

UOT 613.81+612.822.2+547.466.33

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

PRENATAL DÖVRDƏ ALKOQOLUN MƏRKƏZİ SINİR SİSTEMİNİN STRUKTURLARINDA NEYROTRANSMİTTERLƏRİN MİQDARINA TƏSİRİ

Açar sözlər: *qamma-aminyaq turşusu, qlutamat, aspartat, alkoqol*

Məməlilərdə prenatal dövrdə orqanizmin etanolla zəhərlənməsi ekstremal amillərdən biridir. Alkoqol canlı orqanizmin bütün sistemlərinə çoxşaxəli təsir göstərir. Beyin etanolu oksidləşdirə bilmir və ya bu xüsusiyyət çox az ifadə edilir. Etanol hamiləliyin vaxtından asılı olmayaraq qan-cift maneəni asanlıqla keçir. Alkoqol intoksikasiyasının əlamətlərinin formalaşmasında etanolun təsiri altında baş beyin neyromediatorlarının funksiyasında baş verən dəyişikliklər xüsusi yer tutur.

Məqalədə etanol ilə bətdaxili xroniki intoksikasiyanın biraylıq dovşanların mərkəzi sinir sisteminin (MSS) müxtəlif strukturlarında neyrotransmitterlərin miqdarına təsiri haqqında eksperimental məlumatlar təqdim olunur. Müəyyən edilmişdir ki, dovşanlarda bətdaxili xroniki intoksikasiya şəraitində MSS-nin tədqiq edilən strukturlarında qamma-aminyaq turşusunun miqdarı artır, sərbəst qlutamat və aspartatın miqdarı azalır.

И.А.Мамедова

ПРЕНАТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ НА КОЛИЧЕСТВО НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В СТРУКТУРАХ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Ключевые слова: *гамма-аминомасляная кислота, глутамат, аспарат, алкоголь.*

Этанольная интоксикация организма относится к одному из экстремальных факторов внутриутробного периода у млекопитающих. Алкоголь оказывает многостороннее воздействие на все системы живого организма. Мозг не способен окислять этанол, или эта особенность выражена весьма незначительно. Этанол, независимо от сроков беременности, быстро переходит через гемато-плацентарный барьер. Одно из важнейших мест в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают изменения под влиянием этанола функционирования нейромедиаторов головного мозга.

В работе представлены экспериментальные данные о влиянии внутриутробной хронической интоксикации этанолом на количество нейротрансмиттеров в

различных структурах центральной нервной системы (ЦНС) месячных кроликов. Выявлено, что в исследуемых структурах ЦНС у кроликов в условиях внутриутробной хронической интоксикации происходит увеличение гамма-аминомасляная кислота и уменьшение свободных глутамат и аспартат.

I.A.Mammadova

PRENATAL EXPOSURE TO ALCOHOL ON THE CONTENT NEUROTRANSMITTERS IN CENTRAL NERVOUS SYSTEM STRUCTURES

Keywords: *gamma-aminobutyric acid, glutamate, aspartate, alcohol*

Ethanol intoxication of the body is one of the extreme factors of the prenatal period in mammals. As you know, alcohol has a multifaceted effect on all systems of a living organism. The brain is not able to oxidize ethanol, or this feature is expressed very slightly. Ethanol, regardless of the timing of pregnancy, quickly crosses the blood-placental barrier. One of the most important places in the formation of signs of alcohol intoxication is occupied by changes in the functioning of brain neurotransmitters under the influence of ethanol.

The paper presents experimental data on the effect of intrauterine chronic ethanol intoxication on the content neurotransmitters in the different central nervous system (CNS) structures of the month old rabbits. It was revealed that the gamma-aminobutyric acid was increased and free glutamate and aspartate were decreased in the studied structures CNS of the rabbits exposed to intrauterine chronic ethanol intoxication.

