ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის
ზუსტ და საბუნებისმეტყველო მეცნიერებათა ფაკულტეტის

II კურსის მაგისტრანტის

ზერიკა ზერიძის

სამაგისტრო ნაშრომი

თემაზე

„კრეატინის გავლენა ბუნებრივად აგრესიულ (მკვლელი) და არააგრესიული ცხოველების თავის ტვინის ანტიოქსიდანტურ სისტემაზე“

ხელმძღვანელი: თსუ სრული პროფესორი,

ბ.მ.დ., **ნანა კოშორიძე**

თბილისი 2016

ანოტაცია

სოციალური ქცევების მრავალფეროვნების მიუხედავად უდავდოდ უმნიშვნელოვანესი და კარგად შესწავლილი ქცევა გახლავთ აგრესია. აგრესია საკმაოდ კომპლექსური ქცევაა და წარმოდგენილია თითქმის ყველა ცოცხალ ორგანიზმში და მას გააჩნია მრავალი ადაპტაციური ფუნქცია. აგრესია, მიუხედავად მისი მნიშვნელობისა ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი და უფრო მეტიც, აგრესიასთან დაკავშირებული მრავალი კითხვა ჯერ კიდევ არ არის გამორკვეული და პასუხგაცემული.

ბოლო წლებია საყოფაცხოვრებო პირობებში ინტენსიურად ხდება ისეთი ნივთიერების საკვები დანამატის სახით მიღება, როგორიცაა კრეატინი. კრეატინს მოიხმარენ განსაკუთრებულად ისეთი პირები, რომლებისთვისაც აუცილებელია ენერგიის აქტიური ხარჯვა, მაგალითად სპორტსმენები. სამეცნიერო ლიტერატურაში გამოჩნდა მონაცემები იმის შესახებ, რომ კრეატინის შეყვანის პირობებში ადგილი აქვს საცდელ ცხოველებში და პაციენტებში აგრესიულობის ზრდას. თუმცა, ამ კუთხით ეს საკითხი თითქმის შეუსწავლელია და რასაკვირველია, საფუძვლიან კვლევას მოითხოვს.

ცნობილი, რომ კრეატინს გააჩნია ანტიოქსიდანტური ბუნება. კრეატინმა აჩვენა მნიშვნელოვანი უნარი მოიქცეს როგორც ანტიოქსიდანტი რადიკალ იონების წინააღმდეგ.

გამომდინარე ზემოთქმულიდან, ჩვენთვის საინტერესოს წარმოადგენდა შეგვესწავლა აგრესიულ ცხოველებში ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით კრეატინის გავლენა ცხოველების თავის ტვინის ანტიოქსიდანტურ სისტემაზე.

შესწავლილია თეთრი ვირთაგვას აგრესიულობის ხარისხი ფიზიოლოგიური და ბიოქომიური მეთოდებით. ასევე შესწავლილია აგრესიული და არააგრესაიული ცხოველების ანტიოქსიდანტური სისტემის სხვადასხვა ფერმენტის (სუპერქოსიდდისმუტაზა, კატალაზა და სხვა) აქტივობები და ნანახია აღნიშნული ფერმენტების აქტივობის სიდიდეების ცვლილებები.

Abstract

Among the wide array of social behaviors displayed by organisms, undoubtedly one of the most important and well studied is aggression. Aggression is a highly complex behavior displayed by virtually all living organisms, and serves a wide range of adaptive functions. Despite its importance, aggression is a notoriously nebulous concept that has been defined and categorized in a multitude of ways over the years.

In a recent years there's widely investigated various food additives and among them creatine, and its influence on different biological systems. Creatine is mainly used by the persons with the high energy demand, such as sportsmen. There is some scientific data about induction of aggressive behavior in case of creatine supplementation, but still its's not clear exact reason of such changes, so this part of the creatine influence is under investigation

Is is known that creatine has antioxidant nature. Creatine displayed a significant ability to act as an antioxidant scavenger primarily against radical ions. It should be noted that creatine has direct antioxidant properties.

From the abovementioned it could be clearly seen that the main goal of our research was to observe changes in rat brain antioxidant system in aggressive and non-aggressive individuals and also non-aggressive individuals supplemented by the creatine.

It was investigated the level of aggressiveness in experimental animals by the physiological and biochemical approaches and enzymatic activities of some antioxidant enzymes' (superoxide dismutase, catalase and etc). The enzymatic activities revealed some alterations in the antioxidant system.

შინაარსი

შესავალი 5

თავი I. ლიტერატურული მიმოხილვა 8

I.1. აგრესიის განსაზღვრება და შესწავლა…….....8

I.2.აგრესიის ფიზიოლოგიური მახასიათებლები ……. 9

I.3.ლაბორატორიულ პირობებში აღმოცენებული აგრესიული ქცევა…….. 9

I.4.ბიოლოგიური ამინების როლი აგრესიული ქცევის ჩამოყალიბებაში……... 10

I.5.სეროტონინის როლი აგრესიაში .....…….. 12

I.6.კრეატინი და მისი მნიშვნელობა ორგანიზმის ფუნქციონირებაში ……15

I.7. კრეატინის მეტაბოლიზმი და ტრანსპორტი …… 15

I.8. კრეატინის ანტიოქსიდანტური ბუნება 17

I.9. ღია ველის ტესტი 18

თავი II. კვლევის ობიექტები და გამოყენებული მეთოდები 21

II.1. კვლევის ობიექტი .....…….....…….21

II.2.“mouse killing” ტესტი .....…… 22

II.3.სუბუჯრედული ფრაქციების მიღება დე-რობერტისის მიხედვით ……..…… 22

II.4.აზოტის ოქსიდის რაოდენობრივი განსაზღვრა .....…… 24

II.5.ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის განსაზღვრა…….....…… 24

II.6.ფერმენტ კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა….....…… 25

II.7. ფერმენტ კრეატინკინაზას აქტივობის განსაზღვრა …… 26

II.8. კალციუმის რაოდენობრივი შემცველობის დადგენა …… 27

II.9. ფერმენტ გლუტათიონ რედუქტაზასა და გლუტათიონ პეროქსიდაზას აქტივობის განსაზღვრა ……. 27

II.10. 10.ფერმენტ Ca2+-ატფ-აზას აქტივობის განსაზღვრა …….. 28

II.11. ფერმენტ Na+, K+-ატფ-აზას აქტივობის განსაზღვრა …… 28

II.12. თმმ (თიობარბიტურის მჟავა) აქტიური პროდუქტების რაოდენობრივი განსაზღვრა …….. 28

II.13. ცილის კონენტრაციის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით ……. 29

თავი III. მიღებული შედეგები და მათი განხილვა 31

დასკვნები 53

გამოყენებული ლიტერატურა 54

შესავალი

სოციალური ქცევების მრავალფეროვნების მიუხედავად უდავდოდ უმნიშვნელოვანესი და კარგად შესწავლილი ქცევა გახლავთ აგრესია. აგრესია საკმაოდ კომპლექსური ქცევაა და წარმოდგენილია თითქმის ყველა ცოცხალ ორგანიზმში და მას გააჩნია მრავალი ადაპტაციური ფუნქცია. აგრესიის შესაძლებლობა არსებობს მაშინ, როდესაც ორ ან მეტ ინდივიდს შორის ინტერესთა კონფლიქტი ხდება. ბუნებაში, სოციალური ინტერაციები განსაზღვრავენ იმას, თუ რომელი ცხოველი მიაღწევს წარმატებას რესურსების დაგროვებაში და რომელი არა.

აგრესია, მიუხედავად მისი მნიშვნელობისა ჯერ კიდევ არ არის კარგად შესწავლილი და უფრო მეტიც, აგრესიასთან დაკავშირებული მრავალი კითხვა ჯერ კიდევ არ არის გამორკვეული და პასუხგაცემული. აგრესიული ქცევა შეისწვალებოდა და მისი განსაზღვრა და კატეგორიზაცია წლების განმავლობაში. აგრესია ტრადიციულად განისაზღვრება, როგორც აშკარა ქცევა, რომლის მიზანიცაა მიაყენოს ფიზიკური დაზიანება სხვა ინდივიდს (Moyer, 1971). აგრესიული ქცევის ერთ-ერთი ცნობილი კლასიფიკაცია შემოთავაზებულია ასევე მოიერის მიერ და იგი დაფუძნებულია განსხვავებებზე სოციალური მდგომარეობებში, რომელშიც აგრესია გამოვლინდა.

აგრესიული ქცევას შეისწავლიდნენ და ახლაც სწავლობენ სხვადასხვა მეთოდებითა და მიდგომებით, მათ შორის ეთოლოგიური, ფიზიოლოგიური, ბიოქიმიური, გენეტიკური კუთხით. აგრესიის შესწავლა ასევე მოიცავს: აგრესიული ქცევის სხვადასხვა მოდელების შექმნას, სხვადასხვა სახეობებსა და აგრესიის სხვადასხვა ტიპების შესწავლას. აქედან გამომდინარე, რთულია დაგროვილი ცოდნა აგრესიის შესახებ გამთლიანდეს და ერთმანეთს შედარდეს.

აგრესიული ქცევის ერთ-ერთი ყველაზე გავრცელებულ ექსპერიმენტულ მოდელს წარმოადგენს აგრესიის შესწავლა მღრღნელებში.

ბოლო წლებია საყოფაცხოვრებო პირობებში ინტენსიურად ხდება ისეთი ნივთიერების საკვები დანამატის სახით მიღება, როგორიცაა კრეატინი. კრეატინს მოიხმარენ განსაკუთრებულად ისეთი პირები, რომლებისთვისაც აუცილებელია ენერგიის აქტიური ხარჯვა, მაგალითად სპორტსმენები. ლიტერატურაში არსებული მონაცემები მიუთითებენ, რომ კრეატინის მაღალი დოზებითა და ხანგრძლივი დროით მიღება არ არის რეკომენდირებული სხვადასხვა მიზეზის გამო. მაგალითად, სამეცნიერო ლიტერატურაში გამოჩნდა მონაცემები იმის შესახებ, რომ კრეატინის

შეყვანის პირობებში ადგილი აქვს საცდელ ცხოველებში და პაციენტებში აგრესიულობის ზრდას. თუმცა, ამ კუთხით ეს საკითხი თითქმის შეუსწავლელია და რასაკვირველია, საფუძვლიან კვლევას მოითხოვს.

კრეატინი (Cr)წარმოადგენს აზოტშემცველ, დაბალმოლეკულურ ნაერთს, რომელიც ჩართულია ისეთი მნიშვნელოვანი სისტემის ფუნქციონირებაში, როგორიცაა კრეატინ/კრეატინკინაზა/ფოსფოკრეატინის (Cr/CK/PCr)სისტემა. ეს სისტემა აქტიურადაა ჩართული უჯრედის ენერგეტიკულ მეტაბოლიზმში და წარმოადგენსმიტოქონდრიაში დასინტეზირებული მაკროერგული მბის მატრანსპორტირებელს სინთეზის ადგილიდან მოხმარების ადგილას (ციტოპლაზმა).

დადგენილია, რომ უჯრედედბისათვის, რომლებიც მოიხმარენ ჭარბ და ცვალებადი რაოდენობის ენერგიას (ჩონჩხისა და გულის კუნთი, ნერვული ქსოვილი) არ არის საკმარისი ჩვეულებრივი გზით სინთეზირებული ატფ. აღმოჩნდა, რომ ამ ქსოვილებში ენერგეტიკული ბალანსის შესანარჩუნებლად, დამატებით ფუნქციონირებს ერთგვარი ბუფერული სისტემა, რომელსაც ე.წ. კრეატინ / ფოსფოკრეატინული ციკლი (Cr/PCr) წარმოადგენს.ამ ციკლის რეაქციები ფერმენტ კრეატინკინაზას (CK)სხვადასხვა იზოფორმებით კატალიზდება.

არსებულ სამეცნიერო კვლევებში ურთიერთგამომრიცხავი მონაცემებია კრეატინის ტრანსპორტირების შესახებ თავის ტვინში. ზოგიერთი მეცნიერის აზრით, თავის ტვინი მოიხმარს ეგზოგენური კრეატინის მხოლოდ 5-7%–ს, დანარცენი სინტეზირდება უშუალოდ ტვინში მასინთეზირებელი ფერმენტების ე.წ. AGAT-ისა და GAMT-ის მიერ და შემდგომ ხდება მისი გადანაწილება ტვინში სპეციალური ტრანსპორტერის მიერ. თუმცაღა, არსებობს ამ მოსაზრების საპირისპირო მონაცემებიც, რომლებიც ეთანხმებიან კრეატინის ტრანსპორტს თავის ტვინში ჰემატოენცეფალური ბარიერის გავლით და უარყოფენ მის სინთეზს ტვინში.

ცნობილი, რომ კრეატინს გააჩნია ანტიოქსიდანტური ბუნება. კრეატინმა აჩვენა მნიშვნელოვანი უნარი მოიქცეს როგორც ანტიოქსიდანტი რადიკალ იონების წინააღმდეგ. ამგვარად, კრეატინის გააჩნია პოტენციალი რომ მოახდინოს დამცველობითი ეფექტი ნეიროკუნთოვანი დაავადებების წინააღმდეგ, რომლებიც იწვევენ კუნთების განლევასადა კარდიოვასკულარულ დაავადებებს.

კრეატინს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გააჩნია სხვა ფუნქციებიც. ცნობილია უჯრედული კრეატინის მაღალი დონის პირდაპირი ანტიაპოპტოზური როლი. კრეატინკინაზასთან ერთად მიტოქონდრიის შიგნით იგი ხელს უშლის ან აჭიანურებს მიტოქონდრიის გარდამავალი განვლადობის ფორის გახსნას. უფრო მეტიც, ნაჩვენებია კრეატინის ანტიოქსიდანტური მოქმედება, კერძოდ, რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების შებოჭვა.

სამუშაოს მიზანი და ამოცანები: კვლევის მიზანია კრეატინის, როგორც საკვები დანამატის დადებითი და იმ უარყოფითი ეფექტების აღმოჩენა და დადგენა, რაც ამ ნაერთის ხანგრძლივი დროით მიღებამ შეიძლება გამოიწვიოს სხვადასხვამ ფსიქოლოგიური დგომარეობის პირობებში. ამავე დროს, საინტერესოა ბიოქიმიური მექანიზმის შესწავლა, რომლის დახმარებით კრეატინი ახორციელებს იმ ფუნქციას, რომელსაც მას მიაწერენ, კერძოდ ლაპარაკია მისი, როგორც ანტიოქსიდანტური ნაერთის ბუნებაზე. ლიტერატურილი მონაცემების გათვალისწინებით (აგრესიულობისმატება), აუცილებელია დადგინდეს, თურამდენად უსაფრთხოა მისი ხანგრძლივი დროით, როგორც საკვები დანამატის მიღება.

ნაშრომის სტრუქტურა და მოცულობა: ნაშრომი შეიცავს შესავალს, ლიტერატურულ მიმოხილვას, გამოყენებული მეთოდების აღწერას, მიღებული შედეგების განხილვას, დასკვნებსა და გამოყენებული ლიტერატურის სიას.

I. ლიტერატურული მიმოხილვა

I.1. აგრესიის განსაზღვრება და შესწავლა

ცოცხალი ორგანიზმისათვის დამახასიათებელ სხვადასხვა ტიპის სოციალურ ქცევებს შორის ერთერთ ყველაზე მნიშვნელოვანს აგრესია წარმოადგენს. აგრესია - რთული ქცევაა, რომელიც მოიცავს ადაპტაციური ფუნქციების ფართო სპექტრს. შესაძლებლობები აგრესიული ქცევისათვის ყოველთვის არსებობს, როცა ორი ან მეტი ინდივიდის ინტერესები კონფლიქტურია და მოიცავს შეზღუდულ რესურსებს (მაგალითად, საკვებს, ტერიტორიას და სხვ.) სწორედ სოციალური ურთიერთობები განსაზღვრავენ, თუ რომელი ტიპის ცხოველებ ექნებათ წვდომა ამ შეზღუდულ რესურსებთან. მრავალ შემთხვევაში ერთი ინდივიდის მიერ გამოვლენილი დამორჩილების ჩვენება არ აძლევს მეორე ინდივიდს იმის შესაძლებლობას, რათა გამოავლინოს ფიზიკური აგრესიული ქცევები. თუმცა ხშირ შემთხვევაში ადგილი აქვს აგრესიული ქცევების ბუნებრივ გამოვლენას, რაც მეორე ინდივიდისათვის შესაძლებელია ლეტალურად დამთავრდეს. აგრესიული ქცევების გამოვლენა ძირითადად ბუნებრივი პროცესია, თუმცა ზოგიერთი ორგანულ და არაორგანულ ნივთიერებას შესწევს უნარი გაამძაფროს ამ ტიპის ქცევა, ან პირიქით, შეამციროს და შესაბამისად, შეასუსტოს (1)(2).

აგრესია გახლავთ აშკარა, ხშირად დამაზიანებელი სოციალური ურთიერთობის ერთ-ერთი ფორმა, რომელიც წინასწარ განზრახულია დარტყმისკენ ან სხვა უსიამოვნებისკენ სხვა ინდივიდის მიმართ.

ეთოლოგები აგრესიას სწავლობენ იმდენად, რამდენადაც აგრესია ეხება სოციალური ურთიერთობის ფორმას და და ცხოველების ევოლუციას ბუნებრივ გარემოცვებში. აგრესიამ შეიძლება მოიცვას სხეულების კონტაქტი, როგორიცაა ცემა, დარტყმა, კბენა, მაგრამ

კომფლიქტების დიდი შემთხვევა გაფრთხილებბითი ხასიათისაა და არ მოიცავს ფიზიკურ ზიანს. ასეთი ტიპის აგრესიამ შესაძლოა მოიცვას სხეულის ზომის ჩვენება, რქების, ბრჭყალებისა და კბილების ჩვენება, სპეციფიკური სიგნალები და ემოციები, ქიმიური ნივთიერებების გამოთავისუფლება, ფერის შეცვლა და სხვა (3).

მრავალი ეთოლოგი თვლის, რომ აგრესია ბიოლოგიური უპირატესობის მიმნიჭებელია. აგრესია შესაძლოა ცხოველს დაეხმაროს ტერიტორიისა და მათ შორის საჭმლისა და წყლის დაცვაში (4).

I.2. აგრესიის ფიზიოლოგიური მახასიათებლები

მრავალი მეცნიერი აქცენტს აკეთებს ტვინზე აგრესიის შესწავლისას. ნეოკორტიკალური და სუბკორტიკალური სტრუქტურების მრავალი წრედი მონაწილეობს აგრესიული ქცევის კონტროლში, რაც დამოკიდებულია სახეობებზე და ასევე ძლიერადაა დამოკიდებული სამიზნესა და განზრახვის ტიპზე.

ძუძუმწოვრებში ჰიპოთალამუსი და შუა ტვინი წარმოადგენენ კრიტიკულ ადგილებს, რაც ცნობილია კატებზე, ვირთაგვებზე და მაიმუნებზე ჩატარებული კვლევების შედეგად. ტვინის ეს არეები აკონტროლებენ აგრესიის ორივე კომპონენტის: აუტომატურისა და ქცევითი კომმპონენტების გამოვლინებას ამ ცხოველებში. ჰიპოთალამუსის ელექტრული სტიმულაცია იწვევს აგრესიულ ქცევას (5). ჰიპოთალამუსს გააჩნია რეცეპტორები, რომლებიც აგრესიის დონეს განსაზღვრავენ სეროტონინთან და ვაზოპრესინთან დაკავშირებით (6).

I.3. ლაბორატორიულ პირობებში აღმოცენებული აგრესიული ქცევა

ლაბორატორიულ პირობებში აღმოცენებული აგრესიული ქცევის სახეებია:

1. დღე-ღამური იზოლაციით გამოწვეული აგრესია.

2. აგრესია მამრ დომინანტებს შორის.

3. შიდაჯგუფური აგრესია.

4. კონკურენტული აგრესია.

5. სახეობათაშორისი აგრესია (ვირთაგვა-თაგვი).

6. აგრესიულ-თავდაცვითი ქცევა.

7. ტაქტილური სტიმულაციით გამოწვეული აგრესია.

8. ლაქტირებადი მდედრების (მშობლიური) აგრესია.

9. სწავლების შედეგად აღმოცენებული აგრესია.

და სხვა.

