

UOT 612.822.1+577.175.76

N.N.Əliyeva

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

TİMOZİN $\beta 4$ -ÜN SİÇOVULLARIN BAŞ BEYİN STRUKTURLARINDA NEYROTRANSMİTTERLƏRİN MİQDARINA TƏSİRİ

<https://doi.org/10.30546/2520-2049.72.3.2024.346>

Açar sözlər: *Timozin $\beta 4$, qamma-aminyəğ turşusu, qlutamin turşusu, asparagin turşusu*

Timozin $\beta 4$ (T $\beta 4$) eukarotik hüceyrələrdə G-aktin molekulunun əsas variantıdır. T $\beta 4$ bir çox fizioloji və patoloji proseslərdə mühüm rol oynayır. MSS-nin inkişafı zamanı T $\beta 4$ neyrogenezi, tangensial genişlənməni, toxumaların böyüməsini və beyin yarımkürələrinin qıvrımlarını tənzimləyir. Bundan əlavə, T $\beta 4$ antiapoptotik və antiinflamatuvar xüsusiyyətlərə malikdir. Hazırda sintetik T $\beta 4$ müxtəlif fizioloji və patoloji proseslərdə onun təsir mexanizmini araşdırmaq üçün tədqiqatlarda geniş istifadə olunur.

Məqalədə T $\beta 4$ və baş beyində neyromediatorlar (QAYT, qlutamat və aspartat) arasında əlaqə araşdırılmışdır. Müəyyən edilmişdir ki, T $\beta 4$ QAYT-ın miqdarının artmasına, qlutamin və asparagin turşularının miqdarının azalmasına səbəb olur. Bu nəticələrə əsasən demək olar ki, T $\beta 4$ beyində qlutamatın səbəb olduğu eksitotoksikliyi azalda bilər.

Н.Н.Алиева

ВЛИЯНИЕ ТИМОЗИНА $\beta 4$ НА СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Ключевые слова: *тимозин $\beta 4$, гамма-аминомасляная кислота, глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота*

Тимозин $\beta 4$ (T $\beta 4$) является основным вариантом молекулы G-актина в эукариотических клетках. T $\beta 4$ играет важную роль во многих физиологических и патологических процессах. В период развития ЦНС T $\beta 4$ регулирует нейrogenез, тангенциальное расширение, рост тканей и извилин полушарий головного мозга. Кроме того, T $\beta 4$ обладает антиапоптотическим и противовоспалительным действием. В настоящее время синтетический T $\beta 4$ широко используется в исследованиях для изучения механизма его действия при различных

физиологических и патологических состояниях.

В статье рассматривается связь Тβ4 с нейротрансмиттерами (ГАМК, глутамат и аспартат) головного мозга. Установлено, что Тβ4 вызывает увеличение количества ГАМК и уменьшение количества глутамата и аспартата. Эти результаты позволяют предположить, что Тβ4 может снижать глутамат-индуцированную эксайтотоксичность в головном мозге.

N.N.Aliyeva

THE EFFECT OF THYMOSIN β4 ON THE CONTENT NEUROTRANSMITTERS IN THE BRAIN STRUCTURES OF RATS

Keywords: *thymosin β4, gamma-aminobutyric acid, glutamic acid, aspartic acid*

Thymosin β4 (Тβ4) is the main G-actin variant molecule in eukaryotic cells. Тβ4 plays an important role in many physiological and pathological activities. During the development of the CNS, Тβ4 regulates neurogenesis, tangential expansion, tissue growth, and cerebral hemisphere folding. In addition, Тβ4 has anti-apoptotic and anti-inflammatory properties. At present, synthetic Тβ4 has been widely used in research to explore its mechanism of action in different physiological and pathological activities.

The article discusses the relationship between Тβ4 and neurotransmitters (GABA, glutamate, and aspartate) in the brain. It was found that Тβ4 causes an increase in the amount of GABA and a decrease in the amount of glutamate and aspartate. These results suggest that Тβ4 can reduce glutamate-induced excitotoxicity in the brain.

Giriş

Тимозинlər 40-44 amin turşusu qalıqlarından ibarət suda həll olan, kimyəvi quruluşu yüksək dərəcədə qorunan kiçik molekul peptidlərdir. β alt ailəsi (Тβ-lar) qırmızı qan hüceyrələrindən başqa bütün eukarotik hüceyrələrdə paylanır. İndiyə qədər 15 növ Тβ tapılmışdır. İnsanlarda Тβ-nın üç əsas forması var: Тβ4, Тβ10 və Тβ15. Onların arasında Тβ-ların ümumi miqdarının 70-80%-ni təşkil edən Тβ4 ən çox və geniş yayılmışdır [3].

