

UOT 612.273+577.151.05

*N.N.Əliyeva*

*Akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu  
nazaket-alieva@mail.ru*

## **PRENATAL HİPOKSIYA MODELİNDƏ TİMULİNİN SIÇOVULLARIN BAŞ BEYNİNDƏ QAYT-T FERMENTİNİN FƏALLIĞINA TƏSİRİ**

*Açar sözlər:* hipoksiya, timulin, qamma-aminyaq turşusu, QAYT-aminotransferaza

Prenatal stres sinir, endokrin və maddələr mübadiləsi xəstəlikləri, immun disfunksiya riskini artırır. Qamma-aminyaq turşusu (QAYT) əsas ləngidici neyrotransmitterdir, beyinin fetal və neonatal inkişafında mühüm rol oynayır. QAYT şuntunda iştirak edən QAYT-transaminaza (QAYT-T) amin akseptoru kimi piruvat və ya  $\alpha$ -ketoqlutaratdan istifadə edərək QAYT-ın süksinik semialdehidə geri çevrilməsini kataliz edir.

Tədqiqatlarda prenatal hipoksiya modelində siçovulların baş beyin strukturlarında timulinin QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri öyrənilmişdir. Döl dövründə hipoksiyaya məruz qalan heyvanların baş beyin strukturlarında QAYT-T fermentinin fəallığı kontrolla müqayisədə aşağı düşür. Prenatal hipoksiya modelində timulinin təsirindən sonra QAYT-T fermentinin fəallığının bərpası sürətlənir.

*H.H.Алиева*

## **ВЛИЯНИЕ ТИМУЛИНА НА АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТА ГАМК-Т В МОЗГЕ КРЫС НА МОДЕЛИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ГИПОКСИИ**

*Ключевые слова:* гипоксия, тимулин, гамма-аминомасляная кислота, ГАМК-аминотрансфераза

Внутриутробный стресс повышает риск развития нервных, эндокринных и метаболических заболеваний, дисфункции иммунной системы. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейротрансмиттером и играет решающую роль в развитии мозга плода и новорожденного. Участвующая в шунтировании ГАМК ГАМК-трансаминаза (ГАМК-Т) катализирует обратимое превращение ГАМК в янтарный полуальдегид с использованием пирувата или  $\alpha$ -кетоглутарата в качестве аминокцепторов.

В исследованиях изучалось влияние тимулина на активность фермента ГАМК-Т в структурах головного мозга крыс на модели пренатальной гипоксии. Активность фермента ГАМК-Т в структурах головного мозга животных, подвергшихся гипоксии во внутриутробном периоде, ниже по сравнению с контролем. В модели пренатальной гипоксии восстановление активности фермента ГАМК-Т ускоряется после воздействия тимулина.

## THE EFFECT OF THYMULIN ON THE ACTIVITY OF GABA-T ENZYME IN THE RAT BRAIN IN THE PRENATAL HYPOXIA MODEL

**Keywords:** hypoxia, thymulin, gamma-aminobutyric acid, GABA-aminotransferase

Prenatal stress is increase the risk of nervous, endocrine, and metabolism diseases, and immune dysfunction. Gamma-aminobutyric acid (GABA) is a principal inhibitory neurotransmitter and play a critical role in fetal and neonatal brain development. Involved in the GABA shunt, GABA transaminase (GABA-T), catalyzes the reversible conversion of GABA to succinic semialdehyde using either pyruvate or  $\alpha$ -ketoglutarate as amino acceptors.

In studies was studied the influence of thymulin on the activity of the enzyme GABA-T in the brain structures of rats in the model of prenatal hypoxia. The activity of GABA-T enzyme is lower in brain structures of animals exposed to hypoxia during fetal period compared to the control. In the model of prenatal hypoxia, the recovery of GABA-T enzyme activity is accelerated after exposure to thymulin.

