

## Təbiət elmləri

UOT 612.822.2;665.738

*S.V.Ağayeva*

*Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universiteti  
agaeva.samira.84@mail.ru*

### **TOLUOLUN MÜXTƏLİF KONSENTRASIYALARININ BAŞ BEYİN STRUKTURLARININ MITOXONDRI FRAKSIYASINDA QDK VƏ QAYT-T FERMENTLƏRİNİN FƏALLIĞINA TƏSİRİ**

*Açar sözlər: toluol, qamma-aminyağ turşusu, qlutamatdekarboksilaza, QAYT-aminotransferaza*

QDK və QAYT-T fermentlərinin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamusun mitoxondri fraksiyasında toluolun (200 və 500 mq/kq, 5 günlük) orqanizmə təsirindən sonra öyrənilmişdir. Müvafiq şəraitdə QDK-nın fəallığı MSS-nin müxtəlif strukturlarında kontrollu müqayisədə yüksəlidir. Bu zaman QAYT-T fermentinin fəallığı kontrollu müqayisədə aşağı düşür.

*C.B.Agaeva*

### **ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЙ ТОЛУОЛА НА АКТИВНОСТЬ ГДК И ГАМК-Т В МИТОХОНДРИАЛЬНЫХ ФРАКЦИЯХ СТРУКТУР ГОЛОВНОГО МОЗГА**

*Ключевые слова: толуол, гамма-аминомасляная кислота, глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-аминотрансфераза*

Изучено активность ГДК и ГАМК-Т в митохондриальных фракциях коры больших полушарий головного мозга, мозжечка, ствола мозга и гипоталамуса при воздействии на организм толуола (200 и 500 мг/кг, 5 дней). Активность фермента ГДК в указанных условиях в различных структурах ЦНС по сравнению с контролем повышается. При этом активность фермента ГАМК-Т по сравнению с контролем понижается.

S.V.Aghayeva

## EFFECT OF DIFFERENT CONCENTRATIONS OF TOLUENE ON THE ACTIVITY OF GAD AND GABA-T IN THE MITOCHONDRIAL FRACTIONS OF THE BRAIN STRUCTURES

**Keywords:** toluene, gamma-aminobutyric acid, glutamate acid decarboxylase, GABA aminotransferase

The activity of GAD and GABA-T in the mitochondrial fractions of the cerebral cortex, cerebellum, brain stem and hypothalamus under the action of toluene (200 and 500 mg/kg, 5 day) on the organism was studied. The GAD activity in these conditions was increased compared to control. In this case, the GABA-T activity was reduced compared to control.

Son illərdə uşaqlar, yeniyetmələr və gənclər arasında zərərli maddələrin istifadəsi artmaqdadır. Çox vaxt bu məqsədlə tərkibində 60-70% toluol olan həlledicilərdən istifadə olunur. Bu həlledicilər digər zərərli maddələrlə müqayisədə daha asan və ucuz əldə edilir.

Erkən postnatal ontogenezdə beyin strukturlarının inkişafı sinaptik şəbələrin və bir sıra transmitterlərin intensiv olaraq yenidən qurulmasında xarici neyrotoksik amillərin təsirinə xüsusi həssaslıqla xarakterizə olunur (3). Bu dövrdə toluol proliferasiya və miqrasiya proseslərinə əhəmiyyətli dərəcədə zədələyici təsir göstərərək beyin strukturlarının formalaşmasının pozulmasına səbəb olur, müxtəlif beyin strukturlarının qabığında piramid neyronların bazal dendritlərinin inkişaf və şaxələnməsinə güclü təsir göstərir (8). Toluolla zəhərlənmə insanlarda nevroloji xəstəliklərin yaranmasına və heyvanlarda davranış parametrlərinin pozulmasına səbəb olur (1-2).

Sinir sisteminin toluola yüksək həssaslığı zəhərlənmədən sonra əmələ gələn sərbəst radikalların əsas hədəfi olan sinir hüceyrələrinin membranlarında böyük miqdarda yağ turşuları olması ilə bağlıdır. Sərbəst radikallar zülal və xromatinin sabitliyinin, eləcə də mitoxondridə tənəffüs zəngirinin zədələnməsinə səbəb olur. DNT-nin replikasiyasını, hüceyrə siklinin inkişafını ləngidir, hüceyrə nekrozu və ya apoptoz yolu ilə hüceyrənin ölümünə səbəb olur (5).

Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar əsasında müəyyən edilmişdir ki, narkotiklər kimi inhalantların kəskin təsiri davranış reaksiyalarında dəyişikliklərə səbəb olur, konsentrasiyadan asılı olaraq geri dönə bilən, bəzən də davamlı dəyişikliklərlə nəticələnir (7). Toluolun təsiri nəticəsində baş beyində müxtəlif neyromediatorların səviyyəsində ciddi dəyişikliklərin baş verdiyi artıq təsdiqlənmişdir. Lakin bu ekotoksikantın təsir etdiyi konsentrasiyadan asılı olaraq neyrokimyada regional dəyişikliklər, neyromediatorların mübadiləsinə olan təsirləri az öyrənilib. Bütün yuxarıda

deyilənlərə əsasən toluolun müxtəlif konsentrasiyalarının əsas ləngidici mediator olan qamma-aminyaq turşusuna (QAYT) olan təsir mexanizmini araşdırmaq üçün bu ekotoksikantın müxtəlif konsentrasiyada təsirindən sonra baş beyin strukturlarının mitoxondri fraksiyalarında QAYT mübadiləsində iştirak edən qlutamatdekarboksilaza (QDK) və QAYT-aminotransferaza (QAYT-T) fermentlərinin fəallığı tədqiq edilmişdir.

### **Material və metodlar**

Təcrübələrdə Vistar xəttindən olan adi qidalanma rejimi üzrə vivari şəraitində saxlanılan 3 aylıq ağ siçovullardan istifadə olunmuşdur. Eksperiment heyvanlar aşağıdakı qruplara ayrılmışdır: 1) kontrol qrup; 2) təcrübə qrup. Təcrübə qrup heyvanları da 2 yarımqrupa ayrılmışdır – I yarımqrup toluolun 200 mq/kq dozada qarınboşluğuna yeridilməklə 5 gün təsirinə məruz qalmış heyvanlar və II yarımqrup toluolun 500 mq/kq dozada qarınboşluğuna yeridilməklə 5 gün təsirinə məruz qalmış heyvanlar.

QDK-nın fəallığını təyin etmək üçün İ.A.Sitinski, T.N.Priyatkina və QAYT-T-nin fəallığını təyin etmək üçün isə N.S.Nilova metodundan istifadə edilmişdir. Baş beyin tədqiq etdiyimiz strukturlarının (baş beyin yarımkürələrinin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamus) toxumasından mitoxondri fraksiyaları Chinopoulos C. və b. metodundan istifadə olunaraq ayrılmışdır. Alınan nəticələr statistik araşdırılmışdır.

### **Nəticələr və onların müzakirəsi**

Təcrübələrdə ilkin olaraq kontrol 3 aylıq siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının mitoxondri fraksiyasında QDK və QAYT-T fermentlərinin fəallığı təyin olunmuşdur (cədvəl). Aparılmış təcrübələr əsasında müəyyən olundu ki, bu fermentlərin fəallıqları baş beyin tədqiq olunan strukturlarının mitoxondri fraksiyalarında müxtəlif səviyyələrdədir. Belə ki, 3 aylıq siçovullarda QDK fermentinin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında  $23,48 \pm 1,20$ , beyincikdə  $27,44 \pm 1,34$ , beyin sütununda  $17,55 \pm 0,97$  mkmol QAYT/q.saat olmuşdur. Digər strukturlarla müqayisədə bu fermentin fəallığı hipotalamusun mitoxondri fraksiyasında nisbətən yüksək səviyyədə qeydə alınaraq  $35,83 \pm 1,68$  mkmol QAYT/q.saat təşkil etmişdir. QAYT-T-nin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında  $24,68 \pm 1,39$ , beyincikdə  $25,70 \pm 1,28$ , beyin sütununda  $19,26 \pm 0,89$  mkmol Qlu/q.saat olmuşdur. Hipotalamusda isə bu fermentin fəallığı  $32,14 \pm 1,71$  mkmol Qlu/q.saat təşkil etmişdir. Göründüyü kimi, tədqiq olunan bu fermentin fəallığı da hipotalamusun mitoxondri fraksiyasında daha yüksəkdir.

