

BAŞ BEYİN QIŞALARININ İMMUN HİSTOKİMYƏVİ QURULUŞLARI HAQQINDA OLAN MƏLUMATLARIN MÜASİR VƏZİYYƏTİ

Hüseynova Ş.Ə.

Azərbaycan Tibb Universiteti. Histologiya, embriologiya və sitologiya kafedrası. Bakı, Azərbaycan

Nəşr tarixi: sentyabr 2019

***Əlaqə üçün:** Bakı şəhəri, Rəsulzadə qəsəbəsi, Dağıstanlı küçəsi, ev 57, mən.32.

Baş beyin qişalarının müxtəlif histokimyəvi və immun histokimyəvi metodlar vastəsi ilə tədqiqi zamanı epitelial quruluşu malik hüceyrələrin birləşdirici toxuma elementlərinə xas olan vimentin zülalının ekspressiya etmələri aşkar olunmuşdur. Desmosomal zülalın vimentin tərkibli ara filamentlərlə əlaqə saxladığını nəzərə alaraq müəlliflər histodiagnostik əhəmiyyətə malik ola bilən yeni tip hüceyrənin “desmofibrositlərin” aşkar olunduğunu qeyd edirlər. Meningiomaların diaqnozunun dəqiqləşdirilməsində desmoplakin (DP), plakofilin-2 (PP2), desmokollin-2 (Dsc2) və desmoqlin-2 (Dsg2) zülallarının immun histokimyəvi olaraq aşkar edilmələrinin vacibliyi müəyyən edilmişdir.

Açar sözlər: Desmoplakin, vimentin, okkuludin, konneksin-43, desmokollin 3, meningiomalar, claudine-11, epitelial membran antigeni (EMA)

Current state of information on the immune histochemical structures of the brain cells

Hüseynova Sh.Ə.

Azerbaijan Medical University. Department of Histology, embryology and cytology, Baku Azerbaijan

*Contact information: Baku, Rasulzade settlement; Dagestan street, building 57, apartment 32.

In the study of cerebral meninges with a wide range of histochemical and immunohistochemical methods, it was found that the cells of the epithelial structure express vimentin proteins specific to the connective tissue. Taking into account the fact that the desmosomal protein interacts with the vimentin filaments, the authors note that a new type of cell "desmofibrocytes" may have histodiagnostic value. The importance of immunohistochemical detection of desmoplakin (DP), plakophilin-2 (PP2), desmocollin-2 (Dsc2) and desmoqlin-2 (Dsg2) proteins in the diagnosis of meningiomas has been established.

Key words: Desmoplakin, vimentin, occludin, connexin-43, desmocollin 3, meningiomas, claudine-11, epithelial membrane antigen (EMA)

Mövcud ədəbiyyat materiallarındakı məlumatlar arasında olan fikir ayrılıqlarının aşkar edilməsi və gələcəkdə tədqiqat obyektinə ola biləcək istiqamətləri müəyyən etmək üçün son “Beynəlxalq Histoloji Nomenklaturada (BHN)” (2006) beyin qişalarının tərkib hissələri haqqında qəbul olunmuş terminlərlə tanışlıq mühüm əhəmiyyət kəsb edir. Beynəlxalq nomenklatura təşkilat komitəsi tərəfindən beyin qişalarına aid terminlərin [1,2,3] dərc etdirdikləri məlumatlar əsasında tərtib edildiyi qeyd olunmuşdur.

Baş beyin əhatə edən sərt qişa üç hissədən (baş beyinin sərt qişasının sümüküstlüyü hissəsi - endokranium, baş beyinin

sərt qişasının meningeal hissəsi və sərt qişanın hüceyrəvi (neurotelial) sərhəd qatı) təşkil olunduğu təsdiq edilmişdir. Onurğa beyni səviyyəsində sərt qişanın sümüküstlüyü hissəsi olmur. HTBQ yumşaq qişa ilə birlikdə leptomeninks adlandırılmışdır. HTBQ-nin tərkibinə əsasən araxnoidal (meningial) sədd hüceyrələri qatı, araxnoidal atmalar (trabekulalar), subaraxnoidal boşluq, neyrotelial çıxıntılar, araxnoidal xov və dənəciklər daxil edilmişlər. Yumşaq qişanın xarici səfhədən (epipial qat), daxili səfhədən (intima qatı) və subpial boşluqdan təşkil olunduğu qəbul olunub.

