

HİPOKSİK PREKONDİSIONLAŞMANIN PRENATAL HİPOKSIYA OLMUŞ AĞ SIÇOVULLARIN BAŞ BEYNİNDƏ LAKTATDEHİDROGENAZANIN FƏALLIĞINA TƏSİR EFEKTİ

A.M. Rəşidova

Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının akademik Abdulla Qarayev adına Fiziologiya İnstitutu, Şərif-zadə küç., 78, AZ1100, Bakı, Azərbaycan

E-mail: afag.rashidova@gmail.com

Laktatdehidrogenaza fermentinin (LDH; L-lactate: NAD oxidoreductase, EK 1.1.1.27) fəallığının dinamikası prenatal inkişafda əvvəlcədən hipoksik prekondisionlaşmış, sonra isə kəskin 5%-li hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların baş beyin nahiyyələrində postnatal ontogenezdə müqayisəli şəkildə təyin edilmişdir. Alınan nəticələr göstərir ki, hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq postnatal dövrün müddəti uzandıqca fermentin fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun bərpası baş vermir. Statistik hesablamalara görə, fermentin fəallığı yalnız 5%-li hipoksiyanın təsirindən sonra alınan göstəricilərdən bir neçə dəfə aşağı, kontrol ilə müqayisədə isə nisbətən yüksək olmuşdur. Fərz etmək olar ki, hipoksik prekondisionlaşma üsulunun tətbiqi kəskin hipoksiyanın mənfi təsirinə qarşı beynin enerji mübadiləsində müəyyən protektor rolunu reallaşdırma bilmişdir.

Açar sözlər: Laktatdehidrogenaza (LDH), ağ siçovul, ontogenez, baş beyin strukturları, prekondisionlaşma, hipoksiya, enerji mübadiləsi.

GİRİŞ

Orqanizmin işemik və hipoksik tolerantlığının formalaşdırılması üsulu kimi prekondisionlaşma ön şərt kimi tibb sahəsində perspektivli bir elmi istiqamətdir. Effektiv prekondisionlaşma sxemlərinin hazırlanması hipoksiya və işemiya genezli bir çox xəstəliklərin qarşısının alınmasını və müalicəsini əhəmiyyətli dərəcədə yaxşılaşdırır [7, 8, 10, 14]. Hipoksiya geniş yayılmış və kliniki baxımdan ciddi stres faktorlarına aiddir [13, 19]. Prenatal hipoksik stresin patogenetik effekti prenatal ontogenezin dövründən asılıdır. Prenatal hipoksiyanın patogenezdə mühüm rol oynayan hüceyrə membranlarının struktur-funksional təmliyi pozulması mərkəzi sinir sisteminin (MSS) fəaliyyətinə təsir edir [13, 19].

Eyni zamanda, MSS-in energetik mübadiləsində də böyük dəyişikliklər baş verir. Ədəbiyyat mənbələrindən məlumdur ki, oksigen çatışmazlığı zamanı orqanizmdə bir çox fizioloji və biokimyəvi dəyişikliklər baş verir [5, 22].

Oksigenin xeyli hissəsi baş beyində gedən biokimyəvi reaksiyalarda istifadə olunur və buna görə də baş beyin oksigen çatışmazlığına, yəni hipoksiyaya çox həssasdır. Məlumdur ki, oksigen azlığı hüceyrələrdə qlükozanın tam parçalanmasına (üç karbon turşuları tsiklində) imkan vermir və toxumalarda əmələ gələn piruvatı laktata çevirir. Bunun da nəticəsində hüceyrənin daxilində pH azalır, yəni asidoz yaranır və biokimyəvi proseslərin tənzimlənməsi pozulur. Beyində enerji mübadiləsi çox yüksək səviyyədə getdiyi üçün, orqanizmin fəaliyyəti ilk növbədə beynin

tələblərinin təmin edilməsinə və saxlanılmasına yönəldilməlidir.

Prenatal dövrdə kəskin hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların baş beyində bir sıra enerji mübadiləsi fermentlərinin, o cümlədən qlikolitik tsiklin fermenti olan laktatdehidrogenazanın (LDH; L-lactate: NAD oxidoreductase, EK 1.1.1.27) fəallığının postnatal ontogenezin hər bir dövründə dəyişmə dinamikasını öyrənmək məqsədəuyğun hesab edilir [2, 24, 25]. Bu fermentin çatışmazlığı, enerjiasılı prosesləri pozmaqla, orqanizmi patoloji vəziyyətə gətirib çıxarır [11].

