

## Ağ Siçovulların Baş Beyin Strukturlarının Toxumalarında LDH və PK Fermentlərinin Fəallığının Orqanogenezdə Tətbiq Edilən Hipoksiyanın Təsir Səviyyəsindən Asılılığı

A.M. Rəşidova\*, U.F. Həşimova

AMEA A.İ. Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu, Şərifzadə küç., 78, Bakı AZ1100, Azərbaycan;

\*E-mail: afag.rashidova@gmail.com

**Məqalə prenatal inkişafın orqanogenez mərhələsində 5%, 10% və 12% hipoksiyanın təsirinə məruz qalmış ağ siçovulların baş beyin strukturlarında energetik mübadiləsinin LDH və PK fermentlərinin fəallığının erkən postnatal ontogenezdə və cinsi yetkinlik dövründə dəyişmə dinamikasının tədqiq etməyinə həsr olunmuşdur. Müəyyən edilmişdir ki, hər iki fermentin fəallığı hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq etibarlı dərəcədə yüksəlir. Alınmış nəticələrin təhlili təqdim olunur.**

*Açar sözlər: Laktatdehidrogenaza (LDH), piruvatkinaza (PK), ağ siçovul, prenatal hipoksiya, postnatal ontogenez, baş beyin strukturları, enerji mübadiləsi*

### GİRİŞ

Ətraf mühitin çirklənməsinin, stress və digər xoşagəlməz amillərin təsirləri ilə əlaqədar olaraq müxtəlif xəstəliklərin sayı artmaqdadır. Bu amillər sırasında hipoksiya güclü stress faktoru kimi orqanizmə, xüsusilə də, inkişaf edən orqanizm üçün xeyli təhlükəli sayılır (Граф и др., 2008; Журавин и др., 2009). Bu baxımdan, prenatal inkişaf zamanı hipoksiyanın təsirinə məruz qaldıqdan sonra onun postnatal inkişafın müxtəlif mərhələlərində fəsadlarını aşkar etmək və yarana bilən patoloji vəziyyətin qarşısını almaq vacib bir problemdir, və tibbi praktikada aktual bir məsələ kimi olaraq qalmaqdadır (Трофимова и др., 2008).

Hipoksiyanın təsiri zamanı MSS-nin energetik mübadiləsində mühüm dəyişikliklər baş verir. Məlumdur ki, oksigenin azlığı hüceyrələrdə gedən qlükozanın tam parçalanmasına (üç karbon turşuları tsiklində) imkan vermir və toxumalarda əmələ gələn piruvatı laktata çevirir. Bunun nəticəsində biokimyəvi proseslərin tənzimlənməsi pozulur. Baş beyin bir sıra enerji mübadiləsi fermentlərinin, o cümlədən qlikolitik tsiklin fermentləri olan piruvatkinazanın (PK; ATP: pyruvate phosphotransferase, EK 2.7.1.40) və laktatdehidrogenazanın (LDH; L-lactate: NAD oxidoreductase, EK 1.1.1.27) fəallığının kəskin prenatal hipoksiyadan sonra postnatal ontogenezin hər bir dövründə dəyişmə dinamikası enerjiasılı prosesləri pozmaqla, orqanizmi patoloji vəziyyətə gətirib çıxarır (Рашидова, 2016; Luc Pellerin and Magistretti, 2003; Mazurek et al., 2001). Bu səbəbdən, beyində enerji mübadiləsi çox yüksək səviyyədə olduğu üçün, orqanizmin fəaliyyəti ilk növbədə beyin tələblərinin təmin edilməsinə və saxlanılmasına yönəldilməlidir.

Bunları nəzərə alaraq, prenatal ontogenezin orqanogenez mərhələsində 5%, 10% və 12% hipoksi-

yaya məruz qalmış ağ siçovulların erkən postnatal ontogenezdə (17- və 30-günlük) və cinsi yetkinlik (90-günlük) dövründə baş beyin strukturlarının toxumalarında LDH və PK fermentlərinin fəallığının dəyişmə dinamikasının bir sıra göstəricilərindən müqayisəli aspektdə asılılığının öyrənilməsi və hipoksik stressdən əmələ gələn fəsadların dönrəliliyini qiymətləndirmək bu işin əsas məqsədi olmuşdur.