Məqalənin adından görüldüyü kimi əsas məqsəd mərkəzi və periferik sinir sisteminin

müxtəlif törəmələrini əhatə edən qişaların immun histokimyəvi quruluş xüsusiyyətlərini dəqiqləşdirməkdir. [4] insanın meningiomal və araxnodal hüceyrələrində vimentin filamentlərinin desmosomal lövhə birləşməsini desmoplakin, vimentin və sito-keratin molekulalarını əksisimciklər vasitəsi ilə tək və ya ikiqat nişanladıqdan sonara immunfluoresent və immunelektron mikrosko-piya metodları vastəsi ilə tədqiq etmişlər. Epitelial quruluşu malik hüceyrələrdə ara filamentləri əmələ gətirən sitokeratin molekulaları desmoplakin ilə əlaqə yaratdıqları halda, araxnodal hüceyrələrdə sonuncular sitokeratinlə yox birləşdirici toxuma aid hüceyrələrin (fibrositlərin) ara filamentlərini əmələ gətirən vimentin molekulaları ilə əlaqə saxladığını yüksək keyfiyyətli elektron-qrammalarda nümayiş etdirmişlər. Desmo-somal zülalın vimentin tərkibli ara filamentləri əlaqə saxladığını nəzərə alaraq müəlliflər histo-diaqnostik əhəmiyyətə malik ola bilən yeni tip hüceyrənin “desmofibrositlərin” aşkar olunduğunu qeyd edirlər.

[5] konfokal lazer əksətdirici mikroskopu vasitəsi ilə sinir dəstələrini ətraf strukturlardan bilavasitə ayıran perinevral hüceyrələr arası əlaqələr səviyyəsində sıx əlaqələr üçün xarakter olan okkuludin zülalı kommunikasiya əlaqələrin yaranmasında iştirak edən konneksin-43 zülalı ilə birlikdə ekspressiya olunurlar. Əlavə olaraq müəlliflər sinirlərin zədələnməsi və yenidən bərpası zamanı müxtəlif tip konneksin molekulalarının (Cx26, Cx32 və Cx43) ekspressiyasının baş verməsi periferik sinirlərdə zülalların ekspressiyasının dinamik xarakter daşdığını göstərir.

[6] “Meningiomalarda və araxnodal toxumalarda desmosomların molekulyar xarakteristikası” adlı məqalə dərc etmişlər. Bu məqalədə müəlliflər immunofloresent mikroskopiyası, immunoblot və əks transkripsiyalı polimeraz zəncirvari reaksiyaları (RT-

PCR) vastəsi ilə müxtəlif tip meningiomalarda və araxnodal toxumalarda desmosomlara xas olan desmoplakin (DP), plakofillin-2 (PP2), desmokollin-2 (Dsc2) və desmoqlein-2 (Dsg2) olduğunu nəzərə alaraq meningiomaların diaqnozunun dəqiqləşdirilməsində adı çəkilən zülalların aşkar edilmələrinin vacibliyini qeyd edirlər. Müəlliflər üçün maraqlı tapıntı kimi tədqiq olunan meningiomaların 60%-də epitelial istiqamətdə differensisiyanın indikatoru kimi istifadə olunan desmokollin 3 (Dsc3) zülalının sərt qişanın sərhəd hüceyrələrində (dural border cells) aşkar olunmasıdır.

