

UOT 612

**K.İ.İbrahimova**  
*Azərbaycan Dövlət Pedaqoji Universiteti*  
*konul.ibragimova.79@mail.ru*

## **PRENATAL ONTOGENEZİN DÖL DÖVRÜNDƏ ACLIĞIN 1 AYLIQ SİÇOVULLARIN BAŞ BEYNİN MÜXTƏLİF STRUKTURLARINDA QAYT MÜBADİLƏSİNƏ TƏSİRİ**

**Açar sözlər:** *gamma-aminyağ turşusu, qlutamin turşusu, asparagin turşusu, qlutamatdekarboksilaza, QAYT-aminotransferaza, qida deprivasiyası, aclıq*

İşin məqsədi prenatal ontogenezin döl dövründə aclığa məruz qalmış 1 aylıq siçovulların baş beyninin müxtəlif strukturlarının toxumasında QAYT, Qlu və Asp-in miqdarını, QDK və QAYT-T-nin fəallığını təyin etməkdən ibarət idi.

Döl dövründə qida deprivasiyasına məruz qalmış 1 aylıq siçovulların öyrənilən baş beyin strukturlarında QAYT-in miqdarı kontrol ilə müqayisədə çox, sərbəst Qlu və Asp-in miqdarı az olur. QDK fermentinin fəallığı göstərilmiş şəraitdə MSS-nin müxtəlif strukturlarında kontrol ilə müqayisədə yüksəlir. Bu zaman QAYT-T-nin fəallığı QDK-nın fəallığından fərqli olaraq kontrolla müqayisədə, əksinə, azalır.

**К.И.Ибрагимова**

## **ВЛИЯНИЕ ГОЛОДАНИЯ В ПЛОДНЫЙ ПЕРИОД ПРЕНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА НА ОБМЕН ГАМК В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МЕСЯЧНЫХ КРЫС**

**Ключевые слова:** *гамма-аминомасляная кислота, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, глутаматдекарбоксилаза, ГАМК-аминотрансфераза, пищевая депривация, голодание*

Целью данной работы было определение содержания ГАМК, Глу и Асп, активность ГДК и ГАМК-Т в тканях различных структурах головного мозга у месячных крыс, подвергнутых голоданию в плодный период пренатального онтогенеза.

В изучаемых структурах головного мозга у месячных крыс, перенесших пищевую депривацию в плодном периоде, содержание ГАМК по сравнению с контролем увеличивается, содержание свободного Глу и Асп уменьшается. Активность фермента ГДК в указанных условиях в различных структурах ЦНС по сравнению с контролем повышается. При этом активность ГАМК-Т по сравнению с контролем в отличие от активности ГДК, наоборот, понижается.

*K.I.Ibrahimova*

**EFFECT OF STARVATION DURING FETAL PERIOD OF  
PRENATAL ONTOGENESIS ON EXCHANGE GABA IN DIFFERENT BRAIN  
STRUCTURES OF MONTHLY RATS**

**Keywords:** *gamma-aminobutyric acid, glutamine acid, aspartic acid, glutamate acid decarboxylase, GABA aminotransferase, food deprivation, starvation*

The aim of this study was to determine content of GABA, Glu and Asp, activity of the GAD and GABA-T in the tissues of different brain structures of monthly rat subjected to starvation during fetal period of prenatal ontogenesis.

In studied brain structures of monthly rat subjected to food deprivation during fetal period the GABA content is increases, the content of free Glu and Asp are decreases comparison with control. The GAD activity in this condition was increased compared to control. In this case, the GABA-T activity unlike GAD activity was reduced compared to control.

Qidalanmaya nəzarət edən beynin müxtəlif strukturlarında qamma-aminyağ turşusu (QAYT) mövcuddur. QAYT qida qəbulunun modulyasiyası üçün hipotalamusdan fərqli strukturlarda da fəaliyyət göstərə bilər (6).

