

მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი ვისტარის ხაზის
ზრდასრული ვირთაგვების კოგნიტურ ფუნქციებზე, ემოციურ სფეროზე,
სმენითი და ლიმბური სტრუქტურების ნატიფ აღნაგობაზე და პრესინაფსურ
არქიტექტონიკაზე

ნინო გოგობია

*სადისერტაციო ნაშრომი წარდგენილია ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის
საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტზე, სიცოცხლის
შემსწავლელ მეცნიერებათა დოქტორის აკადემიური ხარისხის მინიჭების მოთხოვნების
შესაბამისად*

სადოქტორო პროგრამა: „უჯრედული ნეირომეცნიერება“

სამეცნიერო ხელმძღვანელი: მზია ჟვანია, პროფესორი, ბიოლოგიურ მეცნიერებათა
დოქტორი

ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი,

თბილისი, 2022

განაცხადი

მე, ნინო გოგოხია, წარმოდგენილი სადისერტაციო ნაშრომის ავტორი, ვაცხადებ, რომ ჩემი კვლევა ორიგინალურია და არ შეიცავს სხვა ავტორების მიერ ადრე გამოქვეყნებულ, გამოსაქვეყნებლად მიღებულ ან დასაცავად წარდგენილ ისეთ მასალებს, რომლებიც ნაშრომში სათანადო წესების შესაბამისად ციტირებული არ არიან.

ნინო გოგოხია

06.10.2022

აბსტრაქტი

გარემოს ხმაურით დაბინძურება საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაციის თანახმად, უსაფრთხოდ მიჩნეულია მხოლოდ ის ხმაური, რომლის ინტენსივობა 65 dB-ს არ აღემატება, თუმცა შედარებით დაბალი ინტენსივობის ხმაურსაც კი (55-65 dB), თუ ის ქრონიკულ ხასიათს ატარებს, მთელი რიგი პათოლოგიების, მათ შორის, სხვადასხვა სახის ნევროლოგიური მდგომარეობების გამოწვევა შეუძლია.

ჩვენი კვლევის პირველ ნაწილში მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი ვისტარის ხაზის ზრდასრული ვირთაგვების ემოციურ სფეროსა და კოგნიტურ ფუნქციებზე ავლწერეთ. კერძოდ, მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტის გამოყენებით, შევისწავლეთ ხმაურის შედეგი ზრდასრული მამრი ვირთაგვების დასწავლასა და მეხსიერებაზე, ხოლო ჯვარედინი ლაბირინთის და ღია ველის ტესტების გამოყენებით, ხმაურის ეფექტი შფოთვის ტიპის ქცევაზე შეფასდა. ამასთანავე, იმის დასადგენად, არის თუ არა ასეთი ეფექტი სქეს-დამოკიდებული, შფოთვის ტიპის ქცევა მამრ და მდედრ ცხოველებში შედარდა.

კვლევის მეორე ნაწილში, მაღალრეზოლუციური ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიის გამოყენებით, მამრ ვირთაგვებში შევისწავლეთ ის ულტრასტრუქტურული ცვლილებები, რომლებიც მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედების შედეგად, ვისტარის ხაზის ზრდასრული მამრი ვირთაგვების სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართული სმენითი სისტემის კლასიკური უბნების და ლიმბური სისტემის ინტეგრალური კომპონენტების - ქვედა ორგორაკის, მედიალური დამუხლული სხეულის, ჰიპოკამპის CA1 ველის და ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვის ულტრასტრუქტურაში განვითარდა. პარალელურად, იმის დასადგენად, თუ როგორ ვლინდება ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სინაფსების სხვადასხვა კომპონენტებზე, ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიის შესაბამისი

მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით, ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვის პრესინაფსური არქიტექტონიკა ავლენებოდა.

ექსპერიმენტული ცხოველები 10 დღის განმავლობაში, დღეში 1 საათი, იმყოფებოდნენ 100 dB ხმაურის ზემოქმედების ქვეშ. ქცევითი ექსპერიმენტები იწყებოდა ხმაურის 10-დღიანი ექსპოზიციის დამთავრებიდან შემდეგ დღეს. იმავე დღესვე მზადდებოდა მასალა ელექტრონული მიკროსკოპისთვის.

ჩვენი მონაცემების თანახმად, 10-დღიანი, 100 dB-იანი წყვეტილი ხმაურის ექსპოზიცია (დღეში 1 საათი) ვისტარის ხაზის ზრდასრული მამრი ვირთაგვების დასწავლასა და მეხსიერებაზე სარწმუნო გავლენას არ ახდენს. ამასთანავე, მამრ და მდედრ ვირთაგვებში ვითარდება შფოთვის ტიპის ქცევა, რაც ჯვარედინი ლაბორინთის და ღია ველის ტესტების შესრულებისას, რიგი პარამეტრების ცვლილებებში გამოვლინდა. აღმოჩნდა, რომ ასეთი ცვლილებები სქესდამოკიდებულია.

პარალელურად, სმენის და ლიმბური სისტემების წამყვან კომპონენტებში - ქვედა ორგორაკში და მედიალურ დამუხლულ სხეულში, ასევე „არაკლასიკურ სმენით“ სტრუქტურებში - ჰიპოკამპის CA1 ველში და ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალურ ბირთვში რიგი ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები განვითარდა. ასეთი მოდიფიკაციები შედარებით კარგად გამოხატული სმენით სტრუქტურებში და შფოთვის ტიპის ქცევის ფორმირებაში ჩართულ ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალურ ბირთვში იყო. მოდიფიკაციების ძირითადი ნაწილი რევერსირებადი, მცირე ნაწილი კი - ადდგენას დაუქვემდებარებადი იყო. სარწმუნო ალტერაციები კლასიკური სმენითი უბნების პრესინაფსოარქიტექტონიკაშიც გამოვლინდა. კერძოდ, აღინიშნა პოროსომული კომპლექსის მთავარი სტრუქტურული პარამეტრების - დიამეტრის და სიღრმის, და სინაფსური ვეზიკულების მორფომეტრიული მახასიათებლების სარწმუნო ცვლილებები.

ამგვარად, ჩვენი მონაცემების თანახმად, მაღალი ინტენსივობის არც თუ ისე ხანგრძლივ და წყვეტილ ხმაურს ემოციურ სფეროსა და სმენის ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართულ თავის ტვინის უბნების ნატიფ აღნაგობაში დამაზიანებელი ეფექტის გამოწვევა შეუძლია. ულტრასტრუქტურული ეფექტი განსაკუთრებით გამოხატული სმენითი სისტემის კლასიკურ უბნებშია.

საკვანძო სიტყვები: მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური; კოგნიტური და ემოციური სფერო; სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართული კლასიკური სმენითი და ლიმბური სტრუქტურები; ულტრასტრუქტურა და პრესინაფსური არქიტექტონიკა. მამრი და მდედრი ვირთაგვები

Abstract

Noise pollution is a severe public health problem. World Health Organization defines noise above 65 dB as noise pollution. However, continuous exposure to moderate noise levels between 55-65 dB can lead to various pathologies, including neurological states.

In the first part of the present study, we describe the effect of high intensity chronic noise on emotional sphere and cognitive functions in adult Wistar rats. Specifically, using multibranch test, we evaluated the consequences of noise on learning and memory in male rats. Besides, using elevated plus maze and open field tests, we studied the effect of high intensity chronic noise on anxiety-like behavior. In addition, in order to assess if the effect of noise is sex-dependent, the anxiety-like behavior was evaluated in both female and male rats.

In the second part of research, using high-resolution transmission electron microscope, we described the effect of high intensity chronic noise on the ultrastructure of the main components of auditory and limbic systems – inferior colliculus, medial geniculate body, basolateral nucleus of amygdala and hippocampal areas. All these regions are known to be actively involved in the processing of auditory information. In parallel, in order to show how the effect of chronic noise is reflected on synapse structure, the presynaptic architecture of basal nucleus of amygdala was assessed using corresponding electron microscopic morphometric approach. Electron microscopic studies were performed on adult male rats.

The data show that the exposure to noise does not affect learning and memory in adult male Wistar rats. However, in both male and female rats, noise produces the anxiety-like behavior as evidenced by behavior of rats in elevated cross maze and open field.

Concomitantly, ultrastructural changes in colliculus inferior and medial geniculate body, considered as integral components of classical auditory pathway, as well as in hippocampal area and basolateral amygdala, considered as the important structures of limbic auditory pathways

were noted. Presynaptic architecture of auditory regions was also modified. Specifically, main structural parameters of porosome complex - diameter and depth, as well as the size of synaptic vesicles were significantly changed.

These results provide further evidence of detrimental consequences following exposure to loud noise. Such consequences are more prominent in auditory regions of brain.

Key words: High intensity chronic noise; Cognition and emotional behavior; Classical auditory and limbic regions involved in the processing of auditory information; Ultrastructure and presynaptic architecture. Male and female rats.

მადლობა

ჩემი სადისერტაციო კვლევა შესრულდა ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის ქიმიური ბიოლოგიის ინსტიტუტში და ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ნეირონის ულტრასტრუქტურის და ნანოარქიტექტონიკის ლაბორატორიაში. ინსტიტუტის და ცენტრის თანამშრომლების მხრიდან ყოველთვის ვგრძნობდი თანადგომას და პროფესიულ მხარდაჭერას. ამიტომ, პირველ რიგში, განსაკუთრებულ მადლობას ვუხდით მათ.

მადლობას ვუხდით ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის და ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ცენტრის ადმინისტრაციების წარმომადგენლებს და ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის საბუნებისმეტყველო მეცნიერებებისა და მედიცინის ფაკულტეტის თანამშრომლებს ყოველგვარი დახმარებისა და თანადგომისთვის.

მინდა განსაკუთრებული მადლობა გადავუხადო ქალბატონ ია ჟვანიას, მის მიერ განხორციელებული ყოველი ქმედებით და დამოკიდებულებით მქონდა შესაძლებლობა მქონოდა ის კომუნიკაცია, რაც უბრალოდ ავტომატური, მექანიკური, მშრალი კი არ იქნებოდა, არამედ იყო აბსოლუტურად სავსე - პროფესიული, აკადემიური და პიროვნული მხარდაჭერის მაგალითი ჩემთვის, უღრმესი მადლობა ამ დიდი ცხოვრებისეული გამოცდილებისთვის.

მადლობა შოთა რუსთაველის ეროვნულ სამეცნიერო ფონდს. ფონდისგან მიღებული ფინანსური მხარდაჭერა - დოქტორანტურის საგანმანათლებლო პროგრამების საგრანტო პროექტი - PhD_F_17_147, სადოქტორო პროგრამის „უჯრედული ნეირომეცნიერება“, DP016_17, და სამეცნიერო გრანტი - PHDF-18-1136 მნიშვნელოვნად დამეხმარა კვლევის სათანადო დონეზე შესრულებაში.

მადლობა ამერიკელ მეცნიერს, ვაშინგტონის ჰოვარდის უნივერსიტეტის პროფესორს, დოქტორ იოზეფ ტიზაპის - ჩემი სადისერტაციო კვლევის გარშემო გამოქვეყნებული საერთაშორისო პუბლიკაციების თანაავტორს.

მადლობა აზერბაიჯანის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ჰისტოლოგიის ლაბორატორიის ხელმძღვანელს, პროფესორ დოქტორ ფუად რზაიევს და ელდარ გასიმოვს, პანდემიასთან დაკავშირებული სირთულეების მიუხედავად სრულად ჩართული იყვნენ პროცესში და მათი დიდი ძალისხმევით შევძელი კვლევის ნაწილი მაღალრეზოლუციურ ტრანსმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპზე შემესრულებინა.

და ბოლოს, განსაკუთრებული მადლობა ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტის ყველა ლექტორს და პროფესორს, რომლებმაც დოქტორანტურის სწავლების პერიოდში ფასდაუდებელი ცოდნა მომცეს.

სარჩევი

სარჩევი.....	ix
გრაფიკების და სურათების ჩამონათვალი.....	xii
შესავალი.....	1
თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა.....	4
1.1. მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ეფექტები ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე. ზოგადი მიმოხილვა.....	4
1.2. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართული თავის ტვინის უბნების ნატიფ აღნაგობაზე.....	11
1.2.1. ელექტრონული მიკროსკოპია - თავის ტვინის პრესინაფსური არქიტექტონიკა.....	12
1.2.1.1. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - სინაფსური ვეზიკულები.....	13
1.2.1.2. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - პრესინაფსური მიტოქონდრიები	16
1.2.1.3. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ნეირონული პოროსომული კომპლექსი	19
1.3. სმენის ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართული კლასიკური სმენითი და ლიმბური სტრუქტურები - ქვედა ორგორაკი, მედიალური დამუხლული სხეული, ნუშისებრი სხეული და ჰიპოკამპი	26
1.4. მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაურის ეფექტები სქესდამოკიდებულია	30
თავი 2. მასალა და მეთოდები	34
2.1. მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაურის მოდელირება: ექსპერიმენტები ვირთაგვებზე	34
2.2. მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაურის მოდელირება: ექსპერიმენტები კატებზე ..	35
2.3. ქცევითი ექსპერიმენტები	36

2.3.1. ღია ველის ტესტი: ემოციური სფერო - შფოთვის ტიპის ქცევა.....	36
2.3.2. ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი - ემოციური სფერო	38
2.3.3. მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტი - კოგნიტური ფუნქციები	40
2.3.4. ქცევითი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი.....	41
2.3.4.1. მამრი ვირთაგვების ქცევა.....	41
2.3.4.2. მამრი და მდედრი ქცევის შედარება.....	41
2.4. ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზი	42
2.4.1. მასალის მომზადება	42
2.4.2. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზი	43
2.4.2.1. პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი	43
2.4.2.2. სინაფსური ვეზიკულების ზომების მორფომეტრიული ანალიზი	44
2.4.2.3. პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურული კომპონენტების მორფომეტრიული ანალიზი	46
თავი 3. კვლევის შედეგები.....	50
3.1. ქცევითი ექსპერიმენტები	
3.1.1. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სხვადასხვა სქესის ცხოველების ემოციურ სფეროზე - ჯვარედინი ლაბირინთის და ღია ველის ტესტები...50	
3.1.2. ქცევა ჯვარედინ ლაბირინთში	50
3.1.2.1 ლაბირინთის ცალკეულ ტოტებში და ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობა.....	50
3.1.2.2 ლაბირინთის ცალკეულ ტოტებში და ცენტრალურ ზონაში გატარებული დრო.....	51
3.1.2.3. ლაბირინთის დახურულ ტოტებში ბოლუსების რაოდენობა	52
3.1.3. ქცევა ღია ველში	54
3.1.3.1. ლოკომოტორული აქტივობა	54
3.1.3.2. გრუმინგი	54
3.2. ელექტრონულ-მიკროსკოპია.....	56

3.2.1 ქვედა ორგორაკის, მედიალური დამუხლული სხეულის, ჰიპოკამპის CA1 ველის და ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა	56
3.2.2. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზი - მამრი ვირთაგვები	57
3.2.2.1 აქსონური ტერმინალების ფართობი, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ზომა	64
3.2.2.2. სინაფსური ვეზიკულების ზომა	65
3.2.3. პოროსომული კომპლექსის მორფომეტრიული პარამეტრები: დიამეტრი და სიღრმე	67
თავი 4. მონაცემების განსჯა.....	72
4.1. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტები ვირთაგვების ემოციურ სფეროზე და კოგნიტურ ფუნქციებზე.....	74
4.2. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტები ვირთაგვების სმენითი და ლიმბური წარმონაქმნების ულტრასტრუქტურაზე	76
4.3. მამრი და მდედრი ვირთაგვების შფოთვის ტიპის ქცევა მაღალი ინტენსივობის ქრონიკულ ხმაურზე საპასუხოდ. სქესთაშორისი განსხვავება.....	80
4.4. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი პოროსომულ კომპლექსზე. ექსპერიმენტები კატებზე	84
4.5. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სინაფსური ვეზიკულების ზომებზე. ექსპერიმენტი კატებზე.....	88
დასკვნა	92
გამოყენებული ლიტერატურა	94

გრაფიკების და სურათების ჩამონათვალი

სურათი 1. კატის ქვედა ორგორაკის ელექტრონული მიკროგრაფი: სინაფსური ვეზიკულა თასის ფორმის ნეირონული პოროსომული კომპლექსის ფუძეს ერწყმის	22
სურათი 2. შფოთვის ტიპის ქცევის შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება	37
სურათი 3. შფოთვის ტიპის ქცევის შესაფასებლად გამოყენებული ჯვარედინი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება.....	39
სურათი 4. მრავალხიდიანი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება	41
სურათი 5. მრავალრიცხოვანი სფერული სინაფსური ვეზიკულების შემცველი ფართო პრესინაფსური ტერმინალი ჰქმნის ასიმეტრიულ კონტაქტს დენდრიტის წვრილ ტოტთან. ინტაქტური კატის ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვი.....	45
სურათი 6. კატის თავის ტვინში ქვედა ორგორაკიდან და მედიალური დამუხლული სხეულიდან მიღებული პოროსომული კომპლექსის შემცველი ელექტრონული მიკროგრაფები	48
სურათი 7. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სხვადასხვა სქესის ვირთაგვების ჯვარედინ ლაბირინთში ქცევაზე	53
სურათი 8. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სხვადასხვა სქესის ვირთაგვების ღია ველში ქცევაზე	55
სურათი 9. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვების ულტრასტრუქტურაზე.....	59
სურათი 10. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვას ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვის ულტრასტრუქტურაზე.....	62
სურათი 11. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვას ქვედა ორგორაკის ულტრასტრუქტურაზე. ასტროციტის ფრაგმენტი კეროვანი ქრომატოლიზით.....	63

სურათი 12. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პრესინაფსური ტერმინალების და მიტოქონდრიების რაოდენობრივ პარამეტრებზე.....64

სურათი 13. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ზრდასრული მამრი კატების თავის ტვინის ქვედა ორგორაკის პრესინაფსურ მემბრანასთან შერწყმული და „თავისუფალი“ ვეზიკულების ზომები66

სურათი 14. კატის თავის ტვინის ნეირონული პოროსომას სიღრმე (მკმ)69

სურათი 15. მედიალური დამუხლული სხეულის ნეირონული პოროსომების სიღრმეზე დაფუძნებული ჰისტოგრამები70

ცხრილების ჩამონათვალი

ცხრილი 1. ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის (ANOVA) შედეგები	68
---	----

შესავალი

გარემოს ხმაურით დაბინძურება მსოფლიო მედიცინის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის მზარდი პრობლემაა. ყოველდღიურად მილიონობით ადამიანი იმყოფება სხვადასხვა წარმოშობის ქრონიკული თეთრი ხმაურის ზემოქმედების ქვეშ, რომლის ინტენსივობა 65 dB-ს (ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის მიერ გამოცხადებული „უსაფრთხო ხმაურის“ ზღვრული) გაცილებით აღემატება. ორგანიზმის სხვადასხვა ფუნქციურ გაერთიანებებზე, მათ შორის, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე, ასეთი ხმაური უარყოფ გავლენას ახდენს. კერძოდ, ხმაურის ცენტრალურ ეფექტებს შორის არის კოგნიტური დისფუნქციები, ემოციური სფეროს სხვადასხვა სახის მოშლილობები, მენტალური სტრესი, ძილის დარღვევები და სხვ. ასეთი ეფექტები თავისთავად მიუთითებს, რომ ქრონიკულ ხმაურზე პასუხების ფორმირებაში, არა მარტო კლასიკური სმენითი უბნები (პირველ რიგში, ქვედა ორგორაკის და მედიალური სხეულის სპეციალური დანაყოფები), არამედ ასევე მთელი რიგი „არასმენითი“ სტრუქტურები მონაწილეობენ. ასეთ „არასმენით“ სტრუქტურებს შორის, ლიმბური სისტემის ინტეგრალური კომპონენტები - ჰიპოკამპი და ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვია. ყოველი მათგანი სმენითი ინფორმაციის გადაცემასა და გადამუშავებაში უმნიშვნელოვანეს და მისთვის განკუთვნილ როლს ასრულებს. ამგვარად, ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტების ღრმა ცოდნა მოითხოვს ხმაურზე საპასუხოდ სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართულ კლასიკურ სმენით და „არაკლასიკურ სმენით“ (ლიმბურ სტრუქტურებში) უბნებში განვითარებული ცვლილებების, მათ შორის, ულტრასტრუქტურული ალტერაციების ფართო გაშუქებას. მაგრამ თუ ხმაურის ეფექტები კლასიკური სმენითი სისტემის კომპონენტებზე შედარებით კარგად არის აღწერილი, გაცილებით მწირია მონაცემები იმ ცვლილებების თაობაზე, რომლებსაც მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური „არაკლასიკურ სმენით“ სტრუქტურებში, მათ შორის, ლიმბური დანაყოფების უჯრედულ დონეზე იწვევს.

თუმცა ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედებასთან დაკავშირებული მთელი რიგი საკითხები სათანადოდ გაშუქებული სმენითი სისტემის კომპონენტებშიც არ არის. მაგალითად, არ არის კარგად ცნობილი, თუ რა ეფექტებს იწვევს მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური კლასიკური სმენითი წარმონაქმნების ნატიფ აღნაგობასა და პრესინაფსურ არქიტექტონიკაში. ასეთი ეფექტების გამოვლენა კი უმნიშვნელოვანესია, ვინაიდან ნანომედიცინის განვითარებასთან ერთად, ნათელი გახდა, რომ ნებისმიერი პათოლოგიის ნანოდონეზე მკურნალობა, მოლეკულური ცვლილებების ღრმა ცოდნასთან ერთად, სწორედ ასეთი ტიპის ინფორმაციას ეფუძნება.

წარმოდგენილი კვლევა ზევით მოყვანილი რიგი პოსტულატების გათვალისწინებით ჩატარდა. კერძოდ, გამოყენებული იქნა ვისტარის ხაზის ზრდასრული მამრი და მდედრი ვირთაგვები და ზრდასრული მამრი კატები, რომლებიც 10 დღის განმავლობაში, დღეში 1 საათი, მაღალი ინტენსივობის (100 dB) ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედების ქვეშ იმყოფებოდნენ. მიზანი იყო გვენახა, თუ როგორ ისახება ასეთი ზემოქმედება (1) ემოციურ სფეროზე და კოგნიტურ ფუნქციებზე, (2) სმენითი სისტემის კლასიკური კომპონენტების - მეზენცეფალური ქვედა ორგორაკის და დიენცეფალური მედიალური დამუხლული სხეულის ნატიფ აღნაგობასა და პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე, (3) სმენითი ინფორმაციის გადაცემასა და გადამუშავებაში ჩართული კლასიკური სმენითი უბნების, ქვედა ორგორაკის და მედიალური დამუხლული სხეულის ულტრასტრუქტურასა და პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე. გარდა ამისა, (4) ხმაურის ეფექტზე სქეს-ფაქტორის შესაძლო როლის გამოვლენის მიზნით, ემოციური სფერო მამრ და მდედრ ცხოველებზე ჩავატარეთ.

ამგვარად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი შესწავლილი იქნა:

- ქვევითი ტესტების გამოყენებით - მამრი ცხოველების დასწავლასა და მესხიერებაზე,
- ქვევითი ტესტების გამოყენებით - მამრი და მდედრი ცხოველების შფოთვის ტიპის ქცევაზე,
- ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენებით - მამრი ვირთაგვების სმენითი ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართული თავის ტვინის კლასიკური სმენითი და „არაკლასიკური სმენითი“, ლიმბური უბნების - ქვედა ორგორაკის, მედიალური დამუხლული სხეულის, ჰიპოკამპის და ნუშისებრი სხეულის ულტრასტრუქტურაზე.
- ტრანსმისიული ელექტრონულ-მიკროსკოპული და მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით - მამრი ვირთაგვების სმენითი ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართული თავის ტვინის კლასიკური სმენითი და „არაკლასიკური სმენითი“ ლიმბური უბნების - ქვედა ორგორაკის, მედიალური დამუხლული სხეულის და ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვის პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე.
- ტრანსმისიული ელექტრონულ-მიკროსკოპული და მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით - მამრი კატების თავის ტვინის კლასიკური სმენითი უბნების - ქვედა ორგორაკის და მედიალური დამუხლული სხეულის ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გაერთიანებული სინაფსური ვეზიკულების ზომაზე.
- ტრანსმისიული ელექტრონულ-მიკროსკოპული და მორფომეტრიული მიდგომების გამოყენებით - მამრი კატების თავის ტვინის კლასიკური სმენითი უბნების - ქვედა ორგორაკის და მედიალური დამუხლული სხეულის პოროსომული კომპლექსის ძირითად სტრუქტურულ პარამეტრებზე: დიამეტრსა და სიღრმეზე.

თავი 1. ლიტერატურის მიმოხილვა

1.1. მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ეფექტი ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე. ზოგადი მიმოხილვა

გარემოს ხმაურით დაბინძურება მედიცინის და საზოგადოებრივი ჯანდაცვის უმნიშვნელოვანესი პრობლემაა. ყოველდღიურად ადამიანი განიცდის მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაურის ზემოქმედებას, რომელსაც ტრანსპორტი, სამომხმარებლო ტექნიკა, მუსიკალური ინსტრუმენტები და მრავალი სხვა წყარო გამოსცემს. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაციის თანახმად, ხმაურის დასაშვები ზღურბლი 65 dBA-ია, თუმცა ევროპის მეგაპოლისების მაცხოვრებლების დაახლოებით 20% ყოველდღიურად გაცილებით უფრო მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ზემოქმედების ქვეშ იმყოფებიან (Aliko et al., 2020; Hernandez et al., 2017). გარდა ამისა, მოსახლეობის დაახლოებით 40%-ზე, ქრონიკულად 55-65 dBA ხმაური მოქმედებს. ამასთანავე, ასეთი ინდივიდების დიდი ნაწილი (>30%) ხმაურის ზემოქმედებას ღამის საათებში განიცდის. მართალია, ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის რეკომენდაციების თანახმად, 55-65 dBA უსაფრთხოების ზღვარს არ აღემატება, მაგრამ თუ ასეთი ზემოქმედება ქრონიკულია, ორგანიზმში ის მაინც უარყოფითი შედეგების განვითარებასთან ასოცირდება (World Health Organization, Deafness and Hearing Loss, 2021). ქრონიკული ხმაურის უარყოფითი ეფექტები ასევე ვლინდება საბრძოლო მოქმედებებიდან დაბრუნებულ სამხედროებში, კონფლიქტური ზონების და დაბალი ეკონომიკის ქვეყნების მაცხოვრებლებში, ზოგიერთ საწარმოებებში დასაქმებულებში და სხვ. (Manning et al., 2017; Mu et al., 2017; Yeh et al., 2017). თუმცა აღსანიშნავია ისიც, რომ რიგ შემთხვევებში უარყოფით ეფექტს (მაგალითად, კარდიოვასკულარული სისტემის განვითარებასა და ფუნქციაზე) მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ერთჯერადი ზემოქმედებაც კი იწვევს (Fruhholz, Staib, 2017; Fruhholz et al., 2014; Le Prell, Clavier et al., 2017).

ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის მონაცემები ხმაურის ნეგატიურ ეფექტებთან მიმართებაში ხშირად საგანგაშოა. კერძოდ, ცნობილია, რომ მაღალი ინტენსივობის ხმაურით გამოწვეული ჰიპერტენზიის და მასთან ასოცირებული გულის იშემიური/სხვა კარდიალური დაავადებების გამო, ყოველწლიურად იკარგება 61,000 DALY („Disability-adjusted life year“); 45,000 DALY ხმაურით გამოწვეულ კოგნიტურ დარღვევებს უკავშირდება, 22,000 DALY - ტინიტუსს, ხოლო 903,000 DALY ხმაურთან ასოცირებული ძილის დარღვევების შედეგია. ასეთი ეფექტები, პირველ რიგში, 10 000,000 და მეტი მოსახლეობის მქონე მეგაპოლისების მაცხოვრებლებში ვლინდება. შედარებისთვის: მაღალი ეკონომიკის მქონე დასავლეთი ევროპის ქვეყნებში ხმაურთან ასოცირებული DALY გაცილებით აღემატება DALY-ს, რომელსაც ინდივიდში ტყვიის (100-900), ოზონის (30-140) და დიოქსინის (200-600) ზემოქმედება იწვევს (World Health Organization, 2011). განსაკუთრებით საგანგაშოა, რომ ხმაურის ზემოქმედებასთან დაკავშირებული ყველა ტიპის დარღვევები, არა მარტო ზრდასრულებში, არამედ ასევე მოზარდებში და ბავშვებშიც კი ვლინდება.

მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის მიმართ ერთ-ერთი განსაკუთრებით სენსიტიური ცენტრალური ნერვული სისტემაა. ცნობილია მრავალი უარყოფითი შედეგი, რომელსაც ის აღნიშნულ სისტემაში იწვევს. ასეთი ეფექტების კვლევა ინტენსიურად მიმდინარეობს, თუმცა ორგანიზმზე ხმაურის მოქმედების მექანიზმები სათანადოდ გაშუქებული მაინც არ არის. კერძოდ, თუ შედარებით კარგად შესწავლილია ხანგრძლივი ხმაურის შედეგები სმენითი სისტემის პერიფერიაზე (მაგალითად, შიდა ყურის სტრუქტურასა და ფუნქციაზე), მონაცემები ხმაურის ცენტრალური ეფექტების თაობაზე გაცილებით მცირერიცხოვანი და ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ამის ერთ-ერთი მიზეზია ის, რომ ხმაურის ეფექტები მრავალ ფაქტორზეა დამოკიდებული, მათ შორის, ინდივიდის ასაკზე, ფენოტიპსა და ფიზიოლოგიაზე, გარემოზე, რომელშიც ის ჩვეულებრივ იმყოფება, ხმაურის ტიპსა და ხანგრძლივობაზე და სხვ. (Basner et al., 2014; Prodi et al., 2019; Thomson 2019).

ფაქტორების ასეთი სიმრავლის გამო, ხშირად ძნელია ხმაურის კომპლექსურ ეფექტში თითოეული მათგანის როლის გამოხშირვა. ამასთანავე, აღსანიშნავია შემდეგი: მიუხედავად იმისა, რომ ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი, ძირითადად უარყოფითია (*განხილულია ქვევით*), რიგ შემთხვევებში ასეთი გავლენა დადებითიც კი შეიძლება იყოს. ასეთია მაგალითად, ინდივიდების რიგ კოგნიტურ ფუნქციებსა და ემოციურ სფეროზე მთის მდინარის, ზღვის, ოკეანის, წვიმის და სხვა ბუნებრივი წყაროების მიერ პროდუცირებული ხმაურის შედეგები (Jahncke et al., 2015). თუმცა, ორგანიზმის ფუნქციურ მდგომარეობაზე დამოკიდებულებით, შესაძლებელია ნეიტრალური ან პოზიტურად კი აღმოჩნდეს ხელოვნურად ინდუცირებული ქრონიკული ხმაურის ეფექტებიც, იმ შემთხვევებშიც კი, თუ ასეთი ხმაურის ზემოქმედება გამოხატულ დისკომფორტთან, სტრესთან ან სხვა არასასიამოვნო შეგრძნებებთან არის ასოცირებული (Monteiro et al., 2018). ავტორების აზრით, ასეთი განსხვავებული შედეგები, ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში ხმაურთან ასოცირებულ (თანდართულ) ფაქტორებს უნდა უკავშირდებოდეს, რომლებზეც თავის ტვინის სხვადასხვა დანაყოფები განსხვავებულად რეაგირებენ. მაგალითად, დოფამინის გამოყოფაზე დაფუძნებული სტოქასტიკური რეზონანსის კონცეფციის თანახმად, ზომიერი ხმაური (<40 dB) განსაკუთრებით პოზიტურად ჰიპოდოფამინერგულ მდგომარეობაში მყოფ ინდივიდებზე მოქმედებს (Jahncke et al. 2015; Rausch et al., 2014). ხმაურის დადებითი ეფექტები აღწერილია ასევე ყურადღების დეფიციტის მქონე ჰიპერაქტიურ ბავშვებსა (Attention Deficit Hyperactivity Disorders) და საშუალო მიღწევების მქონე სკოლის მოსწავლეებში, თუმცა იგივე ზემოქმედება მაღალი მიღწევების მქონე მოსწავლეებზე ხშირად დამორგუნველად მოქმედებს. ამ შემთხვევაშიც, ხმაურის დადებით ეფექტს მის დოფამინზე მოქმედებას უკავშირებენ. ასეთი შედეგების საფუძველზე გამოითქვა მოსაზრება, რომ ზომიერი ხმაური დოფამინის დონეზე დადებით ეფექტს ახდენს, რაც კოგნიტური ფუნქციების გაუმჯობესებაში ვლინდება (Angwin et al., 2020). ამიტომ ხმაურის მიმართ განსაკუთრებით მაღალსენსიტიურ თავის ტვინის სტრუქტურებს

შორის, მეზენცევალონის დოფამინის შემცველ უბნებს ასახელებენ (Helps et al., 2014; Perelmuter et al., 2019; Valdes-Baizabal et al., 2020; Wu et al., 2020).

ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის უარყოფითი ეფექტები.

როგორც აღინიშნა, ორგანიზმზე ხმაურის შედეგები, მათ შორის, უარყოფითი ეფექტები, მთელ რიგ ფაქტორებზეა დამოკიდებული (ინდივიდის ასაკი, მისი ფიზიოლოგიური და ფუნქციური მდგომარეობა, ცხოვრების წირი, ხმაურის ტიპი, ექსპოზიციის დრო და სხვ.). ასეთ ეფექტებს შორის არის სმენის სისტემის განვითარებასა და ფუნქციის მოშლასთან დაკავშირებული დაავადებები, პერიფერიული ნერვული სისტემის მოშლილობები, ნეიროენდოკრინული და კარდიოვასკულარული დარღვევები, ძილის სტრუქტურის მოშლა, კოგნიტური და ემოციური დეფიციტი, რიგი ნევროლოგიური და/ან ნეიროფსიქიატრიული სიმპტომები (Cui et al., 2018; World Health Organization, Deafness and Hearing Loss, 2021). ასეთი დარღვევების ანალიზიდან ვლინდება, რომ ხმაურის უარყოფითი ეფექტების განვითარებაში, როგორც კლასიკური სმენითი ქერქული და ქერქვეშა სტრუქტურები, ასევე თავის ტვინის მთელი რიგი „არასმენითი“ უბნები მონაწილეობენ (Kim et al., 2017; Frenzilli et al., 2014, 2017). კერძოდ, ყოველ ასეთ უბანში შესაძლებელია აღინიშნოს ფუნქციური ორგანიზაციის ჩამორჩენა, აპოპტოზი, უჯრედული სიგნალიზაციის და რეცეპტორების ფუნქციების ცვლილებები და რიგი სხვა ბიოქიმიური, მოლეკულური და მეტაბოლური მოდიფიკაციები (Cui et al., 2013; Lauer and Schrode 2017). ამასთანავე, ხმაურის ზღურბლი, რომელსაც ასეთი დეფექტის/დეფექტების გამოწვევა შეუძლია, სხვადასხვა ინდივიდებში განსხვავებული შეიძლება იყოს. მაგალითად, რიგ შემთხვევებში, ქრონიკულ ხმაურს, რომლის ინტენსივობა 60 dBA-ზე ნაკლებია (უსაფრთხოების პირობით ზღურბლს არ აღემატება), დეპრესიის სიმპტომების გამოწვევა შეუძლია, თუმცა ასეთი ეფექტი უნივერსალური არ არის (Orban, 2016).

ასევე: ზოგიერთ ინდივიდში ნეგატიურ შედეგთან, კერძოდ, პათოლოგიურ სიმსუქნესთან შეიძლება ასოცირდებოდეს ავტომობილების/სარკინიგზო ტრეფიკით გამოწვეული 60 dBA-ს ან მეტი ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედება, თუმცა ასეთ ეფექტში გარკვეული წილი სხვა, თანდართულ ფაქტორებსაც ეკუთვნის (Christensen et al., 2016). აღსანიშნავია ასევე შედეგებით ძველი მონაცემები, რომელთა თანახმად, რომ მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაური (100 dBA) დნმ-ის დარღვევებთან ასოცირებულ, მიოკარდიუმის ულტრასტრუქტურულ დაზიანებას იწვევს (Lenzi et al., 2003). ანალოგიური ზემოქმედების შემთხვევაში, დნმ-ის დარღვევა ვირთაგვების თირკმელზედა ჯირკვალშიც ვლინდება (Frenzilli et al., 2004). თირკმელზედა ჯირკვლის ასეთ დეფექტებს ხმაურის შედეგად თავის ტვინის დარღვეული ცირკულაციით განპირობებულ სიმფატიკური ინერვაციის ცვლილებებს უკავშირებენ (Lenzi et al., 2003; Christensen et al., 2016; Hjortebjerg et al., 2016). თავის მხრივ, უდავოა, რომ შიდა ორგანოებზე მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ნეგატიური მოქმედება ნეიროენდოკრინული ფუნქციების რეგულაციაში მონაწილე თავის ტვინის უბნების ჩართულობას უნდა უკავშირდებოდეს, რაც ბუნებრივი კარიბჭის, შიდა ყურის გავლით უნდა მოხდეს. აღსანიშნავია ასევე, რომ მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაურით გამოწვეული რიგი ნეიროფსიქიატრიული ეფექტები, მაგალითად, შფოთვა და ემოციური სტრესი (Rabat, 2007), ჰიპოთალამო-ჰიპოფიზის ღერძის (სტრეს-ღერძის) აქტივაციასთან ასოცირდებიან, რაც სტრესის განვითარების მანიშნებელია (Lenzi, 2003; Christensen et al., 2016). ცნობილია ასევე, რომ ადრეული ასაკის ბავშვებში საავტომობილო/სარკინიგზო მოძრაობით გამოწვეული ხმაურის ნეგატიური ეფექტები სხვადასხვა სახის ფსიქიატრიულ სიმპტომებში, მათ შორის, ჰიპერაქტიურობასა და ყურადღების დეფიციტში ვლინდებიან (Hjortebjerg et al., 2016). თავის მხრივ, ყურადღების დეფიციტი ერთ-ერთი ნევროლოგიური სინდრომის - ყურადღების დეფიციტთან ასოცირებული ჰიპერაქტიული დარღვევის (ADHD - attention deficit hyperactivity disorder) საწყის ეტაპად განიხილება. ცნობილია ასევე ის მნიშვნელოვანი დარღვევები, რომელსაც მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური ძილ-ღვიძილის

ციკლში იწვევს (World Health Organization, 2021). ასეთი დარღვევების განვითარებას პათოლოგიურ პროცესში თავის ტვინის რიგი არქაული უბნების, მაგალითად, რეტიკულური ფორმაციის ჩართულობას უკავშირებენ. ამგვარად, რიგ შემთხვევებში მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური განიხილება, როგორც სტრესორი, რომელსაც, როგორც ავტონომიური, ასევე არქაული ქცევითი პასუხების გამოწვევა შეუძლია. თუმცა, ასეთ შემთხვევებში, სტრეს-ლერძის აქტივაციის დონის განსაზღვრაა აუცილებელი.

მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტები „არაკლასიკურ სმენით“ სტრუქტურებზე.