### Giriş

Yetkinlik dövründə öyrənmə, yaddaş və diqqət problemi kimi özünü göstərən dölün serebral zədələnməsinin və beynin anormal inkişafının əsas səbəbləri dölün və ya yenidə doğulmuş körpənin hipoksiyasıdır.

Kinqdom və Kaufman hipoksik hamiləlik vəziyyətlərini 3 alt tipə təsnif etməyi təklif etmişdilər: 1) həm ananın, həm də dölün hipoksiyaya məruz qaldığı preplasental hipoksiya (yəni, yüksək dağlıq, siyanotik ana ürək xəstəliyi və s.); 2) ananın oksigenlə təmininin normal olduğu, lakin uşaqlıq-plasental qan dövranının pozulduğu uteroplasental hipoksiya (yəni, preeklamps, cift çatışmazlığı və s.); 3) yalnız dölün hipoksiyaya məruz qaldığı postplasental hipoksiya.

Hipoksiya membran potensialında və ion paylanmasıda dəyişikliklərə, azot-oksigen istehsalına, hüceyrədənkənar sahədə fəal oksigen növlərinin və oyandırıcı amin turşularının yığılması və iltihab kimi neyrotoksik biokimyəvi proseslərin kaskadlarına gətirib çıxarır. Xroniki hipoksiya laktat/piruvat nisbətinin artmasına və antioksidant mexanizmlərin azalması proapoptotik genlərin tənzimlənməsinə, apoptoza və buna görə də fetusun beynində neyronların sayının azalmasına səbəb olur [5]. Hipoksiya hüceyrələrdə kompensasiya mexanizmlərini, o cümlədən hüceyrə dövrünün müvəqqəti dayandırılmasını, enerji istehlakının azalmasını və sağ qalmaq, angiogenez üçün lazım olan amillərin ifrazını aktivləşdirir [8].

Hipoksiyanın inkişaf edən beyin hüceyrələrinə təsiri müxtəlifdir: neyronların və oliqodendrositlərin itirilməsindən astroqlioza, hüceyrə differensiasiyasında dəyişikliklərə, aşağı sinaps formalaşmasına, neyrodegenerasiyaya, neurotransmitter səviyyələrində dəyişikliklərə və hətta geri dönməz hüceyrə zədələnməsinə və

apoptoza qədər [9].

Prenatal hipoksiya neyron homeostazında iştirak edən membran zülalları, məsələn, xlorid kotransporterləri və beyin neurotransmitter sistemlərindəki dəyişikliklər, məsələn, katexolaminlər, dofamin və qamma-aminyaq turşusu (QAYT) ilə əlaqəli neyroinkişaf pozulmalar üçün tanınmış risk faktorudur. Bu səbəbdən prenatal hipoksiyanın neurotransmitter mübadiləsində iştirak edən fermentlərin fəallığına təsirini öyrənmək və bu problemlərin həlli istiqamətində tədqiqatların aparılması aktualdır.

Tədqiqatlarda prenatal hipoksiyaya məruz qalmış siçovulların baş beyin strukturlarında timulinin QAYT-transaminaza (QAYT-T) fermentinin fəallığına təsiri öyrənilmişdir.

### **Material və metodlar**

Bütün təcrübələr Avropa Birliyinin Beynəlxalq Bəyannaməsinin eksperiment və digər elmi məqsədlər üçün istifadə olunan heyvanların qorunması prinsiplərinə uyğun olaraq aparılmışdır. Təcrübələrdə boğaz olan 6 aylıq dişi ağ siçovullardan istifadə edilmişdir. Heyvanlar 2 qrupa ayrılmışdır. Kontrol və təcrübə heyvanları. Təcrübə heyvanları döl dövründə bir həftə ərzində hər gün 20 dəqiqə 95% N<sub>2</sub> və 5% O<sub>2</sub> qatılığı ilə hipoksiyaya məruz qalmışdır. Kontrol və hipoksiyaya məruz qalmış siçovullardan alınan nəsilərin balaları da alt qruplara ayrılmışdır. Kontrol 1 – 1 aylıq kontrol, kontrol 2 – 44 günlük kontrol, təcrübə 1 – 1 aylıq prenatal hipoksiya, təcrübə 2 – 44 günlük prenatal hipoksiya, təcrübə 3 – timulun yeridilmiş heyvanlar (1 aylıqdan başlayaraq 14 gün timulin yeridilmiş heyvanlar), təcrübə 4 – prenatal hipoksiya+timulin (prenatal hipoksiya modelində 1 aylıqdan başlayaraq 14 gün ərzində timulun yeridilmiş heyvanlar). Təcrübələrdə timulin 0,15 mg/kr dozada 14 gün ərzində heyvanların qarınboşluğuna yeridilmişdir.