I.4. ბიოლოგიური ამინების როლი აგრესიული ქცევის ჩამოყალიბებაში

კატექოლამინერგული სისტემის როლი ქცევის ინტეგრაციაში ფართოდაა განხილული მრავალი ავტორი მიერ (7)(8). მკვლევართა უმეტესობა მიიჩნევს, რომ აგრესიულ და დაცვის ქცევების რეალიზაცია მიმდინარეობს ნორადრენერგულიდა დოფამინერგული სინაპსური სისტემების დონეზე(9)(10).

ცნობილია, რომ ემოციური დაძაბულობისა და სტრესის დროს თავის ტვინში ნეირომედიატორების მეტაბოლიზმი მკვეთრად იცვლება. აგრესიული მდგომარეობის დროს ერთ-ერთი პირველადი რეაქციაა კატექოლამინებისა და სეროტონინის დონის ცვლილება ტვინის სხვადასხვა უბანში. აღსანიშნავია, რომ აგრესიის დროს თავის ტვინში კატექოლამინების რაოდენობა მატულობს, თუმცა არის შრომები, სადაც მითითებულია მათი რაოდენობის უცვლელი დონე (11). აგრესიის სხვადასხვა ქვეკლასი განსხვავდება ანატომიური უბნებით, ფარმაკოლოგიური და ჰორმონული ზემოქმედებისადმი სეციფიკით.

სხვადასხვა ნეიროფარმაკოლოგიური საშუალებები, რომლებიც განაპირობებენ ნეირომედიატორების სინთეზის, მათი გამოთავისუფლების, უკუშთანთქმისა და პრე და პოსტსინაპსური ნორადრენერგულ და დოფამინერგულ სისტემებთან ურთიერთქმედების მოდიფიცირებას, გამოიყენებიან აგრესიული ქცევის ანალიზში. კატექოლამინების სინთეზის შეკავება α-მეთილპარათირროზინით ასუსტებს თავდასხმითი ტიპის აგრესიის სახეებს. აღნიშნული ნაერთის შეყვანით მღრღნელებში ითრგუნება შეტევითი სახის რეაქციები, ამასთანავე ასუსტებს აგრესიას კატებსა და მაკაკებში. თირროზინჰოდროქსილაზას ინჰიბიტორების (d-1-მეთილთირროზინი) მოქმედება აგრესიულ მდგომარეობაზე დამოკიდებულია ტვინში კატექოლამინების სინთეზის, მიმოცვლისა და გამოთავისუფლების საწყის სიჩქარეზე. მაგალითად,

აგრესიულ იზოლანტებში ϰგუფურ ცხოველებთან შედარებით, d-1-მეთილთიროზინის შეყვანა უმნიშვნელოდ ამცირებს ნორადრენალინისა და დოფამინის რაოდენობას. ამასთანავე, დოფამინ-β-ჰიდროქსილაზას ინჰიბიტორები ასუსტებენ თავდასხმითი ტიპის აგრესიას.

კატექოლამინების მარაგის გამოფიტვაში ეფექტურ საშუალებას წარმოადგენს ნეიროტოქსიკური ნაერთების გამოყენება. ნაჩვენებია, რომ ცხოველებში 6-ჰიდროქსიდოფამინის ინექცია აძლიერებს აგრესიულობას. აგრესიულ და არააგრესიულ ცხოველებში აღნიშნული ნაერთის მოქმედების ეფექტი იყო განსხვავებული, თაგვებში აგრესიული შეტევა უმნიშვნელოდ იცვლებოდა.

აღსანიშნავია, რომ აგრესიის რეალიზაცია დამოკიდებულია კატექოლამინერგული რეცეპტორული სისტემების მდგომარეობაზე. ხანგრძლივი იზოლაციის პირობებში ნორადრენალინისა და დოფამინის აგონისტების მოქმედებით კატექოლამინერგული რეცეცპორების მგრძნობიარობა მატულობს. სხვადასხვა სახეობის ცხოველების ტავის ტვინში კატექოლამინერგული სისტემის შეკავება ნორადრენალინისა და დოფამინის რეცეცპტორების ანტაგონისტებით იწვევს აგრესიული ქცევის სხვადასხვა ფორმების შესუსტებას. როგორც ეთოლოგიური ანალიზი გვიჩვენებს, ნორადრენალინისა და დოფამინის რეცეპტორების ანტიაგრესიული მოქმედება არ გამოირჩევა მაღალი სპეციფიკურობით., მას თან ახლავს როგორც ინდივიდუალური ქცევის, ისე შიდასახეობრივი ქცევის დათრგუნვა (პოშივალოვი).

დოფამინერგული რეცეპტორების აგონისტის მაღალი დოზები (10-20მგ/კგ) იწვევს აგრერსიული ქცევის შეკავებას (12), რაც შეიძება განპირობებული იყოს რეცეპტორული აპარატის ჰიპერტენზირებით.

მრავალი ავტორი(13)აღნიშნავს, რომ ნორადრენერგული და დოფამინერგული რეცეეპტორების ბლოკირება იწვევს შიდასახეობრივი აგრესიის დათრგუნვას, რაც იმაზე მიუთითებს, რომ ნორადრენერგულ და დოფამინერგულ სისტემებს აგრესიულ ქცევაში პრინციპული მნიშვნელობა აქვთ. მას თან ახლავს დამთრგუნველი ეფექტი როგორც შიდასახეობრივ, ისე ინდივიდუალურ ქცევაზე, რადგან კატექოლამინებს ცნს–ში აქვთ მრავალრიცხოვანი ფუნქციები.

ცნობილია, რომ მრავალი ნეირომედიატორის ეფექტი ნორადრენალინისა და დოფამინის ჩათვლით, შეიძლება განპირობებული იყოს ციკლური ადენოზინმონოფოსფატით (ც-ამფ). ამასთან დაკავშირებით შესწავლილია ც-ამფ-ის და ც-გმფ-ის ენდოგენურ დონეების კავშირი მღრღნელების აგრესიულ ქცევასთან. ნაჩვენები იყო, რომ აგრესიული ქცევის დათრგუნვისას ც-ამფ-ის მოქმედება კავდება. როგორც გაირკვა, მოჩხუბარი ვირთაგვების ელექტროსტიმულაციისას იცვლება ც-ამფ და ც-გმფ-ის ეფექტები.

როგორც ცნობილია, ერთი და იგივე პრეპარატის სხვადასხვა დოზით შეიძლება გამოვიწვიოთ აგრესიის როგორც გაძლიერება, ისი მისი შესუსტება. ნაჩვენებია, რომ L-დოფას მცირე დოზებით ძლიერდება აგრესია, რაც გამოიხატება კბენითი შეტევის, დაშინების ქცევების სახით და ა.შ., ხოლო დიდი დოზებით (200მგ/კგ) ხდება აგრესიის ბლოკირება და ექსცენტრული დაცვითი რეაქციების გაძლიერება, კერძოდ აღინიშნება ვერტიკალური დაცვითი პოზისა და ვოკალიზაციის წარმოშობის სიხშირის მოამტება (პოშივალოვი). ასეთ დამცველობით დგომას სამწუხაროდ მრავალი ფარმაკოლოგი აფასებდა როგორც აგრესიულობას, რის გამოც დაიწყო ინტენსიური კვლევა აგრესიისა და დაცვის ექსპერიმენტალური ფარმაკოლოგიის დარგში ეთოლოგიური თვალთახედვით.

I.5. სეროტონინის როლი აგრესიაში

ადამიანებში იმპულსური აგრესიული ქცევა ასოცირებულია თავის ტვინის სეროტონინის უკმარისობასთან (14). ისე როგორც კატექოლამინების, ასევე სეროტონინის რაოდენობრივი ცვლილებებს დიდი მნიშვნელობა ენიჭება ცხოველთაქცევის სხვადასხვა ფორმების შესწავლისას (15)(16)(17). მრავალი მკვლევარი ადასტურებს სეროტონინის მოდულატორულ როლს აგრესიისა და დაცვის ინტეგრაციაში. თავის ტვინში ფარმაკოლოგიური ზემოქმედებისას სეროტონინის შემცირება აძლიერებს აგრესიას, ხოლო მიდი რაოდენობრივი მატება ასუსტებს მას და ააქტივებს დაცვით ტედენციებს. ნაჩვენებია, რომ 5-ოქსიტრიფტოფანით (50მგ/კგ) დატვირთვა იწვევს შიდასახეობრივი აგრესიის შესასუტებას, ჰიპერაქტივაციის პირობებში აგრესიული ქცევის

გაძლიერებას (პოშივალოვ 1984). ცხოველთა ხანგრძლივი იზოლაცია თავისთავად იწვევს ტვინის სეროტონინის დონის შემცირებას (18). როგორც G. Hodge და L. Butcher გვიჩვენებს, რომ პარა-ქლორფენილალანინის შედარებით მაღალი დოზებით (70მგ/კგ) შეყვანიდან 24 სთ-ის შემდეგ იზოლანტებში ძლიერდება შეტევის სიხშირე, რაც ცხოველებში ტვინში სეროტონინის შემცირებასთან კორელირებს. პარა-ქლოფენილალანინის უფრო მაღალი დოზების შეყვანისას (300მგ/კგ) 4 სთ-ის შემდეგ იზოლირებულ თაგვებში აღინიშნა ჰიპერრეაქტიულობა, რაც როგორც ავტორები თვლიან განპირობებულია „აგრესია-ჰომოსექსუალური ქცევის“ აღმოცენებით (ვილდმან ა. 1982)

სეროტონინის არსებითი გამოფიტვა აკავებს აგრესიულ ქცევითი რეაქციებს (19)(20). შესაძლებელია, ქცევის ამა თუ იმ ცვლილებების წარმოშOბაში მნიშვნელობა ჰქონდეს ტვინის სეროტონინის რაოდენობის შემცირების ხარისხს. იზოლანტებში პარა-ქლორფენილალანინის შეყვანისას ადგილიაქვს ქცევის გრადაციას, რაც გამოიხატება თავდაპირველად აგრესიის გამწვავებაში, შემდგომ მას ემატება ჰიპერრეაქტიული ქცევა, მისი გაძლიერება, შემდეგ აგრესიის ბლოკირება და მისი ინვერსია დაცვით ქცევაში.

გარკვეულ დონეზე სეროტონინის დეფიციტის შენარჩუნებას დიდი მნიშვნელობა აქვს აგრესიის რეალიზაციაში. ამ მხრივ საინტერესოა გამოკვლევები, რომელშიც აწარმოებდნენ სეროტონინის უკუშთანთქმის ინჰიბიტორის პლუიქსენტინისა და პარა-ქლორფენილალანინის ერთობლივ შეყვანას. ცხოველებში თავიდან პარა-ქლორფენილალანინის (300+100+100 მგ/კგ), ხოლო შემდეგ ფლუოქსენტინის (10მგ/კგ) ინექციისას საგრძნობლად შემცირდა აგრესიის ნიშნები, თუმცა შეიმჩნეოდა ცხოველის საერთო რეაქტიულობა(21)

სეროტონინერგული სტრუქტურების დაზიანებისას ცხოველთა ქცევითი ეფექტები იცვლება, რაც დაკავშირებულია კატექოლამინერგული სისტემების აქტივაციასთან, რომელთა მიმართ ისინი რეციპროკულ დამოკიდებულებაშია (22). ნაკერის დორსალურ ბირთვებში ნანახია აუტორეცეპტორები, რომლებიც პასუხისმგებელნი არიან სეროტონინის თვითრეგულაციის მექანიზმებზე (23). ამ მექანიზმების ფუნქციური მნიშვნელობის გამოსაკვლევად მოახდინეს ნაკერის დორსალურ ბირთვებში სეროტონინისა და დოფამინის მიკროინექცია. ასეთ პირობებში აღინიშნა ვირთაგვების პირობითი რეფლექსების ჩახშობა. პირობითი რეფლექსები დაქვეითდა 30%-ით. 5-ჰიდროქსიტრიფტოფანის (სეროტონინი) სისტემური შეყვანის შედეგად მოიხსნა

დაძაბულობა(24). როგორც ჩანს, სეროტონინერგული სისტემის შემაკავებელი გავლენის შედეგი უნდა იყოს. ნაკერის დორსალურ ბირთვებში დოფამინის მიკროინექციის დამამშვიდებელი მოქმედება შეიძლება აიხსნას ტვინის აღნიშნულ სტრუქტურაში დოფამინერგული ნეირონების გააქტივებით (25)

კურდიავცევასა და თანაავტორების მიერ ჩატარებული კვლევის შედეგები გვიჩვენებს, რომ ქცევის აგრესიული ტიპის ფორმირებას თან ახლავს ტვინის ძირითად უბნებში (ჰიპოკამპი, ნუშსებრი სხეული, სტრიატუმი და სხვა) სეროტონინის მაინჰიბირებელი ფერმენტის ტრიფტოფანჰიდროქსილაზას აქტივობის შემცირება. რამდენადაც გენების პოლიმორფიზმი, რომელის ამ ფერმენტს აკოდირებს, სპეციფიკურად კორელირებს ტვინის სეროტონინერგულ ფუნქციებთან (26). სავარაუდოა, რომ აგრესიის განმეორებითი მცდელობა გამოიწვევს ტვინის სეროტონინერგულია ქტივობის დაქვეითებას(27). (28). საინტერესოა აღინიშნოს აგრეთვე, რომ მამაკაცებში, რომლებშიც ხშირია აგრესიული აქტები, თრომბოციტების მიერ სეროტონინის შთანთქმა შედარებით დაბალია, ვიდრე მოსვენებულ მდგომარეობაში მყოფ ადამიანებში (29). ეს ფაქტი გვაძლევს იმის საფუძველს, რათა ვივარაუდოთ, რომ ადამიანებში, რომელთა პროფესიაში გამოხატულია ხანგრძლივი აგრესიული მდგომარეობა, შესაძლებელია ტვინშ აღმოცენდეს ღრმა ნეიროქიმიური ცვლილებები.

როგორც ცნობილია, აგრესიის მექანიზმებში მნიშვნელობა აქვს არა ერთ ნეიროგადამცემს, არამედ მათ რთულ სისტემურ ურთიერთკავშირს. ლიტერატურის მონაცემებზე დაყრდნობით გამოითქვა მოსაზრება, რომ ნეიროგადამცემები, K+-ის იონები და ამონიაკი, ანუ ნივთირებები, რომლებიც ცნს-ის ფუნქციური მდგომარეობის ცვლილებისას ნეირონიდან გამოიყოფიან, მოქმედებენ გლიის მემბრანაზე და ნეირონიდან გლიის უჯრედში მეტაბოლური სიგნალის გადაცემას განაპირობებენ(30).

I.6.კრეატინი და მისი მნიშვნელობა ორგანიზმის ფუნქციონირებაში

კრეატინი (Cr) არის აზოტშემცველი ორგანული ამინომჟავა, რომელიც ძირითად როლს თამაშობს ენერგო მეტაბოლიზმში ურთიერთგარდაქმნით ფოსფოკრეატინსა (PCr) და კრეატინს შორის. რექაცია კატალიზდება ფერმენტის - კრეატინკინაზას მეშვეობით (CK). CK იზოფორმები მაღალი ხარისხით ექსპრესირებულია ქსოვილებზე - ტვინი და კუნთები - რომლებიც ძლიერ მოიხმარენ კრეატინს(31)(32)PCrდეფოსფორილირება გამოათავისუფლებს ენერგიას, რომელითაც ადფ გარდაიქმნება აფტ-ად. Cr/PCr სისტემა საშალებას იძლევა მიმოცვლამაღალენერგეტიკული ფოსფატების მიმოცვლა მოხდეს მიტოქონდრიიდან ციტოპლაზმისაკენ(33).

ხერხემიალენბში Cr-ის მარაგის შევსება ხდება კვებითა და ენდოგენური სინთეზის მეშვეობით. ბიოსინთეზის გზაში ჩართულია ორი ფერმენტი: AGAT (l-არგინინ : გლიცინ ამიდინოტრანსსფერააზა) და GAMT (გუანიდინოაცეტატ მეთილტრანსფერაზა). Cr ქსოვილებს მიეწოდება სისხლის საშუალებით. ქსოვილები კრეატინს შეიწოვს სპეციფიკური ტრანსპორტერის - SLC6A8 (CRT1, CT1, CreaT ან CRT) საშუალებით(34).

დიდი ხანია ვარაუდობენ, რომ ცერებრალური კრეატინი პრინციპულად პერიფერიული წარმოშობისაა(32). თუმცაღა, AGAT და GAMT ექსპრესირებულია ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე(35)და ნავარაუდევია, რომ ტვინს უნარი შესწევს კრეატინის სინთეზისა.

I.7. კრეატინის მეტაბოლიზმი და ტრანსპორტი

Cr/PCr/CK სისტემა წარმოადგენს აუცილებელ კომპონენტს რათა შენარჩუნებულ იქნეს ენერგეტიკული დონე სხვადასხვა ქსოვილში და ეს სისტემა ძლიერ აქტიურია ენერგიის ჭარბ და ცვალებადი მოხმარების ქსოვილებში, როგორიცაა ჩონჩხის კუნთები, გული და ტვინი (31). Cr/PCr/CK სისტემა წარმოადგენს არა მხოლოდ ატფ-ის უჯრედშიდა ბუფერს, არამედ იგი ემსახურება მაღალი ენერგეტიკული ფოსფატების გადატანას მისი წარმოშობის ადგილიდან, მიტოქონდრიიდან მისი მოხმარების ადგილებში - ციტოპლაზმაში.

კრეატინის ნაწილი კრეატინკინაზას საშუალებით გარდაიქმნდება ფოსფოკრეატინად. კრეატინკინაზას ოთხი იზოფორმა არის აღწერილი, იმის მიხედვით თუ რომელ ქსოვილზეა ექსპრესირებული ფერმენტი. ეს იზოფორმებია: ორი ციტოზოლური ფერმენტი - M-CK (კუნთური) და B-CK (ტვინის) და ორიც მიტოქონდრიული ფორმა - sMtCK (სარკომერული კუნთური) და uMtCK („საყოველთაო“) (31). ყოველ იზოფორმას გააჩნია სპეციფიკური ფუნქცია: მიტოქონდრიული ფერმენტია ატფ-ს იყენებს კრეატინის ფოსფოკრეატინის გარდაქმნაში და რის დროსაც კრეატინი (უკვე ფოსფოკრეატინი) გამოდის ციტოპლაზმაში, ხოლო ციტოზოლური ფერმენტი ფოსფოკრეატინისა და ადფ-ის საშუალებით წარმოქმნის ატფ-ს იქ სადაც ატფ-ის მოხმარება საჭიროა და ჭარბი ატფ-ის პირობებში კი წარმოქმნის ფოსფოკრეატინს ენერგიის შენახვისთვის (31) (1998)

კრეატინის (Cr+ PCr) საერთო რაოდენობა 70 კგ. ახალგაზრდაში შეადგენს 120 გ.-ს. ორივე, კრეატინიც და ფოსფოკრეატინიც დღიურად სხეულის საერთო რაოდენობის 1.7 % არაფერმენტულად და შეუქცევადად დეგრადირდება კრეატინინში(34) კრეატინინი გამოიყოფა თირკმლების საშალებით. კრეატინის რაოდდენობა, რომელიც დაკავშირებულია კვებასთან ან ენდოგენურ სინთეზთან დამოკიდებულია კრეატინინის ექსკრეციასთან, რომელიც თავის მხრივ დღე-ღაეში 2 გრამია(36).

ადამიანებში Cr-ის მარაგის ნახევრის წარმოშბა დაკავშირებულია კვებასთან, ძირითადად ახალი ხორცთან, თევზთან და რძის პროდუქტებთან. კრეატინის მეორე ნახევარი კი ენდოგენურად ბიოსინთეზირდება AGAT/GAMT სისტემით. წინამორბედი ფაქტორებიდან, არგინინიდან და გლიცინიდან AGAT აკატალიზებს გუანიდინოაცეტატისს (GAA) და ორნითინისწარმოქმნას. ეს საფეხური ძირითადად თირკმლებში ხდება, სადაც კრეატინის დონე უარყოფითი უკუკავშირის პრინციპითაა დამოკიდებული AGAT-ის გენის რეგულაციაზე ტრანსკრიფციულ დონეზე(37). შემდეგი რეაქცია, რომელიც კატალიზდება ფერმენ GAMT-ის საშალებით და რომელიც ძირითადად ღვიძლში ხდება, იყენებს S-ადენოზილმეთიონინს GAA-ს მეთილირებისათვის; მიიღება კრეატინი და S-ადენოზილჰომოცისტეინი(38). AGAT-და GAMT-ის ექსპრესია რეგულირდება პოზიტიურად ზრდის ჰორმონით, თიროიდული ჰორმონითა და სასქესო ჰორმონებით(39)(37)(40). AGAT და GAMT მაღალი ხარისხით ექსპრესირებულია თირკმლებსა და ღვიძლშ, თუმცა ისინი დაბალი ექსპრესიის დონით ნაპოვნია აგრეთვე სხვადასხვა ქსოვილებში, მათ შორის ცნს-ში(41).

