ივანე ჯავახიშვილის სახელობის
თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

ხანგრძლივი ფსიქო-ემოციური სტრესის გავლენა ორგანიზმში ზოგიერთი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის შემცველობაზე

შალვა ლეკიაშვილი

ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტი

ხელმძღვანელი: ბიოლოგიის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი,

ნანა კოშორიძე

ნაშრომი შესრულებულია ბიოლოგიის ბაკალავრის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

თბილისი

2017 წელი

შინაარსი

I. შესავალი ---4

II. ლიტერატურული მიმოხილვა ---5

II.1. ხანგრძლივი სტრესი, ჰორმონები და ქცევები -------------------------------5

II.2. სტრესი და უჯრედული მეტაბოლიზმი ------------------------------------7

II.3. ჰორმონები და სტრესი ---7

II.4. კატექოლამინები ---9

II.5. სტრესის პათოგენეზი --12

III. კვლევის ობიექტები და მეთოდები--17

III.1. კრეატინის ინტრაპერიტონეალური მიწოდება -----------------------17

III.2. კატექოლამინების რაოდენობის განსაზღვრა -------------------------17

IV. მიღებული შედეგები და მათი განხილვა ---18

V. დასკვნა--27

VI. გამოყენებული ლიტერატურა ---29

ანოტაცია

შესწავლილია ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციითა და ბუნებრივი ცირკადული რიტმის დარღვევით გამოწვეული ქრონიკული სტრესის პირობებში ჰიპოკამპსა და სისხლში კატექოლამინების (ნორადრენალინის, ადრენალინისა და დოფამინის) რაოდენობრივი ცვლილებები. მიღებული ექსპერიმენტული მონაცემებიდან გამომდინარე, გამოთქმულია ვარაუდი იმის შესახებ, რომ ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურები განსხვავებულად შეიცნობს და აღიქვამს სტრეს-ფაქტორებს. ამის შესაბამისად, განსხვავებული მათი პასუხიც, რაც ასევე გამოიხატება სხვადასხვა ტიპის სტრესის პირობებში კატექოლამინების არაერთგაროვან რაოდენობრივი ცვლილებებით თავის ტვინში, კერძოდ ჰიპოკამპსა და სისხლში. ამავე დროს, კატექოლამინების რაოდენობრივ შემცველობაზე გავლენას ახდენს ხანგრძლივი ქრონიკული სტრესის პირობებში განვითარებული ოქსიდაციური პროცესები.

The quantitative changes of catecholamines (noradrenaline, adrenaline and dopamine) during chronic stress caused by prolonged social isolation and disrupted natural circadian rhythm in the hippocampus and blood have been studied. According to the given experimental data, it is assumed that the different structures of the brain differently identify and perceive vide range of stress-factors. Subsequently, their answer is likewise diverse and is also expressed in numerous contradictory statistic changes of catecholamines in the brain, in particular in hypocampus and blood under influence of various types of stress. At the same time, the quantitative content of catecholamines is affected by oxidative processes developed under long chronic stress conditions.

I. შესავალი

21-ე საუკუნე ტექნოლოგიური განვითარებისა და ინოვაციების ხანაა. მეცნიერულმა აღმოჩენებმა უმაღლეს ნიშნულს მიაღწია და სრულიად მოიცვა ჩვენი ცხოვრება, თუმცა ამ ყველაფერმა ახალი გამოწვევების წინაშეც დაგვაყენა. ცხოვრების დაჩქარებულმა ტემპმა და მუდმივმა დაძაბულობამ, ადამიანებში სტრესის, როგორც ჯანმრთელობაზე მოქმედი ნეგატიური ფაქტორის ზეგავლენა, მკვეთრად გაზარდა. დღესდღეობით არსებული მუშაობისა და ზოგადად ცხოვრების სტილი განაპირობებს სოციალურ იზოლაციასა და ცირკადული რიტმის დარღვევას, რაც თავის მხრივ ფსიქო-ემოციური სტრესის ჩამოყალიბების ერთ-ერთი მთავარი მიზეზია.

სტრესი არის ორგანიზმის პასუხი ნებისმიერი ტიპის გაღიზიანებაზე. როდესაც ვგრძნობთ საფრთხეს, არ აქვს მნიშვნელობა ეს წარმოსახვითია თუ რეალური, ორგანიზმის თავდაცვითი სისტემა გადადის ავტომატურ მოქმედებაზე, რომელსაც „იბრძოლე ან გაიქეცის“ რეაქციას, ან სტრესის პასუხს უწოდებენ. ეს ყველაფერი იწვევს კონცენტრირებას, გამოფხიზლებას და ენერგიის მოზღვავებას, რაც გვეხმარება თავი გავართვათ რთულ სიტუაციებს. აქედან გამომდინარე, მცირე დოზით სტრესი დადებითად მოქმედებს შრომისა და ბრძოლისუნარიანობაზე, თუმცა მისი ხანგრძლივი გავლენა დამანგრეველ შედეგებს იწვევს. ქრონიკული სტრესი უარყოფითად მოქმედებს ორგანიზმის თითქმის ყველა სისტემაზე. მას შეუძლია დათრგუნოს ადამიანის იმუნური სისტემა, საჭმლის მომნელებელი და რეპროდუქტიული სისტემები, გაზარდოს გულის შეტევის რისკი და დააჩქაროს დაბერების პროცესი, გამოიწვიოს უჯრედების ავთვისებიანი ზრდა და სხვა [1]. როგორც ცნობილია, ამ სისტემების მოქმედება ურთიერთშეთანხმებულია და რეგულირდება ნერვული და ჰორმონალური გზით. როგორც ცნობილია, სტრესის მოქმედებისას იცვლება როგორ ნერვული, ასევე ჰორმონალური სისტემების შეთანხმებული მოქმედება, რაც თავის მხრივ წარმოადგენს ზემოთჩამოთვლილი პათოლოგიების მიზეზს. აღსანიშნავია, რომ სტრესის ფორმებისა (მწვავე

და ხანგრძლივი) და ასევე მისი მიმდინარეობის ფაზების გათვალისწინებით, იცვლება ასევე ამ ორი სისტემის მუშაობა, რაც ვლინდება ჰორმონალური ცვლილებებით ორგანიზმში.

ზემოთქმულიდან გამომდინარე, ნაშრომის მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა ბუნებრივი ცირკადული რიტმის დარღვევის პირობებში მიმდინარე ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული ქრონიკული სტრესის გავლენა თავის ტვინის ჰიპოკამპისა და ასევე სისხლში ჰორმონალურ ცვლაზე კატექოლამინების, კერძოდ ნორადრენალინის, ადრენალინისა და დოფამინის მაგალითზე.

II. ლიტერატურული მიმოხილვა

II.1. ხანგრძლივი სტრესი, ჰორმონები და ქცევები

სტრესი (stress - დაძაბულობა) წარმოადგენს დამცველობითი და დამაზიანებელი ფაქტორების ზემოქმედების ერთობლიობას ორგანიზმზე, რომელიც წარმოიქმნება ნეიროენდოკრინული და მეტაბოლური ცვლილებების შედეგად განსაკუთრებული ან პათოლოგიური ფაქტორების ზემოქმედების საპასუხოდ. ითვლება, რომ სტრესი არის იმ ადაპტაციური რეაქციების ერთობლიობა, რომელიც დაკავშირებულია ნეიროენდოკრინული სისტემის ჩართვასთან, რაც თავის მხრივ, იწვევს ორგანიზმის ყველა სისტემის მოქმედების მობილიზაციას, როგორც დამცველობითი ძალების დაძაბულობის გამოხატულებას.

სტრესი სამი ძირითადი ფაზითაა წარმოდგენილი. ესენია:

- განგაშის რეაციები
- წინააღმდეგობის ან რეზისტენტობის ფაზები
- გამოფიტვის ფაზები

განგაშის რეაქციები ვითარდება ორგანიზმზე განსაკუთრებული გამღიზიანებლის მოქმედებისთანავე და გრძელდება 24-48 საათი. მას თან ახლავს რთული ცვლილებები ენდოკრინულ და სხვა სისტემების მუშაობაში, რასაც მოსდევს ადაპტაციური რეაქციების განვითარება, თუმცა ორგანიზმის რეზისტენტობა ამ პირობებში მატულობს.

განგაშის რეაქციების შემდგომ შესაძლებელია დაიწყოს ორგანიზმის რეზისტენტობის ან მდგრადობის სტადია. ამ სტადიისათვის დამახასიათებელია ორგანიზმის მდგრადობის ამაღლება პათოგენური ზემოქმედების მიმართ. ნეიროენდოკრინული სისტემა ამ შემთხვევაში არ განიცდის რაიმე განსაკუთრებულ ცვლილებებს, როგორც ეს იყო პირველ სტადიაში.

ძლიერი ან ხშირად განმეორებადი გამღიზიანებლის საპასუხოდ მიმდინარეობს ორგანიზმის მაკომპენსირებელი შესაძლებლობების ამოწურვა. ამის შედეგს წარმოადგენს განგაშის ან შემდგომი რეზისტენტობის ფაზის გადასვლა გამოფიტვის ფაზაში. ასეთ პირობებში ენდოკრინული სისტემის მდგომარეობა უახლოვდება განგაშის ფაზაში ამ სისტემის მდგომარეობას, კერძოდ გლუკოკორტიკოიდების რაოდენობა აჭარბებს მინერალოკორტიკოიდების რაოდენობას, დაქვეითებულია ფარისებრი და სასქესო ჯირკვლების აქტივობა, ასევე ორგანიზმის იმუნიტეტი. თუმცა პირველი ფაზისაგან განსხვავებით, კორტიკოტროპინისა და გლუკოკორტიკოიდების რაოდენობა იწყებს კლებას.

ითვლება, რომ სტრესის სამფაზიანი მიმდინარეობა წარმოადგენს სტრესის საფუძველს და სწორედ მესამე ფაზაში ორგანიზმი კარგავს ენერგეტიკულ რესურსებს, რის შედეგადაც ადაპტაცია ამ პირობებისადმი შეუძლებელი ხდება და რასაც თავის მხრივ, თან ახლავს ორგანოებისა და მთლიანი ორგანიზმის ფუნქციური და მორფოლოგიური ცვლილებები (თიმუსის ზომებში დაპატარავება, ლიმფური კვანძების ატროფია, წყლულების გაჩენა კუჭსა და ნაწლავებში). ამის მიზეზად სახელდება კორტიკოტროპინისა და გლუკოკორტიკოიდების ჭარბწარმოება. ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ ამ ტიპის რეაქციებს ცნობილია როგორც სტრეს-ფაქტორები. ყველა ეს ფაქტორი განსხვავებულია ხანგრძლივობით, ასევე მოქმედების ძალით და სპეციფიკურობით.