Toluolun müxtəlif dozalarının xroniki təsirindən (200 və 500 mq/kq, 5 gün) sonra 3 aylıq siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının mitoxondri fraksiyasında QDK (mkmol QAYT/q.saət) və QAYT-T (mkmol Qlu/q.saət) fermentlərinin fəallığının dəyişməsi ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Baş beyin strukturları	Təcrübənin şərti	Göstəricilər	QDK	QAYT-T	QDK/QAYT-T
Baş beyin yarımkürələrinin qabığı	Kontrol	$M \pm m$	23,48±1,20	24,68±1,39	0,95
	Toluol 200 mq/kq	$M \pm m$	28,63±1,34*	21,23±1,34	1,35
		%	122	86	
	Toluol 500 mq/kq	$M \pm m$	30,06±1,47**	19,71±1,16*	1,53
		%	128	80	
		% <sub>1</sub>	105	93	
Beyincik	Kontrol	$M \pm m$	27,44±1,34	25,70±1,28	1,07
	Toluol 200 mq/kq	$M \pm m$	35,07±1,55**	20,28±1,12*	1,73
		%	128	79	
	Toluol 500 mq/kq	$M \pm m$	38,64±1,60** *	17,97±1,09**	2,15
		%	141	70	
		% <sub>1</sub>	110	89	
Beyin sütunu	Kontrol	$M \pm m$	17,55±0,97	19,26±0,89	0,91
	Toluol 200 mq/kq	$M \pm m$	21,57±1,03*	15,98±0,95*	1,35
		%	123	83	
	Toluol 500 mq/kq	$M \pm m$	23,48±0,93**	14,46±0,85**	1,62
		%	134	75	
		% <sub>1</sub>	109	90	
Hipotalamus	Kontrol	$M \pm m$	35,83±1,68	32,14±1,71	1,11
	Toluol 200 mq/kq	$M \pm m$	41,54±1,80*	28,26±1,58	1,47
		%	116	88	
	Toluol 500 mq/kq	$M \pm m$	45,09±1,61**	26,37±1,27*	1,71
		%	126	82	
		% <sub>1</sub>	109	93	

Qeyd: % – Təcrübə ilə kontrol arasında, %<sub>1</sub> - Toluolun 200 mq/kq təsiri ilə toluolun 500 mq/kq təsiri arasında müqayisə, \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Növbəti təcrübələrdə toluolun xroniki təsirindən sonra baş beyin tədqiq olunan strukturlarının mitoxondri fraksiyasında QDK və QAYT-T fermentlərinin fəallığı təyin olunmuşdur. Təcrübələrin nəticələri göstərdi ki, toluolun 200 mq/kq dozada 5 gün təsirindən sonra QDK-nın fəallığı kontrollarla

müqayisədə 3 aylıq siçovulların baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında 22% yüksələrək  $28,63 \pm 1,34$ , beyincikdə 28% yüksələrək  $35,07 \pm 1,55$ , beyin sütununda 23% yüksələrək  $21,57 \pm 1,03$ , hipotalamusda 16% yüksələrək  $41,54 \pm 1,80$  mkmol QAYT/q.saət olur. Müvafiq şəraitdə kontrolla müqayisədə QAYT-T-nin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında 14% aşağı düşərək  $21,23 \pm 1,34$ , beyincikdə 21% aşağı düşərək  $20,28 \pm 1,12$ , beyin sütununda 17% aşağı düşərək  $15,98 \pm 0,95$ , hipotalamusda 12% aşağı düşərək  $28,26 \pm 1,58$  mkmol Qlu/q.saət olur.