კრეატინი ტრანსპორტირდება სისხლის საშუალებით კრეატინ-მოთხოვნად ქსოვილებში და შეიწოვება უჯრედებში ენერგიის გამოყენებით ტრანსპორტერის - SLC6A8 საშუალებით. SLC6A8 მიეკუთვნება ხსნადი ტრანსპორტერების ოჯახს - 6. ამ დიდი ოჯახში შედის მემბრანული ტრანსპორტერები, რომლებიც უზრუნველყოფენ მრავალი ნეიროტრანსმიტერისა თუ ამინომჟავის გადატანას პლაზმური მემბრანის გავლით ორი Na^+და ერთიCa^-იონის კო-ტრამსპორტის გამოყენებით(42).ეს პროცესი არის ელექტროგენური და მას ამოძრავებს ნატრიუმის გრადიენტი, რომელიც შექმნილია Na^+/K^+-ატფ-აზას მიერ(43). SLC6A8 ექსპრესია მნიშნელოვანია ქსოვილებისთვის, რომლებიც ჭარბ ენერგიას მოიხმარენ და აგრეთვე ქსოვილები (რე)აბსორბციული ფუნქციით - თირკმლები და ნაწლავები(44)(45)(46)(47). კრეატინის აფთეიქი რეგულირდება სხვადასხვა ფაქტორებით, მაგ: ინსულინი, რომელიც ააქტივებს Na^+/K^+-ატფ-აზას და სავარაუდოა ზრდის კრეატინის აფთეიქისთვის საჭირო მამოძრავებელ ძალას(48).

კრეატინის შეყვანის შემდგომ უარყოფითი გავლენები უკვე დოკუმენტირებულია ორი ადამიანისა (49)(50) და ერთი ცხოველის (51)შემთხვევაში. ღია კლინიკური ცდების დროს როიტმანის (2007) (52) ინფორმაციით ორ პაციენტს დაესვა დიაგნოზი ბიპოლარულ აშლილობაზე ყოველდღიურად 3-5 გ. კრეატინის მიღების შემთხვევაში. ასევე, კლინიკური ცდების დროს კრეატინის ეფექტურობის გამოცდისასვოლეკმა (2000) (53) აღნიშნა, რომ ორი პაციენტი თავს გრძნობდა მეტად აგრესიულად და მეტად ნერვიულად კრეატინის ერთკვირიანი მიღების შემდგომ. მღრღნელებში ალენმა (2010) (54) შეამჩნია დეპრესიისმსგავსი ქცევები მამრ ვირთაგვებშიხუთი კვირის განმავლობაში კრეატინის მიღებისას.

I.8. კრეატინის ანტიოქსიდანტური ბუნება

კრეატინმა აჩვენა მნიშვნელოვანი უნარი მოიქცეს როგორც ანტიოქსიდანტი რადიკალ იონების წინააღმდეგ. ეს ინფორმაცია გახლავთ ახალი, რადმდენადაც პირველად მოხერხდა კრეატინის პირდაპირი ანტიოქსიდანტური თვისების დემონსტრირება. კრეატინის პირდაპირი ანტიოქსიდანტური ეფექტი გახლდათ რედუცირებულ გლუტათიონისაზე დაბალი. ამგვარად, კრეატინის გააჩნია პოტენციალი რომ მოახდინოს დამცველობითი ეფექტი ნეიროკუნთოვანი დაავადებების წინააღმდეგ, რომლებიც იწვევენ კუნთების განლევასა და კარდიოვასკულარულ დაავადებებს (55).

კრეატინს ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში გააჩნია სხვა ფუნქციებიც. ცნობილია უჯრედული კრეატინის მაღალი დონის პირდაპირი ანტიაპოპტოზური როლი. კრეატინკინაზასთან ერთად მიტოქონდრიის შიგნით იგი ხელს უშლის ან აჭიანურებს მიტოქონდრიის გარდამავალი განვლადობის ფორის გახსნას (56). უფრო მეტიც, ნაჩვენებია კრეატინის ანტიოქსიდანტური მოქმედება, კერძოდ, რეაქტიული ჟანგბადის სახეობების შებოჭვა (56).

კრეატინის ანტიოქსიდანტური ეფექტი არის ერთ-ერთი დამაჯერებლი ნეირობიოლოგიური მექანიზმი ფსიქიკური დაავადებების სამკურნალოდ. მეტაბოლური დარღვევები ფრონტალურ და ლიმბურ რეგიონებში აღწერილია შიზოფრენიის, განწყობისა და შფოთვითი დარღვევების დროს. მოლკედ, ატფ-ის კონცენტრაციის შემცირებას, რაც ტიპიურად აღწერილია ფსიქიატრიული დაავადებების დროს, მოჰყვება შიდაუჯრედული კაცლიუმის დაგროვება, ჟანგბადის რეაქტიული და რადიკალური ფორმების წარმოქმნა და საბოლოოდ მიტოქონდრიების დაზიანება ანტიოქსიდანტური სტრესით. კრეატინის დამატება ხელს უშლის ოქსიდაციურ დაზიანებას პირდაპირი ანტიოქსიდანტური აქტივობით ძუძუმწოვართა უჯრედულ კულტურებში(54).

I.9.ღია ველის ტესტი

ღია ველის ტესტი(57)(Calvin S. Hall) საშუალებას იძლევა მოხდეს მოძრაობის, კვლევითი რეაქციებისა და შფოთვის ერთდროული გაზომვა. ტესტი გამოიყენება მღრღნელებში ზოგადი მოძრაობისა და შფოთვის ანალიზისათვის. (58)(59)(60). ცხოველები როგორებიც არიან თაგვები და ვირთხები ავლენენ ბუნებრივ ანტიპათიას კაშკაშა ადგილების მიმართ. მათ ასევე გააჩნიათ სტიმული გამოხატონ მუქარის გამომხატველი ქცევები. ამ ორი მახასიათებლის კონფლიქტის დროს ვლინდება შფოთვა. შფოთვის კლება იწვევს ვლევითი ქცევების მატებას და პირიქით, შფოთვის მატება კი იწვევს ცხოველის ნაკლებ მოძრაობას და ცხოველი უპირატესობას ანიჭებს ველის კედლებთან ახლოს ყოფნას (61).

ღია ველი წარმოადგენს ადგილს, რომელიც შემოსაზღვრულია კედლებით, რათა იგი არ გაიქცეს. ძირითადად ველი მონიშნულია ხაზებით და წრიული ნიშნებით. ველის ცენტრი შეღებილია სხვა ფერად, რათა ამ ადგილის სხვა ადგილებისაგან გამორჩევა მოხდეს. თანამედროვე ღია ველის აპარატებში შეიძლება შევხვდეთ ინფრაწითელ ნათურას, ვიდეო კამერასა და ეს აპარატი

შესაძლოა იყოს დაკავშირებული პროგრამასთან (62) ინფორმაციის ავტომატურად ჩაწერა/დამუშავებისთვის.

ღია ველის ტესტში ხდება შემდეგი ქცევითი მახასიათებლების გაზომვა:

ხაზების გადაკვეთა: თუ რა სიხშირით კვეთავს ცხოველი ოთხივე თათით ხაზს;

ცენტრში შესვლა: თუ რა სიხშირით შედის ცხოველი ოთხივე თათით ცენტრში;

ცენტრში ყოფნის განგრძლივობა: თუ რამდენ ხანს რჩება ცხოველი ცენტრში;

ცხოველის წამოწევა: თუ რა სიხშირით დგება ცხოველი უკანა ფეხებზე. ეს ქცევა მიუთითებს გაზრდილ კვლევით რეაქციებზე;

დეფეკაცია და ურინაცია: თუ რა სიხშირით ხდება დეფეკაცია და ურინაცია.ზოგიერთი მეცნიერის არით დეფეკაცია და ურინაცია დაკავშირებულია შფოთვით რეაქციებთან, თუმცა ასევე ზოგიერთი მეცნიერი ამ მოსაზრებას არ ეთანხმება და ამბობს, რომ ურინაციისა და დეფეკაციის დროს ცხოველი ემოციურად აქტიური კი არის, მაგრამ შფოთვასთან ამას არავითარი კავშირი არ აქვს

გაშეშება: დროის ხანგრძლივობა რომლის დროსაც ცხოველი მთლიანად გაშეშებული იყო;

გრუმინგი: დროის ის ხანგრძლივობარომლის დროსაც ცხოველი სხეულს ისუფთავებდა (63)(64).

წამოწევის პოზები დაკავშირებულია „რისკის შეფასების“ ქცევებთან, რომელიც გვეუბნება, რომ ცხოველი მერყეობს, არ იცის დარჩეს თუ არა იმავე ადგილას სადაც იმყოფება თუ გადაადგილდეს. (65). წამოწევის მაღალი სიხშირე კი ცხოველის შფოთვურ მდგომარეობაზე მიგვითითებს.

გრუმინგს ცხოველი გამოხატავს გადაადგილების დროს და იგი ვლინდება ახალ გარემოში (66). თუმცაღა, გრუმინგის სიხშირემ უნდა დაიკლოს ცხოველის განმეორებითი კონტაქტის დროს აპარატთან.

დეფეკაცია და ურინაცია ხშირად გამოიყენება შფოთვის გასაზომვად, თუმცაღა მისი ვალიდურობა კითხვის ნიშნის ქვეშ დგას (67). ჰოლი (68) დეფეკაციასა და ურინაციას აღწერს როგორც მღრღნელებში შფოთვის მაჩვენებლებს. იგი ამტკიცებს, რომ ცხოველი ამცირებს მოძრაობას ახალ გარემოში, თუმცა ავტონომური ნერვული სისტემა აქტივდება, რომელიც ზრდის

დეფეკაციასა და ურინაციას საფრთხისშემცველ გარემოში. ბინდრა და ტომპსონის (69) მიერ კი შენიშნულია, რომ არ არსებობს მნიშვნელოვანი კავშირი შიშსა და ურინაცია/დეფეკაციას შორის. მიუხედავად ზემოთ თქმულისა, ბინდრა და ტომპსონი (69) თანხმდებიან, რომ დეფეკაცია და ურინაცია ახალ გარემოში გახლავთ ემოციურობის ნიშანი, რომელიც არ უნდა გავათანაბროთ შიშთან ან გაუბედაობასთან.

ცხოველის აპარატთან განმეორეითი კონტაქტის დროს იცვლება დროსთან დაკავშირებული მახასიათებლები (70). თავდაპირველად, როდესაც აპარატი ცხოველისთვის ახალია მეტი შიშთანდაკავშირებული ქცევები (წამოწევა და აქტიურობა ღია ველის აპარატის კედლებთან დაა კუთხეებში) გამოიხატება. თუმცაღა, განმეორებითი ცდების დროს ქცევითი და მოძრაობითი აქტიურობა მატულობს (71).

ღია ველის დროს გაზომილი სიდიდეები მნიშვნელოვან კორელაციაშია ერთმანეთთან. მაგალითად, ხაზების გადაკვეთა და წამოწევა ისევე, როგორც ხაზების გადაკვეთა და ცენტრში აქტიურობა (72).

II. კვლევის ობიექტები და გამოყენებული მეთოდები

II.1. კვლევის ობიექტი

ცდები ჩატარებულია მამრობითი სქესის თეთრ, ლაბოირატორიულ ვირთაგვებზე. ბუნებრივად აგრესიული (მკვლელი) და არააგრესიული თეთრი ვირგაგვების გადარჩევა ე.წ. „mause-killing test”-ის გამოყენებით მოვახდინეთ და შესაბამისად ცხოველები დავყავით ორ ჯგუფად: აგრესიულები და არააგრესიულები.30 დღის განმავლობაში მოხდა პერორალურად კრეატინის, როგორც საკვების დანამატის მიწოდება. მიწოდებული კრეატინის რაოდენობა განისაზღვრება ლიტერატურაში მიღებული დოზების შესაბამისად (140მგ/1კგ სხეულის მასაზე).ყნოსვა და სმენა შეზღუდული არ იყო. ცხოველებს საკვები და წყალი ეძლეოდათ შეუზღუდავად. ასეთ პირობებში ვირთაგვები იმყოფებოდნენ 30 დღის განმავლობაში.

30-დღიანიპერიოდისშემდეგვირთაგვებსვაძინებდითდავახდენდითმათდეკაპიტაციას.

II.2. “mouse killing” ტესტი

ვირთაგვების გადარჩევას ვახდენდით „mouse killing” ტესტის გამოყენებით. „მაუს ქილინგ“ ტექსტი გამოიყენება ვირთაგვების მიდრეკილების გამოსავლენადთაგვებისთავდასხმისაკენ.(73). ტესტი უშუალოდ არ მოიცავს თაგვის მოკვლას (74). აღნიშნული ტესტი გამოიყენება ანტიდეპრესიული საშუალებების სკრინინგისათვის (75), აგრესიის კვლევაში (76) და სხვა ფსიქოტროპული აგენტების კვლევებში (77).

ტესტის არსი მდგომარეობს შემდეგში: ვირთაგვებს ორი დღის განმავლობაში არ მიეწოდებოდათ საკვები. ორი დღის გასვლის შემდეგ თითოეულ ვირთაგვასთან ინდივიდუალურად გალიებში ხდებოდა თაგვის ჩასმა და დაკვირვება. ზოგიერთი ვირთაგვა თავს ესხმოდა თაგვს და ზოგიერთი ამას არ აკეთებდა. სწორედ აქედან გამომდინარე ვახდენდით ვირთაგვების გადარჩევას ბუნებრივად აგრესიულ (მკვლელი) და არააგრესიულ ინდივიდებად. გადარჩევის შემდგომ ვირთაგვებზე ტარდებოდა შემდგომი პროცედურები. ამ პროცედურების (კრეატინის შეყვანა) დასრულების შემდგომ ანუ ექსპერიმენტის ბოლოსკენ ვახდენდით კვლავ „მაუს ქილინგ“ ტესტის ჩატარებას, რათა გვენახა შეიცვალა თუ არა კრეატინის შეყვანის შემდგომ თავდაპირველი სურათი (აგრესიულ და არააგრესიულ ინდივიდებს შორის თანაფარდობა).

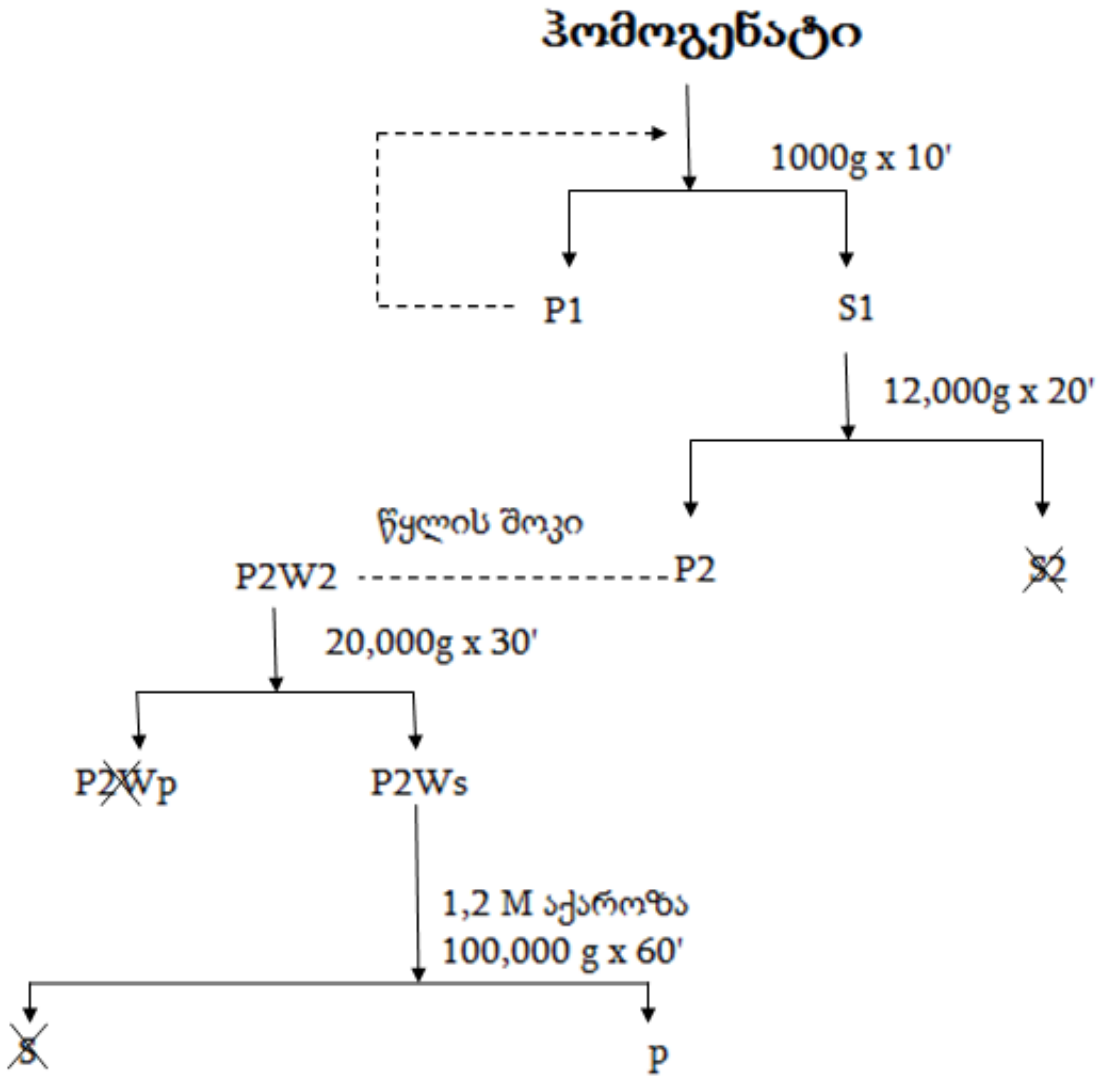
II.3. სუბუჯრედული ფრაქციების მიღება დე-რობერტისის მიხედვით

თავისტვინისმიტოქონდრიულდაციტოზოლურფრაქციებსვიღებდითდიფერენციალურიცენ ტრიფუგირებითსაქაროზასგრადიენტში(78):

1. ვიღებდით ლაბორატორიული ვირთაგვების თავის ტვინის სუმარულ მასალას ჯგუფების მიხედვით: საკონტროლო და საცდელი (აგრესიული).

2. ვახდენდით მათ ჰომოგენიზაციას საქაროზას გრადიენტში (0,32M).

3. ვიღებდით სუფთა მიტოქონდრიულ ფრაქციებს დიფერენციალური ცენტრიფუგირებით გრადიენტში.



(მიტოქონდრიული ფრაქცია)

II.4.აზოტის ოქსიდის რაოდენობრივი განსაზღვრა

აზოტის ოქსიდის (NO) რაოდენობრივი განსაზღვრისათვის ვიყენებდით პაჰანისა და სხვა მოდიფიცირებულ მეთოდს(79).

ცდის საწყის ეტაპზე სინჯარაში გადაგვქონდა 2 მლ მიტოქონდრიული სუსპენზია, რის შემდეგაც ვუმატებდით 0.8 მლ დისტილირებულ წყალს და 0.6 მლ NaOH–ს (0.3M), ვურევდით და ვაყოვნებდით 5წთ–ის განმავლობაში, რის შემდეგაც ვუმატებდით 0.6 მლ ZnSO4-ს (5%).

მიღებულ ნარევს ვაცენტრიფუგირებდით (3000gX30წთ) და მიღებულ სუპერნატანტს ვუმატებდით 0.4მლ გრისის რეაქტივს (20%).

მიღბულ სუსპენზიას ვაინკუბირებდით 15 წთ–ის განმავლობაში 370–ზე და შეფერილობის ინტენსივობას ვზომავდით სპექტროფოტომეტრიულად (λ=540ნმ).