სტრესი ვითარდება არა მარტო ძლიერი ან განსაკუთრებული, არამედ სუსტი და ხანგრძლივი გამღიზიანებლით. ამდენად, იკვეთება, რომ სტრესი ჩვეულებრივ წარმოადგენს საერთო არასპეციფიკურ ადაპტაციურ რეაქციებს ნებისმიერი გამღიზიანებლის მიმართ.

ამის გათვალისწინებით, განიხილავენ ორი ტიპის სტრეს-ფატორებს:

1. სტრესორები, რომლებიც ზემოქმედებენ ორგანიზმზე ფიზიკურ-ქიმიური გზით (მექანიკური, ქიმიური, ტკივილი, ტემპერატორული ფაქტორები, იმობილიზაცია და სხვ.). ისინი ორგანიზმზე მოქმედებენ უშუალოდ ფიზიკური ან ქიმიური გზით და უზრუნველყოფენ ე.წ. *ფიზიოლოგიური სტრესის* ფორმირებას;

2. ფსიქოგენური ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ ემოციურ და ფსიქიკურ რეაქციებს. ამ ტიპის ფაქტორებს განეკუთვნება სიკვდილის ან არასასურველი შედეგის შიში, ცუდი შედეგის მოლოდინი და სხვ).

ემოციები - სტრესის აუცილებელი კომპონენტია. ისინი განსაკუთრებით თვალშისაცემია ფსიქოლოგიური ან ინფორმაციული სტრესირების ზემოქმედებისას. ამ ტიპის სტრესს *ემოციური (ფსიქოლოგიური) სტრესი* ეწოდება. ცხოველებში დადებითი ემოციები

წარმოიქმნება საკვებით დაკმაყოფილების, სასქესო ფუნქციის შესრულების და სხვ. შემთხვევაში. ემოციური სტრესი ვითარდება შიმშილის, აგრესიის და მსგავს პირობებში.

ორგანიზმში გამოწვეული ცვლილებების ხასიათის მიხედვით გამოყოფენ სისტემურ სტრესორებს (მათი მოქმედებით ვითარდება საერთო ადაპტაციური სინდრომი) და ლოკალურ სტრესორებს (მაგალითად, ანთებითი პროცესების გამომწვევი სტრესორები).

II. 2. სტრესი და უჯრედული მეტაბოლიზმი

ორგანიზმი სტრესის საპასუხოდ ახდენს სხეულში არსებული მთელი ენერგორესურსების მობილიზებას, რათა თავიდან აიცილოს მოსალოდნელი დამაზიანებელი შედეგები. ამიტომაც სტრესის პირობებში მეტაბოლიზმის მიმდინარეობა საგრძნობლად იცვლება. ინტენსიური სტრესი ხშირად დაკავშირებულია საჭმლის მიღების მოთხოვნილების შემცირებასთან და წონის კლებასთან. ჰიპოთალამუს-ჰიპოფიზ-თირკმელზედა ჯირკვლის ღერძის (HPA) აქტივაცია და კორტიკოტროპინ რილიზინგ ფაქტორის (CRH) გამოყოფა გარკვეულად ხსნის ინტენსიური სტრესის ანურექსიულ ეფექტებს. CRH ასტიმულირებს სიმპათიკურ ნერვულ სისტემას და კატექოლამინების სინთეზს, გავლენა აქვს თეთრ და რუხ ცხიმოვან ქსოვილზე. ზოგიერთ შემთხვევაში ქრონიკული სტრესი პირიქით კვების გაძლიერებას და წონის მატებას განაპირობებს, რაც ხშირად აიხსნება გლუკოკორტიკოიდებისა და ნეიროპეპტიდ Y-ს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში ჭარბი გამოყოფით. საინტერესო და მნიშვნელოვანია იმის გარკვევა, თუ რატომ ხდება ერთ შემთხვევაში წონის მატება, მეორეში კი კლება, ამ ყველაფრის ცოდნა საშუალებას მოგვცემს გავერკვეთ სხვადასხვა მეტაბოლური დარღვევების ბუნებაში და თავიდან ავიცილოთ მათი განვითარება სტრესის შედეგად [2].

II. 3. ჰორმონები და სტრესი

ყველას კარგად მოგვეხსენება, თუ რაოდენ დიდი მნიშვნელობა აქვს ჰორმონალურ სტატუსს ორგანიზმში არსებული ჰომეოსტაზის შესანარჩუნებლად. სწორედ ჰორმონები, ნერვულ სიგნალებთან ერთად არეგულირებენ ორგანოთა სისტემების შეთანხმებულ მუშაობას

და მათში მიმდინარე ცვლილებებს არსებული გარემო პირობების შესაბამისად. განაპირობებენ ამა თუ იმ ორგანოს ფუნქციის გაძლიერებასა და შემცირებას, ამ ყველაფერს კი არსებითი მნიშვნელობა ენიჭება სტრესის მიერ გამოწვეული მთელი რიგი უარყოფითი შედეგების თავიდან ასაცილებლად. ამიტომაც ძალიან მნიშვნელოვანია იმის ცოდნა, თუ რა რეაგირებას ახდენს ჩვენი ჰორმონალური სისტემა სტრეს ფაქტორების საპასუხოდ, განსაკუთრებით მაშინ, როდესაც ეს ეხება ქრონიკულ სტრესს და ორგანიზმს ხანგრძლივი დროის განმავლობაში უწევს იმ თავდაცვითი მექანიზმების ჩართვა, რომლებიც ადრეულ პერიოდში, ხანმოკლე, მაგრამ ძლიერი სტრესის თავიდან ასაცილებლად ჩამოყალიბდა.

მიუხედავად იმისა, რომ სტრესთან დაკავშირებული ყველა ცვლილება, რაც კი ორგანიზმში ვითარდება, მიმართულია ორგანიზმის დაცვისაკენ, დღესდღეობით არსებული სტრესორები, რომლებიც ძირითადად ქრონიკულ ხასიათს ატარებს, ასეთებია მაგალითად სოციალური იზოლაცია, ფინანსური პრობლემები, ოჯახური პასუხისმგებლობა, მძიმე სამუშაო და მათ მიერ გამოწვეული პასუხი სტრესზე, არა სასარგებლო, არამედ ძალიან საზიანოც კი ხდება და იწვევს ისეთ დაავადებებს, რომლებიც მთავარი მიზეზია სიკვდილისა მსოფლიოს მასშტაბით [3,4].

ინფორმაცია სტრესის შესახებ, მისი ბუნების რაობის მიუხედავად, იკრიბება და გადაეცემა ჰიპოთალამუსის პარავენტრიკულარულ ბირთვს (PVN), ტვინის იმ უბანს, რომელიც აქტიურადაა ჩართული სტრესის საპასუხო რეაქციის განვითარებაში. დორსალური ქუდი და PVN-ის სუზმაგნოცელულარული ნაწილი მონაწილეობს სიმპათიკური და პარასიმპათიკური აქტივობის რეგულირებაში. სტრესის დროს, სიმპათიკური ნერვული სისტემის გააქტივება იწვევს ეპინეფრინისა და ნორეპინეფრინის გამოთავისუფლებას. [5] ეს კატექოლამინები მოქმედებენ α(1-2) და β(1-3) რეცეპტორებზე და ახდენენ კუჭ-ნაწლავის ტრაქტის მოქმედების შესუსტებას, ბრონქოდილატაციას, ჩონჩხის კუნთებში არსებულ სისხლძარღვებში სისხლის მიდინების გაზრდას, გლუკოზის დონის მატებას, შინაგანი ორგანოების სისხლძარღვების ვაზოკონსტრიქციას და ა.შ. [6]PVN-ში გამომუშავდება კორტიკოტროპინ რილიზინგ ფაქტორი(CRH) და აქტიურდება HPA. CRH აღწევს ჰიპოფიზს და ასტიმულირებს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის სინთეზსა და გამოთავისუფლებას, რაც თავის მხრივ მოქმედებს მელანოკორტინ-2-ის რეცეპტორებზე თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქის ზონა ფასციკულატაში და ასტიმულირებს გლუკოკორტიკოიდების სინთეზს (კორტიზოლის ადამიანებში და კორტიკოსტერონის მღრღნელებში). ეს უკანასკნელნი მოქმედებენ მინერალოკორტიკოიდებისა და გლუკოკორტიკოიდების რეცეპტორებზე მრავალ ქსოვილში და

უარყოფითი უკუკავშირის მექანიზმით HPA-ს ღერძზე, იწვევენ სტრესის საპასუხო რეაქციის დათრგუნვას [7].

II.4. კატექოლამინები

კატექოლამინებისა და სტრესის საკითხი ძალიან დიდი ხნის მანძილზე წარმოადგენდა და დღესაც წარმოადგენს მეცნიერთა აქტიური კვლევა-ძიების საგანს. მისი საფუძვლიანი შესწავლა არც ისე მარტივი საქმეა და საჭიროებს კომპლექსურ მიდგომას.

პირველ რიგში უნდა აღინიშნოს, რომ არსებობს სამი ძირითადი პერიფერიული კატექოლამინური სისტემა. განსხვავებული რეგულატორული მექანიზმებით, ეფექტორებითა და როლებით. ესენია: სიმპათიკური ნერვული სისტემა, ადრენომოდულარული ჰორმონალური სისტემა და DOPA-დოფამინ აუტოკრინ/პარაკრინული სისტემა[8]. ვოლტერ ბ. ქენნონმა განავრცო კონცეფცია შინაგანი გარემოს შესახებ კლოდ ბერნარდისა, რომელიც მიიჩნევდა, რომ სხეულში მიმდინარე კოორდინირებული პროცესები მუშაობენ იმ მიმართულებით, რომ მიაღწიონ ერთ საერთო მიზანს, იდეალურ უცვლელ, მდგრად მდგომარეობას, რომელიც მან გააერთიანა ერთ სიტყვაში, ჰომეოსტაზში [9-11]. ქენნონის კვლევა იყო პირველი დაადასტურება ადრენალინის როლისა მყისიერი პასუხის განხორციელებისას იმ ცვლილებებზე, რომლებიც ზიანის მომტანია ჰომეოსტაზისთვის [12,13]. ქენნონი მიიჩნევდა, რომ თირკმელზედა ჯირკვალი და სიმპათიკური ნერვული სისტემა ფუნქციონირებდა როგორც ერთი მთლიანი. 1939 წელს მან გამოთქვა მოსაზრება, რომ ეპინეფრინი (ადრენალინი) არამარტო თირკმელზედა ჯირკვლის აქტიური მოქმედების საფუძველია, არამედ ასევე წარმოადგენს სიმპათიკური ნერვულის სისტემის ნეიროტრანსმიტერს[14].