### MATERIAL VƏ METODLAR

Tədqiqatlar Avropa elmi fondu və heyvanlara qarşı humanist münasibət haqqında Helsinki bəyannaməsinin tövsiyə etdikləri prinsip və normativ sənədlər əsasında 3 yaş dövrünə aid (17; 30- və 90-günlük) ağ siçovullar üzərində aparılmışdır. Boğazlılığın orqanogenez mərhələsində hər gün 20 dəqiqə olmaqla 5 gün ərzində 5%, 10% və 12% oksigen, müvafiq olaraq 95%, 90% və 88% azotlu qaz qarışığı ilə xüsusi barokamerada hipoksiyaya məruz qalmış analardan alınmış balalar postnatal ontogenezin 17; 30 və 90 günlərinə çatdıqda dekapitasiya edilmişlər. Orbital, hissi-hərəkəti, limbik qabıqları, hipotalamus və beyincik buz konteyneri üzərində ayrılmışdır. Baş beyin strukturlarının toxumaları 1:9 nisbətində 0,2 M tris-HCl b. (pH 7,4); 1 mM EDTA; 0,25 M saxaroza tərkibli mühitdə homogenizasiya edilmiş və 10 dəq ərzində 1000 g rejimində K-24 markalı (Almaniya) refrijeratorlu sentrifugada sen-trifuqalaşdırılmışdır. Alınan çöküntüdə tam dağılmamış hüceyrələr və nüvələr, toxuma qırıntıları xaric edilmişdir. Supernatant 1:20 nisbətində 0,32 M saxaroza məhlulu ilə durulaşdırılmış və təcrübələrdə istifadə olunmuşdur (Осадчая, 1999).

Kontrol-nəzarət qrupunu hipoksiyaya məruz qalmamış eyni yaşda olan heyvanlar təşkil etmişdir.

Baş beyindən differensasiya olunmuş hipotalamus, beyincik, hissi-hərəkəti, orbital və limbik qabıqlarının toxumalarında (Светухина, 1968; Pellegrino et al., 1979) LDH-nin və PK-nin ümumi və xüsusi fəallığı, zülalın miqdarı təyin olunmuşdur.

Piruvatkinaza və laktatdehidrogenaza fermentlərinin fəallığı Berqmeyer-in spektrofotometrik üsulu ilə (Bergmeyer, 1973) 340 nm dalğa uzunluğunda, ümumi zülalın miqdarı Bredford üsulu ilə 0,01%-li G-250 Göy Kumassi brilliant məhlulunu istifadə edərək 595 nm dalğa uzunluğunda təyin olunmuşdur (Kruger, 2002).

## NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Aparığımız təcrübələrdə orqanogenez mərhələsində 5%, 10% və 12% hipoksiyaya məruz qalmış təcrübə heyvanlardan bala almış və həmin balaların beynində postnatal inkişafın 17, 30 və 90 günlərinə çatdıqda piruvatkinaza və laktatdehidrogenazanın fəallığını və zülalın miqdarının dinamikasını öyrənmişik. LDH və PK fermentlərinin fəallığı hipotalamus, beyincik, hissi-hərəkəti, orbital və limbik qabıqlarının toxumalarında təyin edilmişdir.

Qeyd etmək istərdik ki, təcrübələrə görə 10% və 12% oksigen, müvafiq olaraq 90% və 88% azotlu qaz qarışığı ilə hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovullar üzərində aparılan təcrübələrin nəticələrinə əsasən demək olar ki, hər bir tədqiq olunan baş beyin strukturlarında fermentlərin fəallığının göstəricilərində hipoksiyanın faizindən asılı olan ciddi fərq izlənilməmişdir. Bu səbəbdən biz siçovulları 12% hipoksiyaya məruz qoyduqdan sonra alınan nəticələrin təhlilinə üstünlük vermişik. Təcrübələrdə alınan LDH və PK fermentlərinin dəyişmə dinamikasının göstəriciləri 2 cədvəldə öz əksini tapmışdır (Cədvəl 1 və 2).