Тβ4 eukarotik hüceyrələrdə G-aktin molekulunun əsas variantıdır. O, immun və sinir sisteminin müxtəlif hüceyrələrinin funksiyalarını tənzimləyir. Тβ4 həm stasionar, həm də miqrasiya edən hüceyrələrin fəaliyyətinə təsir göstərir. Onların biokimyəvi və morfoloji xüsusiyyətlərini dəyişir. Тβ4 zədələnmiş sinir toxumasının bərpası üçün elmi əsas təmin edərək, angiogenezi, yaraların sağlamlasını, kök/sələf hüceyrələrinin differensiasiyasını, hüceyrə miqrasiyasını və sağ qalmasının digər xüsusiyyətlərini təşviq edir [4]. Hazırda sintetik Тβ4 müxtəlif fizioloji və patoloji proseslərdə onun təsir mexanizmini araşdırmaq üçün tədqiqatlarda geniş istifadə olunur.

Bütün yuxarıda göstərilənləri nəzərə alaraq hazırkı işimizdə baş beyin müxtəlif strukturlarında T β 4-ün ləngidici mediator olan qamma-aminyəg turşusunun (QAYT), oyandırıcı mediator olan qlutamin və asparagin turşularının miqdarına təsirini öyrənməyi qarşımıza məqsəd qoyduq.

Material və metodlar

Bütün təcrübələr Avropa Birliyinin Beynəlxalq Bəyannaməsinin eksperiment və digər elmi məqsədlər üçün istifadə olunan heyvanların qorunması prinsiplərinə uyğun olaraq aparılmışdır.

Təcrübələrdə Vistar xəttindən olan adi qidalanma rejimi üzrə vivari şəraitində saxlanılan 6 aylıq 30 baş ağ siçovuldan istifadə olunmuşdur.

Təcrübə heyvanları 2 qrupa ayrılmışdır. Birinci qrupa kontrol heyvanlar, ikinci qrupa isə T β 4-ün təsirinə məruz qalmış heyvanlar daxil edimişdir. Bütün eksperimentlərdə baş beyin müxtəlif strukturlarının – beyin qabığı, beyincik, beyin sütunu, hipotalamus və hippokampın toxumasında QAYT, qlutamin və asparagin turşularının miqdarı kağızda elektroforez metodu əsasında təyin edilmişdir [2]. Təcrübələrdə T β 4 6 mq/kq dozada 1, 3 və 5-ci gün siçovulların qarınboşluğuna yeridilmişdir. Hər təcrübə seriyasında aşağıdakı əsas kəmiyyətlər təyin edilmişdir: orta arifmetik kəmiyyət (M), orta kvadratik xəta (m) və t kəmiyyəti hesablanaraq, bunun əsasında fərqi ehtimalı müəyyənəşdirilmişdir.

