UOT 613.81+612.822.2+547.466.33

İ.Ə.Məmmədova
Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universiteti
irana.adpu@gmail.com

PRENATAL MƏRHƏLƏDƏ SİÇOVULLARIN BAŞ BEYNİNDƏ QAYT VƏ QLUTAMİN TURŞUSUNUN MİQDARINA MORFİNİN TƏSİRİ

https://doi.org/10.30546/2520-2049.73.3.2025.032

Açar sözlər: *qamma-aminyağ turşusu, qlutamin turşusu, morfin, rüşeym dövrü*

Hamiləlik dövründə morfin istehlakı ciftin normal inkişafını gecikdirə bilər. Morfin asanlıqla cift baryerinə nüfuz edir və dölə təsir göstərir. Bundan əlavə, morfin hematoensefalik baryerdən keçir, bu da dölün mərkəzi sinir sistemində (MSS) bir sıra pozulmalara səbəb ola bilir.

Rüşeym dövründə xroniki morfin intoksikasiyasına məruz qalmış siçovulların nəsillərində baş beyin toxumasında (beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamus) qamma-aminyağ turşusunun (QAYT) və qlutamin turşusunun miqdarında baş vermiş dəyişikliklər tədqiq edilmişdir. Eksperimental heyvanlar aşağıdakı qruplara ayrılmışdır: 1) kontrol qrup – intakt heyvanlar; 2) təcrübə qrupu №1 - 5 mq/kq dozada morfinin təsiri nəticəsində xroniki intoksikasiyaya məruz qalmış dişi siçovullar (gündə bir dəfə peritondaxili) və onların nəsilləri, 3) təcrübə qrupu №2 - 10 mq/kq dozada morfinin təsiri nəticəsində xroniki intoksikasiyaya məruz qalmış dişi siçovullar (gündə bir dəfə peritondaxili) və onların nəsilləri.

Prenatal ontogenezin rüşeym dövründə müxtəlif dozalarda morfinə məruz qaldıqdan sonra kontrolla müqayisədə 1 aylıq siçovulların baş beyin strukturlarında QAYT-ın miqdarında artım və qlutamin turşusunun miqdarında isə azalma qeyd edilmişdir. Beyin strukturlarında QAYT və qlutamatın miqdarında baş vermiş dəyişikliklər morfinin təsir etdiyi dozadan asılıdır.

И.А.Мамедова

ВЛИЯНИЕ МОРФИНА В ПРЕНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ НА СОДЕРЖАНИЕ ГАМК И ГЛУТАМАТА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

Ключевые слова: *гамма-аминомасляная кислота, глутамат, морфин, зародышевый период*

Потребление морфина во время беременности может задержать нормальное развитие плаценты. Морфин легко проникает через плацентарный барьер и оказывает воздействие на плод. Кроме того, препарат проникает через гематоэнцефалический барьер, что может привести к ряду нарушений в ЦНС плода.

Была изучена изменения содержания ГАМК и глутамата в тканях головного мозга (кора больших полушарий мозга, мозжечок, ствол мозга и гипоталамус) у потомства крыс, перенесших хронической интоксикации морфином в зародышевый период. Экспериментальные животные были разделены на следующие группы: 1) контрольная группа – интактные животные; 2) опытная группа №1 - самки, подвергавшиеся хронической интоксикации 5 мг/кг дозой морфина (внутрибрюшинно 1 раз в день), и их потомство, 3) опытная группа №2 - самки, подвергавшиеся хронической интоксикации 10 мг/кг дозой морфина (внутрибрюшинно 1 раз в день), и их потомство.

После воздействия различных доз морфина в эмбриональном периоде пренатального онтогенеза в структурах головного мозга месячных крыс по сравнению с контролем было отмечено повышение содержания ГАМК и снижение содержания глутамата. Изменения содержания ГАМК и глутамата в структурах головного мозга зависят от эффективной дозы морфина.

I.A.Mammadova

INFLUENCE OF MORPHINE IN THE PRENATAL PERIOD ON THE CONTENTS OF GABA AND GLUTAMATE IN THE BRAİN OF THE RATS

Keywords: *gamma-aminobutyric acid, glutamate, morphine, embryonic period*

Morphine consumption during pregnancy can delay the normal development of placenta. Morphine can easily cross the placental barrier and induce its effects on the fetus. In addition, the drug crosses the blood-brain

barrier, which can lead to several abnormalities in fetus CNS.