როგორც აღინიშნა, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის უარყოფითი შედეგები, სმენითი სისტემის კომპონენტების გარდა, თავის ტვინის მთელ რიგ „არასმენით“ უბნებშიც ვლინდებიან. ზევით უკვე აღინიშნა ასეთი ფუნქციური დანაყოფები: შუა ტვინის დოფამინერგული სტრუქტურები და რეტიკულური ფორმაცია. თუმცა არანაკლებ მნიშვნელოვანია ხმაურის მოქმედება თავის ტვინის ისეთ „არასმენით“ კომპონენტებზე, რომლებიც სმენის სისტემის კლასიკურ დანაყოფებთან ერთად, სმენითი ინფორმაციის გადაცემასა და გადამუშავებაში უშუალოდ არიან ჩართული. ასეთ კომპონენტებს შორის, განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ლიმბურ წარმონაქმნებს - ჰიპოკამპს და ნუშისებრ სხეულს ანიჭებენ. მართალია, არც ერთი მათგანი სმენითი ინფორმაციის გადაცემის კლასიკურ გზას არ განეკუთვნება, მაგრამ ასეთი ინფორმაციის აღქმაში ჰიპოკამპი და ნუშისებრი სხეული იმდენად აქტიურად არიან ჩართული, რომ ორივეს ხშირად „არაკლასიკურ სმენით“ სტრუქტურებადაც კი მოიხსენიებენ (Busceti et al., 2015; Kim et al. 2017; Le Prell and Clavier 2017; Frenzilli et al., 2017). კარგად ცნობილია, რომ ქრონიკული ხმაური ორივე წარმონაქმნის მათ განვითარებასა და ფუნქციაზე მოქმედებს, იწვევს აპოპტოზს (Saljo et al., 2002; Cui et al., 2013; Kim et al., 2013), ტაუ-ფოსფორილაციისა (Cui et al., 2012, 2013;

Cheng et al., 2016) და რიგი სხვა მოლეკულური პროცესების ცვლილებებს. თავის მხრივ, ასეთი მოლეკულური ცვლილებები შესაძლებელია მეტყველების, მეხსიერების და სხვა კოგნიტური ფუნქციებისა და ემოციების დარღვევებში/მოდიფიკაციებში გამოვლინდეს. აღსანიშნავია ისიც, რომ მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედებასთან ასოცირებულ კოგნიტურ დარღვევებს, პირველ რიგში, სწორედ ჰიპოკამპის ჩართულობას უკავშირებენ. ზოგიერთი ნეირომცნიერი ხმაურის მიმართ ჰიპოკამპის ასეთ მაღალ მგრძობელობას ნაწილობრივ მასსა და რეტიკულურ ფორმაციას შორის არსებულ, კარგად განვითარებული ფუნქციური ურთიერთობებით ხსნის (Fornai et al. 2011; Ruffoli et al., 2011). შესაძლებელია, სწორედ ასეთი ურთიერთობებები ერთ-ერთი მიზეზია იმისა, რომ ხმაურის ეფექტების განხილვისას, „არაკლასიკურ სმენით“ სტრუქტურებს შორის, უპირატესობას ჰიპოკამპის შესწავლას ანიჭებენ. თუმცა არსებობს მეორე ვარაუდიც, რომლის თანახმად, ხმაურთან მიმართებაში ჰიპოკამპის მიერ ასეთი განსაკუთრებული ინტერესი უფრო ინტუიციურია და იმ შთამბეჭდავ როლს უკავშირდება, რომელსაც აღნიშნული ლიმბური უბანი თავის ტვინის სხვადასხვა ფუნქციებში ასრულებს.

აღნიშნული სტრუქტურების გარდა, მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაური გავლენას ისეთ „არასმენით“ სტრუქტურებზეც ახდენს, როგორცაა ნათხემი და ზოლიანი სხეული. ასეთი გავლენა ნათხემით და ზოლიანი სხეულით კონტროლირებადი ქცევის ცვლილებებში ვლინდება (Cheng et al., 2016; Zhang et al., 2018).

მაგრამ მიუხედავად იმისა, რომ მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაურზე ცენტრალური ნერვული სისტემის მთელი რიგი დანაყოფები რეაგირებენ, ელექტროფიზიოლოგიური, მოლეკულური, ნეიროანატომიური და ნეიროიმიჯინგის კვლევების დიდ ნაწილში, ძირითადად, მაინც კლასიკური სმენითი სისტემის ცვლილებებია აღწერილი. ამგვარად, *სმენითი ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართულ, თავის ტვინის არაკლასიკურ, „სმენით“ სტრუქტურებზე ქრონიკული თეთრი ხმაურის ზეგავლენის შესწავლა კვლავაც უმნიშვნელოვანესი და აქტუალურია.*

1.2 მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართული თავის ტვინის უბნების ნატიფ აღნაგობაზე

ზევით აღინიშნა, რომ ცენტრალური ნერვული სისტემის სტრუქტურებიდან მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტები განსაკუთრებით კარგად სმენითი სისტემის კლასიკურ კომპონენტებშია შესწავლილი. მიუხედავად ამისა, მთელი რიგი გაუმუქებული საკითხები ასეთი კომპონენტების მიმართებაშიც არსებობს. კერძოდ, ერთის მხრივ, მაღალრეზოლუციური მიკროსკოპის, მეორე მხრივ კი, ნანომედიცინის მძლავრ განვითარებასთან ერთად, უმნიშვნელოვანესი ხდება იმ ცვლილებების გამოვლენა, რომლებსაც მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაური თავის ტვინის სმენითი სისტემის სხვადასხვა წარმონაქმნების უნატიფეს აღნაგობაში იწვევს. ამასთანავე, თვისობრივი ცვლილებების აღწერის გარდა, განსაკუთრებით მაღალი ინფორმაციულია სინაფსების სტრუქტურული კომპონენტების გაზომვადი პარამეტრების (აქტიური ზონის სიგრძე, სინაფსური პრეტერმინალების ფართობი და რაოდენობა, სინაფსური ვეზიკულების ზომა და ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში მათი გადანაწილება, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა და ფართობი და სხვ.) პოტენციური ალტერაციების გამოვლენა. ასეთი ალტერაციების მიმართ, ინტერესი განპირობებულია შემდეგით: ნებისმიერი მათგანი ნეიროტრანსმისიასა და შესაბამის ნეირონულ ქსელებში განვითარებულ მოდიფიკაციებზე მიუთითებს. ასეთი მიდგომა კი, მაღალი ინფორმაციულ ელექტრონულ-მიკროსკოპულ კვლევას და მორფომეტრიულ ანალიზს საჭიროებს. კერძოდ, ელექტრონული მიკროსკოპის გამოყენების აუცილებლობაზე მთელი რიგი უახლესი ლიტერატურული მონაცემები მეტყველებენ, რომელთა თანახმად, გარკვეული პათოლოგიური/ფიზიოლოგიური ზემოქმედების სტრუქტურული ეფექტები ოპტიკური მიკროსკოპის დონეზე შესაძლებელია მხოლოდ ნაწილობრივ ან სულ არ გამოვლინდეს; ამასთანავე, ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპით ნატიფი სტრუქტურული ცვლილებების გაცილებით სრულყოფილი სურათის მიღებაა

შესაძლებელი. აღსანიშნავია, რომ ერთეული მონაცემების თანახმად, ზემოთქმული მართებული ქრონიკული თეთრი ხმაურის მიმართებაშიც აღმოჩნდა. კერძოდ, ნაჩვენები იქნა, რომ დაბალი ინტენსივობის აფეთქება თავის თავის ტვინში გამოხატულ ულტრასტრუქტურულ ცვლილებებს იწვევს, თუმცა სინათლის მიკროსკოპის დონეზე სტრუქტურული პათოლოგიები არ ვლინდება (Song et al., 2018). ანალოგიურად: მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ზემოქმედების შედეგად, თავის კოქლეას სინაფსებში ულტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები ვითარდება, სინათლის მიკროსკოპის დონეზე კი, კოქლეას აღნაგობა თითქმის შენარჩუნებულია (Shi et al., 2015). თუმცა, როგორც აღინიშნა, გარკვეული პათოლოგიებისთვის დამახასიათებელი უნატიფესი სტრუქტურული ცვლილებების ცოდნა უმნიშვნელოვანესია არა მარტო ასეთი პათოლოგიების მექანიზმების გასაშუქებლად, არამედ ნანომედიცინის თვალსაზრისითაც. კერძოდ, უეჭვოა, რომ სხვადასხვა დაავადებების ნანოდონეზე წარმატებული მკურნალობის აუცილებელი პირობა, არა მარტო გარკვეული დაავადებისთვის დამახასიათებელი მოლეკულური ცვლილებების ღრმა ცოდნაა, არამედ ასევე თავის ტვინის სპეციფიურ უბნებში განვითარებული, უნატიფესი სტრუქტურული ალტერაციების გათვალისწინება (Mao et al., 2021; Kurabi et al., 2017).

1.2.1. ელექტრონული მიკროსკოპია - თავის ტვინის პრესინაფსური არქიტექტონიკა

კარგად ცნობილია, რომ მაღალრეზოლუციური ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიის გამოყენებით, შესაძლებელია არა მარტო სხვადასხვა დანაყოფების სტრუქტურული კომპონენტების (ნეირონის, გლიას, სინაფსების და სხვა უჯრედშორისი კონტაქტების, უჯრედშორისი და კაპილარული სივრცის) ნანოაღნაგობის აღწერა, არამედ ასევე ამ კომპონენტების სხვადასხვა პარამეტრების რაოდენობრივი ანალიზი (ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრია). კერძოდ,

სხვადასხვა ზემოქმედებების დროს, რაოდენობრივი ცვლილებები თავის ტვინის გარკვეული უბნების სინაფსების ისეთ სტრუქტურულ პარამეტრებს შეიძლება შეეხოს, როგორცაა პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი და რაოდენობა, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, ფართობი და მოცულობა, აქტიური ზონის სიგრძე, სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობა, ზომა და ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში გადანაწილება, პოროსომული კომპლექსის ძირითადი მორფოლოგიური მახასიათებლები - დიამეტრი და სიღრმე და სხვ. პრესინაფსური არქიტექტონიკის ასეთი ცვლილებები ნეიროტრანსმისიაში განვითარებულ ალტერაციებს უნდა ასახავდნენ.

1.2.1.1. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - სინაფსური ვეზიკულები

სინაფსის ერთ-ერთი თვლადი პარამეტრი, რომელზეც გარკვეული პათოლოგიური ან ფიზიოლოგიური ზემოქმედება შეიძლება აისახოს, სინაფსურ პრეტერმინალებში არსებული სინაფსური ვეზიკულების სტრუქტურული მახასიათებლებია (რაოდენობა, ზომა, მოცულობა, სხვადასხვა ფუნქციურ ავზებში მათი გადანაწილება, სხვ.). უდავოა, რომ ვეზიკულების მახასიათებლების ნებისმიერი ცვლილება ნეიროტრანსმიტერების სინთეზსა და/ან უშუალოდ ნეიროტრანსმისიის პროცესში განვითარებულ ალტერაციებს უნდა ასახავდეს (Doussau et al. 2017; Kaeser and Regehr 2017; Santuy et al. 2018). ამგვარად, სინაფსის ფუნქციურ მდგომარეობაზე უმნიშვნელოვანეს ინფორმაციას სწორედ სინაფსური ვეზიკულები იძლევიან. ნეიროტრანსმისიის პროცესში, ტრანსმისიტერის გამოყოფის მიზნით, სინაფსური ვეზიკულები პრესინაფსურ მემბრანას უშუალოდ უკავშირდებიან, ამგვარად, ხდება პრესინაფსურ მემბრანასთან მათი შეპირაპირება. ამ დროს ვეზიკულების სტრუქტურა სრულად დაცულია. ნეირონულ ქსელებში ინფორმაციული ნაკადის ინიციაციაცია/ნეიროტრანსმისიის ინიციაცია სწორედ პრესინაფსური მემბრანასთან ვეზიკულების უშუალო მიახლოებას უკავშირდება. თავის მხრივ, ვეზიკულების

პრესინაფსური მემბრანისკენ გადაადგილება და მასთან ნაწილობრივი შერწყმა/შეპირაპირება რთული მოლეკულური პროცესების შედეგია.

სინაფსური ვეზიკულების პრესინაფსური მემბრანის მიმართულებით ტრეფიკთან დაკავშირებით ანუ ნეიროტრანსისიის უშულო პროცესის დაწყებასთან დაკავშირებით, გასათვალისწინებელია შემდეგი: პრესინაფსურ ტერმინალში ვეზიკულები ფუნქციურად განსხვავებულ კლასტერებში არიან გადანაწილებული. სტიმულზე სპასუხოდ სხვადასხვა კლასტერების ვეზიკულები განსხვავებულ მობილიზაციას და ნეიროტრანსმიტერის გამოყოფისადმი განსხვავებულ მზადყოფნას ავლენენ (Alabi and Tsien 2012; Denker and Rizolli 2010; Rizolli and Betz 2005). სინაფსური ვეზიკულების ფუნქციურ კლასტერებში გადანაწილების რამოდენიმე კლასიფიკაციაა ცნობილი. ყველაზე გავრცელებულია კლასიფიკაცია ვეზიკულების სამ ძირითად ფუნქციურ კლასტერებში გაერთიანებას ითვალისწინებს. ერთ-ერთი ასეთი კლასტერი - readily releasable pool, RRP - ტრანსმიტერის ადვილად გამომყოფ ანუ აქტიურ ვეზიკულებს შეიცავს. მის შემადგენლობაში მეტწილად მხოლოდ 1-2 ვეზიკულაა. პრესინაფსური მემბრანისგან ისინი 1-60 ნმ-ით არიან დაშორებული. როგორც ე.წ. „აქტიური“ ვეზიკულები, ტრანსმიტერის გამოსაყოფად ისინი განსაკუთრებულ მზადყოფნას ავლენენ. მინიმალური სტიმულაციის შემთხვევაშიც კი, ტრანსმიტერის გამოყოფის მიზნით, ისინი დაუყოვნებლივ ერწყმიან პრესინაფსურ მემბრანას. მეორე კლასტერში - recycling pool, RP- ში შემავალი ვეზიკულები სინაფსურ პრეტერმინალში არსებული ვეზიკულების საერთო რაოდენობის 10-20%-ს შეადგენენ. სინაფსური მემბრანისგან ისინი 60-200 ნმ-ით არიან დაშორებული. აღნიშნული კლასტერის შევსება სტიმულაციის შედეგად პირველი კლასტერის ამოფიტვის პარალელურად ხდება. ერთ-ერთი მოსაზრების თანახმად, მეორე კლასტერს დიდ ნაწილს ის ვეზიკულები შეადგენენ, რომლებიც პირველი კლასტერის ვეზიკულების ამოფიტვის შემდეგ, გადაადგილებას პრესინაფსური მემბრანისკენ, კერძოდ, პირველი კლასტერისკენ - RRP-კენ იწყებენ. თუმცა არსებობს მეორე მოსაზრებაც, რომლის თანახმად, აღნიშნულ კლასტერში მეტწილად თუ არა სრულად, ის ვეზიკულებია,

რომლებმაც უკვე გამოჰყვეს შიგთავსი და მზად არიან ნეიროტრანსმიტერის (ნეიროტრანსპორტიორების საშუალებით) ახალი პორციის მისაღებად. დანარჩენი ვეზიკულები ე.წ. სარეზერვო კლასტერში - reserve pool, ResP-ში არიან გაერთიანებული. პრესინაფსური მემბრანისგან ასეთი ვეზიკულები >200 ნმ-ით არიან დაშორებული. ამ კლასტერის ვეზიკულების მობილიზაცია მხოლოდ მაღალი სიხშირის სტიმულაციის შემთხვევაში ხდება (Rizzoli and Betz, 2005). თუმცა აღსანიშნავია ისიც, რომ ზოგიერთი ნეირომეცნიერი მესამე კლასტერის არსებობას საერთოდ არ აღიარებს, მისი გაცილებით მცირე ფუნქციური მნიშვნელობის გამო. ასეთ შემთხვევებში რეციკლირების და სარეზერვო კლასტერებში გაერთიანებულ სინაფსურ ვეზიკულებს საერთო სახელწოდების - ResP-ის ქვეშ განიხილავენ (Orenbah et al., 2012; Pulido et al., 2021).

სინაფსური ვეზიკულების კლასტერების შექმნაში, სინაფსის აქტიური ზონისკენ ვეზიკულების გადაადგილებაში, ნეიროტრანსმიტერის სინქრონულ გამოყოფაში და ნეიროტრანსმისიასთან დაკავშირებულ სხვა პროცესებში განსაკუთრებულ მნიშვნელობას სინაფსინების სხვადასხვა იზოფორმებს მიაკუთვნებენ. კერძოდ, ცნობილია, რომ ყოველი აღნასეთი პროცესი სინაფსინების ფოსფორილაცია/დეფოსფორილაციის ციკლით რეგულირდება. თავის მხრივ, ვეზიკულებთან დაკავშირებული ნებისმიერი პროცესის დაწვრილებითი კვლევა, ისევე როგორც სინაფსური ვეზიკულების სტრუქტურული და მოლეკულური ჰეტეროგენურობის მიზეზის გამოვლენა, სინაფტოლოგიის ერთ-ერთ წამყვან მიმართულებად განიხილება. კერძოდ, უმნიშვნელოვანესია (1) სინაფსური ვეზიკულების სტრუქტურას, ლოკალიზაციასა და ფიზიოლოგიას შორის ზუსტი კავშირის დადგენა და (2) ვეზიკულების კლასტერებს, სინაფსურ პლასტიურობას და სინაფსების ძალას შორის დამოკიდებულების გამოვლენა (Denker and Rizzoli, 2010; Rizzoli and Betz, 2005).

რიგი მონაცემების თანახმად, პრესინაფსურ მემბრანასთან უშუალოდ შერწყმამდე სინაფსური ვეზიკულები იჯირჯვებიან. შესაბამისად, გაჩნდა მოსაზრება, რომ ვეზიკულების გაჯირჯვება ნეიროტრანსმიტერის გამოყოფის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს (Budzinski et al., 2009; Kelly et al., 2004; Hackett and Ueda, 2015). ამასთან დაკავშირებით, აღსანიშნავია ფლუორესცენტული კორელაციური სპექტროსკოპიის და კრიოგენული ელექტრონული მიკროსკოპიის კვლევები, რომელთა თანახმად სინაფსური ვეზიკულები, გლუტამატიტ შევსების შემდეგ, ზომაში რევერსიულად იზრდებიან (Shin et al., 2010; Budzinski et al., 2009; Kim et al., 2017), რაც მათი მოცულობის და ზედაპირის ფართობის ზრდასთან ერთად ხდება (Shin et al., 2010). თავის მხრივ, ნეიროტრანსმიტერით (ან იონების და წყლის ტრანსპორტიორებით) დატვირთვის შემდეგ, ვეზიკულების ზომების და სხვა სტრუქტურული მახასიათებლების ცვლილებები მათ ფართო მოლეკულურ ალტერაციებთან უნდა იყოს ასოცირებული. მონაცემების კიდევ ერთი ჯგუფის თანახმად, სინაფსური ვეზიკულების ზომების მატება სინაფსური პრეტერმინალების სტიმულაციასთან არის დაკავშირებული. ამასთანავე სტიმულაციაზე დამოკიდებულებით, იცვლება არა მარტო „ტრეფიკის მდგომარეობაში“ მყოფი სინაფსური ვეზიკულების ზომა და რაოდენობა, არამედ ასევე, სინაფსური ვეზიკულების სხვადასხვა კლასტერებში არსებული ვეზიკულების რიცხვი (Budzinski et al., 2009; Hackett and Ueda, 2015; Hori 2014). ამგვარად, სტიმულაცია მნიშვნელოვნად ცვლის სინაფსური ვეზიკულების სხვადასხვა მახასიათებლებს. ექსპერიმენტების დაწყებამდე, ჩვენი ერთ-ერთი ვარაუდი იყო, რომ მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედება სინაფსური ვეზიკულების ზომასა და გადანაწილებაშიც უნდა გამოვლინდეს.

წარმოდგენილი კვლევის ერთ-ერთი ამოცანა ასეთი დაშვების შემოწმება იყო.

1.2.1.2. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - მიტოქონდრიები.

პრესინაფსური ტერმინალების არანაკლებ მნიშვნელოვანი კომპონენტი პრესინაფსური მიტოქონდრიებია. პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფუნქციური და სტრუქტურული ალტერაციები მრავალი ნევროლოგიური მდგომარეობების ვლინდება (Briones et al, 2005; Kim et al., 2020; Lobzhanidze et al., 2020). ფუნქციიდან გამომდინარე, ასეთი ალტერაციები სინაფსურ პრეტერმინალებში მიმდინარე ენერგეტიკული პროცესების ცვლილებებს უნდა ასახავდნენ. ამგვარად, პრესინაფსური მიტოქონდრიების სტრუქტურული მახასიათებლები ნეიროტრანსმისიის ენერგეტიკაზე მნიშვნელოვანი ინფორმაციის მომცემია. თუმცა ასევე აღსანიშნავია პრესინაფსური მიტოქონდრიების უმნიშვნელოვანესი როლი პრესინაფსური Ca^{2+} -ის ბუფერირებაში და, შესაბამისად, ხანმოკლე ნეიროპლასტიურობაში. ამიტომ სინაფსური პლასტიურობის მეტაბოლურ კორელატად სწორედ მიტოქონდრიების რაოდენობრივი ცვლილებები განიცილება. ამასთან დაკავშირებით მრავალი შრომის მოყვანაა შესაძლებელი. მაგალითად, ვისტარის ხაზის მამრი ზრდასრული ვირთაგვების ჰიპოკამპის ფოკალური იშემიის შემთხვევაში, იშემიური კერის მეზობელ უბანში, კერძოდ, დაკბილული ფასციის გრანულარული უჯრედების სინაფსურ პრეტერმინალებში მიტოქონდრიების რიცხვის სარწმუნო მატებაა აღწერილი, თუმცა არ იცვლება მათი ზომა. ანალოგიური ცვლილებებია ქვევითი თრეინინგის დროს, რაც მიუთითებს, რომ იშემიური კერის მეზობელ უბნებში თრეინინგსა და სინაფსურ პლასტიურობას შორის პირდაპირი კავშირი არსებობს (Yang et al., 2018). კიდევ ერთ კვლევაში, ჰიპოკამპის იშემიის დროს, იშემიური კერის მეზობელ უბნებში ნეიროგენეზთან და ნეიროპროტექციასთან ასოცირებული, სინაფსების რემოდელირებაა აღწერილი, რაც სინაფსების სხვა ცვლილებებთან ერთად (ალტერაციები აქტიური ზონის რაოდენობრივ პარამეტრებში, რეცეპტორების ტრეფიკი და სხვ.), პრესინაფსური მიტოქონდრიების ალტერაციებსაც გულისხმობს. ანალოგიურად: ხანგრძლივი პოტენციაციის გამომწვევ სტიმულაციაზე საპასუხოდ, ვირთაგვას ჰიპოკამპის ველებში პრესინაფსური მიტოქონდრიების თვისობრივი ცვლილებები - კრისტების გაფართოება/გაჯირჯვება გამოვლინდა, რაც

ენერჯის გაზრდილ მოთხოვნაზე მიაწვდის. ამასთანავე აღსანიშნავია, რომ სწორედ ასეთი ტიპის ტერმინალებში სინაფსური ვეზიკულების დეკრემენტი განსაკუთრებით გამოხატული იყო (Smith et al., 2016). ამიტომ გამოითქვა მოსაზრება, რომ პრესინაფსურ მემბრანასთან სინაფსური ვეზიკულების მობილიზაციისთვის მიტოქონდრიების სიახლოე აუცილებელია.

სინაფსის აქტივობაზე დამოკიდებულებით, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ცვლილებები კლასიკური სმენითი სისტემის კომპონენტშიც, კერძოდ, ჰედის კალიქსშია აღწერილი. ცნობილია, რომ კალიქსის საშუალებით კოქლეას ანტეროვენტრალური ბირთვის ბუჩქის ტიპის გლობულური უჯრედები ტრაპეციოიდული სხეულის მედიალური ბირთვის ძირითად ნეირონებს უკავშირდებიან. აღწერილია კალიქსის ტერმინალების მორფოლოგიური ჰეტეროგენურობა, რაც მიტოქონდრიების ჰეტეროგენურობასაც (რაოდენობა, ზომა, სხვა მახასიათებლები) გულისხმობს. თავის მხრივ, კალიქსის მიტოქონდრიების მრავალგვარობა ნეიროტრანსმისის პროცესზე და სინაფსურ პლასტიურობაზე ვლინდება. აღნიშნულ ფენომენს კალციუმის ბუფერირებაში მიტოქონდრიების როლს უკავშირებენ (Thomas et al., 2019).

ამასთანავე, დიდი ხანი არ იყო ცნობილი, თუ როგორ ახდენენ პრესინაფსური მიტოქონდრიები სმენის ინფორმაციის გადაცემის სხვადასხვა სტადიებზე სინაფსების ენერგეტიკული მოთხოვნების დაკმაყოფილებას. მხოლოდ უკანასკნელ წლებში, ელექტრონული მიკროსკოპიისთვის სერიული ანათლების რეკონსტრუქციის შედეგად ნათელი გახდა, რომ მომწიფებასთან ერთად მიტოქონდრიების მოცულობა სარწმუნოდ იზრდება. მიტოქონდრიების გაზრდილი მოცულობა მაღალფუნქციონირებად სინაფსებშიც არის აღწერილი (Thomas et al., 2019). ამის საწინააღმდეგოდ, პრესინაფსური მიტოქონდრიების მოცულობის შემცირება გამოვლინდა ფუნქციურად დასუსტებულ ნერვ-კუნთოვან სინაფსებში - მოტორული ნეირონების აუტოსომური რეცესიული დეგენერაციული დაავადების, სპინალური

კუნთოვანი ატროფიის დროს. ასეთი დაავადება, რომელიც განსაკუთრებით ხშირია ბავშვებში, კუნთების სისუსტითა და კიდურებისა და ხერხემლის კუნთების ატროფიით ხასიათდება (Lopes-Mandaneza et al., 2021). არსებობს ასევე ცოცხალ უჯრედებზე მიღებული ერთეული მონაცემები, რომელთა თანახმად პრესინაფსური კალციუმის სიგნალები და, შესაბამისად, ნეირონული ტრანსმისია და ნეიროპლასტიურობა პრესინაფსური მიტოქონდრიებით აფექტირდება. ამასთანავე, ყურადსაღებია პრესინაფსური მიტოქონდრიების მდებარეობა სინაფსის აქტიურ ზონასთან მიმართებაში (Vaccaro et al., 2017). კერძოდ, აღმოჩნდა, რომ პრესინაფსურ ტერმინალებში კალციუმის სიგნალები და ნეიროტრანსმიტერის გამოყოფა განსაკუთრებით მაშინ ვლინდება, როდესაც მიტოქონდრიები პრესინაფსურ მემბრანის უშუალო სიახლოეს არიან კონცენტრირებული. მაგალითად, ნაჩვენებია იქნა, რომ სინაფსური მიტოქონდრიების Miro1-მედიტირებული და აქტივობა-დამოკიდებული რეპოზიცია პრესინაფსური კალციუმის ალტერაციებთან უშუალოდ ასოცირდება. შესაბამისად, სულ უფრო მკვიდრდება შეხედულება, რომ სინაფსის აქტივობის ცვლილებებთან ერთად, იცვლება პრესინაფსური მიტოქონდრიების განლაგებაც. ამგვარად, ნეირონის აქტივობის ზრდასთან ერთად, მნიშვნელოვნად იზრდება პრესინაფსური მიტოქონდრიების როლი, რაც ჰომეოსტაზური პლასტიურობის შემთხვევაში, სინაფსური სიგნალების მასშტაბირებაში ვლინდება.

1.2.1.3. პრესინაფსური არქიტექტონიკა - ნეირონული პოროსომული კომპლექსი

კარგად ცნობილია, რომ ნეიროტრანსმისიის პროცესის უშუალო ინიციატია, შიგთავსის გამოყოფის მიზნით, სინაფსური ვეზიკულების პრესინაფსურ მემბრანასთან უშუალო შეპირაპირებას და ხშირ შემთხვევებში “kiss-and-run” მექანიზმის ამოქმედებას გულისხმობს. უკანასკნელი ორი დეკადის კვლევებით დადგინდა, რომ ძირითადად ეს უნივერსალური სეკრეტორული მანქანის, პოროსომას საშუალებით ხდება. პოროსომა ყოველი სეკრეტორული უჯრედის მემბრანაზე

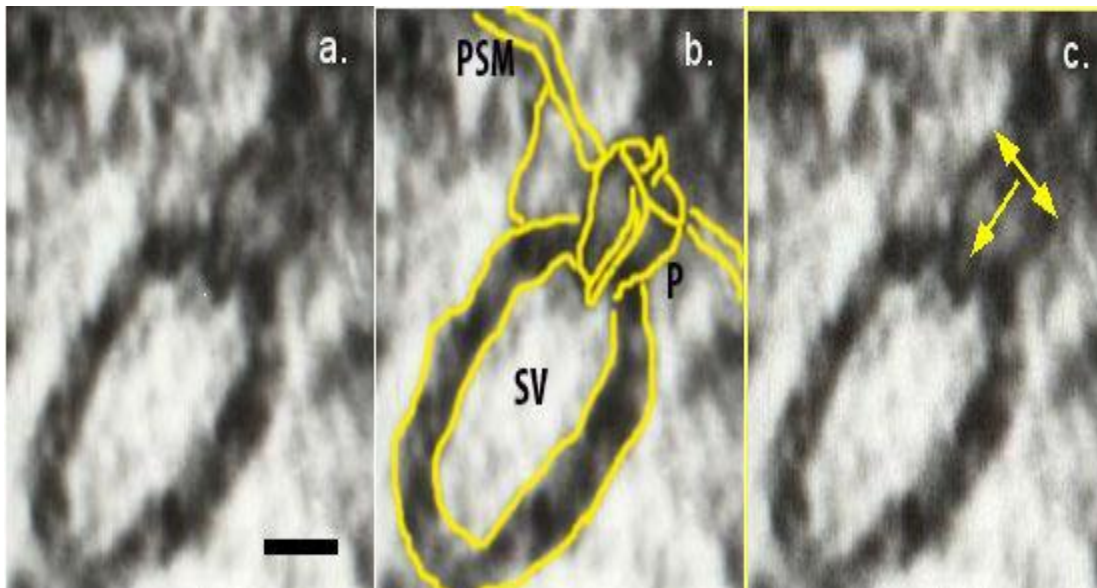
არსებული თასის ფორმის, ნანოზომის ლიპოპროტეინული სტრუქტურა (Cho et al., 2002, 2004, 2007, 2009, 2010; Drescher et al., 2011; Japaridze et al., 2012; Schneider et al., 1997; Siskou et al., 2007). სეკრეციის/ნეიროტრანსმისის პროცესი, ძირითადად სეკრეტორული/სინაფსური ვეზიკულების სწორედ პოროსომას ფუძესთან შეპირაპირებით იწყება (Cho et al., 2004; Jena, 2012; Zhvania and Pochkhidze, 2017).

მართალია, ყველა ტიპის სეკრეტორულ უჯრედებში პოროსომას მსგავსი სტრუქტურული და მოლეკულური აღნაგობა გააჩნია, მაგრამ უჯრედის ტიპზე დამოკიდებულებით, პოროსომას ზომები ხშირად განსხვავებულია. ასეთ განსხვავებას სხვადასხვა ტიპის სეკრეტორულ უჯრედებში უნიკალური სეკრეტის არსებობა, სეკრეტის მოცულობა, სეკრეტის გამოყოფის სიჩქარე, სეკრეტორული ვეზიკულების ზომები, უჯრედის ფიზიოლოგიური მდგომარეობა და შესაძლებელია სხვა დამატებითი ფაქტორი/ფაქტორები განაპირობებენ (Anderson, 2014, 2015; Cho et al., 2004; Jena, 2012). კერძოდ, ელექტრონულ-მიკროსკოპული და ატომურ-ძალოვანი-მიკროსკოპული კვლევებით დადგინდა, რომ ჩქარ სეკრეტორულ უჯრედში - ნეირონში, პოროსომას ზომები 10-20 ნმ-ის ფარგლებში მერყეობს, ხოლო ტრანსმიტერის შემცველი სინაფსური ვეზიკულების ზომა მეტწილად 35-50 ნმ-ია (Cho et al., 2004; Japaridze et al., 2012; Jena, 2012; Lewis et al., 2014). ამისგან განსხვავებით, ნელ სეკრეტორულ უჯრედში, მაგალითად, ეგზოკრინული პანკრეასის აცინარულ უჯრედებში, სეკრეტორული გრანულების დიამეტრი 1000 ნმ-ს აღწევს, პოროსომული კომპლექსის დიამეტრი კი 100-180 ნმ-ია (Anderson, 2014; Anderson and Scanes, 2012). შემდგომში, ატომურ-ძალოვანი მიკროსკოპის, ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის, solution X-ray, ელექტრონული სიმკვრივის, 3D კონტურების კარტირების და სხვა მაღალინფორმაციული მეთოდების გამოყენებით, ნეირონული პოროსომას ნანოაღნაგობის, ფუნქციის და ქიმიზმის თაობაზე ფართო ინფორმაცია შეგროვდა (Jena, 2015; Naik et al., 2016; Rajagopal et al., 2015). შედეგად აღმოჩნდა, რომ სხვა სეკრეტორული უჯრედების პოროსომული კომპლექსებისგან განსხვავებით, მხოლოდ ნეირონულ პოროსომას გააჩნია უნიკალური და ფუნქციურად

უმნიშვნელოვანესი დამატებითი სუბსტრუქტურა - პოროსომული კომპლექსის ცენტრალური დგუში, რომელიც ნეიროტრანსმისიის პროცესში თავისებური ჭიშკარის როლს ასრულებს. კერძოდ, ცენტრალური დგუში ჩართულია პოროსომას ჩქარ გახსნასა და დახურვაში, რაც მის სხვადასხვა - „fully pushed outward“ (პოროსომას დახურული კონფორმაცია), ნახევრადრეტრაქციულ (ნახევრადლია პოროსომა) და პოროსომაში სრულად რეტრაქციულ (ლია პოროსომა) კონფიგურაციებთან ასოცირდება (სურათი 1) (Cho et al., 2004; Jena et al., 2012). ნეიროტრანსმისიის სტადიებს პოროსომას დგუშის სწორედ ასეთი პოზიციები განსაზღვრავენ (Cho et al., 2004; Japaridze et al., 2012, 2014, 2015). თავის მხრივ, ცენტრალური დგუშის პოზიციების ცვლილებებს რთული მოლეკულური პროცესები განაპირობებენ. კერძოდ, სინაფსური ვეზიკულების პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებისას, პოროსომას ფუძეში არსებული target SNAREs ან t-SNAREs და სეკრეტორული/სინაფსური ვეზიკულების მემბრანების v-SNARE, კალციუმის თანდასწრებით, ერთამეთს როზეტის ფორმით, უწყვეტად უკავშირდებიან (Cho et al., 2004; Lee et al., 2012; Rajacopal et al., 2015). ძუძუმწოვრების ბირთვული ფორისგან განსხვავებით, რომლის ზომები 120-125 ნმ ფარგლებში მერყეობს, ხოლო შემადგენლობაში 1000-მდე ცილოვანი მოლეკულაა (Hampoelz et al., 2019; Choudhury et al., 2022), ნეირონული პოროსომა მხოლოდ 30-მდე ცილისგან შედგება (Cho et al., 2004, 2007; Lee et al., 2012; Zhvania and Pochkidze, 2017). პოროსომულ ცილებს თავისი წილი შეაქვთ ლიპიდური მემბრანას სიმრუდეშიც (Cho et al., 2007; Lewis et al., 2014, 2017). პოროსომების ცილებს შორის ქლორიდის და კალციუმის არხები, აქტინი და SNARE ცილებია. როდესაც ვეზიკულა პოროსომას SNARE ცილებს უკავშირდება, ვეზიკულა იჯირჯვება; შედეგად, მისი შიდა წნევა იზრდება. პოროსომას ფუძესთან ნახევრადშერწყმის შემდეგ, ვეზიკულა, შიდა წნევის ზემოქმედებით, შიგთავსს უჯრედიდან გამოჰყოფს. ელექტრონული მიკროსკოპით უჯრედის პრესინაფსურ მემბრანასთან ნახევრადცარიელი ვეზიკულები გამოვლინდა. ამიტომ გამოითქვა მოსაზრება, რომ სეკრეციის პროცესში უჯრედიდან ვეზიკულას შემადგენლობის მხოლოდ ნაწილი გამოიყოფა. ეს კი შესაძლებელია მხოლოდ მაშინ,

თუ ვეზიკულა უჯრედის მემრბასთან დროებით უწყვეტობას შექმნის, გამოჰყოფს შიგთავის ნაწილს, გამოეყოფა მემბრანას, დაიხურება და ციტოზოლში დაბრუნდება (ენდოციტოზი). შესაბამისად შესაძლებელი იქნება იგივე ვეზიკულას ეგზო-ენდოციტოზის შემდგომ რაუნდში გამოეყენება, მანამ, სანამ მისი შიგთავისი სრულად არ დაიცლება.

ცნობილია, რომ t/v-SNARE კომპლექსის ზომა ვეზიკულას ზომის პირდაპირპროპორციულია. ასეთი ვეზიკულები შეიცავენ დეჰიდრირებულ, არააქტიურ ცილებს. აქტივირებისას, ცილები ჰიდრატირებული ხდებიან. ასეთი პროცესი კი GTP-ს საჭიროებს - წყლის ან აქვაფორინების წყლის ან იონების არხების მეშვეობით გადასატანად. ძირითადად პოროსომების გახსნა და დახურვა აქტინის მეშვეობით ხდება. მაგრამ ნეირონები ჩქარ პასუხს საჭიროებენ. ამიტომ ნეირონულ პოროსომას გააჩნია ცენტრალური დგუმი, რომელიც იხსნება ვეზიკულების შიგთავისი გამოსაყოფად და იხურება, ტრანსმიტერის გამოყოფის შესაჩერებლად (სურათი 1).