[7] qeyd edirlər ki, beyin qişaları ənənəvi olaraq beyni travmalardan qoruyan xüsusi membran kimi qəbul edilir. Lakin getdikcə dölün meningeal qişaları beynin inkişafında mühüm rol oynadığı haqda sübutlar var. Beyin qişaları diffuziya edən amillər vasitəsilə ön və arxa beyində neyronlar və neyronların sələflərinin proliferativ və miqrasiya funksiyasına təsir göstərir.

Meningeal hüceyrələr həmçinin neyroepitelial kök hüceyrələrin radial istiqamətli lifləri üçün dayaq nöqtəsi olan pial-bazal membranının sintezini təşkil edir. Onun beynin inkişafındakı artan rolunu nəzərə alaraq diqqətdə saxlamalıyıq ki, meningial qişanın inkişaf qüsurları insanlarda müəyyən anadangəlmə beyin patologiyalarının əsasını təşkil edə bilər.

[8] apardıqları tədqiqatın və ədəbiyyat materiallarının analizinə əsasən qeyd edirlər ki, beyin əhatə edən qişa elementlərinin baryer xüsusiyyətləri hələ də müəyyənləşdirilməmiş qalır. Xarici beyin səddlərinin morfoloji xüsusiyyətlərini və funksional aspektlərini təsvir etmək üçün müəlliflər Claudine-11, BLBP (brain lipidbinding protein), kollagen 1, SSEA-4 (stage-specific embryonic antigen-4), MAP2 (micro-tubule associated protein 2), YKL-40 (chitinase-3-like protein 1- qığırdaq qliko-proteini) və onun protein

1- qığırdaq qliko-proteini) və onun reseptoru IL-13R α 2 və EAAT1-ə (Excitatory Amino Acid Trans-porter 1 qarşı akscisimciklər istifadə edilmişdir. Claudin-11, araxnoidal baryerin eti-barlı markeri olduğu müəlliflərin fikrinə görə bir mənalı təstiq edilmişdir. Yerdə qalan əks cisimciklərin araxnoidal qışanın tor qatında və hüdu di qliya səviyyələrində öz reseptor və liqandları ilə əlaqə yaratmalarının nəzərə alaraq “beynin xarici səddinin” ən azı 3 interfeysdən iiki funksional obyekt arasındakı ümumi sərhəddən [araxnoidal sədd hüceyrələri qatında qan-BOBM (beyin-onurğa beyin mayesi) səddi; yumşaq qışa damarları səviyyəsində qan-BOBM səddi və hüdu di qliya-yumşaq qışa səviyyəsində qan-BOBM səddi) təşkil olduğu fikrini irəli sürmüşlər.

Görmə sinirinin [9] və baş beyinin [10] subaraxnoidal boşluqda yerləşən strukturları işıq, fluorescent, transmission və əks etdirici elektron mikroskoplarının vasitəsi ilə tədqiq etmişlər. Tədqiq olunan hissələrdə cüzi topoqrafik fərqlərdən başqa subaraxnoidal boşluqda yerləşən strukturların ağac çubuqları, sütün, örpək və bəzi nahiyələrdə isə mürəkkəb tor şəkilli quruluşa malik səfhələr əmələ gətirirlər. Ultrastruktur olaraq subaraxnoidal atmaların (trabekulaların) kollagen lifləri dəstələrinin fibroblastlar vasi-təsi ilə [10] örtülməsi nəticəsində formal-aşırıqlar. Qeyd etmək lazımdır ki, son zamanda dərc olunan patohistoloji, morfoloji tədqiq-qatlarda subaraxnoidal boşluqda yerləşən strukturların araxnoidal və ya leptomeningial hüceyrələr tərəfindən əhatə olunduqları im-mun histokimyəvi metodların köməkliliyi ilə təsdiq olunmuşdur.