The content GABA and the content of free Glu in the tissues of brain structures (cerebral cortex, cerebellum, brain stem, and hypothalamus) were studied in the offspring of rats that underwent chronic morphine intoxication during the embryonic period. Experimental animals were divided into the following groups: 1) control group - intact animals; 2) experimental group № 1 - females exposed to chronic intoxication with a 5 mg/kg dose of morphine (intraperitoneally once a day), and their offspring, 3) experimental group № 2 - females exposed to chronic intoxication with a 10 mg/kg dose of morphine (intraperitoneally once a day), and their offspring.

After the effect of different doses of morphine in the embryonic period of prenatal ontogenesis, the content of GABA was higher and the content of glutamate was lower in the brain structures of 1-month-old rats compared to the control. Changes in the content of GABA and glutamate in brain structures depended on the effective dose of morphine.

Giriş

Analar morfin qəbul etdikdə həm fetusa plasentadan, həm də doğuşdan sonra ana südü ilə uşağa ötürülə bilər. Ana morfinin təsirinə məruz qaldıqdan bir neçə dəqiqə sonra morfin dölün və ya yeni doğulmuşun qanında görünür və bir saatdan sonra uşaqda olan səviyyə anasında olan səviyyəni keçə bilər. Yenidoğulmuşların qaraciyərdə parçalanma qabiliyyəti çox məhdud olduğundan morfin böyüklərə nisbətən daha yavaş xaric edilir [6].

Morfin intoksikasiyasının patogenezində baş beynin neyrotransmitter sistemlərinin qarşılıqlı təsirinin pozulması mühüm rol oynayır [3]. Morfinə prenatal məruz qalma fetal beyinin inkişafına təsir göstərərək əsas neyrotransmitter sisteminin anormallığına və davranış pozulmalarına səbəb ola bilər. Morfin neyron sələfinin yayılmasına, miqrasiyasına təsir edir. Nəticədə neyronların morfologiyasında, reseptor funksiyasında və sinaptik plastiklikdə dəyişikliklər baş verir [2]. Bu cür dəyişikliklər baş beyində qamma-aminyağ turşusu (QAYT) və qlutamin turşusu (Qlu) sistemində geniş şəkildə aşkar edilə bilər.

Tədqiqat işimizdə prenatal ontogenezin rüşeym dövründə morfinin xroniki təsiri nəticəsində 1 aylıq siçovulların baş beyin strukturlarında QAYT və Qlu-nun miqdarında baş verən dəyişikliklər öyrənilmişdir.

Material və metodlar

Bütün təcrübələr Avropa Birliyinin Beynəlxalq Bəyannaməsinin eksperiment və digər elmi məqsədlər üçün istifadə olunan heyvanların qorunması prinsiplərinə uyğun olaraq aparılmışdır. Təcrübələr laboratoriya

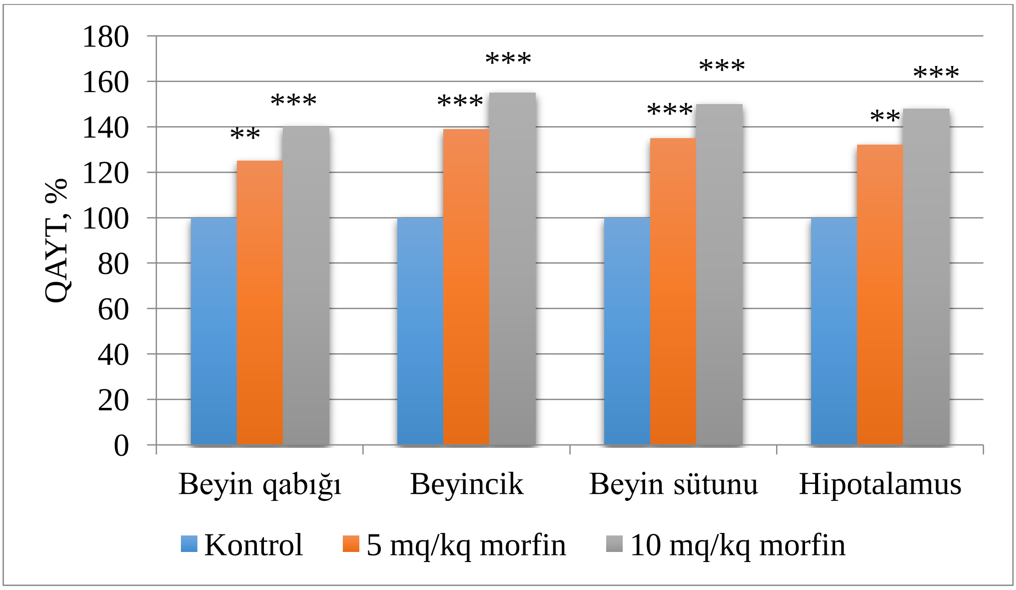
şəraitində saxlanılan cütləşdirilən ana siçovullardan alınmış 1 aylıq balalar üzərində aparılmışdır. Təcrübədə boğaz heyvanlar 3 qrupa ayrılmışdır. I qrup – kontrol siçovullar; II qrup – rüşeym dövründə hər gün 5 mq/kq dozada qarınboşluğuna morfin yeridilmiş siçovullar, III qrup – rüşeym dövründə hər gün 10 mq/kq dozada qarınboşluğuna morfin yeridilmiş siçovullar.