Laktatdehidrogenazalı reaksiya müxtəlif təsirlər zamanı canlı orqanizmin toxumalarında aerob və anaerob proseslərin nisbətində baş verən dəyişikliklərin tədqiqi üçün əlverişli sistem sayılır. Şübhəsiz ki, hipoksiya şəraitində bu proses daha da şiddətlənir və əhəmiyyətli dərəcədə baş beyində və orqanizmdə struktur və funksional dəyişikliklərə gətirib çıxarır. Bütün bunları nəzərə alaraq, hipoksik prekondisionlaşmadan beynin reperfüzion zədələnmələrində Prof. ilaktik bir yanaşma üsulu kimi istifadəsi onun müəyyən protektor rolunu reallaşdırma bilər.

Ədəbiyyat mənbələrində erkən hipoksik prekondisionlaşmanın neyroprotektor effekti haqqında eksperimental dəlillər, demək olar ki, yox dərəcəsindədir. Bu cəhətdən, hipoksik prekondisionlaşma fenomeninin pre- və postnatal ontogenezdə mümkün inkişaf mexanizmlərini aşkar etmək və reallaşması yollarını təhlil etmək işin məqsədinə uyğun olardı.

Bununla bağlı prenatal inkişafın orqanogenez dövründə 15%-li oksigen və, müvafiq olaraq, 85%-li azot qaz qarışıqlarının vasitəsi ilə bətdaxili ön şərt kimi hipoksik prekondisionlaşma 7 gün ərzində istifadə olunmuşdur. Təqdim olunan emi-tədqiqat işində əsas məqsəd prenatal inkişafın döl dövründə (17-21 gün) 5%-li oksigen, müvafiq olaraq, 95%-li azot qaz qarışıqlarının təsiri vasitəsi ilə hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların erkən postnatal ontogenezdə və cinsi yetkinlik dövründə baş beynin müxtəlif strukturlarının sitozol və mitoxondri səviyyələrində LDH

fermentinin fəallığını aşkar etmək və dinamikasını öyrənmək olmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR

Təcrübələrdə 17, 30 və 90 günlük ağ siçovullardan istifadə olunmuşdur. Təcrübə heyvanlarına prenatal inkişafın orqanogenez dövründə 15%-li oksigen, uyğun olaraq, 85%-li azot qaz qarışıqlarının vasitəsi ilə 7 gün ərzində bətdaxili hipoksik prekondisionlaşma tətbiq edilmişdir. Bətdaxili prenatal inkişafın döl dövründə (17-21 gün) ağ siçovul balaları hər gün 20 dəqiqə olmaqla 5 gün ərzində 5%-li oksigen, müvafiq olaraq, 95%-li azot qaz qarışıqlarının təsiri vasitəsi ilə hipoksiyaya məruz qalmış, və postnatal inkişafın 17, 30 və 90 günlərinə çatdıqda dekapitasiya edilmiş, onların hipotalamus, beyincik, hissi-hərəkəti, orbital və limbik qabıqlarının mitoxondri və sitozol subhüceyrə fraksiyalarında LDH fermentinin fəallığı öyrənilmişdir. Təcrübələr zamanı Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının lokal bioetika komitəsinin nəzarəti altında Avropa Birliyi Şurasının Direktivində (86/609/ABŞ) göstərilən onurğalı təcrübə heyvanlara qarşı bioetik normativlərə riayət olunmuşdur. Baş beyin nahiyələrinin toxumaları 1:9 nisbətində 0,2M 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) refriyatorlu sentrifugada sentrifugalaşdırılmışdır. Alınan çöküntüdə tam dağılmamış hüceyrələr və nüvələr, toxuma qırıntıları xaric edilib və supernatant 11000-14000 g-da 20 dəqiqə ərzində sentrifugalaşdırılmışdır. Supernatantda sitozol mayesi, çöküntüdə isə mitoxondri kütləsi alınır. Sitozol mayesi 100000 g-da 1.5-2.0 saat ərzində differensial sentrifugalaşma üsulu ilə supernatantda alınır. Mitoxondri kütləsi 5 ml 0.32 M saxaroza məhlulunda teflon dəstəciklər resuspenziya edildikdən sonra 14000 g rejimində sentrifugalaşdırılır. Supernatant xaric edilir, yuyulmuş mitoxondri kütləsi isə fermentin fəallığını və zülalın qatılığını təyin etmək üçün istifadə olunur. LDH fermentinin mitoxondridaxili maksimal fəallığını aşkar