Giriş

Cift dölün immunobioloji müdafiəsinin tərkib hissəsidir, həmçinin dölün orqanizmini mənfi xarici amillərdən (zəhərli maddələr, müəyyən dərmanlar, mikroorqanizmlər və s.) qorumaq qabiliyyətinə malikdir. Bununla belə, bir sıra zərərli maddələr, o cümlədən alkoqol üçün ciftin maneə funksiyası kifayət deyildir. Həm spirtin özü, həm də onun parçalanma məhsulları, məsələn, asetaldehid dölə zərərli təsir göstərir. Etanol ciftin və göbək ciyəsinin vazospazmına gətirib çıxarır, dölə oksigen və qida maddələrinin çatdırılmasını pozur. Asetaldehid embrionun hüceyrələrinə mənfi təsir göstərir, genetik materialı dəyişdirərək müxtəlif deformasiyalara səbəb olur [10].

Alkoqol inkişaf etməkdə olan dölün beyinində vaskulogeneza və angiogeneza mənfi təsir göstərir və fetal alkoqol spektri pozulmaları ilə nəticələnir. Qan axınının paylanması tənzimləyən beyin arteriollarının normal reaktivliyi prenatal ontogenezdə alkoqolun təsiri nəticəsində pozulur [3].

Ananın alkoqol qəbulunun zərərli təsirlərinin forması və intensivliyi spirtin dozəsindən, vaxtından, ardıcılığından və alkoqol qəbulunun davamlılığından asılıdır. Bu istiqamətdə aparılan bütün tədqiqatlar göstərir ki, spirt dölün inkişafına zərərli təsir göstərir. Bununla belə, dölün beyini ən çox təsirə məruz qalan orqandır.

Ananın spirt istehlakı nəticəsində döldə, xüsusən beynində struktur və funksional anomaliyalar baş verir. Hamiləlik dövründə spirt döldə beyinin inkişafını ləngidir [7]. Bu səbəbdən bu istiqamətdə aparılan tədqiqatların əksəriyyəti sinir hüceyrələri üzərində cəmlənmişdir.

Etanol enerji mübadiləsinə, genomun funksional vəziyyətinə, plastik proseslərə, bioloji proseslərə, bioloji membranlara və neurotransmitter sistemlərinə təsir edir. Sonuncu aspekt aşağıdakı səbəblərə görə vacib görünür. Birincisi, alkoqolun təsirinə uzun müddət məruz qalma zamanı neurotransmitter sistemlərinin funksional vəziyyətində pozulmalar müxtəlif növ davranış kənarəçıxmalarını formalaşdırır. İkincisi, beyin neurotransmitter sistemlərinin struktur və funksional pozulmaları etanola qarşı dözümlülük/sensibilizasiya mexanizmlərinin mühüm elementləridir [4].

Yuxarıda deyilənlərə əsasən prenatal ontogenезin orqanogenез dövründə etanolun xroniki təsiri nəticəsində biraylıq dovşanların baş beyin strukturlarında neurotransmitterlərin (QAYT, qlutamat və aspartatın) səviyyəsində baş verən dəyişiklikləri öyrənməyi qarşımıza məqsəd qoyduq.