ადრენალინი-სუფთა სახით პირველად გამოყო ჯოკიჩი ტაკამინემ 1901 წელს. მისი წარმოქმნის მექანიზმი ცნობილია და ხდება რამდენიმე საფეხურად, ფენილალანინისა და თიროზინისაგან ფერმენტული გარდაქმნების საშუალებით. პირველ ეტაპზე ხორციელდება

თიროზინის ოქსიდაცია და L-DOPA-ს წარმოქმნა, რომლის დეკარბოქსილირებითაც დოფამინს ვიღებთ, ხოლო ოქსიდაციით ნორეპინეფრინს, რომლის მეთილირებაც საბოლოო ეტაპზე გვაძლევს ეპინეფრინს. რეაქცია კატალიზდება ფერმეტ ფენილეთანოლამინ N-მეთილტრანსფერაზას მიერ, რომელიც ახდენს S-ადენოზილმეთიონინის უტილიზებას, როგორც მეთილის დონორის.

ადრენალინი ასრულებს მნიშვნელოვან როლს სტრესის პასუხის, იბრძოლე ან გაიქეცის რეაქციის განხორციელებაში. ახდენს სისხლის მიდინების გაზრდას ჩონჩხის კუნთებთან, გუგების გაფართოებას, გულის მუშაობის გაძლიერებას, სისხლში არსებული გლუკოზის კონცენტრაციის გაზრდას და ა.შ. ამ ყველაფერს ის ახორციელებს ალფა და ბეტა ადრენორეცეპტორებთან შეკავშირებით, რომელთათვისაც წარმოადგენს არასელექტიურ ადრენერგულ აგონისტს. α-ადრენორეცეპტორებთან შებმით ადრენალინი იწვევს რიგ მეტაბოლურ ცვლილებებს. მაგ. ინსულინის სეკრეციის ინჰიბირებას კუჭქვეშა ჯირკვალში, გლიკოლიზის გაძლიერებას ღვიძლსა და კუნთებში. β-ადრენორეცეპტორებთან შეკავშირება კი იწვევს გლუკაგონის სეკრეციის გაძლიერებას პანკრეასში, ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის სეკრეციის გაზრდას ჰიპოფიზში და ლიპოლიზის პროცესის გაძლიერებას ადიპოზურ ქსოვილში. ეს ყველაფერი ერთად ახდენს გლუკოზისა და ცხიმოვანი მჟავების კონცენტრაციის გაზრდას სისხლში და უჯრედებისათვის ენერგიის წარმოქმნისათვის საჭირო სუბსტრატის მიწოდებას მთელ ორგანიზმში.

ძირითადად ლიტერატურული მონაცემები ადრენალინის შესახებ მოცემულია მწვავე სტრესის პირობებში მისი ცვლილებების შესახებ, ხოლო ფსიქო-სოციალური ქრონიკული სტრესის ზეგავლენა ეპინეფრინის რაოდენობაზე, არც ისე კარგად შესწავლილ საკითხს წარმოადგენს. ძალიან საინტერესოა რა ცვლილებებს განიცდის ადრენალინი სოციალური იზოლაციის პირობებში. ამ თემასთან დაკავშირებით იაპონიის ნაციონალურმა აგროკულტურის კვლევითმა ცენტრმა ჩაატარა ექსპერიმენტი. საკვლევ ობიექტს წარმოადგენდნენ იაპონური შორთორნის ჯიშის ხარები, რომლებიც საკონტროლო ჯგუფიდან იზოლირებულად სამი დღის განმავლობაში იყვნენ მოთავსებულნი სპეციალურ კაბინებში. ადრენალინისა და კორტიზოლის კონცენტრაციების განსაზღვრა ხდებოდა შარდში. მიღებული შედეგებით დადგინდა, რომ პირველ დღეს ორივე ჰორმონის რაოდენობა სისხლში სარწმუნოდ გაიზარდა პრეიზოლაციურ პერიოდთან შედარებით, თუმცა მომდევნო ორ დღეში დაუბრუნდა საწყის მონაცემებს. რაც იმის მანიშნებელია, რომ ხანმოკლე ფსიქო-ემოციურ სტრესს ორგანიზმი პასუხობს ამ ორი ჰორმონის რაოდენობის გაზრდით, თუმცა შემდეგ ვითარდება გარკვეული ადაპტაციები და სტრესირებული ცხოველები ეგუებიან ახალ გარემოს [15].

1946 წელს ვონ ეულერმა სწორად გაშიფრა **ნორეპინეფრინის** (ნორადრენალინის), როგორც ნეირნოტრანსმიტერის როლი სიმპათიკურ ნერვულ სისტემაში. ნორადრენალინის ეფექტები ნაირგვარია. ის მოქმედებს მთელ რიგ შინაგან ორგანოებზე: თირკმელებზე, კუჭზე, ფილტვებზე, ღვიძლზე, ნაწლავებზე. ასევე კუნთებზე, კანზე, თვალებზე და ა.შ. ის იწვევს მიდრიაზს თვალებში. გულის მიერ მეტი სისხლის გადატუმბვას. არტერიული წნევის მატებას. კუჭნაწლავის მოქმედების დათრგუნვას. მონაწილეობს იმუნური სისტემის რეგულირებაში და ა.შ. ქრონიკული სტრესის დამაზიანებელი ეფექტები ძლიერ არის დაკავშირებული ნორადრენალინის გამოთავისუფლებასთან, რადგან მისი მთავარი ფუნქცია რესურსების გადამისამართებაა ორგანიზმის ნორმალურად ფუნქციონირებისთვის საჭირო ფიზიოლოგიურ პროცესებში ჩართული ორგანოებიდან, აქტიური მოძრაობისათვის საჭირო სისტემებისკენ. უარყოფითი შედეგები მოიცავს ზრდის შენელებას (ბავშვებში), ძილის ნაკლებობას, ლიბიდოს დაქვეითებას, კუჭნაწლავის პრობლემებს, რეგენერაციის უნარის შესუსტებას, დეპრესიას და სხვა მრავალს. ფსიქო-სოციალურ სტრესს, ისევე როგორ ყველა სხვა ტიპის სტრესფაქტორებს, მნიშვნელოვანი გავლენა აქვთ ნორეპინეფრინის სინთეზისა და გამოთავისუფლების პროცესებზე. სოციალური იზოლაციის ეფექტი ნორეპინეფრინის რაოდენობრივ ცვლილებაზე ნანახი იქნა გავრილოვიჩისა და მისი კოლეგების მიერ 2010 წელს ჩატარებული კვლევებით. 12 კვირის განმავლობაში სრულად იზოლირებული ზრდასრული მამრი ვირთაგვების სისხლის პლაზმაში საკონტროლო ჯგუფთან შედარებით ნორეპინეფრინის შემცველობამ მნიშვნელოვნად მოიმატა. მსგავსი მონაცემები იქნა მიღებული 1992 წელს მდედრ თხებზე ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგად კარბონაროს მიერ. სოციალური იზოლაციის შედეგად ამ შემთხვევაშიც მომატებული იყო ნორადრენალინის რაოდენობა, თუმცა ადრენალინისა და კორტიზოლის შემცველობაზე გავლენა არ დაფიქსირდა.

დოფამინი - აღმოჩენიდან მოყოლებული დღემდე, მეცნიერთა არნახულ ინტერესს იწვევს და ერთ-ერთი ყველაზე პოპულარული კვლევის ობიექტია მსოფლიოში. დოფამინი არის კატექოლამინების პატარა ოჯახის მესამე წევრი, რომელიც თავის ტვინში ფუნქციონირებს, როგორც ნეიროტრანსმიტერი. მისი წარმოქმნა ხდება სამ უბანში. ესენია: შავი სუბსტანცია, ჰიპოთალამუსის რკალისებური ბირთვი და შუა ტვინის ვენტრალური ტეგმენტალური უბანი. ამ ზონების დოფამინერგულ ნეირონებში წარმოქმნილი ნეიროტრანსმიტერი სპეციალური გზებით ნაწილდება ნერვულ სისტემაში და მონაწილეობს უმნიშვნელოვანეს პროცესებში, როგორებიცაა: ძილი, ყურადღება, აფექტი, სამუშაო მეხსიერება, დასწავლა, მოტივაცია. განსაზღვრავს განწყობას, სიამოვნების განცდას, ქცევებს და ა.შ. პერიფერიაზე დოფამინი მონაწილეობს მხედველობის პროცესებში, ყნოსვის რეგულაციაში, კარდიოვასკულარულ

ფუნქციებში, იმუნური სისტემის მუშაობაში, თირკმლის ფუნქციაში, ჰორმონალურ რეგულაციაში და სხვა მრავალში[16]. ადრენალინისა და ნორადრენალინისაგან განსხვავებით, დიდი ხანი არაა, რაც დოფამინი სტრესის საპასუხო რეაქციაში მონაწილე ნეიროტრანსმიტერად მიიჩნევა, ამიტომაც ძალიან იშვიათია მონაცემები იმ კვლევებისა, რომლებიც მიმართულია დოფამინის რაოდენობრივი ცვლილებების დადგენაზე სოციალური სტრესის პირობებში. თაგვებზე ჩატარებული ერთ-ერთი კვლევის მიხედვით, დომინანტი ცხოველების ტვინის ღეროში არსებული დოფამინის რაოდენობა პირიქით სჭარბობს დაქვემდებარებულებისას [17], რომელთაც სტრესის საპასუხოდ აღნიშნული კატექოლამინის კონცენტრაცია მომატებული უნდა ჰქონდეთ. მაიმუნებისა და ვირთაგვების სოციალურ იერარქიებში კი დომინანტსა და დაქვემდებარებულს შორის დოფამინის რაოდენობრივი სხვაობა საერთოდ არ ფიქსირდება[18]. აღნიშნული მონაცემები ჯერ კიდევ არ ნიშნავს იმას, რომ სოციალურ სტრესს არ აქვს გავლენა დოფამინერგული სისტემის მუშაობაზე. რობერტ ჯ. ბლანჩარდისა და მისი სამეცნიერო ჯგუფის მიერ ვირთაგვებზე ჩატარებული კვლევის შედეგები მოწმობს, რომ სოციალური სტრესის პირობებში, ექსტრაუჯრედული დოფამინის დონე სარწმუნოდაა მომატებული, როგორც Nucleus accumbens-ში, ისე პრეფრონტალურ ქერქში[18], რომელიც უმნიშვნელოვანეს ფუნქციებს ასრულებს. არეგულირებს ემოციურ განწყობას, ყურადღების კონცენტრირებას, კონფლიქტურ სიტუაციებსა და ზოგადად გარემოდან მიღებულ ინფორმაციაზე რეაგირებას, რომელიც გამოიხატება ნერვული, ჰორმონალური და ქცევითი პასუხების კოორდინირებაში. გარემოდან მიღებულმა გამოწვევებმა და სტრესორებმა რომ შესაძლებელია გაზარდონ, დოფამინისა და აცეტილქოლინის რაოდენობა პრეფრონტალურ კორტექსში, დასტურდება ჯონ ტ. კაციოპოს და მისი გუნდის მიერ ჩატარებული კვლევებითაც.

