

Prenatal Dövrə Stressə Məruz Qalmış Dölün Postnatal İnkişafında Neyroendokrin Sistemin Dinamikası

D.A. Mehtiyeva¹, Y.B. İsmaylov^{2*}, K.Q. Qarayeva³, A.T. İsmaylova²,
S.Q. Qarayeva², N.O. Quliyev²

¹Azərbaycan Tibb Universiteti II məmalıq və ginekologiya kafedrası, S.Vurğun küç., 167, Bakı AZ1022, Azərbaycan;

²Azərbaycan Tibb Universitetinin Elmi-Tədqiqat Mərkəzi, S.Vurğun küç., 167, Bakı AZ1022, Azərbaycan;

*E-mail: ismailovyusif@mail.ru

³Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Elmi-Tədqiqat Məmalıq və Ginekologiya İnstitutu, K.Kazımzadə küç., 118, Bakı AZ 1065, Azərbaycan

Məqalədə anaları hamiləlikdə emosional stres reaksiyalara məruz qalmış balalarda biogen aminlərin və hormonların dəyişməsinin dinamikasının öyrənilməsi məqsədilə aparılmış tədqiqatların nəticələri verilmişdir. Bu məqsədlə siçovul balalarında tədqiqat 5 ay ərzində aparılmış, bu aylara müvafiq olaraq qanda və hipotalamusda dofaminin(DA), noradrenalinin (Na), serotoninin 5-OT və 5-oksiindol-sirkə turşusunun (5-OİST) qatılığı və qanda hormonların fəallığı öyrənilmişdir. Tədqiqat göstərmişdir ki, hamiləlikdə anaları stres reaksiyalara məruz qalmış siçovul balalarının qanında və hipotalamusunda DA və NA miqdarı normal balaların müvafiq göstəriciləri ilə müqayisədə bütün təcrübə ərzində yüksək olur. Lakin 5-OT və 5-OİST hər iki mühitdəki fəallığı zəifləyir. Buna müvafiq olaraq hormonal göstəricilər də kəskin dəyişir. Belə balalarda adaptiv funksiyalar pozulur, inkişaf tempi nisbətən zəif olur, reproduktiv funksiyalar pozulur.

Açar sözlər: Stress, monoamin, hormon, hipotalamus, dofamin, noradrenalin, serotonin

GİRİŞ

Qadın orqanizminin reproduktiv funksiyasının tənzimi məsələsi müasir funksional ginekologiyanın və neyroendokrinologiyanın ən mürəkkəb problemlərindən biri olaraq qalmaqdadır. Çoxsaylı kliniki müşahidələrlə müəyyən edilmişdir ki, ətraf mühitin qeyri-əlverişli şəraiti hətta hamilə olmayan qadın orqanizminə təsirdən reproduktiv sistemin fəaliyyətini pozur. Bunun başlıca səbəbi hipotalamo-hipofizar-qonad mütənəsibliyində baş verən dəyişikliklərdir (Баби́чев, 2005; Корневский, 2015; Ключков и др., 2009; Miller et al., 2014). Bu istiqamətdə aparılan eksperimental tədqiqatlarda göstərilir ki, xarici mühit amilləri təklidə və kompleks şəkildə orqanizmə emosional stresin komponenti kimi təsir göstərərək, müxtəlif patofizioloji dəyişikliklərin yaranmasına səbəb olur (Корневский, 2015; Уворова и др., 2010; Федотова, 2008; Филаретова, 2010). Belə təsir hamilə orqanizmə, xüsusən ana bətnində dölün formalaşmasına və inkişafına mənfi təsir göstərir (Алиев и др., 1984; Ашмарин и др., 2009; Журавин и др., 2009; Филаретова, 2010).