Belə ki, 12% hipoksiyanın təsirinə məruz qalmış heyvanların baş beyin strukturlarının toxuma homogenatlarında LDH fermentinin kontrol qrup heyvanlarının ferment fəallığının göstəriciləri ilə müqayisədə əksər hallarda kəskin artması müşahidə olunur ( $<0,01$ ;  $<0,001$ ). Tədqiq olunan beyin strukturlarının hər birində fermentin ən yüksək göstəriciləri postnatal inkişafın 30-cu günündə qeydə alınmışdır ( $<0,001$ ).

5% hipoksiyanın təsirinə məruz qaldıqdan sonra alınan fermentin fəallığının göstəriciləri ilə müqayisədə isə 12%-li hipoksiyanın təsiri fərqli olmuş və onlardan bir neçə dəfə yüksək olmuşlar ( $<0,01$ ;  $<0,001$ ). Lakin postnatal inkişafın 17-ci günündə orbital qabıqda və beyincikdə alınan göstəricilər istisna təşkil etmiş, başqa sözlə, LDH-in fəallığı aşağı düşmüşdür. Bu fərqi nisbətən etibarsız saymaq olar ( $>0,05$ ;  $<0,05$ ) və adı çəkilən baş beyin strukturlarının bu yaşa uyğun morfo-funksional xüsusiyyətləri ilə əlaqələndirmək olar (Cədvəl 1).

30- və 90-günlük siçovulların baş beyin strukturlarında LDH-in dinamikasında hipoksiyanın təsir səviyyəsindən asılı olaraq və kontrol göstəricilərinə nisbətən davamlı yüksəlmə müşahidə olunmuşdur. Yəni, hipoksiyanın səviyyədən asılı təsir effekti azaldıqca, fermentin fəallığı artırdı ( $<0,01$ ;  $<0,001$ ).

Eyni zamanda identik modeldə PK fermentinin də fəallığının dəyişməsi aşkar olunmuş və öyrənilmişdir. Aparılan tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, orqanogenez mərhələsində 12% hipoksiyaya məruz qalmış heyvanların baş beyinin müxtəlif strukturlarının, dəqiqliklə desək, hipotalamus, beyincik, hissi-hərəkəti, orbital və limbik qabıqlarının toxumalarında PK fermentinin fəallığı dəyişilir və bu dəyişmə bir mənalı olmur.

Cədvəl 2-dən görüldüyü kimi, orbital qabıqda erkən postnatal ontogenezin 17-ci günündə PK-nin xüsusi fəallığı 10-12%-li hipoksiyanın təsirindən sonra müqayisədə həm kontrol, həm də hipoksiyanın 5%-li təsirindən sonra artmışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, eyni mənzərə daha qabarıq şəkildə beyincikdə izlənilmişdir - burada PK-nin fəallığı kontrola nisbətən 7,5 dəfə yüksək olmuş və  $1,05 \mu\text{M NADH/1 q t\acute{e}z\acute{e} \text{tox/1 d\acute{e}q/1 m\acute{q}}$  zülalə təşkil etmişdir ( $p<0,001$ ).

30-günlük siçovullarda orbital, hissi-hərəkəti, limbik qabıqlarda və hipotalamusda PK fermentinin fəallığının dinamikasında identik mənzərə müşahidə olunur. Fermentin fəallığının postnatal inkişafın 30-cu günündə baş beyin strukturlarında kontrola nisbətən kəskin artmasına baxmayaraq, beyinciğin göstəriciləri istisna təşkil etmişdir - burada 17-ci günün göstəriciləri ilə müqayisədə fermentin fəallığı nisbətən aşağı düşmüşdür və  $5,62 \mu\text{M NADH/1 q t\acute{e}z\acute{e} \text{tox/1 d\acute{e}q/1 m\acute{q}}$  zülalə təşkil etmişdir ( $p<0,001$ ). Postnatal dövrü uzandıqca isə göstəricilər kontrol səviyyəsinə enməyi müşahidə olunmurdu.