II.5. სტრესის პათოგენეზი

ორგანიზმზე მოქმედი სტრესორული ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ მასში დამცველობითი რეაქციების ჯაჭვს, თავის მხრივ, ვლინდება ნერვული, ჰორმონალური, მეტაბოლური და ფიზიოლოგიური პროცესებით. სხვადასხვა ავტორის აზრით, სტრესის ფორმირების გამშვებ მექანიზმად სტრესის (ფიზიოლოგიური და ემოციური) ფორმირებაში წარმოადგენს დარღვევები ნერვულ და ენდოკრინულ სისტემაში, რაც გამოწვეულია მათი ფუნქციონირების რეგულირებაში მიმდინარე ცვლილებებით. სტრესორების ზემოქმედების დაწყებით მაჩვენებელს წარმოდგენს სიმპატ-ადრენერგული სისტემის აქტივაცია, რისი შედეგიც ხდება სისხლში კატექოლამინების (ნორადრენალინი, ადრენალინი) რაოდენობრივი

მატება. როგორც ცნობილია, ადრენალინს ძირითადად გააჩნია თირკმელზედა წარმოშობა, ხოლო ნორადრენალინი ძირითადად წარმოიქმნება სიმპატიკური ნერვული დაბოლოებებით. მათი რაოდენობრივი ცვლილებები სისხლში ახასიათებს სიმპათო-ადრენოსიმპატიკური სისტემის ჰორმონალურ და მედიატორულ ჯაჭვს. კატექოლამინები, როგორც ცნობილია, წარმოადგენენ ორგანიზმის ადაპტური რეაქციების უმნიშვნელოვანეს რეგულატორებს. ისინი უზრუნველყოფენ ორგანიზმის სწრაფ გადასვლას მოსვენებული მდგომარეობიდან აგზნებულ მდგომარეობაში და სწორედ კატექოლამინური რეაქცია წარმოადგენს მნიშვნელოვან ელემენტს სტრესული მდგომარეობის ფორმირების პროცესში. კერძოდ, ემოციური სტრესის პირობებში შეინიშნება ადრენალინისა და ნორადრენალინის ცვლილებები. ისეთი სტრესის დროს, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ჰომეოსტატიკური, ჰემოდინამიური ან თერმოდინამიკური ცვლილებები (კუნთოვანი დატვირთვა, გადაცივება), განსაკუთრებით თვალშისაცემია ნორადრენალინის ცვლილებები; თავდაპირველად წარმოიქმნება მეტაბოლური დარღვევები (მაგალითად, ჰიპერგლიკემია).

სწრაფი აქტივაციის პირველი ფაზა განპირობებულია ნორადრენალინის სწრაფი გამოთავისუფლებით ჰიპოთალამუსისა და ნერვული სისტემის სხვა განყოფილებების მიერ. ხანგრძლივი სტრესორის ზემოქმედებისას ნორადრენალინის შემცველობა ტვინის სტრუქტურებში კლებულობს. თავის მხრივ, ნორადრენალინი ააქტივებს რეტიკულური ფორმაციისა და ჰიპოთალამუსის ადრენერგულ სინაფსებს და იწვევს სიმპათო-ადრენალური სისტემის გაატივებას, რასაც თან სდევს თირკმელზედა ჯირკვლის ტვინოვანი შრის მიერ ადრენალინის სინთეზისა და სეკრეციის გაძლიერება. ადრენერგული მექანიზმების მნიშვნელობა სიმპათო-ადრენერგული სისტემის აქტივაციაში დასტურდება კვლევებით, სადაც ნაჩვენებია, რომ რეზერპინული ან ამინოზინური დეპრესიის შემთხვევაში ნორადრენალინის წარმოქმნა და გამოთავისუფლება არ მიმდინარეობს ჩვეულებრივი ძვრებით. ადრენალინისა და ნორადრენალინის შემცველობა სისხლში მატულობს. ითვლება, რომ მიუხედავად ადრენალინის გამოთავისუფლების გაძლიერებისა, მისი შემცველობა თირკმელზედა ჯირკვალში არ მცირდება. ჰიპოთალამუსსა და ტვინის სხვა უბნებში ადრენალინის შემცველობა მატულობს, რაც გამოწვეულია ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის გაზრდით. ადრენალინის რაოდენობა მატულობს ასევე გულის კუნთის უჯრედებში, რაც სავარაუდოდ გამოწვეული უნდა იყოს სისხლიდან ამ უკანასკნელის შთანთქმის გაძლიერებით. ეს ეფექტი იწვევს სხვადასხვა მეტაბოლური პროცესების სწრაფ და ძლიერ აქტივაციას და მიოკარდიუმის შეკუმშვის შესაძლებლობის გაზრდას. ნორადრენალინის

რაოდენობა გულის კუნთში შესაძლებელია იყოს როგორც გაზრდილი, ასევე დაქვეითებული, იმის მიხედვით, თუ როგორია ნორადრენალინის წარმოქმნისა და მოხმარების თანაფარდობა.

მეორე ფაზისათვის დამახასიათებელია სიმპათო-ადრენული სისტემის ხანგრძლივი აქტივაცია, რასაც თან სდევს სისხლში ადრენალინის გამოყოფის გაძლიერება, რომლის დროსაც თირკმელზედა ჯირკვალში მისი შემცველობა იკლებს.

ნორადრენალინი სისხლში ხვდება სიმპათიკური ნერვების დაბოლოებებიდან. ამავდროულად ძლიერდება მისი სინთეზი წინამორბედებისაგანაც. ადრენალინი გროვდება ჰიპოთალამუსსა და ტვინის ქერში, ასევე ღვიძლში. ნაჩვენებია, რომ სტრესის პირობებში კატექოლამინებისა და გლუკოკორტიკოიდების პროდუქცია და შემცველობა მაქსიმალურია.

მესამე ფაზა ხასიათდება სიმპათო-ადრენალური სისტემის დასუსტებითა და გამოფიტვით. მცირდება ნორადრენალინის დონე გულსა და ჰიპოთალამუსში, ხოლო ადრენალინისა ტვინის ყველა უბანში მატულობს, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის გაზრდით. ზოგიერთი მკვლევარის აზრით, გამოფიტვის ფაზის დროს ხდება ადაპტური რეგულატორული მექანიზმების რღვევა და ორგანიზმი იღუპება ადექვატური ენერგომომარაგების მექანიზმების არქონის გამო, განსაკუთრებით ღვიძლში გლიკოგენის მარაგის ამოწურვის გამო. ტვინის სტრუქტურებში ძლიერდება ნორადრენალინის ბრუნვა, რაც გამოწვეულია არა მარტო მისი სინთეზის, არამედ უტილიზაციის გაზრდითაც. ნანახია, რომ ნორადრენალინის ბრუნვის სიჩქარის გაზრდა რეგულირდება M- და N-ქოლინორეცეპტორებით, ასევე კორტიკოტროპინითა და კორტიკოსტეროიდებით, რისი მიზეზიც ხდება ც-ამფ-ის სინთეზისა და რეგულაციის გაძლიერება.

სხვადასხვა ტიპის სტრესორების მოქმედებისას, მათი ინტენსივობისა, ხანგრძლივობის, დღის პერიოდისა და სხვა ფაქტორების გათვალისწინებით, იცვლება შეფარდება ადრენალინისა და ნორადრენალინის რაოდენობებს შორის. მაგალითად, ფსიქოგენური სტრესის შემთხვევაში, სისხლში ძირითადად სეკრეტირდება ადრენალინი და მცირე რაოდენობით - ნორადრენალინი. მაგალითად, ნანახია, რომ პირებში, რომლებიც არ არიან შეჩვეული ღამის მუშაობას 10-ჯერ მატულობს სიმპატო-ადრენალური სისტემის მოქმედების ინტენსივობა. ჩატარებული კვლევები ადასტურებენ პირდაპირ კავშირს ემოციურ აგზნებასა და გამოთავისუფლებული კატექოლამინების რაოდენობას შორის. ამავე დროს დადგენილია, რომ როგორც არასასურველი, ასევე სასიამოვნო სიტუაციები ხასიათდებიან სისხლში კატექოლამინების შემცველობის მატებით.

განსაკუთრებულ ყურადღებას იპყრობს მონაცემები კატექოლამინების რაოდენობრივ ცვლილებაზე სტრესის ინიციაციის პერიოდში, როგორც „გამშვები“ ფაქტორების შესახებ, რომლებიც ააქტივებენ ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარულ - ადრენოკორტიკალურ სისტემას. ამ პროცესში იკვეთება 2 ფაზის არსებობა. პირველი ფაზა, რომელიც ვითარდება სტრესორის მოქმედებისთანავე, ხასიათდება ქსოვილებში, განსაკუთრებით ჰიპოთალამუსურ უბნებში, ადრენალინისა და დოფამინის რაოდენობრივი მატებით და ამის პარალელურად ნორადრენალინის რაოდენობის შემცირებით. ამის გამო ეს ფაზა იწოდება როგორც *სიმპათო-ადრენალური სისტემის სეკრეტორულ-სინთეზური აქტივობის დისოციაციის ფაზა.* მეორე ფაზას ეწოდა *სიმპათო-ადრენალური სისტემის სინქრონული აქტივაციის ფაზა,* იმის გათვალისწინებით, რომ ამ ფაზაში მიმდინარეობს ამ სისტემის ერთიანი გენერალიზირებული აქტივაცია. ეს უკანასკნელი გამოიხატება ყველა კატაქოლამინის - ადრენალინის, ნორადრენალინისა და დოფამინის როგორც რაოდენობის, ასევე მათი მეტაბოლიზმის ერთიანი მატებით. ამ ტიპის სიმპატო-ადრენალური სისტემის აქტივაციის მექანიზმს გააჩნია გარკვეული ბიოლოგიური მნიშვნელობა იმის გათვალისწინებით, რომ ადრენალინი და დოფამინი ხელს უწყობენ კორტიკოლიბერინის სეკრეციას, ხოლო ნორადრენალინი, თავის მხრივ, აძლიერებს რა ადრენალინისა და დოფამინის ეფექტებს, ააქტივებს რა კორტიკოლიბერინის სინთეზს, უზრუნველყოფს ამ უკანასკნელის მარაგის შევსებას.

კატექოლამინების შემცველი უჯრედები ნანახია ტვინის ღეროსა და რეტიკულურ ფორმაციაში. მათი აქსონები დიდი რაოდენობით ბოლოვდებიან ჰიპოთალამუსში და უზრუნველყოფენ აგზნების გავრცელებას ტვინის ყველა სტრუქტურაში და სტრესის რეაქციაში სომატური, ვეგეტატიური და ემოციური კომპონენტების ჩართვას. ამავე დროს, არეგულირებენ ლიბერინების ტრანსპორტს პორტალური სისტემით ადენოჰიპოფიზში.