II.5.ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობის განსაზღვრა

მეთოდის პრინციპი მდგომარეობს ნიტროლურჯი ტეტრაზოლიუმის არდგენის რეაქციის შებოჭვის ხარისხის განსაზღვრაში (80).

3 მლ. საინკუბაციო არსე, რომელიც შეიცავდა ნიტროლურჯ ტეტრაზოლიუმს (0.41 mM), EDTA-ს (0.33 mM) და მეთილფენაზოლსულფატს (0.01 mM; pH = 8.3), ვუმატებდით 0.02 მლ. საკვლევ სუსპენზიას.

შემდგომ ეტაპზე ვსაზღვრავდით მიღებული ხსნარის შუქშთანთქმის სიდიდეს სპექტროფოტომეტრულად (λ = 540 ნმ.), რის შემდეგაც ვუმატებდით 0.1 მლ. ნადH-ის ხსნარს (0.8 mM), ვურებდით და ვახდენდით ინკუბაციას 20 წუთის განმავლობაში (t = 37˚ C).

ინკუბაციის შემდეგ ვსაზღვრავდით ხსნარის შუქშთანთქმას სპექტროფოტომეტრულად (λ = 540 ნმ.).

რეაქციის ინტენსივობაზე ვმსჯელობდით I და II მაჩვენებელს შორის სხვაობით.

ფერმენტულ აქტივობას ვადგენდით ფორმულით:

$$T\% = \frac{E_o - E_{20}}{E_{20}} \text{ x } 100$$

$$A = \frac{T\%}{100 - T\%} \text{ mM}$$

სადაც,

$\mathbf{E_o}$- ექსტინციის პირველი მაჩვენებელი

E_{20} – ექსტინციისმეორე მაჩვენებელი

A - ფერმენტული აქტივობა

ფერმენტ სუპეროქსიდდისმუტაზას აქტივობას ვითვლიდით 1 მგ. ცილაზე გადაანგარიშებით (U/მგ. ცილა)

II.6.ფერმენტ კატალაზას აქტივობის განსაზღვრა

მეთოდი დამყარებულია წყალბადის ზეჟანგის (H_2O_2)თვისებაზე, წარმოქმნას მოლიბდატის მარილებთან მყარი ფერადი კომპლექსი (81).

ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე 0.1 მლ. საკვლევ მასალას (100 მგ. ქსოვილი/1 მლ. ტრის-HCL (0.05 M), pH = 7.8)ვუმატებდით 2 მლ. წყალბადის ზეჟანგს (0.03 %), ხოლო ბრმა ცდისთვის განკუთვნილ სინჯარაში საკვლევი მასალის ნაცვლად შეგვქონდა 0.1 მლ. დისტილირებული წყალი. მიღებულ ნარევს ვაყოვნებდით 10 წუთი, რის შემდეგაც, ვახდენდით რეაქციის შეჩერებას 1 მლ. ამონიუმის მოლიბდატის ხსნარის (4 %) დამატებით და წარმოქმნილ შეფერილობას ვსაზღვრავდით სპექტროფოტომეტრულად (λ = 410 ნმ.).

საკონტროლო სინჯარაში წყალბადის ზეჟანგის ნაცვლად შეგვქონდა 2 მლ. დისტილირებული წყალი.

ფერმენტის აქტივობას ვითვლიდით ფორმულით:

$$\mathbf{E = (A_{\text{ბრმაცდა}} - A_{\text{ცდა}}) \times V \times t \times K\ \mu Kat/L}$$

სადაც,

E- ფერმენტის აქტივობაა

Aცდა, Aბრმა ცდა –მიღებული შუქშთანთქმის სიდიდეები

V - შეტანილი ნიმუშების მოცულობა (0.1 მლ.)

t - ინკუბაციის დრო (10 წთ.)

K - წყალბადის ზეჟანგის მილიმოლარული კოეფიციენტი ($22.2 \times 10^3 mM^{-1} \times cm^{-1}$)

ფერმენტ კატალაზას აქტივობას ვითვლიდით 1 მგ. ცილაზე გადაანგარიშებით (U/მგ. ცილა).

II.7.ფერმენტ კრეატინკინაზას აქტივობის განსაზღვრა

კრეატინკინაზულ აქტივობას ვსაზღვრავდით შუმანისა და სხვათა მოდიფიცირებული მეთოდით (82)(83)(84).

ექსპერიმენტის საწყის ეტაპზე ვამზადებდით სამუშაო რეაგენტს, რომელიც შეიცავდა იმიდაზოლის ბუფერზე დამზადებულ პირველ რეაქტივს (20 mM გლუკოზა, 10 mM მაგნიუმის აცეტატი, 2 mM EDTA, 5 mM ამფ, 0.2 mM N-აცეტილცისტეინი, 10 μM დიადენოზინ პენტაფოსფატი, 2 mM ნადფ, >4 U ჰექსოკინაზა, 25 mMSH-სტაბილიზატორი; pH = 6.5)და მეორე რეაქტივს (2mM ადფ, > 2.8 U G6P-DH, 30 mM კრეატინფოსფატი), შეფარდებით 4:1.

შემდგომ ეტაპზე 50 μლ. მიტოქონდრიულ სუსპენზიას ვუმატებდით 1 მლ. სამუშაო რეაგენტს, ვურევდით და ვახდენდით მის ინკუბაციას 5 წუთის განმავლობაში 37˚C-ზე, რის შმდეგაც ვზომავდით ხსნარის შუქშთანთქმის სიდიდეს სპექტროფოტომეტრულად λ = 340 ნმ. ტალღის სიგრძეზე 1, 2, 3 წუთის შემდეგ (A1, A2, A3).

ფერმენტის აქტივობას ვითვლიდით შემდეგი ფორმულით:

$$E = \Delta A \times 6508 \text{ μკატ/ლ}$$

სადაც,

E = ფერმენტის აქტივობაა

ΔA = (A1 + A2 + A3)/3 - მიღებული შუქშთანთქმათა სიდიდეთა საშუალო არითმეტიკული

ფერმენტ კრეატინკინაზას აქტივობას ვითვლიდით 1 მგ. ცილაზე გადაანგარიშებით (U/მგ. ცილა).

II.8.კალციუმის რაოდენობრივი შემცველობის დადგენა

Ca^{2+}-ის რაოდენობრივი შემცველობას ვადგენდითELISA Kit (Calcium liquicolor, Human) – ის გამოყენებით მიკროპლანშეტურსპექტროფოტომეტრზე – (Microplate Reader Go) (85), (86), (87)

Kit-ის პროტოკოლის შესაბამისად ჩავატარეთ ცდა და მივიღეთ შედეგები.

II.9. ფერმენტ გლუტათიონ რედუქტაზასა და გლუტათიონ პეროქსიდაზას აქტივობის განსაზღვრა

გლუტათიონ რედუქტაზას აქტივობის განსაზღვრა ხდებოდა Glutathione Reductaze Activity Kit-ის მეშვეობით (K761-200, Biovision Inc, აშშ). მეთოდის პრინციპი ემყარებოდა, დაჟანგული გლუტათიონის გადაყვანას გლუტათიონში, რომელიც ურთიერთქმედებს 2-ნიტრობენზონის მჟავასთან (DTNB) და წარმოიქმნება TNB (ყვითელი შეფერილი პროდუქტი). იგი იზომება სპექტროფოტომეტრულად λ = 405 ნმ. ტალღის სიგრძეზე.

გლუტათიონ პეროქსიდაზას აქტივობის განსაზღვრა ხდებოდა GlutathionePeroxidase Activity Kit-ის მეშვეობით (K761-100, Biovision Inc, აშშ). მეთოდის პრინციპი ემყარებოდა NADPH-ის რაოდენობის შემცირებას, რომელიც პროპორციულია GPx-ის აქტივობისა, გაზომვა ხდებოდა λ = 340 ნმ. ტალღის სიგრძეზე.

ფერმენტ გლუტათიონ რედუქტაზასა და გლუტათიონ ოეროქსიდაზას აქტივობას ვითვლიდით 1 მგ. ცილაზე გადაანგარიშებით (U/მგ. ცილა).

II.10.ფერმენტ Ca^{2+}-ატფ-აზას აქტივობის განსაზღვრა

Ca^{2+}-ატფ-აზასაქტიურობას ვსაზღვრავდით რეაქციის დროს დაგროვილი არაორგანული ფოსფორის რაოდენობით. სამუშაო ხსნარი (1 მლ.) შეიცავდა 50mM ტრის-HCl ბუფერს (pH = 7.4), 0.4mM $MgCl_2$ ან 0.4mM $CaCl_2$ -ს, 2mM ATP-ს და საკვლევ ნიმუშს (50 μგრ. ცილა). 15 წუთი ინკუბაციის შემდეგ 37˚C-ზე რეაქციას ვაჩერებდით 1.2 მლ. 10%-იანი ყინულოვანი სამქლორძმარჯავას დამატებით. Ca^{2+}-ატფ-აზასაქტიურობა გამოითვლებოდა განსხვავების დათვლით ფერმენტის აქტიურობის შემთხვევაში, როდესაც სარეაქციო არეში გვქონდაCa^{2+}იონებიდა არ გვქონდა.

II.11.ფერმენტ Na^{+}, K^{+}-ატფ-აზას აქტივობის განსაზღვრა

Na^{+}, K^{+}-ატფ-აზას აქტიურობას ვზომავდით ვეისის მიხედვით (88). სამუშაო ხსნარი შეიცავდა 30mM ტრის-HCl ბუფერს (pH = 7.4), 0.1mM EDTA-ს; 50mM NaCl-ს, 5mM KCl-ს; 6mM MgCl2 და 50 μგრ. ცილას ოუაბამინის (1mM) არსებობისა და არარსებობის დროს; საბოლოო მოცულობა 1000 μლ. რეაქცია იწყებოდა ადენოზინტრიფოსფატის (ატფ) დამატებით კონცენტრაციით 5mM. 20 წუთის შემდეგ 37˚C-ზე რეაქცია ჩერდებოდა 50 μლ. 25%-იანი ტრიქლორძმარმჟავას დამატებით. ფერმენტის აქტიურობას ვიანგარიშებდით ცილისა (1მგ./მლ.) და დროის (20 წთ.) მიხედვით. გამოთავისუფლებული არაორგანული ფოსფორის (Pi) რაოდენობა განისაზღვრებოდა კოლორიმეტრულად ფისკეს და სუბაროუს მიერ დადგენილი პროტოკოლის მიხედვით (1925); გამოიყენებოდა KH2PO4. Na^{+}, K^{+}-ატფ-აზას სპეციფიკური აქტივობა კი დგინდებოდა სარეაქციო არეში ოუაბაინის არსებობა და არ არსებობის მიხედვით.

II.12. თმმ (თიობარბიტურის მჟავა) აქტიური პროდუქტების რაოდენობრივი განსაზღვრა

ცდის წინ მიტოქონდრიების სუსპენზიას ვრეცხავდით ბუფერით (0.025M ტრის-HCl; pH = 7.4)საქაროზას მოსაცილებლად, რომელიც ხელს უშლის ფერის წარმოქმნას.

მიტოქონდრიული სუსპენზია (2.0 მლ.) გადაგვქონდა ცენტრიფუგის სინჯარებში, ვუმატებდით სამქლორძმარმჟავას (1 მლ.) და ვაცენტრიფუგირებდით 4000 g x 10’ განმავლობაში. მიღებული სუპერნატანტის 2 მლ. გადაგვქონდა სინჯარებში და ვუმატებდით 1-1 მლ. 0.8 %-იან

თიობარბიტურის მჟავას (თბმ). სინჯარებს ვათავსებდით მდუღარე წყლის აბაზანაში (90-100°C) და ვახდენდით ნარევის ინკუბაციას 10 წუთის განმავლობაში და ვაციებდით ოტახის ტემპერატურამდე (20-25°C).

საკონტროლო სინჯარაში მიტოქონდრიული სუსპენზიის სანაცვლოდ ვუმატებდით 2.0 მლ. ბუფერს (0.025M ტრის-HCl; pH = 7.4).

თბმ აქტიური პროდუქტების რაოდენობას ვითვლიდით ფორმულით:

$$C = \frac{E_{საშ}}{e \times l}$$

სადაც,

C – ნივთიერების კონცენტრაციაა

$E_{საშ}$ – მიღებული შუქშთანტქმების საშუალო

მიღებულ ვარდისფერ შეფერილობას ვზომავდით სპექტროფოტომეტრულად (λ = 532 ნმ) (89)

II.13. ცილის კონენტრაციის განსაზღვრა ლოურის მეთოდით

მეთოდისპრინციპიემყარებასპილენძისიონებისდაცილისარომატულიამინომჟავებისმიერკომპლექსურინაერთებისწარმოქმნას(90).
ფოლინისრეაქტივიამინომჟავათიროზინთანდატრიფტოფანტანიძლევალურჯშეფერვას, რომლისინტენსივობნასაცვსაზღვრავთფოტოკოლორიმეტრზე (λ=750 ნმ).

0.4 მიტოქონდრიულ სუსპენზიას ვუმატებდით 2 მლ. C რეაქტივს, რომელიც თავის მხრივ მზადდება A (Na_2CO_3-□□ 2%-იანი ხსნარი დამზადებული 1 N NaOH-ზე) და B (0.5%-იანი $CuSO_3$ X $5H_2O$ დამზადებული 1%-იან ნატრიუმის ციტრატზე) რეაქტივების ურთიერთშერევით პროპორციით 50:1, ვაყოვნდებდით 10 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე.

შემდგომ ნარევს ვუმატებდით 200 μლ. ფოლინის რეაქტივს, ვურევდით და ვაყოვნებდით 30 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე.

მიღებულ შეფერილობას ვზომავდით სპექტროფოტომეტრულად (λ=750 ნმ) და ვითვლიდით ცილის კონცენტრაციას შემდეგი ფორმულით:

C = K x E$_{\square\square\square}$ ***მგ/მლ***

სადაც,

C - ცილის კონცენტრაცია

E$_{\square\square\square}$ - მიღებული შუქშთანთქმის საშუალო სიდიდე

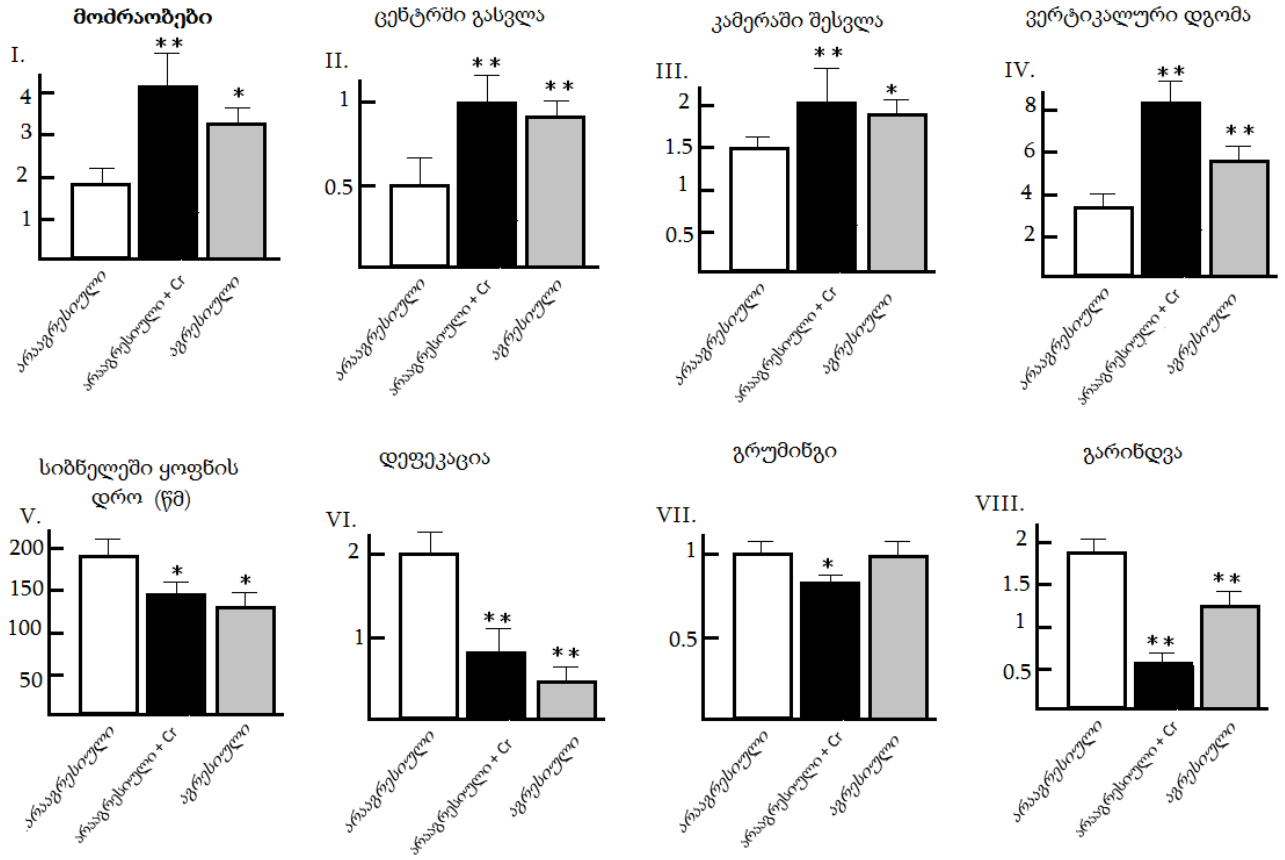
K - მუდმივა (0.3171)

III. მიღებული შედეგები და მათი განხილვა

ცოცხალი ორგანიზმისათვის დამახასიათებელ სხვადასხვა ტიპის სოციალურ ქცევებს შორის ერთერთ ყველაზე მნიშვნელოვანს აგრესია წარმოადგენს. აგრესია - რთული ქცევაა, რომელიც მოიცავს ადაპტაციური ფუნქციების ფართო სპექტრს. შესაძლებლობები აგრესიული ქცევისათვის ყოველთვის არსებობს, როცა ორი ან მეტი ინდივიდის ინტერესები კონფლიქტურია და მოიცავს შეზღუდულ რესურსებს (მაგალითად, საკვებს, ტერიტორიას და სხვ.) სწორედ სოციალური ურთიერთობები განსაზღვრავენ, თუ რომელი ტიპის ცხოველებ ექნებათ წვდომა ამ შეზღუდულ რესურსებთან. მრავალ შემთხვევაში ერთი ინდივიდის მიერ გამოვლენილი დამორჩილების ჩვენება არ აძლევს მეორე ინდივიდს იმის შესაძლებლობას, რათა გამოავლინოს ფიზიკური აგრესიული ქცევები. თუმცა ხშირ შემთხვევაში ადგილი აქვს აგრესიული ქცევების ბუნებრივ გამოვლენას, რაც მეორე ინდივიდისათვის შესაძლებელია ლეტალურად დამთავრდეს. აგრესიული ქცევების გამოვლენა ძირითადად ბუნებრივი პროცესია, თუმცა ზოგიერთი ორგანულ და არაორგანულ ნივთიერებას შესწევს უნარი გაამძაფროს ამ ტიპის ქცევა, ან პირიქით, შეამციროს და შესაბამისად, შეასუსტოს.

ჩვენი კვლევების მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა კრეატინის, როგორც საკვები დანამატის როლი და მნიშვნელობა აგრესიული ქცევების ჩამოყალიბების პროცესში და ის მეტაბოლური მექანიზმები, რაც ამ პროცესს თან ახლავს თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვას თავის ტვინის მაგალითზე.