etmək üçün ilk növbədə cisimləri dağıtmaq lazımdır. Adətən mitoxondriləri dağıtmaq üçün bir neçə üsuldən istifadə olunur: ultrasəs vasitəsilə, dondurmaq və sonra onun donunu açmaq və detergentlər ilə təsir etmək. Bizim tədqiqatlarımızda 0.1%-li detergent Triton X-100-dən istifadə olunmuşdur [17, 23].

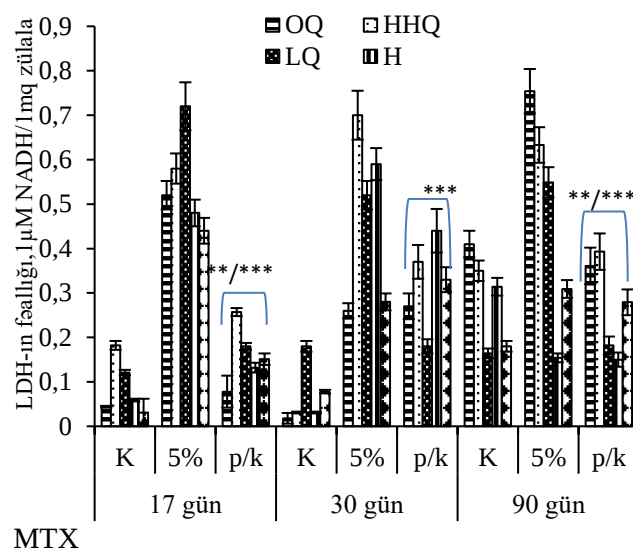
Kontrol üçün vivarium şəraitində saxlanmış eyni yaşdan olan intakt heyvanlardan istifadə olunmuşdur. Baş beyindən differensasiya olunmuş hipotalamus, beyincik, hissi-hərəkəti, orbital və limbik qabıqlarının subhüceyrə fraksiyalarında LDH-ın ümumi və xüsusi fəallığı, ümumi zülalın miqdarı təyin olunmuşdur. LDH fermentinin fəallığı Berqmyer H.U. [16], ümumi zülalın miqdarı isə Bredford [20] üsulu ilə təyin edilmişdir.

TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Aparılan tədqiqatlar nəticəsində məlum olmuşdur ki, bətdaxili ön şərt kimi hipoksik prekondisionlaşma, sonra isə 5%-li hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovullarda postnatal dövrün müxtəlif mərhələlərində hipotalamus, beyincik, hissi-hərəkəti, orbital və limbik qabıqlarının mitoxondri və sitozol subhüceyrə fraksiyalarında tədqiq olunan LDH-ın ümumi və xüsusi fəallığında və ümumi zülalın miqdarında əsaslı dəyişikliklərin baş verməsi aşkar edilmişdir. Belə ki, postnatal dövrün müddəti uzandıqca LDH fermentinin fəallığı baş beyin nahiyyələrinin mitoxondri və sitozol subhüceyrə fraksiyalarında həm kontrol göstəricilərdən, həm də əvvəlki illərdə aparılan 5%-li hipoksiyanın bətdaxili təsiri tədqiqatlarından alınan nəticələrdən əhəmiyyətli dərəcədə fərqlənərək qeyri-bərabər dəyişmişdir. Bu fərqləri etibarlı ($p < 0.01$) və yüksək etibarlı kimi qiymətləndirmək olar ($p < 0.001$), (Şək. 1, 2).

Mitoxondri səviyyəsində aparılan eksperimentlərdə tədqiq olunan beyin strukturlarının hər birində fermentin ən yüksək göstəriciləri hipoksik prekondisionlaşmadan sonra postnatal inkişafın 30-cu ($p < 0.001$) və 90-cı günlərində qeydə alınmışdır ($p < 0.01$; $p < 0.001$). Bunu həmin yaş qruplarından olan ağ

siçovulların beyin strukturlarında baş verən morfofunksional dəyişikliklər ilə əlaqələndirmək olar. Bu yaş dövrləri, ümumiyyətlə, kritik hesab olunur – bu dövrlərdə orqanogenez prosesi demək olar ki, tamamlanır (30-gün) və erkən cinsi yetkinlik dövrü (90-gün) başlanır (Səkil 1).