90-günlük siçovullarda PK-nin xüsusi fəallığı strukturlarda aşağı düşmüş, hətta hissi-hərəkəti və limbik qabıqlarda kritik dərəcəyə çatmışdır -  $1,09 \mu\text{M NADH/1 q t\acute{e}z\acute{e} \text{tox/1 d\acute{e}q/1 m\acute{q}}$  zülalə və  $1,6 \mu\text{M NADH/1 q t\acute{e}z\acute{e} \text{tox/1 d\acute{e}q/1 m\acute{q}}$  zülalə təşkil etmişdir ( $p<0,001$ ). Yəni, postnatal dövrü uzandıqca fermentin fəallığı azalır (Cədvəl 2).

PK fermentinin fəallığının dəyişmə dinamikasını yaş qrupundan asılılığını ümumiləşdirib qeyd etmək olar ki, 17-günlük heyvanların öyrənilən strukturlarının toxumalarında PK-nin fəallığı əsasən hər bir tədqiq olunan strukturda kontrola nisbətən təxminən 3-15 dəfə yüksəlidir. 30-günlük heyvanların öyrənilən strukturlarının toxumalarında PK-fermentinin fəallığı 17-günlük heyvanlarla müqayisədə kəskin artmış, və hətta kontrol göstəricilərinə nisbətən 1,5-7,0 dəfə yüksəlmişdir. 90-günlük heyvanların tədqiq olunan strukturlarının toxumalarında isə PK fermentinin fəallığı əsasən kontrola nisbətən yüksək olmuşdur (Cədvəl 2).

**Cədvəl 1.** Orqanogenez mərhələsində hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların baş beyin müxtəlif strukturlarının toxumasında Laktatdehidrogenaza (LDH) fermentinin xüsusi fəallığı ( $\mu\text{M NADH/1 q t\acute{a}z\acute{e}$  beyin toxumasının çəkisinə/1 dəq/1 mq zülalə,  $\lambda=340\text{ nm}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $M\pm m$ ,  $p$ ,  $n=6$ ).

Beyin strukturları	Göstəricilər	17 gün				30 gün				90 gün			
		kontrol	təcrübə			kontrol	təcrübə			kontrol	təcrübə		
		-	5%	10%	12%	-	5%	10%	12%	-	5%	10%	12%
orbital abıq	$M\pm m$	0,57 $\pm 0,03$	1,75 $\pm 0,073$	0,83 $\pm 0,079$	0,79 $\pm 0,06$	0,6 $\pm 0,04$	0,98 $\pm 0,071$	1,22 $\pm 0,084$	1,28 $\pm 0,087$	0,320 $\pm 0,028$	0,356 $\pm 0,031$	3,36 $\pm 0,31$	3,37 $\pm 0,24$
	<b>p</b>		***	*	*		**	***	***		-	***	***
hissi-hərəkəti qabıq	$M\pm m$	0,38 $\pm 0,027$	0,53 $\pm 0,033$	0,71 $\pm 0,062$	0,78 $\pm 0,067$	0,15 $\pm 0,01$	1,14 $\pm 0,08$	1,28 $\pm 0,095$	1,31 $\pm 0,11$	0,420 $\pm 0,036$	0,510 $\pm 0,046$	2,12 $\pm 0,19$	2,38 $\pm 0,19$
	<b>p</b>		*	**	**		***	***	***		-	***	***
limbik qabıq	$M\pm m$	0,31 $\pm 0,024$	0,55 $\pm 0,044$	0,61 $\pm 0,048$	0,64 $\pm 0,056$	0,29 $\pm 0,02$	0,54 $\pm 0,046$	1,67 $\pm 0,094$	1,73 $\pm 0,15$	0,380 $\pm 0,032$	0,226 $\pm 0,18$	3,86 $\pm 0,27$	4,17 $\pm 0,35$
	<b>p</b>		**	**	**		**	***	***		**	***	***
hipotalamus	$M\pm m$	0,57 $\pm 0,038$	0,89 $\pm 0,069$	0,99 $\pm 0,072$	1,03 $\pm 0,076$	0,26 $\pm 0,02$	0,33 $\pm 0,029$	1,58 $\pm 0,12$	1,69 $\pm 0,13$	0,690 $\pm 0,053$	0,422 $\pm 0,036$	2,3 $\pm 0,18$	2,8 $\pm 0,19$
	<b>p</b>		**	**	**		-	***	***		**	***	***
beyincik	$M\pm m$	0,32 $\pm 0,023$	1,8 $\pm 0,09$	1,53 $\pm 0,098$	1,43 $\pm 0,085$	0,18 $\pm 0,01$	0,213 $\pm 0,017$	3,4 $\pm 0,29$	4,7 $\pm 0,36$	0,300 $\pm 0,026$	0,292 $\pm 0,022$	4,87 $\pm 0,38$	5,23 $\pm 0,48$
	<b>p</b>		***	***	***		-	***	***		-	***	***

