

**AZƏRBAYCAN MİLLİ ELMLƏR AKADEMİYASI**

**A.İ.QARAYEV adına FİZİOLOGİYA İNSTİTUTU**

---

*Əlyazması hüququnda*

ŞÖVQİ BAYRAM oğlu HÜSEYNOV

SEROTONİN MODULLU ANTİKONSOLİDASIYA ZÜLALININ  
UZUNMÜDDƏTLİ YADDAŞ PROSESLƏRİNDƏ İŞTİRAKININ  
TƏDQIQI

2411.01 - İnsan və heyvan fiziologiyası

Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi  
almaq üçün təqdim olunmuş dissertasiya işinin

AVTOREFERATI

BAKI-2017

Dissertasiya Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun “İnteqrativ fəaliyyətin molekulyar əsasları” laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

**Elmi rəhbər:**

Biologiya üzrə elmlər doktoru

**A.Ə.Mehdiyev**

**Rəsmi opponetlər:**

Biologiya üzrə elmlər doktoru

**Ş.Ə.Topçiyeva**

Biologiya üzrə elmlər doktoru

**X.Y.İsmayılova**

**Aparıcı təşkilat:**

Azərbaycan Tibb Universitetinin Normal fiziologiya kafedrası

Müdafiə “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2018-ci il saat \_\_\_\_ -də Azərbaycan MEA-nın A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun nəzdində fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün fəaliyyət göstərən FD 01.051 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ 1100, Bakı şəhəri, Şərifzadə küçəsi-78

Dissertasiya ilə Azərbaycan Milli Elmlər Akademiyasının A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq olar.

Avtoreferat “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2017-ci il tarixində göndərilmişdir.

**FD 01.051 Dissertasiya Şurasının elmi katibi,  
biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent**

**Y.O.Bayramova**

## İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

*Mövzunun aktuallığı.* Yaddaş izlərinin yazılması və saxlanması mexanizmlərinin aydınlaşdırılması müasir neyrobiologiyanın ən aktual problemlərindən biridir. Bu istiqamətdə çoxsaylı tədqiqatlar aparılmış və o cümlədən bir qrup tədqiqatlar yeni davranışların formalaşması zamanı sinir hüceyrələrində genetik aparatın aktivliyinin yoxlanılması və həmin hüceyrələrdə zülal sintezində olan aktivliyin araşdırılmasına yönəldilmişdir. Həmçinin müxtəlif modellərdə aparılan tədqiqatlarda müəyyən edilmişdir ki, fərqli təbiətə malik olan müsbət və mənfi amillərin təsiri ilə möhkəmləndirilən yaddaşın formalaşdırılması zamanı mRNT molekulalarının və mərkəzi sinir sistemi zülallarının sintezində sürətlənmə müşahidə edilir (Stevens, 1994; Inda, 2005; Stollhoff, 2009). Yuxarıda qeyd edilən nəticələrlə yanaşı müəyyən edilmişdir ki, təlimlərdən əvvəl RNT sintezinin inhibitorlarının (8-azaqvanin, aktinomisin D) və zülal sintezinin inhibitorlarının (anizomisin, puromisin, sikloheksimid) heyvanların orqanizminə yeridilməsindən sonra yaddaş izlərinin saxlanması prosesi pozulur (Hernandez, 2002; Jonkman, 2011; Ren, 2013).

Son zamanlarda beyinin spesifik zülalları olan S-100, 14-3-2, tubulin, ependiminlər, xromatinin qeyri-histon zülalları və digər zülallar aşkar edilmişdir (Moore, 1965; Calissano, 1969; Смерчинска, 1976; Hoffmann, 1994). Göstərilən zülalların sinir hüceyrələrindəki rollarını dəqiq müəyyənləşdirmək üçün həmin zülalların hər birinə qarşı monospesifik antitellər alınmışdır, hansıları ki, beyində yeridən zaman seçici olaraq hədəf zülallarını blokada etmiş və onların normal funksiyalarını dayandırmışdır. Bu zaman heyvanlar müxtəlif şərti-reflektor modellərdə mənfi və müsbət möhkəmləndirici amillərin təsiri altında təlimdən keçirilmişdir (Юркевич, Полетаев, 1982). Aydın olmuşdur ki, beyinin spesifik zülallarının əksəriyyətinin aktivliyinin blokada olunmasından sonra yaddaş izlərinin formalaşması prosesi pozulur.

Digər tədqiqatlarda müxtəlif neyrotransmitterlərin beyində gedən proseslərdə iştirakı araşdırılmışdır. Son illərdə baş beyində serotoninergik sistemin çoxsaylı anadangəlmə və qazanılmış davranış proseslərində iştirakını sübut edən kifayət qədər tədqiqatlar aparılmışdır. Müxtəlif davranış modellərində aparılmış tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, serotonin qazanılmış davranış formalarının yaranmasında çox mühüm rol oynayır. Aşkar edilmişdir ki, istər mənfi, istərsə də müsbət amillərin təsiri ilə şərti-reflektor modellərdə aparılan tədqiqatlar zamanı təcrübə heyvanlarının baş

beyinlərində serotoninin səviyyəsinin süni şəkildə azaldılması nəticəsində yaddaş izlərinin konsolidasiyası prosesi pozulur. Serotoninin anadangəlmə və qazanılmış davranış formalarının əmələ gəlməsinə təsirindən danışdıqda əsas diqqətçəkici məqam odur ki, serotoninin uzunmüddətli təsiri baş beyin hüceyrələrinin genetik aparatına təsirlə nəticələnir. Bəzi elmi mənbələrdə göstərilmişdir ki, uzunmüddətli sensitizasiya, aplizianın neyronlarına dəfələrlə serotonin aplikasiyası qısamüddətli sensitizasiyadan fərqli olaraq sinir hüceyrələrinin genetik aparatında dəyişikliyə səbəb olur (Dale N., 1987). Bundan əlavə siçovullar üzərində aparılan tədqiqatlardan məlumdur ki, serotonin genetik aparata təsir etməklə uzunmüddətli yaddaşın konsolidasiyası prosesində iştirak edir (КругликовР.И., 1981). Yuxarıda qeyd edilənlərdən belə nəticəyə gəlmək olar ki, serotoninin uzunmüddətli yaddaş proseslərində iştirakı birbaşa serotoninin hüceyrədaxili səviyyədə funksiyalarını yerinə yetirən serotonin aktivasiyalı genlərin və spesifik zülalların funksional aktivliyindən asılıdır.

*Tədqiqat işinin məqsəd və vəzifələri.* Tədqiqat işinin əsas məqsədi mənfi və müsbət möhkəmləndirmə əsasında duran şərti-reflektor vərdişlərin və uzunmüddətli yaddaşın yaranmasında SMAZ-ın iştirakının araşdırılmasıdır.

1. SMAZ-ın ayrılması, SMAZ-a qarşı immunoqlobulinlərin əldə edilməsi.
2. Mənfi möhkəmlənmə əsasında duran məkik kamerası modelində təlim almış siçovulların beyin qabığına SMAZ-ın miqdarının təyin edilməsi.
3. SMAZ-ın təlimdən əvvəl beyindəxili yeridilməsindən sonra məkik kamerasında təlim keçmiş siçovullarda yaddaş izlərinin formalaşmasının dinamikasının öyrənilməsi.
4. Müsbət möhkəmlənmə əsasında duran şərti-reflektor alternativ qaçış modelində təlim almış siçovulların beyin qabığına SMAZ-ın miqdarının təyin edilməsi.
5. SMAZ-ın təlimdən əvvəl beyindəxili yeridilməsindən sonra şərti-reflektor alternativ qaçış modelində siçovullarda yaddaş formalaşmasının dinamikasının öyrənilməsi.
6. SMAZ-ın rekonsolidasiya proseslərində iştirakının öyrənilməsi.

