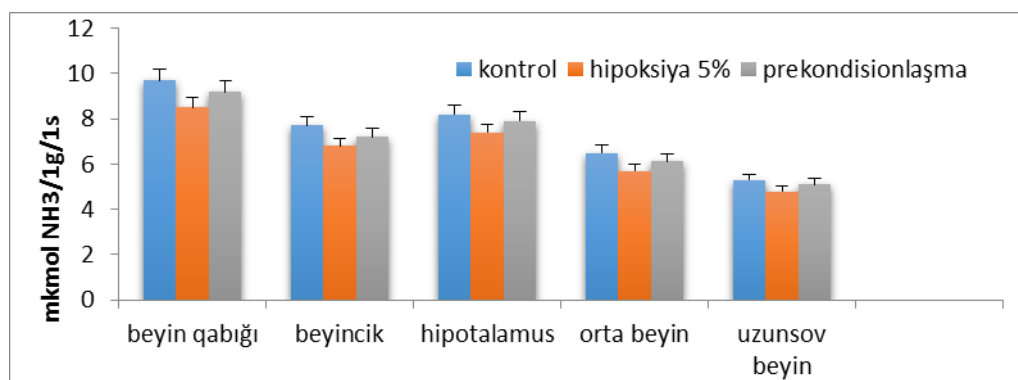
Son illərdə həm profilaktik, həm də terapeutik tibbdə (hipoksiterapiya) orqanizmin hipoksiyaya qarşı qeyri-spesifik müqavimətini artırmaq üçün müxtəlif rejimlərdə aparılmış prekondisionlaşma metodlarından geniş istifadə edilir [6]. Hipoksik prekondisionlaşma neyronların ağır hipoksiyaya qarşı müqavimətini artıran hüceyrədaxili tənzimləmə sistemləri, mitoxondri, gen, neyromodulyator peptidlər, stress zülallarını əhatə edən signal ötürmə mexanizmlərinə təsir edir.

Prekondisionlaşma edilmiş ($15\%O_2 + 85\%N_2$) diş ağ siçovulların prenatal ontogenezin dövl dövründə kəskin hipoksiyaya ($5\%O_2 + 95\%N_2$) məruz qalmış 17 günlük nəsilərinin baş beyinin müxtəlif strukturlarının subhüceyrələrində QS-nın fəallığında kontrollu müqayisədə dəyişikliklər aşkar olunmuşdur. Alınan nəticələr göstərir ki, mitoxondri fraksiyasında QS-nın fəallığı beyin qabığında – 13%, beyincikdə – 10%, hipotalamusda, orta və uzunsov beyində – 6-11% azalır (Şəkil 1).



Şəkil 1. Prekondisionlaşma edilmiş ($15\%O_2+85\%N_2$) və edilməmiş dişi ağ siçovulların prenatal ontogenezin döl dövründə kəskin hipoksiyaya məruz qalmış 17 günlük nəsilələrinin beynin müxtəlif strukturlarının mitoxondri fraksiyasında QS-nın fəallığının dinamikası (**- $p<0,01$; *- $p<0,1$)

Prekondisionlaşma edilmiş ($15\%O_2+85\%N_2$) dişi ağ siçovulların prenatal ontogenezin döl dövründə kəskin hipoksiyaya ($5\%O_2+95\%N_2$) məruz qalmış 3 aylıq nəsilələrinin baş beyinin müxtəlif strukturlarının subhüceyrələlərində QS-nın fəallığında baş verən dəyişikliklər statistik etibarsızdır ($>0,05$) (Şəkil 2).



Şəkil 2. Prekondisionlaşma edilmiş ($15\%O_2+85\%N_2$) və edilməmiş dişi ağ siçovulların prenatal ontogenezin döl dövründə kəskin hipoksiyaya məruz qalmış 3 aylıq nəsilələrinin beynin müxtəlif strukturlarının mitoxondri fraksiyasında QS-nın fəallığının dinamikası

Beyində oksigen çatışmazlığı şəraitində və hipoksik məşq zamanı metabolik dəyişikliklərin, xüsusən də qlutamat və enerji mübadiləsinin bəzi fermentlərinin öyrənilməsi cox aktualdır, bunun həlli beyin toxumasının hipoksiyadan qorunma yollarını müəyyənləşdirməyə və onun rezistentliyini artırmağa imkan verir.

ƏDƏBİYYAT

1. *Большаков А.П.* Глутаматная нейротоксичность: нарушения ионного гомеостаза, дисфункция митохондрий, изменение активности клеточных систем // *Нейрохимия*. 2008. Т. 25. № 3. С. 157-169.
2. *Гадирова Л.Б., Аббасова М.Т., Хаирова В.Р.* Влияние гипоксии, перенесенной в пост- и пренатальный периоды онтогенеза, на активность некоторых ферментов обмена глутамата в мозге крыс // «Известия» НАН Азербайд. Баку. Елм. 2010. №1-2. С.100-104.
3. *Граф А.В., Гончаренко Е.Н., Соколова Н.А., Ашмарин И.П.* Антенатальная гипоксия: участие в развитии патологий ЦНС в онтогенезе // *Нейрохим.* 2008. 25(1-2). С.11-16.
4. *Лукьянова Л.Д.* Сигнальные механизмы гипоксии /М:РАН, 2019, 215с.
5. *Магарламов А.Г., Заикин А.А., Беляева Л.В.* Прямой фенол-гипохлоритный метод определения глутаминазной активности. //Укр. биохим. журн., 1979, т.51, № 5, с. 549-551.
6. *Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В.* Прекондиционирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии. //Вест.смолен.гос.мед.акад. 2018, т.17, № 1 с.69-7.
7. *Xairova V.R.* Prenatal inkişafda müxtəlif səviyyəli hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların baş beyində postnatal ontogenezdə qlutaminsintetazanın fəallığının tədqiqi. //Fiziologiya və biokimyanın məsələləri. AMEA Fiziologiya İnstitutunun və Azərbaycan Fizioloqlar Cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı. Bakı, 2017, XXXV cild, s. 114-119.
8. *Silakova AI, Trush GP, Iaviliakova A.* A micromethod of ammonia and glutamine in trichloroacetic acid tissue extracts. //Vopr Med Khim. 1962 Sep-Oct;8:538-44. Russian.
9. *Cooper AJ.* The role of glutamine synthetase and glutamate dehydrogenase in cerebral ammonia homeostasis. //Neurochem Res. 2012, V. 37, p. 2439–2455
10. *Shvyreva E., Graf A., Maslova M., Maklakova A., Sokolova N.* Acute hypoxic stress in the critical periods of embryogenesis: the influence on the offspring development in the early postnatal period. //European Neuropsychopharmacology, 2017, v.27, №9, c.105-115.

Redaksiyaya daxil olub 28.02.2022