Ona görə də emosional stres reaksiyalarının inkişaf mexanizmində hamilə orqanizmlərdə dölün postnatal dövrlərdə hormonal-mediator statusunun mərkəzi tənzimi mexanizminin patogenezinin araşdırılması baxımından bu istiqamətdə tədqiqatların

aparılmaması zəruridir. Çünki balaların inkişafı prosesinin fizioloji və patofizioloji gedişi zamanı neyromediator sistemlərlə hormonal balans arasındakı qarşılıqlı əlaqə və mərkəzi tənzimləmə mexanizmi bəzəndə ədəbiyyat məlumatları kifayət qədər deyildir. Bu səbəbdən də orqanizmdə həmin funksional sistemlərin patologiyalarının patogenezinin araşdırılması baxımından da bu istiqamətdə tədqiqatların aparılması zəruridir.

Tədqiqatın məqsədi hamiləliyin normal gedişində və eksperimental xronik emosional stressə məruz qalmış hamilələrdə dölün postnatal dövrdə neyrohormonal homeostazın qarşılıqlı əlaqəsində hormonal-mediator statusunun formalaşmasının öyrənilməsi olmuşdur.

MATERIAL VƏ METODLAR

Təcrübələr kütləsi 240-250q olan 30 baş siçovullarda və 150 baş balalar-da 5 qrupda aparılmışdır (hər qrupda 6-8 baş olmaqla). 1-ci qrupdakı siçovullar intakt vəziyyətdə olmuş, 2-ci qrupdakı (nəzarət) siçovullarda normal hamiləlik izlənilmiş, 3-cü qrupdakı siçovullara hamiləlikdə xroniki emosional stres tətbiq edilmiş, 4-cü qrupa anaları normal hamiləlik keçirmiş siçovul balaları daxil edilmiş, 5-ci qrupa anaları hamiləlikdə stres amilinin təsirinə məruz qalmış siçovul balaları daxil edilmiş-

dir. Hamilə siçovullarda stres vəziyyəti ümumi qəbul edilmiş metodla ESL tipli avtomatik qurğusu olan elektrik elektrostimulyatorunun köməyi ilə elektrik cərəyanı vasitəsi ilə yaradılmışdır. Siçovulların qıcıqlandırılması hər gün olmaq şərti ilə 30 V gərginlikli cərəyanla 30 dəqiqə ərzində 1 dəqiqəlik intervalla aparılmışdır (İsmayılov və b., 2014; Алиев и др., 1984; Фурдуй, 1974). Öyrənilən göstəricilərin dəyişməsinin dinamikasını müəyyən etmək üçün təcrübənin müxtəlif günlərində səhər saat 10-da siçovulların bir qrupu öldürül müşdür.

Monoaminlərin konsentrasiyasını (DA, NA 5-OT, 5-OİST) hipotalamus da, DA,NA, 5-OT, PRL, AKTH FSH,LH, estradiolun qatılığı qanda immunoferment üsulu ilə dəyərləndirilmişdir.

Alınmış nəticələr variasion-statistik metodla işlənmişdir (Рокиций, 1973). Bundan ötrü Microsoft Office EXCEL-2010 və SPSS-20 statistika proqramlarından istifadə edilmişdir.

NƏTİCƏLƏR VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Aparılmış tədqiqat nəticəsində müəyyən edilmişdir ki, hamiləlikdə emosional stres amilinin təsirinə məruz qalmış siçovullarda toxumada və qanda hormonal-mediator statusda kəskin dəyişikliklər gedir (cədvəl 1). Belə dəyişikliklər digər funksional sistemlərdə də kəskin kənarlanmalara səbəb olur. Xüsusən də belə hamilələrdə dölün inkişafında müəyyən dəyişiklər baş verir. Ölü balaların olduğu müşahidə edilir.

Bu tədqiqatın nəticəsi göstərir ki, anaları hamiləlik dövrü xronikemosional stres faktorun təsirinə məruz qalmış balaların hipotalamusunda və qanında katexolaminlərin fəallığı anaları normal hamiləlik keçirmiş siçovul balaları ilə müqayisədə kəskin yüksək olur və sonrakı yaş dövrlərində də bu fəallığın kənarlaşması davam etmiş və normadan yüksəkdir (cədvəl 2). Belə ki, DA hipotalamusdakı fəallığı bir aylıq siçovul balalarında normadan 85,0%, P<0,001, iki aylıqda 60,0%, P<0,001, üç aylıqda 54,0%, P<0,001, dörd aylıqda bu miqdar normadan 50,0%, P<0,001 və beş aylıqda isə 45%, P<0,001 yüksəkdir (cədvəl 2). Analoji qanunauyğunluqlar NA hipotalamusdakı miqdarında da müşahidə edilir