*Tədqiqatın elmi yenilikləri.* Aparılan tədqiqatlar nəticəsində endogen zülal olan serotonin-modullu antikonsolidasiya zülalının (SMAZ) uzunmüddətli yaddaşın formalaşması prosesində iştirakı sübuta yetirildi. Belə ki, yaddaşın istər mənfi, istərsə də müsbət möhkəmləndirilməsi çoxdəfəli şərti-reflektor modellərində heyvanların beyin qabığının ənsə və təpə paylarında bu endogen zülalın səviyyəsi aşağı düşmüşdür. Əksinə, həm mənfi, həm də müsbət möhkəmləndirmə çoxdəfəli şərti-reflektor modellərində

heyvanların beyinlərinin yan mədəciyinə təlimdən 40 dəq əvvəl aktiv SMAZ-ın yeridilməsindən sonra uzunmüddətli yaddaşın formalaşması prosesi pozulmuşdur.

Rekonsolidasiya təcrübələrində məkik kamerası modelində yaddaş formalaşmasının 80% meyarı səviyyəsinə çatmış siçovulların beyinlərinə SMAZ-ın yeridilməsi formalaşmış yaddaşa heç bir pozucu təsir göstərməmişdir.

Beləliklə, yuxarıda qeyd edilənlərdən aydın olur ki, SMAZ uzunmüddətli yaddaşın formalaşması prosesini pozan endogen zülaldır və bu da yalnız yaddaşın formalaşması mərhələsində dağıdıcı təsir göstərərək rekonsolidasiya prosesinə heç bir pozucu təsir etmir.

*Dissertasiya işinin elmi və praktik əhəmiyyəti.* Aparılmış tədqiqatlar fiziologiya, biokimya, xüsusilə də neyrofiziologiya sahələri üçün həm nəzəri, həm də praktik cəhətdən xüsusi əhəmiyyət kəsb edir. Alınmış nəticələr beyin hüceyrələrinin endogen zülalının uzunmüddətli yaddaşın yaranmasında dağıdıcı təsiri olduğunu göstərir və bu da onun əsasında duran universal (həm müsbət, həm də mənfi möhkəmləndirmə şərti-reflektor vərdişləri üçün) molekulyar mexanizmlərin araşdırılmasına imkan verir.

SMAZ-ın rekonsolidasiya prosesinə heç bir təsir göstərmədiyi halda, orqanizm üçün yeni yaddaş proseslərinə dağıdıcı təsiri göstərməsi, bu iki prosesin müxtəlif molekulyar mexanizmlərə əsaslandığı fikrini söyləməyə imkan verir. Alınmış nəticələrə əsasən güman etmək olar ki, bu iki yaddaş növünün tənzimlənməsi tamamilə fərqli zülallar tərəfindən həyata keçirilir.

Bəzi psixo-nevroloji xəstəliklər və travmalardan sonra (şizofreniya, Alzqeymer xəstəliyi, depressiya, nevrozlar, beyinin işemik xəstəlikləri və posttravmatik amneziyalar və s.) yaddaş pozğunluqları müşahidə olunur. SMAZ-ın uzunmüddətli yaddaşın formalaşması proseslərinə dağıdıcı təsirini nəzərə alaraq, yuxarıda sadalanan yaddaş pozğunluğu ilə müşayət olunan xəstəliklərin patogenezinə sözügedən endogen zülalın iştirak etdiyini güman edilir. Bu baxımdan sadalanan xəstəliklərin diaqnostikası və müalicə-reabilitasiyası məqsədləri üçün SMAZ-ın və ona qarşı anticisimlərin gələcəkdə klinik praktikada istifadə olunacağı güman edilir.

*Müdafiəyə təqdim olunan dissertasiya işinin əsas müddəaları:*

1. Yaddaşın mənfi möhkəmləndirilməsi modeli olan məkik kamerası və müsbət möhkəmləndirilmə modeli olan alternativ qaçış kamerasında yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatmış təcrübə qrupu siçovullarının beyin qabıqlarının təpə paylarında SMAZ-ın miqdarının kontrola nisbətən

nəzərəcarpacaq dərəcədə aşağı düşməsi bu endogen zülalın uzunmüddətli yaddaşın formalaşmasında mənfi tənzimləyici rol oynadığını göstərir.

2. Yaddaşın mənfi möhkəmləndirilməsi modeli olan məkik kamerası və müsbət möhkəmləndirilməsi modeli olan alternativ qaçış kamerasında təlimdən 40 dəq əvvəl aktiv SMAZ-ı beyin daxilinə yeridib təlim apardıqda uzunmüddətli yaddaşın formalaşması prosesi pozulur və uzunmüddətli yaddaş izləri yaranmır. Bu bizə SMAZ-ın bir endogen zülal olaraq uzunmüddətli yaddaş proseslərinin qarşısını alması funksiyasını yerinə yetirməsi xüsusiyyətinə malik olduğunu söyləməyə əsas verir.

3. Rekonsolidasiya tədqiqatlarında yaddaşın mənfi möhkəmləndirilməsi modeli olan məkik kamerasında təlim alaraq yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatmış siçovulların beyinlərinə 14 günlük fasilədən sonra aktiv SMAZ-ın yeridilməsinin formalaşmış yaddaş izlərinə heç bir dağıdıcı təsir göstərməməsi, bu endogen zülalın yalnız uzunmüddətli yaddaşın formalaşması zamanı baş verən molekulyar proseslərdə iştirak edərək yaddaş proseslərinə pozucu təsir göstərməsi fikirini söyləməyə imkan verir.

*Elmi tədqiqat işinin aprobasiyası.* Dissertasiya işi aşağıda göstərilən yerli və beynəlxalq konfranslarda və konqreslərdə müzakirə olunub.

Всероссийская конф. с междуна. участием «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды», посв. 85-летию основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН(Санкт-Петербург, 7–9 декабря 2010 года);GagriTalks, 13-16 October, 2010, Tbilisi, Georgia; Нейрохимические подходы к исследованию функционирования мозга: материалы научно-практической конференции с международным участием. Ростов-на-Дону, 28-30 сентября, 2011;Вторая международная междисциплинарная конференция «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Бодрум, Турция, 22-29 июня, 2012 г;Third National Congress of Georgian I.Beritashvili Society of Physiologists. 26-28 September, 2013;The 42nd Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers “Oncology in the Biomarker Era: Biology-Diagnostics-Therapy” ISOBM, “Tumor Biology”, 2015;Конференция, посвященная 100-летию академика А.И. Караева, Баку, БГУ, 2010; Beynəlxalq mütəxəssislərin iştirakı ilə Azərbaycan nevroloqlarının IV konfransının məqalələrinin toplusu. Bakı, 2010; Beynəlxalq mütəxəssislərin iştirakı ilə Azərbaycan fizioloqlarının V qurultayının materiallarının toplusu. Bakı, 2017.

*Dissertasiya materiallarının nəşri.* Dissertasiya işinin materiallarına dair 9 məqalə (5 xaricdə) və 9 tezis (7 xaricdə) nəşr olunmuşdur.

*Dissertasiyanın quruluşu və həcmi.* Dissertasiya işi 156 səhifədə kompüter mətnində şərh edilmiş, 1 cədvəl və 14 şəkillə illustrasiya olunmuşdur. Dissertasiya giriş, ədəbiyyat icmal, tədqiqat materialları və istifadə edilən metodlar, şəxsi tədqiqatların nəticələri və onların müzakirəsi, yekun nəticələr, 276 mənbədən toplanmış ədəbiyyat siyahısından ibarətdir. Siyahıya 17 rus və 259 ingilis ədəbiyyatı daxildir.

## TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI

Tədqiqat obyektini olaraq Vistar xəttindən olan 180-200q çəkiyə malik 5-6 aylıq erkək ağ siçovullardan istifadə edilmişdir. Yaddaşın mənfi möhkəmləndirilməsi və rekonsolidasiya tədqiqatlarının davranışla əlaqəli olan hissəsi çoxdəfəli şərti-reflektor məkik kamerasında və yaddaşın müsbət möhkəmləndirilməsinin davranış mərhələsi çoxdəfəli şərti-reflektor alternativ qaçış kamerasında yerinə yetirilmişdir.

Tədqiqatlarda növbəti reaktivlərdən və materiallardan istifadə edilmişdir: sefadeks G-150 ("LKB", İsveç), Freynd tam adyuvantı ("Sigma" Almaniya), immunoloji planşetlər ("Sigma", Almaniya), öküz zərdab albumini ("Sigma", Almaniya), etildiamin-tetraasetat (EDTA; "Fisher Scientific International Company", Böyük Britaniya), Tris-Buffer ("Aldridge", Almaniya), adadovşanı immunoqlobulinlərinə qarşı qıtıqotu peroksidaza ilə konyuqasiya olunmuş keçi anticisimləri (ikincili anticisimlər; "Sigma", Almaniya), ortofenilendiamin substratı ("Aldridge", Almaniya), Kumassi R-250 parlaq mavisi ("Ferah", Almaniya) və.s

SMAZ öküzün baş beyindən ayrılmışdır (Мехтиеv, 2000). Ayrılan zülalın homogenliyini müəyyən etmək üçün qeyri-denaturasiyaedici şəraitdə gedən elektroforez üsulundan istifadə edilmişdir.

SMAZ-ın miqdarını təyin etmək üçün dolayı immenzim üsulu tətbiq edilmişdir (Кетти, 1991).

Tədqiqatların nəticələrinin statistik analizi kompüterdə Microsoft Office Excell-2007 programında Student t-meyarının tətbiqi ilə aparılmışdır.

## TƏDQIQATLARIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ ONLARIN MÜZAKİRƏSİ

Ekspərimental tədqiqatlar bir neçə mərhələdə aparılmışdır. İlk növbədə məkik kamerası modelində siçovullar yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatana qədər təlimdən keçirilmiş və sonra onların beyin qabığına SMAZ-ın miqdarı təyin edilmişdir. Bu seriya təcrübələrdə biz 180-200

qram çəkiyə malik 5-6 aylıq Vistar xəttindən olan erkək siçovullardan istifadə etmişik. Bu zaman heyvanlar üç qrupa bölünmüşdür: 1) intakt qrupu, 2) aktiv kontrol qrupu, 3) təcrübə qrupu.

İntakt qrupu heyvanları üzərində heç bir təcrübə aparılmayıb və onlar yalnız eksperimental qrupu heyvanları yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatdıqları gün dekapitasiya edilərək kəllə qapaqları açılmış, beyin qabıqlarının hər iki tərəfli təpə və ənsə paylarından 3x3 mm ölçüdə soyulub götürülərək İEA üsulu ilə onların tərkibində olan SMAZ-ın miqdarı ölçülmüşdür. Eksperimental və aktiv kontrol qrupu heyvanları üzərində məkik kamerasında 7-8 gün ərzində təcrübələr aparılmış və hər gün siçovulların hamısı ardıcıl olaraq 25 dəfə səs və 25 dəfə elektrik impuls qıcığının təsirinə məruz qoyulmuşdur. Təcrübələr hər gün eyni vaxtda, eyni şəraitdə aparılmışdır. Hər gün siçovullar öz nömrələrinə uyğun olan ardıcılıqla təlimdən keçirilmişdir. Bu seriya təcrübələrdə hər qrupda heyvanların sayı 20 olmuşdur.

Eksperimental qrupu heyvanları təlimin ilk günü büzüşərək kameranın bir tərəfində dururdu, sanki bu mühit onlara qorxulu təsir bağışlayır və demək olar ki, qorxudan addım da atmırdılar. Siçovulların hamısı qeyri-iradi olaraq sidik və nəcis ifraz edirdilər. Onların hamısında qorxu, həyəcan, təşviş, çəşqınlıq, titrəmə, əsmə, təngnəfəslik aydın şəkildə müşahidə edilirdi. Bir müddətdən sonra siçovulların əksəriyyəti kameranın döşməsini, divarlarını və ətrafı iyləməyə başlayırdılar. Qeyd etmək lazımdır ki, bu davranışlar siçovullar kamerasında səs və elektrik impuls qıcığının təsirinə məruz qaldığı vaxtdan əvvəl müşahidə edilmişdir. İlk səs qıcığından sonra heyvanların hamısı həyəcanlanırdı, onlarda əsmə, titrəmə dərhal artmağa başlayır və bunun ardınca avtomatik olaraq verilən elektrik impuls qıcığı döşəmədə olan metal məftillərdən siçovulların ayaqlarına təsir edirdi. Bunun təsirindən heyvanlar özlərini itirirdilər və onlarda çoxlu nəcis və sidik ifrazı, qeyri-iradi davranışların artması baş verirdi. Siçovulların ayağına elektrik impulsu vurduqda onlar sürətlə qaçıb uzununa tullanaraq kameranın divarlarına dəyirdilər. Artıq bir neçə qaçışdan sonra siçovulların bəziləri hiss edirdilər ki, səsdən sonra onları elektrik qıcığı vuracaq və ona görə də onlar səsi eşidən kimi həddindən artıq həyəcanlanır, özlərini ora bura vurur, onlarda titrəmə, əsmə, nəcis və sidik ifrazı həddindən artıq çoxalır. Heyvanların bəziləri artıq ilk təlim günü 2-3-cü səs və elektrik qıcığından sonra məcburi olsa da digər kameraya keçə bilirdilər. Bu heyvanlar artıq 5-6-cı elektrik impulsunun təsirindən sanki başa düşürdülər ki, onları elektrik vurduqda o dəlikdən digər kameraya



keçmək lazımdır. Bunu səs qıcığını eşidən kimi heyvanlarda diksinmənin baş verməsi və həmin anda heyvanların gözlərini çevirib diqqətlərini kameralarası dəliyə yönəltmələrindən daha aydın görmək olurdu. Ümumiyyətlə bu təlimlərdə əsas diqqətçəkən məqamlardan biri o idi ki, təlimlərin əvvəlində 10 dəfə səs və elektrik impuls qıcığının təsirinə məruz qalmadan heç bir heyvan dərk edə bilmirdi ki, səsi eşidən kimi digər kameraya keçmək lazımdır. İlk qaçışlarda səs signalından sonra siçovulu ən azı 3-4 dəfə elektrik impulsu vurmali idi ki, o digər kameraya keçsin, lakin 10-cu impulsdan sonra artıq bəzi siçovulları hətta 1 və ya 2 dəfə elektroşok vurduqda dərhal digər kameraya keçirdilər. Bəzi siçovullar 16, 18, 21 və hətta 25-ci səs qıcığı zamanı dərk etdilər ki, bu səsdən sonra onları elektroşok vuracaq və ona görə də onları elektrik vurmamışdan əvvəl qaçaraq digər kameraya keçirdilər. Bu cür qaçışlar müsbət nəticə olaraq qiymətləndirildi. İlk günün təcrübələrində təcrübənin əvvəli ilə sonu arasında heyvanların davranış və özünü aparmasında ciddi fərqlər var idi.

Təlimin ikinci günündə demək olar ki, ilk günlə müqayisədə yaddaşın izləri görünürdü. Sanki artıq 10-cu qaçışdan sonra bütün siçovullar anlayır və başa düşürdülər ki, səs signalından sonra onların ayaqlarına elektrik qıcığı vuracaqdır, amma çox güman ki, yaddaşın hələ yeni yaranmağa başlaması, tam formalaşmaması və sanki yeni yaranan yaddaşın itiliyinin və sürətinin aşağı olması əksər qaçışlarda siçovullara elektrik qıcığı vurmamışdan əvvəl qaçıb digər kameraya keçməyə imkan vermirdi.