ითვლება, რომ ადრენალინი სისხლიდან ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის გაზრდის გამო ხვდება უკანა ჰიპოთალამუსის ადრენორეაქციულ სტრუქტურებში, სადაც ააქტივებს რეტიკულური ფორმაციის ადრენერგულ წარმონაქმნებს და ლიბერინების, განსაკუთრებით კორტიკოლიბერინის წარმოქმნას, ხოლო ეს უკანასკნელი, თავის მხრივ, ასტიმულირებს კორტიკოტროპინის წარმოქმნას ჰიპოფიზში და კორტიკოსტეროიდების გადმოსვლას სისხლში. გამოთქმულია მოსაზრება, რომ ტვინის ადრენერგული ელემენტები არ არიან პირდაპირ დაკავშირებული ჰიპოთალამუსის უჯრედებთან, არამედ კავშირი ხორციელდება შუალედური რგოლით, რომელიც მოიცავს სეროტონინერგულ და აცეტილქოლინურ ელემენტებს.

ამრიგად, თანამდროვე მონაცემებით იკვეთება, რომ სიმპატო-ადრენერგული სისტემა, რომელიც უზრუნველყოფს „განგაშის რეაქციის" ფორმირებას და ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარული-თირკმელზედა სისტემა, რომელსაც უკავშირდება „დაცვითი რეაქციის" ფორმირება, მჭიდროდ ამყარებენ ურთიერთკავშირს.

სტრესის ფორმირებაში განსაკუთრებული როლი ეკუთვნის სეროტონინერგულ სისტემას. სეროტონინი აქვეითებს კორტიკოტროპინისა და კორტიკოსტეროიდების გამოთავისუფლებას სტრესის პირობებში. ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზარული-თირკმელზედა სისტემის ინჰიბირება სეროტონინით ხორციელდება მედიალური ჰიპოთალამუსის მონაწილეობით.

მრავალრიცხოვანი ექსპერიმენტული კვლევები მიუთითებენ მჭიდრო კავშირს სოციალურ იზოლაციასა და ორგანიზმში მიმდინარე მეტაბოლურ ცვლილებებს შორის, რომელსაც კავშირი აქვს ნეიროენდოკრინულ და იმუნოლოგიურ ფუნციებთან და საბოლოოდ მთელი რიგი დაავადებების საფუძველი ხდება [19]. ხანგრძლივი სოციალური იზოლაცია ლაბორატორიულ ცხოველებში იწვევს ცვლილებებს, რაც გამოიხატება ქცევითი მახასიათებლების დარღვევითა და გაზრდილი აგრესიულობით [20], შფოთვით, კოგნიტური ცვლილებებით [21], ჰიპოალგეზიითა და ჰიპერაქტიურობით[22]. ამ ცვლილებების დიდი ნაწილი ნანახია ისეთი ფსიქიატრიული პათოლოგიების დროს, როგორიცაა დეპრესია, წინამენსტრუალური დისტროფია და პოსტტრამვული სტრესორული დარღვევები. ამდენად, სოციალური იზოლაცია შესაძლებელია შევადაროთ იმ ფსიქოლოგიურ სტრესორებს, რომლებიც განსაკუთრებით საინტერესოა ადამიანისათვის.

ჰიპოკამპი, ამიგდალა და შუბლის წილი თავის ტვინის ის სტრუქტურებია, რომლებიც პასუხისმგებელი არიან ქცევით და ფიზიოლოგიურ პასუხებზე.

III. კვლევის ობიექტები და მეთოდები

ექსპერიმენტები ტარდებოდა მამრობითი სქესის, 45 თეთრ, ლაბორატორიულ ვირთაგვაზე. რომლებიც დაყოფილი იყვნენ სამ ჯგუფად. თითოეულ ჯგუფში ინდივიდების რაოდენობა შეადგენდა 15 ვირთაგვას. პირველ ჯგუფს წარმოადგენდნენ ვირთაგვები, რომელთაც სოციალური იზოლაციის მიზნით ვათავსებდით ინდივიდუალურ გალიებში, სიბნელის პირობებში (თანაფარდობა სიბნელესა და სინათლეს შორის შეადგენდა 23.5სთ/0.5სთ.). ცხოველები იმყოფებოდნენ სრულ მხედველობით იზოლაციაში. ყნოსვა და სმენა შეზღუდული არ იყო. ცხოველებს საკვები და წყალი ეძლეოდათ შეუზღუდავად. ასეთ პირობებში ვირთაგვები იმყოფებოდნენ 30 დღის განმავლობაში. კონტროლად ვიყენებდით ვირთაგვებს, რომლებიც მოთავსებულნი იყვნენ ერთად, საერთო გალიაში, ჩვეულებრივ პირობებში (თანაფარდობა სიბნელესა და სინათლეს შორის შეადგენდა 10.00/14.00სთ.).

III.1. კრეატინის ინტრაპერიტონეალური მიწოდება

მესამე ჯგუფს წარმოადგენდნენ ვირთაგვები, რომლებისთვისაც სტრესის პარალელურად კრეატინის ინტრაპერიტონეალურ მიწოდებას ვახდენდით პერასოსა და სხვათა მოდიფიცირებული მეთოდით. 120±5 გრ წონის თეთრ, მამრ ვირთაგვებს უკეთდებოდათ მონიშნული კრეატინის ხსნარის (140 მგ/100მლ 5% DMSO) ინტრაპერიტონეალური ინექცია (14მგ/100გრ წონაზე) ყოველდღიურად, 30 დღის მანძილზე. ზემოაღნიშნული ორი ჯგუფის შემთხვევაში შეგვყავდა 5% DMSO-ს ხსნარი, რომელიც მიღებულია ორგანიზმისათვის

არატოქსიურ კონცენტრაციად. 30-დღიანი იზოლაციის შემდეგ ვირთაგვებს ვაძინებდით ქლოროფორმით და ვახდენდით მათ დეკაპიტაციას.

III.2. კატექოლამინების რაოდენობის განსაზღვრა

კატექოლამინების (ადრენალინის, ნორადრენალინის და დოფამინის) განსაზღვრა ხდებოდა კომერციული ELISA ტესტ-ნაკრების გამოყენებით (კატ.№IB89156, IBL-America, აშშ).

მეთოდი დამყარებულია კატექოლამინების სპეციფიკურ, იმუნოფერმენტულ განსაზღვრაზე 450 ნმ ტალღის სიგრძეზე.

IV. მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ითვლება, რომ სტრესი არის იმ ადაპტაციური რეაციების ერთობლიობა, რაც იწვევს როგორც ნერვული, ასევე ენდოკრინული სისტემის ჩართვას, რაც თავის მხრივ, ვლინდება ორგანიზმის ყველა სისტემის მოქმედების მობილიზაციით, როგორც დამცველობითი ძალების დაძაბულობის გამოხატულება. როგორც ცნობილია, ცოცხალ ორგანიზმზე მოქმედი სტრეს-ფაქტორები მრავალფეროვანია და განსხვავდებიან როგორც მოქმედების ხანგრძლივობით, ასევე ძალით და სპეციფიკურობით. ითვლება, რომ სტრესი ვითარდება არა მარტო ძლიერი ან ხანმოკლე, არამედ სუსტი და ხანგრძლივი გამღიზიანებლითაც.

ამის გათვალისწინებით, განიხილავენ ორი ტიპის სტრეს-ფატორებს:

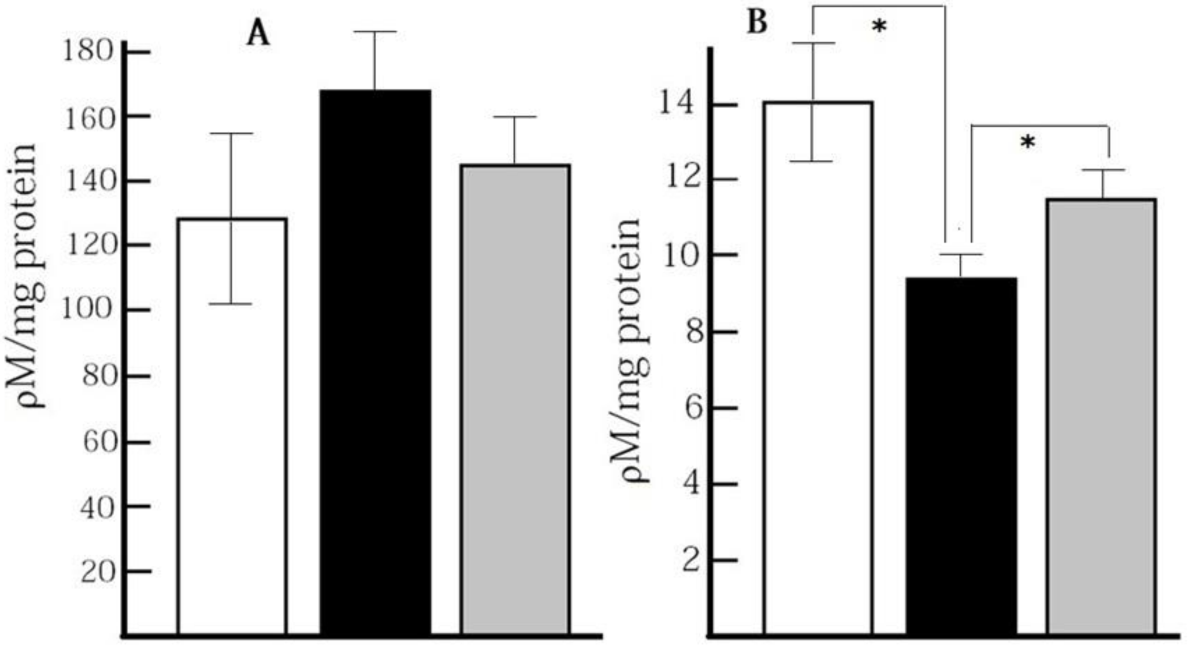
1. სტრესორები, რომლებიც ზემოქმედებენ ორგანიზმზე ფიზიკურ-ქიმიური გზით (მექანიკური, ქიმიური, ტკივილი, ტემპერატორული ფაქტორები, იმობილიზაცია და სხვ.). ისინი ორგანიზმზე მოქმედებენ უშუალოდ ფიზიკური ან ქიმიური გზით და უზრუნველყოფენ ე.წ. *ფიზიოლოგიური სტრესის* ფორმირებას;

2. ფსიქოგენური ფაქტორები, რომლებიც იწვევენ ემოციურ და ფსიქიკურ რეაქციებს. ამ ტიპის ფაქტორებს განეკუთვნება სიკვდილის ან არასასურველი შედეგის შიში, ცუდი შედეგის მოლოდინი და სხვ. ემოციები - სტრესის აუცილებელი კომპონენტია. ისინი განსაკუთრებით თვალშისაცემია ფსიქოლოგიური ან ინფორმაციული სტრესირების ზემოქმედებისას. ამ ტიპის სტრესს *ემოციური (ფსიქოლოგიური) სტრესი* ეწოდება.