Ekstremal şəraitlərdə orqanizm və onun sistemlərinin normal fəaliyyət göstərməsi üçün adaptasiya prosesləri enerji təminatının əsasında durur. Aclıq zamanı endogen qidalanmaya adaptasiya proseslərində iştirak edən müxtəlif fermentlərin fəallığında əsaslı dəyişikliklər baş verir.

Qida deprivasiyası ananın orqanizmində QAYT mübadiləsində ciddi dəyişikliklərə səbəb olaraq bu mübadiləni intensivləşdirir (2). Müəyyən edilmişdir ki, aqouti əlaqəli zülal (AqƏZ) neyronlarından azad olan QAYT enerji balansının tənzimində zəruri rola malikdir (9).

Fermentlər, reseptorlar və nəqliyyat sistemləri daxil olmaqla neurotransmitter sistemlərinin əksəriyyəti beynin formalaşmasının prenatal dövründə inkişaf edir (7).

Bütün yuxarıdakılara əsasən prenatal inkişafın döl dövründə aclığa məruz qalmış orqanizmdə QAYT-in, eyni zamanda oyandırıcı mediatorlar olan qlutamat (Qlu) və aspartatın (Asp) miqdarının, qlutamatdekarboksilaza (QDK) və QAYT-aminotransferaza (QAYT-T) fermentlərinin fəallığının dəyişməsinə öyrənməyi qarşımaza məqsəd qoyduq.

**Material və metodlar**

Təcrübələrdə adi qidalanma rejimi üzrə vivari şəraitində saxlanılan 6 aylıq ağ siçovullardan istifadə olunmuşdur. Erkək və dişi siçovullar cütləşdirildikdən sonra dişi siçovullar 2 qrupa ayrılmışdır. Birinci qrupa kontrol heyvanlar, ikinci qrupa isə cütləşdirildikdən sonra aclığa məruz qalmış heyvanlar aid edilmişdir.

Hər iki qrup heyvanlardan alınan 1 aylıq balalar dekapitasiya olunaraq baş beyin müxtəlif strukturlarının (baş beyin yarımkürələrinin qabığı, beyincik, beyin sütunu, hipotalamus) toxumasında QAYT, Qlu və Asp-ın miqdarı təyin edilmişdir. Aminturşular Dozenin elektroforez metodu əsasında təyin olunmuşdur. QDK-nın fəallığını təyin etmək üçün İ.A.Sitinski, T.N.Priyatkina metodundan, QAYT-T-nin fəallığının təyin olunmasında N.S.Nilova metodundan istifadə olunmuşdur. Alınan dəlillər statistik araşdırılmışdır.

### Nəticələr və onların müzakirəsi

Apardığımız təcrübələrin nəticələri göstərdi ki, 1 aylıq kontrol siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının toxumasında bu aminturşuların miqdarı fərqlidir. QAYT-ın miqdarı baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında  $2,12 \pm 0,06$ , beyincikdə  $1,97 \pm 0,07$ , beyin sütununda  $1,68 \pm 0,05$ , hipotalamusda  $2,45 \pm 0,08$  mkmol/q təşkil etmişdir. 1 aylıq siçovullarda Qlu-nun miqdarı baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında  $4,29 \pm 0,14$ , beyincikdə  $4,58 \pm 0,10$ , beyin sütununda  $4,71 \pm 0,13$ , hipotalamusda  $5,09 \pm 0,17$  mkmol/q olmuşdur. 1 aylıq siçovullarda Asp-ın miqdarı baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında  $2,72 \pm 0,08$ , beyincikdə  $2,59 \pm 0,06$ , beyin sütununda  $2,26 \pm 0,06$ , hipotalamusda  $3,15 \pm 0,08$  mkmol/q hesablanmışdır (cədvəl 1).