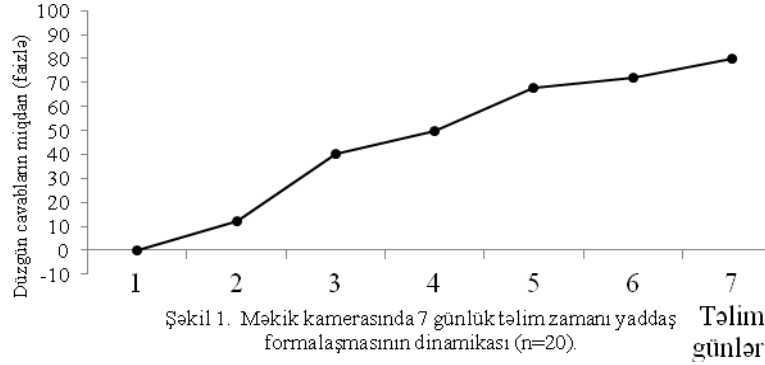
Təlimin 3-cü gününün ən maraqlı cəhətlərindən biri o idi ki, artıq siçovullar özlərini bu kameranın daxilində daha sərbəst aparırdılar. Heyvanların nəcis və sidik ifrazetmə halları və neqativ reaksiyaları çox azalmışdı. Bu gün siçovullar 9,10 və bəzən də 11 dəfə səsi eşidən kimi elektrik impuls qıcığından əvvəl qaçıb digər kameraya keçmişdir. Nəzərə alsaq ki, siçovullar ümumilikdə hər gün 25 dəfə səs və elektrik qıcığının təsirinə məruz qalıb, biz bunu orta hesabla siçovullarda bu gün yaddaş formalaşmasının 40% meyarına çatması kimi qeydə aldığımızı.

Dördüncü günün təlimləri zamanı siçovullar 12-13 dəfə müsbət qaçışlar yerinə yetirmişdir ki, bu da orta hesabla yaddaş formalaşmasının 50% meyarına uyğun gəlir.

Beşinci təcrübə günündə alınmış nəticələr daha yaxşı olmuşdur. Belə ki, siçovullarda nəcis və sidik ifrazı və neqativ hərəkətlər müşahidə edilməmişdir. Baxmayaraq ki, təlimin 3 və 4-cü günü siçovullar bir neçə qaçışda səs qıcığından sonra elektrik vurmamış digər kameraya keçmişdilər, lakin onlar bunu çox vaxt 6 saniyə davam edən səs qıcığının sonuncu - 6-cı

saniyəsində elektroşokdan əvvəl yerinə yetirmişlər. Amma təlimlərin 5-ci günündə isə heyvanlar səsi eşidən an qaçıb digər kameaya keçmişlər ki, bu da onlarda yaddaş formalaşmasının daha qətiyyətli və dayanıqlı olmasını göstərir. Təlimlərin bu günündə siçovullar qaçıqları 17-18 dəfə səhsiz yerinə yetirmişlər ki, bu da orta hesabla yaddaş formalaşmasının 70% meyarı kimi qiymətləndirilir. Yerdə qalan 7-8 qaçıqda isə siçovullar ilk elektroşok vurmasından sonra qaçaraq digər kameraya keçirdilər.

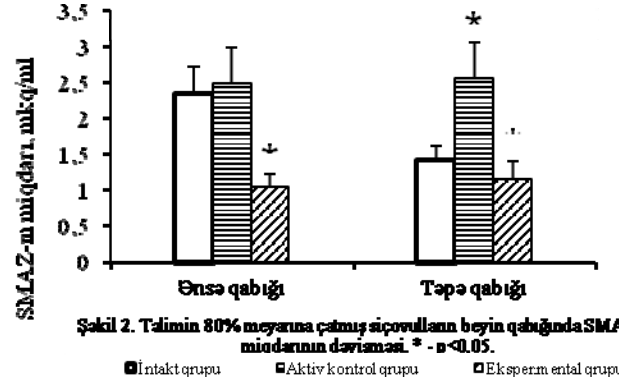
Təlimin 6-cı günü siçovullar 18-19, 7-ci günü isə 20 düzgün qaçıq yerinə yetirmişlər. Sonuncu gün siçovullar qaçıqları daha inamlı və düzgün yerinə yetirirdilər və bunu onlarda yaddaşın daha mükəmməl formalaşmasının əlaməti olaraq qiymətləndirmək olar (Şəkil1).



Şəkil 1. Məlik kamerasında 7 günlük təlim zamanı yaddaş formalaşmasının dinamikası (n=20).

Aktiv kontrol qrupu heyvanları ilə də təcrübə qrupunda olduğu kimi 7-8 gün müddətində aktiv təlim aparılmışdır. Bu heyvanların da hər biri gündəlik 25 dəfə 6 saniyə müddətində davam edən eyni tezlikdə və gücdə olan səs qıcığının və eyni cərəyan şiddətində, gərginliyində və ritmində olan elektrik impuls qıcığının təsirinə məruz qalmışdır. Lakin buradakı əsas fərq o idi ki, səs və elektrik qıcıqları arasında heç bir assosiasiya olmadığına görə siçovullarda heç bir uzunmüddətli yaddaş formalaşma bilməzdi, amma bu siçovullar da təlim qrupu siçovulları kimi eyni miqdarda və göstəricilərə malik səs və elektrik qıcığının təsirinə məruz qaldığına görə bunların da beyin qabıqlarının təpə və ənsə paylarında SMAZ-ın miqdarı ölçülüb müqayisə edilməli idi. Təcrübənin 7 günü ərzində bu qrup siçovullarda heç bir yaddaş izi formalaşmamışdır (şəkil1). 7 günlük təlimdən sonra siçovullar dekapitasiya olundu və onların beyin qabıqlarının təpə və ənsə paylarından tikələr götürülərək dolayı immunenzim analiz üsulu ilə tərkiblərindəki SMAZ - ın miqdarı təyin edildi.

Məlik kamerasında təlim keçmiş siçovulların beyin qabıqlarının ənsə və tərə paylarından götürülmüş tikələrdə SMAZ-ın miqdarının öyrənilməsi zamanı aşağıdakı nəticələr əldə edilmişdir. Yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatmış təlim qrupu siçovullarının beyin qabığının tərə paylarında SMAZ-ın miqdarı aktiv kontrol qrupu heyvanlarla müqayisədə 55% aşağı düşmüşdür. ( $p < 0,05$ ; Şək. 2). Ənsə paylarında isə təlim qrupu heyvanlarında aktiv kontrola nisbətən SMAZ-ın miqdarı 58% aşağı olmuşdur ( $p < 0,05$ ; şək. 2).



İkinci qrup tədqiqatlarda məlik kamerası modelində siçovullar yaddaş formalaşmasının 50% meyarına çatana qədər təlimdən keçirilərək onların beyin qabığında SMAZ-ın miqdarı təyin edilmişdir. Bu zaman da heyvanlar üç qrupa bölünmüşdür: 1) intakt qrupu, 2) aktiv kontrol qrupu, 3) eksperimental qrupu. Alınmış nəticələr göstərir ki, yaddaş formalaşmasının 50% meyarına çatmış siçovulların beyin qabığının tərə paylarında SMAZ-ın miqdarı aktiv kontrola nisbətən 48% azaldığı halda, bu heyvanların beyin qabıqlarının ənsə paylarında demək olar ki, SMAZ-ın miqdarı aktiv kontroldan fərqlənməmişdir. ( $p < 0,05$ ).