MTX

Şəkil 1. Orqanogenez dövründə 15%-li hipoksik prekondisionlaşmadan sonra 5%-li hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların erkən postnatal ontogenezdə və cinsi yetkinlik dövründə baş beyin strukturlarının mitoxondri subhüceyrə fraksiyalarında laktatdehidrogenazın (LDH) fəallığı ($p < 0.01$; $p < 0.001$).

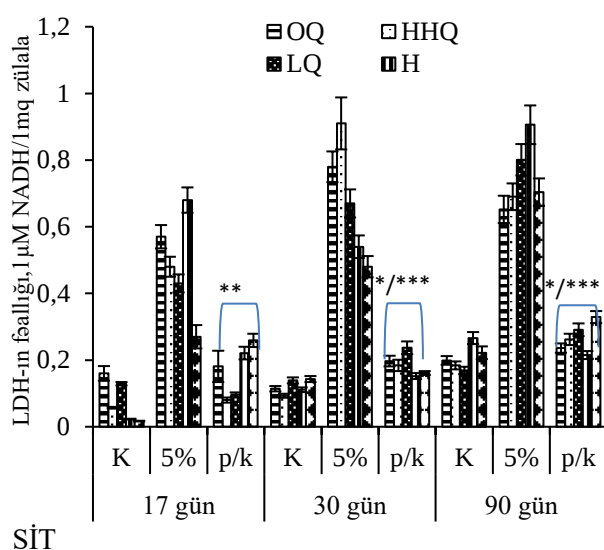
Qeyd: burada və sonra 1) OQ – orbital qabıq; HHQ- hissi-hərəkəti qabıq; LQ- limbik qabıq; H-hipotalamus; B-beyincik;

2) * - $p < 0.05$; ** - $p < 0.01$; *** - $p < 0.001$ 5%-li hipoksiyanın təsirindən sonra alınmış LDH-ın fəallığının göstəricilərinə görə nisbi etibarlıq meyarı;

3) K- kontrol, p/k – prekondisionlaşma.

Tədqiq olunan baş beyin strukturlarının sitozol subhüceyrə fraksiyalarında LDH-ın fəallığı hipoksik prekondisionlaşmadan sonra 90-günlük siçovullarda yüksələrək kontrola nisbətən maksimal həddə çatmışdır ($p < 0.001$). Lakin, 5%-li hipoksiya ilə müqayisədə fermentin fəallığı 2-2,5 aşağı idi ($p < 0.05$; $p < 0.01$), (Şək. 2). LDH-ın fəallığının kontrol göstəricilərinə nisbətən artması daha çox beyincikdə (17 və 90 günlərdə), hipotalamusda

(17 gün), limbik qabıqda (30 və 90 günlərdə), orbital və hissi-hərəkət qabıqlarında (90 gün) aşkar edilmişdir. Qeyd etmək lazımdır ki, hipoksik prekondisionlaşmadan sonra LDH-in aktivliyi heyvanın yaşı artdıqca kontrola nisbətən tədqiq olunan baş beyin strukturlarında etibarlı dərəcədə yüksəlmiş, lakin 5%-li hipoksiyaya məruz qalmış siçovulların baş beyin strukturlarında alınmış göstəricilərlə müqayisədə azalmışdır (Səh. 1,2).



Şəkil 2. Orqanogenez dövründə 15%-li hipoksik prekondisionlaşmadan sonra 5%-li hipoksiyaya məruz qalmış ağ siçovulların erkən postnatal ontogenezdə və cinsi yetkinlik dövründə baş beyin strukturlarının sitozol subhüceyrə fraksiyalarında laktatdehidrogenazının (LDH) fəallığı ($p < 0.01$; $p < 0.001$).

Beləliklə, hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq postnatal dövrün müddəti uzadıldıqca fermentin fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun bərpasının baş vermədiyi aşkar edilmişdir. Hətta fermentin fəallığı kontrol və 5%-li hipoksiyanın təsirindən sonra alınan göstəricilərdən bir neçə dəfə əks istiqamətli (“+” və “-”) qiymətlərlə fərqlənmişdir ($p < 0.01$; $p < 0.001$). Fərz etmək olar ki, hipoksik prekondisionlaşma üsulunun istifadəsi baş beyində gedən energetik mübadilədə müəyyən protektor rolunu reallaşdırma bilmişdir. Alınan nəticələr bir sıra tədqiqatçıların fikirləri və tədqiqatlarından alınan nəticələr ilə, demək olar ki, uzlaşır [4, 12, 14, 18].