Toluolun 500 mq/kq dozada 5 gün təsirindən sonra QDK-nın fəallığı kontrolla müqayisədə 3 aylıq siçovulların baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında 28% yüksələrək  $30,06 \pm 1,47$ , beyincikdə 41% yüksələrək  $38,64 \pm 1,60$ , beyin sütununda 34% yüksələrək  $23,48 \pm 0,93$ , hipotalamusda 26% yüksələrək  $45,09 \pm 1,61$  mkmol QAYT/q.saət olur. Müvafiq şəraitdə kontrolla müqayisədə QAYT-T-nin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında 20% aşağı düşərək  $19,71 \pm 1,16$ , beyincikdə 30% aşağı düşərək  $17,97 \pm 1,09$ , beyin sütununda 25% aşağı düşərək  $14,46 \pm 0,85$ , hipotalamusda 18% aşağı düşərək  $26,37 \pm 1,27$  mkmol Qlu/q.saət olur.

Təcrübələrin nəticələrinə nəzər yetirdikdə, həm toluolun 200 mq/kq dozada, 5 gün təsirindən, həm də 500 mq/kq dozada təsirindən sonra baş beyin tədqiq olunan bütün strukturlarının mitoxondri fraksiyalarında QDK və QAYT-T fermentlərinin fəallığında baş verən dəyişikliklər eyni istiqamətli, lakin müxtəlif səviyyədədir.

Toluolun 500 mq/kq dozada təsirindən sonra QDK fermentinin fəallığı 200 mq/kq dozada təsiri ilə müqayisədə baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında 5%, beyincikdə 10%, beyin sütununda 9%, hipotalamusda 9% yüksək olur. Müvafiq şəraitdə QAYT-T-nin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığının mitoxondri fraksiyasında 7%, beyincikdə 11%, beyin sütununda 10%, hipotalamusda 7% aşağı olur.

Ləngidici mediator QAYT baş beyin bütün strukturlarında yüksək miqdardadır. QAYT QAYT reseptorları ilə əlaqəli ləngiməyə vasitəçilik edir. QAYT interneuronları beyin strukturlarında neyron fəallığının sinxronlaşması və oyanmanın tənzimlənməsində vacib rol oynayır. QAYT toluol üçün hədəf sayılır.

Toluolun neyrobioloji təsiri tam aydın olmasa da, onun etanol kimi, QAYT və Qlu reseptorları vasitəsi ilə təsir göstərdiyi məlumdur. Xroniki olaraq etanolun qəbulu QAYT<sub>A</sub>, N-metil-d-aspartat və alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol propionik reseptorları vasitəsilə təsir edir. Bununla belə, toluol medial prefrontal qabıqda QAYT(A) alfa, NR1, NR2B və GluR2/3 alt tiplərini artırır və qara maddədə QAYT(A) alfa və NR1 alt tiplərini azaldır. Toluolla

zəhərlənmə striatumda QAYT(A) alfa1 alt tiplərində mütləq artımlar meydana gətirmişdir, həmçinin ventral tegmental sahədə bu alt tip azalmışdır. Bu tədqiqatlar göstərir ki, toluol xüsusi olaraq QAYT- və Qluergik reseptor alttıplərinin səviyyələrini strukturdan asılı olaraq seçici şəkildə dəyişir (10).

QAYTA və QAYTB reseptorlarının uyğun olaraq aqonistləri olan baklofen (1, 3 və 5 mq/kg, əzələdaxilinə) və 4,5,6,7- tetrahiroizoksiazol[ 5,4-c] piridin-3-olun (5, 10 və 15 mg/kg, əzələ daxilinə) yeridilməsi toluolun 30 dəqiqəlik 1000 ppm təsiri nəticəsində yaranan nistaqımın qarşısını alır (9). Bu nəticələr QAYT reseptorlarının toluolun bəzi təsirlərini blokada etdiyini göstərir. Toluolun 3000 ppm 30 dəqiqəlik təsirinin qamma-vinil QAYT-ın 150 mq/kg, qarınboşluğuna yeridilməklə blokadası toluolun təsirində QAYT sisteminin rolunu göstərmişdir (6).