[11] onun rəhbərliyi ilə beyin qışalarının quruluş xüsusiyyətlərinə həsr olunmuş elmi tədqiqat işlərini yekunlaşdıraraq qeyd edir ki, leptomeninqsin (hörümçəktorunabənzər və yumşaq qışalar birlikdə) bayır parietal səfhəsinin təşkilində iştirak edən leptomeningial hüceyrələrin aralarında sıx əlaqə-

lərin olaması nəticəsində BOBM sərt qışaya doğru nəqlinə imkan vermir. Ara filamentlərin histokimyəvi tədqiqi nəticəsində leptomeningial hüceyrələrin sıx əlaqələrlə yanaşı desmosom və kommunikasion əlaqələr (nexuslar) vətəsi ilə də bir-birləri ilə əlaqə saxlamaları üçün vacib olan zülalların ekspressiya olunduqları aşkar edilmişdir. Hörümçəktorunabənzər qışa trabekulalar vasitəsi ilə subaraxnoidal boşluğu ayrı-ayrı kompartmentlərə bölməklə yanaşı onu yumşaq qışa ilə birləşdirir. Onurğa beyin səviyyəsində leptomeningial hüceyrələr sub-araxnoidal boşluqda perforasiyalı ara səfhə əmələ gətirir, bununla birlikdə subaraxnoidal boşluqda yerləşən dişli bağlar subpial kollagen liflərinin sərt qışa ilə birləşdirən onurğa beyinin fiksasiyasında iştirak edirlər.

[12] gəmirici və insan materialında öz adlaşdırılmasında leptomeninks adı ilə birləşdirilən hörümçəktorunabənzər və yumşaq qışaları yaş xüsusiyyətlərinin tədqiq edərək mühümi nəticələr əldə etmişlər:

- ◆ Embriional inkişafın erkən dövründə iki ayrı BOBM sistemi var: mədəciklərin daxilindəki və subaraxnoidal boşluqda. Magendi və Luschka dəlikləri inkişaf etdikcə, fasiləsiz BOBM sistemi inkişaf edir;
- ◆ Dölün dövrü boyunca araxnoidal qranullar olmaması səbəbindən, BOBM xəlbirəbzər sümük-lövhəsi və burnun selikalıtı qatında yerləşən limfatik drenaj yolları ilə xaric olurlar;
- ◆ Tədqiqat obyektlərində leptomeningial hüceyrələrə bioloji sədd rolunu oynamaqla yanaşı həmin hüceyrələri örtən seliyin (leptomeningial mukoza), BOBM-də iltihablı hüceyrələrin hərəkətini asanlaşdırır, həm də Neisseria meningiti kimi bakteriyaların və metastazları zamanı şiş hüceyrələrinə yayılmağa imkan verir.

Yekun olaraq müəlliflər qeyd edirlər ki, leptomeningial hüceyrələr tərəfindən ekspressiya olunan liqandların iltihablı hüceyrə

depressiya olunan liqandların iltihablı hüceyrə-lər, bakteriyalar və şiş hüceyrələri ilə birləş-mələrinin tədqiqi BOBM ilə əlaqəli inkişaf, autoimmun, yoluxucu və şiş xəstəliklərinin gedişinin idarə edilməsi üçün terapevtik strategiyaların işlənilib hazırlan-masına kömək edə bilər.

[13] neyrofibromalar immun histo-kimyəvi tədqiqi zamanı birləşdirici toxuma elementlərinin markerləri ilə yanaşı klau-din-1, klau-din-3, ZO-1 zülalları ekspressiya edən hüceyrələr aşkar etmişlər. Klau-din-1-lə yanaşı IV tip collagen və Epitel Zarı Antigeninin birlikdə ekspressiya olunan hüceyrələrin bazal səhifə ilə əhatə olunmuş və ektodermal mənşəə malik perinevral hüceyrələrin olduğunu göstərir.