(cədvəl 2). Cədvəldən göründüyü kimi norma ilə müqayisədə NA hipotalamusdakı fəallığı təcrübənin birinci ayından başlayaraq yüksəlir (74,0%, P<0,001), onun fəallığının bu yüksəlməsi davam etmiş və iki aylıq balalarda 63,0%, P<0,001, üç aylıq balalarda 60% P<0,001, dörd aylıqda 55,0%, P<0,001 və beş aylıq balalarda isə 45,0%, P<0,001 çox olmuşdur (cədvəl 2). Göründüyü kimi, hər iki monoaminin hipotalamusdakı fəallığı əsas qrupda normadan kəskin yüksək olmuşdur.

Hipotalamusa müvafiq fəallıq qanda da analoji qanunauyğunluqlarla müşahidə edilmişdir (cədvəl 2). Anaları hamiləlikdə xronik emosional stres təsirinə məruz qalmış siçovul balalarının qanında DA fəallığı normal balaların müvafiq göstəricisindən təcrübənin birinci ayında 80,0%, P<0,001, ikinci ayında 70,0%, P<0,001, üçüncü ayında 65,0%, P<0,001, dördüncü ayında 50,0%, P<0,001 və beşinci ayında 40,0%, P<0,001 çox olmuşdur.

NA qandakı fəallığında DA qandakı fəallığına müvafiq dəyişikliklər izlənmişdir. Belə ki, əsas qrup siçovul balalarının qanında normal inkişaf edən həmyaşlı siçovul balalarının müvafiq göstərici ilə müqayisədə müvafiq olaraq 60,0%, P<0,001, 58,0%, P<0,001, 55,0%, P<0,001, 50,0%, P<0,001, 46,0%, P<0,001 yüksək olmuşdur (cədvəl 2). Göründüyü kimi, öyrəndiyimiz bu markerlərin fəallığı hər iki mühitdə paralel olaraq dəyişir. Xronik emosional stresin təsirindən balalarda baş verən yenidənqurmalar hər iki mühitdə eyni istiqamətli olur. Əsas qrupda katexolaminlərin əksinə olaraq indolaminlərin hipotalamusdakı fəallığı normal inkişaf edən qruplara nisbətən aşağı səviyyədə olur və bütün təcrübə ərzində bu səviyyə normallaşmır (cədvəl 2). Ona görə də 5-OT hipotalamusdakı fəallığı həmyaşlıları ilə müqayisədə bir aylıq siçovul balalarında 60,0%, P<0,001, iki aylıqda 50,0%, P<0,001, üç aylıqda 46,0%, P<0,001, dörd aylıqda 40,0%, P<0,001 və beş aylıqda 35,0%, P<0,001 aşağı olur. Analoji qanunauyğunluq 5-OİST hipotalamusdakı fəallığında da müşahidə edilir. Yəni bütün təcrübə müddəti ərzində bu səviyyə norma həddinə çatmır (cədvəl 2). Eləcə də 5-OT qandakı fəallığı normal həddindən aşağı olur (aylara müvafiq olaraq 80,0%, 70,0%, 65,0%, 55,0%, P<0,001 azdır).

Cədvəl 1. Hamiləliyin normal gedişindən və stres təsirindən hipotalamusda və qanda monoaminlərin dəyişməsi (M±m)

Heyvanın qrupu	Göstərici	Hipotalamus, nq/q				Qan, nq/ml		
		DA	NA	5-OT	5-OİST	DA	5-OT	
İntakt		412±16	507±10	405±13	451±8	171±10	168,0±1,5	
Hamilə, günlər	9-10	Norma	500±11*	548±9*	510±5*	530±6*	248±12*	360±2*
		Stres	700±8^	800±6^	410±7^	410±4^	400±6^	210±3^
	15-16	Norma	540±18	650±10	512±19	550±8	242±14	348,0±1,5
		Stres	850±12^	910±15^	330±6^	320±7^	540±15^	230±2^
	21-22	Norma	690±22	810±12	800±30	615±7	318±16	390,0±1,3
		Stres	980±15^	1200±10^	465±12^	300±6^	590±6^	240±3^

Qeyd: * - intakt qrupla müqayisədə dürütlük; ^ - norma ilə müqayisədə dürütlük^, p<0,001.