Nəticələrdən göründüyü kimi, toluolun təsirindən sonra təyin olunan fermentlərin fəallığında digər strukturlarla müqayisədə beyinciyin mitoxondri fraksiyasında baş verən dəyişikliklər daha yüksək səviyyədə olmuşdur. Digər strukturlarda isə tendensiya müşahidə olunsada, bəzən  $p > 0,05$  olmuşdur. Beyincikdə toluolun təsirindən sonra neyrotransmitterlərin səviyyəsində baş verən əsaslı dəyişikliklər davranış reaksiyalarında özünü göstərir (4).

QAYT-ın sintezində iştirak edən QDK fermentinin fəallığının toluolun müxtəlif dozalarının xroniki təsirindən sonra 3 aylıq siçovulların baş beyininin tədqiq olunan bütün strukturlarının mitoxondri fraksiyasında kontrolla müqayisədə yüksəlməsi və eyni zamanda bu aminturşunun parçalanmasında iştirak edən QAYT-T fermentinin fəallığının isə əksinə olaraq aşağı düşməsi nəticəsində QDK/QAYT-T nisbəti kontrolla müqayisədə konsentrasiyadan asılı olaraq nəzərə çarpacaq dərəcədə yüksələ bilər (cədvəl).

Güman etmək olar ki, toluol bu fermentlərin fəal mərkəzi olan piridoksal-5-fosfata təsir etməklə QDK və QAYT-T fermentlərinin fəallığını dəyişə bilər. Aldığımız nəticələrdə toluolun QAYT mübadiləsində iştirak edən fermentlərin fəallığına olan təsiri bu aminturşunun miqdarının dəyişməsinə açıqlayır.

## ƏDƏBİYYAT

1. Сванидзе И.К., Мусеридзе Д.П., Дидимова Е.В. и др. Коррекция изменений, вызванных толуолом в корковых и подкорковых структурах головного мозга белых крыс // Известия РАН, Серия биологическая, 2007, №3, pp.325-328
2. Aydin K., Kirkan S., Sarwar S. et al. Smaller gray matter volumes in frontal and parietal cortices of solvent abusers correlated with cognitive deficits // Am. J. Neuroradiol., 2009, №30, pp.1922-1928
3. Chan M.H, Tang Yu-Chi, Chien Te-H, Chen H-H. Toluene Exposure during the Brain Growth Spurt Reduced Behavioral Responses to Nicotine in Young Adult

- Rats: A Potential Role for Nicotinic Acetylcholine Receptors in Fetal Solvent Syndrome // *Toxicological Sciences*, 2008, v.101, №2, pp.286-293
4. *Eisenberg D.P.* Neurotoxicity and Mechanism of Toluene Abuse // *J. Biol. Med.*, 2003, v.19, pp.150-159
  5. *El-Nabi Kamel M.A., Shehata M.* Effect of toluene exposure on the antioxidant status and apoptotic pathway in organs of the rat // *Br J Biomed Sci.*, 2008, v.65, №2, pp.75-79
  6. *Lee D.E., Schiffer W.K., Dewey S.L.* Gamma-vinyl GABA (vigabatrin) blocks the expression of toluene-induced conditioned place preference (CPP) // *Synapse*, 2004, v.54, №3, pp.183-185
  7. *Perrine S.A., O'Leary-Moore S.K., Galloway M.P. et al.* Binge toluene exposure alters glutamate, glutamine and GABA in the adolescent rat brain as measured by proton magnetic resonance spectroscopy // *Drug and alcohol dependence*, 2011, v.115, №1-2, pp.101-106
  8. *Reiter R.J. Manchester L.C., Dun-Xian Tan.* Free Radical Mechanisms and Melatonin Protection // *Curr Neuropharmacol.*, 2010, v.8, №3, pp.194-210
  9. *Tham R., Larsby B., Eriksson B., Niklasson M.* The effect of toluene on the vestibulo- and opto-oculomotor system in rats, pretreated with GABAergic drugs // *Neurotoxicol Teratol*, 1990, v.12, №4, p.307-311
  10. *Williams J.M., Stafford D., Steketee J.D.* Effects of repeated inhalation of toluene on ionotropic GABAA and glutamate receptor subunit levels in rat brain // *Neurochem Int.* 2005, v.46, №1, pp.1-10