სურათი 1. კატის ქვედა ორგორაკის ელექტრონული მიკროგრაფი: სინაფსური ვეზიკულა თასის ფორმის ნეირონული პოროსომული კომპლექსის ფუძეს ერწყმის. a –

50 ნმ-იანი სინაფსური ვეზიკულა პრესინაფსურ მემბრანაზე არსებულ 15 ნმ-იან პოროსომული კომპლექსის ფუძეს ერწყმის. კარგად ვლინდება პოროსომული კომპლექსის ცენტრალური დგუმი. b - იგივე სურათი. მეტი სიცხადისთვის სინაფსური ვეზიკულა (SV), პოროსომული კომპლექსის (P) და პრესინაფსური მემბრანა (PSM) აღნიშნულია ყვითლად. c – იგივე სურათზე, ორმხრივი ისრით, აღნიშნულია პოროსომას „ღია“ დიამეტრი, ცალმხრივი ისრით - პოროსომას სიღრმე. მასშტაბი=10 ნმ

ცნობილია, რომ რიგი ნევროლოგიური დაავადებების დროს პოროსომული კომპლექსის ფუნქციური რეგულაცია ირღვევა. თავის მხრივ, ეს ნეიროტრანსმისიის ცვლილებებში უნდა გამოვლინდეს (Hou et al., 2014; Jena, 2014; Naik et al., 2016). ამასთან დაკავშირებით, აღსანიშნავია, რომ ნეირონული პოროსომას რიგი ცილები, ნეიროტრანსმისიის გარდა, ზოგიერთი ნევროლოგიური დაავადებების განვითარებაში არიან ჩართული (Naik et al., 2016; Taatjes et al., 2013; Zhvania and Pochkhidze, 2017). მაგალითად, ცნობილია, რომ პოროსომულ კომპლექსთან ასოცირებული პლაზმური მემბრანას კალციუმის ატფ-აზები (PMCA) ნეირონული კალციუმის ჰომეოსტაზში მონაწილეობენ; ამასთანავე ერთ-ერთი მათგანი, PMCA2, პოროსომას სხვა ცილასთან, სინაფტოფიზინთან არის კოლოკალიზებული (Jensen et al., 2007). თავის მხრივ, PMCA2- და Na⁺/K⁺ დგუმთან ასოცირებულ გლიცინის ტრანსპორტიორ 2-თან (GlyT2) კოლოკალიზებულია პრესინაფსური მემბრანას მეორე პოროსომული ცილა, სინტაქსინი-1 (de Juan-Sanz et al., 2013). მეორე მხრივ, ცნობილია, რომ PMCA2-ის დარღვევები თავგების ისეთ ფენოტიპს განაპირობებს, რომლის ნეირონებში, ხანგრძლივი ჰიპერპოლარიზაციის გამო კალციუმის საბაზისო დონე მნიშვნელოვნად გაზრდილია (Empson et al., 2010). ანალოგიურად: PMCA2 გენის მუტაციები ისეთ ჰომოზიგოტურ „deaf waddler“ თავგებთან ასოცირდებიან (dfw/dfw)“, რომელთა სინაფსურ ტერმინალებში კალციუმის დონე განსაკუთრებით მაღალია (Dodson and Charalabapoulou, 2001). ნეიროტრანსმისიასა და სხვადასხვა ნევროლოგიურ დაავადებებში ჩართულია პოროსომულ კომპლექსთან ასოცირებული სხვა ცილებიც:

მაგალითად, აქტინი და ალფა ტუბულინი (Balestrino, 1999; Klein et al., 2013; Nemhauser and Goldberg, 1985). კერძოდ, ცნობილია, რომ აქტინის დეპოლიმერიზაციის გამომწვევი აგენტი, ლატრინკულინი A, მოტორული ნეირონებიდან ტრანსმიტერის გამოყოფას თრგუნავს (Balestrino, 1999). თავის მხრივ, ცილა აქტინი, აქტინის mRNA-ს პოსტტრანსლაციური პროდუქტი, უმნიშვნელოვანესია ამაგზნებელი სინაფსების ფორმირებაში, რასაც მიტოზის დროს, Src-ასოცირებულ SAM68 ცილასთან მისი ურთიერთობა განაპირობებს. აღნიშნული ცილის დაზიანების/დაკარგვის შედეგად, ეს ურთიერთქმედება მცირდება, რაც დარღვეულ სინაფსურ ტრანსმისიასთან ასოცირებულ ნევროლოგიურ დარღვევებს იწვევს (Klein et al., 2013). რაც შეეხება ტუბულინს: ნეიროტრანსმისიაში მისი უშუალო ჩართულობა კარგად დასაბუთებული არ არის, თუმცა ცნობილია მისი ასოციაცია პრესინაფსური მემბრანას მთელ რიგ ცილებთან, რაც ნეიროტრანსმისიის პროცესში მის გარკვეულ როლზე უნდა მიუთითებდეს (Khanna et al., 2007 a,b). ნაჩვენებია ასევე, რომ SNAP-25 (+/-) თავგებში დარღვეულია დასწავლა და მეხსიერება, ამასთანავე, ვლინდება ეპილეფსიური კრუნჩხვები (Corradini et al., 2014). სხვა კვლევების თანახმად, SNAP-25-ის ჭარბი ექსპრესიის შემთხვევაში, კოგნიტური დეფიციტი აღინიშნება (McKee et al., 2010). ზევით მოყვანილია მხოლოდ მცირე ნაწილი იმ მრავალრიცხოვანი მონაცემებისა, რომლებიც ნეირონული პოროსომული ცილების ნეიროტრანსმისიაში ჩართულობაზე, ხოლო მათი დარღვევების შემთხვევაში, ნევროლოგიური მდგომარეობების განვითარებაზე მიუთითებენ.

აღსანიშნავია, რომ ატომურ-ძალოვანი მიკროსკოპის გამოყენებით, ინტაქტურ და “inside-out” სინაფტოსომებზე პოროსომული კომპლექსის გამოვლენა ადვილად შესაძლებელია. ამიტომ მთელ რიგ კვლევებში პოროსომული კომპლექსი ატომურ-ძალოვანი მიკროსკოპით არის შესწავლილი. მაგრამ ელექტრონული მიკროსკოპით, ნეირონული პოროსომას იდენტიფიცირება მთელ რიგ სირთულეებთან არის დაკავშირებული. ამის ერთ-ერთი მიზეზი ელექტრონული მიკროსკოპისთვის

მასალის მომზადებისას, რიგი სპეციფიური პროცედურების, მათ შორის, ფიქსაციის, პოსტფიქსაციის, დეჰიდრატაციის და შეღებვის/კონტრასტირების გამოყენებას უკავშირდება. ყოველი ასეთი პროცედურა გარკვეული არტეფაქტების წარმოქმნასთან შეიძლება იყოს ასოცირებული. თუ ასეთი არტეფაქტები მცირე ზომისაა, მაშინ სხვა სტრუქტურული ელემენტების ნატიფი აღნაგობის დახასიათებას ისინი ხელს არ უშლიან. მაგრამ პოროსომული კომპლექსის იდენტიფიცირება უმცირესი არტეფაქტების პირობებშიც კი ურთულესია. გასათვალისწინებელია ასევე პრე- და პოსტინაფსურ მემბრანებზე არსებული ცილების მაღალი სიმკვრივე. მძიმე მეტალებით მასალის კონტრასტირების პროცესში ასეთი ცილები ხელს უნდა უშლიდნენ პლაზმურ მემბრანაზე უნატიფესი სტრუქტურის მქონე პოროსომული კომპლექსის იდენტიფიცირებას და/ან მითუმეტეს, მისი მოდიფიკაციების გამოვლენას. პოროსომების გამოვლენა შესაძლებელია მხოლოდ მაღალ გადიდებაზე, განსაკუთრებით მაღალრეზოლუციული ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპით დიდი რაოდენობის მასალის დათვალიერებისას. ასეთი ტექნიკური სირთულეების გამო, პოროსომული კომპლექსი და მისი მოდიფიკაციები მხოლოდ რამოდენიმე ელექტრონულ-მიკროსკოპულ კვლევაშია აღწერილი (Hou et al., 2014; Japaridze et al., 2012; Naik et al., 2016; Okuneva et al., 2012; Zhvania et al., 2014, 2015). კერძოდ, სტრესთან ასოცირებული ქრონიკული მოტორული დეფიციტის შემთხვევაში, ვირთაგვას ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის (*ლიმბურ სტრუქტურაში, რომელიც სტრეს-პასუხის ორგანიზაციაში ერთ-ერთ წამყვან როლს ასრულებს*) პოროსომული კომპლექსის მთავარი მორფოლოგიური პარამეტრების - დიამეტრის და სიღრმის სარწმუნო ცვლილებები გამოვლინდნენ (Japaridze et al., 2012; Okuneva et al., 2012). პოროსომას პარამეტრების რაოდენობრივი ცვლილებები ასევე აღწერილია პენტილენტეტრაზოლის ინტრაპერიტონული შეყვანით გამოწვეული ეპილეფსიური სტატუსის მქონე ვირთაგვების ჰიპოკამპში (Kotaria et al., 2013; Zhvania et al., 2015). ასეთი ტიპის მონაცემები აღნიშნული პათოლოგიური ზემოქმედებების

გავლენით, ნეიროტრანსმისიაში განვითარებულ ცვლილებებზე უნდა მიუთითებდნენ.

ჩვენი ვარაუდით, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკულ ხმაურს სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართული სტრუქტურების პოროსომული კომპლექსების ნატიფი აღნაგობის ცვლილებები უნდა გამოეწვია. ამიტომ კვლევის ერთ-ერთი ამოცანა აღნიშნული ზემოქმედების პირობებში კატის სმენითი სისტემის ორი მთავარი კომპონენტის - ქვედა ორგორაკის და მედიალური დამუხლული ბირთვის პოროსომული კომპლექსების ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზი იყო.

1.3. სმენის ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართული კლასიკური სმენითი და ლიმბური სტრუქტურები - ქვედა ორგორაკი, მედიალური დამუხლული სხეული, ნუშისებრი სხეული და ჰიპოკამპი

როგორც აღინიშნა, წარმოდგენილი ნაშრომის მორფოლოგიურ ნაწილში შევისწავლეთ ის უნატიფესი სტრუქტურული ალტერაციები, რომლებსაც მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაური კლასიკურ სმენით და „არაკლასიკურ სმენით“, ლიმბურ სტრუქტურებში - ქვედა ორგორაკის ცენტრალურ დანაყოფში, მედიალურ დამუხლულ სხეულში, ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალურ ბირთვში და ჰიპოკამპის ველებში იწვევს. აღნიშნული დანაყოფების მოკლე მიმოხილვა სმენითი ინფორმაციის გადაცემასთან მიმართებაში მოცემულია ქვევით.

ქვედა ორგორაკი სმენითი სისტემის განსაკუთრებით ფართო და ფუნქციურად უმნიშვნელოვანესი მეზენცეფალური დანაყოფია. სმენითი ინფორმაცია ქვედა ორგორაკში ორივე ყურიდან შემოდის. ადამიანსა და ძუძუმწოვრების უმრავლესობაში, ქვედა ორგორაკის სხვადასხვა დანაყოფებს შორის განსაკუთრებით

კარგად გამოყოფილი და განვითარებული ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვია. თითქმის ყველა ტიპის სმენითი სიგნალების ტრანსმისიაში, ინტეგრაციაში, სიხშირის ამოცნობასა და ტონურ დისკრიმინაციაში აღნიშნული ბირთვი ფუნდამენტურ როლს ასრულებს. ცენტრალურ ბირთვში აფერენტების უმრავლესობა (60%-მდე) - მეტწილად კოქლეას და მედიალური ლემნისკის პროექციები - სფერული სინაფსური ვეზიკულების შემცველი, დიდი ზომის პრესინაფსურ ტერმინალებით ბოლოვდება. ისინი, ძირითადად, ასიმეტრიულ, ამაგზნებელ, აქსო-დენდრიტულ და აქსო-ხორკლოვან კონტაქტებს ჰქმნიან (Malmierca et al., 2008; Nakamoto et al., 2013 a, b). ამისგან განსხვავებით, ქვედა ორგორაკის სხვა დანაყოფებში ამაგზნებელ და შემაკავებელ სინაფსურ კონტაქტებს მეტწილად მცირე ან საშუალო ზომის „არასმენითი“ წაარმოშობის პრესინაფსური ტერმინალები ჰქმნიან (Nakamoto et al., 2013 a, b).

ქვედა ორგორაკის ცენტრალურ ბირთვში სმენითი აფერენტების ორგანიზაციის სხვადასხვა კლასიფიკაციაა ცნობილი. მაგალითად, ტონოტოპური რუქის მიხედვით, აღნიშნულ სივრცეში სმენითი აფერენტების მინიმუმ ორ დონეს განასხვავებენ. ყოველ დონეში რამოდენიმე ქვედონეა; თითოეული მათგანი სხვადასხვა სიხშირის ბგერების აღქმასთან ასოცირდება (Fremouw et al., 2003; Loftus et al., 2010). მეორე კლასიფიკაციის, ე.წ. „ნუკლეოტოპური“ ორგანიზაციის მიხედვით, ქვედა ორგორაკში სამი ანატომიური, ფუნქციური ან სინაფსური ზონაა (ფუნქციური ან სინაფსური დომენები). თითოეული მათგანი პროექციებს სხვადასხვა ქერქვეშა ბირთვებიდან იღებს (Malinowski et al., 2019; Faure et al., 2003; Malmierca et al., 2008). ამგვარად, სხვადასხვა ინტენსივობის ხმაური ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვის ფუნქციურ დომენებზე განსხვავებულად უნდა მოქმედებდეს და შესაბამისად, განსხვავებულ ეფექტებს იწვევდეს.

მედიალური დამუხლული სხეული, თალამუსის უამდებარე ტვინი) უკანა და ქვედა ნაწილებში განლაგებული ნეირონების ფართო ჯგუფი, კლასიკური სმენითი

გზის უმნიშვნელოვანესი ინტეგრალური კომპონენტი და სმენითი ინფორმაციის ქერქში გადაცემის უკანასკნელი ქერქქვეშა სადგურია. ფუნქციური მახასიათებლების მხრივ, მედიალურ დამუხლულ სხეულს განიხილავენ, როგორც თალამუსის რელე ბირთვის ქვედა ორგორაკსა და სმენით ქერქს შორის (Fruhholz and Staib, 2017). მედიალური დამუხლული სხეულის ერთ-ერთი წამყვანი ფუნქციური უბანი მისი ცენტრალური დანაყოფია. აღნიშნული დანაყოფი იღებს ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვის აფერენტებს და ინფორმაციის შემდგომი გადამუშავების შემდეგ (კოლიკულური და თალამური ინტეგრაცია), სიგნალებს უშუალოდ სმენის ქერქის ცენტრალურ უბანში აგზავნის (He, 2003; Henkel, 2018). იზოსიხშირეების კონტურები წინა დანაყოფში მკაცრად ორგანიზებულია: დაბალი სიხშირეები, ძირითადად, ლატერალურად არიან ლოკალიზებული, მაღალი სიხშირეები - მედიალურად. აღსანიშნავია, რომ ცენტრალური დანაყოფის უჯრედების უმრავლესობის აგზნება მარტივი ტონალობით არ ხდება. ამიტომ ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ქვესტრუქტურა სმენითი ინფორმაციის კომპლექსურ აღქმაშია ჩართული.

ცნობილია, რომ სმენითი სისტემის ორივე კლასიკურ კომპონენტში მაღალი ინტენსიობის ქრონიკული ხმაური მეტაბოლური აქტივობის მნიშვნელოვან ზრდას და ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულებით, აპოპტოზისთვის დამახასიათებელ მოლეკულურ ალტერაციებს იწვევს (Dimitrijevic et al., 2019; Pim van Dijk et Al., 2015; Sollini et Al., 2016). კლინიკური თვალსაზრისით, ასეთ ცვლილებებს განსაკუთრებულ მნიშვნელობას ანიჭებენ; მაგალითად - იმ კომპლექსური ფსიქოაკუსტიკური ფენომენის ასახსნელად, რომელიც ხშირად თან ახლავს მაღალი ინტენსივოსიობის ხანგრძლივი ხმაურის ზემოქმედებით გამოწვეულ სმენის დაკარგვას.

სმენითი ინფორმაციის გადაცემასა და ინტეგრაციაში, სმენის სისტემის კლასიკურ კომპონენტებთან ერთად, ლიმბური სტრუქტურა, *ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვია ჩართული. კერძოდ, აღნიშნული ბირთვი უნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს*

სმენითი ინფორმაციის ქვედა ორგორაკიდან სმენით ქერქში გადაცემაში. ის ასევე მონაწილეობს ბგერისთვის ემოციური შეფერილობის მინიჭებაში, შიშთან ასოცირებული სმენითი რეფლექსის გამომუშავებაში, შფოთვის ტიპის ქცევის მოდულაციაში, ასევე კოგნიტურ ფუნქციებსა და ლოკომოტორულ აქტივობებში (Fruhholz and Staib, 2017; Fruhholz et al., 2014; Ranjbar et al., 2017). სმენითი ინფორმაციის ინტეგრაციაში განსაკუთრებული ჩართულობის გამო, მას ხშირად, როგორც „არაკლასიკურ სმენით სტრუქტურად“ განიხილავენ.

ჰიპოკამპი კიდევ ერთი წამყვანი ლიმბური სტრუქტურაა, რომელიც გარემოს გამოწვევებზე, მათ შორის, მაღალი ინტენსივობის ხმაურზე საპასუხოდ, ადაპტაციური პროცესების განვითარებაში აქტიურად მონაწილეობს (Huet-Bello et al., 2017). გარდა ამისა, ნუშისებრი სხეულის მსგავსად, ჰიპოკამპი სმენითი ინფორმაციის გადამუშავებასა და აღქმაში ერთ-ერთ განსაკუთრებით მნიშვნელოვან როლს ასრულებს (de Deus et al., 2017; Recasens et al., 2018; Uluc et al., 2018). ცნობილია მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი ჰიპოკამპ-დამოკიდებულ დასწავლასა და მეხსიერებაზე, თუმცა ასეთი ზემოქმედების მექანიზმები კარგად გაშუქებული არ არის. მაგალითად, ნაჩვენებია, რომ პოსტნატალური (P) განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე მყოფ ვირთაგვებში (P9-56), 65 დეციბელის ზემოქმედება ჰიპოკამპ-დამოკიდებული დასწავლის და მეხსიერების დარღვევებს იწვევს. პარალელურად, ჰიპოკამპში ითრგუნება ხანგრძლივი პოტენციაცია, ხოლო პოტენციაციასთან ასოცირებული რიგი მოლეკულების ფოსფორილიზაციის დონე მცირდება. ამასთანავე, სტრესთან ასოცირებულ პროცესებში ცვლილებები არ ვითარდება. ასეთი შედეგები მიუთითებენ, რომ ისეთი ხმაურიც კი, რომელიც სტრეს-სტატუსზე გავლენას არ ახდენს, ჰიპოკამპ-დამოკიდებული დასწავლისა და მეხსიერების ალტერაციებს იწვევს, რაც სინაფსური ტრანსმისიის პლასტიურობის ცვლილებასთან უნდა იყოს დაკავშირებული (Zhang et al., 2021). ამგვარად, ავტორების ვარაუდით, თანამედროვე სამყაროში ფართოდ გავრცელებული „ზომიერი“ ხმაურიც კი (65 dB) ადამიანისთვის

საფრთხის შემცველი შეიძლება იყოს (Zhang et al., 2021). კიდევ ერთი უახლესი კვლევის თანახმად, ხმაური, როგორც სტრეს-ფაქტორი ($> 80\text{dB}$), ცენტრალური ნერვული სისტემის სმენითი და „ექსტრასმენითი“ კომპონენტების დაზიანებას იწვევს (Zhuang et al., 2020). ამასთანავე, როგორც ზევით აღინიშნა, ცენტრალური ნერვული სისტემის იმ წარმონაქმნებს შორის, რომლებიც ხმაურის მიმართ გამორჩეულად სენსიტიური არიან, განსაკუთრებით ხშირად ჰიპოკამპს ასახელებენ - ლიმბურ კომპონენტს, რომელიც სხვადასხვა სახის კოგნიტურ ფუნქციებში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს: მაღალი ინტენსივობის ხმაური მასში მთელ რიგ მორფოლოგიურ, ფუნქციურ და ქიმიურ ცვლილებებს იწვევს (Liu et al., 2018; Molina et al., 2019, 2021 a,b, 2022; Nadhimi and Llano, 2020; Zhuang et al., 2020), თუმცა შესაბამისი მექანიზმები კარგად ცნობილი არ არის. ამგვარად, საჭიროა გაცილებით მეტი კვლევები ხმაურის შედეგად ჰიპოკამპში განვითარებული დარღვევების ბუნების გასაგებად.

1.4. მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაურის ეფექტები სქესდამოკიდებულია

სქესი უმნიშვნელოვანესი ბიოლოგიური ცვლადია. ის ფართო ეფექტებს ახდენს ორგანიზმის ყველა ფიზიოლოგიურ პროცესზე და თავის ტვინის ფუნქციის უმნიშვნელოვანეს მოდულატორს წარმოადგენს (Grabowska, 2017; Gur and Gur, 2017; Jancke, 2018).

მთელი რიგი მონაცემების თანახმად, მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ცენტრალური ეფექტები სქესდამოკიდებულია. პირველ რიგში, ასეთი შეხედულება ეფუძნება იმ განსხვავებას, რომელიც მამრი და მდედრი ინდივიდების თავის ტვინის, მათ შორის, სმენითი კომპონენტების ქიმიაში, სტრუქტურასა და ფუნქციაში არსებობს (Lauer and Schrode 2017). კერძოდ, ნაჩვენებია, რომ კოქლეას, ისევე როგორც სხვა რიგი კლასიკური სმენითი და „არაკლასიკური სმენითი“ კომპონენტების აღნაგობა სხვადასხვა სქესის ორგანიზმებში გარკვეულწილად განსხვავებულია (Etchell et al., 2018; Gur and Gur, 2017; Solianik et al., 2016). არსებობს ასევე მონაცემები, რომელთა

თანახმად ფიშერის 344 ხაზის მამრ და მდედრ ვირთაგვებში სმენასთან დაკავშირებული ტვინის ღეროს პასუხები და ოტოაკუსტიკური ემისიების დისტორცია (distortion product otoacoustic emissions) ანუ კოქლეას ჰისტოლოგიასთან დაკავშირებული ფუნქციური პარამეტრები, განსხვავებულია, რაც განსაკუთრებით კარგად ასაკის მატებასთან ერთად ვლინდება (Balogova et al., 2018). ავტორების ვარაუდით, ასეთი განსხვავება, პირველ რიგში, ვასკულატორულ სტრუქტურის უკავშირდება, რომელიც ასაკთან ერთად მამრებში, მდედრებთან შედარებით, გაცილებით უფრო იცვლება. შესაბამისად, აღნიშნული ხაზის ვირთაგვებში კოქლეას მორფოლოგიური ალტერაციები და ფუნქციური დარღვევები მამრებში განსაკუთრებით გამოხატულია. სქესთან დაკავშირებული თავისებურებები აღწერილია სმენის პერიფერიული და ცენტრალური ფიზიოლოგიის და ასაკთან ასოცირებული სმენის დაკარგვასთან მიმართებაშიც (Lauer and Schrode, 2017; Shuster et al., 2019). სმენითი სისტემის სქესთან ასოცირებული განსხვავების გამო, მამრი და მდედრი ორგანიზმები კონკრეტული ბგერების მიმართ განსხვავებულ სენსიტიურობას ავლენენ და ამგვარად, გარკვეულ ხმაურზე საპასუხოდ ხშირად სხვადასხვაგვარად რეაგირებენ (Brun et al., 2009; Edwards et al., 2018; Krizman et al., 2011). მაგალითად, ქალბატონები კარგად აღიქვამენ ტონებს, რომელთა ზღურბლი 1– 2 kHz სიხშირის ფარგლებშია, მამაკაცებში კი, ასეთი ზღურბლი გაცილებით დაბალია (Kim et al., 2010). ნაჩვენებია ასევე, რომ მდედრების სმენითი უბნები ხანგრძლივი ხმაურის მიმართ გაცილებით მაღალრეზისტენტულია, ვიდრე მამრების სმენითი უბნები (Le et al., 2017). მამრებსა და მდედრებში განსხვავებულია შემაწუხებელი ხმაურის მაქსიმალური სიხშირეც (Beheshti et al., 2021). არსებობს მყარი შეხედულება, რომლის თანახმად მამრების და მდედრების ასეთი ფიზიოლოგიური სპეციფიურობა მეტწილად ჰორმონ-დამოკიდებულია. კერძოდ, მთელი რიგი მონაცემები მიუთითებენ, რომ სმენასთან დაკავშირებულ სქეს-დამოკიდებულ განსხვავებას დიდწილად ჰორმონი ესტროგენი და შესაბამისი სასიგნალო გზები განაპირობებენ. მონაცემების მეორე ჯგუფის თანახმად, რიგი ჰორმონები, მათ შორის, ესტროგენი,

სმენაზე პროტექტორულ ეფექტს ახდენენ, ხოლო პროგესტერონის და სავარაუდოდ ზოგიერთი სხვა ჰორმონის გავლენა ნეგატიურია (Guimaraes et al., 2006; Shuster et al., 2019). ასეთი მონაცემების თანახმად კი, მაღალი სიხშირის ხმაურით გამოწვეული უარყოფითი ეფექტებისგან მამრები, მდედრებთან შედარებით, გაცილებით ნაკლებად უნდა იყვნენ დაცული (Miller et al., 2007; Milon et al., 2018).

ადამიანის სმენის სისტემაში რიგი სხვა, სქესთან დაკავშირებული სპეცოფიურობებიც გამოვლინდა. მაგალითად, აღმოჩნდა, რომ მდედრები, მამრებთან შედარებით, მაღალი სიხშირის ხმაურზე საპასუხოდ გაცილებით მაღალი მგრძნობელობით, სმენასთან დაკავშირებული პასუხების ნაკლები ლატენცობით და ოტოაკუსტიკური ემისიების გაცილებით გამოხატული სპონტანობით ხასიათდებიან. თავის მხრივ, მამრები უკეთ არჩევენ ბგერის ლოკალიზაციას და შედარებით ადვილად ახდენენ ბინაურალური „დარტყმების“ (beats) და რთულ შენიღბულ ამოცანებში სიგნალების დეტექციას. ასეთ სქეს-დამოკიდებულ განსხვავებას ასევე ჰორმონების მოქმედებას უკავშირებენ. ამგვარად, შესაძლებელია ითქვას, რომ სმენის სისტემის კომპონენტები თავის ტვინის იმ სტრუქტურებს განეკუთვნებიან, რომლებზეც პრე- და პოსტნატალური განვითარების სხვადასხვა სტადიებზე ჰორმონები განსაკუთრებულ გავლენას ახდენენ (McFadden, 2006). ამიტომ უკანასკნელ წლებში სმენითი სისტემის ფუნქციობაზე ჰორმონების მოდულაციური ეფექტების შესწავლას განსაკუთრებულ ყურადღებას ანიჭებენ (Frisina et al., 2020; Shuster et al., 2019).

სქესთან დაკავშირებული ფუნქციური განსხვავება აღწერილია ადამიანის ახალ ქერქშიც, კერძოდ, სმენის პირველად და პრეფრონტალურ ნეოკორტიკალურ უბნებში, თუმცა ასეთ კვლევებში ჰორმონების მნიშვნელობა არ განიხილება. მაგალითად, პოზიტრონ ემისიური ტომოგრაფიით ნაჩვენებია, რომ მუსიკალური ბგერებით და თეთრი ხმაურით მინიმალური/სასტარტო სტიმულაციის შემთხვევებში, მამრებსა და მდედრებში აღნიშნული უბნები ორივე ჰემისფერო აქტივირდება, თუმცა სტიმულზე და სქესზე დამოკიდებულებით, განსხვავებულად. კერძოდ, ორივე სქესის

ორგანიზმებში სმენითი ქერქი გაცილებით უფრო მუსიკალური ბგერებით აქტივირდება, თუმცა ქერქის აქტივაცია განსაკუთრებით გამოხატული მამრებშია. ამისგან განსხვავებით, ხმაურის ზემოქმედების დროს, მდედრების პრეფრონტალურ ქერქში ნეირონების გამოხატული აქტივაცია, ხოლო მამრებში მარჯვენა პრეფრონტალური ქერქის დეაქტივაცია აღინიშნა. აღსანიშნავია, რომ სმენის და პრეფრონტალური ქერქული უბნები ფუნქციურად ურთიერთდაკავშირებულია: პრეფრონტალური ქერქი ჩართულია ისეთი სმენითი ამოცანების შესრულებაში, რომლებიც სელექციურ ან „მყარ“ „სმენით ყურადღებას“ საჭიროებენ. შესაბამისად, სხვადასხვა სქესის ორგანიზმებში ხმაურზე საპასუხოდ პრეფრონტალური ქერქის განსხვავებული ფუნქციური მდგომარეობა (დეაქტივაცია მამრებში და აქტივაცია მდედრებში) მამრებსა და მდედრებში განსხვავებულ „სმენით ყურადღებასთან“ უნდა იყოს დაკავშირებული. თავის მხრივ, პრეფრონტალური ქერქი პირველადი სმენის ქერქის აქტივაციის მოდულაციაში მონაწილეობს; ამგვარად, სმენის ქერქის სქეს-დამოკიდებული პასუხები ნაწილობრივ ამ ფაქტითაც შესაძლებელია აიხსნას (Ruytjens et al., 2007). კიდევ ერთ, კლინიკურ კვლევაში ნაჩვენებია, რომ მამრებთან შედარებით, მდედრების მარცხენა ჰემისფეროში სმენასა და მეტყველებასთან დაკავშირებული უბნები გაცილებით ფართოა. ავტორები ვარაუდობენ, რომ აღნიშნული ფაქტი ყურადსაღები უნდა იყოს იმ სქესთაშორისი განსხვავების ასახსნელად, რომელიც მეტყველების პროდუცირებასა და მეტყველების აღქმაში არსებობს (Brun et al., 2009).

საბოლოო ჯამში ასეთი ტიპის მონაცემები მიუთითებენ, რომ სმენის ფენომენის კვლევისას, სქესის გათვალისწინება აუცილებელია. შესაბამისად, სქესი ასევე უნდა იქნეს გათვალისწინებული სმენასთან დაკავშირებული პრობლემების საწინააღმდეგო სამკურნალო საშუალებების შემუშავებისას. არ არის გამორიცხული, რომ ზოგიერთი პრეპარატი მდედრებსა და მამრებზე შეიძლება განსხვავებულად მოქმედებდეს. შესაბამისად, მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ეფექტების შესწავლა მამრებზე და მდედრებზე ცალ-ცალკე უნდა მოხდეს. **ჩვენი კვლევა ზევით მოყვანილ პოსტულატებსა და ლიტერატურულ მონაცემებს ეფუძნება.**

2. მასალა და მეთოდები

2.1. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის მოდელი: ექსპერიმენტები ვირთაგვებზე

კვლევა ჩატარდა ვისტარის ხაზის ზრდასრულ მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე (P125-130; წონა - 115-120 გ.; მამრები - 36 ცხოველი, მდედრები - 36 ცხოველი). კვლევა მოიცავდა ქცევით და ელექტრონულ-მიკროსკოპულ ნაწილებს.

კოგნიტური ფუნქციების შეფასების ტესტები მამრ ვირთაგვებზე შესრულდა, ხოლო შფოთვის ტიპის ქცევა, სქესთამორისი განსხვავების გამოვლენის მიზნით - მამრ და მდედრ ვირთაგვებზე.

ელექტრონული მიკროსკოპია, კერძოდ, სმენითი და ლიმბური სისტემების კომპონენტების ნატიფი აღნაგობის ანალიზი მამრ ვირთაგვებზე ჩატარდა.

ექსპერიმენტის დიზაინი იყო შემდეგი:

ექსპერიმენტის დაწყებამდე და ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას, ცხოველები იმყოფებოდნენ სამ-სამნი, მავთულის გალიებში (38x 30x 25 სმ), რაც უზრუნველყოფდა მათ აკუსტიკურ ტრანსპარანტობას. ოთახი, სადაც განლაგებული იყო გალიები, კარგად ნიავებოდა, დაცული იყო ექსპერიმენტული ცხოველების ნორმალური შენახვისთვის აუცილებელი ყველა პირობა: ტემპერატურა - 20°C -22°C, ტენიანობა - 55-60%, სინათლე-სიბნელის ციკლი: 12:12 სთ (სინათლე - 07.30 - 7.30); საკვები და წყალი ცხოველებს ჰქონდათ ad libitum. ექსპერიმენტის უშუალოდ წინ ცხოველები, შემთხვევითობის პრინციპით, ნაწილდებოდნენ ექსპერიმენტულ (რაოდენობა=18) და საკონტროლო ჯგუფებში (რაოდენობა=18). ექსპერიმენტული ცხოველები, 10 დღის განმავლობაში, დღეში ერთი საათი, ერთსა და იმავე დროს, იმყოფებოდნენ 100 dB თეთრი ხმაურის ზემოქმედების ქვეშ. ხმაურის ექსპოზიციისთვის გამოყენებული იყო ორი დინამიკი (Paradigm Signature S1 P- Be loudspeakers, Paradigm Electronics Inc.,

Canada) და სამი მიკროფონი. მიკროფონები მიმაგრებული იყო გალიებთან უშუალო სიახლოეს, იატაკიდან 55 სმ-ის დაშორებით. ყოველი მიკროფონიდან ხმაური ორ გალიას მიეწოდებოდა. გალიებთან დაკავშირებული სპეციალური მოწყობილობით ხმაურის დონე მუდმივად იზომებოდა. ქცევითი ექსპერიმენტები დავიწყეთ მე-11 დღეს, ანუ ხმაურის 10-დღიანი ზემოქმედებიდან შემდეგ დღეს. მე-11 დღესვე მზადდებოდა მასალა ელექტრონული მიკროსკოპისთვის. საკონტროლო ცხოველები იმყოფებოდნენ ვივარიუმის იგივე პირობებში, მაგრამ ხმაურის ზემოქმედების გარეშე.

ქცევითი ექსპერიმენტები ტარდებოდა ბგერაგაუმტარ ოთახში, მუდმივი განათების პირობებში, დილის/დღის საათებში (9.00-13.00). ამ მიზნისთვის გამოყენებული იყო: 18 ექსპერიმენტული მამრი, 18 საკონტროლო მამრი, 18 ექსპერიმენტული მდედრი და 18 საკონტროლო მდედრი ცხოველი.

ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევისთვის შემთხვევითობის პრინციპით აღებული 5 ექსპერიმენტული და 5 საკონტროლო მამრი ვირთაგვა.

2.2. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის მოდელი: ექსპერიმენტები კატებზე

კვლევის ნაწილი ზრდასრულ მამრ კატებზე ჩატარდა (P430-450; რაოდენობა=10). კვლევა მოიცავდა ელექტრონულ-მიკროსკოპულ და ელექტრონულ-მიკროსკოპულ მორფომეტრიულ ნაწილებს.

ექსპერიმენტის დაწყებამდე და ექსპერიმენტის მიმდინარეობისას, ცხოველები იმყოფებოდნენ ცალ-ცალკე, მავთულის გალიებში (3× 30× 25 სმ). ოთახში, სადაც განლაგებული იყო გალიები, კარგად ნიავედებოდა, დაცული იყო ექსპერიმენტული ცხოველების შენახვისთვის აუცილებელი ყველა პირობა: ტემპერატურა - 20°C –22°C, ტენიანობა - 55-60%, სინათლე-სიბნელის ციკლი: 12:12 სთ; სინათლე - 07.30 – 7.30; საკვები და წყალი ცხოველებს ჰქონდათ ad libitum.

ექსპერიმენტული ცხოველები (რაოდენობა=5) 10 დღის განმავლობაში, დღეში ერთი საათი, იმყოფებოდნენ 100 dBA-ით (5-20 kHz) ზემოქმედების ქვეშ. ხმაურის მოდელირება, ექსპერიმენტული ვირთაგვების შემთხვევაში გამოყენებული მოდელირების მსგავსი იყო (აღწერილია *დანაყოფში: 2.1*). საკონტროლო ცხოველები (რაოდენობა=5) იყვნენ ინტაქტური ცხოველები. ხმაურის ზემოქმედების ქვეშ ისინი არ იმყოფებოდნენ.

მასალა ელექტრონული მიკროსკოპიისთვის 10-დღიანი ხმაურის ზემოქმედებიდან შემდეგ (11-დღე) მომზადდა.

ორივე სახეობის ცხოველების შენახვის პირობები, ისევე როგორც ცხოველებზე ჩატარებული ექსპერიმენტული პროცედურები სრულად შეესაბამებოდნენ ევროკავშირის მიერ ცხოველებზე სამეცნიერო კვლევების ჩასატარებლად შემუშავებულ სპეციალურ დირექტივებს. პროტოკოლები ივანე ბერიტაშვილის ექსპერიმენტული ბიომედიცინის ბიოეთიკის კომიტეტმა დაამტკიცა.

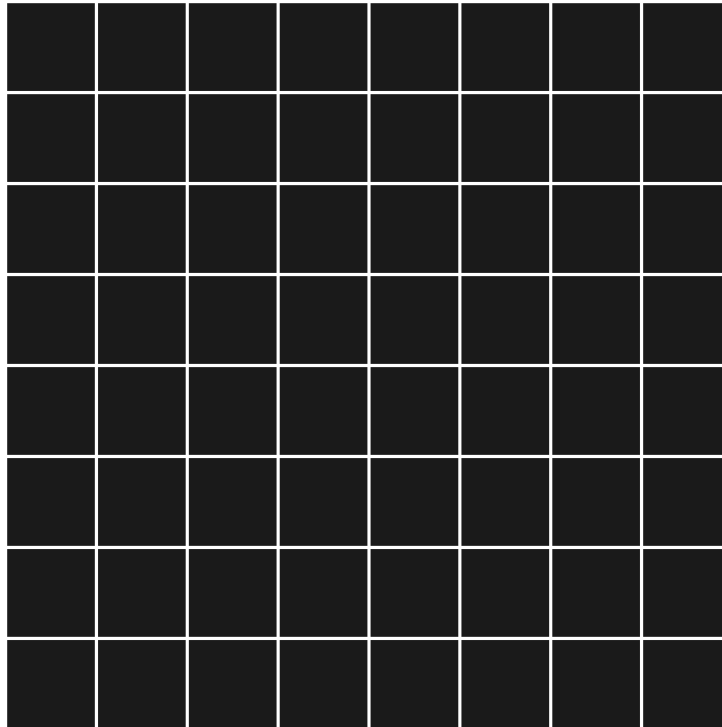
2.3. ქცევითი ექსპერიმენტები

2.3.1. ღია ველის ტესტი: ემოციური სფერო - შფოთვის ტიპის ქცევა

კვლევაში გამოყენებული ღია ველის ტესტი ერთ-ერთი განსაკუთრებით გავრცელებული მეთოდია ცხოველის ემოციური სფეროს დარღვევების, მათ შორის, შფოთვის ტიპის ქცევის შესაფასებლად (Kalueff et al., 2005, 2015, 2016; Rodriguez-Landa et al., 2014; Zimcikova et al., 2017). როგორც აღინიშნა, ექსპერიმენტების ეს ნაწილი ორივე სქესის ვირთაგვებზე ჩატარდა.

ღია ველი წარმოაგენდა 30 სმ-იანი სიმაღლის კედლით შემოსაზღვრულ, მუქი ზედაპირის მქონე კვადრატულ არენას (70x 70 სმ). თეთრი ჰორიზონტალური და ვეტიკალური ხაზების საშუალებით (6 მმ), ღია ველის ზედაპირი გაყოფილი იყო 14x

14 სმ-ის კვადრატებად (სურათი 2). ექსპერიმენტის დაწყებისას, ყოველი ვირთაგვა ცალ-ცალკე თავსდება ღია ველის ცენტრალურ ზონაში. მას ეძლეოდა ერთჯერადი საშუალება 10 წუთის განმავლობაში თავისუფლად ემოძრავა ღია ველის სივრცეში. ქცევის ანალიზისთვის გამოყენებული იყო კომპიუტერთან დაკავშირებული ციფრული ვიდეოკამერა (Sony, DCR-SR42). ფიქსირდებოდა ქცევის შემდეგი პარამეტრები: (ა) ცხოველის მიერ ოთხივე თათით გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობა, (ბ) ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობა, (გ) გრუმინგის ტიპის აქტივობების საერთო რაოდენობა (თათების ლოკვა, სახის გრუმინგი, თავის „დაბანვა“, სხეულის გრუმინგი). ყოველი სესიის შემდეგ ექსპერიმენტული სივრცე, სუნის მოშორების მიზნით, ჰიპოქლორის წყლით იწმინდებოდა.



სურათი 2. შფოთვის ტიპის ქცევის შესაფასებლად გამოყენებული ღია ველის სქემატური გამოსახულება.

2.3.2. ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი - ემოციური სფერო

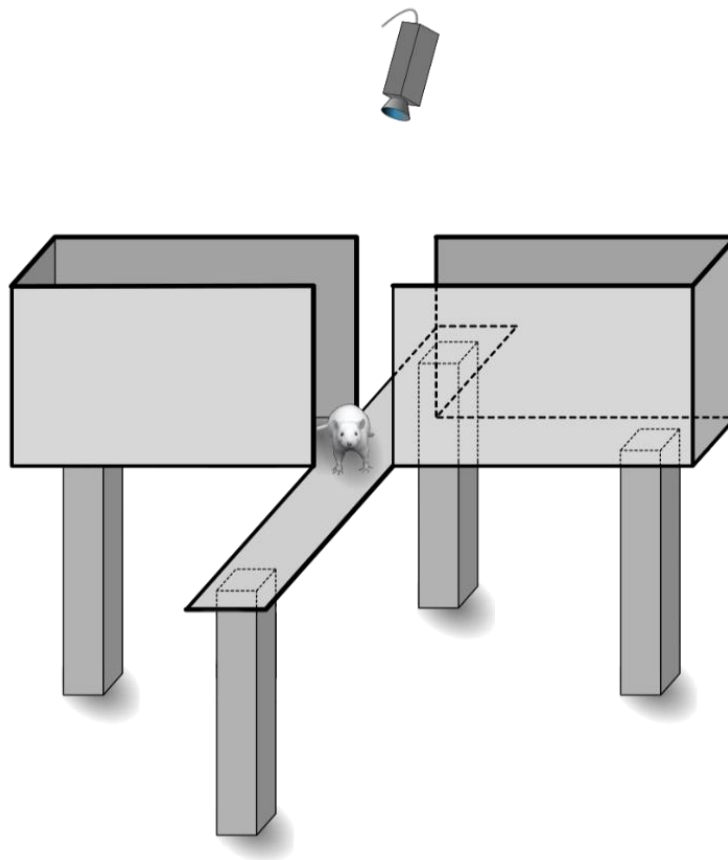
აღნიშნული ტესტიც ორივე სქესის ცხოველებზე ჩატარდა. ემოციური სფეროს, კერძოდ, შფოთვის ტიპის ქცევის შესაფასებლად, ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი მსოფლიოს მრავალ ლაბორატორიებში ფართოდ გამოიყენება (Brun et al., 2009; Handley et al., 1993; Krauter et al., 2019; Lobzhanidze et al., 2019; Montgomery, 1955; Zhvania et al., 2020).