აღსანიშნავია, რომ მიუხედავად სტრესული ფაქტორების მრავალფეროვნებისა, მათი მოქმედება ორგანიზმზე იდენტურია და ვლინდება ნერვული, ჰორმონალური, მეტაბოლური და ფიზიოლოგიური პროცესების ცვლილებებით, რასაც მოსდევს მთელი რიგი დამცველობითი რეაქციების ჯაჭვის გააქტიურება. სხვადასხვა ავტორის აზრით, როგორც ფიზიოლოგიური, ასევე ემოციური სტრესის ფორმირების გამშვებ მექანიზმს წარმოადგენს დარღვევები ნერვულ და ენდოკრინულ სისტემაში, რაც გამოწვეულია მათი ფუნქციონირების პროცესში მიმდინარე ცვლილებებით. სტრესორების ზემოქმედების დაწყებითი მაჩვენებელია სიმპატიკურ-ადრენერგული სისტემის აქტივაცია, რასაც მოსდევს სისხლში კატექოლამინების, ძირითადად ნორადრენალინისა და ადრენალინის რაოდენობრივი ცვლილებები. თუმცა სტრესის მიმდინარეობის პარალელურად აღინიშნება ცვლილებები ამ მაჩვენებელშიც. ცნობილია, რომ ადრენალინს ძირითადად გააჩნია თირკმელზედა წარმოშობა, ხოლო ნორადრენალინი წარმოადგენს მედიატორს ტვინის ღეროს ცისფერ ლაქასა და სიმპატიკურ ნერვულ დაბოლოებებში. ცნს-ში ნორადრენერგული ნეირონების რაოდენობა საკმაოდ მცირეა, თუმცა საკმაოდ ფართოა მათი მოქმედების არეალი. კატექოლამინები, როგორც ცნობილია, წარმოადგენენ ორგანიზმის ადაპტური რეაქციების უმნიშვნელოვანეს რეგულატორებს. ისინი უზრუნველყოფენ ორგანიზმის სწრაფ გადასვლას მოსვენებული მდგომარეობიდან აგზნებულ მდგომარეობაში და სწორედ კატექოლამინური რეაქციები წარმოადგენს მნიშვნელოვან ელემენტს სტრესული მდგომარეობის ფორმირების პროცესში, მათ შორის ემოციური სტრესის პირობებში. აღსანიშნავია, რომ ისეთი სტრესის დროს, რომლისთვისაც დამახასიათებელია ჰომეოსტატიკური, ჰემოდინამიური ან თერმოდინამიკური ცვლილებები (კუნთოვანი დატვირთვა, გადაცივება), ეს პროცესები განსაკუთრებით თვალშისაცემია. აღსანიშნავია, რომ სტრესის სწრაფი აქტივაციის ფაზა განპირობებულია ნორადრენალინის გამოთავისუფლებით ჰიპოთალამუსისა და ნერვული სისტემის სხვა განყოფილებების მიერ, თუმცა სტრესის გახანგრძლივებას მოსდევს ნორადრენალინის შემცველობის კლება ტვინის სტრუქტურებში. ანალოგიური მდგომარეობაა ადრენალინის შემთხვევაშიც. კერძოდ, მისი რაოდენობრივი მაჩვენებელი დამოკიდებულია სტრესის ფორმასა და ორგანოს სტრუქტურაზე. ცნობილია, რომ ამ მაჩვენებლების ცვლილებების კორექცია შესაძლებელია სხვადასხვა პროტექტორული თვისების მქონე ნაერთებით, რაც საფუძვლად უდევს მთელი რიგი დაავადებების კორექციას ფარმაკოლოგიური პრეპარატებით.

ყოველივე ზემოთმოყვანილის გათვალისწინებით, ჩვენი ექსპერიმენტის მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციითა და ბუნებრივი დღე-ღამური დღე-ღამური რიტმის დარღვევით გამოწვეული ფსიქო-ემოციური სტრესის გავლენა

ჰიპოკამპის უჯრედებსა და სისხლში კატექოლამინების, კერძოდ ნორადრენალინის, ადრენალინისა და დოფამინის შემცველობაზე და მათი შესაძლო კორექცია ისეთი ნაერთის გამოყენებით, როგორიცაა კრეატინი, რომელსაც გარდა ენერგეტიკულ პროცესებში მონაწილეობისა, მიაწერენ ასევე ანტიოქსიდანტურ და ნეირომოდულატორულ და ნეიროპეოტექტორულ თვისებებსაც.



სურათი 1. ნორადრენალინის რაოდენობრივი ცვლილება 30 -დღიანი სოციალური სტრესის პირობებში ჰიპოკამპის უჯრედებსა (A) და სისხლში (B)

ორდინატთა ღერძზე - ნორადრენალის რაოდენობა (ρM/ მგ ცილა)

-კონტროლი; -30 დღიანი სოციალური იზოლაცია; - 30-დღიანი იზოლირება კრეატინის ყოველდღიური შეყვანის პირობებში

ჩვენს მიერ ჩატარებული ექსპერიმენტის შედეგები აჩვენებენ, რომ ცხოველების 30-დღიანი სოციალური იზოლაციის დროს, რომელიც მიმდინარეობს ბუნებრივი ცირკადული რიტმის დარღვევის პირობებში, არ შეინიშნება ჰიპოკამპის უჯრედებში ნორადრენალინის რაოდენობის საწმუნო ცვლილებები (სურ.1A). ცვლილებები არ გამოჩნდა ასევე სტრესის

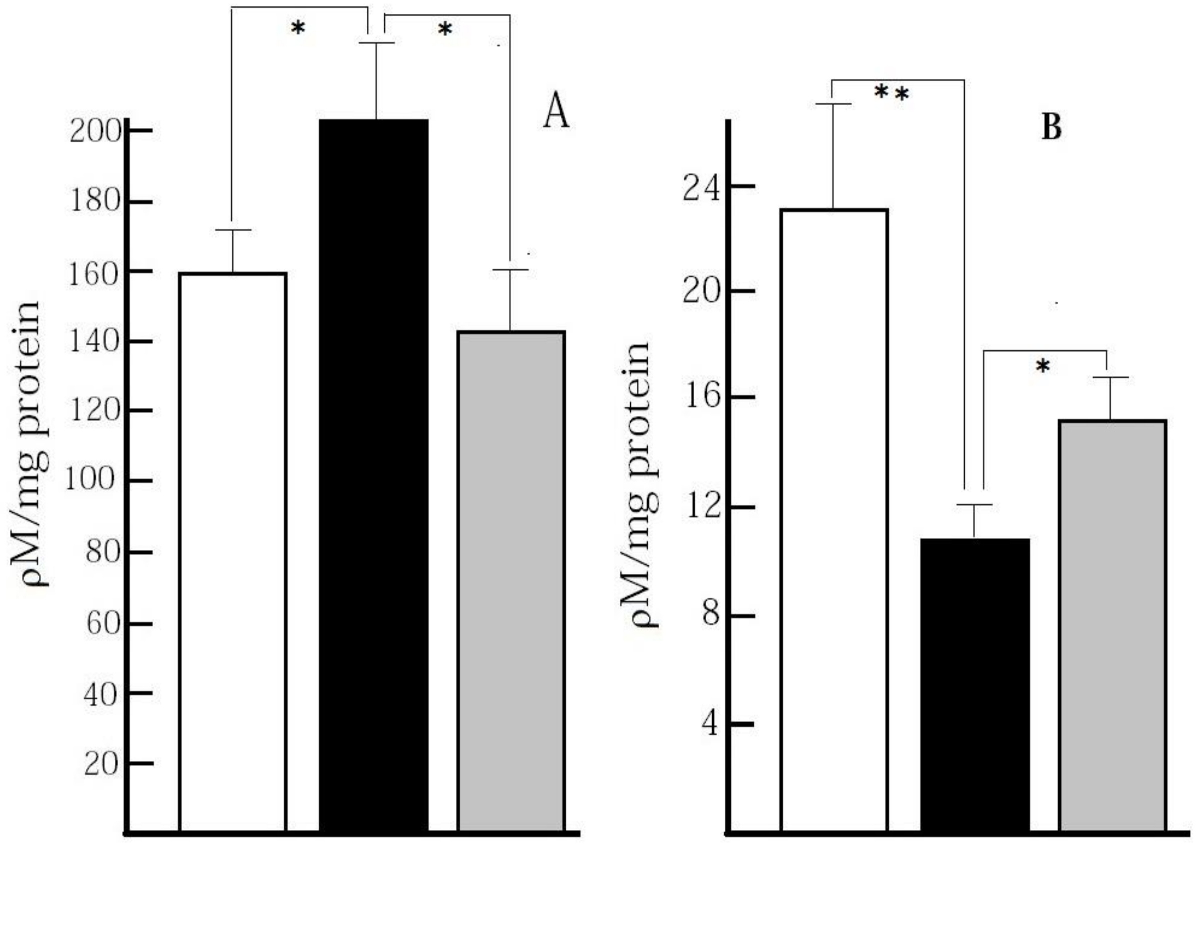
მიმდინარეობის პარალელურად ყოველდღიურად 140მგ/მლ კრეატინის ინტრაპერიტონიალურად შეყვანის შემთხვევაშიც. თუმცა, როგორც სურათზე 1 წარმოდგენილი მონაცემებიდან ირკვევა, ჰიპოკამპისაგან განსხვავებით, სარწმუნო ცვლილებები ნანახი იქნა სისხლში, სადაც ექსპერიმენტული ცხოველების სოციალური იზოლაციის 30-ე დღეს ნორადრენალინის შემცველობა დაქვეითებულია. მიღებული შედეგები შესაბამისობაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან, სადაც ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციით გამოწვეული ქრონიკული სტრესის შემთხვევაში ნანახია ნორადრენალინის რაოდენობრივი ცვლილებები თავის ტვინის სუმარულ ჰომოგენატში, თუმცა ტვინის ცალკეული უბნების გამოკვლევამ არ დაადასტურა ამ მედიატორის ცვლილებები ჰიპოკამპში. მიღებულმა შედეგებმა მისცა საფუძველი კვლევის ავტორებს გამოეთქვათ მოსაზრება იმის შესახებ, რომ სოციალური სტრესის პირობებში თავის ტვინის სუმარულ ჰომოგენატში ნანახი ნორადრენალინის რაოდენობრივ ცვლილებებში არ არის ჩართული ჰიპოკამპი და ეს ცვლილებები ძირითადად განპირობებული უნდა იყოს ქერქის შუბლის წილში მიმდინარე პროცესებით [23].