Bütün eksperimentlərdə beynin müxtəlif strukturlarının (beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamus) toxumasında QAYT və Qlu-nun miqdarı təyin edilmişdir [1]. Alınan dəlillər statistik araşdırılmışdır.

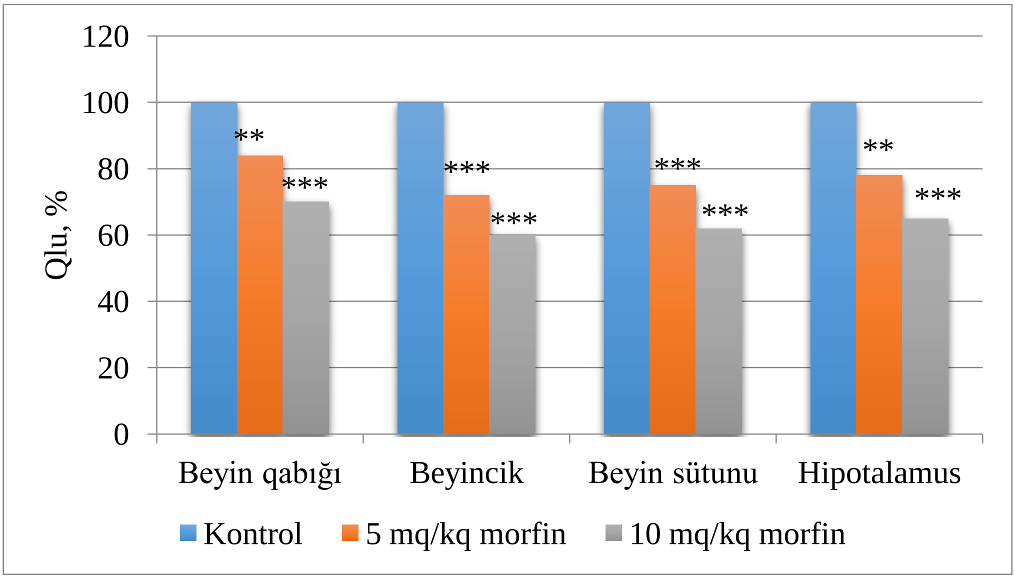
Nəticələr və onların müzakirəsi

Tədqiqatlarda ilkin olaraq kontrol 1 aylıq siçovulların baş beyninin müxtəlif strukturlarının (beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamus) toxumasında QAYT və Qlu-nun miqdarı təyin edilmişdir.

Növbəti təcrübələrdə isə morfinin 5 və 10 mq/kq dozada prenatal ontogenezin rüşeym dövründə təsirindən sonra baş beyin strukturlarında QAYT və Qlu-nun miqdarı tədqiq edilmişdir. Alınan nəticələr statistik araşdırılmış və hər iki qrup təcrübə heyvanlarda alınan göstəricilər uyğun olaraq kontrol göstəricilərlə müqayisə edilmiş, baş vermiş dəyişikliklər %-lərlə ifadə edilmişdir (Şəkil 1 və 2).



Şəkil 1. *Prenatal ontogenezin rüşeym dövründə morfinin müxtəlif dozalarının bir aylıq siçovulların baş beyin strukturlarında QAYT-ın miqdarına təsiri,*
*** - p<0,01,   *** - p<0,001.*



Şəkil 2. *Prenatal ontogenezin rüşeym dövründə morfinin müxtəlif dozalarının bir aylıq siçovulların baş beyin strukturlarında Qlu-nun miqdarına təsiri,*
*** - p<0,01, *** - p<0,001.*

Müəyyən edilmişdir ki, prenatal ontogenezin rüşeym dövründə 5 mq/kq dozada morfinin təsirindən sonra QAYT-ın miqdarı kontrolla müqayisədə beyin qabığında 25%, beyincikdə 39%, beyin sütununda 35% və hipotalamusda 32% çox olmuşdur. Bu nəticələr göstərir ki, prenatal ontogenezin rüşeym dövründə 5 mq/kq dozada morfinin təsiri nəticəsində tədqiq etdiyimiz strukturlardan beyincikdə QAYT-ın miqdarında baş vermiş dəyişikliklər daha yüksək səviyyədə olmuşdur.