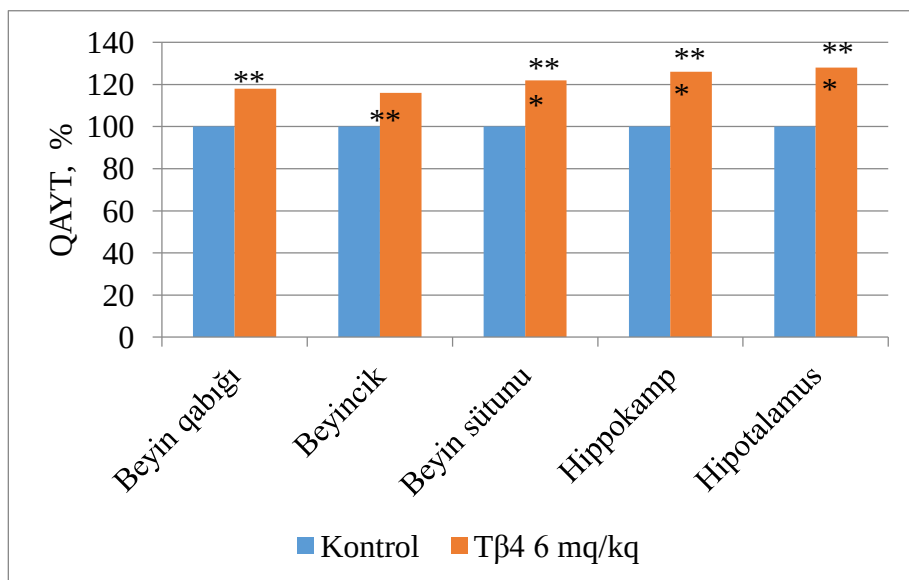
Nəticələr və onların müzakirəsi

Əvvəlki apardığımız təcrübələrin nəticələrinə görə timulinin təsirindən sonra baş beyin müxtəlif strukturlarında QAYT mübadiləsində iştirak edən komponentlərin səviyyəsində dəyişikliklər aşkar edilmişdir [1].

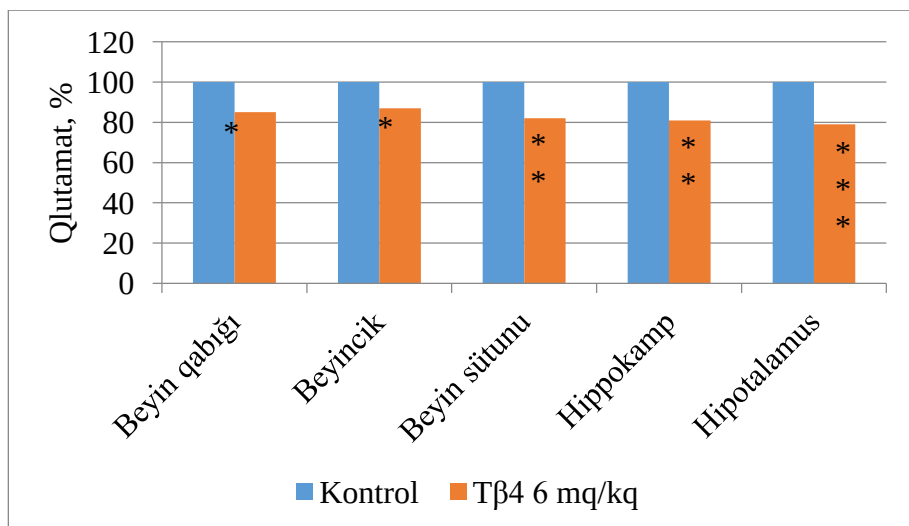
Təcrübələrdə kontrol və T β 4-ün yeridilməsindən sonra 6 aylıq siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarının toxumasında QAYT, qlutamin və asparagin turşularının miqdarı təyin edilmiş və müqayisələr aparılmışdır. Müəyyən edilmişdir ki, QAYT-ın miqdarı T β 4 yeridildikdən sonra beyin qabığında $2,83 \pm 0,09$ mkmol/q, beyincikdə $2,37 \pm 0,10$ mkmol/q, beyin sütununda $2,28 \pm 0,07$ mkmol/q, hippokampda $3,73 \pm 0,12$ mkmol/q və hipotalamusda $4,49 \pm 0,14$ mkmol/q olmuşdur. Bu nəticələrə əsasən hesablanmışdır ki, təcrübə heyvanlarının beyin qabığında QAYT-ın miqdarı kontrolla müqayisədə 18%, beyincikdə 16%, beyin sütununda 22%, hippokampda 26% və hipotalamusda 28% çox olur. Xüsusi olaraq qeyd etmək lazımdır ki, tədqiq olunan əksər strukturlarda T β 4-ün təsirindən sonra QAYT-ın miqdarında yüksək dərəcədə etibarlı dəyişikliklər baş vermişdir.

Qarınboşluğuna T β 4 yeridilmiş siçovullarda qlutamin turşusunun miqdarı kontrolla müqayisədə azalmış və beyin qabığında $3,77 \pm 0,09$ mkmol/q, beyincikdə $4,25 \pm 0,12$ mkmol/q, beyin sütununda $3,55 \pm 0,10$ mkmol/q,

hippokampda $4,17 \pm 0,12$ mkmol/q və hipotalamusda $4,46 \pm 0,15$ mkmol/q hesablanmışdır. Bu müqayisələr faizlə ifadə edildikdə azalma beyin qabığında 15%, beyincikdə 13%, beyin sütununda 18%, hippokampda 19% və hipotalamusda 21% təşkil etmişdir. Bu dəyişikliklər bütün strukturlarda etibarlı olmuşdur.