Material və metodlar

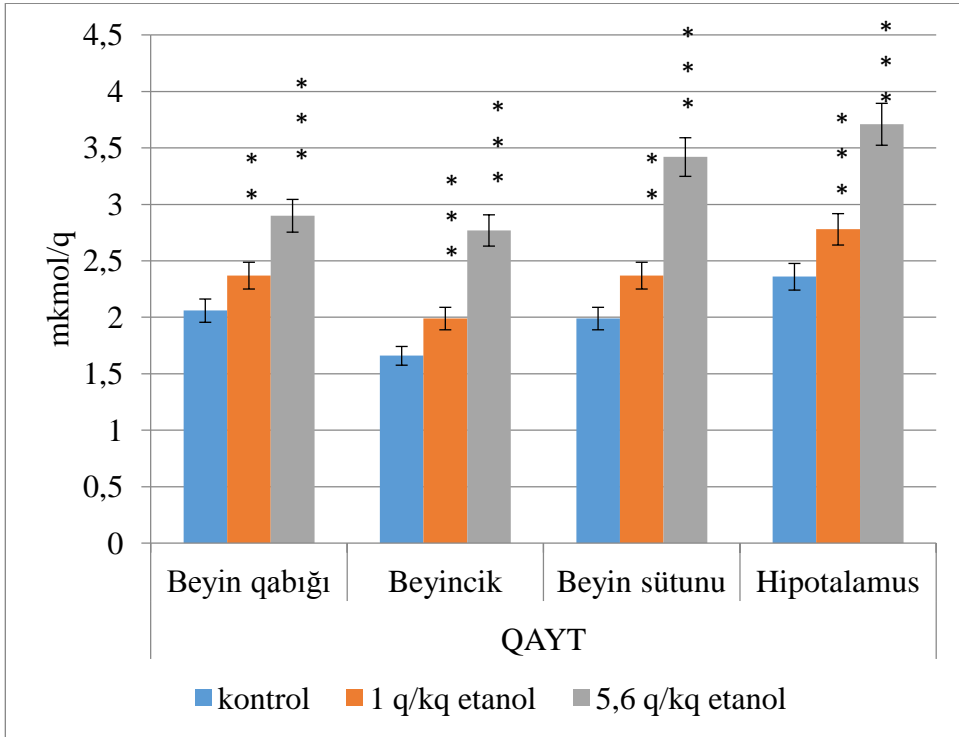
Təcrübələr laboratoriya şəraitində saxlanılan cütləşdirilən ana dovşanlardan alınmış biraylıq dovşanlar üzərində aparılmışdır. Mayalanmanın getməsi (vaginal yaxma hazırlamaqla) nəzarətdə saxlanmışdır. Təcrübədə boğaz heyvanlar 3 qrupa ayrılmışdır. I qrup – kontrol dovşanlar; II qrup (təcrübə 1) – 1 q/kq dozada; III qrup (təcrübə 2) – 5,6 q/kq dozada etanolun təsirinə məruz qalmış dovşanlar. Etanol orqanogenез dövründə ana dovşanların qarınboşluğuna yeridilmişdir. Tədqiqatlarda boğaz dovşanlardan alınmış biraylıq 12 baladan istifadə olunmuşdur.

Heyvanların başları beynəlxalq konvensiyanı nəzərə alaraq uretan narkozu altında kəsilmiş, beyinlər kəllə qutusunda çıxarılaraq buzun üzərində olan Petri kasalarına qoyulmuşdur və baş beyin strukturlara (beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamus) ayrılmışdır. Bütün eksperimentlərdə beyin müxtəlif strukturlarında QAYT, qlutamat və aspartatın miqdarı təyin edilmişdir. Neurotransmitterlər kağızda yüksək gərginlikli elektroforez üsulu əsasında Roberts E., Frankel S. metodu ilə təyin olunmuşdur. Alınan dəlillər statistik araşdırılmışdır.

Nəticələr və onların müzakirəsi

Təcrübələr əsasında müəyyən edilmişdir ki, 1 q/kq dozada etanolun təsirinə orqanogenез dövründə məruz qalmış biraylıq dovşanların baş beyin strukturlarında neurotransmitterlərin səviyyəsində dəyişikliklər baş verir. QAYT, qlutamat və aspartatın miqdarında əsaslı dəyişikliklər baş verərək kontrollu müqayisədə bütün tədqiq olunan strukturlarda etibarlı olmuşdur. QAYT-in miqdarı beyin qabığında 15% artaraq $2,37 \pm 0,058$ mkmol/q olmuşdur (şəkil 1). Beyincikdə bu neurotransmitterin miqdarında artım 20% qeyd edilmişdir. Beyin sütununda