Döl dövründə aclığa məruz qaldıqdan sonra doğulmuş 1 aylıq siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının toxumasında QAYT-ın miqdarı kontrolla müqayisədə çox olur. Döl dövründə aclığa məruz qalmış 1 aylıq siçovullarda QAYT-ın miqdarı kontrolla müqayisədə baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında 16%, beyincikdə 19%, beyin sütununda 28%, hipotalamusda 34% artaraq uyğun olaraq  $2,46 \pm 0,07$ ,  $2,34 \pm 0,05$ ,  $2,15 \pm 0,07$ ,  $3,28 \pm 0,11$  mkmol/q hesablanmışdır.

Cədvəl 1

Döl dövründə aclığa məruz qalmış 1 aylıq siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının toxumasında QAYT, Qlu və Asp-ın miqdarının (mkmol/q) dəyişməsi ( $M \pm m$ ,  $n=5$ ).

Beyin strukturları	Təcrübənin şərti	Göstəricilər	QAYT	Qlu	Asp
Baş beyin yarımkürələrinin qabığı	Kontrol	$M \pm m$	$2,12 \pm 0,06$	$4,29 \pm 0,14$	$2,72 \pm 0,08$
	Təcrübə	$M \pm m$	$2,46 \pm 0,07^{**}$	$3,65 \pm 0,10^{**}$	$2,37 \pm 0,07^*$
		%	116	85	87
Beyincik	Kontrol	$M \pm m$	$1,97 \pm 0,07$	$4,58 \pm 0,10$	$2,59 \pm 0,06$
	Təcrübə	$M \pm m$	$2,34 \pm 0,05^{**}$	$4,03 \pm 0,13^{**}$	$2,31 \pm 0,08^*$
		%	119	88	89
Beyin sütunu	Kontrol	$M \pm m$	$1,68 \pm 0,05$	$4,71 \pm 0,13$	$2,26 \pm 0,06$

	Təcrübə	M±m	2,15±0,07***	3,67±0,09***	1,70±0,07***
		%	128	78	75
Hipotalamus	Kontrol	M±m	2,45±0,08	5,09±0,17	3,15±0,08
	Təcrübə	M±m	3,28±0,11***	3,77±0,12***	2,24±0,06***
		%	134	74	71

- p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

Müvafiq şəraitdə Qlu-nun miqdarı baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında kontrolla müqayisədə 15%, beyincikdə 12%, beyin sütununda 22%, hipotalamusda 26% azalaraq ardıcılıqla 3,65±0,10, 4,03±0,13, 3,67±0,09, 3,77±0,12 mkmol/q təşkil edir. Döl dövründə keçirilmiş aclıq nəticəsində Asp-ın miqdarı 1 aylıq siçovulların baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında 13%, beyincikdə 11%, beyin sütununda 25%, hipotalamusda 29% azalaraq uyğun ardıcılıqla 2,37±0,07, 2,31±0,08, 1,70±0,07, 2,24±0,06 mkmol/q olmuşdur.

Növbəti təcrübələrdə həm kontrol, həm də orqanogenez dövründə aclığa məruz qalmış 3 aylıq siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının toxumasında QDK və QAYT-T fermentlərinin fəallığı müəyyən olunmuşdur.

Təcrübələrin nəticələri göstərdi ki, QDK-nın fəallığı 1 aylıq kontrol siçovulların baş beyin yarımkürələrinin qabığında 54,48±1,76, beyincikdə 65,40±2,21, beyin sütununda 42,13±1,50, hipotalamusda 81,70±2,14 mkmol QAYT/q·saat, QAYT-T fermentinin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığında 53,38±1,82, beyincikdə 61,67±1,54, beyin sütununda 50,09±1,27, hipotalamusda 72,55±1,70 mkmol Qlu/q·saat olmuşdur (cədvəl 2).

Cədvəl 2

Döl dövründə aclığa məruz qalmış 1 aylıq siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının toxumasında QDK (mkmol QAYT/q·saat) və QAYT-T (mkmol Qlu/q·saat) fermentlərinin fəallığının dəyişməsi (M±m, n=5).