[14] immun histokimyəvi tədqiqatların nəticələrinə əsaslanaraq müəyən etmişlər ki, insanda embrional həyatın 3-4 həftəsindən başlayaraq beyinin kütləsi ilə embrional BOBM və beyin xarici səthi ilə beyin qişaların arasında mübadilə sərhədləri (interfeysləri) formalaşmağa başlayır. Artıq o dövrdən başlayaraq sadalanan strukturlarda sıx əlaqələrə xas olan klau-din-5 və klau-din-11 yanaşı, kaset tipli ATF-zalara (ATP-binding Cassette - ABC) aid olan ABC-C1 and ABC-G2. ABC-B1 olan zülalların ekspressiya olunurlar. Bu bir tərəfdən araxnoidal səddin təşkilində iştirak edən sıx əlaqələrin embrional dövrdən başla-yaraq formalaşmacını və bioloji səddlərin faliyyətlərinin təmin olunmasında kaset tipli ATF-zaların mühüm əhəmiyyətə malik olduğunu göstərir.

[15] göstərilir ki, boş birləşdirici toxuma şişləri arasında perinevromalar immun histokimyəvi olaraq 100S zülalı neqativ və epitelial membran antigeni (EMA) pozitiv rənglənmələri ilə fərqlənirlər. Onlar qeyd edirlər ki, EMA müəyyən olunan zaman onun ekspressiyasının lokal xarakter daşması və zəif olması yeni perinevromaların diaqno-zunun təsdiqi üçün markerlərin tapılmasını

gündəmə gətirirdi. Müəlliflər perinevral hüceyrələrin digər birləşdirici toxuma elementlərində sıx əlaqələrlə birləşdiyinin nəzərə olaraq, ilk dəfə perinevromaların differensial diaqnostikası məqsədi ilə klau-din-1 zülalının immun histokimyəvi üsulla ekspres-siyasını olub-olmadığını müəy-yən etmişlər. Klau-din-1 ekspressiyasının dermatofibrosarkoma qabarlıqlarında, fibromukoid sarkomalarda, desmoblastik fibrobastoma-larda və fibromatozlarda mənfi olma-sına baxma-yaraq, 12 perinevromanın 11-də müs-bət olduğu aşkar olunmuşdur. Bununla da mü-əlliflər EMA ilə müqayisədə klau-din-1 immun histokimyəvi olaraq aşkarlanmasının daha peri-nevromaların differensial diaqno-zunun təsdiq olunmasını mühüm əhəmiyyətə malik olduğunu qeyd edirlər.

[16] beyin bazal səthindən götürülmüş hüceyrələrin in vitro şəraitində inkişaf etdirək onların vimentin, desmoplakin və sitokeratin ekspresiyası edən araxnoidal hüceyrələrə aid olduqlarının mümayiş etdirmişlər. Bununla bərabər in vitro şəraitində yetişdirilmiş araxnoidal hüceyrələrin monoqatı üçün transepitelial elektrik müqavimətinin $160 \Omega \text{ sm}(2)$ -yə və indigo karmininə qarşı keçirmə qabiliyyətinin $6,7 \times 10^{-6} \pm 1,1 \times 10^{-6} \text{ sm/s}$ bərabər olmasını nəzərə alaraq Paxion dənəciklərinin eksperimental modelinin yaradılmasının mümkünlüyünü qeyd edirlər.

Onilliklər ərzində beyin qişalarının ancaq beyin xarici təsirlərdən qoruduğu fikirlər əsasən üstünlük təşkil edirdi. Lakin artan dəlillər beyin qişalarının mürəkkəb quruluş və tərkibə malik bioloji sədd rolu oynayan [17], neyron və qliya elementlərinin differensiasiyası üçün morfogenetik siqnal mərkəzləri kimi fəaliyyət göstərən [7], beyin- onurqa beyni mayesinin cərəyanını təmin edən [18], müxtəlif istiqamətdə differensiasiya etmək qabiliyyətinə malik kök hüceyrələrinin yerləşməsi və fəaliyyəti üçün şərait yaradan [19], MSS daxil olan immunkompetent hüceyr-

rələrin fəaliyyətlərinin tənzimləyicisi rolunu oynayan [20] və s. bu kimi orqanizm üçün həyati vacib olan bioloji prosesləri yerinə yetirən mürəkkəb morfo-funksional kompleksdir.