Digər qrup tədqiqatlarda əvvəlcədən SMAZ siçovulların beyninə yeridilmiş və onlar məlik kamerasında yaddaş formalaşmasının 50% meyarına çatana qədər təlimdən keçirilmişdir. Heyvanlar 3 qrupa bölünmüşdür. 1) passiv kontrol qrupu; 2) aktiv kontrol qrupu; 3) təcrübə qrupu. Aktiv kontrol qrupu siçovullarının beyinlərinin yan mədəciklərinə 5 gün olmaqla hər gün eyni vaxtda 1.5 mq/ml konsentrasiyada 10 ml həcmində inaktivləşdirilmiş SMAZ (su hamamında 55°C, 35 dəq) yeridilmişdir. Bunun ardınca bu heyvanlarla 40 dəqiqədən sonra passiv kontrol qrupu heyvanları ilə eyni qaydada (25 səs və 25 elektroşok) məlik

kamerasında təlim aparılmışdır. Təcrübə qrupu siçovullarının beyinlərinin yan mədəciklərinə eyni qaydada aktiv SMAZ yeridilərək məkik kamerasında digər qrup siçovullar kimi təlim aparılmışdır. Lakin burada 9 gün təlim aparılmış və heyvanlar ən yaxşı halda 7-ci gün yaddaş formalaşmasının 50% meyarına çatmış və sonrakı günlərdə heç bir irəliləyiş müşahidə edilməmişdir. Belə ki, passiv və aktiv kontrol qrupu heyvanları 50% yaddaş formalaşması səviyyəsinə çatdığı gün demək olar ki, hər dəfə 4-5 ardıcıl hərəkətdə səsi eşidən kimi qaçıb digər kameraya keçirdilər və hətta təlimin axırına yaxın olan qaçışları düzgün yerinə yetirirdilər. Sanki bu heyvanlarda yaddaşın daha mükəmməl şəkildə formalaşdığı və getdikcə gücləndiyi hiss edilirdi. Lakin təcrübə qrupu siçovulları isə 50% yaddaş formalaşması səviyyəsinə çatandan sonra belə hər 1 və ya 2 müsbət qaçışdan sonra mütləq səhvlərə yol verirdilər. Yəni siçovullar 1-2 dəfə səsi eşidən kimi dərhal qaçaraq digər kameraya keçir və onlara baxanda artıq yaddaşın güclənməsi və mükəmməlləşməsinə hiss etmək olurdu. Lakin sonrakı qaçış zamanı siçovullar səsi eşidərkən bu mühitə ilk dəfə düşübmiş kimi sakitcə oturub bir tərəfdə dayanırdılar. Sanki onlarda ani olaraq yaddaş tamamilə silinirdi. Ancaq 1 və ya 2 qaçışdan sonra siçovullar yenə də səsi eşidən kimi dərhal qaçaraq digər kameraya keçirdilər. Yuxarıda qeyd olunanları nəzərə alaraq belə bir nəticəyə gəlmək olar ki, SMAZ-ın qeyri-aktiv forması yaddaş proseslərinə heç bir təsir göstərmir və əksinə olaraq aktiv SMAZ uzunmüddətli yaddaşın formalaşmasını pozur.

Tədqiqatların növbəti seriyasında alternativ qaçış kamerasında siçovulların yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatana qədər düzgün cavablarının dinamikası müəyyənləşdirilmişdir. Tədqiqat zamanı siçovullar 2 qrupa bölünmüşdür. 1) təcrübə qrupu, 2) aktiv kontrol qrupu. Bu modeldə təlimdən əvvəl siçovullar ac saxlanılır və hər gün bu kamerada 20 qaçış edərək hər dəfə 1 ədəd qida kürəciyini yemişlər. Qida ardıcıl olaraq bir dəfə sağ, növbəti dəfə sol tərəfdə olan oturacağın üzərinə qoyulur və siçovul əgər qaçışlarda dərhal qida qoyulan oturacağa tərəf qaçıb qidanın yerini düzgün taparsa bu müsbət qaçış kimi qiymətləndirilmişdir. Əgər gündəlik 20 qaçışdan 16-da siçovul düzgün qaçıbsa bunu yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatmış hesab edib onunla aparılan təlimlər dayandırılmışdır. Aparılan təlimlər zamanı təcrübənin 7-ci gününün axırında siçovullar yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatmış və dekapitasiya edilərək onların hər birinin beyin qabıqlarının ənsə və təpə paylarından tikələr

götürülmüş və tərkiblərindəki SMAZ-ın miqdarı İEA üsulu ilə təyin edilmişdir.

SMAZ-ın təyininin nəticələri göstərir ki, yaddaş formalaşmasının 80% həddinə çatmış təcrübə qrupu siçovullarının beyin qabığının təpə payında SMAZ-ın miqdarı aktiv kontrol qrupuna nisbətən nəzərəcarpacaq dərəcədə (25.3%) aşağı düşmüş ( $p < 0.001$ ); ənsə paylarında isə SMAZ-ın miqdarları arasında ciddi fərq müşahidə edilməmişdir.

Bunun ardınca alternativ qaçış modelində siçovulların beyinlərinə təlimdən əvvəl SMAZ yeridilərək onun yaddaş formalaşmasına təsiri öyrənilmişdir. Bu təcrübələrdə 3 qrup siçovullar götürülmüşdür: 1) intakt qrupu; 2) kontrol qrupu; 3) təcrübə qrupu. Kontrol qrupu heyvanlarının beyinlərinə inaktivləşdirilmiş SMAZ, təcrübə qrupu siçovullarının beyinlərinə isə aktiv SMAZ yeridilərək alternativ qaçış kamerasında təlim keçirilmişdir. İntakt və kontrol qrupu siçovulları 7 gün ərzində 80% yaddaş formalaşması meyarına çatsa da təcrübə qrupunda heç bir uzunmüddətli yaddaş izlərinin formalaşması baş verməmişdir. İntakt və kontrol qrupu siçovullarını təcrübənin ilk günündə kameranın girişinə qoyduqda qidamı yeməyə qədər keçən latent vaxt dəqiqələrlə ölçülürdüsə, 7-ci günə qədər uzunmüddətli yaddaş formalaşdıqca bu vaxt azala-azala bir neçə saniyəyə enmişdir.

Sonuncu tədqiqatlarda isə məkik kamerası modelində SMAZ-ın rekonsolidasiya prosesinə təsiri öyrənilmişdir. Bu təcrübələrin aparılmasında əsas məqsəd ondan ibarət idi ki, yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatmış siçovullarda uzunmüddətli təlimlərə 14 gün fasilə verib yenidən onların beyinlərinə SMAZ yeridərək təlim aparmaqla həmin heyvanların sonrakı davranışları ilə əvvəlki davranışlarını müqayisə etməklə əvvəl formalaşmış yaddaş izlərinin silinib silinmədiyi aydınlaşsın. Bunun üçün 1 eksperimental qrupu siçovullar götürülmüş və onlar əvvəlki qaydada məkik kamerasında yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatana qədər təlimdən keçirilmişdir. 2 həftə fasilə verildikdən sonra siçovullar 2 qrupa bölünmüşdür. 1) intakt, 2) təcrübə qrupu. Təcrübə qrupu siçovullarının beyinlərinə təlimdən 40 dəq əvvəl aktiv SMAZ yeridib yenidən məkik kamerasına yerləşdirilmiş və əvvəlki günlərdən fərqli olaraq yalnız səs qıcığının təsirinə məruz qoyulmuşdur. 2 həftə fasilə verilməsinə baxmayaraq yenidən təcrübə aparıldıqda hər 2 qrup siçovullar elə ilk gündə 80% və ondan artıq yaddaş formalaşma dərəcəsini göstərmişlər. Yəni onlarda əvvəl formalaşmış yaddaşın silinməsi və ya zəifləməsi kimi heç bir hal müşahidə edilməmişdir (Şək. 1). Bu nəticələr onu deməyə imkan verir

ki, yaddaş formalaşmasının 80% meyarına çatmış siçovullarda beyindəxili yeridilmiş SMAZ rekonsolidasiya formatında aparılan tədqiqatlarda əvvəlcədən formalaşdırılmış uzunmüddətli yaddaşı poza bilmir.