Beyin strukturları	Təcrübənin şərti	Göstər icilər	QDK	QAYT-T
Baş beyin yarımkürələrinin qabığı	Kontrol	M±m	54,48±1,76	53,38±1,82
	Təcrübə	M±m	62,69±2,18*	49,65±1,34
		%	115	93
Beyincik	Kontrol	M±m	65,40±2,21	61,67±1,54
	Təcrübə	M±m	77,13±2,47**	55,50±1,40*
		%	118	90
Beyin sütunu	Kontrol	M±m	42,13±1,50	50,09±1,27
	Təcrübə	M±m	52,66±2,16**	41,06±1,40**
		%	125	82
Hipotalamus	Kontrol	M±m	81,70±2,14	72,55±1,70

	Təcrübə	M±m	114,38±3,08***	54,41±1,48***
		%	140	75

- p<0,05; \*\* - p<0,01; \*\*\* - p<0,001.

Döl dövründə qida deprivasiyasına məruz qalmış 1 aylıq siçovulların baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında QDK-nın fəallığı kontrollu müqayisədə 15%, beyincikdə 18%, beyin sütununda 25%, hipotalamusda 40% yüksələrək uyğun olaraq 62,69±2,18, 77,13±2,47, 52,66±2,16 və 114,38±3,08 mkmol QAYT/q-saat olmuşdur. Müvafiq şəraitdə QAYT-T-nin fəallığı baş beyin yarımkürələrinin qabığının toxumasında 7%, beyincikdə 10%, beyin sütununda 18%, hipotalamusda 25% azalmış və uyğun olaraq 49,65±1,34, 55,50±1,40, 41,06±1,40 və 54,41±1,48 mkmol Qlu/q-saat təşkil edir.

Tədqiqatda orqanizmin qida maddələrinin qan şəkəri ilə beynə çatdığı və hipotalamusda qlükozanın hiss olduğu göstərilir (10). Beynin ventromedial hipotalamus (VMH) sahəsində qlükozanın çox olması qida qəbulunu azaltmağa, onun deprivasiyası hiperfaqiyyətə səbəb olur. Qlükozanın VMH-da sərbəstliyi ləngidici neyrotransmitter QAYT-ın səviyyəsinin yüksəlməsi ilə müşayiət olunur. Bu nəticə QAYT və VMH-da qlükoza arasında funksional əlaqənin mövcud olduğunu göstərir.

Qlükoza və QAYT arasında əlaqənin nəticəsində QAYT və ya muskimolun QAYT<sub>A</sub> aqonistinin VMH-a yeridilməsi qidalanma qəbulunu stimullaşdırır, lateral hipotalamus (LH) yeridilməsi isə qida qəbuluna maneə törədir. QAYT<sub>A</sub> antaqonistlərinin dərialtı və yaxud VMH-a inyeksiyası qlükozanın sərbəstliyi ilə əlaqədar qida qəbuluna maneə törədir, bu preparatların LH-a tətbiqi isə qida qəbulunu modullaşdırır. İnsulin və yaxud 2-dezoksi-D-qlükoza (2-DQ) VMH-da QAYT-ın sintezində iştirak edən QDK fermentinin fəallığının yüksəlməsinə səbəb olaraq qida qəbulunun yüksəlməsi ilə müşayiət olunur (8).

QAYTergik neyronların hipotalamusun müxtəlif sahələrində mövcudluğu və onların qida qəbuluna müsbət təsiri tədqiqatlarda sübut olunmuşdur (9).

Postnatal ontogenezin erkən mərhələsində zülal defisiti neyron çıxıntılarının böyüməsinin yavaşmasına, sinaptik əlaqələrin yetişmə və formalaşmasının gecikməsinə, beynin mielinləşməsinin pozulmasına, eləcə də hipotalamus-hipofiz sisteminin fəaliyyətinin zəif olmasına səbəb olur.