Maliyyə mənbəyi: yoxdur.

Ədəbiyyat siyahısı.

1. Nabeshima S., Reese T., Landis D., Brightman M. Junctions in the meninges and marginal glia. *J Comp Neurol.* 1975;164(2):127-69
2. Haines D., Harkey H., al-Mefty O. The "subdural" space: a new look at an outdated concept. *Neurosurgery.* 1993; 32(1):111-120.
3. Vandenabeele F., Creemers J., Lambrichts I. Ultrastructure of the human spinal arachnoid mater and dura mater. *J Anat.* 1996; 189(2): 417-430.
4. Kartenbeck J., Schwechheimer K., Moll R., Franke W. Attachment of vimentin filaments to desmosomal plaques in human meningioma cells and arachnoid tissue. *J Cell Biol.* 1984; 98(3):1072-81.
5. Nagaoka T., Oyamada M., Okajima S., Takamatsu T. Differential expression of gap junction proteins connexin26, 32, and 43 in normal and crush-injured rat sciatic nerves. Close relationship between connexin43 and occludin in the perineurium. *J Histochem Cytochem.* 1999;47(7):937-948.
6. Akat K., Mennel H., Kremer P. et al. Molecular characterization of desmosomes in meningiomas and arachnoid tissue. *Acta Neuropathol.* 2003;106(4):337-347.
7. Siegenthaler J., Pleasure S. We have got you 'covered': how the meninges control brain development. *Curr Opin Genet Dev.* 2011; 21(3):249-255.
8. Brochner C., Holst C., Møllgård K. Outer brain barriers in rat and human development. *Front Neurosci.* 2015; 16(9):75. doi: 10.3389/fnins.2015.00075
9. Killer H., Laeng H., Flammer J., Groscurth P. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *Br J Ophthalmol.* 2003; 87(6): 777-781.
10. Saboori P., Sadegh A. Histology and Morphology of the Brain Subarachnoid Trabeculae. *Anat Res Int.* 2015; 2(7): 9814. doi: 10.1155/2015/279814.
11. Weller R. Microscopic morphology and histology of the human meninges. *Morphologie.* 2005; 89(284): 22-34.
12. Weller R., Sharp M., Christodoulides M. et al. The meninges as barriers and facilitators for the movement of fluid, cells and pathogens related to the rodent and human CNS. *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):363-385.
13. Pummi K., Aho H., Laato M. et al. Tight junction proteins and perineurial cells in neurofibromas. *J Histochem Cytochem.* 2006;54(1):53-61.
14. Møllgård K., Dziegielewska K., Holst C. et al. Brain barriers and functional interfaces with sequential appearance of ABC efflux transporters during human development. *Sci Rep.* 2017 Sep 14;7(1):11603. doi:10.1038/s41598-017-11596-0
15. Folpe A., Billings S., McKenney J. et al. Expression of claudin-1, a recently described tight junction-associated protein, distinguishes soft tissue perineurioma from potential mimics. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(12):1620-
16. Lam C., Hansen E., Hubel A. Source Arachnoid cells on culture plates and collagen scaffolds: phenotype and transport properties. *Tissue Eng Part A.* 2011;17(13-14):1759-1766.
17. Abbott N., Pizzo M., Preston J. et al. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):387-407.
18. Yasuda K., Cline C., Vogel P. et al. Drug transporters on arachnoid barrier cells contribute to the blood-cerebrospinal fluid barrier. *Drug Metab Dispos.* 2013; 41(4): 923-931
19. Decimo I, Fumagalli G, Berton V. et al. Meninges: from protective membrane to stem cell niche. *Am J Stem Cells.* 2012; 1(2): 92-105.
20. Stolp H., Liddelov S., Sá-Pereira I. et al. Immune responses at brain barriers and implications for brain development and neurological function in later life. *Front Integr Neurosci.* 2013; 23(7): 61. doi: 10.3389/fnint.2013.00061.