Ümumiyyətlə, bətdaxili hipoksiyaya məruz qalmış balalarda postnatal dövrdə onun (yəni, hipoksiyanın) yaratdığı ağır və dayanıqlı uzunmüddətli fəsadlar mövcuddur [9, 15, 27]. Yəni, bu zaman təcrübə heyvanları özləri hipoksiyaya bilavasitə məruz qalması da, LDH-fermentinin fəallığında müşahidə olunan dəyişikliklərin analarından epigenetik, yaxud başqa üsul ilə alındığı güman edilir [3, 5, 6].

LDH fermentinin fəallığının hipoksiya zamanı dəyişməsinə gəldikdə, qeyd etmək lazımdır ki, beyin toxumasının aerob mübadiləyə meyli olmasına baxmayaraq, LDH qlikoliz prosesini anaerob şəraitində davam etdirən yeganə fermentdir. Ekstremal şəraitdə baş beyin toxumalarında baş verən dəyişikliklərdə LDH-in fəallığının artmasını onun anaeroblaşması ilə izah etmək olar. Burada LDH-in izoferment spektrində anaerob fraksiyalarının artmasını güman etmək olar. Qeyd etmək vacibdir ki, LDH-reaksiyalarının sürət və istiqaməti, qlikolizin intensivliyi ilə üçkarbonlu turşuların tsiklində, qlikoneogenez reaksiyalarında və ya digər proseslərdə piruvatın istifadə sürəti arasında olan nisbətə göstəricisidir. Ona görə də, LDH-lı reaksiya hipoksiya zamanı baş beyin toxumalarında aerob və anaerob proseslərin nisbətində baş verən dəyişiklikləri tədqiq etmək üçün marker kimi istifadə oluna bilər.

Digər tərəfdən, orqanogenez dövründə hipoksiyanın mənfi təsiri qlikolizdə öz neqativ fəsadları ilə yekunlaşır. Güman etmək olar ki, bir sıra qlikolitik fermentləri kodlaşdıran DNT zəncirinin sahələrində zədələnmə baş verir [1, 21, 26, 28]. Əgər bu mülahizə doğru olarsa, o zaman yaranan fəsadlar dönməz xarakterli olmalı idi. Bizim tədqiqatlarda, ümumiyyətlə, hipoksiyanın təsirinə cavab olaraq postnatal dövrün müddəti uzadıldıqca, 90 gün keçəndən sonra belə LDH-in fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun bərpası müşahidə olunmurdu.

Beləliklə, aparılan təcrübələrdə ağ siçovulların postnatal ontogenezdə baş beyin müxtəlif strukturlarının (limbik, hissi-hərəkət, orbital qabıqlarında, hipotalamus və beyincikdə) subhüceyrə fraksiyalarında LDH fermentinin ümumi və xüsusi fəallığının

dinamikasında əsaslı dəyişikliklər baş verir. Bu dəyişikliklər heyvanın postnatal dövrünün inkişaf dövründən, yəni, yaşından, tədqiq olunan baş beyin nəhiyəsindən, subhüceyrə fraksiyasından və s. müəyyən qədər asılıdır. Alınan faktiki məlumatlar neyrokimya sahəsinə yeni informasiya verir.

NƏTİCƏLƏR

1. Ağ siçovullar bətn daxili ön şərt kimi 7 gün ərzində hipoksik prekondisionlaşma və 5 gün ərzində 5%-li hipoksiyaya məruz qaldıqdan sonra postnatal ontogenezdə onların baş beyin nəhiyələrində LDH-in fəallığının kontrol göstəricilərinə uyğun bərpası aşkar edilməmişdir.

2. Baş beyin nəhiyələrində LDH-fermentinin fəallığının dəyişmə dinamikasını müqayisə etdikdə, postnatal dövrün müddəti uzadıldıqca fermentin fəallığı yalnız 5%-li hipoksiyanın təsirindən sonra alınan göstəricilərdən bir neçə dəfə aşağı, kontrol ilə müqayisədə isə nisbətən yüksək olmuşdur ($p < 0.01$; $p < 0.001$). Fərz etmək olar ki, hipoksik prekondisionlaşmanın istifadəsi müəyyən protektor rolunu reallaşdırma bilmişdir.