Heyvanların dekapitasiyadan sonra baş beyinləri strukturlara - beyin qabığı, beyin sütunu, hippokamp və hipotalamusa ayrılmışdır. Tədqiq olunan strukturlarda QAYT-T fermentinin fəallığı Nilova N.S. (1966) metodu əsasında təyin edilmişdir. Alınan dəlillər statistik araşdırılmışdır.

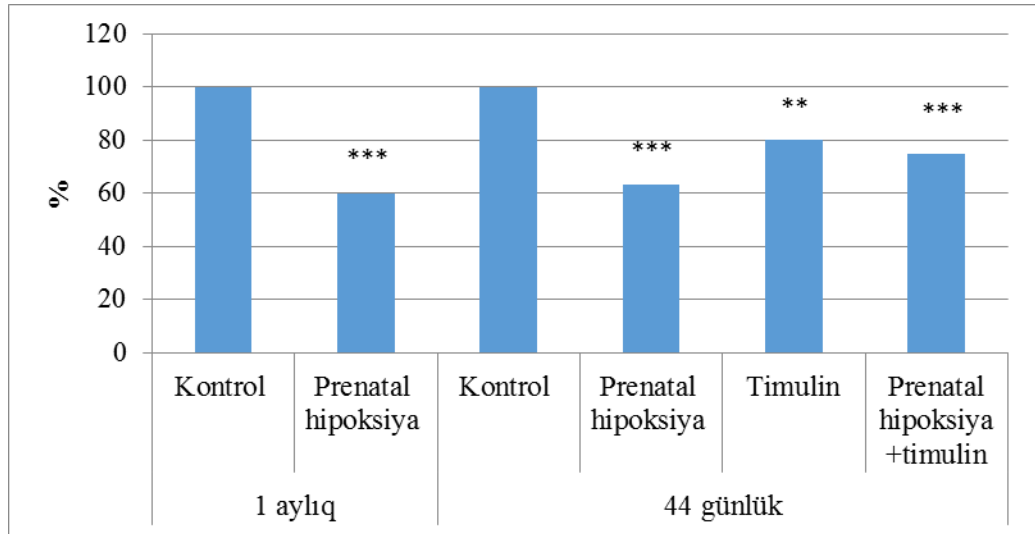
### **Nəticələr və onların müzakirəsi**

Təcrübələrdə kontrol 1 aylıq və 44 günlük siçovulların baş beyin müxtəlif strukturlarının (beyin qabığı, hippokamp, beyin sütunu və hipotalamusun) toxumasında QAYT-T fermentinin fəallığı təyin edilmişdir. Tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, bu fermentin fəallığı baş beyin tədqiq olunan strukturlarında qeyri-bərabər səviyyədə paylanmışdır.

Prenatal ontogenezdə hipoksiyanın təsirindən sonra 1 aylıq siçovulların tədqiq olunan strukturların toxumasında QAYT-T fermentinin fəallığı kontrolla müqayisə edilmişdir. Növbəti təcrübələrdə yuxarıda qeyd etdiyimiz kimi 44 günlük siçovullarda prenatal hipoksiyanın təsirindən sonra QAYT-T fermentinin fəallığı