Prenatal ontogenezin müvafiq dövründə morfinin 10 mq/kq dozada təsirindən sonra beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamusda QAYT-ın miqdarında baş vermiş artım ardıcıllıqla 40%, 55%, 50% və 48% olmuşdur. Morfinin prenatal ontogenezin rüşeym dövründə 10 mq/kq dozada təsiri nəticəsində tədqiq etdiyimiz strukturlardan QAYT-ın miqdarında baş vermiş yüksək səviyyədə dəyişiklik yenə də beyincikdə nəzərə çarpmışdır.

Prenatal ontogenezin rüşeym dövründə 5 mq/kq dozada morfinin təsirindən sonra Qlu-nun miqdarı kontrolla müqayisədə beyin qabığında 16%, beyincikdə 28%, beyin sütununda 26% və hipotalamusda 22% az olmuşdur. Prenatal ontogenezin müvafiq dövründə morfinin 10 mq/kq dozada təsirindən sonra beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamusda Qlu-nun miqdarında baş vermiş azalma ardıcıllıqla 30%, 40%, 38% və 35% təşkil etmişdir. Prenatal ontogenezin rüşeym dövründə morfinin müxtəlif dozalarda təsirindən sonra Qlu-nun miqdarında baş vermiş ən yüksək səviyyədə dəyişiklik QAYT-da olduğu kimi Qlu-da da beyincikdə hesablanmışdır.

Morfinin tətbiqi təkcə QAYT-ın səviyyəsini artırmır, həm də medial prefrontal qabıqda (mPFQ) Qlu-nun səviyyəsini azaldır [5]. Morfinin təsirindən opioid reseptorlarının aktivləşdirilməsi PFQ-da QAYTergik neyron fəaliyyətini gücləndirir, bu da Qluergik piramid neyronlara ləngidici təsir göstərə bilir [4].

Morfinə məruz qalma ventral teqmental sahədə (VTS) QAYTergik interneyronları inhibə edir və PFQ-a dofamin ifrazının artması ilə nəticələnir. Bu proses QAYTergik neyronları aktivləşdirməklə birbaşa və ya dolayı yolla PFQ-da Qluergik neyronların ləngiməsinə səbəb ola bilər [5].

Apardığımız təcrübələrin nəticələri göstərdi ki, morfinin müxtəlif dozalarının prenatal ontogenezin rüşeym dövründə təsirindən sonra 1 aylıq siçovulların baş beyin strukturlarında kontrolla müqayisədə QAYT-ın miqdarı çox, Qlu-nun miqdarı az olmuşdur. Prenatal ontogenezin rüşeym dövründə morfinin təsir dozasından asılı olaraq 1 aylıq siçovulların baş beyin strukturlarında QAYT və Qlu-nun miqdarında dəyişikliklər baş vermişdir. Ədəbiyyat mənbələri və bizim tədqiqatların nəticələri uzlaşaraq göstərir ki, morfin postnatal və prenatal ontogenezdə baş beyində QAYT və Qlu-nun miqdarında dəyişikliklərə səbəb olur.

ƏDƏBİYYAT

1. *Алиева Н.Н.* Влияние тималина на обмен ГАМК в ткани головного мозга 10-дневных крыс при циклофосфамидной иммуносупрессии // Электронный научно-образовательный Вестник Здоровье и образование в XXI веке, 2016, 18(11), с.1-4
2. *Castro N.C.F., Silva I.S., Cartágenes S.C., Fernandes L.M.P. et al.* Morphine perinatal exposure induces long-lasting negative emotional states in adult offspring rodents // Pharmaceutics, 2021, 14, 29. https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14010029
3. *Listos J., Łupina M., Talarek S., Mazur A. et al*. The mechanisms involved in morphine addiction: an overview // Int. J. Mol. Sci., 2019, 20, 4302; doi:10.3390/ijms20174302
4. *Radhakrishnana R., Greccob G., Stolzec K., Atwoodd B. et al.* Neuroimaging in infants with prenatal opioid exposure: current evidence, recent developments and targets for future research // J. Neuroradiol, 2021, 48(2): 112–120. doi:10.1016/j.neurad.2020.09.009.
5. *Ramshini E., Alaei H., Reisi P., Naghdi N. et al.* Effect of intracerebroventricular injection of GABA receptors antagonists on morphine-induced changes in GABA and Glu transmission within the mPFC: an in vivo microdialysis study // Iran J Basic Med Sci., 2019, 22:246-250. doi: 10.22038/ijbms.2019.28478.6925
6. *Slamberova R.* Drugs in Pregnancy: the Effects on Mother and Her Progeny // Physiol. Res., 2012, 61 (Suppl. 1): S123-S135. https://doi.org/10.33549/physiolres.932357

Redaksiyaya daxil olub 18.02.2025