**Cədvəl 2.** Orqanogenez mərhələsində hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların baş beyin müxtəlif strukturlarının toxumasında Piruvatkinaza (PK) fermentinin xüsusi fəallığı ( $\mu\text{M NADH/1 q t\acute{a}z\acute{e}$  beyin toxumasının çəkisinə/1 dəq/1 mq zülalə,  $\lambda=340\text{ nm}$ ,  $25^{\circ}\text{C}$ ,  $M\pm m$ ,  $p$ ,  $n=6$ ).

Beyin strukturları	Göstəricilər	17 gün				30 gün				90 gün			
		kontrol	təcrübə			kontrol	təcrübə			kontrol	təcrübə		
		-	5%	10%	12%	-	5%	10%	12%	-	5%	10%	12%
Orbital qabıq	$M\pm m$	0,178 $\pm 0,02$	0,364 $\pm 0,03$	0,44 $\pm 0,037$	0,48 $\pm 0,039$	0,151 $\pm 0,02$	0,512 $\pm 0,04$	1,25 $\pm 0,11$	1,45 $\pm 0,12$	0,375 $\pm 0,032$	0,382 $\pm 0,034$	1,47 $\pm 0,13$	1,82 $\pm 0,16$
	<b>p</b>		**	***	***		***	***	***		-	***	***
hissi-hərəkəti qabıq	$M\pm m$	0,281 $\pm 0,02$	0,134 $\pm 0,01$	0,41 $\pm 0,036$	0,46 $\pm 0,038$	0,116 $\pm 0,01$	0,782 $\pm 0,06$	2,01 $\pm 0,16$	2,29 $\pm 0,18$	0,636 $\pm 0,05$	0,335 $\pm 0,03$	0,95 $\pm 0,08$	1,09 $\pm 0,1$
	<b>p</b>		***	*	**		***	***	***		***	**	***
limbik qabıq	$M\pm m$	0,208 $\pm 0,01$	0,130 $\pm 0,01$	0,39 $\pm 0,032$	0,41 $\pm 0,03$	0,174 $\pm 0,01$	0,201 $\pm 0,02$	1,03 $\pm 0,09$	1,2 $\pm 0,11$	0,719 $\pm 0,06$	0,270 $\pm 0,02$	1,43 $\pm 0,12$	1,6 $\pm 0,13$
	<b>p</b>		**	**	**		-	***	***		***	**	***
hipotalamus	$M\pm m$	0,214 $\pm 0,02$	0,263 $\pm 0,02$	0,89 $\pm 0,07$	0,93 $\pm 0,07$	0,136 $\pm 0,01$	0,224 $\pm 0,02$	2,02 $\pm 0,11$	2,18 $\pm 0,13$	0,868 $\pm 0,07$	0,247 $\pm 0,02$	3,52 $\pm 0,28$	3,9 $\pm 0,34$
	<b>p</b>		-	***	***		**	***	***		***	***	***
beyincik	$M\pm m$	0,140 $\pm 0,01$	0,682 $\pm 0,05$	0,94 $\pm 0,08$	1,05 $\pm 0,08$	0,941 $\pm 0,07$	0,148 $\pm 0,02$	5,23 $\pm 0,31$	5,62 $\pm 0,48$	0,564 $\pm 0,05$	0,211 $\pm 0,01$	2,04 $\pm 0,17$	2,23 $\pm 0,21$
	<b>p</b>		***	***	***		***	***	***		***	***	***

Yəni, hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq postnatal dövrünün müddəti uzandıqca PK-nın fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun yalnız cuzi bərpə meyilliliyi müşahidə olunur. Maraqlıdır ki, müqayisədə hər iki fermentin fəallığı 30-günlük siçovulların beyin strukturlarında ən yüksək həddə olmuşdur.