3. Təcrübə heyvanları özləri bilavasitə hipoksiyaya məruz qalması da, müşahidə etdiyimiz dəyişikliklərin analarından epigenetik, və yaxud başqa üsul ilə alındığını güman etmək olar.

4. Hipoksik prekondisionlaşmanın təsiri altında baş beyin strukturlarında laktatdehidrogenazanın subhüceyrə aktivliklərinin müvafiq dəyişmələri bu üsulun beyin enerji mübadiləsində kəskin hipoksiyadan qorunma vasitəsi kimi istifadəsinə əsas verir.

ƏDƏBİYYAT

[1] Анохина Е.Б., Буравкова Л.Б. Механизмы регуляции транскрипционного фактора HIF при гипоксии. (Обзор). Биохимия, 2010; 75:185-195. [Anokhina EB, Buravkova LB. [Mechanisms of regulation of transcription factor HIF under hypoxia]. Biochemistry

(Mosc). 2010 Feb;75(2):151-8.] <https://doi.org/10.1134/s0006297910020057>.

- [2] Баба-заде С.Н. Влияние хронической гипоксии, перенесенной во время зачатия, на активность гексокиназы в различных участках головного мозга белых крыс в постнатальном онтогенезе. *Azərbaycan Fizioloji J.* 2012;30:177-180. [Babazade SN. [The impact of chronic hypoxia in the course of fertilization on hexokinase activity in different brain structures of white rats in postnatal ontogenesis]. *Azerbaijan J. Physiol.* 2012;30:177-180.]
- [3] Блинов Д.В. Перинатальное поражение мозга: актуальные вопросы эпидемиологии и подходы к классификации. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016;10(4):84-93. [Blinov DV. [Perinatal brain injury: current issues of epidemiology and approaches to classification]. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia.* 2016;10(4):84-93.]
- [4] Ватутин Н.Т., Калинкина Н.В., Колесников В.С., Шевелек А.Н. Феномен преко́ндиционирования. *Сердце: журнал для практикующих врачей*, 2013;4:199-207. [Vatutin NT, Kalinkina NV, Kolesnikov VS, Shevelek AN. [The preconditioning phenomenon]. *Serdce: zhurnal dlya praktikuyushchih vrachej*, 2013;4:199-207.]
- [5] Граф А.В., Гончаренко Е.Н., Соколова Н.А. и др. Антенатальная гипоксия: участие в развитии патологий ЦНС в онтогенезе. *Нейрохимия*, 2008;25(1-2):11-16. [Graf AV, Goncharenko EN, Sokolova NA et al. [Antenatal hypoxia: participation in the development of CNS pathology in ontogenesis]. *Neurochemistry (Moscow)*, 2008; 25(1-2):11-16.]
- [6] Журавин И.А., Туманова Н.Л., Васильев Д.С. Изменение адаптивных механизмов мозга в онтогенезе крыс, перенесших пренатальную гипоксию. *Доклады Академии наук.* 2009;425(1):123-125. [Zhuravin IA, Tumanova NL, Vasiliev DS. [Changes in the adaptive mechanisms of the brain in the ontogeny of rats that have undergone