განსხვავებული შედეგებია მიღებული სისხლში ნორადრენალინის ცვლილებების კვლევისას. როგორც სურათი 1B-დან იკვეთება, 30-დღიანი სოციალური იზოლაციისას სისხლის პლაზმაში აღინიშნება ნორადრენალინის რაოდენობის სარწმუნო შემცირება (≈ 35%), რაც შესაძლებელია გამოწვეული იყოს ამ პირობებში თირკმელზედა ჯირკვალში ამ ნაერთის სინთეზის ინტენსივობის დაქვეითებით. თირკმელზედა ჯირკვალში ნორადრენალინის სინთეზის ინტენსივობის დაქვეითების მიზეზი შესაძლებელია გახდეს სოციალური სტრესის პირობებში ჯირკვლის ტვინოვანი შრის უჯრედებში განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი, რაც თავის მხრივ, მეტაბოლური პროცესების ინტენსივობის შემცირების მიზეზი ხდება. ამ ვარაუდს ადასტურებს ცდები, სადაც შესწავლილია ხანგრძლივი იზოლაციიით გამოწვეული სტრესის პირობებში ინტრაპერიტონიალურად შეყვანი კრეატინის გავლენა ნორადრენალინის შემცველობაზე. როგორც ცნობილია, კრეატინი წარმოადგენს მნიშვნელოვან ენდოგენურ ნაერთს, რომელიც აქტიურადაა ჩართული უჯრედის ენერგიით უზრუნველყოფის პროცესში. ასევე ცნობილია, რომ სტრესის მიმდინარეობისას მისი ეგზოგენური შეყვანა ორგანიზმში აუმჯობესებს სტრესის შედეგად დაზიანებული უჯრედების მდგომარეობას და იცავს მას გააქტივებული ოქსიდაციური პროცესებისაგან და აძლიერებს ანაბოლურ, სინთეზურ რეაქციებს, მათ შორის ნორადრენალინის სინთეზში მონაწილე ფერმენტების სინთეზსა და შესაბამისად, მათ რაოდენობას. როგორც სურათი 1B-დან იკვეთება, ეგზოგენურად შეყვანილი კრეატინის ფონზე ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციის პირობებში სისხლის პლაზმაში

სარწმუნოდაა გაზრდილი ნორადრენალინის შემცველობა (≈20%), რისი მიზეზიც, სავარაუდოდ კრეატინის ანტიოქსიდანტური თვისებებით განპირობებული თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედებში ანტიოქსიდანტური სისტემისა და შესაბამისად, ანაბოლური რეაქციების გაძლიერებაა.

განსხვავებული შედეგები დაფიქსირდა ადრენალინის რაოდენობის ცვლილებების კვლევის შემთხვევაში. კერძოდ, სურათზე 2A მოცემულია ხანგრძლივი ფსიქო-ემოციური სტრესის პირობებში ჰიპოკამპის უჯრედებში ადრენალინის რაოდენობის ცვლილება. როგორც სურათიდან ჩანს, ამ პირობებში ნორადრენალინისაგან განსხვავებით, აღინიშნება ადრენალინის სარწმუნო ზრდა (≈25%). თუმცა, ნორადრენალინის ანალოგიურად, სტრესის პირობებში სისხლის პლაზმაში მისი შემცველობა მნიშვნელოვნადაა შემცირებული (≈50%) (სურ.2B). ამდენად, იმ პირობებში, როცა ნორადრენალინის რაოდენობა ჰიპოკამპის უჯრედებში არ იცვლება, საინტერესოს წარმოდგენს ამავე უჯრედებში ადრენალინის რაოდენობის მატების მიზეზის დადგენა. სავარაუდოა, რომ ამ ეფექტის მიზეზი შესაძლებელია იყოს ხანგრძლივი ფსიქო-ემოციური სტრესის შედეგად განვითარებული ოქსიდაციური სტრესი და ამის ფონზე ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის გაზრდა, რასაც თავის მხრივ, მოსდევს პერიფერიული, სისხლში არსებული თირკმელზედა წარმოშობის ადრენალინის განვლადობის ზრდა ტვინის უჯრედებში და შესაბამისად, მისი რაოდენობის მატებაც ჰიპოკამპის უჯრედებში. მიღებული შედეგები დასტურდება ექსპერიმენტული მონაცემებით, რომლებიც აჩვენებენ, რომ ეგზოგენური გზით ორგანიზმში კრეატინის ყოველდღიური შეყვანა არეგულირებს ადრენალინის შემცველობას ჰიპოკამპის უჯრედებში, რისი მიზეზიც ასევე კრეატინის როგორც ანტიოქსიდანტის მოქმედებით გააქტივებული ოქსიდაციური პროცესების შემცირება და შესაბამისად, ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის რეგულირებაა. აღსანიშნავია, მსგავსი ეფექტი დაფიქსირებულია ზოგიერთი მეცნიერის კვლევებში, სადაც ნანახია, რომ ნორადრენალინიდან ადრენალინის წარმოქმნაში ჩართული ფერმენტის *ფენილეთანოლამინ-N- მეთილტრანსფერაზას* აქტივობა თირკმელზედა ჯირკვლის უჯრედებში მატულობს ოქსიდაციური პროცესების გააქტივებისას, რაც გამოწვეულია მისი სტრუქტურული თავისებურებით. თუმცა ადრენალინის სინთეზის გააქტივება არ აისახება სისხლში მისი რაოდენობის ზრდით, ვინაიდან სინთეზირებული ჰორმონის დიდი რაოდენობა სტრესის პირობებში ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის გაზრდის შედეგად ტრანსპორტირდება თავის ტვინის სხვადასხვა უბნებში, მათ შორის ჰიპოკამპში, რაც აისახება მისი რაოდენობრივი შეცველობის გაზრდით ამ უბნებში.

ამდენად, ჰიპოკამპის უჯრედებისაგან განსხვავებით, 30-დღიანი სტრესის პირობებში, სისხლში აღინიშნება ადრენალინის რაოდენობის მკვეთრი შემცირება, რაც შესაძლებელია გამოწვეულია სტრესის პირობებში სისხლიდან თავის ტვინში ადრენალინის იმპორტის გაძლიერებითაც, როგორც ამას ზოგიერთი ავტორი ვარაუდობს. ეს მოსაზრება ასევე დასტურდება ხანგრძლივი სტრესის პარალელურად ორგანიზმში ეგზოგენური კრეატინის შეყვანის შემთხვევაში სისხლში ადრენალინის რაოდენობის 20% -იანი სარწმუნო ზრდით, რა სავარაუდოთ ასევე გამოწვეული უნდა იყოს კრეატინის შეყვანის პირობებში ოქსიდაციური პროცესების ინტენსივობის დაქვეითებითა და შესაბამისად, ჰემატოენცეფალური ბარიერის განვლადობის შემცირებითაც (სურ.2 B).

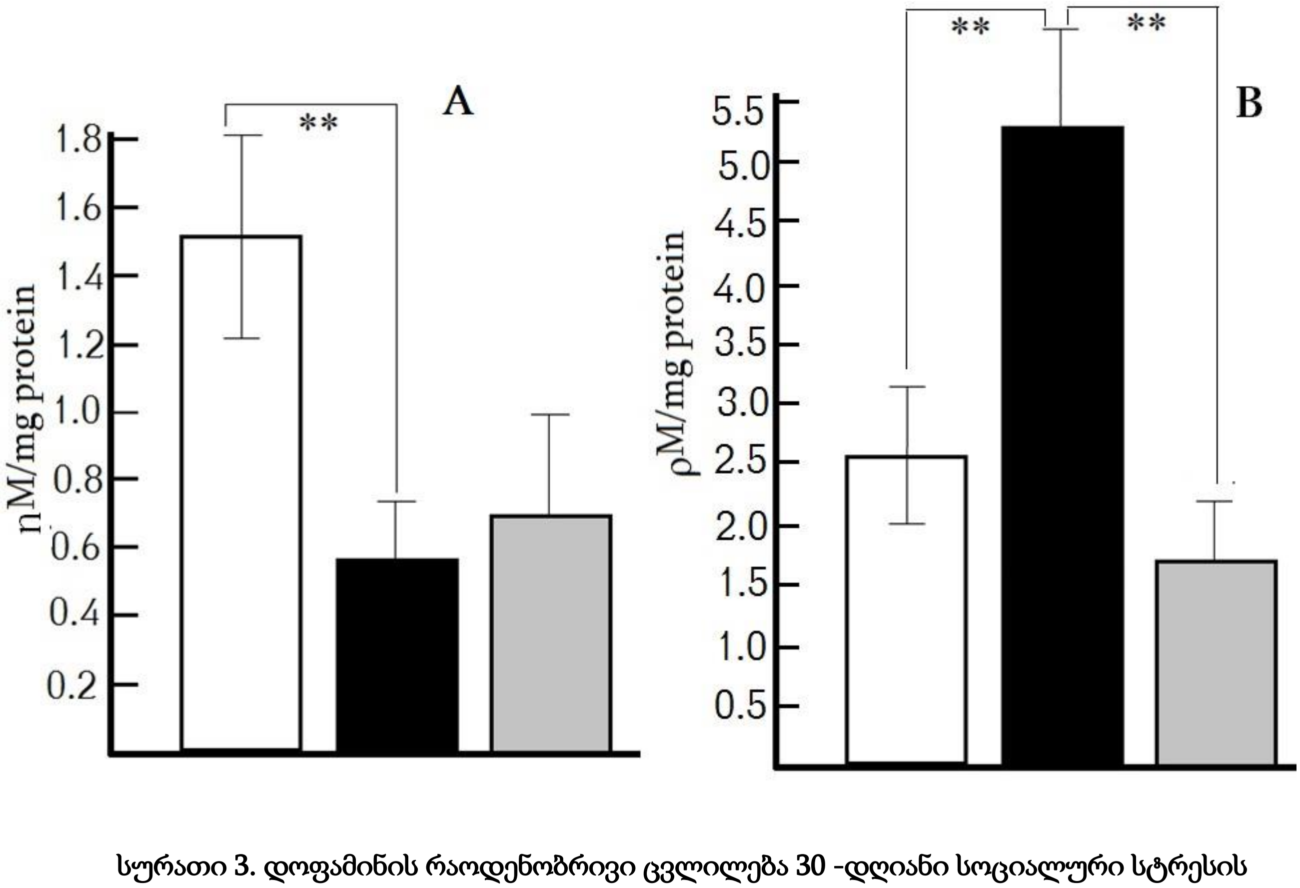


სურათი 2. ადრენალინის რაოდენობრივი ცვლილება 30 -დღიანი სოციალური სტრესის პირობებში ჰიპოკამპის უჯრედებსა (A) და სისხლში (B)

ორდინატთა ღერძზე - ნორადრენალის რაოდენობა (ρM/ მგ ცილა)

-კონტროლი; -30 დღიანი სოციალური იზოლაცია; - 30-დღიანი იზოლირება კრეატინის ყოველდღიური შეყვანის პირობებში

შემდგომ ექსპერიმენტში შესწავლილი იქნა ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციითა და ბუნებრივი ცირკადული რიტმის დარღვევით გამოწვეული ქრონიკული სტრესის პირობებში კატექოლამინების კიდევ ერთი წარმომადგენლის - დოფამინის რაოდენობრივი ცვლილებები ჰიპოკამპის უჯრედებსა და სისხლში. ცნობილია, რომ დოფამინის შემცველობა მწვავე სტრესის პირობებში ტვინის სხვადასხვა უბნებში მატულობს. მაგალითად ნანახია მისი რაოდენობრივი მატება შუბლის წილში. თუმცა ხანგრძლივი სტრესის პირობებში ეფექტი საპირისპიროა და აღინიშნება მისი რაოდენობის მნიშვნელოვანი დაქვეითება (24).