Bütün qida maddələri qlial hüceyrələri və neyronların inkişafı və böyüməsi üçün vacibdir, onlardan bəziləri isə prenatal inkişaf dövründə beyində davranış adaptasiyasına, neyro idrak proseslərə cəlb olunur. Beyin strukturlarında ananın qida maddələrinin qəbulunda defisit hamiləliyin başlanğıcında hüceyrə proliferasiyasına, eləcə də hüceyrə sayına təsir göstərir.

Sinaptogenez və dendrit şaxələnməsi daxil olmaqla neyronda sonraki çatışmazlıqlara səbəb olur (3).

Maddələr mübadiləsinin normal gedişi və onun tənzimi yolları çoxsaylı amillərlə, o cümlədən orqanizmə daxil olan qida komponentləri ilə təyin olunur. Qidalanma amili canlı orqanizmin həyat fəaliyyətini təmin edən ümumi bioloji amillərdən biridir. Vaxtsız və natamam qidalanma, qidanın zülal və kalori çatışmazlığı, uzunmüddətli qida deprivasiyası endogen qida resurslarının tükənməsinə vəs ilə olur və aclıq hissinə səbəb olur.

Qlu və QAYT hipotalamusda sinaptik ötürülmədə dominantdırlar və onların reseptorlarının aqonistlərinin hipotalamus nüvəsinə yeridilməsi qidalanmanı stimullaşdırır. Siçanların hipotalamusunda qida deprivasiyası zamanı iştahanın artması laktatın istifadəsini stimullaşdırır. Bundan başqa ac siçanlarda hipotalamusda (2-13C)QAYT yüksəlir. Bu əsas hipotalamik nüvələrdə iştahanı tənzimləyən QAYTergik neyronların mövcudluğu ilə izah olunur (8).

Son illərdə QAYT-ın iştahanın tənzimlənməsində stimullaşdırıcı rolu, hipotalamusun tənzimlənməsində qidalanma davranışını idarə etməsi sübut olunmuşdur. QAYT<sub>A</sub> reseptorlarının aqonistinin muskimol intraserebroventrikulyar (i.s.v.) yeridilməsi tox donuzların qidalanmasını stimullaşdırır, xüsusi QAYT<sub>A</sub> reseptorlarının antaqonisti bikukullin tərəfindən blokadası baş verir. Bundan başqa QAYT<sub>A</sub> reseptorların aqonistlərindən baklofenin yeridilməsi tox donuzlarda qida tələbatının yüksəlməsinə səbəb olur (8).

Bundan əlavə ac siçanlarda hipotalamik (2-13 C) QAYT-ın artması iştahada rol oynayan əsas hipotalamik nüvədə QAYTergik neyronların mövcudluğu ilə əlaqəlidir. (2-13 C) QAYT-ın konsentrasiyasının artması onun sintezinin artması, ya da parçalanmasının azalması hesabına ola bilər. QAYT-ın sintezinin potensial artması Qlu-qlutamin-QAYT siklinin fəallığının yüksəlməsi ilə əlaqəlidir, çünki Qlu və qlutamin QAYT-ın əsas sələfləri hesab olunur (8).

Qlükoza mübadiləsi və QAYT sərbəstliyi arasında funksional əlaqə sayəsində MSS-də QAYT bir translasyon mexanizm kimi qidalanmanı dayandırmaq üçün mübadilə vəziyyəti və neyron siqnalları arasında fəaliyyət göstərə bilər (5).

Aldığımız nəticələr göstərir ki, prenatal inkişafın döl dövründə qida deprivasiyası QAYT və Qlu arasında balansın pozulmasına səbəb olur. QAYT stress məhdudlaşdırıcı sistemlərdən biri olaraq müvafiq şəraitə uyğunlaşmanı fəallaşdırır (1).