ჯვარედინი ლაბირინთი განლაგებული იყო იატაკიდან 50 სმ-ის დაშორებით. ლაბირინთი შედგებოდა ორი ღია და ორი დახურული ტოტისგან. თითოეული ტოტის ზომა 45x 10 x 30 სმ იყო. ტოტები ლაბირინთის ცენტრალურ წერტილში - ე.წ. ცენტრალურ ზონაში (14x 14 სმ) იკვებებიდნენ (სურათი 3). ექსპერიმენტის დაწყების წინ ყოველი ცხოველი ცალ-ცალკე თავსდებოდა ცენტრალურ ზონაში, სახით ღია ტოტისკენ. მას ჰქონდა ერთჯერადი საშუალება თავისუფლად ემოძრავა ლაბირინთში, 5 წთ-ის განმავლობაში. კომპიუტერთან დაკავშირებული ციფრული ვიდეოკამერის საშუალებით (Sony, DCR-SR42) ფიქსირდებოდა (ა) ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობა, (ბ) დახურულ ტოტებში შესვლების რაოდენობა, (გ) ღია ტოტებში შესვლების რაოდენობა, (დ) დრო, რომელსაც ცხოველი ცენტრალურ ზონასა და ღია და დახურულ ტოტებში ატარებდა, (ე) ბოლუსების საერთო რაოდენობა.

ჯვარედინ ლაბირინთში შფოთვის გამოვლენის სტანდარტული მიდგომა ეფუძნება ცხოველის შინაგან კონფლიქტს: ერთის მხრივ, ვირთაგვას ბუნებრივ უარყოფით დამოკიდებულებას ღია და ამაღლებული გარემოს მიმართ (მკვეთრი სინათლე ვირთაგვისთვის მეტწილად სტრესოგენულია; ამიტომ ისინი გაცილებით მეტ დროს უსაფრთხო, ბნელ სივრცეში ატარებენ), მეორე მხრივ - თანდაყოლილ ინტერესს ახალი, უცნობი გარემოს მიმართ. თუ ცხოველი უცნობი გარემოს (ლაბირინთის შემთხვევაში, ცენტრალური ზონა და ღია ტოტები) მიმართ ინტერესს არ გამოხატავს, ასეთი ქცევა შფოთვისთან უნდა ასოცირდებოდეს (Arrant et al., 2013;

Verbitsky et al., 2020). შფოთვის მანიშნებელია ასევე ბოლუსების რაოდენობაც (Estanislau et al., 2019). ამგვარად, ჯვარედინ ლაბირინთში ცხოველის შფოთვის ტიპის ქცევის ინდექსად განიხილება მის მიერ ცენტრალურ ზონაში, და ღია და დახურულ ტოტებში შესვლების რაოდენობა და ის დრო, რომელსაც ცხოველი თითოეულ მათგანში ატარებს.

ყოველი მცდელობის შემდეგ, ლაბირინთი იწმინდებოდა ჰიპოქლორის წყლით, ყნოსვითი მინიშნებების მოშორების მიზნით.

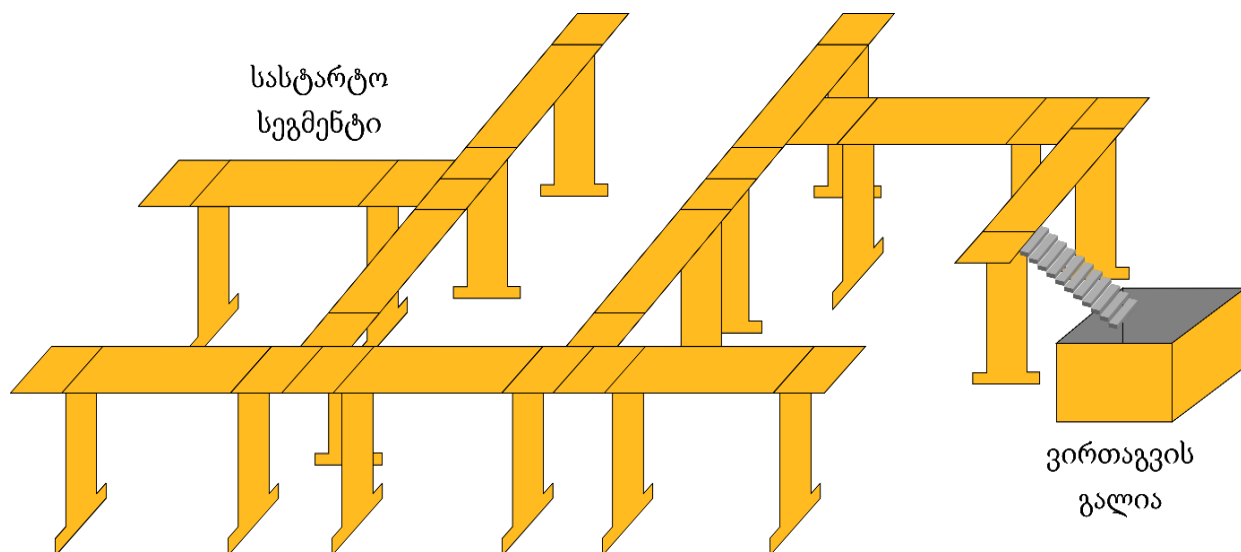


სურათი 3. შფოთვის ტიპის ქცევის შესაფასებლად გამოყენებული ჯვარედინი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება

2.3.3. მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტი - კოგნიტური ფუნქციები

კოგნიტური ფუნქციები, კერძოდ, დასწავლა და მეხსიერება მამრ ვირთაგვებში, მრავალხიდიან ლაბირინთში (რადიალური ლაბირინთის მოდიფიკაცია) შეფასდა. ლაბირინთის ზომები იყო 45x 8x 35.5 სმ. ლაბირინთი განლაგებული იყო ბგერაგაუმტარ ოთახში, იატაკიდან 30 სმ-ით დაშორებით. ლაბირინთის ერთ ბოლოს განლაგებული იყო სასტარტო პლატფორმა, მეორე ბოლოში - ღია ყუთი: ცხოველის „გალია“. ლაბირინთი შედგებოდა ერთმანეთისგან თანაბარი მანძილით დაშორებული ათი ტოტისგან. ხუთი ტოტი „ღია“ იყო, დანარჩენი ხუთი - „დახშული“. ერთი ღია ტოტი უშუალოდ ყუთში გადადიოდა (სურათი 4).

ყოველი ვირთაგვა ტესტს 10 დღის განმავლობაში გადიოდა, ყოველდღიურად ხუთჯერ, 5-5 წუთის განმავლობაში. ყოველი 5-წუთიანი სესია იწყებოდა ცხოველის სასტარტო პლატფორმაზე მოთავსებით. 5 წუთის განმავლობაში მას ჰქონდა საშუალება შეცდომების და ახალი მცდელობების გზით მიეღწია გალიამდე და შესულიყო მასში. ყოველი „ღია“ ტოტის გავლა განიხილებოდა, როგორც შესაძლებლობა და სტიმული ეპოვა სწორი გზა გალიისკენ, ამგვარად, გაეგრძელებინა მოძრაობა სწორი მიმართულებით. „დახურულ“ ტოტში შესვლა ფასდებოდა, როგორც შეცდომა, რომელიც აიძულებდა ცხოველს დაბრუნებულიყო „ღია“ ტოტში და გალიისკენ სწორი გზა „ღია“ ტოტიდან ეპოვნა. გალიაში შესვლა ანუ პლატფორმისგან, არაეთიოლოგიური პირობებისგან „განთავისუფლება“ განიხილებოდა, როგორც დაჯილდოება და ლაბირინთის შესწავლის მოტივაცია. დასწავლა ფასდებოდა იმის მიხედვით, თუ როგორ ასრულებდა ცხოველი ტესტს ყოველი 5-წუთიანი სესიის განმავლობაში. კერძოდ, ფიქსირდებოდა: დრო, რომელსაც საჭიროებდა ცხოველი სასტარტო წერტილიდან „გალიაში“ მოსახვედრად და შეცდომების, ანუ „დახურულ“ ტოტებში შესვლების რაოდენობა (Bikashvili et al., 2012; Lobzhanidze et al., 2020; Zimcikova et al., 2017).



სურათი 4. მრავალხიდიანი ლაბირინთის სქემატური გამოსახულება

2.3.4. ქცევითი მონაცემების სტატისტიკური ანალიზი

2.3.4.1. მამრი ვირთაგვების ქცევა

მამრი ვირთაგვების მიერ მრავალხიდიანი ლაბირინთის ტესტის შესრულებისას მიღებული რაოდენობრივი მონაცემები ერთფაქტორიანი ANOVA-თი შევაფასეთ, სარწმუნო ცვლილების გამოვლენის შემთხვევაში კი - post-hoc Newman-Keuls Multiple comparison ტესტი. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$ -ზე იყო.

2.3.4.2. მამრი და მდედრი ქცევის შედარება

მამრი და მდედრი ცხოველების ქცევის (ღია ველი, ამაღლებული ჯვარედინი ლაბირინთი) შედარება VassarStats (<http://vassarstats.net>) პროგრამით მოვახდინეთ.

კერძოდ, იმის გასარკვევად, თუ როგორია მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის დიფერენცირებული ეფექტი სხვადასხვა სქესის ცხოველების ქცევაზე, ორფაქტორიანი ANOVA (სქესი × მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური) გამოვიყენეთ. სარწმუნო განსხვავების გამოვლენის შემთხვევაში კი, იმისთვის, რომ დაგვედგინა თუ რა განაპირობებს ამ განსხვავებას, Tukey's multiple comparisons post ტესტი ჩატარდა. განსხვავება ითვლებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$ -ზე.

2.4. ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზი

2.4.1. მასალის მომზადება

ტრანსმისიული ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევა მამრ ცხოველებზე ჩატარდა. გამოყენებული იქნა 5 საკონტროლო ვირთაგვა, 5 ექსპერიმენტული ვირთაგვა, 5 საკონტროლო კატა და 5 ექსპერიმენტული კატა. ორივე სახეობიდან მასალის მომზადება ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპიის ერთი და იგივე, კარგად ცნობილი კონვენციური მეთოდით მოხდა (Lobzhanidze et al., 2019; Lobzhanidze et al., 2020; Lomidze et al., 2020; Zhvania et al., 2020). კერძოდ, პენტოზარბიტალის ინტრაპერიტონიული ინექციის ქვეშ (100 მგ/კგ), საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების ტრანსკარდიალურ პერფუზიას ვახდენდით: თავდაპირველად ყინულიანი ჰეპარინიზირებული NaCl-ით, შემდეგ კი, 0.1 M ფოსფატურ ბუფერზე დამზადებული 4%-იანი პარაფორმალდეჰიდის და 2.5 %-იანი გლუტარალდეჰიდის ხსნარით (500 mL, pH – 7.4, წნევა - 120 მმ Hg). ანათლების პოსტფიქსაციისთვის ქალაღან ექსტირპირებულ თავის ტვინს 2 საათით, ოსმიუმის 1%-იან ხსნარში ვათავსებდით. პოსტფიქსაციის შემდეგ ვახდენდით ჩვენთვის საინტერესო სტრუქტურების - ვირთაგვას მასალაზე: მარცხენა ჰემისფეროს ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვის, მედიალური დამუხლული სხეულის ვენტრალური ნაწილის,

ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის და ჰიპოკამპის CA1 ველის, ხოლო კატას მასალაზე: მარცხენა ჰემისფეროს ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვის და მედიალური დამუხლული სხეულის ვენტრალური ბირთვის - იზოლაციას. კონვენციური პროტოკოლის მიხედვით, აღნიშნული სტრუქტურების შემცველ უმცირეს ქსოვილებს ვამუშავებდით სხვადასხვა კონცენტრაციის ეთანოლის და აცეტონის ხსნარებში, არალდიტის და აცეტონის ნარევეებში და ვაყალიბებდით არალდიტში. არალდიტის ბლოკებიდან, ულტრატომ Reichert-ის გამოყენებით, ვამზადებდით ულტრათხელ (70-75 ნმ) ანათლებს. ანათლებს ვათავსებდით 200-დანაყოფიან სპილენძის ბადეებზე (Electron Microscopy Sciences, USA) და ვახდენდით მათ კონტრასტირებას/შედებვას ურანილაცეტატით და ტყვიის ციტრატით (CH Lab Wiki, University of Texas at Austin, 2019).

მასალას ვათვალისწინებდით მაღალრეზოლუციურ ტრანსმისიულ ელექტრონულ მიკროსკოპში JEM 1400 (JEOL, იაპონია). ყოველი ცხოველის ყოველი სტრუქტურიდან შესწავლილი იქნა 30 ანათალი.

2.4.2. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზი

2.4.2.1. პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი

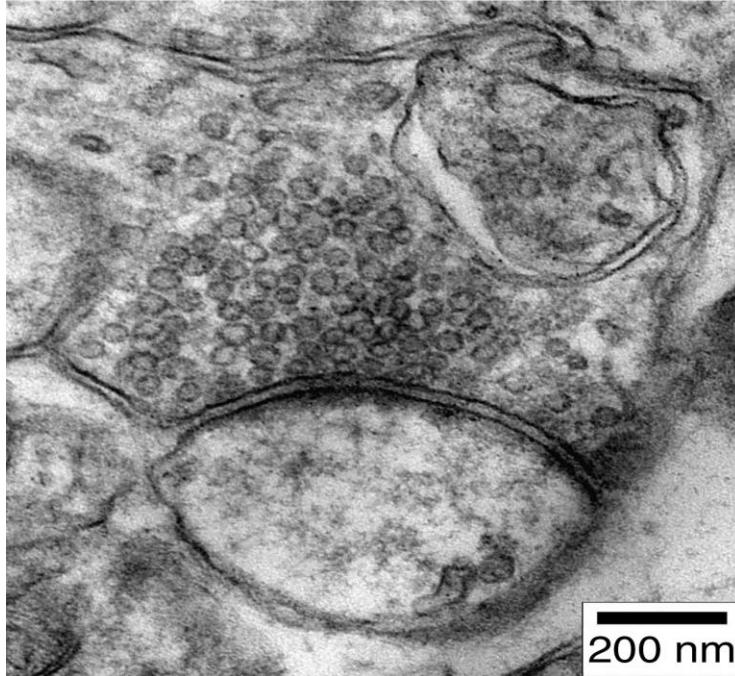
აქსო-დენდრიტული პრესინაფსური ტერმინალების ფართობის, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობის და პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობის მორფომეტრიული ანალიზი ხმაურით ექსპოზირებული და საკონტროლო მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA 1 ველში ჩატარდა. ამ მიზნით კომპიუტერის ეკრანზე გადატანილ ელექტრონულ მიკროგრაფებზე (როგორც აღინიშნა, ყოველი ცხოველიდან შესწავლილი იყო 30 ანათალი - სულ 150 ანათალი) თავდაპირველად

პრესინაფსური ტერმინალები და პრესინაფსური მიტოქონდრიები შემოვხაზეთ (scan plug-in for Adobe Photoshop CS3 გამოყენებით), ხოლო შესაბამისი რაოდენობრივი პარამეტრების გასაზომად, პროგრამა ImageJ გამოვიყენეთ (ვერსია 1.44, National Institute of Mental Health). იმის დასადგენად, თუ როგორია აღნიშნულ პარამეტრებზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური ეფექტი, გამოყენებული იქნა two-sample t-ტესტს. განსხვავება ითვლებოდა სტატისტიკურად სარწმუნოდ, თუ P ნაკლები იყო 0.05-ზე ($P < 0.05$).

დანაყოფ „საკუთარი მონაცემები“ მოცემულ გრაფიკებზე ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში მონაცემები მოცემულია, როგორც საშუალო \pm საშუალოს სტანდარტული გადახრა - standard error mean: SEM)

2.4.2.2. სინაფსური ვეზიკულების ზომების მორფომეტრიული ანალიზი

სინაფსური ვეზიკულების ზომების მორფომეტრიული ანალიზი საკონტროლო და ექსპერიმენტული კატების ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვიდან მიღებულ ელექტრონულ მიკროგრაფებზე ჩატარდა (30 ანათალი თითო ცხოველიდან; სულ - 150 ანათალი). სინაფსური პრეტერმინალების შერჩევას ვახდენდით შემდეგი კრიტერიუმების გათვალისწინებით: (1) პრეტერმინალის ფართობი არ უნდა ყოფილიყო 2მმ^2 -ზე ნაკლები, (2) პრეტერმინალში უნდა ყოფილიყო მხოლოდ სფერული სინაფსური ვეზიკულები, (3) პრეტერმინალში სინაფსური ვეზიკულების საშუალო რაოდენობა 25-40 უნდა ყოფილიყო; (3) პრეტერმინალს უნდა ჰქონოდა მკვეთრად ოსმიოფილური „აქტიური ზონა“ დენდრიტთან, უპირატესად დენდრიტის წვრილ ტოტთან; ამგვარად, მას უნდა „შეექმნა“ აქტიური, ოსმიოფიული აქსოდენდრიტული სინაფსური კონტაქტი (სურათი 5). ცნობილია, რომ ასეთი ტიპის პრეტერმინალებით ქვედა ორგორაკის ცენტრალურ ბირთვში სმენითი აფერენტები თავდებიან.



სურათი 5. მრავალრიცხოვანი სფერული სინაფსური ვეზიკულების შემცველი ფართო პრესინაფსური ტერმინალი ჰქმნის ასიმეტრიულ კონტაქტს დენდრიტის წვრილ ტოტთან. ინტაქტური კატის ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვი

სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობრივი ანალიზის დროს, ვითვალისწინებდით სინაფსურ პრეტერმინალებში მათ ლოკალიზაციას. კერძოდ, ცალკე განიხილებოდა (ა) პრესინაფსური მემბრანისგან 0-60 ნმ-ით დაშორებული ვეზიკულების ანუ ნეიროტრანსმიტერის გამოსაყოფად მზადმყოფი „აქტიური“ ვეზიკულების დიამეტრი (readily releasable pool, RRP) და (ბ) პრესინაფსური მემბრანისგან > 60 ნმ-ით დაშორებული ვეზიკულების დიამეტრი (resting vesicles) *(ასეთ ვეზიკულებს შორის არსებული ფუნქციური განსხვავება აღწერილია დანაყოფში: 1.2.1.1).*

ვეზიკულების დიამეტრის გასაზომად შემდეგი ტექნიკური მიდგომა: საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველებიდან მიღებულ და კომპიუტერის ეკრანზე გადატანილ ელექტრონულ მიკროფოტოგრაფებზე, ზევით დასახელებული კრიტერიუმების მიხედვით, შევარჩიეთ 150-150 სინაფსური პრეტერმინალი (30

პრესინაფსური ტერმინალი ყოველი ცხოველიდან) (150 dpi tiff). ცალკეულ პრეტერმინალში არსებული ყოველი ვეზიკულა ავლნიშნეთ კომპიუტერის ფუნჯით (პროგრამა ImageJ). შემდეგ, ვითვალისწინებდით რა ვეზიკულების სინაფსის აქტიური ზონისგან დაშორებას (*აღწერილია ზევით*), ImageJ კომპიუტერული პროგრამის საშუალებით (version 1.44, The National Institute of Mental Health), სინაფსური ვეზიკულების დიდი დიამეტრი გავზომეთ. ამგვარად, ცალკე გაიზომა იმ ვეზიკულების დიამეტრი, რომლებიც აქტიური ზონისგან 0-60 ნმ-ით იყვნენ დაშორებული, და > 60 ნმ-ით დაშორებული ვეზიკულების დიამეტრი.

სტატისტიკური ანალიზი: იმის გასარკვევად, ვლინდება თუ არა მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სინაფსური ვეზიკულების ზომებზე, რაოდენობრივი მონაცემები ერთფაქტორიანი ANOVA-თი შევადგასეთ. Multiple comparisons-თვის two-sample t-test-ი გამოვიყენეთ. ცვლილება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ P-მნიშვნელობა ნაკლები იყო 0.05-ზე.

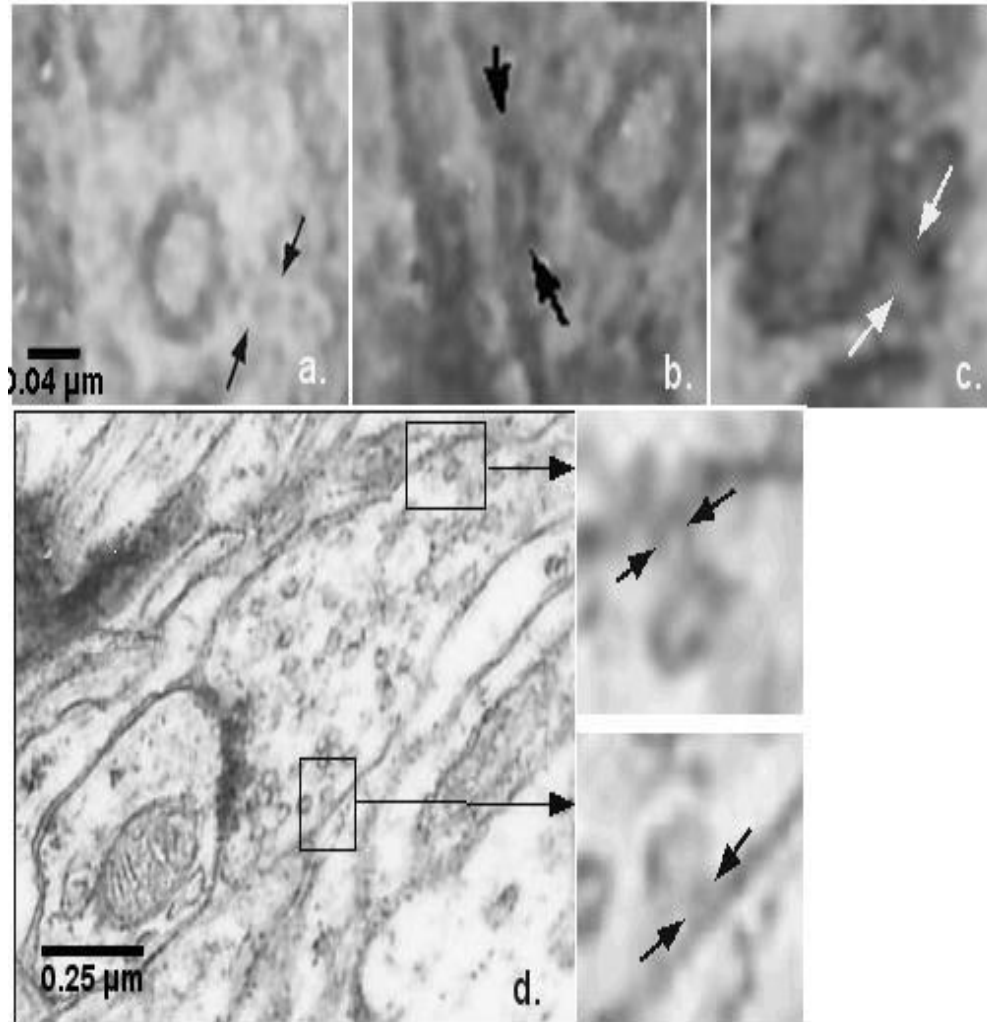
დანაყოფ „საკუთარი მონაცემები“ მოყვანილ გრაფიკზე შედეგები მოცემულია როგორც: საშუალო ± საშუალოს სტანდარტული შეცდომა (a mean ± standard error of the mean - SEM) და სტანდარტული გადახრა (StDev).

2.4.2.3. პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურული კომპონენტების მორფომეტრიული ანალიზი

პოროსომული კომპლექსის ძირითადი სტრუქტურული პარამეტრების - დიამეტრის და სიღრმის მორფომეტრიული ანალიზი კატის თავის ტვინის ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვიდან და მედიალური დამუხლული სხეულის ვენტრალური უბნიდან მიღებულ ელექტრონულ მიკროგრაფებზე ჩატარდა. კერძოდ, განხილული იქნა 150-150 ელექტრონული მიკროგრაფი საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველებიდან: 30 - ყოველი ცხოველიდან. როგორც ზევით აღინიშნა, ნეირონული

პოროსომას უმცირესი ზომების (10-18 ნმ) და სინაფსურ მემბრანებზე ცილების მაღალი კონცენტრაციების გამო, ელექტრონული მიკროსკოპის ქვეშ პოროსომული კომპლექსების იდენტიფიცირება ძნელია (Japaridze et al., 2012; Okuneva et al., 2012). ამიტომ საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების 420-420 სინაფსური პრეტერმინალის დათვალიერების შემდეგ (182-182 სინაფსური პრეტერმინალი ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვიდან და 238-238 პრეტერმინალი მედიალურ დამუხლული სხეულის ვენტრალური დანაყოფიდან), საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებში მხოლოდ 178 პოროსომა გამოვლინდა: ქვედა ორგორაკში - 79 პოროსომა, მედიალურ დამუხლულ სხეულში - 97 პოროსომა. ყოველ მათგანს პოროსომული კომპლექსისთვის დამახასიათებელი თასის ფორმის სტრუქტურა ჰქონდათ. შემთხვევების აბსოლუტურ უმრავლესობაში პოროსომულ კომპლექსთან შერწყმული იყო სინაფსური ვეზიკულები, თუმცა, როგორც საკონტროლო, ასევე ექსპერიმენტულ მასალაზე აღინიშნა პოროსომები სინაფსური ვეზიკულების გარეშე. აღსანიშნავია, რომ რიგ შემთხვევებში პოროსომები, მათ შორის, სინაფსური ვეზიკულებით, აქტიური ზონისგან რამოდენიმე ნანომეტრის დაშორებით გამოვლინდნენ (სურათი 6 d).

კომპიუტერის ეკრანზე გადატანილ ელექტრონულ მიკროგრაფებზე, კომპიუტერული პროგრამის ImageJ (version 1.44, The National Institute of Mental Health) საშუალებით, პოროსომების სიღრმე და დიამეტრი გავზომეთ.



სურათი 6. კატის თავის ტვინში ქვედა ორგორაკიდან და მედიალური დამუხლული სხეულიდან მიღებული პოროსომული კომპლექსის შემცველი ელექტრონული მიკროგრაფები. (a, b, c) პრესინაფსური ტერმინალების ფრაგმენტები: პრესინაფსურ მემბრანაზე კარგად ვლინდება 17-19 ნმ ზომის თასის ფორმის სტრუქტურები - პოროსომები (შავი და თეთრი ისრები), მათთან შერწყმული სინაფსური ვეზიკულებით. საკონტროლო მასალა; (d) პრესინაფსური ტერმინალის ფრაგმენტი: სინაფსის აქტიური ზონისგან დაშორებით, პრესინაფსურ მემბრანაზე კარგად ვლინდება ორი პოროსომა (მართკუთხედები, შავი ისრები) სინაფსური ვეზიკულებით. გვერდით ფანჯრებში იგივე პოროსომები და მათთან შერწყმული ვეზიკულები დიდ გადიდებაზეა წარმოდგენილი (შავი ისრები). ორივე შემთხვევაში სინაფსური

ვეზიკულები მემბრანას თასის ფორმის სტრუქტურის საშუალებით ერწყმიან. ექსპერიმენტული მასალა

სტატისტიკური ანალიზი: იმის დასადგენად, ახდენს თუ არა მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური ეფექტს ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვის და მედიალური დამუხლული სხეულის ვენტრალური უბნის ნეირონული პოროსომული კომპლექსების დიამეტრსა და სიღრმეზე, ცალკეულ სტრუქტურებში შესაბამისი რაოდენობრივი მონაცემები ერთფაქტორიანი ANOVA-თი შეფასდა. სარწმუნო ცვლილებების გამოვლენის შემთხვევაში t-ტესტი გამოვიყენეთ. დანაყოფ „საკუთარი მონაცემები“ შედეგები მოყვანილია, როგორც: საშუალო \pm სტანდარტული შეცდომა (SEM).

გარდა ამისა, თავის ტვინის აღნიშნულ სტრუქტურებში ქრონიკული ხმაურის და პოროსომას ლოკალიზაციის კომბინირებული ეფექტების გამოვლენის მიზნით, ორფაქტორიანი ANOVA გამოვიყენეთ. განსხვავება ითვლებოდა სარწმუნოდ, თუ $P < 0.05$ -ზე.

3. კვლევის შედეგები

3.1. ქცევითი ექსპერიმენტები:

3.1.1. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სხვადასხვა სქესის ცხოველების ემოციურ სფეროზე - ჯვარედინი ლაბირინთის და ღია ველის ტესტები

3.1.2. ქცევა ჯვარედინ ლაბირინთში

3.1.2.1. ლაბირინთის ცალკეულ ტოტებში და ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობა

ღია ტოტები: ორფაქტორიანი ANOVA-ს შედეგების თანახმად, სქესი და მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური სარწმუნო ეფექტს ახდენს ჯვარედინი ლაბირინთის ღია ტოტებში შესვლების რაოდენობაზე (სქესი: $F_{1,47} = 10.21$, $P = 0.0029$; მაღალი ინტენსივობის თეთრი ხმაური: $F_{1,47} = 6.43$, $P = 0.02$). სარწმუნო იყო ასევე ფაქტორების ინტერაქცია ($F_{1,47} = 11.67$, $P = 0.0016$).

სქესზე დამოკიდებული სარწმუნო განსხვავება საკონტროლო ცხოველებს შორის გამოვლინდა (მამრები: 3.2 ± 0.79 , მდედრები: 0.2 ± 0.2 , $P < 0.01$). ამასთანავე, ექსპერიმენტულ მამრებსა და მდედრებს შორის, ასეთი განსხვავება არ აღინიშნა (0.5 ± 0.31 vs. 0.6 ± 0.27 , $P > 0.05$).

თავის მხრივ, ექსპერიმენტულ მამრ ვირთაგვებში, საკონტროლო მამრ ვირთაგვებთან შედარებით, სარწმუნოდ შემცირდა ღია ტოტებში შესვლების რაოდენობა (3.2 ± 0.79 , vs. 0.5 ± 0.31 , $P < 0.01$). თუმცა ექსპერიმენტულ მდედრებსა და საკონტროლო მდედრებს შორის ასეთი განსხვავება არ აღინიშნება (0.6 ± 0.27 vs. 0.2 ± 0.2 , $P > 0.05$) (სურათი 7 ა).

დახურული ტოტები. სარწმუნო განსხვავება მამრ და მდედრ საკონტროლო ცხოველებს შორის, ჯვარედინი ლაბირინთის დახურულ ტოტებში შესვლებთან მიმართებაშიც გამოვლინდა (მამრები: 3.6 ± 0.76 vs. 1.2 ± 0.2 , $P < 0.01$). ამასთანავე, განსხვავება არ აღინიშნა საკონტროლო და ექსპერიმენტულ მამრებს (3.6 ± 0.76 , vs. 1.9 ± 0.46 , $P > 0.05$) და საკონტროლო და ექსპერიმენტულ მდედრებს შორის (1.2 ± 0.2 vs. 2.7 ± 0.42 , $P > 0.05$) (სურათი 7 ბ).

ცენტრალური ზონა. ორფაქტორიანი ANOVA-ს შედეგების მიხედვით, სქესი სარწმუნო ეფექტს ახდენს ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობაზე (სქესი: $F_{1,47} = 3.2$, $P = 0.02$), თუმცა მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის შემთხვევაში აღნიშნულ პარამეტრზე სარწმუნო ეფექტი არ გამოვლინდა ($F_{1,47} = 0.03$, $P = 0.86$). თავის მხრივ, სარწმუნო იყო ფაქტორების ინტერაქციაც ($F_{1,47} = 5.64$, $P = 0.02$).

ცალკეულ ჯგუფებში სარწმუნო განსხვავება მხოლოდ საკონტროლო ცხოველებში გამოვლინდა. კერძოდ, მამრები, მდედრებთან შედარებით, ცენტრალურ ზონაში სარწმუნოდ ხშირად შედიოდნენ (3.2 ± 0.79 vs. 1.3 ± 0.33 , $p = 0.02$). ამასთანავე, განსხვავება არ იყო სარწმუნო საკონტროლო და ექსპერიმენტულ მამრებს (3.2 ± 0.79 vs. 1.8 ± 0.47 , $p > 0.05$), საკონტროლო და ექსპერიმენტულ მდედრებს (1.3 ± 0.33 vs. 2.5 ± 0.5 , $P > 0.05$) და ექსპერიმენტულ მამრებსა და მდედრებს შორის (1.8 ± 0.47 vs. 2.5 ± 0.5 , $P = 0.16$) (სურათი 7 გ).

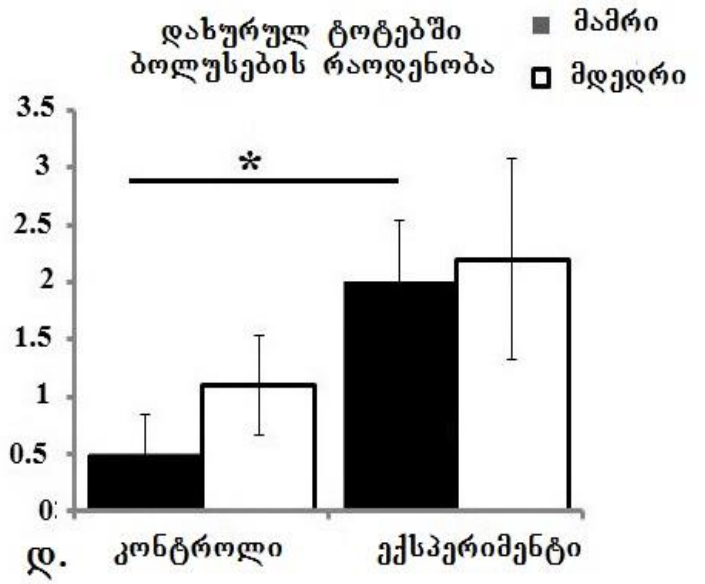
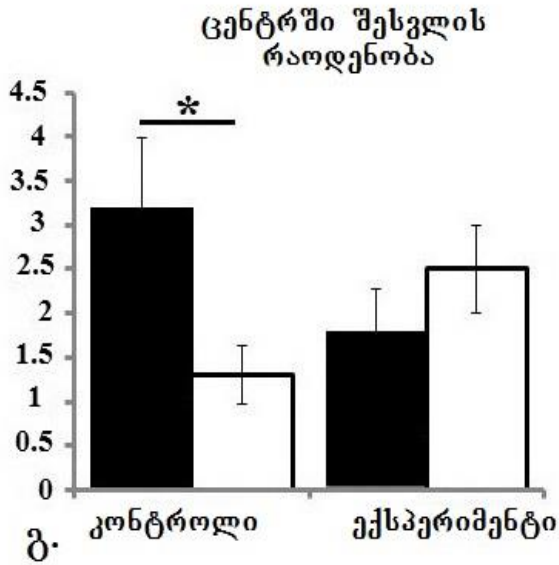
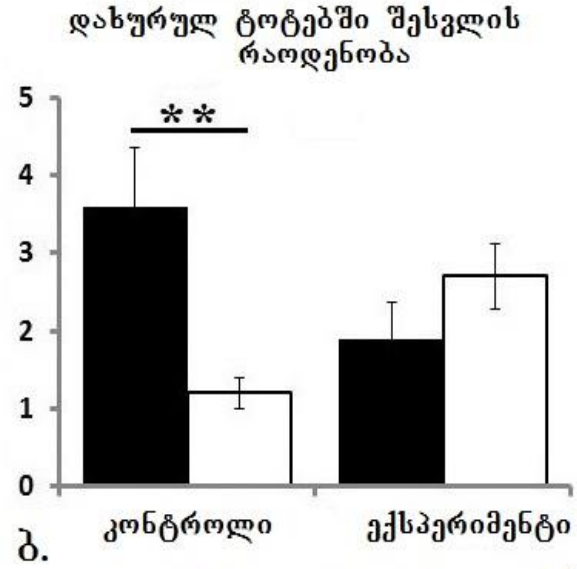
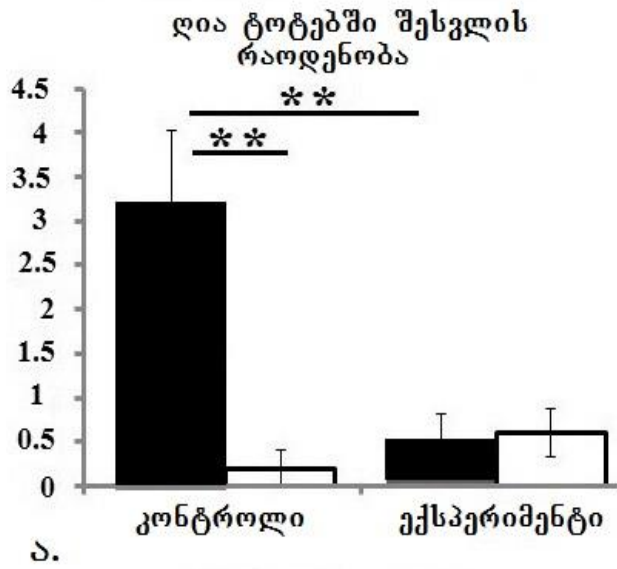
3.1.2.2 ლაბირინთის ცალკეულ ტოტებში და ცენტრალურ ზონაში გატარებული დრო

აღმოჩნდა, რომ სქესი და მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური ცხოველების მიერ ლაბირინთის ცალკეულ ტოტებსა და ცენტრალურ ზონაში გატარებულ დროზე სარწმუნო ეფექტს არ ახდენენ. სარწმუნო არ იყო არც ფაქტორთა ინტერაქცია (**ღია ტოტებში გატარებული დრო:** სქესი - $F_{1,47} = 1.6$, $P = 0.21$; მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური - $F_{1,47} = 0.4$, $P = 0.53$; ფაქტორების ინტერაქცია: $F_{1,47} = 0.4$, $P = 0.53$;

დახურულ ტოტებში გატარებული დრო: სქესი - $F_{1,47} = 3.6$, $P = 0.07$; მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური - $F_{1,47} = 2.47$, $P = 0.12$; ფაქტორების ინტერაქცია: $F_{1,47} = 0.83$, $P = 0.37$; ცენტრალურ ზონაში გატარებული დრო: სქესი - $F_{1,47} = 0.91$, $P = 0.3465$; მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური - $F_{1,47} = 2.25$, $P = 0.14$; ინტერაქცია: $F_{1,47} = 0.91$, $P = 0.35$).