Cədvəl 2. Anaları hamiləlikdə stres reaksiyaya məruz qalmış siçovul balalarının hipotalamusunda və qanında monoaminlərin qatılığının dəyişməsi ($M \pm m$).

Göstəricilər		Hipotalamus, nq/q				Qan, nq/ml			
		DA	NA	5-OT	5-OİST	DA	5-OT	NA	
Aylar və qruplar	1	Norma	400±10	500±12	400±9	412±6	175±10	250±5	480±4
		Stres	740±14*	870±9*	240±4*	300±7*	315±10*	200±4*	770±6*
	2	Norma	410±8	510±7	480±8	470±6	190±6	300±6	515±7
		Stres	655±7*	830±6*	240±6*	290±4*	324±7*	210±8*	815±8*
	3	Norma	600±9	540±4	570±10	580±6	400±11	380±6	550±9
		Stres	925±11*	862±11*	265±7*	270±7*	660±8*	247±7*	850±14*
	4	Norma	680±8	670±10	600±10	610±6	480±7	480±9	650±10
		Stres	1025±12*	1040±13*	240±4*	320±7*	720±10*	265±5*	975±12*
	5	Norma	700±9	720±12	650±6	680±8	550±9	530±8	660±10
		Stres	1048±12*	1045±14*	230±6*	340±10*	800±13*	265±7*	965±12*

Qeyd: * norma ilə müqayisədə dürüstlük - $P < 0,001$

Öyrəndiyimiz bu monoaminlərin fəallığı analarında olduğu kimi balaların da bütün yaş dövrlərində resiprok olaraq dəyişir (Угрюмов, 1999). Belə aydın olur ki, hamiləlik dövrü anaların xroniki emosional stressə məruz qalması embriogeneza və mammogeneza mənfi təsir etdiyindən dölün ana bətnində formalaşmasına da neqativ təsir göstərir. Belə olan halda balaların hormonal statusu kəskin dəyişir. Xronik emosional stressə məruz qalmış balaların postnatal inkişafı dövrü adenohipofizin laktotrop və honadotrop funksiyalarında kəskin dəyişikliklər baş verir. Bu hormonların qandakı fəallığının dəyişməsi müxtəlif istiqamətli xarakter daşdığından cinsiyyət sistemi hormonları, xüsusən də estrodiolun fəallığı pozulur. Ümumiyyətlə, belə siçovul balalarında bütün hormonal sistemdə normadan kənarlaşmalar baş verir.

Aparılan tədqiqat göstərir ki, hamiləlik dövrü anaların xronikemosional stressə məruz qalması embriogeneza və mammogeneza təsir etdiyindən dölün formalaşmasına neqativ təsir göstərir (Orucova, 2015). Belə olan halda balaların hormonal-mediator fəallığı dəyişir. Bu fonda doğulmuş balaların bir tərəfdən zəifliyi, digər tərəfdən anaların hormonal-mediator sisteminin pozulması onların həm fərdi inkişafına, həm də funksional sistemə mənfi təsir göstərir (Orucova, 2015; Горбунов, 2006; Угрюмов, 1999). Digər tərəfdən adenohipofiz-cinsiyyət sistemi hormonları müxtəlif istiqamətə dəyişir. İnkişaf edən orqanizmdə bu sistemlər həm fəallaşdırıcı, həm də ləngidici mexanizmlərlə əlaqəli şəkildə fəaliyyət göstərərək stres təsirinə cavab verir. Hormonal-mediator statusda gedən yenidənqurmalar dölün normal inkişafına, böyüməsinə və endokrin sistemin formalaşmasına neqativ təsir göstərdiyindən onların reproduktiv funksiyasında ləngimələr və patologiyalar baş verir. Eləcə də balalarda neyromediatorların və hormonların fəallığı bütün yaş dövrü ərzində resiprok dəyişdiyindən orqanizmin immun statusu da kəskin zəifləyir.