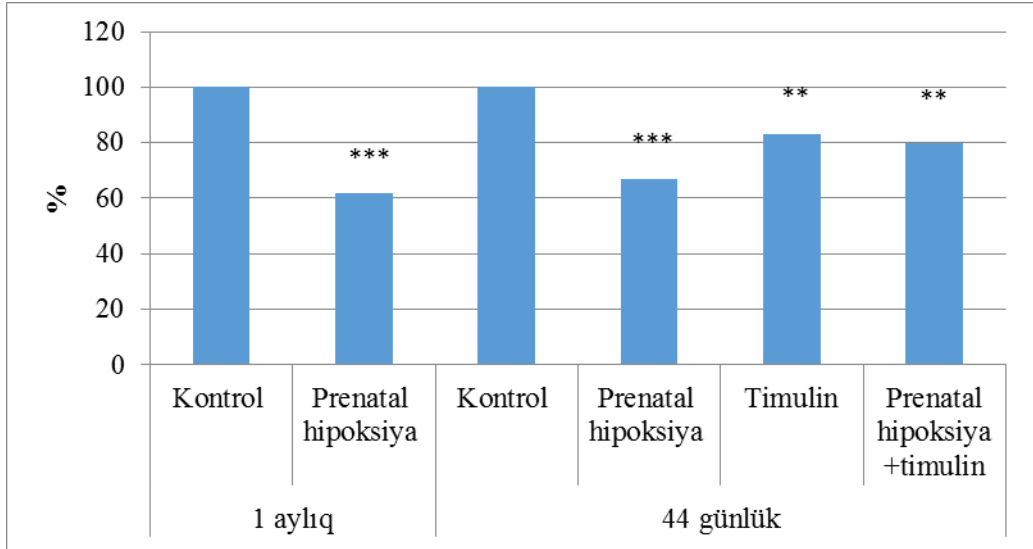
təyin olunmuş və kontrollarla müqayisə edilmişdir. Bu təcrübələri aparmaqda məqsədimiz heç bir müalicəvi üsuldən istifadə etmədən tədqiq olunan beyin strukturlarında bu fermentin fəallığında baş verən bərpa səviyyəsini müəyyən etməkdən ibarət idi.

Prenatal hipoksiyaya məruz qalmış siçovulların beyin qabığına timulinin QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri nəticəsində baş vermiş dəyişikliklər (şəkil 1). 1 aylıq siçovulların beyin qabığının toxumasında prenatal ontogenezdə hipoksiyanın təsirindən sonra kontrollarla müqayisədə bu fermentin fəallığı 40% ( $p<0,001$ ) azalmışdır. 44 günlük siçovullarda isə azalma 37% ( $p<0,001$ ) olmuşdur. Timulinin təsirindən sonra QAYT-T fermentinin fəallığı aşağı düşmüşdür. Müvafiq şəraitdə fermentin fəallığında eniş 20% ( $p<0,01$ ) hesablanmışdır. Timulinin prenatal hipoksiya modelində təsirindən sonra azalma 25% ( $p<0,001$ ) olmuşdur.



**Şəkil 1.** Prenatal hipoksiya modelində timulinin siçovulların beyin qabığına QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri, \*\* -  $p<0,01$ , \*\*\* -  $p<0,001$ .