3.1.2.3. ლაბორინთის დახურულ ტოტებში ბოლუსების რაოდენობა

დახურულ ტოტებში ბოლუსების რაოდენობა შფოთვის ტიპის ქცევის უმნიშვნელოვანესი პარამეტრია. ჩვენს მასალაზე ასეთი პარამეტრი სარწმუნოდ გაზრდილი მხოლოდ ექსპერიმენტულ მამრ ცხოველებში აღმონდა (სქესი: $F_{1,47} = 0.47$, $P = 0.4974$; მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური: $F_{1,47} = 4.95$, $P = 0.03$; ფაქტორების ინტერაქცია: $F_{1,47} = 12$, $P = 0.73$). მრავალჯერადი შედარებისას, სარწმუნო განსხვავება მხოლოდ საკონტროლო და ექსპერიმენტულ მამრ ვირთაგვებს შორის აღინიშნა. კერძოდ, ბოლუსების რაოდენობა ექსპერიმენტულ ცხოველებში სარწმუნოდ გაიზარდა (0.5 ± 0.34 , vs. 2 ± 0.054 , $P < 0.05$) (სურათი 7 დ).



სურათი 7. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სხვადასხვა სქესის ვირთაგვების ჯვარედინ ლაბირინთში ქცევაზე. სქესი, როგორც ფაქტორი, ეფექტს ახდენს საკონტროლო ცხოველების მიერ დია ტოტებში, დახურულ ტოტებში და ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობაზე. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის შედეგად, მამრ ვირთაგვებში (მხოლოდ) სარწმუნოდ მცირდება დია ტოტებში შესვლების რაოდენობა და იზრდება დახურულ ტოტებში ბოლუსების რაოდენობა. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, ცხოველების რაოდენობა = 18/ ჯგუფი.

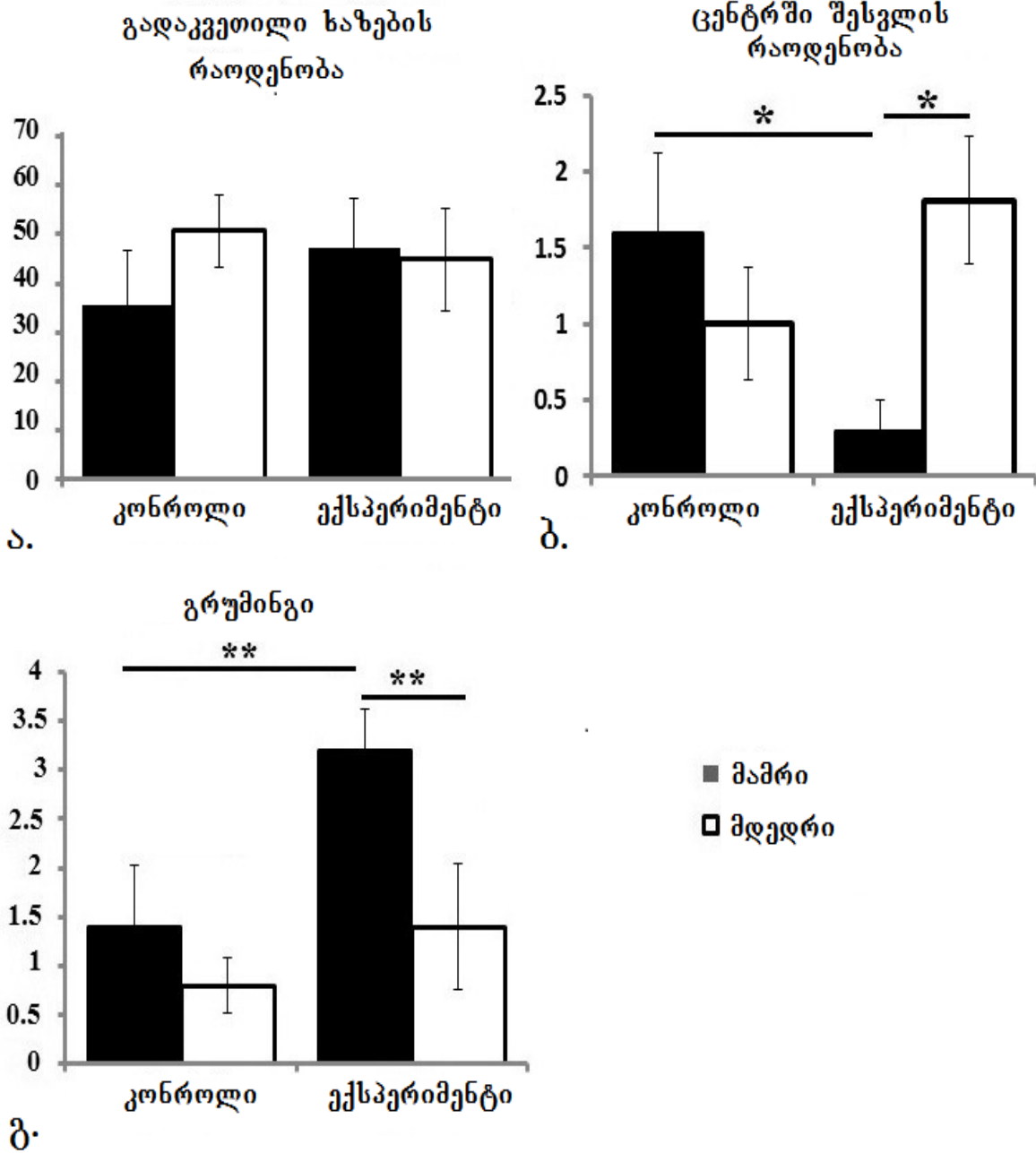
3.1.3. ქცევა ღია ველში

3.1.3.1. ლოკომოტორული აქტივობა

ორფაქტორიანი ANOVA-ს თანახმად, სქესი და მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური ცხოველების მიერ გადაკვეთილი ხაზების რაოდენობაზე სარწმუნო ეფექტს არ ახდენენ; სარწმუნო არ იყო არც ფაქტორების ინტერაქცია (სქესი: $F_{1,47} = 0.08$, $P = 0.77$, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური: $F_{1,47} = 0.42$, $P = 0.52$; ინტერაქცია: $F_{1,47} = 0.76$, $P = 0.38$) (სურათი 8 ა). თავის მხრივ, ექსპერიმენტულ მამრებში, საკონტროლო მამრებთან შედარებით, სარწმუნოდ შემცირდა ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობა ($P < 0.05$). ცენტრალურ ზონაში შესვლებთან მიმართებაში სარწმუნო განსხვავება ასევე აღინიშნა ექსპერიმენტულ მდედრებსა და მამრებს შორის: მდედრებთან შედარებით, მამრი ცხოველები გაცილებით იშვიათად შედიოდნენ ($P < 0.05$) (სურათი 8 ბ).

3.1.3.2. გრუმინგი

სქესის ეფექტი საკონტროლო მამრი და მდედრი ცხოველების გრუმინგის რაოდენობაზე არ გამოვლინდა (1.4 ± 0.6 vs. 0.8 ± 0.3 , $P > 0.05$). ამასთანავე, სარწმუნო იყო მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი. კერძოდ, ექსპერიმენტულ მამრებში, საკონტროლო მამრებთან შედარებით, სარწმუნოდ გაიზარდა გრუმინგის ტიპის აქტივობების საერთო რაოდენობა (1.4 ± 0.6 vs. 3.2 ± 0.4 , $P < 0.01$). სარწმუნო განსხვავება აღინიშნა ასევე ექსპერიმენტულ მამრებსა და მდედრებს შორის (3.2 ± 0.4 vs. 1.4 ± 0.6 , $P < 0.01$). კერძოდ, ექსპერიმენტული მამრები ექსპერიმენტულ მდედრებთან შედარებით, სარწმუნოდ მეტ გრუმინგის ტიპის აქტივობას ავლენდნენ (სურათი 8 გ).



სურათი 8. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სხვადასხვა სქესის ვირთაგვების ღია ველში ქცევაზე. სქესი, როგორც ფაქტორი, საკონტროლო ჯგუფის გაზომილ პარამეტრებზე სარწმუნო ეფექტს არ ახდენს. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი კი მხოლოდ მამრი ვირთაგვების ქცევაზე ვლინდება. კერძოდ, ექსპერიმენტულ მამრებში სარწმუნოდ შემცირდა ღია ველის ცენტრალურ

ზონაში შესვლების რაოდენობა და სარწმუნოდ გაიზარდა გრუმინგის ტიპის აქტივობების საერთო რაოდენობა. * <P 0.05, **P < 0.01, ცხოველების რაოდენობა = 18/ჯგუფი.

3.2. ელექტრონული მიკროსკოპია

3.2.1. ქვედა ორგორაკის, მედიალური დამუხლული სხეულის, ჰიპოკამპის CA1 ველის და ნუშისებრი სხეულის ბაზალტერალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა

მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედების შედეგად ულტრასტრუქტურული ცვლილებები მამრი ვირთაგვების თავის ტვინის ოთხივე შესწავლილ უბანში - ქვედა ორგორაკის ცენტრალურ ბირთვში, მედიალური დამუხლული სხეულის ვენტრალურ დანაყოფში, ნუშისებრი სხეულის ბაზალურ ბირთვში და ჰიპოკამპის CA1 ველში აღინიშნა.

მედიალურ დამუხლულ სხეულში შეცვლილი იყო საშუალო ზომის ნეირონების დაახლოებით 12%, ჰიპოკამპის CA1 ველში - უჯრედების 8% (სავარაუდოდ, პირამიდული უჯრედები), ქვედა ორგორაკში - 11%, ხოლო ნუშისებრი სხეულის ბაზალურ ბირთვში - 10%. ასეთი რაოდენობრივი განსხვავების მიუხედავად, ოთხივე უბანში ულტრასტრუქტურული ალტერაციები ძირითადად მსგავსი იყო. კერძოდ:

ოთხივე უბანში მოდიფიცირებული ნეირონების უმრავლესობაში ცვლილებები ზომიერი და შექცევადი იყო. მათ შორის: აღინიშნა გაფართოებული პერინუკლეარული სივრცე, ზომიერი ქრომატოლიზი, ენდოპლაზმური ბადის და/ან გოლჯის აპარატის ზომიერად გაფართოებული/გაჯირჯვებული ცისტერნები, მცირე ზომის მიელინის/მემბრანისმაგვარი ციტოპლაზმური ჩანართები და/ან მიტოქონდრიები ნაწილობრივად დესტრუქტირებული კრისტებით.

ამასთანავე, ოთხივე უბანში შეცვლილი ნეირონების 10-12% შეუქცევადად დეგენერირებული იყო. კერძოდ, გამოვლინდა აპოპტოზი, გამოხატული ქრომატოლიზი, ციტოპლაზმური ორგანელების (მიტოქონდრიების, ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის კომპონენტების) მნიშვნელოვანი დეგენერაციები და სხვადასხვა ზომის მიელინის ან მემბრანის ტიპის ციტოპლაზმური ჩანართები. გარდა ამისა, მცირერიცხოვანი მუქი, უფორმო, დეგენერირებული ნეირონები ნაწილობრივად ან სრულად შემოსაზღვრული იყო გაჯირჯვებული ასტროციტებით (სურათი 9 ა, ბ, გ, დ).

ამის საწინააღმდეგოდ, ნორმალური აღნაგობის რიგ ნეირონებში პირველადი ლიზოსომების და ნორმალური ორგანელების მნიშვნელოვანი კონცენტრაციები და ბირთვული მემბრანის ღრმა ინვაგინაციები აღინიშნა (სურათი 9 ე, ვ)

რიგი ფართო აქსონები ზომიერად გაჯირჯვებული ან ზომიერად დემიელინიზებული იყო; რიგ ფართო დენდრიტებში მნიშვნელოვნად შემცრებული იყო დენდროტუბულები.

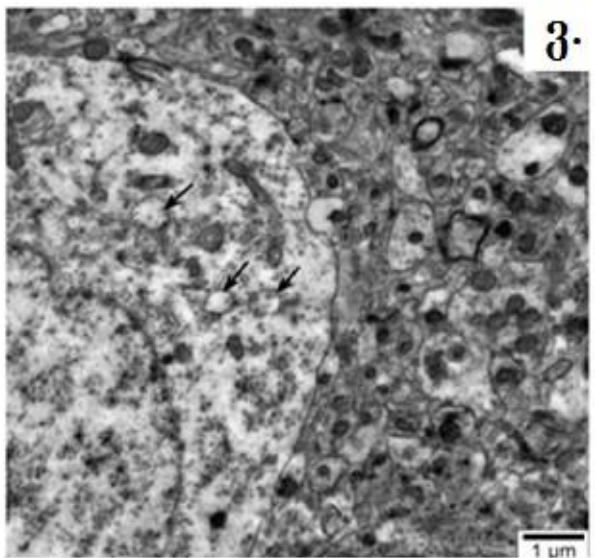
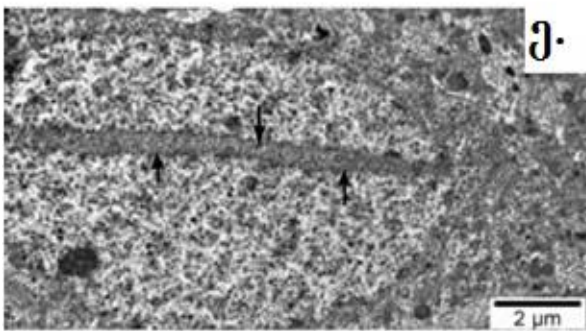
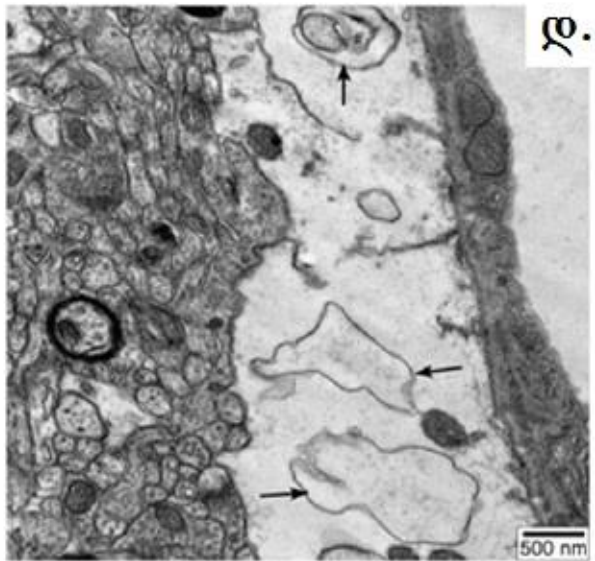
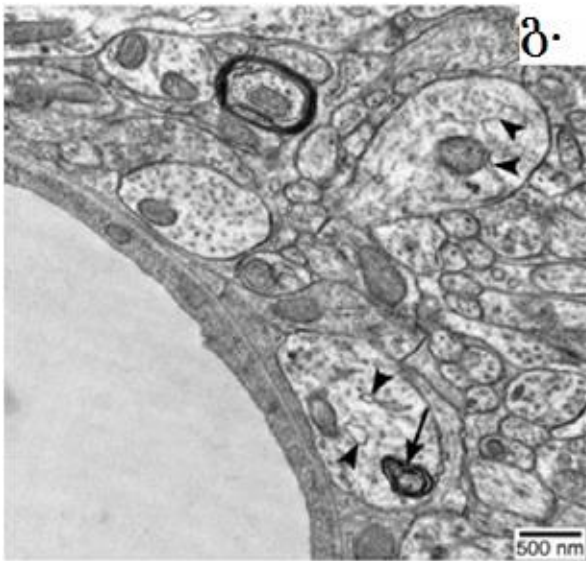
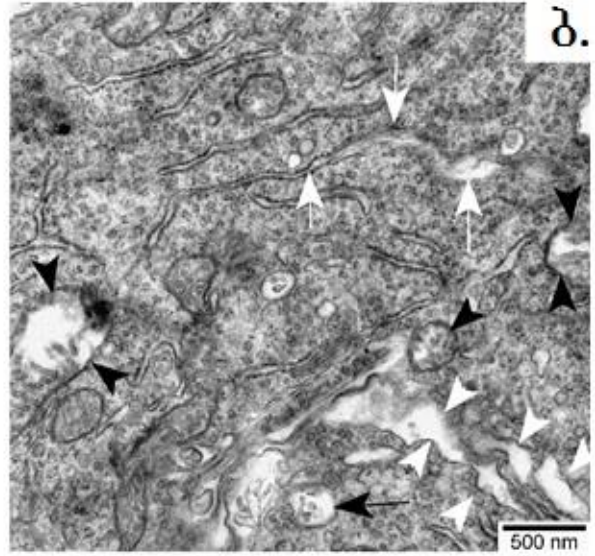
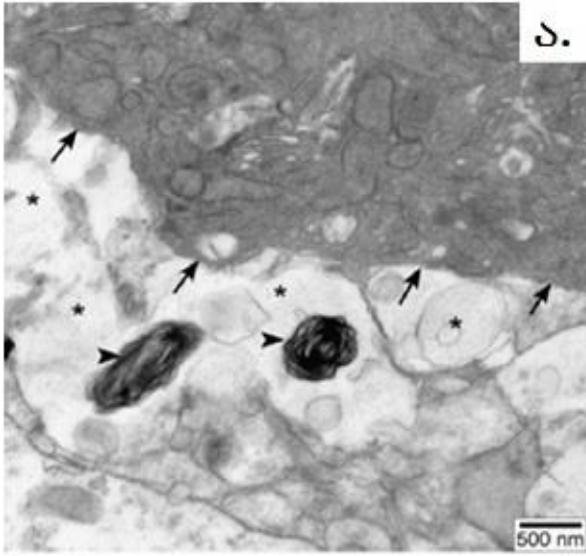
სინაფსების დიდ ნაწილში ნორმალური აღნაგობა შენარჩუნებული იყო, თუმცა რიგ პრესინაფსურ ტერმინალებში (ქვედა ორგორაკი - 9%, მედიალური დამუხლული სხეული - 10%, ჰიპოკამპის CA 1 ველი - 8 %, ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვი - 8%) ულტრასტრუქტურული პათოლოგიები - მეტწილად, ზომიერად გაჯირჯვებული, ნაწილობრივად ვაკუოლიზირებული ან დეგენერირებული პრესინაფსური მიტოქონდრიები და მცირე ზომის ოსმიოფილური ან მემბრანის/მიელინის ტიპის ჩანართები აღინიშნენ. გაცილებით იშვიათი იყო გამოხატული პათოლოგიები: პრესინაფსური ტერმინალები სინაფსური ვეზიკულების აგლუტინაციებით, ვაკუოლებით და/ან ფართო ოსმიოფილური ჩანართებით (სურათები 10 ა, ბ). გარდა ამისა, ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვის რიგ პრესინაფსურ ტერმინალებში გამოვლინდა სხვადასხვა ზომის პოლიმორფული სინაფსური ვეზიკულები, მათ შორის, მკვრივი გულით (სურათი 10 ა). ასეთი ტიპის

პოლიმორფული ვეზიკულები საკონტროლო მასალის პრესინაფსურ ტერმინალებში პრაქტიკულად არ აღინიშნებოდნენ.

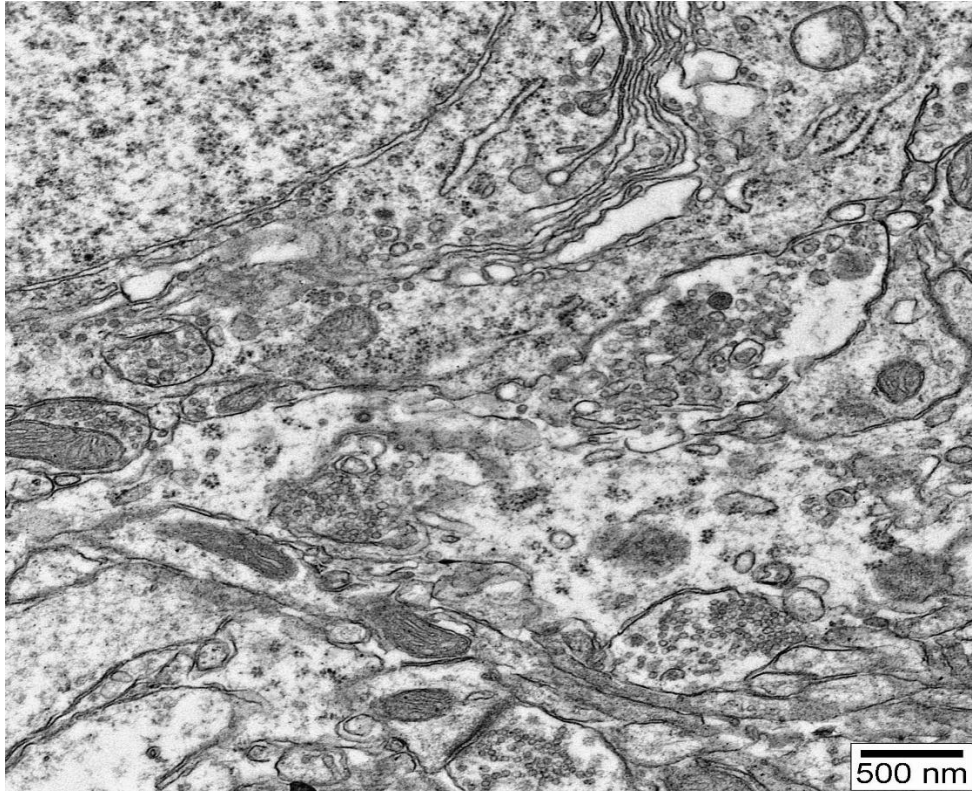
და ბოლოს: საკონტროლო მასალისგან განსხვავებით, ექსპერიმენტულ ცხოველებში შედარებით ხშირი იყო დიდი ზომის გაჯირჯვებული სინაფსური ტერმინალები მაღალსმიოფილური აქტიური ზონით და აქტიურ ზონასთან კონცენტრირებული სინაფსური ვეზიკულებით (სურათი 11).

ექსპერიმენტული მასალის ოთხივე სტრუქტურისთვის ასევე დამახასიათებელი იყო გლიური უჯრედების ცვლილებები. კერძოდ, გამოვლინდა პროლიფერირებული, აქტივირებული ასტროციტები. ზოგიერთი გაჯირჯვებული ასტროციტი ნაწილობრივად ან სრულად გარს არტყამდნა შეუქცევადად დეგენერირებულ მუქ უფორმო უჯრედებს (სურათი 9 ა).

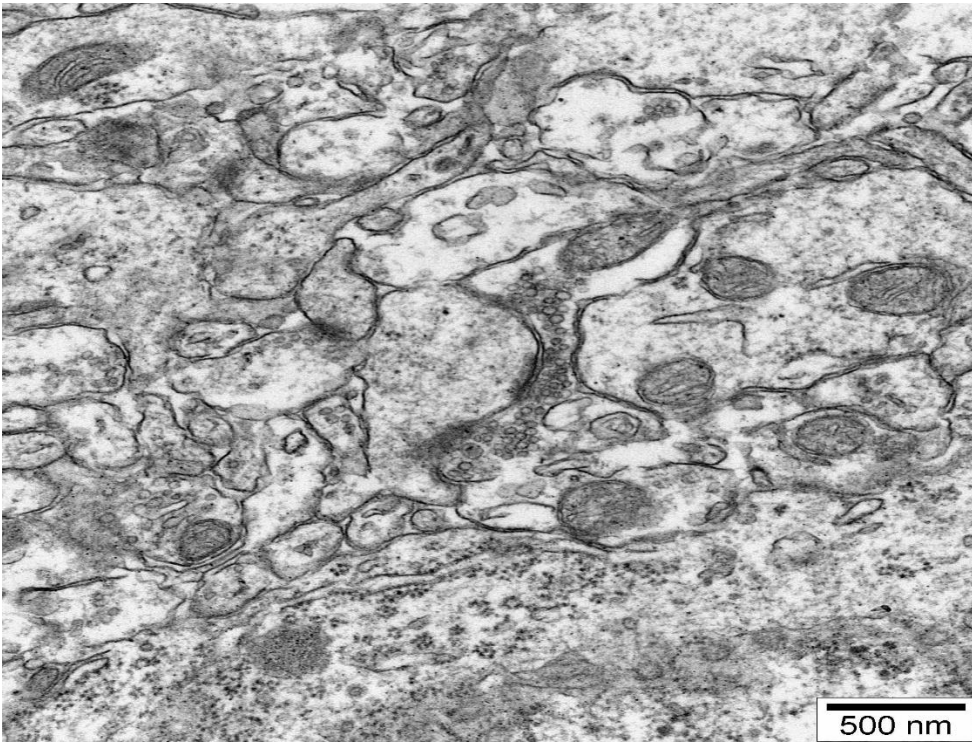
ასტროციტებსა და ოლიგოდენდროციტებში ასევე აღინიშნა ზომიერი ან კეროვანი ქრომატოლიზი, ზომიერად გაჯირჯვებული ან დესტრუქტურირებული მიტოქონდრიები, ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის გაფართოებული ცისტერნები. თუმცა ვლინდებოდა მნიშვნელოვანი პათოლოგიებიც - დიდი ზომის მემბრანის/მიელინის და/ან ვაკუოლის ტიპის ციტოპლაზმური ჩანართები (სურათები 9 დ და 11), მნიშვნელოვნად დაზიანებული მიტოქონდრიები და პათოლოგიურად გაფართოებული ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის ცისტერნები. და ბოლოს: ექსპერიმენტული ცხოველების ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალურ ბირთვში (მხოლოდ) მუქი მიკროგლიას მსგავსი მცირერიცხოვანი გამონაზრდები გამოვლინდა.



სურათი 9. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვების ულტრასტრუქტურაზე. ა-ე: მედიალური დამუხლული სხეულის ვენტრალური ბირთვი. (ა) მუქად დეგენერირებული ნეირონი (გრძელი ისრები), გარშემორტყმული ვაკუოლების, ოსმიოფილური და მიელინის ტიპის ჩანართების (მოკლე ისრები) შემცველი, გაჯირჯვებული ასტროციტული გამონაზრდებით (ვარსკლავები). (ბ) მუქი ნეირონის ფრაგმენტი გაჯირჯვებული დესტრუქტურირებული მიტოქონდრიებით (მუქი ისრები) და ენდოპლაზმური ცისტერნების ლოკალური ზომიერი (გრძელი თეთრი ისრები) და პათოლოგიური გაფართოებებით (მოკლე თეთრი ისრები). (გ) პერიკაპილარული სივცრე: ფართო დენდრიტები მიელინის ტიპის დიდი ზომის ჩანართით (გრძელი ისარი) და მცირე ზომის ვაკულებით (მოკლე ისრები). ნეიროპილში ზომიერად დემიელინიზირებული აქსონია. (დ) გაჯირჯვებული პერიკაპილარული ასტროციტი დიდი ზომის მემბრანის და მიელინის ტიპის ჩანართებით (ისრები). (ე) ნორმალური აღნაგობის ნეირონის ფრაგმენტი ბირთვული მემბრანას ღრმა ინვაგინაციით (ისარი) და მრავალრიცხოვანი ციტოპლაზმური ორგანელებით. (ვ) ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვის ნეირონის ფრაგმენტი. ციტოპლაზმა ზომიერად ქრომატოლიზირებულია; რიგი ორგანელები დესტრუქტურირებულია (ისრები).

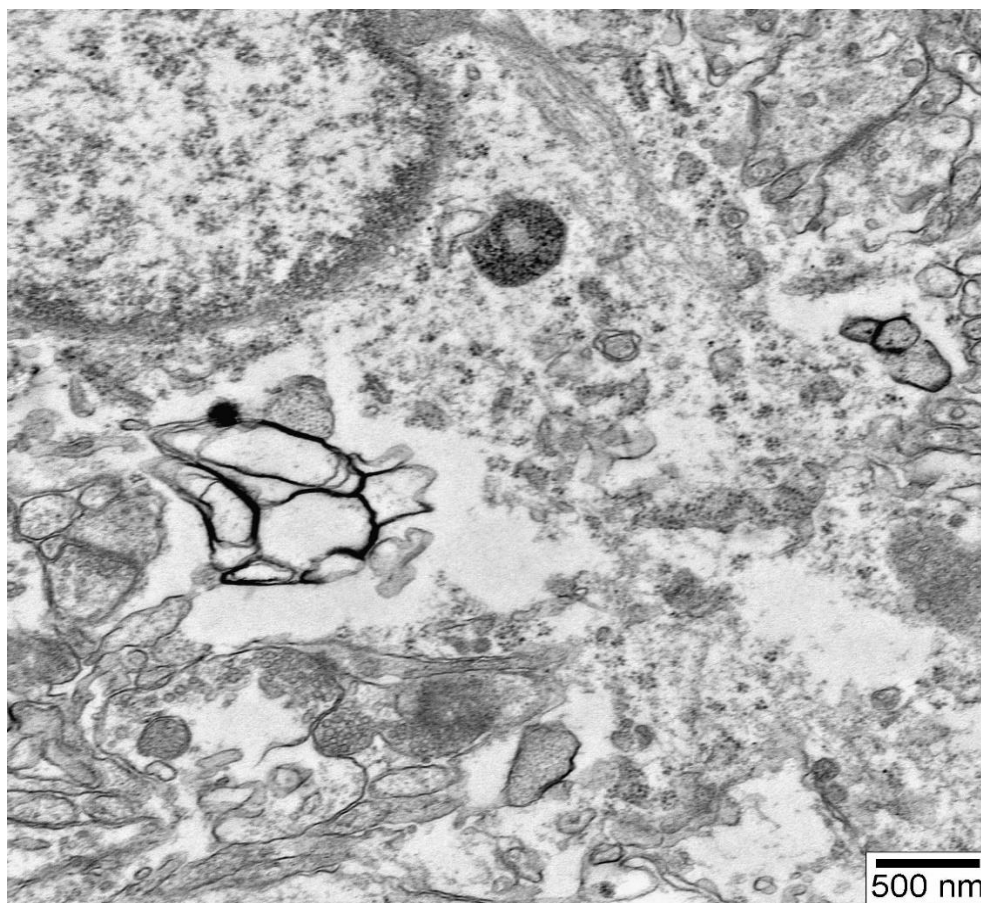


δ.



δ.

სურათი 10. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვას ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვის ულტრასტრუქტურაზე. ა - ნეიროპილის და ნეირონის ფრაგმენტი. ციტოპლაზმაში ენდოპლაზმური ბადის და გოლჯის აპარატის გაჯირჯვებული, მათ შორის, მნიშვნელოვნად გაფართოებული ცისტერნები და დარღვეული კრისტების შემცველი ვაკუოლიზურებული მიტოქონდრიაა. დიდი ზომის პრესინაფსურ ტერმინალში პოლიმორფული სინაფსური ვეზიკულებია, მათ შორის, მკვრივი გულით. აღინიშნება მცირე ზომის ოსმიოფილური, მიელინმაგვარი და ვაკუოლის ტიპის ჩანართები. ბ - ნეიროპილის ფრაგმენტი. ცენტრში ლოკალიზებული არატიპური ფორმის პრესინაფსური ტერმინალი ჰქმნის აქსო-დენდრიტულ კონტაქტს ორი აქტიური ზონით. პრესინაფსურ ტერმინალში მცირე ზომის ვაკუოლები და მემბრანისმაგვარი ჩანართებია. ერთი მიტოქონდრია მჭიდროდ ჩალაგებული კრისტებით პრესინაფსური ტერმინალის მემბრანას უშუალოდ ესაზღვრება. სინაფსური ვეზიკულების ნაწილი ზომიერად აგლუტინირებულია. პრესინაფსური მემბრანას უშუალო სიახლოეს მკვრივი გულის შემცველი სინაფსური ვეზიკულაა.

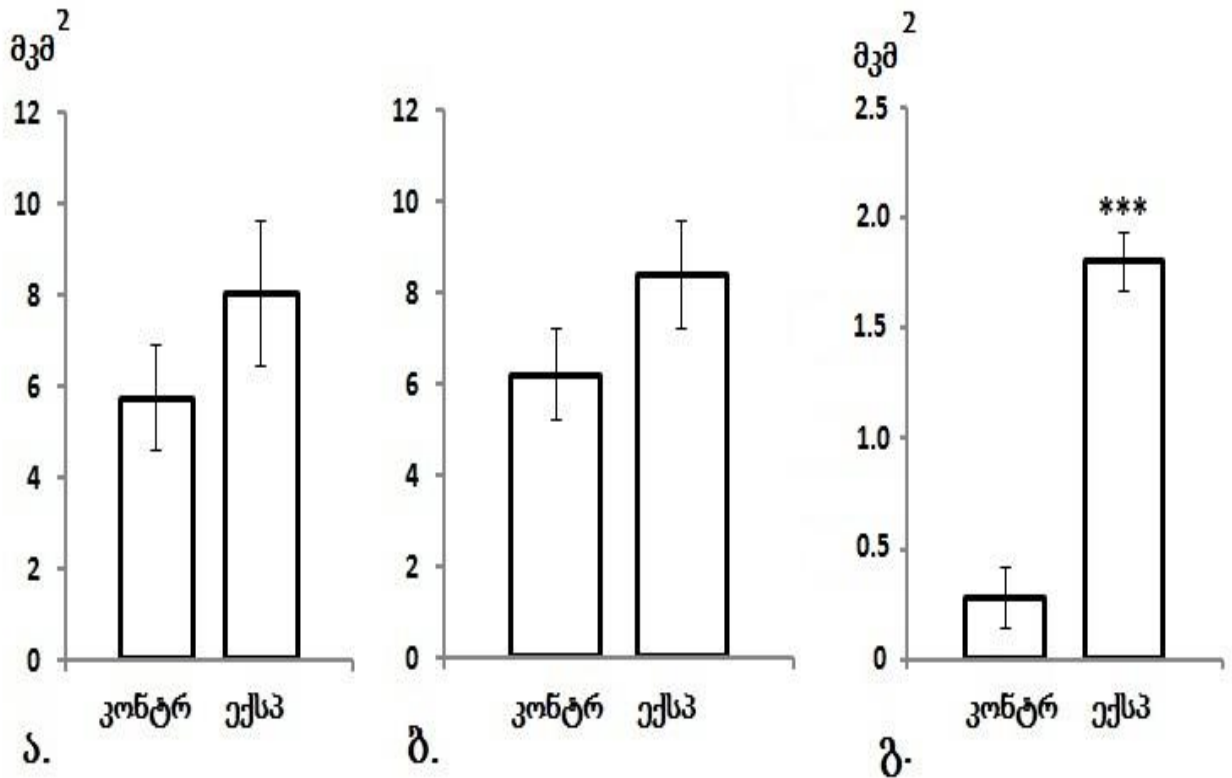


სურათი 11. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული თეთრი ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვას ქვედა ორგორაკის ულტრასტრუქტურაზე. ასტროციტის ფრაგმენტი კეროვანი ქრომატოლიზით. ქრომატოლიზირებულ უბანში დიდი ზომის მიელინის/მემბრანის ტიპის ჩანართია. ვლინდება ასევე სხვადასხვა ზომის ოსმიოფილური და მემბრანის ტიპის ჩანართები. ერთი პრესინაფსური ტერმინალი გაჯირჯვებულია; შეიცავს აგლუტინირებლ სინაფსურ ვეზიკულებს. აგლუტინირებული ვეზიკულებია მეზობელ პრესინაფსურ ტერმინალშიც.

3.2.2. ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზი - მამრი ვირთაგვები

3.2.2.1 აქსონური ტერმინალების ფართობი, პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ზომა

საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებს შორის სარწმუნო განსხვავება აქსონური ტერმინალების ფართობსა და პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობაში არ აღინიშნა (აქსონური ტერმინალების ფართობი: 5.74 ± 1.2 მკმ² vs. 8.05 ± 1.6 მკმ², $P = 0.246$; პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა: 6.20 ± 1.0 vs. 8.40 ± 1.2 , $P = 0.171$) (სურათი 12 ა, ბ). ამასთანავე, ექსპერიმენტულ ცხოველებში სარწმუნოდ გაიზარდა პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი (0.28 ± 0.06 vs. 1.80 ± 0.2 , $P = 0.000$) (სურათი 12 გ).



სურათი 12. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველის პრესინაფსური ტერმინალების და მიტოქონდრიების რაოდენობრივ პარამეტრებზე. ა – პრესინაფსური ტერმინალების ფართობი, ბ – პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობა, გ – პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი.

3.2.2.2. სინაფსური ვეზიკულების დიამეტრი

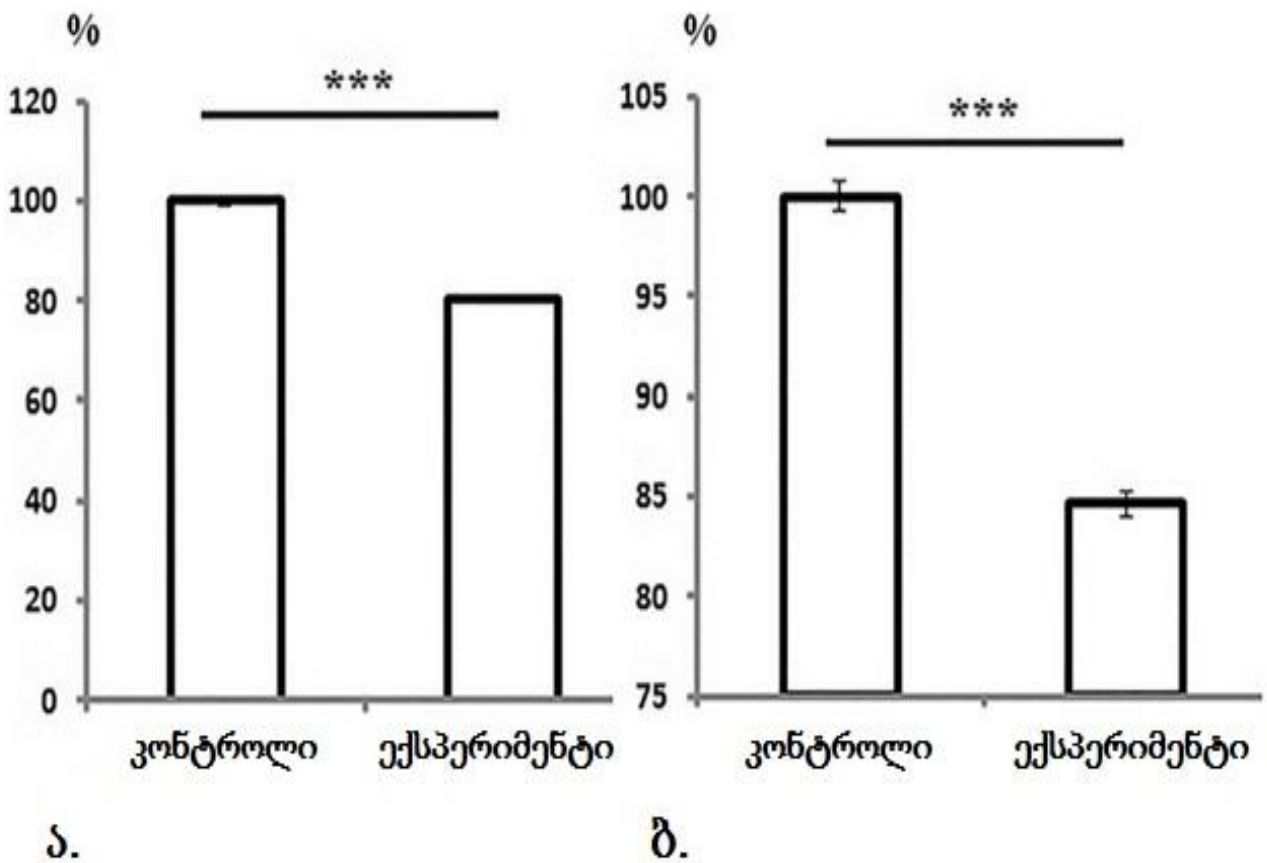
მამრი ექსპერიმენტული ცხოველების ქვედა ორგორაკის ცენტრალურ ბირთვში, საკონტროლო ჯგუფის ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირე იყო როგორც პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული, ასევე თავისუფალი (დანარჩენი) სინაფსური ვეზიკულების ზომები. ასეთი განსხვავება განსაკუთრებით გამოხატული თავისუფალი ვეზიკულების მიმართებაში აღმოჩნდა. კერძოდ, ექსპერიმენტულ ცხოველებში მემბრანასთან შეპირაპირებული ვეზიკულების დიამეტრი, საკონტროლო ცხოველების იგივე ტიპის ვეზიკულებთან შედარებით, 5.7%-ით მცირე იყო (42.62 ± 0.68 ნმ vs. 45.04 ± 0.35 ნმ, $P < 0.001$), ხოლო თავისუფალი სინაფსური ვეზიკულების მიმართებაში, ასეთი განსხვავება უკვე 11.3%-ს შეადგენდა (34.27 ± 0.69 ნმ vs. 38.13 ± 0.24 ნმ, $P < 0.001$).

