

FİZİOLOJİ VƏ PATOLOJİ QOCALMADA BAŞ BEYİNDƏ QLUTAMATDEKARBOKSİLAZANIN FƏALLIĞININ DƏYİŞİLMƏSİ

Nəzakət Əliyeva

*Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyinin Akademik Abdulla Qarayev adına
Fiziologiya İnstitutu, nazaket-alieva@mail.ru*

Neyrodegenerativ pozulmalar mərkəzi və periferik sinir sisteminin mütərəqqi struktur və funksional degenerasiyası ilə xarakterizə olunan heterogen xəstəliklər qrupudur. Damar demensiyaları, Alzheimer xəstəliyi (AX), Parkinson və Huntington xəstəlikləri bütün dünyada, xüsusən də yaşlılar arasında geniş yayılmış ölüm səbəbləridir. AX kliniki olaraq ağır koqnitiv çatışmazlıqlar və patoloji olaraq amiloid lövhələri, neyron itkisi və neyrofibrilyar dolaşıqlarla xarakterizə olunan neyrodegenerativ xəstəlikdir. Beyində anormal amiloid β -protein ($A\beta$) çökməsi çox vaxt AX nevropatologiyasında əsas başlanğıc amil kimi düşünülür. QAYT, beyində əsas ləngidici neurotransmitter kimi bir çox fizioloji proseslərin modulyasiyasında iştirak edir və eyni zamanda QAYTergik sistemin disfunksiyası bəzi neyrodegenerativ pozulmalarla əlaqələndirilir. QAYTergik sistem neyron funksiyası və homeostazda oyandırıcı/ləngidici balansın saxlanması, öyrənmə və yaddaş proseslərində mühüm əhəmiyyətə malikdir. Bu səbəbdən QAYTergik funksiyada dəyişikliklər AX-nin patogenezinin həm erkən, həm də sonrakı mərhələlərində mühüm amil ola bilər. AX-nin patogenezinə QAYTergik disfunksiyanın rolu mübahisəli məsələdir. İlk tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, QAYT ləngidici interneuronlar $A\beta$ hücumuna qarşı həssas deyildir. Ənənəvi olaraq, QAYTergik neyronlar xolinergik və ya qlutamat (Qlu)ergik neyronlarla müqayisədə $A\beta$ patologiyasına daha davamlı hesab olunurdu. Son zamanlar AX-nin patoloji markerlərinin dəyişmiş QAYT signalı ilə əlaqəli olduğu düşünülür. QAYT piridoksal-5-fosfatın iştirakı ilə qlutamatdekarboksilaza (QDK) tərəfindən L-Qlu-nun dekarboksilləşməsi nəticəsində əmələ gəlir.

Bütün təcrübələr Avropa Birliyinin Beynəlxalq Bəyannaməsinin eksperiment və digər elmi məqsədlər üçün istifadə olunan heyvanların qorunması prinsiplərinə uyğun olaraq aparılmışdır. Patoloji qocalma AX-nin siçovul modelindən istifadə edərək streptozotosini (STZ) intraserebroventrikulyar yeritməklə yaradılmışdır. Tədqiqatlar yaşlı erkək ağ siçovullar üzərində aparılmışdır. Təcrübə heyvanları 3 qrupa ayrılmışdır: 1) intakt qrup, 2) kontrol qrup – fizioloji məhlul yeridilmiş qrup ("yalançı əməliyyat" olunmuş heyvanlar), 3) STZ yeridilmiş heyvanlar. Anesteziya üçün kalipsol və ksilazindən istifadə edilmişdir. Fizioloji məhlul və 3 mq/kq, 5 μ l STZ Hamilton mikrosprindən istifadə edərək beynin hər yan mədəciyinə yeridilmişdir. Bir ay sonra siçovullar dekapitasiya olunmuş və QDK fermentinin fəallığı beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu, hipotalamus və hippokampda təyin edilmişdir. Normada QDK fermentinin fəallığı baş beyin strukturlarında postnatal ontogenezin ilk günündən cinsi yetişkənlik dövrünə qədər yüksəlir. Təcrübələrdə qoca heyvanlarda bu fermentin fəallığı baş beyin strukturlarında təyin edilmiş və əvvəlki tədqiqatlarımızda yetkin siçovullarda əldə etdiyimiz nəticələrlə müqayisə edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, fizioloji qocalmada baş beyin strukturlarında QDK fermentinin fəallığı aşağı düşür. Neyrodegenerasiyanın STZ modelində siçovullarda yuxarıda göstərilən beyin strukturlarında QDK-nın fəallığı kontrol qrup ilə müqayisədə azalır. Fermentin fəallığında ən yüksək səviyyədə dəyişiklik tədqiq edilən digər strukturlarla müqayisədə hippokampda qeyd edilmişdir. Güman etmək olar ki, bu neyrodegenerasiya modelində QDK-nın fəallığının azalması nəticəsində QAYT-ın miqdarı azalır.