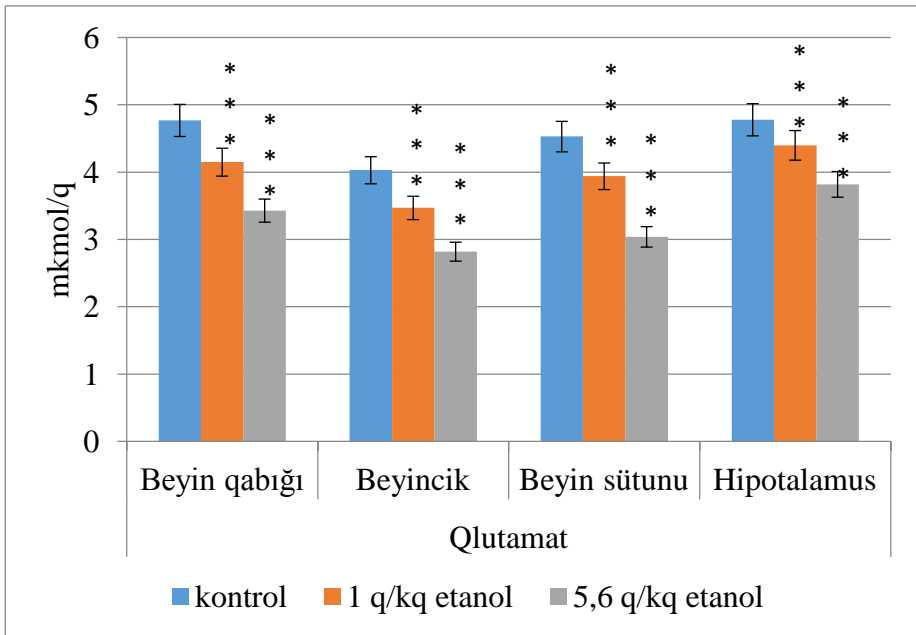
2,37±0,06 mkmol/q, hipotalamusda 2,78±0,055 mkmol/q hesablanmışdır. Qlutamatın miqdarı beyin qabığında 4,15±0,08 mkmol/q, beyincikdə 3,47±0,06 mkmol/q, beyin sütununda 3,94±0,07 mkmol/q, hipotalamusda 4,40±0,048 mkmol/q olduğu müəyyən edilmişdir (şəkil 2). Aspartatın miqdarı tədqiq olunan bütün strukturlarda kontrollə müqayisə az olmuşdur. Bu azalma beyin qabığında, beyincikdə, beyin sütunu və hipotalamusda uyğun olaraq 13%, 15%, 15%, 10% təşkil etmişdir (Şəkil 3).



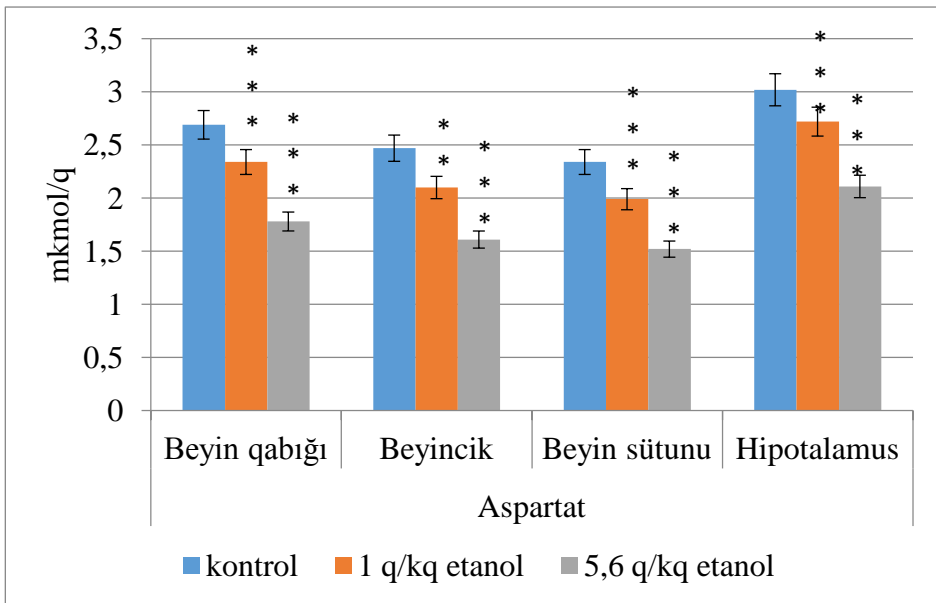
Şəkil 1. Bir aylıq dovşan balalarının baş beyin strukturlarının toxumasında QAYT-ın miqdarına (mkmol/q) prenatal ontogenezin orqanogenez dövründə etanolun (1 və 5,6 q/kq dozada gündə 1 dəfə qarınboşluğuna yeridilməsinin) xroniki təsiri (M±m, n=5)