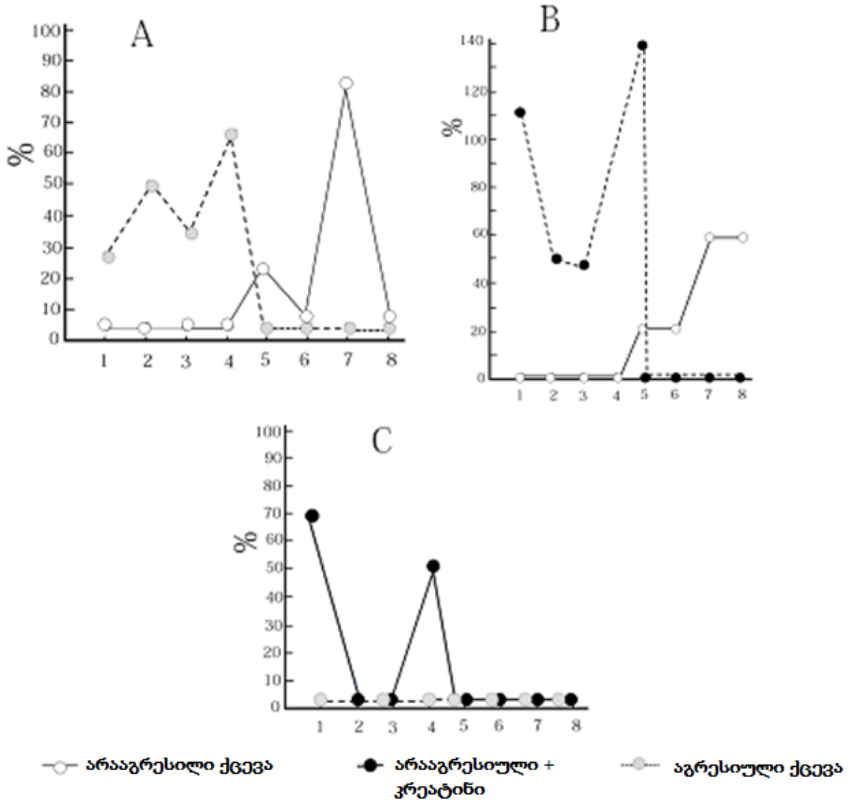
ზემოთმოყვანილი პირობების გათვალისწინებით, თავდაპირველად შესწავლილი ბუნებრივად აგრესიული (მკვლელი) და არააგრესიული ვირთაგვების ქცევითი ფიზიოლოგიური პარამეტრები. ამისათვის გამოყენებული იქნა ე.წ. ღია ველის ტესტი. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია სურათზე 1.



სურათი 1. არააგრესიული და ბუნებრივად აგრესიული ვირთაგვების ფიზიოლოგიური პარამეტრებიდა მათი ცვლილება კრეატინის ხანგრძლივი მიწოდების პირობებში (n= 15)

*p<0.05 ; **p<0.01

სურათზე 1. წარმოდგენილი მონაცემები აჩვენებენ, რომ ინტაქტურ არააგრესიულ ინდივიდებთან შედარებით ბუნებრივად აგრესიული ცხოველები ხასიათდებიან კვლევითი მაჩვენებლების სარწმუნო ზრდითა და ასევე შიშის რეაქციების კლებით. კერძოდ, მიღებული შედეგები აჩვენებენ, რომ ბუნებრივად აგრესიულ ცხოველებში არააგრესიულთან შედარებით 26%-ითაა გაზრდილი მოძრაობითი აქტივობები, ასევე გაზრდილია ცენტრში ყოფნის დრო (50%), ბნელ კამერაში შესვლის რაოდენობები (33%) და ვერტიკალური დგომების რიცხვიც (66%). ამის პარალელურად, შეინიშნება შიშის რეაქციების ისეთი პარამეტრების კლება, როგორიცაა ბნელში ყოფნის ხანგრძლივობა (20%), დეფეკაცია (85 %), გარინდვების რაოდენობა (30%) და გრუმინგები(სურ.2A).



სურათი 2. **ინტაქტური არააგრესიული და ბუნებრივად აგრესიული (მკვლელი) ვირთაგვების ფიზიოლოგიური ქცევითი პარამეტრების მაჩვენებლების პროცენტული ცვლილები**

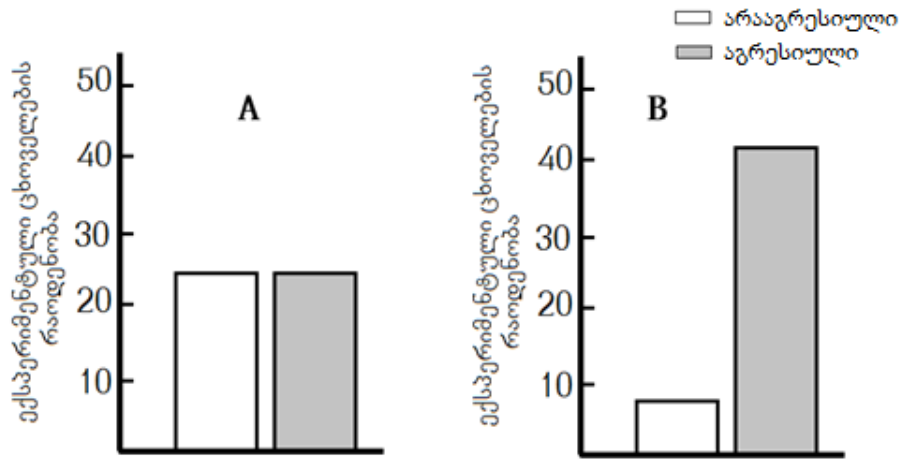
აბსცისათა ღერძზე - პროცენტული ცვლილების მაჩვენებელი

1- მოძრაობა; 2-ცენტრში გასვლა; 3-კამერაში შესვლა; 4-ვერტიკალური დგომა; 5-სიბნელეში ყოფნის დრო (წმ); 6-დეფიკაცია; 7-გრუმინგი; 8- გარინდვა

კრეატინით ხანგრძლივი ინტრაპერიტონელური შეყვანა ცვლის ამ მახასიათებლებს, კერძოდ არააგრესიულ ვირთაგვებში იზრდება კვლევითი აქტივობების მახასიათებლები და ამის პარალელურად, ადგილი აქვს შიშის რეაქციების კლებას, რაც დამახასიათებელია ბუნებრივად აგრესიული ცხოველებისათვის.

კერძოდ, 115%-ითაა გაზრდილი ღია ველის კამერაში მოძრაობების რაოდენობა, 50%-ით იზრდება ცენტრში ყოფნის დრო, 46%-ით ბნელ კამერაში შესვლის რაოდენობა, ხოლო ვერტიკალური დგომების რაოდენობა - 180%-ით. ანალოგიურად იცვლება შიშის რეაქციებიც. მაგალითად 20%-ით შემცირებული ბნელ კამერაში ყოფნის ხანგრძლივობა, გრუმინგების რაოდენობა (20%) და დეფეკაციის მაჩვენებელი (60%) (სურ.2B).

მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით იკვეთება, რომ კრეატინის ხანგრძივი დროით მიღება ზრდის ცხოველებში აგრესიულობის ხარისხს და ხშირ შემთხვევაში (მაგალითად მოძრაობითი აქტივობები - 70%, ვერტიკალური დგომა 68%), იგი გაცილებით მაღალი მაჩვენებლითაა წარმოდგენილი, ვიდრე ბუნებრივად აგრესიულ ცხოველებში (სურ.2C).



სურათი 3. კრეატინის ხანგრძლივი დროით მიღების პირობებში არააგრესიული და აგრესიული ვირთაგვების რაოდენობრივი ცვლილებების მაჩვენებელი ექსპერიმენტის დაწყებამდე (A) და დამთავრების შემდგომ (B)

ჩვენს მიერ mause killing-ის ტესტის გამოყენებით ჩატარებულმა ცდებმა აჩვენა, რომ კრეატინის ხანგრძლივი დროით შეყვანა არა მარტო ცვლის ინტაქტური არააგრესიული ცხოველების ფიზიოლოგიურ მაჩვენებლებს, არამედ მათი საერთო რაოდენობის 75% ავლენს მკვლელი აგრესიული ვირთაგვების თვისებებსაც (სურ.3).

ამრიგად, მიღებული მონაცემები აჩვენებენ, რომ არააგრესიული (ინტაქტური) და ბუნებრივად აგრესიული (მკვლელი) ვირთაგვების ქცევითი პარამეტრები სარწმუნოდ განსხვავდებიან ერთმანეთისაგან. კერძოდ, ბუნებრივად აგრესიული ვირთაგვები, არააგრესიულ ცხოველებთან შედარებით, გამოირჩევიან კვლევითი აქტივობის მაღალი და შიშის რეაქციების დაბალი მაჩვენებლებით. ამავე დროს, კრეატინის ხანგრძლივი დროით ინტრაპერიტონეალური შეყვანა სარწმუნოდ ზრდის არააგრესიული ვირთაგვების ფიზიოლოგიურ მახასიათებლებს, კერძოდ აღინიშნება კვლევითი აქტივობის ზრდა და შიშის რეაქციების შემცირება (სურ.1). აღსანიშნავია, რომ ჩვენს მიერ წარმოდგენილი მონაცემები შეესაბამება ლიტერატურულ მონაცემებს კრეატინით კვების პირობებში ექსპერიმენტული ცხოველების ფიზიოლოგიური მაჩვენებლების ცვლილებას(91), რაც გვაძლევს საშუალებას ვივარაუდოთ, რომ კრეატინის ორგანიზმში მოხვედრის ფორმები (ინტრაპერიტონელური და საკვები დანამატის ფორმა) არ ცვლის მის მიერ გამოწვეულ ფიზიოლოგიურ ეფეტებს და გამოიხატება ამ მაჩვენებლებზე დადებითი ეფექტით.

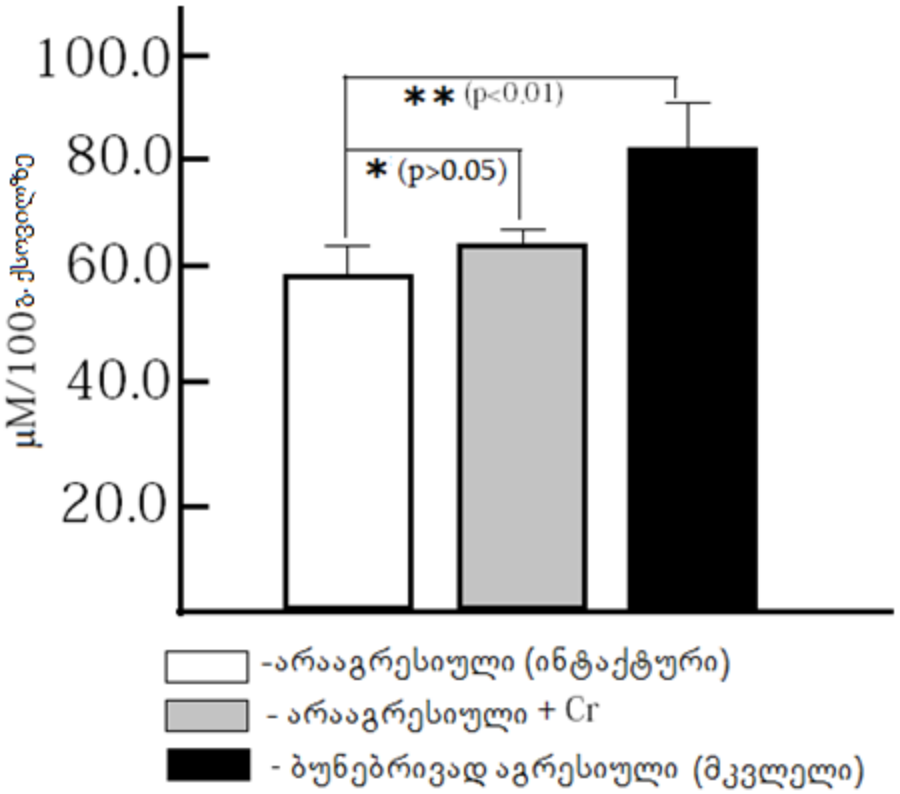
სავარაუდოა, რომ აღნიშნული ეფექტების მიზეზს წარმოადგენს კრეატინით კვების პირობებში თავის ტვინში კრეატინისა და ფოსფოკრეატინის რაოდენობრივი მატება, CK-ს აქტივობისა და ATP-ის შემცველობის ზრდა და შესაბამისად, ენერგოდამოკიდებული პროცესების გაძლიერება. აღსანიშნავია, რომ შემცირებული ATP-ის და დაქვეითებული CK-ს აქტივობა ზოგადად დამახასიათებელია დეპრესიული მდგომარეობისათვის(92). კრეატინის დამატებით მიღებული მისი მაღალი შემცველობა შესაძლებლობას აძლევს თავის ტვინს მოახდინოს კომპენსაციური ცვლილებები, რაც იძლევა იმის გარანტიას, რათა მოხდეს მაღალენერგეტიკული ფოსფატის რაოდენობრივი გაზრდა და შესაბამისად, ზოგადად ორგანიზმის გააქტიურება, რაც დადებითად აისახება ქცევითი მახასიათებლების ცვლილებებით. ცნობილია, რომ CK-ს down(დაღმავალი)-რეგულირება აძლევს უჯრედს საშუალებას შეამციროს ATP-ის სინთეზი გაზრდილი PCr-ის პირობებში და ამით შეინარჩუნოს

ენერგიის ჰომეოსტაზი(93) . აღსანიშნავია, რომ ჩვენს მიერ ჩატარებულ ექსპერიმენტებში ნანახია ცხოველების თავის ტვინის უჯრედებში კრეატინის რაოდენობრივი მატება მისი ხანგრძლივი დროით მიღების შემთხვევაში(94).

როგორც ცნობილია, NO წარმოადგენს როგორც უჯრედშიდა, ასევე უჯრედგარე მესენჯერს და აქტიურ მონაწილეობას ღებულობს სხვადასხვა მეტაბოლური პროცესების რეგულირებაში, უზრუნველყოფს რა ორგანიზმის ნორმალურ ფუნქციონირებას. კერძოდ, NO პასუხისმგებელია მთელი რიგი ფერმენტების აქტივობის რეგულირებაზე, ამავე დროს იგი აქტიურადაა ჩართული გლიკოლიზისა და სუნთქვის ჯაჭვის ფერმენტების რეგულაციასა და სხვა მნიშვნელოვან პროცესებში.

NO–ს ბიოლოგიური როლი უჯრედში პირდაპირ კავშირშია მის რაოდენობრივ შემცველობაზე. მისი ჭარბი, ციტოტოქსიკური რაოდენობა უარყოფითად აისახება უჯრედის ფუნქციონირებაზე. ჭარბი რაოდენობით სინთეზირებული აზოტის ოქსიდი თავისუფალ რადიკალებთან დაკავშირების შემდგომ წარმოქმნის პეროქსინიტრიტს, რომელიც თავის მხრივ, საკმაოდ რეაქტიულ ნაერთს წარმოადგენს და შეუძლია სხვადასხვა უჯრედული მაკრომოლეკულების დაჟანგვა. ცნობილია, რომ აქტიური რადიკალების ძირითად სამიზნეს, სხვადასხვა ცილოვანი მოლეკულების გარდა, წარმოადგენს უჯერი ცხიმოვანი მჟავების შემცველი მემბრანული ლიპიდებიც, რომლებთან ურთიერთქმედებით იწყება ე.წ. ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის (ლზჟ) - პეროქსიდაციის პროცესი, რასაც საბოლოოდ მოსდევს სამიზნე უჯრედში ოქსიდაციური სტრესის განვითარება. იგი ურთიერთქმედებს უჯრედის მემბრანის შემადგენლობაში არსებულ ფოსფოლიპიდებთან რაც თავის მხრივ, იწვევს მემბრანის დაზიანებას.

ზემოთქმულის გათვალისწინებით, ცდების შემდგომ სერიაში განსაზღვრული იქნა აზოტის ოქსიდის რაოდენობრივი შემცველობა არააგრესიული და ბუნებრივად აგრესიული თეთრი ვირთაგვების თავის ტვინის უჯრედებში ორგანიზმში კრეატინის ხანგრძლივი პერიოდით ინტრაპერიტონიალურად შეყვანის პირობებში.



სურათი 4. NO-ს რაოდენობრივი შემცველობის ცვლილება ვირთაგვას თავის ტვინის უჯრედებში კრეატინის ხანგრძლივი მიღების პირობებში

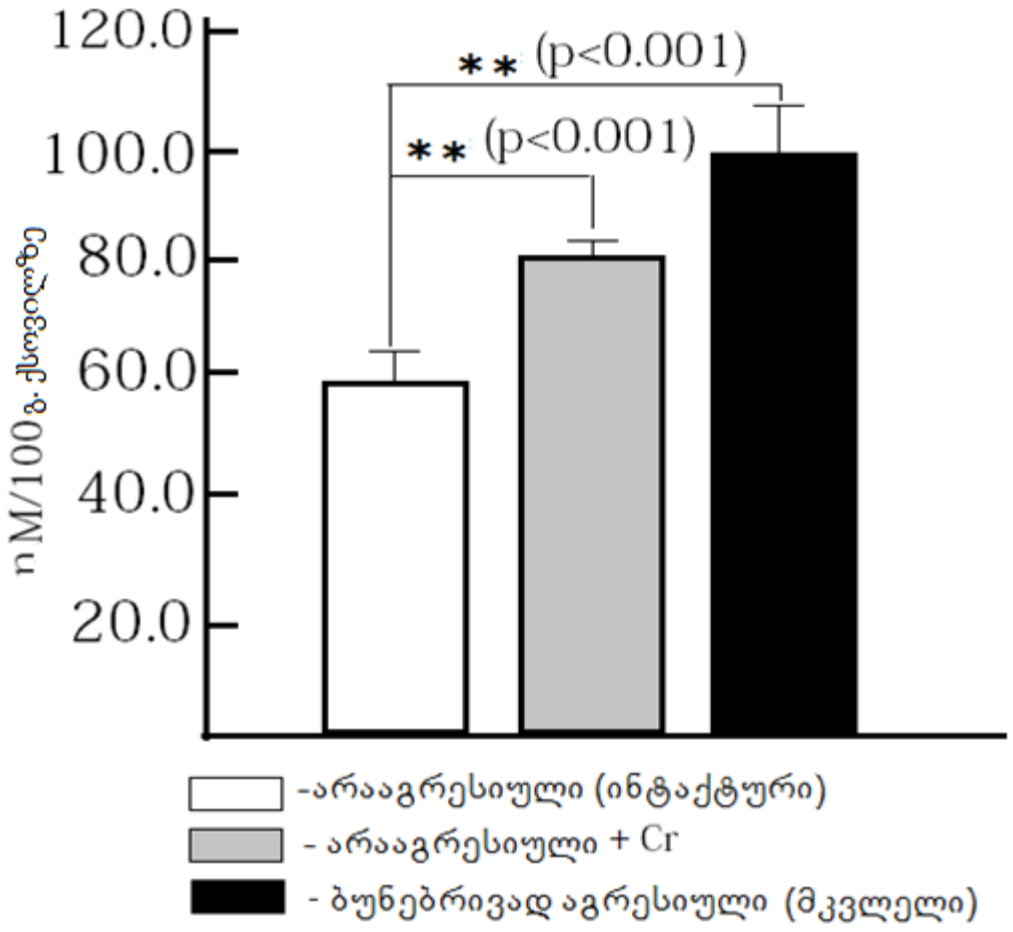
ორდინატთა ღერძზე - NO-ს რაოდენობა
*n=10, * p≤0.05*

როგორც მიღებული მონაცემები აჩვენებენ, აგრესიული ვირთაგვების თავის ტვინის უჯრედები, არააგრესიულ (ინტაქტურ) ცხოველებთან შედარებით, ხასიათდებიან აზოტის ჟანგის სარწმუნო მატებით (≈35%). აღსანიშნავია, რომ არააგრესიულ ვირთაგვებში კრეატინის ხანგრძლივი დროით ინტრაპერიტონიალური შეყვანა სარწმუნოდ არ ზრდის აზოტის ჟანგის რაოდენობის შემცველობას თავის ტვინის უჯრედებში. ეს მახასიათებელი ბუნებრივად აგრესიული ვირთაგვების მახასიათებელს უახლოვდება.

ცნობილია, რომ ნერვულ ქსოვილში კალციუმის იონის კონცენტრაციას განსაკუთრებული მნიშვნელობა ენიჭება ორგანიზმის უჯრედულ მეტაბოლიზმში, რაც ასახვას პოულობს სხვადასხვა ფიზიოლოგიურ და მათ შორის ქცევით პროცესებში(95)(96). კალციუმის

რაოდენობრივი ცვლილებები, კრეძოდ მისი შემცველობის მატება ნანახია ფსიქიური დარღვევების და სხვადასხვა ტიპის მანიების შემთხვევებში. მაგალითად, ნანახია, რომ ამ იონის რაოდენობრივი მატება დამახასიათებელია ისეთი ფიზიოლოგიური დარღვევების შემთხვევაში, რომელიც დაკავშირებულია ნერვული უჯრედების აგზნების და სხვადასხვა ტიპის ფსიქოზების მატებასთან. ამავე დროს, კალციუმის რაოდენობის მატება ძირითადად მოძრაობითი და კვლევითი აქტივობების გააქტიურებასთანაა ასოცირებული (Godinhoet al., 2002). ამავე დროს, ცნობილია, რომ კალციუმის იონი რაოდენობრივი მატება მთელი რიგი ბიოქიმიური პროცესების გააქტიურების საშუალებით აძლიერებს აქტიური რადიკალების წარმოქმნის პროცესს. მაგალითად იგი წარმოადგენს nNO-სინთაზას აქტივატორს, რითაც ამ იონის რაოდენობრივი შემცველობის ზრდა ხელს უწყობს NO-ს რაოდენობრივ მატებას და შესაბამისად, პეროქსიდნიტრილის წარმოქმნას, რაც თავის მხრივ, ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის გააქტიურების მიზეზი ხდება.