ასეთი შედეგები იძლევიან საფუძველს დაშვებისთვის, რომ ნეიროტრანსმიტერის უწყვეტი გამოყოფის პირობებში (სმენითი სტიმულაცია) სინაფსური ვეზიკულები ტრანსპორტიორების საშუალებით ვეზიკულური კარგოს შევსებას დროულად ვერ ახერხებს.

სარწმუნო განსხვავება ასევე გამოვლინდა ექსპერიმენტული და საკონტროლო ცხოველების სხვადასხვა ლოკალიზაციის სინაფსური ვეზიკულების (პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული და დანარჩენი ვეზიკულები) დიდი დიამეტრების შედარებისას. კერძოდ, ექსპერიმენტულ ცხოველებში მემბრანასთან შეპირაპირებული ვეზიკულების დიამეტრი, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით

19.6%-ით შემცირდა (42.62 ± 0.68 ნმ vs. 34.27 ± 0.69 ნმ, $P < 0.001$), დანარჩენი (resting) ვეზიკულების დიამეტრი კი, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით - 15.3%-ით (45.04 ± 0.35 ნმ vs. 38.13 ± 0.24 ნმ $P < 0/001$).

ამგვარად, ორივე ჯგუფის ცხოველებში პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული სინაფსური ვეზიკულების დიამეტრი, დანარჩენი ვეზიკულების დიამეტრთან შედარებით, გაცილებით მცირე აღმოჩნდა (სურათი 13 ა და ბ).



სურათი 13. საკონტროლო და ექსპერიმენტული ზრდასრული მამრი კატების თავის ტვინის ქვედა ორგორაკის პრესინაფსურ მემბრანასთან შერწყმული და „თავისუფალი“ ვეზიკულების ზომები. ხმაურის ექსპოზიციის შედეგად, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სარმწუნოდ შემცირდა როგორც პრესინაფსურ

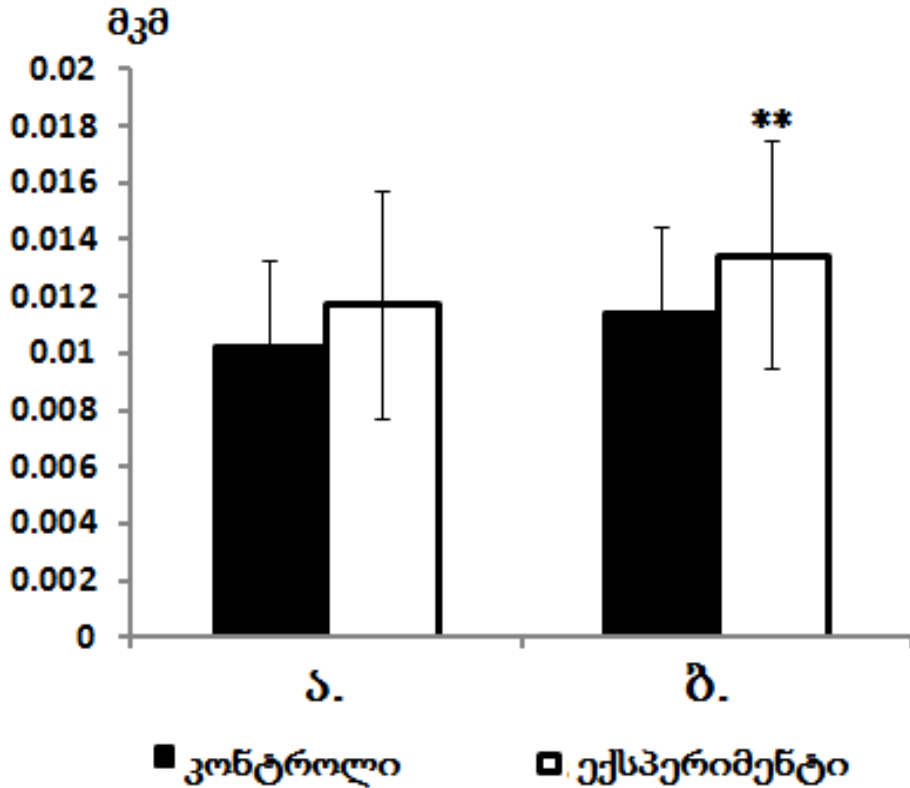
მემბრანასთან შეპირაპირებული, ასევე თავისუფალი ვეზიკულების ზომები. ა – საშუალო მნიშვნელობების პროცენტული განსხვავება საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების პრესინაფსურ მემბრანასთან შერწყმულ სინაფსური ვეზიკულების დიამეტრებს შორის 20%-ია. $***P < 0.001$; ბ - საშუალო მნიშვნელობების პროცენტული განსხვავება საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების თავისუფალ ვეზიკულებს შორის 25%-ია. $***P < 0.001$.

3.2.3. პოროსომული კომპლექსის მორფომეტრიული პარამეტრები: დიამეტრი და სიღრმე

ერთფაქტორიანი ANOVA-ს თანახმად, მედიალური დამუხლული სხეულის ვენტრალური დანაყოფის და ქვედა ორგორაკის ცენტრალური ბირთვის პოროსომული კომპლექსების დიამეტრზე თეთრი ხმაური ეფექტს არ ახდენს ($F=1.955$, $P=0.12$); თუმცა სარწმუნოდ შეიცვალა პოროსომული კომპლექსის სიღრმე ($F=6.434$, $P=0.0004$). საკონტროლო და ექსპერიმენტული ცხოველების პოროსომების სიღრმის რაოდენობრივი მონაცემების *Tukey's HSD* ტესტით შედარებისას, სარწმუნო განსხვავება მხოლოდ მედიალური დამუხლული სხეულის პოროსომებს შორის გამოვლინდა (ცხრილი 1). კერძოდ, ექსპერიმენტული ცხოველების აღნიშნულ სტრუქტურაში პოროსომას სიღრმე, საკონტროლო ცხოველების პოროსომული კომპლექსის სიღრმესთან შედარებით, სარწმუნოდ გაიზარდა (კონტროლი: 0.01142 ± 0.003 , ექსპერიმენტი: 0.013442 ± 0.004 , $P < 0.01$) (ცხრილი 1, სურათი 14).

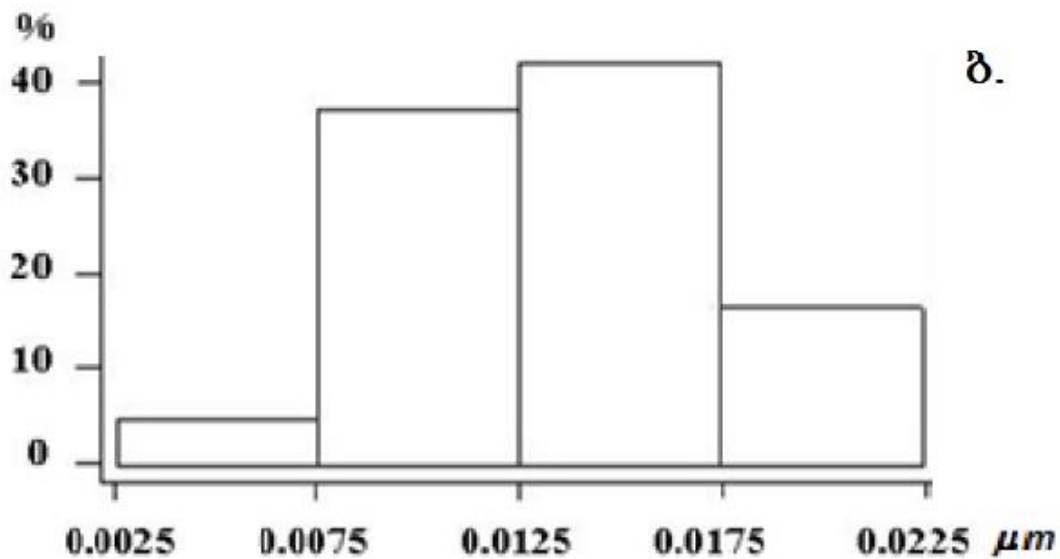
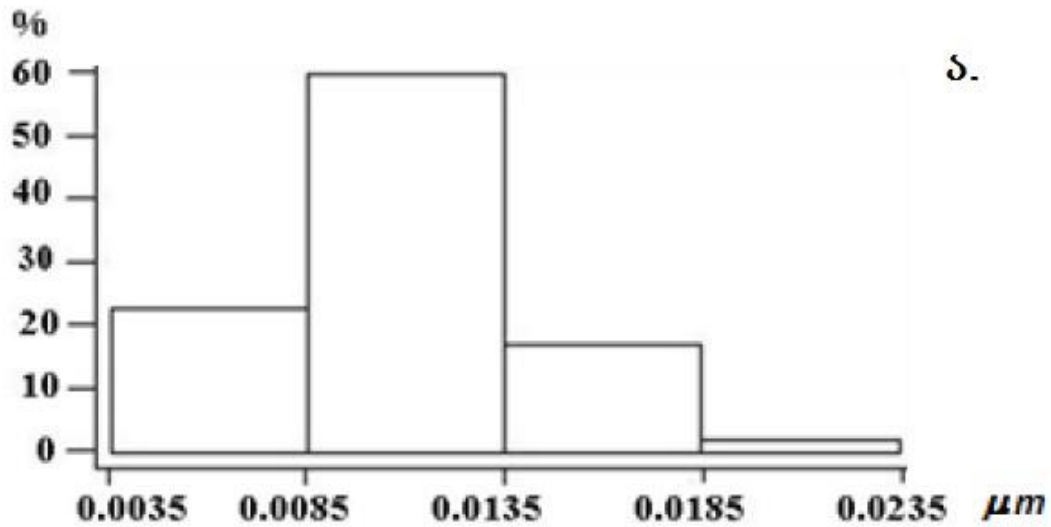
ცხრილი 1. ერთფაქტორიანი დისპერსიული ანალიზის (ANOVA) შედეგები

მორფომეტრული პარამეტრები	ერთფაქტორიანი ANOVA		ნეირონული პოროსომის სიღრმე (მკმ), <i>Tukey's HSD</i> ტესტი			
	F(3,177)	P	თავის ტვინის სტრუქტურა	კონტროლი	ექსპერიმენტი	P
დიამეტრი	1.955	0.12	ქვედა ორგორაკი	0.01021±0.003	0.0117±0.004	0.062
სიღრმე	6.434	0.0004	მედიალურ დამუხლული სხეული	0.01142±0.003	0.01344±0.004	0.004



სურათი 14. კატის თავის ტვინის ნეირონული პოროსომას სიღრმე (მკმ). ა – ქვედა ორგორაკი, ბ – მედიალური დამუხლული სხეული. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

მედიალურ დამუხლულ სხეულში პოროსომების განაწილების ჰისტოგრამების მიხედვით, საკონტროლო ცხოველებში პოროსომების უმრავლესობის ($\approx 60\%$) სიღრმის ზომები 0.0085-0.0135 მკმ-ის ფარგლებში მერყეობს. ამასთანავე, ექსპერიმენტულ ჯგუფში, $\approx 40\%$ -მდე პოროსომას სიღრმის ზომები 0.0075-0.0125 მკმ-ის, $>40\%$ - 0.0125–0.0175 მკმ-ის, ხოლო $\approx 12-15\%$ -ის - 0.00175-0.0225 მკმ-ის ფარგლებშია (სურათი 15). (ყველა შემთხვევაში $P \leq 0.05$). ასევე: ჰისტოგრამების მიხედვით, განსხვავებას საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებს შორის, განაპირობებს ხმაურით ექსპოზირებულ ცხოველებში იმ პოროსომების პროცენტის გაზრდა, რომელთა სიღრმე 0.0125 მკმ – 0.0175 მკმ და 0.0175 მკმ – 0.0225 მკმ სიდიდეების ფარგლებშია. ყველა შემთხვევაში $P \leq 0.05$ -ია (სურათი 15).



სურათი 15. მედიალური დამუხლული სხეულის ნეირონული პოროსომების სიღრმეზე დაფუძნებული ჰისტოგრამები. ა – საკონტროლო და ბ – ექსპერიმენტული ცხოველები. აბსცისათა ღერძი - გაზომილი პოროსომების რაოდენობა პროცენტებში; ორდინატა ღერძი - პოროსომას სიღრმე, დანაყოფის ფასი = 0.0050 მკმ. **All measured porosomes are separated by depth's size and binned by area in 0.0050 μm natural log increment.**

იმის გასარკვევად, ახდენს თუ არა ორი ფაქტორი - მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური და პოროსომას მდებარეობა - ეფექტს ნეირონული პოროსომული კომპლექსის ღია დიამეტრსა და სიღრმეზე, ორფაქტორიანი ANOVA ჩატარდა. არც ერთი ფაქტორის მიმართ სარწმუნო ცვლილებები არ გამოვლინდა (მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური - $F_{7,177} = 1.03$, $P=0.312$; მდებარეობა - $F_{7, 177} = 1.04$, $P= 0.310$).

ამგვარად, შედეგები მიუთითებენ, რომ ნეირონული პოროსომების პარამეტრები - „ღია“ დიამეტრი და სიღრმე ჰეტეროგენული მნიშვნელობებია. ქვედა ორგორაკში მათი ფლუქტუაციების რანჟირება საკონტროლო და ექსპერიმენტულ ცხოველებში მსგავსია (დიამეტრი: 12–16 ნმ, სიღრმე: 5–20 ნმ). რაც შეეხება მედიალურ დამუხლულ სხეულს, ექსპერიმენტულ ცხოველებში პოროსომების დიამეტრი სარწმუნოდ იზრდება, მაგრამ იმის დადგენა, თუ რამდენად არის აღნიშნული ცვლილება მაღალი ინტენსივობის ხმაურის სელექციური ეფექტი, პოროსომული კომპლექსების სტრუქტურული პარამეტრების ანალიზი სმენითი ინფირმაციის გადაცემაში ჩართულ სხვა უბნებშიც უნდა ჩატარდეს.

საბოლოო ჯამში, საკონტროლო და ექსპერიმენტული კატების სმენითი ქერქვეშა სტრუქტურების - მედიალური დამუხლული სხეულის და ქვედა ორგორაკის ნეირონული პოროსომული კომპლექსების ძირითადი სტრუქტურული პარამეტრების ელექტრონულ-მიკროსკოპული მორფომეტრიული ანალიზის შედეგად გამოვლინდა:

- მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური გავლენას ქვედა ორგორაკის პოროსომების სტრუქტურულ პარამეტრებზე არ ახდენს;
- მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური გავლენას ახდენს მედიალური დამუხლული სხეულის პოროსომას აღნაგობაზე, კერძოდ, სარწმუნოდ იზრდება პოროსომას სიღრმე.

4. განსჯა

მიღებული მონაცემები კიდევ ერთხელ ადასტურებენ გავრცელებულ მოსაზრებას, რომლის თანახმად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაური ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში დამაზიანებელ ეფექტს იწვევს. კერძოდ, ჩვენს ექსპერიმენტებში შედარებით ხანმოკლე (10 დღე) და წყვეტილმა ხმაურმა (დღეში 1 საათი) ზემოქმედება მოახდინა ზრდასრული ვირთაგვების, როგორც ქცევაზე (ცხოველებს შფოთვის ტიპის ქცევა აღენიშნათ), ასევე სმენითი ინფორმაციის გადაცემასა და გადამუშავებაში ჩართული სმენითი და ლიმბური სისტემების ინტეგრალური კომპონენტების - ქვედა ორგორაკის, მედიალური დამუხლული სხეულის, ჰიპოკამპის და ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვის ნატიფ აღნაგობასა და პრესინაფსურ არქიტექტონიკაზე. გარდა ამისა, თვისობრივი და სარწმუნო ულტრასტრუქტურული ალტერაციები ზრდასრული მამრი კატების სმენით სტრუქტურებშიც განვითარდა.

მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურით გამოწვეული კოგნიტური ფუნქციების ცვლილებები მთელ რიგ კლინიკურ და ექსპერიმენტულ კვლევებშია აღწერილი, თუმცა, როგორც ზევით აღინიშნა, მონაცემები ასეთ ეფექტებთან დაკავშირებით ხშირად ურთიერთსაწინააღმდეგოა. ამის მიზეზია ის, რომ ასეთი ეფექტები, ძირითადად, მთელ რიგ დამატებით ფაქტორებზეა დამოკიდებული (*აღნიშნულია თავში „ლიტერატურული მონაცემები“*) (Di and Qin, 2019; Hedrick et al., 2021; Monteiro et al., 2018; Osbrink et al., 2021). ამისგან განსხვავებით, ექსპერიმენტული და კლინიკური მონაცემები მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ემოციურ სფეროზე მოქმედებასთან დაკავშირებით, თითქმის მსგავსია: უმეტეს შემთხვევებში ხმაური კარგად გამოხატულ შფოთვის ტიპის დარღვევებს იწვევს (Di and Xu, 2017; Manukyan, 2022; Naqvi et al., 2013; Saylan et al., 2021).

მაგრამ თუ მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურით გამოწვეული კოგნიტური და შფოთვის ტიპის ქცევითი ალტერაციები მრავალ კვლევებშია აღწერილი, გაცილებით მცირერიცხოვანია, თუ არა ერთეული, მონაცემები თავის

ტვინის სმენითი და ლიმბური სტრუქტურების ნატიფ აღნაგობაში/ულტრასტრუქტურაში მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედების შედეგად განვითარებული მოდიფიკაციების თაობაზე: ძირითადად მხოლოდ სმენის სისტემის ერთ გარკვეულ წარმონაქმნში განვითარებული ცვლილებებია აღწერილი (Di et al., 2019; Pochkhidze et al., 2021; Zhang et al., 2022). ამგვარად, აღნიშნული კვლევების დიდი მნიშვნელობის მიუხედავად, ქრონიკული ხმაურის ულტრასტრუქტურული ეფექტების შემდგომი სიღრმისეული შესწავლა აუცილებელია.

ამასთანავე, რამდენადაც ჩვენთვის ცნობილია, არც ერთ კვლევაში არ არის შესწავლილი თავის ტვინის უბნების პრესინაფსურ არქიტექტონიკაში მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურით გამოწვეული რაოდენობრივი ცვლილებები. ამგვარად, ჩვენი კვლევის ელექტრონულ-მიკროსკოპულ ნაწილში თეთრი ხმაურის ზემოქმედება სრულიად ახალი, ორიგინალური კუთხით არის გაშუქებული.

აღსანიშნავია ასევე შემდეგი: ჩვენი კვლევის ქცევითი და მორფოლოგიური ნაწილები ერთსა და იმავე ცხოველებზე ჩატარდა. შესაბამისად, საშუალება გვქონდა არა მარტო შეგვედარებინა ხმაურის ულტრასტრუქტურული ეფექტები სმენის ინფორმაციის გადაცემასა და გადამუშავებაში ჩართულ თავის ტვინის ფუნქციურად განსხვავებულ, კლასიკურ სმენით (ქვედა ორგორაკი და მედიალური დამუხლული სხეული) და „არაკლასიკურ სმენით“ წარმონაქმნებში (ჰიპოკამპი და ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვი), არამედ ასევე გვეჩვენა, თუ რა ასახვას ჰპოვებს ამ უბნებში განვითარებული უნატიფესი სტრუქტურული ნანოალტერაციები ცხოველების კოგნიტურ და ემოციურ ფუნქციებზე: კარგად ცნობილია, ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვი ერთ-ერთ წამყვან როლს შფოთვის ტიპის ქცევის ფორმირებასა და მოდულაციაში ასრულებს, ხოლო ჰიპოკამპი - დასწავლაში, მეხსიერებაში და სხვა კოგნიტურ ფუნქციებში.

და ბოლოს: ვინაიდან ლიტერატურული და საკუთარი მონაცემების თანახმად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურით გამოწვეული ქცევითი

ალტერაციები განსაკუთრებით ემოციურ სფეროზე ვლინდება, სქესთაშორისი განსხვავების გამოვლენის მიზნით, შფოთვის ტიპის ქცევა ორივე სქესის ცხოველებში ავლწერეთ.

ქვევით ასეთი მონაცემების განსჯაა მოცემული.

4.1. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტები ვირთაგვების ემოციურ სფეროზე და კოგნიტურ ფუნქციებზე

ჩვენს მიერ ნაჩვენები იქნა, რომ მაღალი ინტენსივობის წყვეტილი და არც თუ ისე ხანგრძლივი ხმაური (1 საათი 10 დღის განმავლობაში) ვისტარის ხაზის ორივე სქესის ზრდასრულ ვირთაგვებში ემოციური სფეროს დარღვევებს, კერძოდ, შფოთვის ტიპის ქცევას იწვევს, რაც მამრ ცხოველებში ჯვარედინი ლაბირინთის და ღია ველის ტესტების, ხოლო მდედრ ცხოველებში ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტის შესრულებისას ვლინდება. ამგვარად, ჩვენი მონაცემები მიუთითებენ, რომ ემოციურ სფეროზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სქეს- და კონტექსტდამოკიდებულია. ასეთი მონაცემები თანხვედრაშია იმ მრავალრიცხოვან კლინიკურ და ექსპერიმენტულ კვლევებთან, რომელთა თანახმად მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედება ადამიანებსა და ცხოველებში სქესზე დამოკიდებულ შფოთვის ტიპის დარღვევებს იწვევს (*შესაბამისი ლიტერატურული მონაცემები მოყვანილია ზევით*). აღსანიშნავია ასევე, რომ ჩვენმა ელექტრონულ-მიკროსკოპულმა კვლევამ, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურით გამოწვეული შფოთვის ტიპის ქცევის პარალელურად, ვირთაგვების ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალურ ბირთვში - ლიმბურ უბანში, რომელიც შფოთვის ქცევის განვითარებაში წამყვან როლს ასრულებს - ნანოდონის სტრუქტურული და მორფომეტრიული ალტერაციები გამოავლინა.

ემოციური სფეროსგან განსხვავებით, მრავალხიდიანი ტესტის შესრულების მაგალითზე აღმოჩნდა, რომ იგივე ზემოქმედება ეფექტს ვირთაგვების კოგნიტურ

სფეროზე არ ახდენს. ამგვარად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის მიმართ ემოციური სფერო უფრო მოწვლადი, ხოლო კოგნიტური სფერო გაცილებით მდგრადი აღმოჩნდა.

როგორც ლიტერატურის მიმოხილვაში აღინიშნა, კოგნიტურ ფუნქციებზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტებთან დაკავშირებით ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები არსებობს. ამის მთავარი მიზეზი, ხმაურის პარალელურად, ორგანიზმზე მთელი რიგი სხვადასხვა ტიპის ფაქტორების კომპლექსური გავლენაა. ამასთანავე, კონკრეტულ შემთხვევებში ასეთი ფაქტორები შესაძლებელია განსხვავებული იყოს. თავის მხრივ, განსხვავებული ფაქტორების მოქმედება, მაღალი ინტენსივობის ხმაურზე საპასუხოდ თავის ტვინის განსხვავებული უბნების ჩართვასაც უნდა გულისხმობდეს. ამასთან დაკავშირებით, გასათვალისწინებელია ხმაურზე მოპასუხე თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების *(ჩამოთვლილია დანაყოფში „ლიტერატურული მიმოხილვა“)* ნეიროპლასტიურობის განსხვავებული დონე. შესაბამისად, რიგ შემთხვევებში ქრონიკული ხმაური გამოხატულ მოდიფიკაციებს უნდა იწვევდეს, სხვა შემთხვევებში კი ასეთი ეფექტი შესაძლებელია გაცილებით მცირე იყოს. იგივე მიზეზით *(ხმაურის პარალელურად, სხვადასხვა ფაქტორების ჩართულობა და ასეთ ფაქტორებზე დამოკიდებულებით, თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების აქტივაცია)* უნდა იყოს განპირობებული ისიც, რომ კოგნიტურ ფუნქციებზე ქრონიკული ხმაურის ეფექტი შეიძლება არ გამოვლინდეს მაშინაც, როდესაც ასეთი ზემოქმედება მაღალი დონის დისკომფორტთან ან სტრესთან არის ასოცირებული. მეტიც: ორგანიზმის ფიზიოლოგიურ სტატუსზე დამოკიდებულებით, ხმაურის ეფექტი შესაძლებელია დადებითიც კი იყოს *(აღწერილია დანაყოფში „ლიტერატურული მიმოხილვა“)*.

ამგვარად, კოგნიტურ ფუნქციებზე ინტენსიური ქრონიკული ხმაურის ეფექტის შეფასებისას, საინტერესო უნდა იყოს, როგორც კოგნიტურ ფუნქციებში ჩართული სხვა უბნების ნატიფი სტრუქტურული ანალიზი *(მიმდინარე კვლევის*

ამოცანა), ასევე ხმაურის უფრო ხანგრძლივი ზემოქმედების შესწავლა (მომდევნო კვლევის ამოცანა).

ამასთანავე, აღსანიშნავია შემდეგი: მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენს კვლევაში ხმაურით ზემოქმედებამ დასწავლასა და მეხსიერებასთან დაკავშირებულ აქტივობებში სარწმუნო ცვლილებები არ გამოიწვია, მთელი რიგი სტრუქტურული ნანოალტერაციები, მათ შორის ულტრასტრუქტურული პათოლოგიები და სინაფსების კომპონენტების მორფომეტრიული მოდიფიკაციები (ასახვევ შესაბამის მოლეკულურ ცვლილებებს) ჰიპოკამპში განვითარდნენ - ლიმბური სისტემის დანაყოფში, რომელიც დასწავლასა და მეხსიერებაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს. ასეთი ნანოალტერაციები ჰიპოკამპის რიგი ნეირონული წრეების ფუნქციურ რეორგანიზაციაზე მიუთითებენ. თუმცა, ჩვენი მონაცემების თანახმად, ასეთი რეორგანიზაცია არ აღმოჩნდა საკმარისი კოგნიტურ სფეროში ქცევითი ალტერაციების გამოსაწვევად. ამგვარად, საინტერესო უნდა იყოს ხმაურის უფრო ხანგრძლივი ზემოქმედების შესწავლა (მომავალი კვლევის ამოცანა) და შესაბამისი მოლეკულური ცვლილებების გამოვლენა (მიმდინარე კვლევის ამოცანა).

თავის მხრივ, ასეთი მონაცემები კიდევ ერთხელ მიუთითებენ თუ რამდენად მნიშვნელოვანია ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპია სხვადასხვა ზემოქმედებების დროს თავის ტვინის სხვადასხვა წარმონაქმნების სტრუქტურულ-ფუნქციურ ნანორგანიზაციაში პოტენციური ცვლილებების გამოსავლენად.

4.2. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტები ვირთაგვების სმენითი და ლიმბური წარმონაქმნების ულტრასტრუქტურაზე

ჩვენი ელექტრონულ-მიკროსკოპული კვლევა ფაქტობრივად ორ ნაწილს მოიცავდა: მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის შედეგად თავის ტვინის კლასიკურ სმენით და ლიმბურ კომპონენტებში განვითარებული ულტრასტრუქტურული

ცვლილებების აღწერას და სინაფსების სხვადასხვა კომპონენტების მორფომეტრიულ ანალიზს.

ულტრასტრუქტურის შესწავლისას, ნათელი გახდა, რომ უნატიფესი ნანოალტერაციები სმენის ინფორმაციის გადამუშავებაში ჩართულ ოთხივე უბანში განვითარდა, თუმცა, მცირეოდენი განსხვავებით, ასეთი ალტერაციები სმენითი სისტემის ინტეგრალურ კომპონენტებში ჭარბობდნენ. ამასთანავე, ოთხივე უბანში ცვლილებები თვისობრივად მსგავსი იყო (გამონაკლისი ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვი იყო, რომელშიც მუქი მიკროგლიას ტიპის გამონაზრდები, ხოლო პრესინაფსურ ტერმინალებში პოლიმორფული სინაფსური ვეზიკულები, მათ შორის, მკვრივგულიანი ფორმები გამოვლინდნენ. *განხილულია ქვევით*). კერძოდ, ოთხივე დანაყოფში ზომიერი და რევერსიული მოდიფიკაციები ჭარბობდნენ, თუმცა ასევე ოთხივე დანაყოფში გაცილებით მცირერიცხოვანი არარევერსირებადი პათოლოგიები აღინიშნა. ასეთი პათოლოგიების განვითარება კი იმის მანიშნებელია, რომ ხმაურის ზემოქმედების შედეგად, მეზენცეფალონის და დიენცეფალონის სმენით კომპონენტებში, ასევე ლიმბური სისტემის სტრუქტურებში (არქიკორტექსის ნაწილი, ჰიპოკამპი, და ქერქქვეშა ბირთვი, ამიგდალა) ნეირონული ქსელების მცირე ნაწილის ფუნქცია ირღვევა. თავის მხრივ, ოთხივე სტრუქტურაში მეტწილად იდენტური ალტერაციების განვითარება იძლევა საფუძველს დაშვებისთვის, რომ მაღალი ინტენსიობის ქრონიკულ ხმაურზე საპასუხოდ, კლასიკურ სმენით და ლიმბურ უბნებში მსგავსი მექანიზმები ირთვებიან. ასეთი მექანიზმების გამოვლენა უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს.

თუმცა ასევე აღსანიშნავია, რომ ექსპერიმენტული მასალის ოთხივე სტრუქტურაში, ულტრასტრუქტურული პათოლოგიების პარალელურად, ავლწერეთ ნეირონების შედარებით დიდი ჯგუფი ბირთვული მემბრანის ღრმა ინვაგინაციებით (დამახასიათებელია ნუკლეოპლაზმასა და ციტოპლაზმას შორის ინტენსიური ურთიერთობებისთვის), ლიზოსომების მნიშვნელოვანი კონცენტრაციებით (მანიშნებელია იმისა, რომ მეტაბოლიზმის პრდუქტებისგან უჯრედი აქტიურად

თავისუფლდება) და „ნორმალური“ აღნაგობის მრავალრიცხოვანი ორგანოებით, მათ შორის, მიტოქონდრიებით, რომლებშიც კრისტები განსაკუთრებით მკვრივად იყვნენ ჩალაგებული (უჯრედში ცილების და ენერჯის აქტიური სინთეზის მანიშნებელი). ასეთი ულტრასტრუქტურული მახასიათებლების კომპლექსი შესაბამისი უჯრედების მაღალ ფუნქციურ აქტივობაზე უნდა მიუთითებდეს. მართალია, ასეთი მაღალაქტიური უჯრედები საკონტროლო მასალაშიც აღინიშნებიდნენ, მაგრამ ხმაურის ზემოქმედების შედეგად ისინი გაცილებით ხშირად ვლინდებოდნენ. თუმცა ამ ეტაპზე ჩვენთვის უცნობია, თუ რას უკავშირდება ექსპერიმენტულ მასალაში ასეთი მაღალაქტიური უჯრედების შედარებითი მომრავლება: კომპენსატორულ რეაქციას განვითარებულ პათოლოგიებზე საპასუხოდ, თუ პირიქით, ასეთ უჯრედებს თავისი წვლილი შეაქვთ ხმაურთან დაკავშირებული პათოლოგიების განვითარებაში. აღნიშნული უბნების ულტრასტრუქტურაზე უფრო ხანგრძლივი ხმაურის ზემოქმედების შესწავლა ამ კითხვაზე გაცილებით ფართო პასუხს მოგვცემს *(ამჟამინდელი კვლევის ამოცანა)*.

და ბოლოს, აღსანიშნავია ორი ულტრასტრუქტურული თავისებურება, რომლებიც მხოლოდ ნუშისებრი სხეულის ბაზალურ ბირთვში გამოვლინდნენ: მუქი მიკროგლიას პროცესების მსგავსი გამონაზრდების და პრესინაფსურ ტერმინალებში პოლიმორფული ვეზიკულების, მათ შორის, მკვრივგულიანი ფორმების გამოჩენა.

მუქი მიკროგლია ნეირომეცნიერებმა მხოლოდ რამოდენიმე წელია აღწერეს (Bishk et al., 2016). მიჩნეულია, რომ ნორმალურ მიკროგლიასთან შედარებით, ის გაცილებით უფრო აქტიურია. ამასთანავე, მუქი მიკროგლია მეტწილად სტრესთან ასოცირებული პათოლოგიური მდგომარეობების დროს ვლინდება. თავის მხრივ, ნუშისებრი სხეულის ბაზალური ბირთვი ფიზიოლოგიური და ქრონიკული სტრესის ფორმრებასა და რეგულაციაში ერთ-ერთ წამყვან როლს ასრულებს (Blume et al., 2019; Jie et al., 2018; Padival et al., 2013). ამგვარად, არ არის გამორიცხული, რომ კვლევაში გამოყენებული ხმაურის ზემოქმედება სტრეს-ფაქტორის როლს ასრულებს. ასეთ შეხედულებასთან უშუალო თანხვედრაშია იგივე სტრუქტურაში პოლიმორფული,

პირველ რიგში კი, მკვრივგულიანი სინაფსური ვეზიკულების გამოჩენა. ცნობილია, რომ ასეთი ვეზიკულები მეტწილად კატეჟოლამინებს შეიცავენ, კატეჟოლამინების მკვეთრი მატება კი სტრესის დროს, სტრეს-პასუხის ორგანიზაციაში მონაწილე თავის ტვინის უბნებისთვის არის დამახასიათებელი (Fornai et al., 2020; Japaridze et al., 2012; Lan et al., 1996; Okuneva et al., 2009). თუმცა ასეთი დაშვების დამტკიცება დამატებით კვლევას, კერძოდ, სტრეს-ლერძის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასებას მოითხოვს.

მორფომეტრიული ელექტრონულ-მიკროსკოპული ანალიზის დროს, მეტწილად პრესინაფსურ მიტოქონდრიებზე ვიყავით ფოკუსირებული: კარგად ცნობილია პრესინაფსური მიტოქონდრიების წამყვანი როლი ნეიროტრანსმისიისთვის საჭირო ენერჯის სინთეზსა და სინაფსურ პლასტიურობაში. ცნობილია ასევე, რომ პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფენოტიპი (რაოდენობა, ზომა, დინამიკა, განლაგება, სხვ.), თავის ტვინის უბანზე, ნეირონის ტიპზე, ნეირონის ფუნქციურ მდგომარეობაზე, და რიგ სხვა ფაქტორებზე დამოკიდებულებით, ხშირად განსხვავებულია (Annesley and Fisher, 2019; Podolak et al., 2022; Stout and Birch-Machin, 2019; Waddell et al., 2021). ამასთანავე, ამჟამად უკვე უდავოა, რომ მიტოქონდრიების ფენოტიპზე დაყრდნობით, ნეირონის ფუნქციური მდგომარეობის შეფასება შესაძლებელი (Freeman et al., 2017; Rossi and Pekkurnaz, 2019). ჩვენს კვლევაში მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის სარწმუნო ეფექტი პრესინაფსური მიტოქონდრიების რაოდენობაზე არ გამოვლინდა, თუმცა სარწმუნოდ გაიზარდა პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი. დიდი ვარაუდით, მიტოქონდრიების ფართობის მატება სინაფსის „გაძლიერებას“ უნდა ასახავდეს (Rossi and Pekkurnaz, 2019). კერძოდ, ერთ-ერთ შედარებით ახალ კვლევაში, ორგანიზმის განვითარების პროცესში კალიქსის პრესინაფსური მიტოქონდრიების მოცულობის მატება აღწერილი, რაც მიუთითებს, რომ ორგანიზმის ზრდასთან ერთად, სმენითი ინფორმაციის გადამუშავება მაღალ firing rates-ს მოითხოვს (Connon et al., 2019). კიდევ ერთ კვლევაში გამოთქმულია მოსაზრება, რომ სინაფსურ პრეტერმინალებში, რომელთა სინაფსის აქტივობა

განსაკუთრებით მაღალია, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ულტრასტრუქტურა ჩქარი მეტაბოლიზმისთვის არის ოპტიმიზირებული. ასეთ პრეტერმინალებში, დაბალი აქტივობის პრეტერმინალებთან შედარებით, რესპირატორული ცილის ციტოქრომ-c-ს დონე გაცილებით მაღალია, ხოლო მიტოქონდრიების ოპტიმიზაცია მისი მოცულობის გაზრდაში ვლინდება (Cserep et al., 2018). ამგვარად, შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ სინაფსური აქტივობის ცვლილებებს, მეტაბოლური მოთხოვნის შესაბამისად, პრესინაფსური მიტოქონდრიების ულტრასტრუქტურული პლასტიურობის ტრიგერირება შეუძლიათ. ამასთან დაკავშირებით, აღსანიშნავია კვლევები, რომელთა თანახმად, მაღალი ინტენსივობის ხმაური, ზემოქმედების ხანგრძლივობაზე დამოკიდებულებით, მედიალურ დამუხლულ სხეულში და თავის ტვინის რიგ არასმენით უბნებში მეტაბოლური აქტივობის სარწმუნო ზრდას, აპოპტოზთან დაკავშირებულ ცვლილებებს და მიტოქონდრიების ალტერაციებს იწვევს, რაც საბოლოო ჯამში სმენის დაკარგვას განაპირობებს (Coordes et al., 2012; Cui et al., 2013). მიგვაჩნია, რომ პრესინაფსურ მიტოქონდრიებზე ქრონიკული ხმაურის ნანოსტრუქტურული ეფექტის გაშუქება შესაბამის მოლეკულურ-ბიოლოგიურ კვლევებთან პარალელურად უნდა მოხდეს *(მომავალი კვლევის ამოცანა)*.

4.3. მამრი და მდედრი ვირთაგვების შფოთვის ტიპის ქცევა მაღალი ინტენსივობის ქრონიკულ ხმაურზე საპასუხოდ. სქესთაშორისი განსხვავება

ცნობილია, რომ მამრი და მდედრი ინდივიდები/ცხოველები გარემოს ცვლადებზე ხშირად სხვადასხვაგვარად რეაგირებენ. აღნიშნული ფაქტი უშუალოდ უკავშირდება იმ განსხვავებას, რომელიც მამრი და მდედრი ორგანიზმების თავის ტვინის რიგი უბნების ბიოქიმიაში, აღნაგობასა და ფუნქციაში არსებობს. მცირერიცხოვან კვლევებში სქესთაშორისი განსხვავება აღწერილია ხმაურის ზემოქმედების მიმართებაშიც (Etchell et al., 2018; Gur and Gur, 2017; Lauer and Schrode, 2017; Roosli et al., 2014; Soldani et al., 1997). ზოგიერთი ასეთი კვლევა მოყვანილია დანაყოფში: *ლიტერატურული*

მონაცემები. მაგალითად, ცნობილია, რომ სხვადასხვა სქესის ინდივიდები/ცხოველები განსხვავებულ სენსიტურობას ავლენენ სხვადასხვა სიხშირის ბგერების (Brun et al., 2009; Edwards et al., 2018; Krizman et al., 2011), ქრონიკული ხმაურის (Beheshti et al., 2021; (Le et al., 2017) და სხვა აუდიტორული ზემოქმედებების მიმართ. მართალია, აღნიშნული ფაქტი მამრი და მდედრი ორგანიზმების სმენით სისტემაში არსებულ სტრუქტურულ-ფუნქციურ-ქიმიურ განსხვავებებთან არის დაკავშირებული (აღწერილია დანაყოფში „ლიტერატურული მონაცემები“), მაგრამ თუ რომელი მექანიზმები განაპირობებენ სმენითი სისტემის ასეთ თავისებურებას, კარგად ცნობილი არ არის. ამგვარად, აღნიშნული ასპექტი შემდგომ კვლევებს მოითხოვს.