Ananın distress təsir yollarından biri ananın hipotalamus-hipofiz-böyrəküstü sistemin (HHBS) fəallaşması ilə əlaqəli ananın qida maddələrinin parçalanmasına təsir edir. Ananın stressi ciftin fəaliyyətinə təsir edir, 11βHSD-

2 fermenti kortizolun ciftdən keçməsinə maneə törədir. Ciftin fəaliyyətinin pozulması kortizolun keçməsinə səbəb olur (4).

Ananın qidalanması dölün sağlamlığında əhəmiyyətli rol oynayır və bətdaxili inkişafın məhdudlaşması sağlamlıq üçün böyük təhlükə yaradır. Cift anadan fetusa qida və tənəffüs qazlarını ötürən orqandır. Dölün böyüməsi ciftin nəqliyyat funksiyasından asılı olaraq ananın qidalanması və endokrin mühitlə müəyyən edilir. Qlükoza daşıyıcı, zülal və neytral aminturşu daşıyıcıları qida maddələrinin əhəmiyyətli daşıyıcıları olaraq qəbul edildi; qida qəbulunu və fetus inkişafını tənzimləyir.

Postnatal ontogenezdə olduğu kimi, prenatal ontogenezdə də MSS-də QAYT-ın əhəmiyyətli rolu mövcuddur. Bu baxımdan prenatal ontogenezin müxtəlif mərhələlərində qida deprivasiyasının təsiri baş beyin strukturlarında QAYT mübadiləsində ciddi dəyişiklərə səbəb olaraq davamlı ola bilər. QAYT MSS-nin bir çox xəstəliklərinin patogenezdə mühüm rol oynayır. Bu nəticələrə əsasən demək olar ki, prenatal qida deprivasiyasının təsiri nəticəsində MSS-də QAYT mübadiləsi pozularaq MSS-nin xəstəliklərinin yaranmasına səbəb ola bilər.

#### ƏDƏBİYYAT

1. *Мартюшев-Поклад А.В., Воронина Т.А.* Стресс-лимитирующие системы и нейрональная пластичность в патогенезе психических и неврологических расстройств // *Обзоры по клинической лекарственной терапии*, 2003, Т.2, №4, с.15-25
2. *Трофимова Л.К., Суворова И.А., Маслова М.В. и др.* Влияние однократного иммобилизационного стресса на метаболизм ГАМК и поведение беременных и небеременных самок крыс в раннем постстрессорном периоде // *Нейрохимия*, 2009, Т.26, №3, с.220-224
3. *Georgieff M.K.* Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and measurement // *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007, v.85, №2, pp.614-620
4. *Glover V.* Annual Research Review: Prenatal stress and the origins of psychopathology: an evolutionary perspective // *J. Child Psychol. Psychiatry*, 2011, v.52, №4, pp.356-367
5. *Mifiano F.J., Peinado J.M., Myers R.D.* Profile of NE, DA and 5-HT activity shifts in medial hypothalamus perfused by 2-DG and insulin in the satiated or fasted rat // *Brain Res. Bull.*, 1989, v.22, pp.695-704
6. *O'Connor L.H., McEwen B.S.* Autoradiographic localization of GABA-regulated chloride ionophore binding sites using [3H]t-butylbicycloorthobenzoate // *Eur. J. Pharmacol.*, 1986, 120, pp.141-142
7. *Salazar P., Velasco-Velazquez M.A., Velasco I.* GABA effects during neuronal differentiation of stem cells // *Neurochem. Res.*, 2008, v.33, pp.1546-1557

8. *Teresa C. Delgado* Glutamate and GABA in appetite regulation //Frontiers in Endocrinology, 2013 doi: 10.3389/fendo.2013.00103
9. *Tong Q., Ye C.P., Jones J.E. et al.* Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance // Nat. Neurosci, 2008, v.11, pp.998-1000
10. *Zhu W., Czyzyk D., Paranjape S.A. et al.* Glucose prevents the fall in entromedial hypothalamic GABA that is required for full activation of glucose counterregulatory responses during hypoglycemia // Am J. Physiol Endocrinol. Metab., 2010, v.298, pp.971-977