ზემოთთქმულის გათვალისწინებით, შემდგომში შესწავლილი იქნა თავის ტვინის უჯრედებში Ca^{2+}-ის რაოდენობრივი შემცველობა როგორც არააგრესიული და ბუნებრივად აგრესიული, ასევე კრეატინით ხანგრძლივი კვების პირობებში. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 5.



სურათი 5. ინტაქტური და აგრესიული ვირთაგვას თავის ტვინის უჯრედებში კალციუმის იონის რაოდენობრივი ცვლილებები

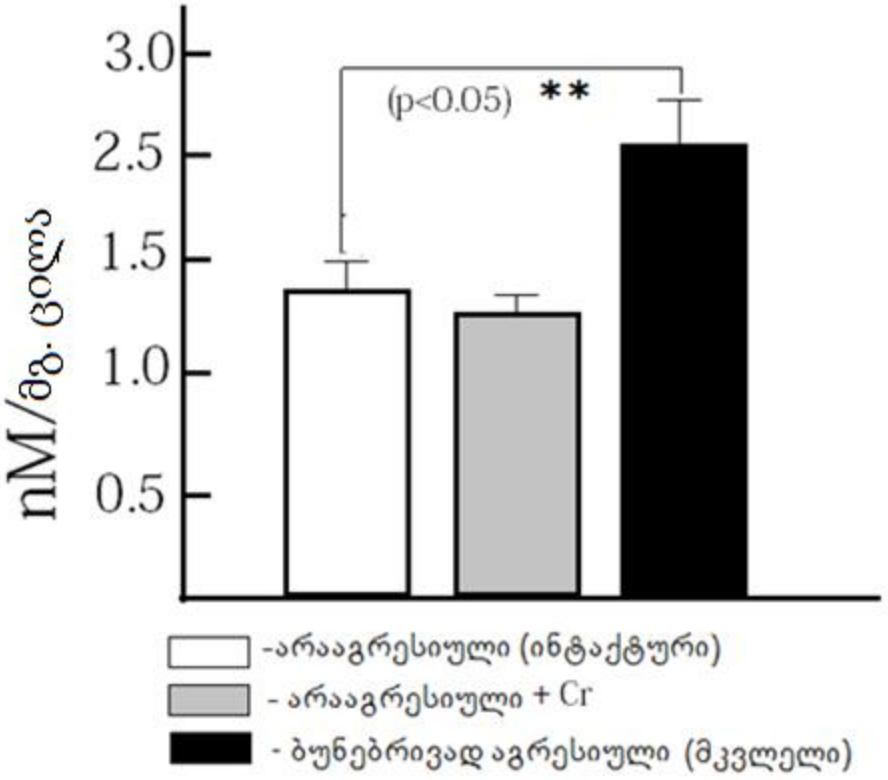
ორდინატთა ღერძზე - იონის რაოდენობრივი შემცველობა

როგორც მიღებული შედეგებიდან ჩანს, კრეატინის ხანგრძლივი დროით ინტრაპერიტონიალური შეყვანა ზრდისკალციუმის შემცველობას თავის ტვინის უჯრედებში და ეს მატება ≈35%ს შეადგენს. გასათვალისწინებელია ასევე ის ფაქტიც, რომ იონის შემცველობის

ზრდა დამახასიათებელია ასევე ბუნებრივად აგრესიული (მკვლელი) ვირთაგვებისათვისაც (≈65%).

მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით, შემდგომ შესწავლილი იქნა ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის ინტენსივობა ექსპერიმენტული ვირთაგვების ჯგუფების თავის ტვინის უჯრედებში. ამისათვის განსაზღვრული იქნა მალონის დიალდეჰიდის რაოდენობა, რომელიც წარმოადგენს ლიპიდების პეროქსიდაციის პროცესის საბოლოო პროდუქტს, რომლის რაოდენობრივი მაჩვენებელი მიუთითებს ამ პროცესის ინტენსივობაზე. მიღებული შედეგები წარმოდგენილია სურათზე 6.

როგორც სურათიდან ჩანს, მალონის დიალდეჰიდის შემცველობა აგრესიულ ცხოველების თავის ტვინის უჯრედებში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, დაახლოებით 30%-ით მატულობს. არააგრესიულ ვირთაგვებში კრეატინის ხანგრძლივი დროით ინტრაპერიტონიალური შეყვანა, მიუხედავად იმისა, რომ ზრდის ინტაქტური ცხოველების აგრესიულობის ხარისხს, სარწმუნოდ არ ცვლის ცხოველებთან შედარებით ამცირებს მალონის დიალდეჰიდის შემცველობას, რაც ადასტურებს ლიტერატურაში არსებულ მონაცემებს იმის შესახებ, რომ კრეატინის მიღება ამცირებს ოქსიდაციური პროცესების ინტენსივობას და ამ მხრივ, მას გარკვეული პრევენციული როლიც კი ენიჭება.

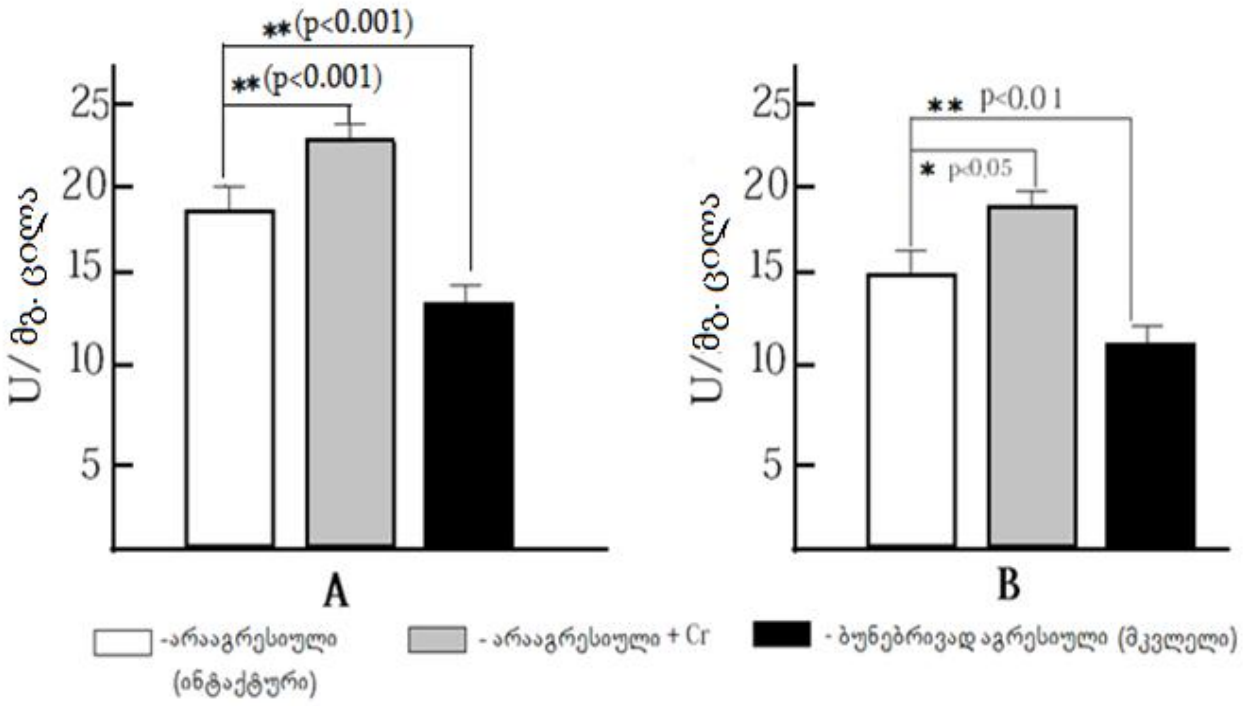


სურათი 6. მალონისდიალდეჰიდის რაოდენობრივი შემცველობავირთაგვას თავის ტვინის უჯრედებში კრეატინის ხანგრძლივი მიღების პირობებში

ორდინატთა ღერძზე - მალონის დიალდეჰიდის რაოდენობა
*n=10, * p≤0.05*

ცნობილია, რომ ლიპიდები ზეჟანგური ჟანგვის პროდუქტები, ურთიერთქმედებსრაციილოვანმოლეკულებთანდანუკლეინისმჟავებთან, იწვევსმოლეკულათაშორისიბმებისწარმოქმნას. ამგზითხდებასხვადასხვარეცეპტორების, იონურიარხების, ციტოჩონჩხისცილების, ფერმენტებისადანუკლეინის მჟავების სტრუქტურულულიცვლილებები, რაცუჯრედისანტიოქსიდანტურისისტემისადამასში ჩართულიფერმენტებისაქტივობასაცცვლის. უჯრედისანტიოქსიდანტურისისტემა ეფექტურადრეაგირებსამტიპისჰომეოსტაზისშენარჩუნებისათვის. ესსისტემამრავალკომპონენტიანიადამოიცავსმთელრიგნაერთებსადაფერმენტულსისტემებს. მათგანაღსანიშნავიაფერმენტი სუპეროქსიდდისმუტაზა (SOD), კატალაზა, გლუტათიონ

პეროქსიდაზა და გლუტათიონ რედუქტაზა, რომლებიც აკატალიზებენ ჟანგბადის აქტიური რადიკალების ჩართვას წყლისა და გლუტათიონის მოლეკულებში, რითაც ახდენენ ძლიერი დამჟანგავის, ამ შემთხვევაში, სუპეროქსიდის რადიკალის გაუვნებელყოფას.

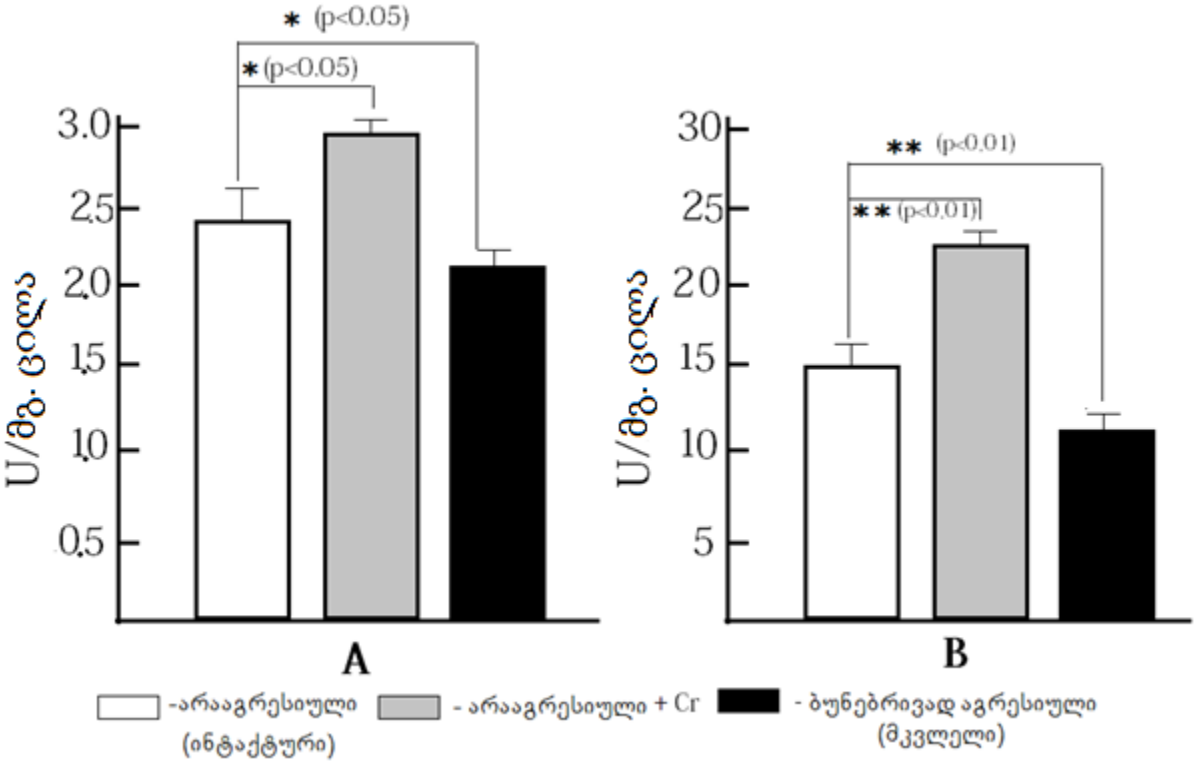


სურათი 7. სუპეროქსიდდისმუტაზას (A) და კატალაზას (B)აქტივობის ცვლილებავირთაგვას თავის ტვინის უჯრედებში კრეატინის ხანგრძლივი მიღების პირობებში

ორდინატთა ღერძზე - ფერმენტის აქტივობა (n=10)

ამისგათვალისწინებით, შემდგომშესწავლილიიყოამ ფერმენტების აქტივობისცვლილებისდინამიკაარააგრესიულ (ინტაქტურ) და ბუნებრივად აგრესიულ ცხოველებში. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 7 და 8.

როგორც სურათებიდან იკვეთება, რომ არააგრესიულ ცხოველებში კრეატინის ინტრაპერიტონეალური შეყვანის შედეგად სუპეროსიდდისმუტაზას აქტივობა დაახლოებით იცვლება (≈25%), იმ დროს, როცა აგრესიულ ცხოველებში გაძლიერებული ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პირობებში ეს მაჩვენებელი დაახლოებით 30%-თაა შემცირებული. ანალოგიური სურათი იკვეთება კატალაზას შემთხვევაშიც. კერძოდ, ფერმენტის აქტივობა კრეატინის ხანგრძლივი ინტრაპერიტონეალური მიღების პირობებში ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით სარწმუნოდაა მომატებული, როცა აგრესიული ცხოველების თავის ტვინის უჯრედებში აღინიშნება მისი აქტივობის დაქვეითება.



სურათი 8.გლუტათიონრედუქტაზასა (A) და გლუტათიონპეროქსიდაზას (B)აქტივობის ცვლილებავირთაგვას თავის ტვინის უჯრედებში კრეატინის ხანგრძლივი მიღების პირობებში

ორდინატთა ღერძზე - ფერმენტის აქტივობა (n=10)

მსგავსი სურათი იკვეთება გლუტათიონრედუქტაზისა და გლუტათიონპეროქსიდაზას შემთხვევაშიც (სურ.8). კერძოდ, აგრესიულ ცხოველებში ნაჩვენებია ორივე ფერმენტის აქტივობის საწმუნო დაქვეითება (გლუტათიონრედუქტაზა ≈ 10%, გლუტათიონპეროქსიდაზა ≈ 20%), ხოლო კრეატინის ხანგრძლივი ინტრაპერიტონიალური შეყვანის შემთხვევაში ადგილი აქვს ორივე ფერმენტის აქტივობის მატებას (გლუტათიონრედუქტაზა ≈ 22%, გლუტათიონპეროქსი-დაზა ≈ 50%).

ამრიგად, მიღებული მონაცემები მიუთითებენ, რომ აგრესიული ცხოველების თავის ტვინის უჯრედები, არააგრესიულ ცხოველებთან შედარებით ხასიათდებიან ლიპიდების პეროქსიდაციის უფრო მაღალი ხარისხით და ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების დაქვეითებული აქტივობის (სურ. 7 და 8) . არააგრესიულ ცხოველებში კრეატინის ხანგრძლივი დროით ინტრაპერიტონიალური შეყვანა ზრდის აღნიშნული სისტემის ფერმენტების აქტივობას, რაც თავის მხრივ შესაძლებელია განხილული იქნას, როგორც ერთერთი თავდაცვითი მექანიზმი, რაც გულისხმობს კრეატინის პროტეტორულ როლს.

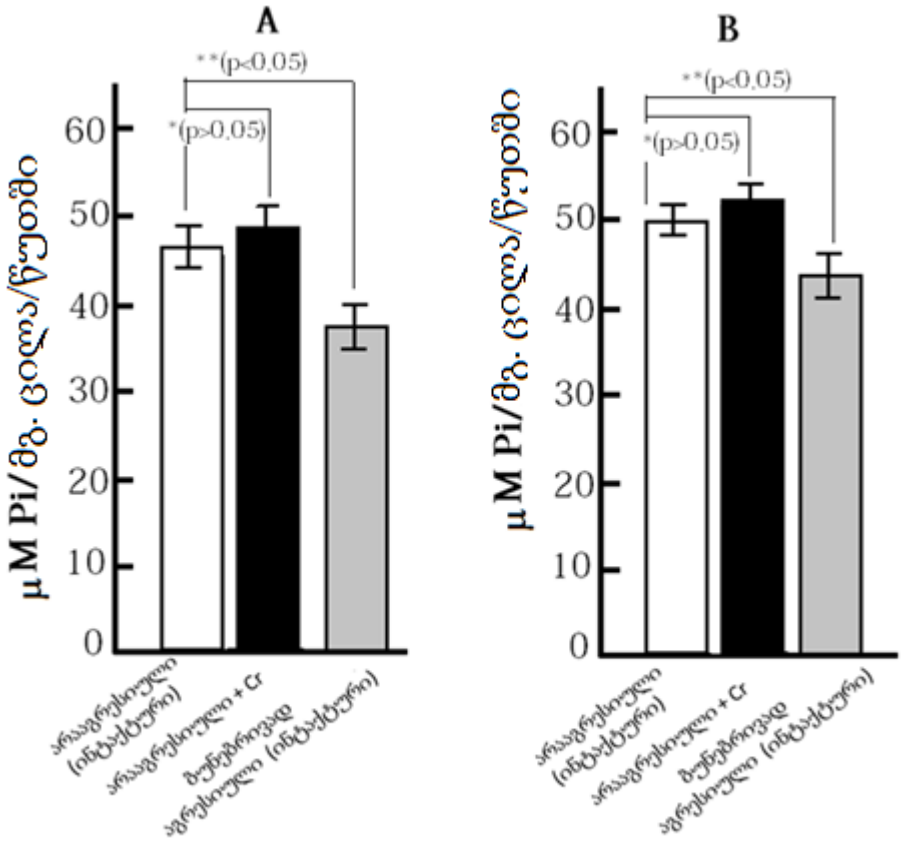
Ca^{2+}-ATPაზას, Na^{+},K^{+}-ATPაზასა და CK-ის აქტივობის ცვლილება კრეტინის ხანგრძლივი პერიოდით ორგანიზმში შეყვანის პირობებში

ცნობილია, რომ Ca^{2+}-ის იონის რაოდენობის მატება უჯრედებში განპირობებულია Ca^{2+}-ის არხების ფუნქციური მდგომარეობით. რაც შეეხება ამ იონის რაოდენობის მუდმივობის შენარჩუნებას, ამ შემთხვევაში განსაკუთრებულ მნიშვნელობას იძენს უჯრედების პლაზმური მემბრანისა და ენდოპლაზმური რეტიკულუმის Ca^{2+}-ATPაზა (მიკროსომული ატფ-აზა), ასევე Na^{+}/Ca^{+} ცვლა, რომელთა აქტივობა უზრუნველყოფს უჯრედებში ამ იონის განსაზღვრული დონის მუდმივობის შენარჩუნებას. ჩვენს მიერ წარმოდგენილი მონაცემები მიუთითებენ აგრესიულ ცხოველებში არააგრესიულ (ინტაქტურ) ცხოველებთან შედარებით Ca^{2+}-ის რაოდენობრივ მატებას და ასევე ამ იონის ცვლილებებს ორგანიზმში ხანგრძლივი დროით ინტრაპერიტონიალური შეყვანის პირობებში. ამის გათვალისწინებით შემდგომში განსაზღვრული იქნა თავის ტვინის შუბლის წილისა და ჰიპოკამპის უჯრედების პლაზმური მემბრანის Ca^{2+}-ATPაზას აქტივობა.