QAYT neyrodegenerasiya zamanı erkən və əhəmiyyətli morfoloji və funksional dəyişikliklərə məruz qalan yaddaş üçün kritik bir beyin strukturu olan hippokampda neyron signalının tənzimlənməsində və sinxronizasiyasında mərkəzi rol oynayır. QAYTergik interneuronların erkən itirilməsi hippokampın hiperaktivliyinə gətirib çıxarır. Neyroşəbəkənin hiperhəyəcanlılığı neyrode-

generativ xəstəliklərdə baş verən dəyişikliklər spektrinin bir hissəsi kimi tanınır və QAYT itkisinin tətikləyicisi ola biləcəyi mümkündür.

QAYT neyrotransmitterinin AX-də bir neçə fərqli şəkildə əhəmiyyətli dərəcədə dəyişdiyini göstərən sübutlar artmaqdadır. AX-də baş beyində QAYT səviyyələrinin və QDK fəallığının nisbi azaldığını göstərən bir neçə erkən tədqiqata əsaslanaraq xəstəliyin patogenezi zamanı QAYTergik neyronların nisbətən qorunduğuna inanılmışdır. Bununla belə, QAYTergik neyronların AX prosesindən tamamilə təsirlənmədiyi iddiası son tədqiqatlarda şübhə altına alınmışdır. Hər hansı faktiki QAYTergik neyron itkisindən asılı olmayaraq QAYTergik terminalların zədələnməsini göstərən AX-də QAYTergik sinaptosomal qəbulun əhəmiyyətli itkisi olduğu nümayiş etdirilmişdir. QAYTergik terminallarda sinaptik funksiyanın pozulması potensialı mövcuddur ki, bu da AX patogenezinə və digər neyrotransmitter sistemlərində əlaqəli disfunksiyada mühüm amil kimi göstərilir.

Mövcud ədəbiyyata görə, yaşlanmanın normal gedişində QAYT-ın səviyyəsi azalır. Daha yeni *in vitro* təcrübələrdə Aβ neyrotoksikliyinə QAYTergik neyron fəaliyyətini pozduğu və postsinaptik QAYTA reseptorlarını aşağı tənzimləməklə ləngidici postsinaptik potensialı zəiflətdiyi bildirilmişdir. Ümumiyyətlə, AX və AX-yə bənzər patologiyalı digər xəstəlikləri olan xəstələrin toxumalarında aparılan əksər ölümdən sonra tədqiqatlar müxtəlif kortikal bölgələrdə QAYT-ın miqdarının əhəmiyyətli dərəcədə azaldığını göstərir.

Normal beyin fəaliyyəti zamanı oyandırıcı və ləngidici neyronlar birlikdə aktivləşir və normal şəbəkə fəaliyyətini saxlayır. AX daxil olmaqla neyrodegenerativ pozulmalarda neyronların oyanması və ləngiməsi arasında tarazlıq pozulur. QAYT ləngidici interneuronlar QAYT-ın sərbəst buraxılması vasitəsilə müxtəlif beyin strukturlarında oyandırıcı neyronları tənzimləyir. Göstərilmişdir ki, AX-nin heyvan modellərində QAYTergik və Qluergik ötürülmənin disbalansı yetkin neyrogenezi pozur. Beləliklə, AX-də anormal artan neyron şəbəkə aktivliyi oyandırıcı-ləngidici disbalans ilə bağlı ola bilər. Neyron şəbəkəsinin fəaliyyəti həm oyandırıcı, həm də ləngidici neyronlar tərəfindən tənzimlənəndiyindən, bu, bir-birinə zidd olan nəticələr göstərir. Aβ təkcə oyandırıcı neyronların funksiyasına deyil, həm də ləngidici neyronlara təsir edərək neyronların həyəcənliyi və ləngiməsi arasındakı tarazlığı pozur. Buna görə də AX inkişafında QAYT ləngidici interneuronların rolu getdikcə diqqəti cəlb edir.

Həddindən artıq Aβ QAYT ləngidici interneuron fəaliyyətini aşağı sala bilər, QAYT ləngidici interneuron itkisinə və bununla da QAYT ləngidici interneuronlarında funksional çatışmazlıqlara səbəb ola bilər. QDK-nın fəallığının çatışmazlığı sayəsində QAYTergik ləngidici fəaliyyətin itirilməsi ilə əlaqədar olaraq demək olar ki, bu ferment AX patogenezinə mühüm rola malikdir.

Alınan məlumatlara əsasən belə nəticəyə gəlmək olar ki, baş beyin strukturlarında QDK fermentinin fəallığının aşağı düşməsi neyrodegenerativ proseslərin inkişafında QAYT-ın miqdarının azalma səbəblərindən biridir.