კლინიკური კვლევები მიუთითებენ, რომ ორივე სქესის ინდივიდებში სხვადასხვა ტიპის ხმაურზე საპასუხოდ, ქცევით დარღვევებს შორის განსაკუთრებით ხშირად ემოციური დეფექტები, კერძოდ კი შფოთვის ტიპის ქცევა ვითარდება (Etchell et al., 2018; Gur and Gur, 2017; Lan et al., 2020). ჩვენს კვლევაშიც, ქცევითმა ტესტებმა მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის მიმართ ემოციური სფეროს განსაკუთრებული მოწვლადობა გამოავლინა. ამიტომ ორი ფაქტორის, სქესის და ხმაურის ურთიერთდამოკიდებულების გამოსავლენად ჩვენ სწორედ ემოციურ ცვლილებებზე, კერძოდ, შფოთვის ტიპის ქცევაზე შევჩერდით.

ჩვენი მონაცემების თანახმად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკულ ხმაურზე საპასუხოდ განვითარებული შფოთვის ტიპის ქცევა სქესდამოკიდებულია: მდედრებთან შედარებით, ცვლილებები მამრებში უფრო ვლინდება. ამაზე მიუთითებს მამრების და მდედრი ცხოველების მიერ შესრულებული შესაბამისი ტესტების (ჯვარედინი ლაბირინთი და ღია ველი) მონაცემების - მათ შორის, ჯვარედინი ლაბირინთის ღია ტოტებში და ცენტრალურ ზონაში შესვლების რაოდენობის, გრუმინგთან ასოცირებული ქცევის და ბოლუსების საერთო რაოდენობის - სტატისტიკური ანალიზის შესაბამისი შედეგები (King et al., 2017; Schneider et al., 2011). მაგალითად,

მღრღნელების გრუმინგს, ეთიოლოგიურად მდიდარ და სექვენირებულ ქცევას, განიხილავენ როგორც შფოთვის დამატებით ნიშანს და განმეორებად/აკვიატებულ აქტივობას (Estanislau et al., 2013; Smolinsky et al., 2009). თუმცა ცნობილია ისიც, რომ ქცევის კონტექსტზე დამოკიდებულებით, სქესის ეფექტი თვითგრუმინგზე შესაძლებელია განსხვავებული იყოს (Moore, 1986; Reimer et al., 2018; Smolinsky et al., 2009).

რიგი კლინიკური და ექსპერიმენტული კვლევების თანახმად, გარკვეული ტიპის ემოციური აშლილობა შესაძლებელია გარკვეული სქესის ორგანიზმებში ჭარბობდეს. მაგალითად, ცნობილია, რომ ხასიათის გამოხატული ცვლილებები, მათ შორის, დიდი დეპრესიული აშლილობები, გაცილებით ხშირი ქალებშია (Brivio et al., 2020). ანალოგიურად, ზოგადად შფოთვა და შფოთვა, რომელიც საშიშ სტიმულზე/სტიმულებზე საპასუხოდ შიშის შეკავების უუნარობასთან ასოცირდება, მამაკაცებთან შედარებით, მდედრებში თითქმის ორჯერ ხშირია (აღსანიშნავია, რომ ასეთ მდგომარეობებს კლინიკური დარღვევების გამოწვევა შეუძლიათ) (Day and Stevenson, 2020). თუმცა რიგი სხვა პრეკლინიკური კვლევების თანახმად, შფოთვის მაჩვენებლები და სტრეს-სტიმულებზე პასუხები გაცილებით ხშირი მამრებშია. მაგალითად, საკონტროლო და სტრესის ფაქტორის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ლონგ-ევანსის ხაზის ზრდასრული მდედრი ვირთაგვები, მამრ ვირთაგვებთან შედარებით, გაცილებით მეტ დროს ჯვარედინი ლაბირინთის ღია ტოტებში ატარებენ, რაც იმის მანიშნებელია, რომ მდედრებში შფოთვა გაცილებით მცირეა (Zimmerberg and Fairley, 1993). მსგავსად ამისა, ლისტერის ხაზის „კაპიუმონიანი“ მდედრი ვირთაგვები ჯვარედინი ლაბირინთის ღია ტოტების მიმართ, მამრებთან შედარებით ნაკლებ ავერსიას ავლენენ (Johnston and File, 1991). ანალოგიურია ასევე სპრეგ-დოულის ხაზის ვირთაგვებზე მიღებული უახლესი მონაცემები (ჯვარედინი ლაბირინთის ტესტი) (Scholl et al., 2019). თავის მხრივ, სქესსა და შფოთვისასთან დაკავშირებით,

ურთიერთსაწინააღმდეგო მონაცემები ფსიქიატრიული დარღვევების მოდელებზეც არის მიღებული (Kokras and Dalla, 2014).

ასეთი ტიპის მონაცემების ურთიერთსაწინააღმდეგო ხასიათის გამო, სქესის და შფოთვის ურთიერთდამოკიდებულების თაობაზე კატეგორიული დასკვნის გაკეთება ამ ეტაპზე ვერ ხერხდება. აუცილებელია ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში მრავალი ფაქტორის (შფოთვის მიზეზი, ინდივიდის/ცხოველის ფიზიოლოგიური სტატუსი, ფენოტიპი და სხვ.) გათვალისწინება და შემდგომი მრავალმიმართულებიანი, მათ შორის, ელექტრონულ-მიკროსკოპული ექსპერიმენტების ჩატარება (*ჩვენი შემდგომი ამოცანა*). ამასთანავე, ყურადსაღებია ისიც, რომ კლინიკური კვლევები მეტწილად შეზღუდულია და სქესისა და ემოციური სფეროს ურთიერთობებთან დაკავშირებით მრავალი ასპექტის გაშუქება ასეთ კვლევებში შეუძლებელია. ამგვარად, ექსპერიმენტული კვლევების ჩატარება აუცილებელია. მეორე მხრივ, ასეთი ტიპის მონაცემები ნათლად მიუთითებენ, რომ ემოციური სფეროს დარღვევები, მათ შორის, შფოთვის ტიპის ქცევა, სქეს-დამოკიდებულია.

ცნობილია მხოლოდ მცირერიცხოვანი ექსპერიმენტული კვლევები, რომლებშიც ხმაურის ეფექტები სხვადასხვა სქესის ორგანიზმებშია აღწერილი (Le Moene et al., 2020; Londsorf and Merz, 2017; Thomson, 2019). ამასთანავე, აღსანიშნავია შემდეგი: თითქმის ყოველ ასეთ კვლევაში მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ზემოქმედებასთან ასოცირებული ცვლილებები მეტწილად მამრებშია გამოხატული. მაგალითად, ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედება ვირთაგვას მიოკარდიუმში მიტოქონდრიების რაოდენობრივ და თვისობრივ ალტერაციებს იწვევს; ასეთი ცვლილებები განსაკუთრებით მამრებში ვლინდება (Soldani et al., 1997). ქრონიკული ხმაურის შედეგად სქეს-დამოკიდებული მოდიფიკაციები კოგნიტურ ფუნქციებშიც აღწერეს. მაგალითად, აღმოჩნდა, რომ მაღალი ინტენსივობის ხმაურის ექსპოზიციის შედეგად, მამრი ვირთაგვები, საკონტროლო (ინტაქტურ) მამრებთან შედარებით, ამოცანის

დასასწავლად სარწმუნოდ მეტ დროს ხარჯავენ, თუმცა მდედრებში ასეთი განსხვავება არ აღინიშნა. ამგვარად, მიცრერიცხოვნობის მიუხედავად, ასეთი ტიპის მონაცემები იძლევიან საფუძველს დაშვებისთვის, რომ მამრი ვირთაგვები, მდედრ ვირთაგვებთან შედარებით, ხმაურის მიმართ ნაკლებ ტოლერანტობას ავლენენ (Fernandez-Quezada et al., 2019). ჩვენი მონაცემებიც ასეთი დაშვების სასარგებლოდ მეტყველებენ. თუმცა უდავოა, რომ ამ მიმართულებით შემდგომი, გაცილებით ფართომასშტაბიანი კვლევების, მათ შორის, ქცევითი და ელექტრონულ-მიკროსკოპული ექსპერიმენტების ჩატარებაა საჭირო.

4.4. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი პოროსომულ კომპლექსზე ექსპერიმენტი კატებზე

წარმოდგენილი კვლევის ერთ-ერთი ამოცანა კატის კლასიკური სმენითი სტრუქტურების, ქვედა ორგორაკის და მედიალური დამუხლული სხეულის პოროსომულ კომპლექსზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტის შესწავლა იყო. ამოცანა ორიგინალურია. მეტიც: სხვადასხვა პათოლოგიური პირობების გავლენით, პოროსომული კომპლექსის ნანოაღნაგობის ცვლილებები მხოლოდ ერთეულ შრომებშია გაშუქებული. ასეთი მცირერიცხოვანი კვლევების მიზეზი, პირველ რიგში, იმ სირთულეებს უკავშირდება, რომელთა გამო პოროსომული კომპლექსის გამოვლენა ტრანსმისიული ელექტრონული მიკროსკოპის დონეზე განსაკუთრებით ძნელი და შრომატევადია (*განხილულია თავში: ლიტერატურულ მიმოხილვა*). ამიტომ პოროსომას აღნაგობის ალტერაციების შესაძლო ფუნქციურ შედეგებზე მსჯელობა მხოლოდ ერთეული არსებული მონაცემების საფუძველზე არის შესაძლებელი. თუმცა აღსანიშნავია ისიც, რომ უკანასკნელ წლებში პოროსომული კომპლექსის შესწავლას განსაკუთრებულ ყურადღებას ანიჭებენ. ასეთი ყურადღება და ინტერესი უკავშირდება პოროსომული კომპლექსის შესაძლო მონაწილეობას სხვადასხვა დაავადებების განვითარებაში, დაავადებების ნანოდიაგნოსტიკაში და მათ

ნანოდონეზე მკურნალობაში (Cho et al., 2011; Han et al., 2017; Hou et al., 2014; Jena, 2014; Naik et al., 2016; Rajagopal et al., 2015).

ამოცანის მთავარი შედეგი შემდეგია: ქრონიკული ხმაური არ მოქმედებს ქვედა ორგორაკის პოროსომული კომპლექსის მორფოლოგიაზე, თუმცა იწვევს მედიალური დამუხლული სხეულის პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურულ ცვლილებებს; *კერძოდ, სარწმუნოდ იზრდება კომპლექსის სიღრმე ანუ გახსნილ მდგომარეობაში, მისი დიდი დიამეტრი.* ამგვარად, ასეთი მონაცემებიდან ვლინდება, რომ მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სმენის სისტემის ძირითადი კომპონენტების პოროსომულ კომპლექსზე შერჩევითია.

ხმაურის ზემოქმედებასთან ერთად, მედიალური დამუხლული სხეულის პოროსომული კომპლექსის სიღრმის მატება კომპლექსის სპეციფიური სუბსტრუქტურის - ნეირონული პოროსომას დგუმის პოზიციის ალტერაციებთან უნდა იყოს დაკავშირებული, რაც, თავის მხრივ, ნეიროტრანსმისიაში განვითარებულ ცვლილებებს უნდა ასახავდეს (Cho et al., 2010; Lee et al., 2012; Zhvania et al., 2014). ამასთანავე, თუ გავითვალისწინებთ იმ ასოციაციას, რომელიც დგუმის პოზიციასა და ნეიროტრანსმისიის პროცესს შორის არსებობს (*აღწერილია დანაყოფში „ლიტერატურული მონაცემები“*), შესაძლებელია დაშვება, რომ ქრონიკული ხმაური მედიალურ დამუხლულ სხეულში ნეიროტრანსმისიის ზრდას იწვევს. თუ ეს მართლაც ასეა, არ არის გამორიცხული, რომ მედიალური დამუხლული სხეულის აღნიშნული ფუნქციური ცვლილება კომპენსატორული პროცესების განვითარებასთან არის დაკავშირებული, რაც მისი მაღალი ნეიროპლასტიური თვისებებიდან და ფუნქციური მნიშვნელობიდან უნდა გამომდინარეობდეს (Groschel et al., 2010; Cui et al., 2012; Pienkowski and Eggermond, 2012).

თუმცა პოროსომულ კომპლექსთან მიმართებაში, არსებობს მთელი რიგი წინააღმდეგობები, რომელთა ცალსახა ახსნა მონაცემების სიმცირის გამო ამ ეტაპზე ძნელია. მაგალითად, სტრესთან ასოცირებული ქრონიკული მოტორული დეფიციტის შემთხვევაში, ნუშისებრი სხეულის ცენტრალური ბირთვის (ლიმბური ქერქვეშა

სტრუქტურა, რომელიც სტრეს-პასუხის ორგანიზაციაში უმნიშვნელოვანეს როლს ასრულებს) სინაფსებში მთელი რიგი სტრუქტურული ცვლილებები, მათ შორის, გამოხატული პათოლოგიებია გამოვლენილი. ასეთი პათოლოგიების განვითარება შესაბამისი ნეირონული წრეების ფუნქციურ დარღვევებზე უნდა მიუთითებდეს (Okuneva et al., 2012; Japaridze et al., 2012). ამასთანავე, სტრუქტურული პათოლოგიების მიუხედავად, აღნიშნულ უბანში პოროსომული კომპლექსის ნანოაღნაგობა/მისი რაოდენობრივი პარამეტრები არ შეიცვალა. ავტორები არ გამორიცხავენ, რომ ამ შემთხვევაში ალტერაციები პოროსომული კომპლექსის ცილოვან სტრუქტურაში განვითარდნენ ან გარკვეული მიზეზების გამო ზემოქმედება საკმარისი არ აღმოჩნდა პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურული ცვლილებების გამოსაწვევად. თუმცა, ამისგან განსხვავებით, თეთრი ხმაურის ზემოქმედებამ მედიალური დამუხლული სხეულის სინაფსების გაცილებით მცირე ნაწილში მეტწილად მხოლოდ ზომიერი უტრასტრუქტურული მოდიფიკაციები გამოიწვია, მაგრამ იმავდროულად სარწმუნოდ შეიცვალა აღნიშნული უბნის პოროსომული კომპლექსის მორფოლოგია. არანაკლებ აღსანიშნავია ისიც, რომ იგივე ზემოქმედების პირობებში პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურული პარამეტრები უცვლელი დარჩა ქვედა ორგორაკში - სმენითი სისტემის მეზენცეფალურ დანაყოფში, რომელშიც პერიფერიული ბირთვებიდან შემოსული სმენითი სიგნალების მნიშვნელოვანი ნაწილი აუდიტორული ქერქის სიგნალებთან კონვერგირებს და ინფორმაცია მედიალურ დამუხლულ სხეულს მხოლოდ შემდეგ გადაეცემა. ამგვარად, აღნიშნულ უბანში სმენითი ინფორმაციის უმნიშვნელოვანესი გადამუშავება ხდება. ასეთი ტიპის წინააღმდეგობების ახსნა შემდგომ კვლევას მოითხოვს, თუმცა ამ ეტაპზე უდავოა, რომ თავის ტვინის სხვადასხვა უბნების პოროსომული კომპლექსის აღნაგობაზე სხვადასხვა ტიპის პათოლოგიური ზემოქმედებების ეფექტი შერჩევითია. გარდა ამისა, ასეთი მონაცემები მიუთითებენ, რომ მიუხედავად იმისა, რომ პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურული მდგომარეობა ნეიროტრანსმისის პროცესთან უშუალოდ არის დაკავშირებული, პოროსომული კომპლექსის და

სინაფსების სტრუქტურულ მოდიფიკაციებს შორის თანხვედრა ყოველთვის არ არის. ამგვარად, პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურისა და ფუნქციის შემდგომი, დამატებითი კვლევები აუცილებელია. კონკრეტულად ხმაურის ზემოქმედების შემთხვევაში კი, ამ ეტაპზე წამყვანი უნდა იყოსდა პოროსომული კომპლექსის მოლეკულურ-ბიოლოგიური კვლევები (ეფექტი პოროსომულ ცილებზე) და ნეიროტრანსმისიის პროცესში პოროსომული კომპლექსის ფუნქციის გაშუქება *(მიმდინარე კვლევის ამოცანა)*.

საბოლოო ჯამში: თუ რიგი პათოლოგიური მდგომარეობების გავლენა პოროსომული კომპლექსის სტრუქტურაზე, ფუნქციაზე და ქიმიზმზე მხოლოდ ერთეულ კვლევებშია გაშუქებული, პათოლოგიური სენსორული ზემოქმედების ეფექტი პირველად ჩვენს კვლევაშია აღწერილი. კერძოდ, ჩვენი მონაცემები ცხადყოფენ, რომ მაღალი ინტენსიობის ქრონიკულ ხმაურს ნეირონული პოროსომული კომპლექსის ნატიფი სტრუქტურული (და, შესაბამისად, მოლეკულური) ცვლილებების გამოწვევა შეუძლია, ამასთანავე, ერთი და იგივე ფუნქციური სისტემის (სმენითი) ფარგლებში ასეთი ეფექტი შერჩევითია. შერჩევითობის მიზეზი ამ ეტაპზე გაურკვეველია, თუმცა შესაძლებელია ვივარაუდოთ, რომ ჯანმრთელ ორგანიზმში და სხვადასხვა ზემოქმედებების დროს, პოროსომული კომპლექსი ნეიროტრანსმისიის პროცესში მისთვის განკუთვნილ სპეციალურ როლს უნდა ასრულებდეს. აღსანიშნავია ისიც, რომ პოროსომული კომპლექსის 40-მდე ცილა (*დანაყოფი „ლიტერატურული მონაცემები“*), ნეიროტრანსმისიაში მონაწილეობის გარდა, მთელი რიგი დაავადებების მექანიზმებში არიან ჩართული (Jena 2014; Naik et al., 2016; Zhvania and Pochkidze, 2017). ამგვარად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის პირობებში ასეთი ცილების პოტენციური ცვლილებების შესწავლა აუცილებელია.

4.5. მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სინაფსური ვეზიკულების ზომებზე. ექსპერიმენტი კატებზე

კვლევის ფარგლებში ასევე გაშუქდა მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი სმენითი სისტემის კლასიკური კომპონენტის, ქვედა ორგორაკის აქსონდენდრიტული სინაფსების სინაფსური ვეზიკულების მორფოლოგიაზე, კერძოდ, ზომაზე. ცნობილია რომ მეზენცეფალონის კლასიკური სმენითი სტრუქტურა, ქვედა ორგორაკი, ძირითად აფერენტებს კოქლეადან და ლატერალური ლემნისკიდან იღებს (Faure et al., 2003; Loftus et al., 2010; Malinowski et al., 2019). ცნობილია ისიც, რომ ასეთი აფერენტების აბსოლუტური უმრავლესობა (~60%) ქვედა ორგორაკში სფერული ვეზიკულების შემცველი ფართო ტერმინალებით თავდება. ასეთი პრესინაფსური ტერმინალები ძირითადად ასიმეტრიულ, ამაგზნებელ სინაფსებს დენდრიტების წვრილ ტოტებზე ჰქმნიან (Malmierca et al., 2008; Nakamoto et al., 2013). ექსპერიმენტულ ცხოველებში ულტრასტრუქტურული ალტერაციები სწორედ ასეთი ტიპის პრესინაფსურ ტერმინალებში ავლწერეთ. ამასთანავე, მცირე ზომის პრეტერმინალების აბსოლუტურმა უმრავლესობამ (მეტწილად ინტერნეირონების აქსონების დაბოლოებები) ნორმალური აღნაგობა შეინარჩუნა. ამგვარად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ეფექტი მეტწილად სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართულ ფართო სინაფსურ ტერმინალებში გამოვლინდა. ჩვენი ინტერესი ასეთი ტერმინალების მიმართ სწორედ აღნიშნული ფაქტით იყო გამოწვეული: სინაფსური ვეზიკულების მორფომეტრიული ანალიზის ჩასატარებლად, ჩვენ ნორმალური აღნაგობის ფართო სინაფსურ ტერმინალებზე შევჩერდით. ამასთანავე, ვინაიდან ნეიროტრანსმისის პროცესი სინაფსურ პრეტერმინალებში ვეზიკულების ლოკალიზაციასთან უშუალო კავშირშია, აღნიშნულ ტერმინალებში პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული (სინაფსის აქტიური ზონისგან 0-60 ნმ-ით დაშორებული) და თავისუფალი ვეზიკულების (სინაფსის აქტიური ზონისგან > 60 ნმ-ით დაშორებული) მორფომეტრიული ანალიზი ცალ-ცალკე ჩავატარეთ.

ჩვენი მონაცემების თანახმად, როგორც საკონტროლო, ასევე ექსპერიმენტულ ცხოველებში, პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული სინაფსური ვეზიკულების ზომები, თავისუფალ ვეზიკულებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირე აღმოჩნდა, რაც განსაკუთრებით გამოხატული ექსპერიმენტულ ცხოველებში იყო. მეტიც: ექსპერიმენტულ ცხოველებში, საკონტროლო ცხოველებთან შედარებით, სარწმუნოდ მცირე იყო თავისუფალი ვეზიკულების ზომებიც. ამგვარად, შესაძლებელია დაშვება, რომ მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედების შედეგად სინაფსური ვეზიკულების მიერ შიგთავსის ფრაქციული გამოყოფა იცვლება (შემცირებულია პრესინაფსურ მემბრანასთან შეპირაპირებული ვეზიკულების ზომები). დიდი ალბათობით, ამ პროცესში პოროსომა-მედიტორებული „აკოცე და გაიქეცი“ მექანიზმია ჩართული (Cho et al., 2004; Jena, 2015). ასევე ვვარაუდობთ, რომ ამ ეტაპზე ჩვენთვის უცნობი მიზეზის/მიზეზების გამო, ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედების შედეგად, სმენითი ინფორმაციის გადაცემაში ჩართულ სინაფსურ ტერმინალებში დროულად ვერ ხდება ნეიროტრანსმიტერით ნაწილობრივ გამოყენებული ვეზიკულების დატვირთვა (შემცირებულია თავისუფალი ვეზიკულების ზომები და გაზრდილია ნახევრადგამჭვრივალე/ნახევრადცარიელი ვეზიკულების რაოდენობა). თავის მხრივ, პრესინაფსურ მემბრანასთან ნახევრადცარიელი ვეზიკულების მატება ტრანსმიტერის ფრაქციული გამოყოფის ცვლილებთან უნდა იყოს დაკავშირებული.

მთელი რიგი კვლევების თანახმად, **სეკრეტორული/სინაფსური ვეზიკულების გაჯირჯება უჯრედული სეკრეციის/ნეიროტრანსმისის აუცილებელ პირობას წარმოადგენს** (Frenzilli et al., 2017; Lustenberger et al., 2018). მაგალითად, ფლოორესცენტული კორელაციული და კრიოგენული ელექტრონული მიკროსკოპიით მიღებული მონაცემები მიუთითებენ, რომ გლუტამატერგული სინაფსური ვეზიკულები გლუტამატით დატვირთვის პროცესში ზომაში რევერსიულად იმატებენ (Budzinski et al., 2009; Hacket and Ueda, 2015; Hori, 2014; Kim et al., 2017). თავის მხრივ, ვეზიკულების ზომების მატებას ხშირად თან ახლავს მათი

ზედაპირის და მოცულობის მატება (Shin et al., 2010). ვეზიკულების ასეთი სტრუქტურული ცვლილებები მათი ნეიროტრანსმიტერით, იონებით ან წყლით შევსების შედეგი უნდა იყოს. ტრანსმიტერის გამოყოფის პროცესში, ვეზიკულების ზომები უნდა მცირდებოდეს.

მეორე მხრივ, არსებობს ლიტერატურული მონაცემები, რომლებიც სტიმულაციის დროს სინაფსური ვეზიკულების რაოდენობის და ზომების ცვლილებებზე მიუთითებენ (Shin et al., 2010; Hackett and Ueda, 2015; Hori, 2014). ჩვენს მასალაზეც, ვეზიკულების ზომების ცვლილებები ექსპერიმენტული ცხოველების ისეთ სტრუქტურაში და ისეთ პრეტერმინალებში განვითარდნენ, რომლებიც სმენით სტიმულაციასთან განსაკუთრებით არიან დაკავშირებული. ამასთანავე, როგორც აღინიშნა, იგივე სტრუქტურაში არ იყო შეცვლილი მცირე ზომის სინაფსური პრეტერმინალები, რომლებიც აღნიშნულ უბანში ძირითადად შიდა ნეირონებს ეკუთვნიან და ამგვარად, სმენის ინფორმაციის გადატანაში უშუალო მონაწილეობას არ იღებენ. მცირერიცხოვანი მონაცემების თანახმად, ვეზიკულების ასეთი ცვლილებები სინაფსურ ვეზიკულებთან ასოცირებულ და SNARE კომპლექსის რეგულაციაში ჩართული ცილების, სინაფსინები I/II დონის ალტერაციებთან უნდა იყვნენ დაკავშირებული (Kim et al., 2017). ამიტომ უმნიშვნელოვანესად მიგვაჩნია მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის პირობებში სინაფსინების და SNARE კომპლექსის სხვა ცილების მოლეკულურ-ბიოლოგიური ანალიზი *(მიმდინარე კვლევის ამოცანა)*.

ამგვარად, სმენით სტიმულაციაზე საპასუხოდ, სმენის ინფორმაციის გადაცემაში ჩართული თავის ტვინის უბნების სინაფსური ვეზიკულების ცვლილებების შემდგომი ანალიზი მაღალი ინტენსივობის ხმაურით გამოწვეული ალტერაციების პათოფიზიოლოგიის გასაგებად უმნიშვნელოვანესი უნდა იყოს. ასეთი ანალიზი ასევე ფასეული უნდა იყოს სინაფსური ტერმინალებიდან ნეიროტრანსმიტერის ფრაქციული გამოყოფის და ნეიროტრანსმისიის მექანიზმების გაშუქების თვალსაზრისითაც.

საბოლოო ჯამში, პრესინაფსური არქიტექტონიკის ასეთი ცვლილებები თავის ტვინის ფუნქციურ ალტერაციებში უნდა აისახოს. შესაბამისად, ასეთი კვლევები აფართოებენ არსებულ ცოდნას თავის ტვინის ფუნქციაზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედებასთან დაკავშირებით.

დასკვნა

წარმოდგენილ ქცევით და ელექტრონულ-მიკროსკოპულ კვლევაში გამოვიყენეთ მაღალი ინტენსივობის წყვეტილი ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედება (100 dB, 1 საათი დღეში, 10 დღის განმავლობაში). კვლევა ზრდასრული მამრ ვირთაგვებსა და კატებზე ჩატარდა.

ხმაურის ზემოქმედების შედეგად, გამოვლინდა შემდეგი:

- ზრდასრულ მამრ და მდედრ ვირთაგვებში სარწმუნოდ შეიცვალა ემოციური სფერო, კერძოდ, გამოვლინდა შფოთვის ტიპის ქცევა. სხვადასხვა სქესის ცხოველებიდან შფოთვა სარწმუნოდ გამოხატული მამრ ცხოველებში იყო. ემოციური სფეროსგან განსხვავებით, ზრდასრულ მამრ ვირთაგვებში უცვლელი დარჩა კოგნიტური ფუნქციები. ამგვარად, მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის მიმართ, კოგნიტურ და ემოციურ სფეროებს შორის, უფრო სენსიტიური ემოციური სფერო აღმოჩნდა.
- ზრდასრულ მამრ ვირთაგვებში შეიცვალა სმენითი ინფორმაციის გადაცემასა და გადამუშავებაში ჩართული თავის ტვინის კლასიკური სმენითი და „არაკლასიკური სმენითი“ უბნების - ქვედა ორგორაკის, მედიალური დამუხლული სხეულის, ჰიპოკამპის CA1 ველის და ნუშისებრი სხეულის ბაზოლატერალური ბირთვის ულტრასტრუქტურა. აღნიშნული წარმონაქმნებიდან განსაკუთრებით შეცვლილი სმენის სისტემის კომპონენტები - ქვედა ორგორაკი და მედიალური დამუხლული სხეული აღმოჩნდნენ. ოთხივე სტრუქტურაში ზომიერი რევერსირებადი ცვლილებები და აღდგენას დაუქვემდებარებადი (გაცილებით იშვიათი) ულტრასტრუქტურული პათოლოგიები განვითარდნენ. თავის მხრივ, მნიშვნელოვანი პათოლოგიების განვითარება იმის მანიშნებელია, რომ შედარებით ხანმოკლე, წყვეტილი

- ხმაურის ზემოქმედების შედეგადაც კი, სმენის ინფორმაციის გადაცემაში ჩართულ თავის ტვინის უბნებში რიგი ნეირონული წრეების ფუნქცია დაირღვა.
- ზრდასრული მამრი ვირთაგვების ჰიპოკამპის CA1 ველში სარწმუნოდ გაიზარდა პრესინაფსური მიტოქონდრიების ფართობი. პრესინაფსური მიტოქონდრიების აღნაგობის ასეთი მოდიფიკაციები ნეიროტრანსმისიისთვის აუცილებელი ენერჯის და ნეიროპლასტიურობის ალტერაციებთან უნდა იყვნენ დაკავშირებული.
 - ზრდასრული მამრი კატების მედიალურ დამუხლულ სხეულში სარწმუნოდ შეიცვალა ნეიროტრანსმისიაში ჩართული პოროსომული კომპლექსის მორფოლოგია, თუმცა უცვლელი დარჩა სმენის სისტემის მეორე ინტეგრალური კომპონენტის, ქვედა ორგორაკის პოროსომული კომპლექსის აღნაგობა. მედიალური დამუხლული სხეულის პოროსომული კომპლექსის ასეთი ცვლილებები აღნიშნულ უბანში განვითარებულ ნეიროტრანსმისიის ალტერაციებზე უნდა მიუთითებდნენ. ამასთანავე, გამოვლინდა სმენითი სისტემის კომპონენტების პოროსომული კომპლექსების აღნაგობაზე მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის შერჩევითი მოქმედება.
 - ზრდასრული მამრი კატების ქვედა ორგორაკში სარწმუნოდ შემცირდა პრესინაფსურ მემრანასთან შეპირაპირებული და თავისუფალი სინაფსური ვეზიკულების ზომები. ამგვარად, შესაძლებელია დაშვება, რომ მაღალი ინტენსივობის ქრონიკული ხმაურის ზემოქმედების შედეგად, ქვედა ორგორაკში იცვლება ვეზიკულების მიერ შიგთავსის ფრაქციული გამოყოფის პროცესი. გარდა ამისა, დროულად ვერ ხერხდება ნაწილობრივად გამოყენებული ვეზიკულების ნეიროტრანსმიტერით დატვირთვა.
 - თანამედროვე სამყაროში ფართოდ გავრცელებული მაღალი ინტენსივობის ხმაურის არც თუ ისე ხანგრძლივი და წყვეტილი ზემოქმედება ცენტრალურ ნერვული სისტემის სხვადასხვა დანაყოფებში საზიანო ეფექტებს იწვევს.

გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Alabi AA, Tsien RW. Synaptic vesicle pools and dynamics. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2012 Aug 1;4(8):a013680. doi: 10.1101/cshperspect.a013680.
2. Camargo A, Hossain E, Aliko S, Akinola-Odusola D, Artus J, Neuroscience, urban regeneration and urban health. *Journal of Urban Regeneration and Renewal* 2020; 13:280-9.
3. Anderson LL. Insights into the Nanobiology of Growth Hormone Secretion. *Discoveries (Craiova).* 2014 Sep 15;2(3):e22. doi: 10.15190/d.2014.14.
4. Anderson LL. Recent Studies on the Insulin-Secreting Porosome Complex Provide Potential Therapeutic applications in the Treatment of Diabetes. *Discoveries (Craiova).* 2015 Dec 4;3(4):e51. doi: 10.15190/d.2015.43.
5. Anderson LL, Scanes CG. Nanobiology and physiology of growth hormone secretion. *Exp Biol Med (Maywood).* 2012 Feb;237(2):126-42. doi: 10.1258/ebm.2011.011306.
6. Angwin AJ, Wilson WJ, Arnott WL, Signorini A, Barry RJ, Copland DA. White noise enhances new-word learning in healthy adults. *Sci Rep.* 2017 Oct 12;7(1):13045. doi: 10.1038/s41598-017-13383-3.
7. Balestrino M, Young J, Aitken P. Block of (Na⁺,K⁺)ATPase with ouabain induces spreading depression-like depolarization in hippocampal slices. *Brain Res.* 1999 Aug 14;838(1-2):37-44. doi: 10.1016/s0006-8993(99)01674-1.
8. Balogová Z, Popelář J, Chiumenti F, Chumak T, Burianová JS, Rybalko N, Syka J. Age-Related Differences in Hearing Function and Cochlear Morphology between Male and Female Fischer 344 Rats. *Front Aging Neurosci.* 2018 Jan 4;9:428. doi: 10.3389/fnagi.2017.00428.
9. Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, Stansfeld S. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *Lancet.* 2014 Apr 12;383(9925):1325-1332. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61613-X.

10. Basta D, Tzschentke B, Ernst A. Noise-induced cell death in the mouse medial geniculate body and primary auditory cortex. *Neurosci Lett*. 2005 Jun 10-17;381(1-2):199-204. doi: 10.1016/j.neulet.2005.02.034.
11. Beheshti M H, Emkani M, Borhani Jebeli M, Tajpoor A, Firoozi Chahack A, Yarahmadi G, et al . The effect of sound with different frequencies on men and women noise annoyance. *J Research Health*. 2019; 9 (4) :355-362. <http://jrh.gmu.ac.ir/article-1-1496-en.html>.
12. Bikashvili TZ, Chilachava LR, Gelazonia LK, Japaridze NJ, Zhvania MG, Lordkipanidze TG, Okuneva VG. Effect of chronic inhalation of toluene on behavior of rats of various age groups in multi-branched maze. *Bull Exp Biol Med*. 2012 Mar;152(5):587-9. English, Russian. doi: 10.1007/s10517-012-1582-2.
13. Bisht K, Sharma KP, Lecours C, Sánchez MG, El Hajj H, Milior G, Olmos-Alonso A, Gómez-Nicola D, Luheshi G, Vallières L, Branchi I, Maggi L, Limatola C, Butovsky O, Tremblay MÈ. Dark microglia: A new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia*. 2016 May;64(5):826-39. doi: 10.1002/glia.22966.
14. Briones TL, Suh E, Hattar H, Wadowska M. Dentate gyrus neurogenesis after cerebral ischemia and behavioral training. *Biol Res Nurs*. 2005 Jan;6(3):167-79. doi: 10.1177/1099800404271328. Erratum in: *Biol Res Nurs*. 2005 Apr;6(4):338.
15. Brivio E, Lopez JP, Chen A. Sex differences: Transcriptional signatures of stress exposure in male and female brains. *Genes Brain Behav*. 2020 Mar;19(3):e12643. doi: 10.1111/gbb.12643.
16. Brun CC, Leporé N, Luders E, Chou YY, Madsen SK, Toga AW, Thompson PM. Sex differences in brain structure in auditory and cingulate regions. *Neuroreport*. 2009 Jul 1;20(10):930-5. doi: 10.1097/wnr.0b013e32832c5e65.
17. Budzinski KL, Allen RW, Fujimoto BS, Kensel-Hammes P, Belnap DM, Bajjalieh SM, Chiu DT. Large structural change in isolated synaptic vesicles upon loading with

- neurotransmitter. *Biophys J*. 2009 Nov 4;97(9):2577-84. doi: 10.1016/j.bpj.2009.08.032.
18. Busceti CL, Di Pietro P, Riozzi B, Traficante A, Biagioni F, Nisticò R, Fornai F, Battaglia G, Nicoletti F, Bruno V. 5-HT_{2C} serotonin receptor blockade prevents tau protein hyperphosphorylation and corrects the defect in hippocampal synaptic plasticity caused by a combination of environmental stressors in mice. *Pharmacol Res*. 2015 Sep;99:258-68. doi: 10.1016/j.phrs.2015.06.017.
 19. CH Lab Wiki, University of Texas at Austin, Staining Ultrathin Sections with Uranyl Acetate and Lead Citrate - KH Lab Wiki - UT Austin Wikis (utexas.edu), 2019.
 20. Cheng L, Wang SH, Huang Y, Liao XM. The hippocampus may be more susceptible to environmental noise than the auditory cortex. *Hear Res*. 2016 Mar;333:93-97. doi: 10.1016/j.heares.2016.01.001.
 21. Cho SJ, Wakade A, Pappas GD, Jena BP. New structure involved in transient membrane fusion and exocytosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Oct;971:254-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04471.x.
 22. Cho WJ, Jeremic A, Jin H, Ren G, Jena BP. Neuronal fusion pore assembly requires membrane cholesterol. *Cell Biol Int*. 2007 Nov;31(11):1301-1308. doi: 10.1016/j.cellbi.2007.06.011.
 23. Cho WJ, Jeremic A, Rognlien KT, Zhvania MG, Lazrishvili I, Tamar B, Jena BP. Structure, isolation, composition and reconstitution of the neuronal fusion pore. *Cell Biol Int*. 2004;28(10):699-708. doi: 10.1016/j.cellbi.2004.07.004.
 24. Cho WJ, Lee JS, Jena BP. Conformation states of the neuronal porosome complex. *Cell Biol Int*. 2010 Nov;34(11):1129-32. doi: 10.1042/CBI20100510.
 25. Cho WJ, Ren G, Lee JS, Jeftinija K, Jeftinija S, Jena BP. Nanoscale 3D contour map of protein assembly within the astrocyte porosome complex. *Cell Biol Int*. 2009 Feb;33(2):224-9. doi: 10.1016/j.cellbi.2008.11.008.

26. Choudhury K, Kasimova MA, McComas S, Howard RJ, Delemotte L. An open state of a voltage-gated sodium channel involving a π -helix and conserved pore-facing asparagine. *Biophys J*. 2022 Jan 4;121(1):11-22. doi: 10.1016/j.bpj.2021.12.010.
27. Christensen JS, Raaschou-Nielsen O, Tjønneland A, Overvad K, Nordsborg RB, Ketzler M, Sørensen TIA, Sørensen M. Road Traffic and Railway Noise Exposures and Adiposity in Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Danish Diet, Cancer, and Health Cohort. *Environ Health Perspect*. 2016 Mar;124(3):329-35. doi: 10.1289/ehp.1409052.
28. J.E. Coborn, R.E. Lessie, C.M. Sinton, N.E. Rance, C.E. Perez-Leighton, J.A. Teske, Noise-induced sleep disruption increases weight gain and decreases energy metabolism in female rats, *Int. J. Obes*. 43 (2019) 1759–1768, <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0293-9>.
29. Thomas CI, Keine C, Okayama S, Satterfield R, Musgrove M, Guerrero-Given D, Kamasawa N, Young SM Jr. Presynaptic Mitochondria Volume and Abundance Increase during Development of a High-Fidelity Synapse. *J Neurosci*. 2019 Oct 9;39(41):7994-8012. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0363-19.2019.
30. Coordes A, Gröschel M, Ernst A, Basta D. Apoptotic cascades in the central auditory pathway after noise exposure. *J Neurotrauma*. 2012 Apr 10;29(6):1249-54. doi: 10.1089/neu.2011.1769.
31. Corradini I, Donzelli A, Antonucci F, Welzl H, Loos M, Martucci R, De Astis S, Pattini L, Inverardi F, Wolfer D, Caleo M, Bozzi Y, Verderio C, Frassoni C, Braidà D, Clerici M, Lipp HP, Sala M, Matteoli M. Epileptiform activity and cognitive deficits in SNAP-25(+/-) mice are normalized by antiepileptic drugs. *Cereb Cortex*. 2014 Feb;24(2):364-76. doi: 10.1093/cercor/bhs316.
32. C. Cserep, B. Posfai, A.D. Schwarcz, A. Denes, Mitochondrial ultrastructure is coupled to synaptic performance at axonal release sites, *eNeuro*. 5 (January 1) (2018), <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0390-17.2018>.