Təcrübələrdə həmçinin 5,6 q/kq dozada etanolun təsirinə orqanogenez dövründə məruz qalmış dovşanların beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu və hipotalamusunda QAYT, qlutamat və aspartatın miqdarı təyin edilmişdir. 5,6 q/kq dozanın təsirindən sonra təyin olunan neurotransmitterlərin miqdarında baş verən dəyişikliklər daha yüksək səviyyədə olmuşdur.

Prenatal ontogenezin orqanogenez dövründə 5,6 q/kq dozada etanolun təsiri nəticəsində QAYT-ın miqdarı kontrollə müqayisədə beyin qabığında 41%, beyincikdə 67%, beyin sütununda 72% və hipotalamusda 57% çoxalaraq



Şəkil 2. Bir aylıq dovşan balalarının baş beyin strukturlarının toxumasında qlutamatın miqdarına (mkmol/q) prenatal ontogenezin orqanogenez dövründə etanolun (1 və 5,6 q/kq dozada gündə 1 dəfə qarınboşluğuna yeridilməsinin) xroniki təsiri ($M \pm m$, $n=5$)



Şəkil 3. Bir aylıq dovşan balalarının baş beyin strukturlarının toxumasında aspartatın miqdarına (mkmol/q) prenatal ontogenezin orqanogenez dövründə etanolun (1 və 5,6 q/kq dozada gündə 1 dəfə qarınboşluğuna yeridilməsinin) xroniki təsiri ($M \pm m$, $n=5$)

ardıcılıqla $2,90 \pm 0,08$ mkmol/q, $2,77 \pm 0,06$ mkmol/q, $3,42 \pm 0,07$ mkmol/q, $3,71 \pm 0,08$ mkmol/q təşkil etmişdir. Hesablamalar qlutamatın miqdarının beyin qabığında 28%, beyincikdə 30%, beyin sütununda 33% və hipotalamusda 20% azaldığını göstərmişdir. Aspartatın miqdarı beyin qabığında 34%, beyincikdə 35%, beyin sütununda 35% və hipotalamusda 30% azalmışdır.

Tədqiqatlarda müəyyən edilmişdir ki, müxtəlif təsirlərdən sonra QAYT mübadiləsi komponentlərinin səviyyələrində baş verən dəyişiklik tədqiq olunan strukturdan asılı olmuşdur [1], [2], [5]. Apardığımız tədqiqatlar əsasında əldə edilmiş nəticələr etanolun prenatal ontogenezin orqanogenez dövründə təsirindən sonra QAYT, qlutamat və aspartatın miqdarının beyincik və beyin sütununda daha çox dəyişdiyini göstərir.

Alkoqol eyni vaxtda bir neçə kimyəvi elementi hədəf ala bilən sadə bir liqand olduğundan, onun inkişaf etməkdə olan beyinə təsiri çox mürəkkəbdir. Alkoqol beyin hüceyrələrinin bəzi növlərində hüceyrə ölümünə səbəb ola bilər, digər növlərin hüceyrə və molekulyar fəaliyyətinə müdaxilə edə bilər. Bu təsirlər həm birbaşa [6], həm də dolaylı yolla yarana bilər [11].

Alkoqol neyronların proliferasiyası və miqrasiyasına müdaxilə edərək və ya hüceyrə ölümünə səbəb olaraq embrionda beynin inkişafına birbaşa təsir göstərə bilər. Bundan əlavə spirt fetal qlutamat səviyyələrini yüksəldə bilər və qlutamat N-metil-D-aspartat reseptorlarını azalda bilər. Bu isə anormal neyron və qlial miqrasiya ilə nəticələnə bilər [8].