Beləliklə, hamiləlikdə xronik emosional stressə məruz qalmış orqanizmlərdə monoaminlər və hormonlar arasındakı qarşılıqlı tarazlıq pozulduğundan dölün bətnədaxili inkişafı və postnatal dövrdə morfofunksional formalaşması pozulduğundan balaların reproduktiv funksiyası pozulur.

NƏTİCƏLƏR

1. Hamiləlikdə anaları xronikemosional stres reaksiyaya məruz qalmış balaların hormonal-mediator statusu normadan kənarlaşır.
2. Hamiləlik dövrü anaların xronik emosional stressə məruz qalması mammogeneza prosesinə və dölün normal formalaşmasına neqativ təsir göstərir.
3. Bu fonda doğulmuş balaların bir tərəfdən zəifliyi, digər tərəfdən anaların hormonal-mediator statusundakı kənarlaşmalar postnatal dövrdə balaların həm inkişafına, həm də neyroendokrin sistemə mənfi təsir göstərir.
4. Neyromediatorların və hormonların fəallığı bütün yaş dövrü ərzində resiprok olaraq dəyişdiyindən balalarda reproduktiv funksiyalar pozulur.
5. Dölün bətnədaxili inkişafı və postnatal dövrdə morfofunksional formalaşması stres təsirindən pozulur.

Bu iş Azərbaycan Respublikasının Prezidenti yanında Elmin İnkişafı Fondunun maliyyə yardımı ilə yerinə yetirilmişdir. Qrant № EIF/MQM/Universitet-2014-5(20)-11/07/3-M-03.

ƏDƏBİYYAT

İsmmayılov Y.B., Yusifova A.B., İsmayılova A.T. (2014) Laktasiyalı orqanizmdə norma və emosional stres zamanı tireoid hormonların fəal-

- lığının dəyişməsi. *AMEA A.İ.Qarayev adına Fiziologiya institutunun elmi əsərlərinin külliyyatı*, XXXII: 130-135.
- Orucova M.Ə., Mehdizadə N.M., Qasımova N.İ.** (2015) Fərdi inkişaf dövründə baş beyin toxumasında gedən metabolizm proseslərinin qanunauyğunluqları. *Pedaqoji Universitetin xəbərləri (təbiət elmləri seriyası)*, 1: 62-66.
- Алиев М.Г., Исмаилов Ю.Б., Кочарли Р.Х. и др.** (1984) Механизмы влияния стресса на организм беременных и лактирующих крыс и их потомства. *Стресс, адаптация и функциональные нарушения*. Кишинев: 316-317.
- Ашмарин И.П., Гончаренко Е.Н., Граф А.В.** (2001) Биоамины мозга и поведение потомства после антенатальной гипоксии: эффекты пептидных нейромодуляторов. *Нейрохимия*, 18(3): 212-215.
- Бабичев В.Н.** (2005) Нейроэндокринный эффект половых гормонов. *Успехи физиол. наук*, 36(1): 54-61.
- Горбунов А.В.** (2006) Действие иммобилизационного стресса на биогенные амины в мозге: роль генотипа. *Нейрохимия*, 23(1): 42-46.
- Журавин И.П., Туманова Н.Л., Васильев Д.С.** (2009) Изменение адаптивных механизмов мозга в онтогенезе крыс, перенесших пренатальную гипоксию. *Доклады Академии Наук*, 425(1):123-125.
- Корневский А.В.** (2015) Нарушение гипоталамической регуляции репродуктивных циклов при воздействии неблагоприятных экологических факторов, *Дис. докт. биол. наук*, СПб: 253 с.
- Ключков Д.В., Алехина Т.А., Барыкина Н.Н.** (2009) Моноамины и функции яичников крыс, селекционированных на усиление кататонической реактивности. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*, 45 (3): 329-333.
- Рокицкий Г.Б.** (1973) Биологическая статистика. Минск: Высшая школа, 319 с.
- Уворова Е.В., Хащенко С.П.** (2010) Гипоталамическая дисфункция; этиопатогенез и клиника (обзор литературы). *Репродуктивное здоровье детей и подростков*, 1: 65-76.
- Угрюмов М.В.** (1999) Механизмы нейроэндокринной регуляции. М.: Наука. 299 с.
- Федотова Ю.О.** (2008) Фармакотерапия высшей нервной деятельности при дисбалансе эстрогенов (экспериментальное исследование). *Дис. докт. биол. наук*. Волгоград: 341 с.
- Филаретова Л.П.** (2010) Стресс в физиологических исследованиях. *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова*, 96(9): 924-935.
- Фурдуй Ф.И.** (1974) Функция щитовидной и половых желез при экспериментальном напряжении. *Мат. симп. эмоции и висер. Функции*. Баку: 111-112.
- Miller В.Н., Takanashi J.S.** (2014) Central circadian control of female reproductive function. *Front. Endocrinology*, 14(5): 1367-1373.