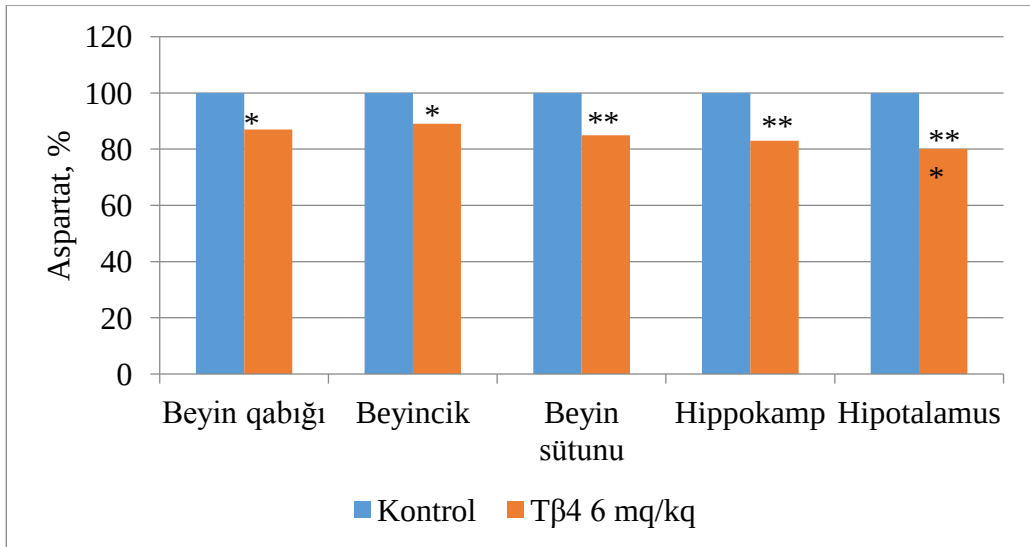


Şəkil 1. 6 aylıq siçovulların baş beyin strukturlarının toxumasında Tβ4-ün təsirindən sonra QAYT-ın miqdarının dəyişməsi (n=5)



Şəkil 2. 6 aylıq siçovulların baş beyin strukturlarının toxumasında Tβ4-ün təsirindən sonra qlutamin turşusunun miqdarının dəyişməsi (n=5)

Təcrübə heyvanların tədqiq olunan baş beyin strukturlarının toxumasında asparagin turşusunun miqdarında da azalma müşahidə olunmuşdur. T β 4 yeridilmiş siçovullarda aspartatın miqdarı beyin qabığında $2,83 \pm 0,11$ mkmol/q, beyincikdə $2,39 \pm 0,08$ mkmol/q, beyin sütununda $2,45 \pm 0,08$ mkmol/q, hippokampda $2,80 \pm 0,09$ mkmol/q və hipotalamusda $2,88 \pm 0,13$ mkmol/q hesablanmışdır. Azalma beyin qabığında, beyincikdə, beyin sütununda, hippokamp və hipotalamusda ardıcıl olaraq 13%, 11%, 15%, 17% və 20% təşkil etmişdir.



Şəkil 3. 6 aylıq siçovulların baş beyin strukturlarının toxumasında T β 4-ün təsirindən sonra asparagin turşusunun miqdarının dəyişməsi (n=5)

MSS-nin düzgün işləməsi oyandırıcı və ləngidici neurotransmitter sistemləri arasındakı tarazlıqdan asılıdır. Oyandırıcı sistem qlutamat tərəfindən tənzimlənir, ləngidici sistem isə qlutamatın sərbəst buraxılması ilə yaranan həyəcan səviyyəsini modullaşdıran interneuronlar vasitəsilə QAYT tərəfindən tənzimlənir.

Baş beyində sinaptik plastiklik və sinaptogenez digərləri ilə yanaşı qlutamat və kain turşusu ilə tənzimlənir. Hüceyrədaxili Ca^{2+} ionlarının konsentrasiyasının artması hüceyrə membranlarını, o cümlədən qlutamat reseptorlarını dəyişdirən fermentlərin fəallığını dəyişir. Nəticədə neyronların həyəcan siqnallarına həssaslığı artır. Artan həyəcanlılıq Ca^{2+} ionlarının daha çox yığılmasına və sinir uclarından qlutamatın sərbəst buraxılmasına kömək edir. Beynin NMDA reseptorlarını ehtiva edən sıx yığılmış neyronlar olan strukturlarında kütləvi şəkildə depolarizasiya olunmuş hüceyrə qlutamatın o qədər sərbəst buraxılmasına səbəb olur ki, o, qonşu neyronların oyanmasına