სურათზე 9 წარმოდგენილი მონაცემები აჩვენებენ, რომ პლაზმური მემბრანის Ca^{2+}-ATPase-ს აქტივობა ინტაქტურ არააგრესიულ და ბუნებრივად აგრესიულ(მკვლელი) ვირთაგვების თავის ტვინის ორივე უბანში განსხვავებულია. კერძოდ, აგრესიული

ცხოველების თავის ტვინში აღინიშნება მისი აქტივობის დაქვეითება (შუბლის წილის ქერქი ≈ 35% , ჰიპოკამპი ≈25%).

ამის პარალელურად, კრეატინის 30-დღიანი ეგზოგენური შეყვანის ფონზე არ აღინიშნება ამ ფერმენტის სარწმუნო ცვლილებები არც ერთ უბანში(სურ. 9.).



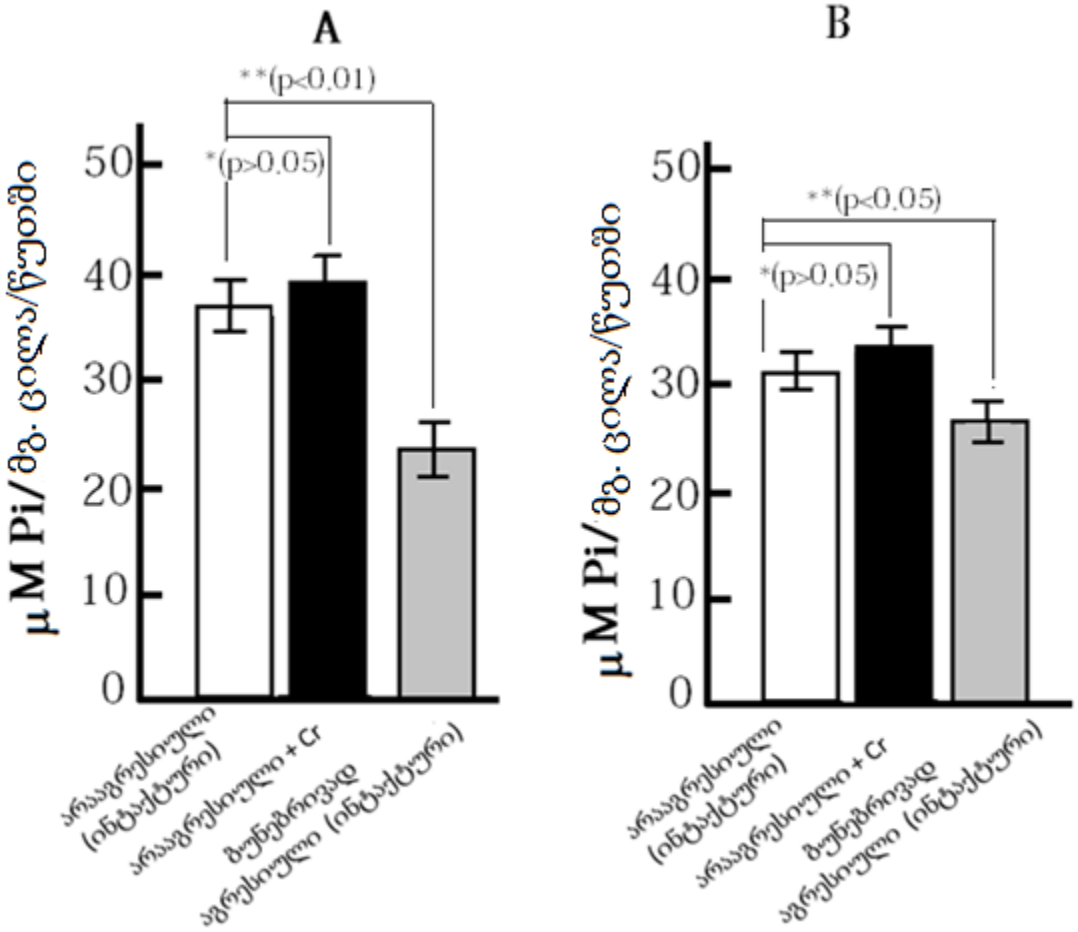
სურათი 9. პლაზმური მემბრანის Ca^{2+}-ATPase-ს აქტივობის ცვლილება თავის ტვინის შუბლის წილისა და ჰიპოკამპში ეგზოგენური კრეატინის ხანგრძლივი დროით მიღების პირობებში

A - შუბლის წილის ქერქი; B - ჰიპოკამპი

ორდინატთა ღერძზე- ფერმენტის აქტივობა

ცნობილია, რომ უჯრედში კალციუმის იონის რაოდენობრივ შემცველობაზე გავლენას ახდენს ასევე მიკროსომული Ca^{2+}-ATPase-ზაც, რომლის ფუნციას წარმოადგენს უჯრედშიდა იონის მობილიზაცია კალციუმის დეპოში, კერძოდ ენდოპლაზმური რეტიკულუმში. მისი

აქტივობის დაქვეითებას თან სდევს მთელ რიგი ცვლილებები, რაც გამოწვეულია Ca^{2+}-ის იონის რაოდენობის მატებით, შესაბამისი პროტეინკინაზული სისტემის გააქტიურებითა და სხვა, თანმხვედრი მოვლენებით. ამის გათვალისწინებით, შემდგომ ექსპერიმენტში შესწავლილი იქნა თავის ტვინის ენდოპლაზმური რეტიკულუმის Ca^{2+}-ATPase-ური აქტივობის ცვლილება შუბლის წილისა და ჰიპოკამპის უჯრედებში. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 10.



სურათი 10. ენდოპლაზმური რეტიკულუმის Ca^{2+}-ATPase-ს აქტივობის ცვლილება თავის ტვინის შუბლის წილისა და ჰიპოკამპში ეგზოგენური კრეატინის ხანგრძლივი დროით მიღების პირობებში

A - შუბლის წილის ქერქი; B - ჰიპოკამპი

ორდინატთა ღერძზე- ფერმენტის აქტივობა

როგორც სურათიდან ჩანს, არააგრესიული (ინტაქტურ) ცხოველებში Ca^{2+}-ATPase-ს აქტივობა აგრესიულ ცხოველებთან შედარებით მომატებულია. მაგალითად, თავის ტვინის ქერქის შუბლის წილის უბანში აგრესიული ცხოველების ამავე მაჩვენებელთან შედარებით აღინიშნება ფერმენტის ≈35%-იანი ზრდა, ხოლო ჰიპოკამპის უჯრედებისათვის განსხვავება შედარებით მცირეა და შეადგენს მხოლოდ 25%-ს.

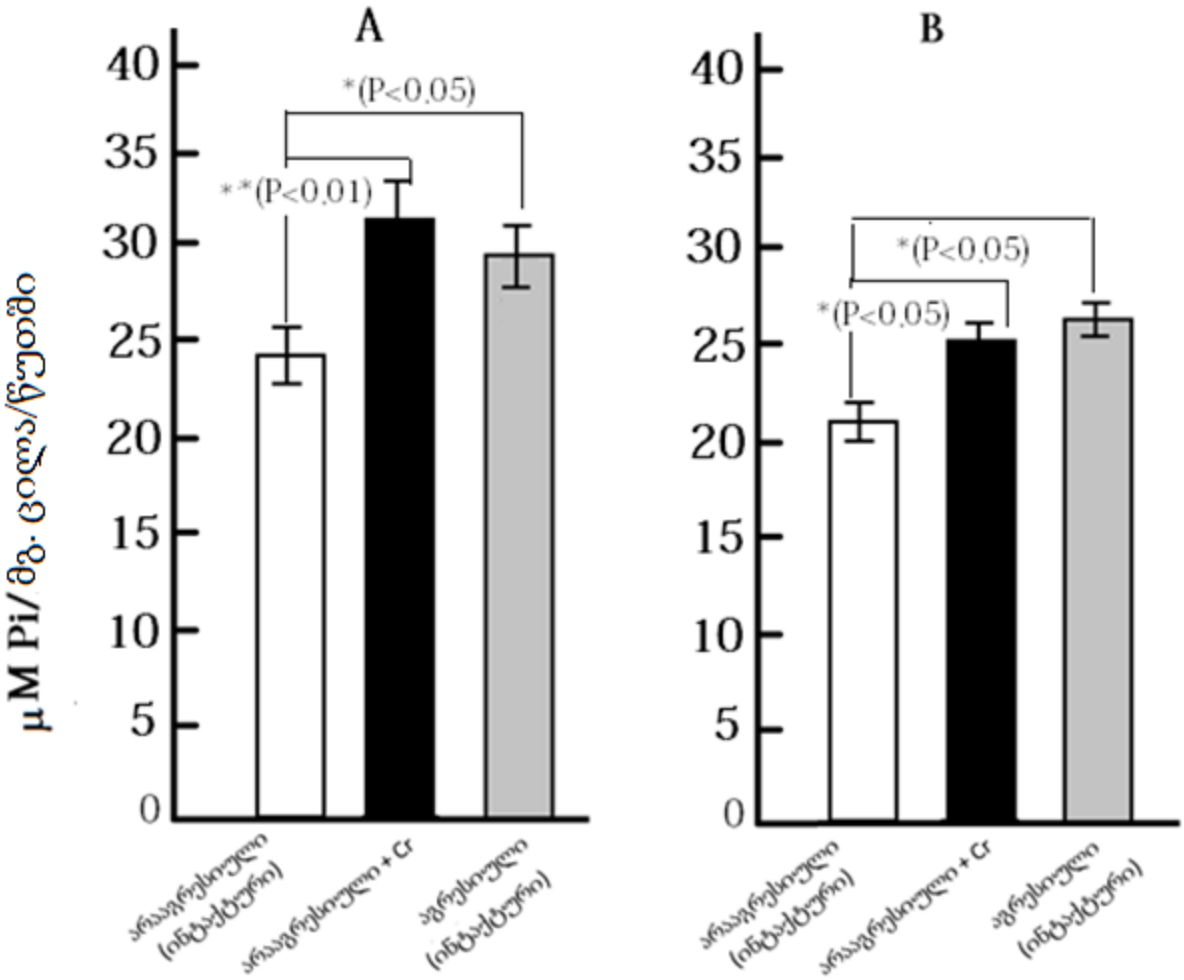
ამრიგად, წარმოდგენილი მონაცემები მიუთითენ, რომ აგრესიული ვირთაგვების თავის ტვინის როგორც შუბლის წილის, ასევე ჰიპოკამპის უჯრედებში, არააგრესიულ (ინტაქტურ) ცხოველებთან შედარებით, აღინიშნება როგორც პლაზმური მემბრანის, ასევე ენდოპლაზმური რეტიკულუმის Ca^{2+}-ATPase-ს აქტივობის შემცირება. ამის პარალელურად, უნდა აღინიშნოს, რომ ორივე შემთხვევაში კრეატინის ინტრაპერიტონიალური ხანგრძლივი შეყვანა არასაწმუნოდ მცირეად ზრდის ორივე ფერმენტის აქტივობას. ამასთან აღსანიშნავია, რომ შესწავლილ პირობებში თავის ტვინის ქერქის შუბლის წილის უჯრედები ჰიპოკამპის უჯრედებთან შედარებით ხასიათდებიან უფრო მაღალი მგრძნობელობით აგრესიული ქცევების მიმართ, ვიდრე ინტაქტური ცხოველების.

მიღებული მონაცემების ანალიზისას ისმის კითხვა იმის შესახებ, თუ რა წარმოადგენს Ca^{2+}-ATPase-ს აქტივობის ცვლილების მიზეზს. ფერმენტის აქტივობის დაქვეითების მიზეზად სხვადასხვა პროცესი განიხილება, მაგრამ მათ შორის ერთერთი ყველაზე მნიშვნელოვანია თავისუფალი რადიკალების წარმოქმნის აქტივაცია. ნაჩვენებია, რომ Ca^{2+}-ATPase მაღალ მგრძნობელობას ავლენს ლიპიდების ზეჟანგური ჟანგვის პროცესისადმი, რომლის დროსაც ადგილი აქვს ფერმენტის აქტიურ ცენტრში არსებული SH-ჯგუფების დაჟანგვას და შესაბამისად, მისი აქტივობის დაქვეითებას. ამავე დროს, ასეთ პირობებში ფერმენტი წყვეტს მოქმედებას, როგორც ტუმბო და ადგილი აქვს მის გარდაქმნას არხად, საიდანაც იწყება იონების გადაქაჩვას არა ციტოპლაზმიდან რეტიკულუმში, არამედ პირიქით, რეტიკულუმიდან ციტოპლაზმაში, რაც იწვევს ამ უკანასკნელში იონის რაოდენობრივი შემცველობის მატებას.

ამავე დროს ცნობილია, რომ სხვადასხვა მემბრანული ფერმენტების, მათ შორის Ca^{2+}-ATPase-ს, მნიშვნელოვნად არის დამოკიდებული ასევე ფერმენტის გარემომცველი ლიპიდური მემბრანის ქიმიურ ბუნებასა და მის განვლადობაზე. მაგალითად, ცნობილია, რომ მემბრანის ლიპიდური შრის განვლადობის ცვლილება, რომელიც გამოწვეულია ფოსფოლიპიდების ჟანგვის გაძლიერებით მნიშვნელოვნად აქვეითებს ფერმენტის აქტივობას. ჩვენს მიერ

ჩატერებული ექსპერიმენტებიდან იკვეთება, რომ აგრესიული ჯგუფის ცხოველების თავის ტვინში, ინტაქტურ ცხოველებთან შედარებით, აღინიშნება ლიპიდების გაძლიერებული ჟანგვა, რაც სავარაუდოდ, ცვლის მემბრანის ფოსფოლიპიდური შრის შემადგენლობას და მის განვლადობას და ეს უკანასკნელი უარყოფითად აისახება ფერმენტის აქტივობაზე.

განსხვავებული შედეგები იქნა მიღებული ისეთი ფერმენტის აქტივობის კვლევისას, როგორიცაა Na,K-ATPase. Ca^{2+}-ATPase-გან განსხვავებით, ბუნებრივად აგრესიულ (მკვლელი) ცხოველებში შეინიშნება Na,K-ATPase-ს აქტივობის მატება როგორც შუბლის წილის ქერქის, ასევე ჰიპოკამპის უჯრედებში. მაგალითად, აგრესიული ცხოველების შუბლის წილის ქერქის უჯრედებში არააგრესიული ინტაქტური ინდივიდების ამავე ტიპის უჯრედებთან შედარებით ფერმენტის აქტივობა ≈22%-ითაა მომატებული. კრეატინის ხანგრძლივი მიღება არააგრესიულ ვირთაგვების შუბლის წილის ქერქის უჯრედებში ზრდის ფერმენტულ აქტივობას დაახლოებით 30%-ით (სურ. 11A).



სურათი 11. Na^+,K^+-ATPase-ს აქტივობის ცვლილება თავის ტვინის შუბლის წილისა და ჰიპოკამპში ეგზოგენური კრეატინის ხანგრძლივი დროით მიღების პირობებში

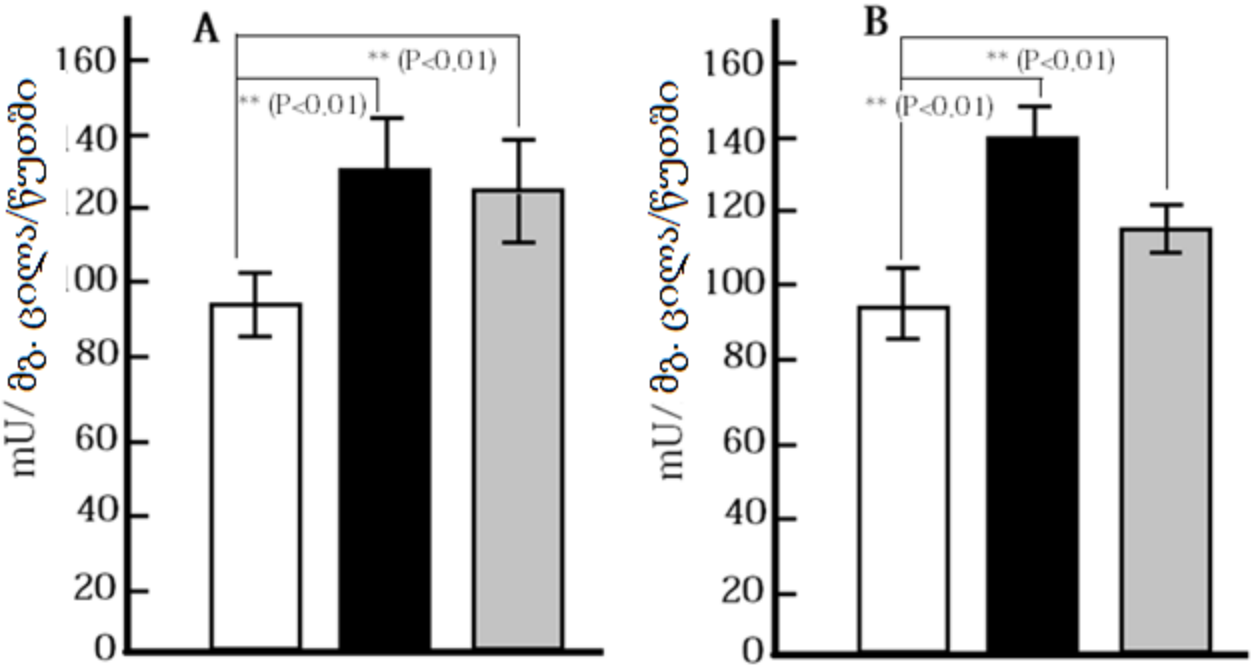
A - შუბლის წილის ქერქი; B - ჰიპოკამპი

ორდინატთა ღერძზე- ფერმენტის აქტივობა

ანალოგიურად მსგავსი კანონზომიერება შეინიშნება ჰიპოკამპის უჯრედებშიც (სურ.11B). კერძოდ, ბუნებრივად აგრესიული (მკვლელი) ვირთაგვების ჰიპოკამპის უჯრედები ინტაქტური ინდივიდების ჰიპოკამპის უჯრედების ფერმენტთან შედარებით ხასიათდებიან 25%-იანი აქტივობის ზრდით. ამის პარალელურად, კრეატინის ხანგრძლივი პერიოდით შეყვანა ასევე ააქტივებს ფერმენტის აქტივობას 20%-ით.

ლიტერატურული მონაცემებიდან ცნობილია, რომ თავის ტვინში კრეატინის სინთეზის გაძლიერება ან მისი ხანგრძლივი დროით შეყვანა ზრდის ჰიპოკამპის უჯრედების მემრანულ პოტენციალს 55%-ით, რაც წარმოადგენს სიგნალს Na,K-ATPase-ს გააქტივებისათვის.აღნიშნული ეფექტის მიზეზად სახელდება NMDA-რეცეპტორის გააქტივება, რასაც თავის მხრივ მოსდევს Na,K-ATPase-ს აქტივაცია(97). ამ ეფექტის მიზეზი ბოლომდე არ არის გაშიფრული, თუმცა ცნობილია, რომ მის რეალიზირებაში ჩართულია მთელი რიგი მარეგულირებელი ცილების ფოსფორილირება/დეფოსფორილირების პროცესი(98). ამ ცილებს შორის განიხილება კალცინეირინი (კალციუმ/კალმადულინ დამოკიდებული სერინ-ტრეონინფოსფატაზა). იგულისხმება, რომ კრეატინს შესწევს უნარი მოახდინოს ტვინის NMDA-რეცეპტორის მოდულირება (99).

Na,K-ATPase-ს პარალელურად, წარმოდგენილ ექსპერიმენტებით გამოთვლილი იქნა ასევე Mg-ATPase-ური აქტივობაც. მიღებული მონაცემები წარმოდგენილია სურათზე 12 A და B.



სურათი 13. CK-ს აქტივობის ცვლილება თავის ტვინის შუბლის წილის ქერქისა და ჰიპოკამპის უჯრედებში ეგზოგენური კრეატინის ხანგრძლივი დროით მიღების პირობებში

A - შუბლის წილის ქერქი; B - ჰიპოკამპი
ორდინატთა ღერძზე - ფერმენტის აქტივობა

ცნობილია, რომ კრეატინი წარმოადგენს კრეატინი/კრეატინკინაზა/ ფოსფოკრეა-ტინული სისტემის კომპონენტს. ეს სისტემა აქტიურ როლს ასრულებს მაღალი ენერგეტიკული მოთხოვნილების ისეთ უჯრედებში, როგორიცაა ნერვული და კუნთოვანი უჯრედები. ლიტერატურული მონაცემები მიუთითებენ, რომ აგრესიული ქცევები თანხვედრაშია ფერმენტ კრეატინკინაზას (CK) აქტივობის მატებასთან(100)გამოთქმულია მოსაზრება, რომ მაღალი კრეატინკინაზული აქტივობა წარმოადგენს აგრესიულობის გამოვლენის ერთერთ მახასიათებელს.