Uzunmüddətli yaddaşın konsolidasiyası zamanı SMAZ-ın iştirakının təyini məqsədlə aparığımız tədqiqatlarda, istər yaddaşın müsbət, istərsə də mənfi möhkəmləndirmə modellərində eksperimental (və ya təcrübə) qrup heyvanlarında SMAZ-ın miqdarının yaddaş formalaşmasının izləri ilə tərs mütənasib olaraq azaldığı müşahidə edilmişdir. Təlimlərin orta hesabla 8 gün müddətində aparıldığını əsas götürərək, hər növbəti gündü təlimlərlə əvvəlki gün keçirilən təlimlər arasında təxminən 24 saat vaxt olduğunu nəzərə alaraq təlimlərdə heyvanların yaddaş izlərindəki və davranışlarındakı müsbət dəyişikliklərə əsasən tam əminliklə demək olar ki, bu heyvanlarda uzunmüddətli yaddaş formalaşmışdır. Həmçinin yaddaş formalaşdıqca bu siçovulların beyin qabıqlarının təpə və qismən də ənsə paylarında SMAZ-ın miqdarının kontrola nisbətən aşağı düşməsi SMAZ-ın yaddaşı pozan endogen (beyin strukturlarında sintez olunan) zülal olduğunu deməyə imkan verir. Əksinə olaraq SMAZ-ın əvvəlcədən beyinə yeridilməsindən sonra təlimlərin bir neçə gün aparılmasına baxmayaraq eksperimental qrup heyvanlarda heç bir uzunmüddətli yaddaş izləri formalaşmamışdır. Bu da SMAZ-ın birbaşa uzunmüddətli yaddaş proseslərinə təsir etdiyini və daha doğrusu onun formalaşmasının qarşısını aldığını sübut edir. Lakin rekonsolidasiya təcrübələri çərçivəsində siçovullarda əvvəl formalaşmış yaddaş olduğu kimi saxlanılmış və heç bir silinmə əlaməti müşahidə edilməmişdir. Yuxarıda qeyd edilən nəticələri belə əsaslandırmaq olar. İndiyə qədər aparılmış tədqiqatlarda sübut edilib ki, SMAZ - serotoninlə düz mütənasib əlaqəli zülaldır və serotoninin uzunmüddətli yaddaş proseslərində əsas neyromediator olduğuna əsaslanaraq, o zaman SMAZ-ın da bu proseslərdə iştirak etdiyini hesab etmək olar. Eyni zamanda serotoninin təsiri ilə uzunmüddətli yaddaşın formalaşmasında genetik aparatın da işə qoşulması və bu zaman gen aktivatorlarının və supressorlarının iştirakının sübut olunması, onların yaddaş formalaşmasına gücləndirici və ya zəiflədici təsirlərini nəzərə alaraq deyə bilərik ki, SMAZ çox güman ki, birbaşa genetik aparatına təsir etməklə öz funksiyasını yerinə yetirir. Bundan əlavə artıq sübut edilmişdir ki, uzunmüddətli yaddaşın formalaşması zamanı hippokamp və digər beyin strukturlarında serotoninergik sistemin təsiri ilə neoneurogenesis prosesi baş verir və yeni sinir hüceyrələri yaranır. Yeni yaddaş izlərinin ilk növbədə bu hüceyrələrdə yazılması onu deməyə imkan verir ki, SMAZ böyük ehtimalla

neoneyrogenezə tormozlayıcı təsir edərək yeni uzunmüddətli yaddaş izlərinin formalaşmasının qarşısını alır.

Məlumdur ki, yeni sinir hüceyrələri birbaşa serotoninin trofiki təsiri ilə böyüyür, yeni şaxələr əmələ gətirərək yetişməyə başlayır. Mənə qədər aparılmış tədqiqatlarda artıq sübut edilmişdir ki, embriogenezin ilkin mərhələlərində SMAZ-ın təsiri ilə differensiasiyanın həddindən artıq sürətlənməsi onun hüceyrə yetişməsinə stimulyasiyaedici təsirinə olmasına ilə əlaqədardır. Öz apardığım təcrübələrdə isə hər növbəti təcrübə günü təlim qrupu heyvanlarında yaddaş meyarının əvvəlki günə nisbətən bir neçə faiz yüksəlməsi və eyni zamanda bunun əksinə olaraq SMAZ-ın miqdarının aşağı düşməsi onu deməyə tam əsas verir ki, təkrari və uzunmüddətli təlimlər SMAZ-ın miqdarının tədricən aşağı düşməsinə səbəb olur və bu da yeni yaddaş formalaşmasının tədricən sürətlənməsi və həmin yeni yaddaş izlərinin formalaşması baş verən sinir hüceyrələrinin differensiasiya olunmasına gətirib çıxarır.

Bununla yanaşı uzunmüddətli yaddaş proseslərində epigenetik tənzimlənmə mühüm mexanizmlərdən biri hesab edilir və məhz epigenetik requlyasiyanın idarə olunmasında serotoninergik sistem mühüm rol oynayır. Həmçinin SMAZ-la əvvəllər aparılmış tədqiqatlardan məlumdur ki, SMAZ serotoninin ikincili hüceyrədaxili messengeri rolunu oynayaraq xromatini spirallaşmış vəziyyətdə saxlayır (kondensasiya olunmuş xromatin) və qoruyucu, antimitagen təsir göstərir. Bu zaman mənim apardığım təcrübələrin nəticəsi olaraq bütün modellərdə günlər keçdikcə eksperimental qrupda kontrola nisbətən SMAZ-ın miqdarının azalması ilə yanaşı yaddaş formalaşmasının meyarlarının yüksəlməsi və əksinə olaraq SMAZ-ın beyində yeridilməsindən sonra eksperimental qrupda kontrola nisbətən yaddaş formalaşması əlamətlərinin yaranmaması yuxarıda qeyd edilən və mənə qədər aparılan tədqiqatlarda göstərilən nəticələrlə tam üst-üstə düşür. Bunları nəzərə alaraq tam əminliklə vurğulamaq lazımdır ki, SMAZ serotoninin hüceyrədaxili siqnal ötürücüsü olub epigenetik requlyasiya yolu ilə histonların asetilləşmə, fosforlaşma, metilləşməsinə və DNT-nin metilləşməsinə təsir edərək xromatini kondensasiya edərək spiallaşma vəziyyətində saxlayır və beləliklə neoneyrogenez prosesini tormozlayır, neyronları yetişmiş statusda saxlayır və buna görə də yeni uzunmüddətli yaddaşın formalaşması prosesinin qarşısını alır. Yəni SMAZ serotoninindən asılı uzunmüddətli yaddaşın formalaşma mexanizmlərini blokada edən zülaldır.