kömək edir. Beləliklə, neyrotransmitterin daha çox sərbəst buraxılmasının induksiyası və qlutamatın eksitotoksikliyinə yayılması mexanizminin inkişafı nəticəsində qonşu neyronların zədələnməsi baş verir. Həddindən artıq eksitotoksiklik hüceyrə ölümünə səbəb ola bilər. Bundan əlavə, eksitotoksik mexanizmlər insult və epilepsiya da daxil olmaqla nevroloji xəstəliklərdə və Alzheimer, Parkinson və Hantinqton xəstəlikləri kimi bir çox neyrodegenerativ xəstəliklərdə iştirak edir.

Əvvəllər dərc edilmiş bir çox tədqiqatlar göstərir ki, çoxfunksiyalı bioaktiv molekulun yeni növü olan Tβ4 travmatik və nevroloji beyin xəsarətlərinin müalicəsində, neyroteksiyada və sinir bərpasında mühüm rol oynayır [5; 6; 7]. Tβ4 neyroinflamasyonu, inkişaf edən psixoz və neyrodegenerativ xəstəliklərin patogenezi ilə əlaqəli simptomları azaltmaq üçün perspektivli terapevtik yanaşma ola bilər [8; 9].

Apardığımız tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, Tβ4 baş beyin strukturlarında ləngidici mediator olan QAYT-ın miqdarının artmasına, oyandırıcı mediatorlar olan qlutamat və aspartatın miqdarının isə azalmasına səbəb olur. Bu nəticələr əsasında demək olar ki, Tβ4 baş beyində qlutamat eksitotoksikliyi azalda bilər.

ƏDƏBİYYAT

1. Əliyeva N.N. Timulinin siçovulların baş beyin strukturlarında QAYT mübadiləsinə təsiri // Pedaqoji Universitetin Xəbərləri. Riyaziyyat və təbiət elmləri seriyası, 2023, C. 71, №1, s. 153-161
2. Алиева Н.Н. Влияние тималина на обмен ГАМК в ткани головного мозга 10-дневных крыс при циклофосамидной иммуносупрессии // Электронный научно-образовательный Вестник Здоровье и образование в XXI веке, 2016, 18(11), с.1-4.
3. Gui-Hong Zhang, Krishna Dilip Murthy, Rahmawati Binti Pare, Yi-Hua Qian. Protective effect of tβ4 on central nervous system tissues and its developmental prospects // European journal of inflammation, 2020, V. 18: 1–11. DOI: 10.1177/2058739220934559
4. Ivanova V.P. The effect of thymosin β4 on the functional activity of the immune and nervous system components / VII International symposium “Interaction of the nervous and immune systems in health and disease” 27–31 may 2019, Saint Petersburg. <https://doi.org/10.17816/maj191s1164-166>.
5. Martina Severa, Jing Zhang, Elena Giacomini, Fabiana Rizzo et al. Thymosins in multiple sclerosis and its experimental models: moving from basic to clinical application // Multiple Sclerosis and Related Disorders, 2019, 27, p. 52-60.
6. Meng Wang, Zi-Long Li, Li-Rong Feng, Ke-Wei Chang et al. Tβ4 and PDTC displayed recovery on the glial and neuronal alterations in an early

Alzheimer's disease model / June 13th, 2022, 30 page. DOI: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1691973/v1>

7. *Ye Xiong, Asim Mahmood, Yuling Meng, Yanlu Zhang et al.* Treatment of traumatic brain injury with thymosin β4 in rats // J Neurosurg., 2011 January; 114(1): p. 102-115. DOI: 10.3171/2010.4.JNS10118.
8. *Ye Xiong, Yanlu Zhang, Asim Mahmood, Yuling Meng et al.* Neuroprotective and neurorestorative effects of thymosin beta4 treatment initiated 6 hours post injury following traumatic brain injury in rats // J Neurosurg. 2012 May; 116(5): p. 1081-1092. DOI: 10.3171/2012.1.JNS111729
9. *Zhong Sheng Zhang, Shuangfeng Liu Sichun Huang.* Effects of thymosin β4 on neuronal apoptosis in a rat model of cerebral ischemia- reperfusion injury // Molecular Medicine 4186 RE POR TS 20: 2019, p. 4186-4192.

Redaksiyaya daxil olub 02.04.2024