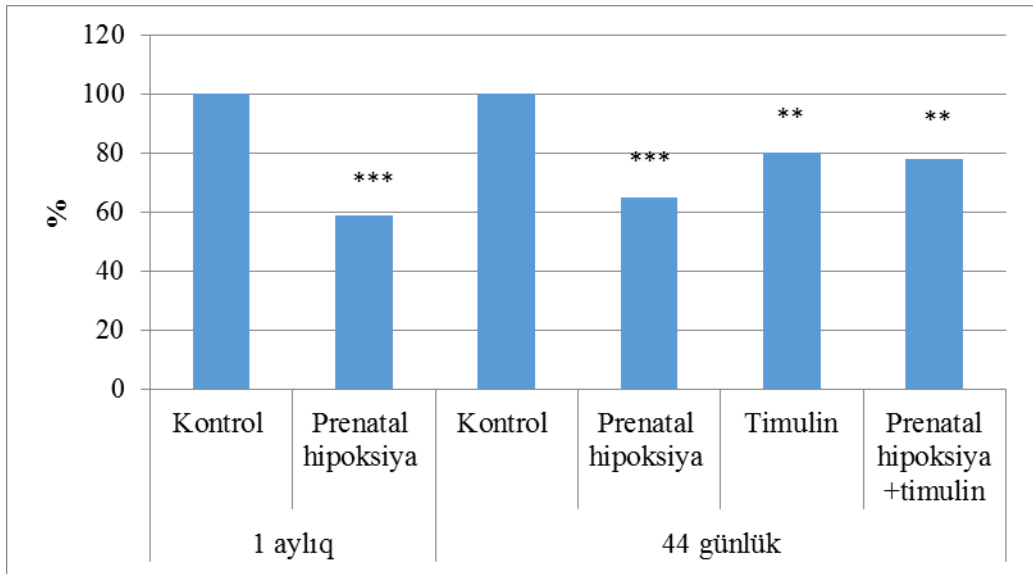
Prenatal hipoksiyaya məruz qalmış siçovulların beyin sütununda timulinin QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri nəticəsində baş vermiş dəyişikliklər (şəkil 2). 1 aylıq siçovulların beyin sütununun toxumasında prenatal ontogenezdə hipoksiyanın təsirindən sonra kontrollarla müqayisədə bu fermentin fəallığı 38% ( $p<0,001$ ) azalmışdır. 44 günlük siçovullarda isə bu fermentin fəallığında azalma 33% ( $p<0,001$ ) olmuşdur. Timulinin təsirindən sonra QAYT-T fermentinin fəallığı aşağı düşmüşdür. Müvafiq şəraitdə fermentin fəallığında eniş 17% ( $p<0,01$ ) hesablanmışdır. Timulinin prenatal hipoksiya modelində təsirindən sonra azalma 20% ( $p<0,01$ ) olmuşdur.



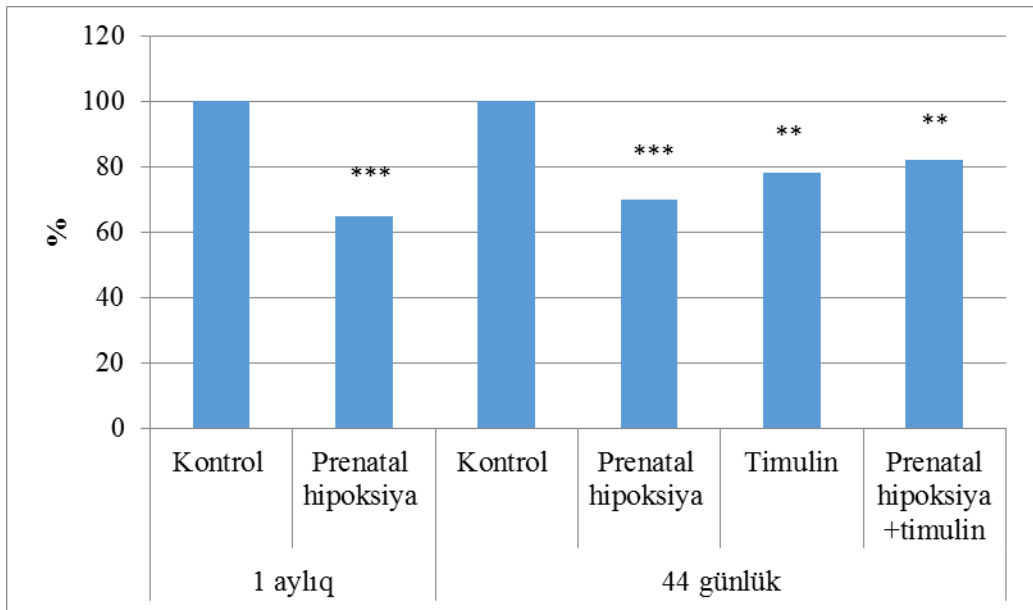
**Şəkil 2.** Prenatal hipoksiya modelində timulinin siçovulların beyin sütununda QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri, \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Prenatal hipoksiyaya məruz qalmış siçovulların hippokampında timulinin QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri nəticəsində baş vermiş dəyişikliklər (şəkil 3). 1 aylıq siçovullarda hippokampın toxumasında prenatal ontogenezdə hipoksiyanın təsirindən sonra kontrollla müqayisədə təyin olunan fermentin fəallığı 41% ( $p < 0,001$ ) azalmışdır. 44 günlük siçovullarda isə bu fermentin fəallığında azalma 35% ( $p < 0,001$ ) olmuşdur. Timulinin təsirindən sonra QAYT-T fermentinin fəallığı aşağı düşmüşdür. Hippokampın toxumasında QAYT-T fermentinin fəallığında eniş 20% ( $p < 0,01$ ) hesablanmışdır. Timulinin prenatal hipoksiya modelində təsirindən sonra azalma 22% ( $p < 0,01$ ) olmuşdur.