## NƏTİCƏLƏR

1. Şərti-reflektor məkik kamerası modelində təlim keçmiş və düzgün cavabların 80% meyarına çatmış siçovulların beyin qabığının təpə paylarında SMAZ-ın miqdarı təlim qrupu heyvanlarında aktiv kontrola nisbətən 55%, beyin qabığının ənsə paylarında isə 58% aşağı düşmüşdür.
2. Şərti-reflektor məkik kamerası modelində təlim keçmiş və düzgün cavabların 50% meyarına çatmış siçovulların beyin qabığının təpə paylarında SMAZ-ın miqdarı təlim qrupu heyvanlarında aktiv kontrola nisbətən 48% aşağı düşmüş, ənsə paylarında isə SMAZ-ın miqdarı aktiv kontroldan fərqlənməmişdir.
3. Kanyula vasitəsilə təlim qrupu siçovullarının beyininin yan mədəciklərinə 5 gün müddətində hər gün təlimdən əvvəl aktiv SMAZ yeridib məkik kamerasında təlim apardıqda heyvanlar 7-ci gündə düzgün cavabların yalnız 50% meyarına çatmış və sonradan heç bir artım müşahidə edilməmişdir. Bu əldə olunmuş 50% yaddaş formalaşması isə xaos və qeyri-stabil olmuşdur. İntakt və kontrol (qeyri-aktiv SMAZ) qruplarının heyvanları düzgün cavabların 50% meyarına 4-cü təlim günündə çatmışlar.
4. Şərti-reflektor alternativ qaçış modelində düzgün cavabların 80% həddinə çatmış təlim qrupu siçovullarının beyin qabığının təpə paylarında SMAZ-ın miqdarı aktiv kontrola nisbətən nəzərəcarpacaq dərəcədə (25,3%) aşağı düşmüş, ənsə payında isə bu göstəricidə ciddi dəyişiklik müşahidə edilməmişdir.
5. Şərti-reflektor alternativ qaçış modelində kanyula vasitəsilə təlim qrupu siçovullarının beyinlərinin yan mədəciklərinə 5 gün müddətində hər gün təlimdən əvvəl aktiv SMAZ yeridib kamerada təlim apardıqda günlər keçdikcə heç bir yaddaş formalaşması müşahidə edilməmiş, əksinə hər növbəti gün siçovullar özlərini daha aqressiv aparmışlar.
6. Rekonsolidasiya modelində əvvəlcə təlim qrupu siçovulları şərti-reflektor məkik kamerası modelində 7 günlük təcrübə nəticəsində düzgün cavabların 80% meyarına çatdırılmış və sonra onların baş beyinlərinə kanyula vasitəsilə 1 dəfəlik SMAZ yeridilmiş və bu zaman yalnız şərti qıçığın təsiri ilə təlim aparıldıqda elə ilk gündə onlar düzgün cavabların 80% və hətta ondan da yüksək göstəricilərini nümayiş etdirmişlər.
7. Həm mənfi möhkəmləndirilmə modeli olan şərti-reflektor məkik kamerası modelində, həm də müsbət möhkəmləndirilmə modeli olan şərti-reflektor alternativ qaçış modelində təlim qrupu siçovullarının beyin qabıqlarında SMAZ-ın miqdarının aşağı düşməsi və eyni zamanda bu modellərdə əvvəlcədən aktiv SMAZ-ı beyindəxili yeridib yaddaşın



formalaşdırılması zamanı heç bir uzunmüddətli yaddaşın formalaşma əlamətlərinin yaranmaması onu deməyə əsas verir ki, SMAZ uzunmüddətli yaddaşın formalaşma prosesini pozan endogen zülaldır. Rekonsolidasiya modelində SMAZ-ın yaddaş proseslərinə heç bir təsir göstərməməsi ona şahədət edir ki, konsolidasiya və rekonsolidasiya proseslərinin əsasında müxtəlif mexanizmlər durur.

#### Dissertasiya materiallarına aid çap olunmuş elmi əsərlərin siyahısı

1. Ш.Б.Гусейнов. Участие серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка в усвоении навыка в челночной камере у крыс. Гənc alimlərin konfransı, Bakı. 2010, с. 123-126.
2. Ш.Б.Гусейнов, А.А.Мехтиев. Изменение уровня серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка в коре головного мозга крыс в процессе обучения в челночной камере. Известия НАН Азербайджана, Серия биологическая. 2010, т.65, №1-2, с.110-115.
3. Ш.Б.Гусейнов. Участие серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка в процессе обучения крыс в челночной камере. Qarayev ad. Fiziologiya İnstitutu və Azərbaycan Fizioloqlar cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı. Fiziologiya və biokimyayın problemləri. 2010, s. 65-73.
4. Ш.Б.Гусейнов, А.А.Мехтиев. Участие серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка в процессе выработки навыка с электролевым подкреплением. А.İ.Qarayevin 100 illik yubileyinə həsr olunmuş konfrans, Bakı, Bakı Dövlət Universiteti 2010, p. 223.
5. Sh.B.Huseynov, A.A.Mekhtiev. Dynamics of serotonin-modulating SMAP protein in rat brain cortex during acquisition of task in shuttle box and effect of its administration on memory trace formation. Gagra Talks, International Conference, 13-16 October, 2010, Tbilisi, Georgia, p. 64
6. Ш.Б. Гусейнов, А.А.Мехтиев. Участие серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка при формировании и нарушении памяти у крыс в челночной камере. Beynəlxalq mütəxəssislərin iştirakı ilə Azərbaycan nevroloqlarının IV konfransının məqalələrinin toplusu. Bakı, 2010, s. 148-149.
7. Ш.Б.Гусейнов, А.А.Мехтиев. Изменение уровня серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка и влияние его введения на выработку навыка у крыс в челночной камере. Всероссийская

конф. с междун. участием «Механизмы регуляции физиологических систем организма в процессе адаптации к условиям среды», посв. 85-летию основания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН.(Санкт-Петербург, 7–9 декабря 2010 года), с. 82-83.

8. Ш.Б.Гусейнов, А.А.Мехтиев. Участие серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка в формировании памяти у крыс в челночной камере. Нейрохимические подходы к исследованию функционирования мозга: материалы научно-практической конференции с международным участием. Ростов-на-Дону, 28-30 сентября, 2011, с. 10-12.

9. Ш.Б. Гусейнов, А.А.Мехтиев. Изучение роли серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка в формировании памяти у крыс в челночной камере. Журнал высш. нерв. деят. 2012, т. 62, №2, с. 208-215.

10. А.А.Мехтиев, Ш.Б.Гусейнов. Супрессорная функция белка СМАБ в формировании приобретённых навыков у крыс с отрицательным и положительным подкреплением. Вторая международная междисциплинарная конференция «Современные проблемы системной регуляции физиологических функций», Бодрум, Турция, 22-29 июня, 2012 г., с. 131-133.

11. Sh.B.Guseinov, A.A.Mekhtiev. Studies of the role of serotonin-modulating anticonsolidation protein in memory formation in rats in a shuttle box. Neuroscience and Behavioral Physiology, 2013, V. 43, Iss. 5, pp. 551-556.

12. A.A.Mekhtiev, Sh.B.Guseynov. Possible different molecular mechanisms underlying the processes of memory consolidation and reconsolidation in shuttle box. Third National Congress of Georgian I.Beritashvili Society of Physiologists. Proceedings, 26-28 September, 2013, pp. 198-199.

13. Ş.B.Hüseynov. Serotonin-modullu antokonsolidasiya zülalının siçovullarda növbəli qaçış şərti reflektor vərdişinin formalaşmasında iştirakının təyini. A.İ. Qarayev ad. Fiziologiya İnstitutu və Azərbaycan Fizioloqlar cəmiyyətinin elmi əsərlərinin külliyyatı. Fiziologiya və biokimyayın problemləri., 2013, XXXI cild s. 117-125.

14. A.A.Mekhtiev, E.N.Panahova, A.F.Rashidova, Sh.B.Guseinov. Engagement of serotonin-modulating anticonsolidation protein in memory formation and suppression of drug addiction and epileptic seizures. New

Developments in Serotonin Research (ed. M.D.Li). 2015. Nova Science Publishers, New York. pp. 123-143.

15. A.A. Mekhtiev, A.A. Gaisina, E.E. Voronezhskaya, Sh.B. Guseinov. Application of embryonic models for elaboration of anti-carcinogenic preparations of desired action. The 42<sup>nd</sup> Congress of the International Society of Oncology and Biomarkers “Oncology in the Biomarker Era: Biology-Diagnostics-Therapy” ISOBM, “Tumor Biology”, 2015, V. 36, Suppl. 1, p.S38-S39.

16. А.А.Мехтиев, А.А.Гайсина, Е.Е.Воронежская, М.Ю.Хабарова, Н.О.Гудратов, Ш.Б.Гусейнов. Участие серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка в регуляции развития эмбрионов большого прудовика (*Lymnaea stagnalis*) И саркомы льюиса у мышей гибридной линии (*F1 C57B2/6 x DBA*). Российский физиологический журнал им. И.М.Сеченова.2016, , т. 102, № 4, с. 490-499.