Bunu belə izah etmək olar ki, postnatal inkişafın 17-ci günündə siçovulların gözləri açılma da, baş beyin formalaşması hələ yekunlaşmamışdır. Bu zaman beyin fəaliyyəti üçün az miqdarda enerji tələb olunur. İnkişafın 17-35 günlərində isə beyində neyronların miyelenməsi prosesi gedir və bu prosesə xeyli miqdarda ATF tələb olunduğu üçün bir sıra qlikolitik fermentlərin fəallaşması baş verir. Bu bizim tədqiqatlarda da sübuta yetmişdir.

Aparılan tədqiqatların nəticələri göstərdi ki, prenatal ontogenozun orqanogenez mərhələsində hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların erkən postnatal ontogenozda (17 və 30 gün) və cinsi yetkinlik zamanı (90 gün) baş beyinin müxtəlif strukturlarının (hipotalamus, beyincik, hissi-hərəkəti, orbital və limbik qabıqlarının) toxumalarında PK fermentinin fəallığının dinamikasında əsaslı dəyişikliklər baş verir. Bu dəyişikliklər heyvanın yaşından, tədqiq olunan baş beyin strukturunun morfoloji və funksional xüsusiyyətlərindən müəyyən qədər asılıdır. PK-nın hipoksiya zamanı yüksəlməsini onun baş beyin strukturlarının sinir hüceyrələrində biosintetik və bioenergetik proseslərin tənzimi mexanizmində metabolik pozuntularının qarşısını almaq qabiliyyəti ilə izah etmək və qəbul etmək olar.

Müqayisə etdikdə görürük ki, 10% və 12% hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq postnatal inkişafın müddəti uzandıqca PK-fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun bərpası əsasən müşahidə olunmur, lakin bərpaya meyillilik qismən 90-cı günə təsadüf edilir. Bunu bətdaxili orqanogenez mərhələsində hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovul balalarında postnatal dövrdə hipoksiyanın yaratdığı ağır və dayanıqlı fəsadların mövcudluğu ilə izah etmək olar. Bu, elmi ədəbiyyatda mövcud olan faktlarla da uzlaşır (Лукьянова, 2000; Меерсон, 1993). Yəni, təcrübə heyvanları özləri hipoksiyaya bilavasitə məruz qalmasalar da, PK-fermentinin fəallığında müşahidə olunan dəyişiklikləri analarından epigenetik, və yaxud başqa üsul ilə alındığını güman etmək olar.

LDH fermentinin fəallığının hipoksiya zamanı dəyişməsinə gəldikdə, qeyd etmək lazımdır ki, beyin toxumasının aerob mübadiləyə meyilli olmasına baxmayaraq, LDH qlikoliz prosesini anaerob şəraitində davam etdirən yeganə fermentdir. Yəni ekstremal şəraitdə baş beyin toxumalarında baş verən dəyişikliklərdə LDH-ın fəallığının artmasını onun ana-eroblaşması ilə izah etmək olar. Burada LDH-ın izoferment spektrində anaerob fraksiyalarının artmasını nəzərdə tutula bilər. Qeyd etmək lazımdır ki, LDH-reaksiyaların sürət və istiqaməti, qlikolizin intensivliyi ilə üçkarbonlu turşuların tsiklində, qliko-neogenez reaksiyalarında və ya digər proseslərdə piruvatın istifadə sürəti arasında olan nisbətə göstəricisidir. Ona görə də LDH-ı reaksiya hipoksiya zamanı baş beyin toxumalarında aerob və anaerob prosesləri nisbətində baş verən dəyişiklikləri tədqiq edərək marker kimi sistem sayıla bilər.