ამის გათვალისწინებით შემდგომ ცდაში განსაზღვრული იქნა BB-CK-ს აქტივობის მაჩვენებელი არააგრესიულ (ინტაქტურ) და ბუნებრივად აგრესიულ ინდივიდებში (სურ.13). მიღებული მონაცემებიდან ირკვევა, რომ აგრესიული ვირთაგვების თავის ტვინში, არააგრესიულ, ინტაქტურ ვირთაგვებთან შედარებით აღინიშნებაBB-CK-ს აქტივობის

სარწმუნო ზრდა. ფერმენტის აქტივობა აგრესიულ ვირთაგვებში მატულობს როგორც შუბლის წილის (≈30%) (სურ.13A), ასევე ჰიპოკამპის უჯრედებში (≈27%) (სურ.13B). ფერმენტის ანალოგიური აქტივაცია აღინიშნება არააგრესიულ ვირთგვებში კრეატინის ინტრაპერიტონუალური შეყვანის შემდგომაც. კერძოდ, ადგილი აქვს BB-CK-ს აქტივობის სარწმუნო ზრდას როგორც შუბლის წილის, ასევე ჰიპოკამპის უჯრედებში.

დასკვნები

1. ბუნებრივად აგრესიული ცხოველები არააგრესიულ ინდივიდებთან შედარებით ხასიათდებიან კვლევითი მაჩვენებლების მაღალი და შიშის რეაქციების დაბალი ხარისხით; კრეატინის ხანგრძლივი პერიოდით ინტრაპერიტონიალური შეყვანა ზრდის ინტაქტური ცხოველების კვლევით მაჩვენებლებს. ამის პარალელურად, ექსპერიმენტულ ცხოველებში აღინიშნება აგრესიული თვისებების გაძლიერება;

2. ექსპერიმენტის ბოლოს აგრესიული და არააგრესიული ცხოველების თანაფარდობა იცვლება აგრესიული ცხოველებისკენ, რაც თანხვედრაშია ლიტერატურულ მონაცემებთან და სავარაუდოთ გამოწვეულია კრეატინის შეყვანით.

3. ბუნებრივად აგრესიული ცხოველები ინტაქტურ ინდივიდებთან შედარებით ხასიათდებიან ოქსიდაციური პროცესების მაღალი ხარისხით. ინტაქტურ ცხოველებში კრეატინის ინტრაპერიტონიალური შეყვანა არ ცვლის ამ მახასიათებლებს, რაც სავარაუდოთ დაკავშირებულია კრეატინის ანტიოქსიდანტურ თვისებასთან;

4. ბუნებრივად აგრესიული ექსპერიმენტული ცხოველები არააგრესიულ (ინტაქტურ) ინდივიდებთან შედარებით ხასიათდებიან ანტიოქსიდანტური სისტემის ფერმენტების აქტივობის დაქვეითებით;

5. აგრესიული ცხოველების თავის ტვინის შუბლის წილისა და ჰიპოკამპის უჯრედებში პლაზმური და მიკროსომული Ca^{2+} -ATPase-ის აქტივობის შესწავლამ აჩვენა ფერმენტების აქტივობის დაქვეითება, რაც სავარაუდოდ აგრესიულ ინდივიდებში გაძლიერებული ოქსიდაციური პროცესების შედეგად მოლეკულაში სტრუქტურული ცვლილებების შედეგია;

6.Ca^{2+} -ATPase-გან განსხვავებით, აგრესიული ინდივიდებში ხასიათდებიან Na,K-ATPase-ს სარწმუნო აქტივაციით; კრეატინის ინტრაპერიტონიალური შეყვანის პირობებში ინტაქტური ცხოველების თავის ტვინის უჯრედებში ადგილი აქვს ფერმენტის აქტივაციას, რაც სავარაუდოდ დამატებითი კრეატინით NMDA-რეცეპტორის აქტივაციითა და შესაბამისად, მემბრანული პოტენციალის გაზრდით;

7. აგრესიული ინდივიდების თავის ტვინის უჯრედები, არააგრესიულ ინდივიდებთან შედარებით ხასიათდება ფერმენტ BB-CK-ს გაზრდილი აქტივობით. ანალოგიური ეფექტი აღინიშნება ასევე ინტაქტურ ცხოველებში კრეატინის ხანგრძლივი პერიოდის განმავლობაში ინტრაპერიტონიალური შეყვანის პირობებში.

გამოყენებული ლიტერატურა

1. *The nature of social conflict: A psychoethological perspective. .* **Wa, Mason.** Albany : SUNY Press, 1993.

2. *Novel Mechanisms Ynderlying Beuroendocrine Regulation of aggression: A Synthesis of Rodent, Avian, and Primate studies.* **G. E. Demas, M. A. Cooper, H. E. Albers, K. K. Soma.** Berlin Heidelberg : Springer-Verlag , 2007.

3. *Signaling Aggression' in Aggression.* **Van Staaden, M.J, Searcy, W.A. & Hanlon, R.T. .** 2011, Academic Press.

4. *Functional Aspects of Maternal Aggression in Mammals.* **Maestripieri, D.** Canadian Journal of Zoology, pp. 70 (6): 1069–1077.

5. *Discriminant Analysis of the Localization of Aggression-Inducing Electrode Placements in the Hypothalamus of Male Rats.* **Hermans, J.; Kruk, M.R.; Lohman, A.H.; Meelis, W.; Mos, J.; Mostert, P.G.; Van Der, Poel .** 1983, Brain Research, pp. 260 (1): 61–79.

6. *Vasopressin/Serotonin Interactions in the Anterior Hypothalamus Control Aggressive Behavior in Golden Hamsters.* **Delville, Yvon; Ferris, Craig F.; Fuler, Ray W.; Koppel, Gary; Richard, RW; Jr, H. Melloni; Perry, Kenneth W. .** 1997, ournal of Neuroscience, pp. 17 (11): 4331–4340.

7. **Valdman A, .** 1980.

8. *Hormones and Aggressive Beahvour.* **Eichelman.** 1979.

9. **Iliuchenok R.** 1972.

10. **L., Alikmets.** 1981.

11. **ნიკოლაიშვილი, მ.** 1998.

12. **G, Hodge.** 1975.

13. **Miczek K. et al, .** 1994.

14. **Virkkunen M. et al.** 1994.

15. **Valzelli L.** 1980, 1981.

16. **Miczek K et al.** 1989.

17. **Kantak et al.** 1980.

18. **Valzelli L.** 1981.

19. **O., Pucilowski.** 1983.

20. **Uphouse L. et al.** 1993.

21. **V., Poshivalov.** 1986.

22. **E., Gromova.** 1980.

23. **Hjorth S. et al.** 1987.

24. **I., Shugaev.** 1986.

25. **Stratford R. et al.** 1990.

26. **D.A., Nielsen.** 1994.

27. **N., Kudriavceva.** 1997.

28. **Given M., Longenecker G.,.** 1985.

29. **Brown C. et al.** 1989.

30. **Ding G. et al.** 1993.

31. *Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis.* **Wallimann T., Wyss M., Brdiczka D., Nicolay K. and Eppenberger H.** 1992, Biochem J., pp. 251, 21-40.

32. *Creatine and creatinine metabolism.* **Wyss M. and Kaddurah-Daouk R.** 2000, Physiol. Rev., pp. 80, 1107–1213.

33. *The phosphocreatine circuit: Molecular and cellular physiology of creatine kinases, sensitivity to free radicals and enhancement of creatine supplementation, in Molecular Systems Bioenergetics: Energy for Life, Basic Principles, Organization and Dynamics .* **Wallimann T., Tokarska-Schlattner M., Neumann D. et al.** Weinheim : Wiley VCH-Publisher Co, 2007.

34. *Creatine and creatinine metabolism.* **Wyss M. and Kaddurah-Daouk R.** s.l. : Physiol. Rev, 2000.

35. *Creatine synthesis and transport during rat embryogenesis: spatiotemporal expression of AGAT, GAMT and CT1 .* **Braissant O., Henry H., Villard A. M., Speer O., Wallimann T, Bachmann C.** s.l. : BMC Dev. Biol, 2005.

36. *Does dietary creatine supplementation play a role in skeletal muscle metabolism and performance?* **Casey A. and Greenhaff P. L.** s.l. : Am. J. Clin. Nutr, 2000.

37. *Repression of rat kidney L-arginine:glycine amidinotransferase synthesis by creatine at a pretranslational level*\. **McGuire D. M., Gross M. D., Van Pilsum J. F. and Towle H. C.** s.l. : J. Biol. Chem, 1984.

38. *Creatine synthesis is a major metabolic process in neonatal piglets and has important implications for amino acid metabolism and methyl balance.* **Brosnan J. T., Wijekoon E. P., Warford-Woolgar L., Trottier N. L., Brosnan M. E., Brunton J. A. and Bertolo R. F. (.** s.l. : J. Nutr, 2009.

39. *S-adenosylmethionine: guanidinoacetate N-methyltransferase activities in livers from rats with hormonal deficiencies or excesses.* **Carlson M. and Van Pilsum J. F.** s.l. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med, 1973 .

40. *Guanidinoacetate methyltransferase in the mouse: extensive expression in Sertoli cells of testis and in microvilli of caput epididymis.* **Lee H., Ogawa H., Fujioka M. and Gerton G. L.** s.l. : Biol. Reprod., 1994.

41. *Creatine synthesis and transport systems in the male rat reproductive tract.* **Lee H., Kim J. H., Chae Y. J., Ogawa H., Lee M. H. and Gerton G. L.** s.l. : Biol. Reprod, 1998.

42. *Synaptic uptake and beyond: the sodium- and chloride-dependent neurotransmitter transporter family SLC6 .* **Chen N. H., Reith M. E. and Quick M. W.** s.l. : Pflugers Arch, 2001.

43. *Molecular characterization of the human CRT-1 creatine transporter expressed in Xenopus oocytes. Arch. Biochem.* **Dai W., Vinnakota S., Qian X., Kunze D. L. and Sarkar H. K.** s.l. : Biophys.

44. *A Na(+)-dependent creatine transporter in rabbit brain, muscle, heart, and kidney. cDNA cloning and functional expression.* **Guimbal C. and Kilimann M. W.** s.l. : J. Biol. Chem, 1993.

45. *Endogenous synthesis and transport of creatine in the rat brain: an in situ hybridization study.* **Braissant O., Henry H., Loup M., Eilers B. and Bachmann C.** s.l. : Mol. Brain Res, 2001.

46. *Human, rat and chicken small intestinal Na+–Cl) -creatine transporter: functional, molecular characterization and localization.* **Peral M. J., Garcia-Delgado M., Calonge M. L., Duran J. M., De La Horra M. C., Wallimann T., Speer O. and Ilundain A.** s.l. : J. Physiol, 2002.

47. *Immunohistochemical localisation of the creatine transporter in the rat brain.* **Mak C. S., Waldvogel H. J., Dodd J. R., Gilbert R. T., Lowe M. T., Birch N. P., Faull R. L. and Christie D. L.** s.l. : Neuroscience, 2009.

48. *Creatine and the creatine transporter a review.* **Snow R. J. and Murphy R. M.** s.l. : Mol. Cell. Biochem, 2001.

49. *Creatine monohydrate in resistant depression: a preliminary study. .* **Roitman S, Green T, Osher Y, Karni N, Levine J.** Bipolar Disord. , 2007. 9:754-758.

50. *High-energy phosphates in the frontal lobe correlate with Wisconsin Card Sort Test performance in controls, not in schizophrenics: a 31phosphorus magnetic resonance spectroscopic and neuropsychological investigation.* **Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, Putukian M, Gomez AL, Kraemer WJ, Kretschmann-Andermahr I, Kaiser WA, Sauer H.** s.l. : Schizopr Res, 1998. 31:37-47.

51. *Sex-specific antidepressant effects of dietary creatine with and without sub-acute fluoxetine in rats.* **Allen PJ, D'Anci KE, Kanarek RB, Renshaw PF.** s.l. : Pharmacol Biochem Behav. in.

52. *Creatine monohydrate in resistant depression: a preliminary study.* **Roitman S, Green T, Osher Y, Karni N, Levine J.** s.l. : Bipolar Disord., 2007. 9:754–758.

53. *No effect of heavy resistance training sand creatine supplementation on blood lipids.* **Volek JS, Duncan ND, Mazzetti SA, Putukian M, Gomez AL, Kraemer WJ.** s.l. : Int J Sport Nutr Exerc Metab., 2000. 10:144–156.

54. *Creatine metabolism and psychiatric disorders: does creatine supplementation have therapeutic value?* **Allen, Patricia J.** 2012, NIH Public Access, p. 16.

55. **John M. Lawler, William S. Barnes, Gaoyao Wu, Wook Song, Scott Demaree.** 2001, pp. 51, 47-52.

56. *Creatine and Creatine Deficiency Syndromes: Biochemical and Clinical Aspects.* **Fahmi Nasrallah, Moncef Feki, Naziha Kaabachi.** 2010, Elsevier, pp. 4, 166.

57. *The open-filed test: a critical review.* **Wals, R. N,. Cummins, R. A.** 1976, Psychological Bulletin, pp. 83,482-504.

58. *"Open-field Behavior in the Rat: What Does it Mean?".* **Denenberg, Victor H.** 1969 , Annals of the New York Academy of Sciences, pp. 852–859.

59. *"A study of the rat's behavior in a field: a contribution to method in comparative psychology.".* **Hall, CS; Ballachey EL.** 1932, University of California Publications in Psychology, pp. 6: 1–12.

60. *"The Open Field Test: Reinventing the Wheel".* **Stanford, SC.** 2007, Journal of Psychopharmacology, pp. 21 (2): 134–4.

61. *Tests of unconditioned anxiety — Pitfalls and disappointments".* **Ennaceur, A.** 2013, Physiology and Behaviour, pp. 135: 55–71.

62. *"MouseMove: an open source program for semi-automated analysis of movement and cognitive testing in rodents".* **Samson, Andre L.; Ju, Lining; Ah Kim, Hyun; Zhang, Shenpeng R.; Lee, Jessica A. A.; Sturgeon, Sharelle A.; Sobey, Christopher G.; Jackson, Shaun P.; Schoenwaelder, Simone M.** 2015-01-01, "MouseMove: an open source program for semi-automated analysis of movement and cognitive testing in rodents", pp. "MouseMove: an open source program for semi-automated analysis of movement and cognitive testing in rodents".

63. **Nairobi, The University of.***http://www.uonbi.ac.ke/.* [Online] 04 15, 2016. [Cited: 06 9, 2004.] http://www.uonbi.ac.ke/projects/ibro/images/documents/workshops2005/open-field-method-2005.pdf.

64. *Diferences in measures of exploration and fear in MHC-cognetic C57BL/6J and B6-H-2K mice.* **Brown, R. E., Corey, S. C., Moore, A. K.** 1999, Behavour Genetics, pp. 26, 263-271.

65. *Mouse defensive behavours: Pharmacological and behavioral assays for anxiety and panic.* **Blanchard, D. C., Griebel, G., Blanchard, R.J.** 2001, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, pp. 25, 205-218.

66. *Effects of weekly or daily exposure to the elevated plus-maze in male mice.* **Espejo, E. F.** 1997, Behavioural Barin Research, pp. 87,233-238.

67. *Ethologically-based animal models of anxiety disorders.* **Lister, R. G.** 1990, Pharmacological Theory,, pp. 46, 321-340.

68. *Emotional behvior in the rat. 1. defecation and urination as measures of individual differences in emotionality.* **Hall, C. S.** 1934, Journal of Comparative Psychology, pp. 18, 382-403.

69. *An evaluation of defecation and urination.* **Bindra, D., & Thompson, W. R.** 1953, Journal of Comparative and Physiological Psychology, pp. 46, 43-45.

70. *A detailed ethological analysis of the mouse open field test: effects of diazepam, chlordiazepoxide and an extremely low frequency pulsed magnetic field.* **Choleris, E., Thomas. A. W., Kavaliers, M., & Prato, F. S.** 2001, Neuroscience and Biobehavioral Reviews, pp. 25, 235-260.

71. *Habituation of activity in an open field: a survey of inbred strains and F1 hybrids.* **Bolivar, V. J., Caldarone, B. J., Reilly, A. A., Lorraine, F.** 2000, Behavior Genetics, pp. 30, 285-293.

72. *The open-field test: a critical review.* **Walsh, R. N., Cummins, R. A. .** 1976, Psychological Bulletin, pp. 83, 482-504.

73. *Cholesterol and triglyceride levels in the serum of muricidal male Wistar rats: Indices of mitochondrial benzodiazepine receptors?* **S. Miachon, a, M. Jouveneta and J. J.**

74. *Cholesterol and triglyceride levels in the serum of muricidal male Wistar rats: Indices of mitochondrial benzodiazepine receptors?* **S. Miachon, a, M. Jouveneta and J. J.**

75. *Further characterisation of potential antidepressant action of flibanserin.* **Borsini F, Cesana R.** 2001, Psychopharmacology , pp. 159(1):64-9.

76. *"Mouse killing in rats: A comparison of spontaneous killers and rats with lesions of the medial hypothalamus or the medial accumbens nucleus.".* **D.J. Alberta, M.L. Walsha, J. Ryana and Y. Siemens.**

77. *Behavioral pharmacology of zopiclone.* **Ueki, S.** 1987, Sleep Volume 10 Suppl 1, pp. 1-6.

78. *Structural components of the synaptic region.* **Robertis, De.** 1969, Handbook of Neurochemistry.

79. *Induction of nitric oxide synthaze and activation of nuclear factor-kB in primary astrocytes.* **Pahan K., Liu X., McKinney M.J., Wood C., Sheikh F.G., Raymond J.R.** 2000, J. Neurochem, pp. 74, 2228-2295.

80. *The importance of research enzymes neutralize free radical oxygen specie in the lLens in patient with age catyaract.* **Sukhia L.A., Sami Al'Saidi.** 2009, Lab delo, pp. 13, 144-149.

81. *Method for detection of catalase activity.* **Koroliuk MA, Ivanova LI, Mayarova IG, Tokarev VE.** 1988, Lab delo, pp. 16-9.

82. **Schumann, G. et. al.** s.l. : Clin Chem Acta, 2003.

83. **Klauke, R. et. al.** s.l. : Biochem , 1993.

84. *Clinical Guide to Laboratory test 3rd edition.* **Tietz, N. W.** s.l. : WB Saunders Co, 1995.

85. **Pollard, F. H., Marun, J. V .,.** 1956, Analyst 81, p. 348.

86. **Gitelman, H.,.** 1967 , Anal. Biochem., pp. 20, 521.

87. **Barnett, R.N. et al., Armer. J. Clin. .** 1973, Path., pp. 59, 836.

88. *Determination of the activity of Na+,K+ATPase.* **al., Wyse et.** 2000.

89. *Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test.* **Uchiyama M, Michara M.** 1978, Biochem, pp. 56, 271-384.

90. *Protein Measurment with the Folin Phenol Reagent.* **lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J., .** 1951, Biol. Chem., pp. 193. 265-275.

91. **McMorris et al., 2006;Allen et al.,.** 2010.

92. **Moore et al., 1997; Volz et al.** 1998.

93. **Moore et al., 1997; Iosifescu et al., .** 2008.

94. **Koshoridze et al.** 2016.

95. **a, Carafoli et.** 1982;.

96. **Campbell.** 1987.

97. **Marcaida et al., 1996; Munhoz et al.,2005; Bersier et al.,.** 2008.

98. **Cheng et al., 1999; Nishi et al., .** 1999.

99. **Royes et al., 2008; Oliveira et al.,.** 2008.

100. **Grube et al., G.** 2008.

101. *Oxidative stress and autophagy.* **Kiffin R, Bandyopadhyay U, Cuervo AM.** 2006, Antioxid. Redox Signal, pp. 8, 152-162.

102. **Popper, H. et.al.** 1937, Biochem, pp. 291, 354.

103. **Bartels H., et. al.** 1971, pp. 32, 81.

104. **Incorporated, BioVision.***www.biovision.co.* [Online] http://www.biovision.com/manuals/K761.pdf.

105. 1993.