Prenatal hipoksiyaya məruz qalmış siçovulların hipotalamusunda timulinin QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri nəticəsində baş vermiş dəyişikliklər (şəkil 4). 1 aylıq siçovullarda hipotalamusun toxumasında prenatal ontogenezdə hipoksiyanın təsirindən sonra kontrollla müqayisədə bu fermentin fəallığı 35% ( $p < 0,001$ ) azalmışdır. 44 günlük siçovullarda isə bu fermentin fəallığında azalma 30% ( $p < 0,001$ ) olmuşdur. Timulinin təsirindən sonra QAYT-T fermentinin fəallığı aşağı düşmüşdür. Müvafiq şəraitdə fermentin fəallığında eniş 22% ( $p < 0,01$ ) hesablanmışdır. Timulinin prenatal hipoksiya modelində təsirindən sonra azalma 18% ( $p < 0,01$ ) olmuşdur.



**Şəkil 3.** Prenatal hipoksiya modelində timulinin siçovulların hippokampında QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri, \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .



**Şəkil 4.** Prenatal hipoksiya modelində timulinin siçovulların hipotalamusunda QAYT-T fermentinin fəallığına təsiri, \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

QAYT vasitəsilə qlutamatı suksinata çevirən yola QAYT şuntu deyilir. Bu şuntun ilk addımı qlutamat dekarboksilaza ilə qlutamatın birbaşa və geri dönməz  $\alpha$ -dekarboksilləşməsidir. QAYT şuntunda iştirak edən ikinci ferment QAYT-T amin

qəbulediciləri kimi piruvat və ya  $\alpha$ -ketoqlutaratdan istifadə etməklə QAYT-ın süksinik semialdehidə geri çevrilməsini kataliz edir.

Yetkinlərin beynində əsas ləngidici neurotransmitter olan QAYT inkişafın prenatal mərhələsində neyronların fəaliyyətinə və neyrogenezə təsir göstərir [7] və QAYT ionotrop reseptorlarının aktivləşdirilməsi zamanı depolarizasiya edən membran reaksiyaları vasitəsilə neyronların inkişafına nəzarət edir.

İnkişaf etməkdə olan sinir sisteminin hüceyrələri QAYT-a dölün neyrogenezinin ən erkən mərhələlərindən, hətta sinaptogenez başlamazdan əvvəl cavab verir. Müvafiq QAYTergik cavablarla QAYT reseptorlarının daha erkən ifadəsi aşkar edilmişdir, lakin ilkin olaraq endogen QAYT-ın qeyri-sinaptik ötürülməsi hələ də üstünlük təşkil edir [6]. QAYT neokortikal və hippokamp neyronlarda dendrit böyüməsini və şaxələnməsini təşviq edir. Bu stimullaşdırıcı təsir depolarizasiya edən QAYTergik reaksiyalara və  $Ca^{2+}$  ionlarının sonrakı siqnallarına əsaslanır. QAYT antaqonistləri dendrit şaxələnməsinə maneə törədir, bu da endogen QAYT-ın neyronların və neyron şəbəkələrinin normal formalaşması üçün tələb olduğunu göstərir.