Digər tərəfdən, orqanogenez mərhələsində hipoksiyanın mənfi təsiri qlikolizdə öz neqativ fəsadları ilə yekunlaşır. Güman etmək olar ki, bir sıra qlikolitik fermentlərini kodlaşdıran DNT zəncirinin sahələrində zədələnmə baş verir. Əgər, bu mülahizə doğru olarsa, o zaman yaranan fəsadlar dönməz olmalıdır. Bizim tədqiqatlarda, ümumiyyətlə, hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq postnatal dövrün müddəti uzadıldıqca, 90 gün belə keçəndən sonra, laktatdehidrogenazın fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun sifət bərpası, demək olar ki, müşahidə olunmamışdır. Qeyd etmək lazımdır ki, hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq baş beyində HIF-1 zülalı (hypoxia inducible factor-1) əmələ gəlir. O, 60-dan artıq zülalı, o cümlədən qlikoliz fermentlərinin transkripsiyasının tənzimləməsində iştirak edir (Анохина и др., 2010; Semenza et al., 2006.).

Beləliklə, aparılan tədqiqatların nəticələri göstərir ki, prenatal ontogenezin orqanogenez mərhələsində 5%, 10% və 12 % oksigen, müvafiq olaraq 95%, 90% və 88% azotlu qaz qarışığı ilə hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların postnatal ontogenezdə baş beyin strukturlarının (limbik, hissi-hərə-

ki, orbital qabıqlarında, hipotalamus və beyincikdə) toxumalarında LDH və PK fermentlərinin ümumi və xüsusi fəallığının dəyişmə dinamikasında əsaslı dəyişikliklər baş verir. Bu dəyişikliklər heyvanın postnatal dövrünün inkişaf vaxtından, yəni yaşından, tədqiq olunan baş beyin strukturundan və fermentlərin baş beyində gedən energetik xüsusiyyətlərindən müəyyən qədər asılıdır. Alınan faktiki məlumatlar neyrokimyaya yeni informasiya verir.

## NƏTİCƏLƏR

1. Prenatal ontogenezin orqanogenez dövründə hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların erkən postnatal ontogenezdə və cinsi yetkinlik dövründə baş beyin strukturlarında LDH və PK fermentlərinin fəallığının dinamikasını müqayisə etdikdə görürük ki, 5%, 10% və 12%-li hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq postnatal dövrünün müddəti uzadıldıqca onların fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun bərpası müşahidə olunmur.
2. Təcrübə heyvanları özləri bilavasitə hipoksiyaya məruz qalmasalarda, müşahidə olunan dəyişiklikləri analarından epigenetik, və yaxud başqa üsul ilə alındığı sübuta yetir. LDH- və PK-nın fəallığının hipoksiyanın ekspozisiyasından sonra yüksəlməsini onların baş beyin strukturlarının sinir hüceyrələrində biosintetik və bioenergetik tənzimi mexanizmində və bundan irəli gələn adaptiv-kompensator proseslərinin güclənərək metabolik pozuntuların qarşısını almaq qabiliyyəti ilə izah etmək olar.
3. Analar boğazlığın orqanogenez mərhələsində hipoksiyanın hər bir təsir səviyyəsinə məruz qaldıqda, onlardan alınan balaların baş beyinin energetik mübadiləsində iştirak edən LDH və PK fermentlərinin fəallığı dəyişir və bu dəyişmə dayanıqlı olur.

## ƏDƏBİYYAT

- Анохина Е.Б., Буравкова Л.Б. (2010) Механизмы регуляции транскрипционного фактора HIF при гипоксии (Обзор) *Биохимия*, **75**: 185-195.
- Граф А.В., Гончаренко Е.Н., Соколова Н.А. и др. (2008) Антенатальная гипоксия: участие в развитии патологий ЦНС в онтогенезе. *Нейрохимия*, **25(№ 1-2)**: 11-16.
- Журавин И.А., Туманова Н.Л., Васильев Д.С. (2009) Изменение адаптивных механизмов мозга в онтогенезе крыс, перенесших пренатальную гипоксию. *Доклады РАН*, **425 (№1)**: 123-125.