Döldə alkoqolun səbəb olduğu hipoksiya spirtin əhəmiyyətli dolaylı təsirlərindəndir. Alkoqol göbək arteriyasına qan axınını azaldır, bu da böyümənin ləngiməsinə səbəb ola bilər. Zülal sintezinə maneə törətməklə və hormon səviyyələrini dəyişdirməklə də inkişafa maneə ola bilər. Embrionda oksidləşdirici stresin artması və böyümə faktoru siqnalının pozulması əlavə təsirlərdəndir. Bu təsirlər toksik (qısamüddətli) və teratogen (uzunmüddətli) ola bilər [10].

Alkoqol beyində neyron rabitəsini tənzimləmək üçün çoxsaylı hüceyrə və molekulyar hədəflərə təsir göstərir. Alkoqolun təsirinə xroniki məruz qalma və kəskin çəkilmə sinapslarda neyroadaptasiyalar, o cümlədən sinaptik zülalların, kanalların və reseptorların ifadəsinə, lokalizasiyasına və funksiyasına kompensasiyaedici təsirlər yaradır. Alkoqol mərkəzi sinir sistemində (MSS) neyron funksiyasını dəyişdirir. Sinaps neyronlar arasında əlaqənin mərkəzi nöqtəsidir və etanolun təsirlərinin ən həssas yerlərindən biridir. MSS-də sinaptik ötürülmədə iştirak edən bir sıra hüceyrə və molekulyar hədəflər etanolun həm kəskin, həm də xroniki təsirinə məruz qalma ilə dərindən dəyişir. Ümumiyyətlə, etanolun aşağı və orta konsentrasiyasının təsiri ion kanalları, neyrotransmitter reseptorları və hüceyrədaxili siqnal zülalları ilə məhdudlaşmır. Etanol həmçinin müxtəlif sinaptik hədəflərə təsir göstərir. Etanolun xroniki təsirinə məruz qalma insanlarda həm dözümlülük (tolerantlıq), həm də asılılıq yaradır. Oxşar təsirlər gəmirici və primat modellərində müşahidə olunur [9].

Etanolun xroniki təsiri beyin strukturlarında QAYTergik sinapslarda bir çox neyroadaptasiyaya səbəb olur. Buna görə də, spirtə xroniki məruz qalma QAYTergik və qlutamatergik sinapslarda, xüsusən də sinaptik zülalların, kanalların və reseptorların ifadəsi, lokalizasiyası və funksiyası ilə bağlı əhəmiyyətli neyroadaptasiya yaradır və bu təsirlər həm hüceyrə tipinə, həm də beyin strukturuna görə spesifik ola bilər [4].

Qlutamat və QAYT yetkinlik dövründə əsas oyandırıcı və ləngidici neurotransmitterlərdir. Müəyyən edilmişdir ki, hər ikisi embrional həyatın erkən dövründə geniş yayılmışdır. Əsas ləngidici ötürücü olan QAYT tədqiq edilən bütün heyvan növlərində yetişməmiş neyronları həyəcanlandırır. Bu, erkən inkişaf mərhələlərində xloridin daha yüksək hüceyrədaxili konsentrasiyası ilə bağlıdır. QAYT-in oyandırıcı təsirləri beynin yetişməsində mühüm rol oynayır [12].

Etanol sinaptogeneza dövründə körpə gəmiricilərə tətbiq edildikdə inkişaf etməkdə olan beyində geniş yayılmış apoptotik neyrodegenerasiyaya səbəb olur. Bu tapıntılar azalmış beyin kütləsi və FAS ilə əlaqəli ömür boyu davam edən neyrodavranış pozulmaları üçün indiyə qədər mövcud olandan daha çox ehtimal olunan izahat verir [7].