17. А.А. Мехтиев, Ш.М. Асадова, А.В. Аминов, Ш.Б. Гусейнов. Влияние антител к серотонин-модулируемому антиконсолидационному белку на формирование памяти и процессы клеточной дифференциации. Материалы XXIII съезда физиолог.общества им. И.П.Павлова, Воронеж, 18-22 сентября, 2017.с.595-597.

18. Ş.B.Hüseynov, A.Ə.Mehdiyev. Siçovullarda məkik kamerası modelində yaddaşın konsolidasiya və rekonsolidasiya proseslərində serotonin-modullu antikonsolidasiya zülalının iştirakının müxtəlif xarakteri. Azərbaycan Fizioloqlarının A.İ.Qarayev adına Fiziologiya İnstitutunun 50-illiyinə həsr edilmiş V qurultayının materialları. Bakı, 10-11 oktyabr, 2017, s.35-36.

**Ш.Б.ГУСЕЙНОВ**  
**ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ СЕРОТОНИН-МОДУЛИРУЕМОГО**  
**АНТИКОНСОЛИДАЦИОННОГО БЕЛКА В ПРОЦЕССАХ**  
**ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ**  
**РЕЗЮМЕ**

Диссертационная работа посвящена изучению роли серотонин-модулируемого антиконсолидационного белка (СМАБ; Мехтиев, 2000) в механизмах формирования следов памяти в условнорефлекторных моделях челночной камеры и чередования побегов, соответственно, с отрицательным и положительным подкреплением. Исследования выполнены на крысах-самцах линии Вистар весом 180-200 г. В 1-ой серии исследований с применением непрямого иммуноферментного анализа (НИФА) было обнаружено, что у животных, обучавшихся в модели челночной камеры и достигших 80%-го уровня правильных ответов, в затылочной и теменной коре головного мозга отмечается заметное ( $p < 0.05$ ) снижение уровня СМАБ относительно животных из группы активного контроля. Во 2-ой серии исследований животным опытной группы через канюлю в боковой желудочек головного мозга ежедневно за 40 мин до начала сеансов обучения в модели челночной камеры вводили по 10 мкл СМАБ в концентрации 1.5 мг/мл, тогда как контрольным животным вводили инактивированный СМАБ (при 55°C на водяной бане в течение 30 мин). Животные интактной и контрольной групп достигали 50%-го уровня обученности на 4-ые сутки, тогда как крысы опытной группы – на 7-ые сутки ( $p < 0.001$ ). В 3-ей серии исследований с помощью НИФА было обнаружено, что у животных, обучавшихся в модели чередования побегов и достигших 80%-го уровня правильных ответов, в теменной коре отмечается заметное ( $p < 0.05$ ) снижение уровня СМАБ относительно животных из группы активного контроля. В 4-ой серии исследований животным в модели чередования побегов вводили СМАБ так же, как в модели челночной камеры, тогда как в контрольной группе – инактивированный СМАБ. Животные интактной и контрольной групп достигали 50%-го уровня обученности на 6-ые сутки, тогда как у крыс опытной группы навык не вырабатывался ( $p < 0.001$ ). В 5-ой серии исследований введение СМАБ как в 2-ой и 4-ой сериях обученным животным не оказывало влияния на процессы реконсолидации в модели челночной камеры. Делается заключение об участии СМАБ в негативной регуляции процесса консолидации следов памяти.

**SH.B.GUSEINOV**  
**STUDY OF THE ROLE OF SEROTONIN-MODULATING**  
**ANTICONSOLIDATION PROTEIN IN PROCESSES OF**  
**LONG-TERM MEMORY**  
**SUMMARY**

Dissertation concerns the role of serotonin-modulating anticonsolidation protein (SMAP; Mekhtiev, 2000) in mechanisms of formation of memory traces in the conditioned models of shuttle box and alternative running with negative and positive reinforcement, correspondently. The studies were carried out on male Wistar rats with body mass of 180-200 g. In the 1<sup>st</sup> series of studies in the animals, trained in the shuttle box model and achieved 80% of correct trials, in the occipital and parietal cortex of the brain with application of indirect ELISA-test significant downregulation ( $p<0.05$ ) of SMAP relatively to the animals of the active control group was noticed. In the 2<sup>nd</sup> series of studies in the shuttle box model the animals of the experimental group were administered through canulla into the brain lateral ventricle daily 40 min prior to learning sessions 10  $\mu$ l of SMAP at a concentration of 1.5 mg/ml, while control rats were injected with inactive SMAP (in a water bath under 55°C for 30 min). The animals of the intact and control groups reached 50% level of learning on 4<sup>th</sup> day, whereas the experimental group rats – on 7<sup>th</sup> day ( $p<0.001$ ). In the 3<sup>rd</sup> series of studies with the ELISA-test it was revealed that in the animals, trained in the model of alternative running and achieved 80% of correct trials, in the parietal cortex significant downregulation ( $p<0.05$ ) of SMAP relatively to the active control group animals. In the 4<sup>th</sup> series of studies in the alternative running model animals of the experimental group were administered with SMAP the same as in the shuttle box model, while control rats were injected with inactive SMAP. The animals of the intact and control groups reached 50% learning level on 6<sup>th</sup> day, whereas in the rats of the experimental group the task was not formed ( $p<0.001$ ). In the 5<sup>th</sup> series of studies intracerebral administration of SMAP to the trained animals in the same way as in 2<sup>nd</sup> and 4<sup>th</sup> series did not have any effect on reconsolidation processes in the shuttle box model. The conclusion on engagement of SMAP in negative regulation of reconsolidation process is made.

## İXTİSARLARIN SIYAHISI

CamkII	- kalsium/kalmodullin asılı proteinkinaza II
cAMP	- tsiklik adenozin monofosfat
CRE	- cAMP-ə cavab verən element
CREB	- cAMP-ə cavab verən element bağlanan protein
DG	- dişvari qırışıq(Dentate Girus)
EQ	- entorinal qabıq
ELİSA	- enzim bağlantılı immunosorbent analiz üsulu
İEA	-immun enzim analiz üsulu
İŞZ	- istilik şoku zülallarını
QAYT	- qamma-amino yağ turşusu
LTP	- uzunmüddətli potensiasiya
MAPK	- mitogen aktivləşdirən proteinkinaza
MDMA	- 3,4-metilen-dioksimet-amfetamin
MET	- d-met-amfetamin
mRNT	- məlumat RNT-si
NAc	- accumbens nüvəsi
PAAG	- poliakrilamid gel
PET	- pozitron emmision tomoqrafiyası
PKA	-proteinkinaza A
RNT	-ribonuklein turşusu
SERT	- serotonin transportyuru
SMAZ	- serotonin modullu antikonsolidasiya zülalı
STF	- qısamüddətli yüngülləşmə (QMY)
UMP	- uzunmüddətli potensiasiya
UMY	- uzunmüddətli yüngülləşmə
ZİP	- zetta inhibəedici peptid

Kağız formatı 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Sifariş 706 Tiraj 100.

---

Azərbaycan Tibb Universitetinin  
mətbəəsində çap edilmişdir.

Tel.: 595-55-76

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК АЗЕРБАЙДЖАНА**  
**ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ им. А.И.КАРАЕВА**

*На правах рукописи*

ГУСЕЙНОВ ШОВГИ БАЙРАМ ОГЛЫ

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ СЕРОТОНИН-МОДУЛИРУЕМОГО  
АНТИКОНСОЛИДАЦИОННОГО БЕЛКА В ПРОЦЕССАХ  
ДОЛГОВРЕМЕННОЙ ПАМЯТИ

2411.01- Физиология человека и животных

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени доктора  
философии по биологии

Баку - 2017