- prenatal hypoxia]. Reports of the Academy of Sciences. (Moscow), 2009;425(1):123-125.]
- [7] Иванов К.П. Критический обзор механизмов preconditionирования. Вестник РАМН. 2013;68(4):58-62. [Ivanov KP. Critical review of preconditioning. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2013;68(4):58-62.] <https://doi.org/10.15690/vramn684>
- [8] Маслов Л.Н., Лишманов Ю.Б., Емельянова Т.В. и др. Гипоксическое preconditionирование, как новый подход к профилактике ишемических и реперфузионных повреждений головного мозга и сердца. Ангиология и сосудистая хирургия. 2011;17(3):27-36. [Maslov LN, Lishmanov YuB, Emelyanova TV. [Hypoxic preconditioning as novel approach to prophylaxis of ischemic and reperfusion damage of brain and heart]. Angiology and vascular surgery. 2011;17(3):27-36.]
- [9] Меерсон Ф.З. Адаптационная медицина: концепция долговременной адаптации. М: Дело; 1993, 138 с. [Meerson FZ. [Adaptation medicine: the concept of long-term adaptation]. М: Delo; 1993, 138 p.]
- [10] Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Преconditionирование как способ метаболической адаптации организма к состояниям гипоксии и ишемии. Вестник СГМА, 2018,17(1):69-79. [Novikov VE, Levchenkova OS, Pozhilova EV. [Preconditioning as a method of metabolic adaptation to hypoxia and ischemia]. Vestnik of SSMA. 2018,17(1):69-79.]
- [11] Рашидова А.М., Гашимова У.Ф. Возраст-зависимая активность лактатдегидрогеназы в структурах головного мозга крыс в постнатальном онтогенезе, гипоксированных в плодный период. Ж. эвол. биохим. и физиол. 2019;55(3):172-178. [Rashidova AM, Gashimova UF. Age-Dependent Activity of Lactate Dehydrogenase in Brain Structures during Postnatal Ontogenesis of Rats Exposed to Hypoxia in the Fetal Period. J Evol Biochem Physiol, May 2019; 559(3):191-197.] <https://doi.org/10.1134/S0022093019030049>
- [12] Самойлов М.О., Рыбникова Е.А., Чурилова А.В. Сигнальные молекулярные и гормональные механизмы формирования протективных эффектов гипоксического preconditionирования. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2012;3:3-10. [Samoilov MO, Rybnikova EA, Churilova AV. Signal molecular and hormonal mechanisms of formation of protective effects of hypoxic preconditioning. Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya, 2012;3:3-10.]
- [13] Трофимова Л.К., Граф А.В., Маслова М.В. и др. Поведение половозрелых белых крыс, подвергнутых антенатальной прерывистой гипоксии в период раннего онтогенеза: гендерные отличия. Изв. Рос. Акад. Наук, сер. Биол., 2010; 1:54-59. [Trofimova LK, Graf AV, Maslova MV. Behavior of adult white rats subjected to antenatal intermittent hypoxia during early ontogenesis: gender differences. Izvestiia Akademii nauk. Seriya biologicheskaya, 2010; 1:54-59.]
- [14] Цейтлин А.М., Лубнин А.Ю., Зельман В.Л., Элиава Ш.Ш. Ишемическое preconditionирование мозга. Патол. кровообращ. кардиохир. 2010;3:14-22. [Ceitlin AM, Lubnin AYU, Zelman VL, Eliava ShSh. [Ischemic preconditioning of the brain]. Patol Krovoobrash Kardiohir. 2010;3:14-22.]
- [15] Au AK, Clark RSB. Paediatric traumatic brain injury: prognostic insights and outlooks. Curr Opin Neurol. 2017 Dec;30(6):565-572. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000504>.
- [16] Bergmeyer HU. Biochemistry information. Methods of Enzymatic Analysis, 1975;2:82-83. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-091302-2.X5001-4>.