სურათი 3. დოფამინის რაოდენობრივი ცვლილება 30 -დღიანი სოციალური სტრესის პირობებში ჰიპოკამპის უჯრედებსა (A) და სისხლში (B)

ორდინატთა ღერძზე - რაოდენობა რაოდენობა (ρM/ მგ ცილა)

-კონტროლი; -30 დღიანი სოციალური იზოლაცია; - 30დღიანი იზოლირება კრეატინის ყოველდღიური შეყვანის პირობებში

ჩვენს მიერ წარმოებულ ექსპერიმენტში მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 3A. როგორც სურათიდან ჩანს, ჰიპოკამპის უჯრედებში სოციალური იზოლაციით გამოწვეული სტრესის პირობებში, იმ დროს, როცა ნორადრენალინის რაოდენობა არ იცვლება, ხოლო ადრენალინის რაოდენობა მომატებულია, აღინიშნება დოფამინის მნიშვნელოვანი კლება (≈60%). აღსანიშნავია, რომ ჩვენი მონაცემები ასევე შესაბამისობაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან, რომლებიც მიუთითებენ დოფამინის რაოდენობის შემცირებას თავის ტვინის სხვადასხვა უბანში და მათ შორის ჰიპოკამპში სწორედ იზოლაციით გამოწვეული ხანგრძლივი ფსიქო-ემოციური სტრესის პირობებში [25]. აღნიშნული ეფექტის მიზეზი ჯერჯერობით არ არის ცნობილი. ამავე დროს აღსანიშნავია, რომ კრეატინის ინტრაპერიტონიალური შეყვანა არ ცვლის მის რაოდენობას.

საინტერესო შედეგები იქნა მიღებული ექსპერიმენტში, სადაც შეისწავლებოდა ქრონიკული სტრესის პირობებში დოფამინის რაოდენობრივი ცვლილებები სისხლში (სურ.3B). ადრენალინისაგან განსხვავებით, სისხლში ნანახია ამ ჰორმონის გაორმაგებული რაოდენობა (≈115%). მსგავს ეფექტს აფიქსირებს ზოგიერთი სხვა მკვლევარიც, რომლებიც აღნიშნულ ეფექტს ხსნიან თირკმელზედა ჯირკვლის ქერქოვანი შრის უჯრედებში ხანგრძლივი სტრესის პირობებში ფერმენტ *თიროზინჰიდროქსილაზას* აქტივობის მატებით [26]. ცნობილია, რომ ამ ფერმენტის შემადგენლობაში მონაწილეობს სპილენის იონი, რის გამოც ის განსაკუთრებულ მგრძნობელობას ამჟღავნებს ოქსიდაციური პროცესისადმი. ჰიპოკამპის უჯრედებისაგან განსხვავებით, სტრესის პირობებში კრეატინის ინტრაპერიტონიალური შეყვანა არეგულირებს დოფამინის რაოდენობას, კერძოდ შეინიშნება მისი რაოდენობის სარწმუნო შემცირება.

ამრიგად, როგორც წარმოდგენილი მონაცემებიდან ჩანს, ექსპერიმენტული ცხოველების ხანგრძლივი 30- დღიანი სოციალური იზოლაცია, რომელიც მიმდინარეობს ბუნებრივი დღე-ღამური რიტმის დარღვევის პირობებში, გამოირჩევა კატექოლამინების არაერთგვაროვანი რაოდენობრივი ცვლილებებით როგორც ჰიპოკამპის უჯრედებში, ასევე სისხლში. კერძოდ, იმ პირობებში როცა ნორადრენალინის შემცველობა ჰიპოკამპში არ იცვლება, ამავე უჯრედებში აღინიშნება ერთის მხრივ, ადრენალინის სარწმუნო მატება და მეორეს მხრივ, დოფამინის რაოდენობის კლებაც. მაგალითად, ჩვენმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ დოფამინის შემცველობა კლებულობს ჰიპოკამპში, თუმცა ამის საპირისპიროდ ზოგიერთი ავტორის მიერ ნაჩვენებია მისი მატება ჰიპოთალამუსში. აღსანიშნავია, რომ მსგავსი მონაცემები იქნა მიღებული ბაფისა და პაკოვიცის მიერ ემოციური სტრესის შესწავლისას [27]. კატექოლამინების მსგავსი ცვლილებები ნანახია სხვა მკვლევარების მიერაც ტვინის სხვადასხვა უბნებშიც, მაგალითად,

ჰიპოთალამუსსა და ქერქში. ჰიპოკამპის ანალოგიურად, კატექოლამინების არაერთგვაროვანი ცვლილებები ნანახია ორგანიზმის სხვა სტრუტურებშიც, მაგალითად სისხლში.

ზემოთმოყვანილი შედეგებისა და ასევე სხვა ავტორების მოსაზრებების გათვალისწინებით, გამოთქმულია ვარაუდი იმის შესახებ, რომ ტვინის სხვადასხვა სტრუქტურები განსხვავებულად შეიცნობს და აღიქვამს სტრეს-ფაქტორების ორ ძირითად კატეგორიას, კერძოდ ფიზიკურ და ფსიქოლოგიური ფაქტორებს. შესაბამისად, განსხვავებულია მათი პასუხიც, რაც ასევე გამოიხატება სხვადასხვა ტიპის სტრესის პირობებში კატექოლამინების არაერთგაროვან რაოდენობრივი ცვლილებებით [28]. ამდენად, ჰიპოკამპის უჯრედებში კატექოლამინების რაოდენობრივი შემცველობის ამ ტიპის ცვლილებები კონკრეტული სტრეს-ფაქტორისადმი, კერძოდ ხანგრძლივი სოციალური იზოლაციისა და ბუნებრივი დღე-ღამური რიტმის დარღვევის პირობებში, სავარაუდოდ ამ ეფექტის შედეგს წარმოადგენს.

V. დ ა ს კ ვ ნ ა

1. ხანგრძლივი ფსიქო-ემოციური სტრესი, რომელიც გამოწვეულია ბუნებრივი დღე-ღამური რიტმის დარღვევის პირობებში მიმდინარე ხანგრძლივი სოციალური იზოლირებით, ხდება მიზეზი ჰიპოკამპსა და სისხლში კატექოლამინების არაერთგვაროვანი რაოდენობრივი ცვლილებების;

გამოყენებული ლიტერატურა

1) Helpingguide.org Trusted guide to mental, emotional & social health
2) Impact of stress on metabolism and energy balance Cristina Rabasa and Suzanne L Dickson current opinion in Behavioral sciences Volume 9, June 2016, Pages 71–77
3) Rosmond R: Role of stress in the pathogenesis of the metabolic syndrome. Psychoneuroendocrinology 2005, 30:1-10.
4) von Kanel R: Psychosocial stress and cardiovascular risk: current opinion. Swiss Med Wkly 2012, 142:w13502.
5) Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. Physiol Rev 2009, 89:535-606.
6) Goldstein D. Stress-induced activation of the sympathetic nervous system. Balliere's Clin Endocr Metab. 1987;1:253–78. [PubMed]
7) Armario A: The hypothalamic–pituitary–adrenal axis: what can it tell us about stressors? CNS Neurol Disord Drug Targets 2006, 5:485-501.
8) DAVID S. GOLDSTEIN: CATECHOLAMINES AND STRESS, ENDOCRINE REGULATIONS, VOL. 37, 69–80, 2003
9) CANNON WB: The Wisdom of the Body. New York: W.W. Norton; 1939.
10) CANNON WB: Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev 1929; 9: 399-431, 1929
11) CANNON WB: Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage. New York: D. Appleton & Co.; 1929.
12) CANNON WB, DE LA PAZ D: Emotional stimulation of adrenal gland secretion. Am J Physiol 28: 64-70, 1911
13) CANNON WB: The emergency function of the adrenal medulla in pain and in the major emotions. Am J Physiol 33: 356372, 1914
14) CANNON WB, LISSAK K:. Evidence for adrenaline in adrenergic neurones. Am J Physiol 125: 765-777, 1939

15) Y. Higashiyama*, M. Nashiki1 and H. Narita, Asian-Aust. J. Anim. Sci. Vol. 22, No. 10 : 1437 - 1440 October 2009Tank AW, Lee Wong D (January 2015). "Peripheral and central effects of circulating catecholamines". *Comprehensive Physiology*. **5** (1): 1–15.
16) Hilakavi La, Lister RG, Durcan MG, Ota M, Eskay RL, Mefford I, Linnoila M. Behavioral, Hormonal and Neirochemical characteristics of aggressive a-mice. Brain res. 1989,502:158-66.
17) Blanchard DC, Colvanich P, Blanchard RJ, Clow Dv, Hammer RP, Rowlett JK, Bardo MT. Serotonin, but not dophamine metabolites are increased in selected brain regions of subordinate male rats in a colony environment. Brain Res. 1991, 568, 61-6.
18) Blanchard RJ, Mckittric CR, Blanchard DC, Phisiology and Behaviour 73, (2001) 261-271.
19) Berkman, 1994.
20) Koikeet al., 2009; Pinna et al., 2003.
21) Pibiri et al., 2005.
22) McEwen, 2005.
23) Fulford AJ, Marsden CA. Effect of isolation-rearing on noradrenaline release in rat hypothalamus and hippocampus *in vitro*. *Brain Res* 1997; 748: 93-99.
24) Gamaro GD, Manoli LP, Torres IL, Silveira R, Dalmaz C. Effects of chronic variate stress on feeding behavior and on monoamine levels in different rat brain structures. *Neurochem Int* 2003; 42: 107-114.
25) Dronjak, Gavrilovic, 2006
26) Kvetnansky R, Rusnak M, Dronjak S, Krizanova O, Sabban EL.Effect of novel stressors on tyrosine hydroxylase gene expression in the adrenal medulla of repeatedly immobilized rats. *Neurochem Res.*2003; 28: 625-630.
27) Baffi JS, Palkovits M. Fine topography of brain areas activated by cold stress. A fos immu-nohistochemical study in rats. *Neuroendocrinology* 2000; 72: 102-113
28) Dayas CV, Buller KM, Crane JW, Xu Y, Day TA. Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci* 2001; 14: 1143-1152.