Təklif edilmişdir ki, ikili mexanizm - NMDA qlutamat reseptorlarının blokadası və QAYTA reseptorlarının hiperaktivasiyası - etanolun apoptogenik fəaliyyətinə vasitəçilik edir, etanolun həm NMDA antaqonisti, həm də QAYTmimetik xassələrə malik olduğuna dair müəyyən edilmiş sübutlara və ya NMDA-ya malik olan digər dərmanların son tapıntılarına əsaslanaraq. antaqonist və ya QAYTmimetik xüsusiyyətləri inkişaf etməkdə olan beyində apoptotik neyrodegenerasiyanı güclü şəkildə tətikləyə bilər [8].

Dölün etanolun təsirinə məruz qalması nəticəsində bətdaxili inkişaf zamanı MSS-nin strukturlarının toxuma və hüceyrələrində patoloji dəyişikliklərin əsası qoyulur. Bu dəyişikliklər postnatal inkişafın bütün dövrlərində öz əksini göstərməkdə davam edir. Bətdaxili inkişaf dövründə QAYT mübadiləsinin əsası formalaşmağa başladığı andan etanol bu mübadiləyə təsir göstərir.

ƏDƏBİYYAT

1. *Алиева Н.Н.* Влияние тимулина на активность глутаматдекарбоксилазы в структурах головного мозга крыс на модели стрептозотоцин-индуцированной нейродегенерации // Патогенез, 2022, т.20, №3, с. 59-60.
2. *Алиева Н.Н., Сафаров М.И.* Содержание ГАМК, Глу и Асп в митохондриальных фракциях головного мозга 10-дневных крыс после однократного действия тималина //Международный научный институт «Educatio», №2(9)/2015, часть 3, с.15-18.
3. *Зиганин А.М., Яцук А.Г., Мулюков А.Р., Омаров М.А. и др.* Влияние алкоголя на пренатальное развитие плода //Сибирское медицинское обозрение, 2022; (4): с. 5-12. DOI: 10.20333/25000136-2022-4-5-12

4. *Лелевич С.В.* Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации, Гродно: ГрГМУ, 2015, 252 с.
5. *Aliyeva N.N.* The activity of GABA-T enzyme in the brain of rats in postnatal ontogenesis exposed to hypoxia during fetal period // *Azerbaijan Journal of Physiology*, 2022; 37(1): p.22-29. <https://ajp.az/index.php/ajp/article/view/4>
6. *Bisen S., Kakhniashvili D., Johnson D.L., Bukiya A.N.* Proteomic analysis of baboon cerebral artery reveals potential pathways of damage by prenatal alcohol exposure // *Mol Cel Proteomics*, 2019, 18(2): p. 294-307. doi:10.1074/mcp.RA118.001047
7. *Caputo C., Wood E., Jabbour L.* Impact of fetal alcohol exposure on body systems: a systematic review // *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2016, 108(2): p. 174–80. doi:10.1002/bdrc.21129
8. *Olney J.W., Wozniak D.F., Jevtovic-Todorovic V., Farber N.B. et al.* Glutamate and GABA receptor dysfunction in the fetal alcohol syndrome Pages 315-325 | Published online: 27 Oct 2010
9. *Roberto M., Varodayan F.* Synaptic targets: chronic alcohol actions // *Neuropharmacology*, 2017 August 01; 122: p. 85-99. doi:10.1016/j.neuropharm.2017.01.013.
10. *Saha P.S., Mayhan W.G.* Prenatal exposure to alcohol: mechanisms of cerebral vascular damage and lifelong consequences // *Adv. Drug. Alco. Res.* 2022, 2:10818. doi: 10.3389/adar.2022.10818
11. *Seleverstov O., Tobiasz A., Jackson J.S., Sullivan R. et al.* Maternal alcohol exposure during mid-pregnancy dilates fetal cerebral arteries via endocannabinoid receptors // *Alcohol*, 2017, 61: p.51-61. doi:10.1016/j.alcohol.2017. 01.014
12. *Wu C., Sun D.* GABA receptors in brain development, function, and injury // *Metab Brain Dis.* 2015 April; 30(2): p. 367-379. doi:10.1007/s11011-014-9560-1

Redaksiyaya daxil olub 22.05.2023