- [17] Chinopoulos C, Zhang SF, Thomas B, Ten V, Starkov AA. Isolation and functional assessment of mitochondria from small amounts of mouse brain tissue. *Methods Mol Biol.* 2011;793:311-324. https://doi.org/10.1007/978-1-61779-328-8_20
- [18] Descloux C, Ginet V, Clarke PG, Puyal J, Truttmann AC. Neuronal death after perinatal cerebral hypoxia-ischemia: Focus on autophagy-mediated cell death. *Int J Dev Neurosci.* 2015 Oct;45:75-85. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2015.06.008>
- [19] Hernández CC, Burgos CF, Gajardo AH, Silva-Grecchi T, Gavilan J, Toledo JR, Fuentealba J. Neuroprotective effects of erythropoietin on neurodegenerative and ischemic brain diseases: the role of erythropoietin receptor. *Neural Regen Res.* 2017 Sep;12(9):1381-1389. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.215240>
- [20] Kruger NJ. Bradford method for protein quantitation. *The protein Protocols Handbook*, (2-nd ed. Ed. by J.M. Walker, Hum. press Inc.). 202 Totowa N.J., 2002. P. 15-21.
- [21] Li AG, Murphy EC, Culhane AC, Powell E, Wang H, Bronson RT, Von T, Giobbie-Hurder A, Gelman RS, Briggs KJ, Piwnicka-Worms H, Zhao JJ, Kung AL, Kaelin WG Jr, Livingston DM. BRCA1-IRIS promotes human tumor progression through PTEN blockade and HIF-1 α activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018 Oct 9;115(41):E9600-E9609. <https://doi.org/10.1073/pnas.1807112115>
- [22] Mironova GD, Shigaeva MI, Gritsenko EN, Murzaeva SV, Gorbacheva OS, Germanova EL, Lukyanova LD. Functioning of the mitochondrial ATP-dependent potassium channel in rats varying in their resistance to hypoxia. Involvement of the channel in the process of animal's adaptation to hypoxia. *J Bioenerg Biomembr.* 2010 Dec;42(6):473-81. <https://doi.org/10.1007/s10863-010-9316-5>
- [23] Pellegrino LT, Pellegrino AS, Cusman AZ. A stereotaxic atlas of the rat brain. N.Y.: Plenum Press, 1979, 123 p.
- [24] Pellerin L, Magistretti PJ. How to balance the brain energy budget while spending glucose differently. *J Physiol.* 2003 Jan 15;546(Pt 2):325. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.035105>
- [25] Rashidova AM. Effect of pre-/ postnatal hypoxia on pyruvate kinase in rat brain. *International Journal of Secondary Metabolite (IJSM)*, 2018;5(3):224-232. <https://doi.org/10.21448/ijsm.450963>
- [26] Wang Y, Zhong S, Schofield CJ, Ratcliffe PJ, Lu X. Nuclear entry and export of FIH are mediated by HIF1 α and exportin1, respectively. *J Cell Sci.* 2018 Nov 19;131(22):jcs219782. <https://doi.org/10.1242/jcs.219782>
- [27] Rocha-Ferreira E, Hristova M. Plasticity in the Neonatal Brain following Hypoxic-Ischaemic Injury. *Neural Plast.* 2016;2016:4901014. <https://doi.org/10.1155/2016/4901014>
- [28] Semenza GL. Hypoxia-inducible factors in physiology and medicine. *Cell.* 2012 Feb 3;148(3):399-408. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.021>

ЭФФЕКТ ГИПОКСИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ НА АКТИВНОСТЬ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРЕНАТАЛЬНО ГИПОКСИРОВАННЫХ БЕЛЫХ КРЫС

Афаг Мамед кызы Рашидова

*Институт Физиологии им. академика Абдуллы Гараева Национальной Академии Наук
Азербайджана, Баку, Азербайджан*

Активность ЛДГ определялась в сравнительном аспекте на 17, 30 и 90 дни постнатального развития в структурах головного мозга белых крыс, подвергшихся

пренатально гипоксическому preconditionированию, затем острой 5%-ной гипоксии. Как показывают полученные данные, с удлинением периода постнатального развития восстановление активности фермента до контрольного уровня в ответ на гипоксию не происходит. Согласно полученным данным активность фермента оказалась в несколько раз ниже показателей после воздействия лишь 5%-ной гипоксии и выше контрольных показателей. Можно предположить, что применение гипоксического preconditionирования сыграло определенную роль протектора в энергетическом обмене мозга при гипоксии.

Ключевые слова: лактатдегидрогеназа (ЛДГ), белая крыса, онтогенез, структуры мозга, гипоксическое preconditionирование, гипоксия, энергетический обмен.

EFFECT OF HYPOXIC PRECONDITIONING ON LACTATE DEHYDROGENASE ACTIVITY IN THE BRAIN OF ALBINO RATS EXPOSED TO PRENATAL HYPOXIA

Afag M. Rashidova

*Academician Abdulla Garayev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences,
Baku, Azerbaijan*

Lactate dehydrogenase activity was determined in a comparative aspect at 17, 30, and 90 days of postnatal development in the brain structures of white rats that were prenatally exposed to preconditioned hypoxia, then to 5% hypoxia. As the data show with the prolongation of postnatal development period, the restoration of the enzyme activity to the control level did not take place in response to hypoxia. According to the data obtained, the enzyme activity turned out to be several times lower than after exposure to hypoxia of only 5% and higher than in control values. One can assume that application of preconditioned hypoxia played the role of a protector in the energy metabolism of the brain in hypoxia.

Keywords: lactate dehydrogenase (LDH), white rat, ontogenesis, brain structures, hypoxic preconditioning, hypoxia, energy metabolism.

Çapa təqdim etmişdir: Pərvanə Ağababa qızı Şükürova, b.ü.f.d., dosent

Redaksiyaya daxil olma tarixi: 24.09.2021.

Təkrar işlənməyə göndərilmə tarixi: 01.10.2021.

Çapa qəbul edilmə tarixi: 18.04.2022.