Динамика Нейроэндокринной Системы В Постнатальном Развитии Плода Под Воздействием Стресса В Пренатальном Периоде Плода

Д.А. Мехтиева¹, Ю.Б. Исмаилов^{2*}, К.Г. Гараева³, А.Т. Исмаилова²,
С.Г.Гараева², Н.О. Гулиев²

¹П отдел акушерства и гинекологии Азербайджанского медицинского университета

²Научно-исследовательский центр Азербайджанского медицинского университета

³Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики

В статье приведены результаты исследований динамики изменения биогенных аминов и гормонов у крысят, матери которых подвергались стрессу во время беременности. Исследование проводилось в течение 5 месяцев. В течение этого времени у крысят в крови и гипоталамусе определялись концентрации дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина, 5-ОТ и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК), также изучалась активность гормонов в крови. Исследования показали, что количество ДА и НА в крови и гипоталамусе крысят, матери которых испытывают стрессовые реакции во время беременности, выше, чем у нормальных крысят во время всего исследования. Но в обеих исследуемых средах активность 5-ОТ и 5-ОИУК уменьшается. В соответствии с этим, резко меняются гормональные показатели. В таких случаях у крысят наблюдается нарушение адаптивных функций, относительно слабая скорость развития, нарушение репродуктивных функций.

Ключевые слова: Стресс, моноамин, гормон, гипоталамус, дофамин, норадреналин, серотонин

**Dynamics Of Neuroendocrine System In Postnatal
Development Of Stress Affected Fetus In Prenatal Period**

**D.A. Mehtiyeva¹, Y.B. Ismayilov², K.G. Garayeva³, A.T. Ismayilova²,
S.G. Garayeva², N.O. Guliyev²**

¹II Obstetrics and Gynecology Department, Azerbaijan Medical University

²Research Center of Azerbaijan Medical University

³Research Obstetrics and Gynecology Institute, Ministry of Health of the Republic of Azerbaijan

Dynamics of changes in biogenic amines and hormones in baby rats whose mothers affected by emotional stress reactions during pregnancy has been presented in this article. For this purpose, the research on rat babies carried out for 5 months, concentrations of dopamine (DA), noradrenaline (NA), serotonin, 5-HT and 5-hydroxytryptophan (5-HTP) in blood and hypothalamus, and activity of hormones in blood were studied during these months. The results showed that DA and NA amounts in blood and hypothalamus of rat babies whose mothers were affected by stress reactions during pregnancy were higher compared with normal babies during the entire research. However, activity of 5-HT and 5-HTP decreased in both environments. Accordingly, hormonal indicators changed sharply. Adaptive and reproductive functions were violated and developmental rate was relatively weak in these babies.

Keywords: *Stress, monoamine, hormone, hypothalamus, dopamine, noradrenaline, serotonin*