Funksional qiymətləndirmədə hipoksiyanın təsirindən təlim və yaddaş qabiliyyətləri ilə bağlı nəzərəcarpacaq fərqlər olduğu aşkar edilmişdir. Təlim və yaddaşda müşahidə olunan çatışmazlıqlara səbəb neurotransmitter homeostazını poza bilən QAYT funksiyasının davamlı dəyişməsidir [4].

Qlükokortikoidlərin yüksək sekresiyası sümük iliyində T sələf hüceyrələrinin apoptozunu artırıdığca, pre-T hüceyrələrinin miqrasiyasını azaldır. Prenatal stres hematopoetik miqراسiya və kök T hüceyrələrinin yetişməsini gecikdirir. Bütün bunlar yetkinlik yaşına qədər davam edən mərkəzi və periferik immun sisteminin immun reaksiyasını zəiflədə bilər [10].

Prenatal hipoksiya baş beyin strukturlarında QAYT-T fermentinin fəallığını azaldaraq QAYT-ın miqdarının artmasına səbəb olur [3]. MSS və timus arasında qarşılıqlı əlaqələr sayəsində timulin baş beyin strukturlarında QAYT mübadiləsi komponentlərinə təsir edir [1, 2]. Prenatal hipoksiya modelində timulinin yeridilməsi immun sistemin möhkəmlənməsinə səbəb ola bilər. Ehtimal olunur ki, MSS və immun sistem arasında olan qarşılıqlı təsirlər timulinin prenatal hipoksiya modelində baş beyin strukturlarında dəyişmiş QAYT-T fermentinin bərpasını sürətləndirir.

## ƏDƏBİYYAT

1. *Алиева Н.Н.* Активность ГДК и ГАМК-Т в митохондриальных фракциях головного мозга 10-дневных крыс после многократного действия тималина // Биомедицинская радиоэлектроника, 2015, №4, с.12-13.
2. *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.
3. *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>
  4. *Cunha-Rodrigues M.C., Balduci C.T. do N., Tenório F., Barradas P.C.* GABA function may be related to the impairment of learning and memory caused by systemic prenatal hypoxia-ischemia // *Neurobiology of Learning and Memory*, 2018, p. 20-27.
  5. *Durán-Carabali L.E., KawaOdorcyk F., Greggio S. et al.* Pre-and early postnatal enriched environmental experiences prevent neonatal hypoxia-ischemia late neurodegeneration via metabolic and neuroplastic mechanisms // *J. Neurochem*, 2021, 157: p. 1911-1929.
  6. *Kilb W., Kirischuk S., Luhmann H.J.* Role of tonic GABAergic currents during pre - and early postnatal rodent development // *Front Neural Circuits*, 2013; 7: 139. <https://doi.org/10.3389/fncir.2013.00139>
  7. *Luhmann H.J., Kirischuk S., Sinning A., Kilb W.* Early GABAergic circuitry in the cerebral cortex. // *Curr Opin Neurobiol.*, 2014, 26: p. 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.12.014>
  8. *Mishchenko T.A., Zhidkova N.M., Urazov M.D. et al.* The influence of chronic prenatal hypoxia on the functional state of mice and their adaptation to audiogenic seizures // *Opera Med Physiol.*, 2022, Vol. 9 (2), p. 42-53. doi: 10.24412/2500-2295-2022-2-42-53
  9. *Piešová M., Mach M.* Impact of Perinatal Hypoxia on the Developing Brain // *Physiol. Res.*, 2020, 69: p. 199-213. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198>
  10. *Wu Y.* Impact of prenatal stress and adulthood stress on immune system: A review // *Biomedical Research*, 2012, 23 (3): p. 315-320

Redaksiyaya daxil olub 05.05.2023