- Лукьянова Л.Д.** (2000). Современные проблемы гипоксии. *Вест. РАМН, №9*: 3-12.
- Меерсон Ф.З.** (1993) Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М.: Дело, 138 с.
- Осадчая Л.М.** (1999) Свободные аминокислоты нервной системы. В кн.: *Биохимия мозга*. СПб: СПбУ, с. 29-58.
- Рашидова А.М.** (2016) Пренатальная гипоксия и активность пируваткиназы структур головного мозга белых крыс в постнатальном онтогенезе. *Всероссийская научная конференция с международным участием «Свободные радикалы, антиоксиданты и старение»*. Россия: Астрахань, с. 88-90.
- Светухина В.М.** (1968) Цитоархи-тектоника новой коры мозга в отряде грызунов. *Архив анатомии, эмбриологии и гистологии, 42(№2)*: 31-45.
- Трофимова Л.К., Маслова М.В., Граф А.В. и др.** (2008) Влияния антенатального гипоксического стресса разной этиологии на самцов: корреляция поведенческих паттернов с изменениями активности антиоксидантной защиты и метаболизма ГАМК. *Нейрохимия, 25(№ 1-2)*: 86-89.
- Bergmeyer H.U.** (1973) Biochemistry information. *Methods of Enzymatic Analysis, I*: 121-122; 154-155.
- Kruger N.J.** (2002) Bradford method for protein quantitation. *The protein Protocols hand-book*. 2nd ed. Ed. J.M.Walker. Totowa N.J.: Humana press Inc., p.15-21.
- Luc P., Magistretti P.J.** (2003) How to balance the brain energy budget while spending glucose differently. *J. Physiology, 546(2)*: 325.
- Mazurek S., Zwerschke W., Jansen-Dürr P. et al.** (2001) Effects of the human papilloma virus HPV-16 E7 oncoprotein on glycolysis and glutaminolysis: role of pyruvate kinase type M2 and the glycolytic-enzyme complex. *Biochemical Journal, 356*: 247-256.
- Pellegrino S.A.P et al.** (1979) Stereotaxic atlas of the rat brain. New York: Plenum Press, p. 123.
- Semenza G.L., Roth P.H., Fang H.M., Wang G.I.** (2006) Transkriptional regulation of genes encoding glycolytic enzymes by hypoxia-inducible factor 1. *Journal of Experimental Biology, 209*: 3851-3861.

### **Зависимость Активности Ферментов ЛДГ и ПК в Тканях Структур Головного Мозга Белых Крыс от Уровня Гипоксии, Перенесенной на Стадии Органогенеза**

**А.М. Рашидова, У.Ф. Гашимова**

*Институт физиологии им. А.И.Гараева НАН Азербайджана*

Статья посвящена исследованию влияния воздействия 5%, 10% и 12% гипоксии, перенесенной белыми крысами перинатально на стадии органогенеза, на динамику активности ферментов энергетического обмена ЛДГ и ПК структур головного мозга в раннем постнатальном развитии и репродуктивном периоде. Установлено, что активность указанных ферментов в ответ на воздействие гипоксии повышается. Обсуждаются полученные результаты.

**Ключевые слова:** *Лактатдегидрогеназа (ЛДГ), пируваткиназа (ПК), белые крысы, перинатальная гипоксия, постнатальный онтогенез, структуры головного мозга, энергетический обмен*

### **Dependence of Activity of LDH and PK in Some Brain Structures of Rats from the Hypoxia Level Endured in the Stage of Organogenesis**

**A.M. Rashidova, U.F. Hashimova**

*Institute of Physiology named after A.I.Garayev, Azerbaijan National Academy of Sciences*

The aim of the article was to study the influence of 5%, 10% and 12% hypoxia endured in the stage of organogenesis on the dynamics of changes in LDH and PK activities, the enzymes of energy metabolism in the early period of post ontogenesis and reproductive period. Activities of the enzymes were found to increase under hypoxia exposure. The results obtained are being discussed.

**Key words:** *Lactate dehydrogenase (LDH), pyruvate kinase (PK), white rats, prenatal hypoxia, postnatal ontogenesis, brain's structures, energy metabolism*