33. Cui B, Su D, Li W, She X, Zhang M, Wang R, Zhai Q. Effects of chronic noise exposure on the microbiome-gut-brain axis in senescence-accelerated prone mice: implications for Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2018 Jun 22;15(1):190. doi: 10.1186/s12974-018-1223-4.
34. Cui B, Wu M, She X, Liu H. Impulse noise exposure in rats causes cognitive deficits and changes in hippocampal neurotransmitter signaling and tau phosphorylation. *Brain Res*. 2012 Jan 3;1427:35-43. doi: 10.1016/j.brainres.2011.08.035.
35. Cui B, Wu MQ, Zhu LX, She XJ, Ma Q, Liu HT. Effect of chronic noise exposure on expression of N-methyl-D-aspartic acid receptor 2B and Tau phosphorylation in hippocampus of rats. *Biomed Environ Sci*. 2013 Mar;26(3):163-8. doi: 10.3967/0895-3988.2013.03.002.
36. Cui B, Zhu L, She X, Wu M, Ma Q, Wang T, Zhang N, Xu C, Chen X, An G, Liu H. Chronic noise exposure causes persistence of tau hyperphosphorylation and formation of NFT tau in the rat hippocampus and prefrontal cortex. *Exp Neurol*. 2012 Dec;238(2):122-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2012.08.028.
37. Day HLL, Stevenson CW. The neurobiological basis of sex differences in learned fear and its inhibition. *Eur J Neurosci*. 2020 Jul;52(1):2466-2486. doi: 10.1111/ejn.14602.
38. de Deus JL, Cunha AOS, Terzian AL, Resstel LB, Elias LLK, Antunes-Rodrigues J, Almeida SS, Leão RM. A single episode of high intensity sound inhibits long-term potentiation in the hippocampus of rats. *Sci Rep*. 2017 Oct 26;7(1):14094. doi: 10.1038/s41598-017-14624-1.
39. de Juan-Sanz J, Núñez E, Villarejo-López L, Pérez-Hernández D, Rodríguez-Fraticelli AE, López-Corcuera B, Vázquez J, Aragón C. Na⁺/K⁺-ATPase is a new interacting partner for the neuronal glycine transporter GlyT2 that downregulates its expression in vitro and in vivo. *J Neurosci*. 2013 Aug 28;33(35):14269-81. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1532-13.2013..

40. Denker A, Rizzoli SO. Synaptic vesicle pools: an update. *Front Synaptic Neurosci.* 2010 Oct 5;2:135. doi: 10.3389/fnsyn.2010.00135.
41. Dimitrijevic A, Smith ML, Kadis DS, Moore DR. Neural indices of listening effort in noisy environments. *Sci Rep.* 2019 Aug 2;9(1):11278. doi: 10.1038/s41598-019-47643-1.
42. Dodson HC, Charalabapoulou M. PMCA2 mutation causes structural changes in the auditory system in deafwaddler mice. *J Neurocytol.* 2001 Apr;30(4):281-92. doi: 10.1023/a:1014489527996.
43. Doussau F, Dupont JL, Neel D, Schneider A, Poulain B, Bossu JL. Organotypic cultures of cerebellar slices as a model to investigate demyelinating disorders. *Expert Opin Drug Discov.* 2017 Oct;12(10):1011-1022. doi: 10.1080/17460441.2017.1356285.
44. Drescher DG, Cho WJ, Drescher MJ. Identification of the porosome complex in the hair cell. *Cell Biol Int Rep (2010).* 2011;18(1):e00012. doi: 10.1042/CBR20110005.
45. M. Edwards, R. Dai, S.A. Ahmed, Our environment shapes us: the importance of environment and sex differences in regulation of autoantibody production, *Front. Immunol.* 9 (2018) 478, <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00478>.
46. Empson RM, Akemann W, Knöpfel T. The role of the calcium transporter protein plasma membrane calcium ATPase PMCA2 in cerebellar Purkinje neuron function. *Funct Neurol.* 2010 Jul-Sep;25(3):153-8. PMID: 21232211.
47. C. Estanislau, S. Díaz-Mor' ana, T. Canete, G. Blazquez, ' A. Tobena, A. Fern' andezTeruel, Context-dependent differences in grooming behavior among the NIH heterogeneous stock and the Roman high and low avoidance rats, *Neurosci. Res.* 77 (2013) 187–201, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2013.09.012>.
48. A. Etchell, A. Adikari, L.S. Weinberg, A.L. Choo, E.O. Garnett, H.M. Chow, S.- W. Chang, A systematic literature review of sex differences in childhood language and

- brain development, *Neuropsychologia* 114 (2018) 19–31, <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.04.011>.
49. Faure PA, Fremouw T, Casseday JH, Covey E. Temporal masking reveals properties of sound-evoked inhibition in duration-tuned neurons of the inferior colliculus. *J Neurosci*. 2003 Apr 1;23(7):3052-65. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-07-03052.2003.
 50. Fernández-Quezada D, Moran-Torres D, Luquin S, Ruvalcaba-Delgadillo Y, García-Estrada J, Jáuregui-Huerta F. Male/female Differences in Radial Arm Water Maze Execution After Chronic Exposure to Noise. *Noise Health*. 2019 Jan-Feb;21(98):25-34. doi: 10.4103/nah.NAH_23_19.
 51. Fornai F, Puglisi-Allegra S. Autophagy status as a gateway for stress-induced catecholamine interplay in neurodegeneration. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021 Apr;123:238-256. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.01.015.
 52. Fornai F, Ruffoli R, Giorgi FS, Paparelli A. The role of locus coeruleus in the antiepileptic activity induced by vagus nerve stimulation. *Eur J Neurosci*. 2011 Jun;33(12):2169-78. doi: 10.1111/j.1460-9568.2011.07707.x.
 53. Freeman DW, Petralia RS, Wang YX, Mattson MP, Yao PJ. Mitochondria in hippocampal presynaptic and postsynaptic compartments differ in size as well as intensity. *Matters (Zur)*. 2017;2017:10.19185/matters.201711000009. doi: 10.19185/matters.201711000009.
 54. Frenzilli G, Lenzi P, Scarcelli V, Fornai F, Pellegrini A, Soldani P, Paparelli A, Nigro M. Effects of loud noise exposure on DNA integrity in rat adrenal gland. *Environ Health Perspect*. 2004 Dec;112(17):1671-2. doi: 10.1289/ehp.7249.
 55. Frenzilli G, Ryskalin L, Ferruci M, Cantafora E, Chelazzi S, Giorgi FS, et al. Loud noise exposure produces DNA, neurotransmitter and morphological damage within specific brain areas. *Frontiers in Neuroanatomy* 2017. 11: 49. doi: 10.3389/fnana.2017.00049.

56. Frisina RD, Bazard P, Bauer M, Pineros J, Zhu X, Ding B. Translational implications of the interactions between hormones and age-related hearing loss. *Hear Res.* 2021 Mar 15;402:108093. doi: 10.1016/j.heares.2020.108093.
57. Frühholz S, Staib M. Neurocircuitry of impaired affective sound processing: A clinical disorders perspective. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Dec;83:516-524. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.009.
58. S. Frühholz, W. Trost, D. Grandjean, The role of the medial temporal limbic system in processing emotions in voice and music, *Prog. Neurobiol.* 123 (2014) 1–17 doi: 0.1016/j.pneurobio.2014.09.003.
59. Garcia-Argibay M, Santed MA, Reales JM. Binaural auditory beats affect long-term memory. *Psychol Res.* 2019 Sep;83(6):1124-1136. doi: 10.1007/s00426-017-0959-2.
60. Grabowska A. Sex on the brain: Are gender-dependent structural and functional differences associated with behavior? *J Neurosci Res.* 2017 Jan 2;95(1-2):200-212. doi: 10.1002/jnr.23953.
61. Gröschel M, Götze R, Ernst A, Basta D. Differential impact of temporary and permanent noise-induced hearing loss on neuronal cell density in the mouse central auditory pathway. *J Neurotrauma.* 2010 Aug;27(8):1499-507. doi: 10.1089/neu.2009.1246.
62. Guimaraes P, Frisina ST, Mapes F, Tadros SF, Frisina DR, Frisina RD. Progesterone negatively affects hearing in aged women. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006 Sep 19;103(38):14246-9. doi: 10.1073/pnas.0606891103.
63. Gur RC, Gur RE. Complementarity of sex differences in brain and behavior: From laterality to multimodal neuroimaging. *J Neurosci Res.* 2017 Jan 2;95(1-2):189-199. doi: 10.1002/jnr.23830.
64. Hackett JT, Ueda T. Glutamate Release. *Neurochem Res.* 2015 Dec;40(12):2443-60. doi: 10.1007/s11064-015-1622-1.

65. Hampoelz B, Andres-Pons A, Kastritis P, Beck M. Structure and Assembly of the Nuclear Pore Complex. *Annu Rev Biophys.* 2019 May 6;48:515-536. doi: 10.1146/annurev-biophys-052118-115308.
66. Handley SL, McBlane JW. An assessment of the elevated X-maze for studying anxiety and anxiety-modulating drugs. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 1993 Jun;29(3):129-38. doi: 10.1016/1056-8719(93)90063-k.
67. He J. Corticofugal modulation of the auditory thalamus. *Exp Brain Res.* 2003 Dec;153(4):579-90. doi: 10.1007/s00221-003-1680-5.
68. Hedrick M, Stigers A, Grayless B, Plyler P, Bolden J, Springer C. Cognitive Measures and the Acceptable Noise Level. *Am J Audiol.* 2021 Dec 9;30(4):1120-1129. doi: 10.1044/2021_AJA-20-00162.
69. Helps SK, Bamford S, Sonuga-Barke EJ, Söderlund GB. Different effects of adding white noise on cognitive performance of sub-, normal and super-attentive school children. *PLoS One.* 2014 Nov 13;9(11):e112768. doi: 10.1371/journal.pone.0112768.
- 70.
71. Henkel CK. The Auditory System. In: *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition)*, 2018. ISBN: 9780323512244
72. Hernandez LG, Mozos OM, Ferrandez JM, Antelis JM. EEG-based detection of braking intention under different car driving conditions. *Front Neuroinform* 2018;12:29, doi: 10.3389/fninf.2018.00029.
73. Herweg NA, Bunzeck N. Differential effects of white noise in cognitive and perceptual tasks. *Front Psychol.* 2015 Nov 3;6:1639. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01639.
74. Hjortebjerg D, Andersen AM, Christensen JS, Ketznel M, Raaschou-Nielsen O, Sunyer J, Julvez J, Fornes J, Sørensen M. Exposure to Road Traffic Noise and Behavioral Problems in 7-Year-Old Children: A Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 2016 Feb;124(2):228-34. doi: 10.1289/ehp.1409430.

75. Hori T. The rate of synaptic vesicle filling with neurotransmitter glutamate]. *Seikagaku*. 2014 Jun;86(3):411-4. Japanese. PMID: 25073383.
76. Hou X, Lewis KT, Wu Q, Wang S, Chen X, Flack A, Mao G, Taatjes DJ, Sun F, Jena BP. Proteome of the porosome complex in human airway epithelia: interaction with the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *J Proteomics*. 2014 Jan 16;96:82-91. doi: 10.1016/j.jprot.2013.10.041.
77. Huet-Bello O, Ruvalcaba-Delgadillo Y, Feria-Velasco A, González-Castañeda RE, Garcia-Estrada J, Macias-Islas MA, Jauregui-Huerta F, Luquin S. Environmental noise exposure modifies astrocyte morphology in hippocampus of young male rats. *Noise Health*. 2017 Sep-Oct;19(90):239-244. doi: 10.4103/nah.NAH_97_16.
78. Jahncke H, Eriksson K, Naula S. The effects of auditive and visual settings on perceived restoration likelihood. *Noise Health*. 2015 Jan-Feb;17(74):1-10. doi: 10.4103/1463-1741.149559.
79. Jäncke L. Sex/gender differences in cognition, neurophysiology, and neuroanatomy. *F1000Res*. 2018 Jun 20;7:F1000 Faculty Rev-805. doi: 10.12688/f1000research.13917.1.
80. Japaridze aparidze NJ, Okuneva VG, Qsovreli MG, Surmava AG, Lordkipanidze TG, Kiladze MT, Zhvania MG. Hypokinetic stress and neuronal porosome complex in the rat brain: the electron microscopic study. *Micron*. 2012 Sep;43(9):948-53. doi: 10.1016.
81. Jena BP. Porosome: the secretory portal. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2012 Jul;237(7):748-57. doi: 10.1258/ebm.2012.012110.
82. Jena BP. Neuronal *Porosome*-The Secretory Portal at the Nerve Terminal: It's Structure-Function, Composition, and Reconstitution. *J Mol Struct*. 2014 Sep 5;1073:187-195. doi: 10.1016/j.molstruc.2014.04.055. Jena BP. 'Porosome' discovered nearly 20 years ago provides molecular insights into the kiss-and-run mechanism of cell secretion. *J Cell Mol Med*. 2015 Jul;19(7):1427-40. doi: 10.1111/jcmm.12598.

83. Jena BP. Neuronal *Porosome*-The Secretory Portal at the Nerve Terminal: It's Structure-Function, Composition, and Reconstitution. *J Mol Struct.* 2014 Sep 5;1073:187-195. doi: 10.1016/j.molstruc.2014.04.055.
84. Jensen TP, Filoteo AG, Knopfel T, Empson RM. Presynaptic plasma membrane Ca²⁺ ATPase isoform 2a regulates excitatory synaptic transmission in rat hippocampal CA3. *J Physiol.* 2007 Feb 15;579(Pt 1):85-99. doi: 10.1113/jphysiol.2006.123901.
85. Johnston AL, File SE. Sex differences in animal tests of anxiety. *Physiol Behav.* 1991 Feb;49(2):245-50. doi: 10.1016/0031-9384(91)90039-q.
86. Juan-Sanz J, Núñez E, Villarejo-López L, et al. Na⁺/K⁺-ATPase is a new interacting partner for the neuronal glycine transporter GlyT2 that downregulates its expression in vitro and in vivo. *J Neurosci.* 2013;33(35):14269-14281. doi:10.1523/JNEUROSCI.1532-13.2013
87. Kaeser PS, Regehr WG. The readily releasable pool of synaptic vesicles. *Curr Opin Neurobiol.* 2017 Apr;43:63-70. doi: 10.1016/j.conb.2016.12.012.
88. Kalueff AV, Stewart AM, Song C, Berridge KC, Graybiel AM, Fentress JC. Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2016 Jan;17(1):45-59. doi: 10.1038/nrn.2015.8. Epub 2015 Dec 17. Erratum in: *Nat Rev Neurosci.* 2016 Feb;17(2):118.
89. Kalueff AV, Tuohimaa P. Contrasting grooming phenotypes in three mouse strains markedly different in anxiety and activity (129S1, BALB/c and NMRI). *Behav Brain Res.* 2005 May 7;160(1):1-10. doi: 10.1016/j.bbr.2004.11.010.
90. Kalueff AV, Tuohimaa P. The grooming analysis algorithm discriminates between different levels of anxiety in rats: potential utility for neurobehavioural stress research. *J Neurosci Methods.* 2005 Apr 30;143(2):169-77. doi: 10.1016/j.jneumeth.2004.10.001.

91. Kelly ML, Cho WJ, Jeremic A, Abu-Hamdah R, Jena BP. Vesicle swelling regulates content expulsion during secretion. *Cell Biol Int.* 2004;28(10):709-16. doi: 10.1016/j.cellbi.2004.07.005.
92. Khanna R, Li Q, Bewersdorf J, Stanley EF. The presynaptic CaV2.2 channel-transmitter release site core complex. *Eur J Neurosci.* 2007 Aug;26(3):547-59. doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05680.x.
93. Khanna R, Zougman A, Stanley EF. A proteomic screen for presynaptic terminal N-type calcium channel (CaV2.2) binding partners. *J Biochem Mol Biol.* 2007 May 31;40(3):302-14. doi: 10.5483/bmbrep.2007.40.3.302.
94. Kim BK, Ko IG, Kim SE, Kim CJ, Yoon JS, Baik HH, Jin BK, Lee CY, Baek SB, Shin MS. Impact of Several Types of Stresses on Short-term Memory and Apoptosis in the Hippocampus of Rats. *Int Neurobiol J.* 2013 Sep;17(3):114-20. doi: 10.5213/inj.2013.17.3.114.
95. Kim JH, Kim H-J, Yu D-H, Kweon H-S, Huh YH, Kim HR. Changes in numbers and size of synaptic vesicles of cortical neurons induced by exposure to 835 MHz radiofrequency – electromagnetic field. *PLoS One* 2017, 12(10):e0186416. doi: 10.1371/journal.pone.0186416.
96. Kim S, Lim EJ, Kim HS, Park JH, Jarng SS, Lee SH. Sex Differences in a Cross Sectional Study of Age-related Hearing Loss in Korean. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010 Mar;3(1):27-31. doi: 10.3342/ceo.2010.3.1.27.
97. Kim GH, Zhang Y, Kang HR, Lee SH, Shin J, Lee CH, Kang H, Ma R, Jin C, Kim Y, Kim SY, Kwon SK, Choi SY, Lee KJ, Han K. Altered presynaptic function and number of mitochondria in the medial prefrontal cortex of adult *Cyfp2* heterozygous mice. *Mol Brain.* 2020 Sep 11;13(1):123. doi: 10.1186/s13041-020-00668-4.
98. Kim JH, Kim H-J, Yu D-H, Kweon H-S, Huh YH, Kim HR (2017) Changes in numbers and size of synaptic vesicles of cortical neurons induced by exposure to 835

- MHz radiofrequency-electromagnetic field. *PLoS ONE* 12(10): e0186416. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186416>.
99. King G, Scott E, Graham BM, Richardson R. Individual differences in fear extinction and anxiety-like behavior. *Learn Mem.* 2017 Apr 17;24(5):182-190. doi: 10.1101/lm.045021.117.
 100. Klein ME, Younts TJ, Castillo PE, Jordan BA. RNA-binding protein Sam68 controls synapse number and local β -actin mRNA metabolism in dendrites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Feb 19;110(8):3125-30. doi: 10.1073/pnas.1209811110.
 101. Kokras N, Dalla C. Sex differences in animal models of psychiatric disorders. *Br J Pharmacol.* 2014 Oct;171(20):4595-619. doi: 10.1111/bph.12710.
 102. A.T.M. Konkle, S.E. Keith, J.P. McNamee, D. Michaud, Chronic noise exposure in the spontaneously hypertensive rat, *Noise Health* 19 (2017) 213–221.
 103. Kotaria N, Kiladze M, Zhvania MG, Japaridze NJ, Bikashvili T, Solomonias RO, Bolkvadze T. The protective effect of myo-inositol on hippocampal cell loss and structural alterations in neurons and synapses triggered by kainic acid-induced status epilepticus. *Cell Mol Neurobiol.* 2013 Jul;33(5):659-71. doi: 10.1007/s10571-013-9930-y.
 104. Kovari LC, Brunzelle JS, Lewis KT, Cho W-J, Lee J-S, Taatjes DT, Jena P. X-ray resolution structure of the native neuronal porosome-synaptic vesicle complex: Implication in neurotransmitter release. *Micron* 2014; 56: 37-43.
 105. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The Elevated Plus Maze Test for Measuring Anxiety-Like Behavior in Rodents. *Methods Mol Biol.* 2019;1916:69-74. doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_4.
 106. Krizman J, Skoe E, Kraus N. Sex differences in auditory subcortical function. *Clin Neurophysiol.* 2012 Mar;123(3):590-7. doi: 10.1016/j.clinph.2011.07.037.

107. Kurabi A, Keithley EM, Housley GD, Ryan AF, Wong AC. Cellular mechanisms of noise-induced hearing loss. *Hear Res.* 2017 Jun;349:129-137. doi: 10.1016/j.heares.2016.11.013.
108. Lan Y, Roberts H, Kwan MP, Helbich M. Transportation noise exposure and anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Environ Res.* 2020 Dec;191:110118. doi: 10.1016/j.envres.2020.110118.
109. Lan CT, Wen CY, Tan CK, Ling EA, Shieh JY. Ultrastructural study of phenylethanolamine-N-methyltransferase, corticotropin-releasing factor and neurotensin immunoreactive neurons in the external cuneate nucleus of the gerbil. *Brain Res.* 1996 Mar 4;711(1-2):211-22. doi: 10.1016/0006-8993(95)01398-9.
110. Lauer A.M., Schrode K.M. Sex bias in basic and preclinical noise-induced hearing loss research. *Noise Health.* 2017 Sep-Oct;19(90):207-212. doi: 10.4103/nah.NAH_12_17.
111. Le TN, Straatman LV, Lea J, Westerberg B. Current insights in noise-induced hearing loss: a literature review of the underlying mechanism, pathophysiology, asymmetry, and management options. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 May 23;46(1):41. doi: 10.1186/s40463-017-0219-x.
112. Le Prell CG, Clavier OH. Effects of noise on speech recognition: Challenges for communication by service members. *Hear Res.* 2017 Jun;349:76-89. doi: 10.1016/j.heares.2016.10.004.
113. Lee JS, Cho WJ, Jeftinija K, Jeftinija S, Jena BP. Porosome in astrocytes. *J Cell Mol Med.* 2009 Feb;13(2):365-72. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00334.x.
114. Lee JS, Jeremic A, Shin L, Cho WJ, Chen X, Jena BP. Neuronal porosome proteome: Molecular dynamics and architecture. *J Proteomics.* 2012 Jul 16;75(13):3952-62. doi: 10.1016/j.jprot.2012.05.017.

115. Lenzi P, Frenzilli G, Gesi M, Ferrucci M, Lazzeri G, Fornai F, Nigro M. DNA damage associated with ultrastructural alterations in rat myocardium after loud noise exposure. *Environ Health Perspect*. 2003 Apr;111(4):467-71. doi: 10.1289/ehp.5847.
116. Lewis KT, Maddipati KR, Naik AR, Jena BP. Unique Lipid Chemistry of Synaptic Vesicle and Synaptosome Membrane Revealed Using Mass Spectrometry. *ACS Chem Neurosci*. 2017 Jun 21;8(6):1163-1169. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00030.
117. Lewis KT, Maddipati KR, Taatjes DJ, Jena BP. Neuronal porosome lipidome. *J Cell Mol Med*. 2014 Oct;18(10):1927-37. doi: 10.1111/jcmm.12383.
118. Liu WZ, Zhang WH, Zheng ZH, Zou JX, Liu XX, Huang SH, You WJ, He Y, Zhang JY, Wang XD, Pan BX. Identification of a prefrontal cortex-to-amygdala pathway for chronic stress-induced anxiety. *Nat Commun*. 2020 May 6;11(1):2221. doi: 10.1038/s41467-020-15920-7.
119. Lobzhanidze G, Japaridze N, Lordkipanidze T, Rzayev F, MacFabe D, Zhvania M. Behavioural and brain ultrastructural changes following the systemic administration of propionic acid in adolescent male rats. Further development of a rodent model of autism. *Int J Dev Neurosci*. 2020 Apr;80(2):139-156. doi: 10.1002/jdn.10011.
120. Lobzhanidze G, Lordkipanidze T, Zhvania M, Japaridze N, MacFabe DF, Pochkidze N, Gasimov E, Rzaev F. Effect of propionic acid on the morphology of the amygdala in adolescent male rats and their behavior. *Micron*. 2019 Oct;125:102732. doi: 10.1016/j.micron.2019.102732.
121. Loftus WC, Bishop DC, Oliver DL. Differential patterns of inputs create functional zones in central nucleus of inferior colliculus. *J Neurosci*. 2010 Oct 6;30(40):13396-408. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0338-10.2010.
122. Lomidze N, Zhvania MG, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkhidze N, Rzayev F, Gasimov E. Age-related behavioral and ultrastructural changes in the rat amygdala. *Dev Neurobiol*. 2020 Nov;80(11-12):433-442. doi: 10.1002/dneu.22788.

123. Lopez-Manzaneda M, Franco-Espin J, Tejero R, Cano R, Tabares L. Calcium is reduced in presynaptic mitochondria of motor nerve terminals during neurotransmission in SMA mice. *Hum Mol Genet.* 2021 May 17;30(8):629-643. doi: 10.1093/hmg/ddab065.
124. Lustenberger C, Patel YA, Alagapan S, Page JM, Price B, Boyle MR, Fröhlich F. High-density EEG characterization of brain responses to auditory rhythmic stimuli during wakefulness and NREM sleep. *Neuroimage.* 2018 Apr 1;169:57-68. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.007.
125. Malinowski ST, Wolf J, Kuenzel T. Intrinsic and synaptic dynamics contribute to adaptation in the core of the avian central nucleus of the inferior colliculus. *Front Neural Circuits* 2019;16:13-46. doi: 10.3389/fncir.2019.00046.
126. Malmierca MS, Izquierdo MA, Cristaudo S, Hernández O, Pérez-González D, Covey E, Oliver DL. A discontinuous tonotopic organization in the inferior colliculus of the rat. *J Neurosci.* 2008 Apr 30;28(18):4767-76. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0238-08.2008.
127. C. Manning, T. Mermagen, A. Scharine. The effect of sensorineural hearing loss and tinnitus on speech recognition over air and bone conduction military communications headsets, *Hear. Res.* 349 (2017) 67–75.
128. Mao Y, Han M, Chen C, Wang X, Han J, Gao Y, Wang S. A biomimetic nanocomposite made of a ginger-derived exosome and an inorganic framework for high-performance delivery of oral antibodies. *Nanoscale.* 2021 Dec 13;13(47):20157-20169. doi: 10.1039/d1nr06015e.
129. McFadden D, Pasanen EG, Raper J, Lange HS, Wallen K. Sex differences in otoacoustic emissions measured in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Horm Behav.* 2006 Aug;50(2):274-84. doi: 10.1016/j.yhbeh.2006.03.012.
130. McKee AG, Loscher JS, O'Sullivan NC, Chadderton N, Palfi A, Batti L, Sheridan GK, O'Shea S, Moran M, McCabe O, Fernández AB, Pangalos MN, O'Connor JJ,

- Regan CM, O'Connor WT, Humphries P, Farrar GJ, Murphy KJ. AAV-mediated chronic over-expression of SNAP-25 in adult rat dorsal hippocampus impairs memory-associated synaptic plasticity. *J Neurochem*. 2010 Feb;112(4):991-1004. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06516.x.
131. Miller JD. Sex differences in the length of the organ of Corti in humans. *J Acoust Soc Am*. 2007 Apr;121(4): 5. doi: 10.1121/1.2710746.
132. Milon B, Mitra S, Song Y, Margulies Z, Casserly R, Drake V, Mong JA, Depireux DA, Hertzano R. The impact of biological sex on the response to noise and otoprotective therapies against acoustic injury in mice. *Biol Sex Differ*. 2018 Mar 12;9(1):12. doi: 10.1186/s13293-018-0171-0.
133. Molina SJ, Buján GE, Guelman LR. Noise-induced hippocampal oxidative imbalance and aminoacidergic neurotransmitters alterations in developing male rats: Influence of enriched environment during adolescence. *Dev Neurobiol*. 2021 Mar;81(2):164-188. doi: 10.1002/dneu.22806.
134. Molina SJ, Buján GE, Rodriguez Gonzalez M, Capani F, Gómez-Casati ME, Guelman LR. Exposure of Developing Male Rats to One or Multiple Noise Sessions and Different Housing Conditions: Hippocampal Thioredoxin Changes and Behavioral Alterations. *Front Behav Neurosci*. 2019 Aug 13;13:182. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00182.
135. Molina SJ, Guelman LR. Noise-induced hippocampal damage: potential mechanisms. *Neural Regen Res*. 2022 Mar;17(3):563-564. doi: 10.4103/1673-5374.320982.
136. Molina, S.J., Lietti, Á.E., Carreira Caro, C.S. *et al*. Effects of early noise exposure on hippocampal-dependent behaviors during adolescence in male rats: influence of different housing conditions. *Anim Cogn* (2021). <https://doi.org/10.1007/s10071-021-01540-1>.

137. Monteiro R, Tomé D, Neves P, Silva D, Rodrigues MA. The interactive effect of occupational noise on attention and short-term memory: A pilot study. *Noise Health*. 2018 Sep-Oct;20(96):190-198. doi: 10.4103/nah.NAH_3_18.
138. Montgomery, K. C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory drive. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48(4), 254–260. <https://doi.org/10.1037/h0043788>.
139. Moore CL. Sex differences in self-grooming of rats: effects of gonadal hormones and context. *Physiol Behav*. 1986;36(3):451-5. doi: 10.1016/0031-9384(86)90314-8.
140. Mu W, Catenaccio E, Lipton ML. Neuroimaging in blast-related mild traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 2017;32:55-69.
141. Nadhimi Y, Llano DA. Does hearing loss lead to dementia? A review of the literature. *Hear Res*. 2021 Mar 15;402:108038. doi: 10.1016/j.heares.2020.108038.
142. Naik AR, Kulkarni SP, Lewis KT, Taatjes DJ, Jena BP. Functional Reconstitution of the Insulin-Secreting Porosome Complex in Live Cells. *Endocrinology*. 2016 Jan;157(1):54-60. doi: 10.1210/en.2015-1653.
143. Nakamoto KT, Sowick CS, Schofield BR. Auditory cortical axons contact commissural cells throughout the guinea pig inferior colliculus. *Hear Res*. 2013 Dec;306:131-44. doi: 10.1016/j.heares.2013.10.003.
144. Nakamoto KT, Mellott JG, Killius J, Storey-Workley ME, Sowick CS, Schofield BR. Ultrastructural examination of the corticocollicular pathway in the guinea pig: a study using electron microscopy, neural tracers, and GABA immunocytochemistry. *Front Neuroanat*. 2013 a May 22;7:13. doi: 10.3389/fnana.2013.00013.
145. Nakamoto KT, Mellott JG, Killius J, Storey-Workley ME, Sowick CS, Schofield BR. Analysis of excitatory synapses in the guinea pig inferior colliculus: a study using electron microscopy and GABA immunocytochemistry. *Neuroscience*. 2013 May 1;237:170-83. doi: 10.1016/j.neuroscience.2013.01.061.

146. Naik AR, Kulkarni SP, Lewis KT, Taatjes DJ, Jena BP. Functional Reconstitution of the Insulin-Secreting Porosome Complex in Live Cells. *Endocrinology*. 2016 Jan;157(1):54-60. doi: 10.1210/en.2015-1653.
147. Nemhauser I, Goldberg DJ. Structural effects in axoplasm of DNase I, an actin depolymerizer that blocks fast axonal transport. *Brain Res*. 1985 May 13;334(1):47-58. doi: 10.1016/0006-8993(85)90566-9.
148. Okuneva VG, Dzhaparidze ND, Kotariia NT, Zhvaniia MG. [Neuronal porosome in the rat and cat brain]. *Tsitologiya*. 2012;54(4):324-8. Russian. PMID: 22724370.
149. Orban E, McDonald K, Sutcliffe R, Hoffmann B, Fuks KB, Dragano N, Viehmann A, Erbel R, Jöckel KH, Pundt N, Moebus S. Residential Road Traffic Noise and High Depressive Symptoms after Five Years of Follow-up: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environ Health Perspect*. 2016 May;124(5):578-85. doi: 10.1289/ehp.1409400. Orenbuch A, Shalev L, Marra V, Sinai I, Lavy Y, Kahn J, Burden JJ, Staras K, Gitler D. Synapsin selectively controls the mobility of resting pool vesicles at hippocampal terminals. *J Neurosci*. 2012 Mar 21;32(12):3969-80. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5058-11.2012.
150. Perelmuter JT, Wilson AB, Sisneros JA, Forlano PM. Forebrain Dopamine System Regulates Inner Ear Auditory Sensitivity to Socially Relevant Acoustic Signals. *Curr Biol*. 2019 Jul 8;29(13):2190-2198.e3. doi: 10.1016/j.cub.2019.05.055.
151. Pienkowski M, Eggermont JJ. Reversible long-term changes in auditory processing in mature auditory cortex in the absence of hearing loss induced by passive, moderate-level sound exposure. *Ear Hear*. 2012 May-Jun;33(3):305-14. doi: 10.1097/AUD.0b013e318241e880.
152. Pim van Dijk, Deniz Başkent, Etienne Gaudrain, Emile de Kleine, Anita Wagner, Cris Lanting. *Physiology, Psychoacoustics and Cognition in Normal and Impaired Hearing*. 2016. ISBN: 978-3-319-79797-7.

153. Pulido C, Ryan TA. Synaptic vesicle pools are a major hidden resting metabolic burden of nerve terminals. *Sci Adv*. 2021 Dec 3;7(49):eabi9027. doi: 10.1126/sciadv.abi9027.
154. Prodi N, Visentin C, Borella E, Mammarella IC, Di Domenico A. Noise, Age, and Gender Effects on Speech Intelligibility and Sentence Comprehension for 11- to 13-Year-Old Children in Real Classrooms. *Front Psychol*. 2019 Sep 25;10:2166. doi: 10.3389/fpsyg.2019.01666.
- Rabat A. Extra-auditory effects of noise in laboratory animals: the relationship between noise and sleep. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2007 Jan;46(1):35-41. PMID: 17203914.
155. Raess M, Valeria Maria Brentani A, Flückiger B, Ledebur de Antas de Campos B, Fink G, Rösli M. Association between community noise and children's cognitive and behavioral development: A prospective cohort study. *Environ Int*. 2022 Jan;158:106961. doi: 10.1016/j.envint.2021.106961.
156. Rajagopal A, Kulkarni S, Lewis KT, Chen X, Maarouf A, Kelly CV, Taatjes DJ, Jena BP. Proteome of the insulin-secreting Min6 cell porosome complex: involvement of Hsp90 in its assembly and function. *J Proteomics*. 2015 Jan 30;114:83-92. doi: 10.1016/j.jprot.2014.11.010.
157. Ranjbar H, Radahmadi M, Reisi P, Alaei H. Effects of electrical lesion of basolateral amygdala nucleus on rat anxiety-like behaviour under acute, sub-chronic, and chronic stresses. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2017 Apr;44(4):470-479. doi: 10.1111/1440-1681.12727.
158. Rausch VH, Bauch EM, Bunzeck N. White noise improves learning by modulating activity in dopaminergic midbrain regions and right superior temporal sulcus. *J Cogn Neurosci*. 2014 Jul;26(7):1469-80. doi: 10.1162/jocn_a_00537.
159. Recasens M, Gross J, Uhlhaas PJ. Low-Frequency Oscillatory Correlates of Auditory Predictive Processing in Cortical-Subcortical Networks: A MEG-Study. *Sci Rep*. 2018 Sep 18;8(1):14007. doi: 10.1038/s41598-018-32385-3.

160. M.S. Reichert, B. Ronacher, Noise affects the shape of female preference functions for acoustic signals, *Evolution* 69 (2014) 381–394. CMhttps://doi.org/10.1111/ evo.12592.
161. Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jan;6(1):57-69. doi: 10.1038/nrn1583. PMID: 15611727.
162. Reimer AE, de Oliveira AR, Diniz JB, Hoexter MQ, Miguel EC, Milad MR, Brandão ML. Fear extinction in an obsessive-compulsive disorder animal model: Influence of sex and estrous cycle. *Neuropharmacology.* 2018 Mar 15;131:104-115. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.015.
163. Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci.* 2005 Jan;6(1):57-69. doi: 10.1038/nrn1583.
164. Rodríguez-Landa JF, Vicente-Serna J, Rodríguez-Blanco LA, Rovirosa-Hernández Mde J, García-Orduña F, Carro-Juárez M. *Montanoa frutescens* and *Montanoa grandiflora* extracts reduce anxiety-like behavior during the metestrus-diestrus phase of the ovarian cycle in Wistar rats. *Biomed Res Int.* 2014;2014:938060. doi: 10.1155/2014/938060.
165. Rogers CM, Palmerton H, Saway B, Tomlinson D, Simonds G. Effect of Various OR Noise on Fine Motor Skills, Cognition, and Mood. *Surg Res Pract.* 2019 Jul 4;2019:5372174. doi: 10.1155/2019/5372174.
166. Röösli M, Mohler E, Frei P, Vienneau D. Noise-related sleep disturbances: does gender matter? *Noise Health.* 2014 Jul-Aug;16(71):197-204. doi: 10.4103/1463-1741.137036.
167. Rossi MJ, Pekkurnaz G. Powerhouse of the mind: mitochondrial plasticity at the synapse. *Curr Opin Neurobiol.* 2019 Aug;57:149-155. doi: 10.1016/j.conb.2019.02.001.

168. Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, Murri L, Paparelli A, Fornai F. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation. *J Chem Neuroanat.* 2011 Dec;42(4):288-96. doi: 10.1016/j.jchemneu.2010.12.002.
169. Ruytjens L, Georgiadis JR, Holstege G, Wit HP, Albers FW, Willemsen AT. Functional sex differences in human primary auditory cortex. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Dec;34(12):2073-81. doi: 10.1007/s00259-007-0517-z.
170. Säljö A, Bao F, Jingshan S, Hamberger A, Hansson HA, Haglid KG. Exposure to short-lasting impulse noise causes neuronal c-Jun expression and induction of apoptosis in the adult rat brain. *J Neurotrauma.* 2002 Aug;19(8):985-91. doi: 10.1089/089771502320317131.
171. Santuy, A., Rodríguez, J. R., Defelipe, J., and Merchán-Pérez, A. (2018). Study of the size and shape of synapses in the juvenile rat somatosensory cortex with 3D electron microscopy. *eNeuro* 5:2017. doi: 10.1523/ENEURO.0377-17.2017.
172. P. Schneider, Y.-J. Ho, R. Spanagel, C.R. Pawlak, A novel elevated plus-maze procedure to avoid the one-trial tolerance problem, *Front. Behav. Neurosci.* 5 (2011) 43, <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2011.00043>.
173. Schneider SW, Sritharan KC, Geibel JP, Oberleithner H, Jena BP. Surface dynamics in living acinar cells imaged by atomic force microscopy: identification of plasma membrane structures involved in exocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Jan 7;94(1):316-21. doi: 10.1073/pnas.94.1.316.
174. Scholl JL, Afzal A, Fox LC, Watt MJ, Forster GL. Sex differences in anxiety-like behaviors in rats. *Physiol Behav.* 2019 Nov 1;211:112670. doi: 10.1016/j.physbeh.2019.112670.
175. Shi L, Liu K, Wang H, Zhang Y, Hong Z, Wang M, Wang X, Jiang X, Yang S. Noise induced reversible changes of cochlear ribbon synapses contribute to temporary hearing loss in mice. *Acta Otolaryngol.* 2015;135(11):1093-102. doi: 10.3109/00016489.2015.1061699.

176. Shin L, Basi N, Jeremic A, Lee JS, Cho WJ, Chen Z, Abu-Hamdah R, Oupicky D, Jena BP. Involvement of vH(+)-ATPase in synaptic vesicle swelling. *J Neurosci Res.* 2010 Jan;88(1):95-101. doi: 10.1002/jnr.22180.
177. Shuster BZ, Depireux DA, Mong JA, Hertzano R. Sex differences in hearing: Probing the role of estrogen signaling. *J Acoust Soc Am.* 2019 Jun;145(6):3656. doi: 10.1121/1.5111870.
178. Siksou L, Rostaing P, Lechaire JP, Boudier T, Ohtsuka T, Fejtová A, Kao HT, Greengard P, Gundelfinger ED, Triller A, Marty S. Three-dimensional architecture of presynaptic terminal cytomatrix. *J Neurosci.* 2007 Jun 27;27(26):6868-77. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1773-07.2007.
179. Smith HL, Bourne JN, Cao G, Chirillo MA, Ostroff LE, Watson DJ, Harris KM. Mitochondrial support of persistent presynaptic vesicle mobilization with age-dependent synaptic growth after LTP. *Elife.* 2016 Dec 19;5:e15275. doi: 10.7554/eLife.15275.
180. Smolinsky A.N., Bergner C.L., LaPorte J.L., Kalueff A.V. (2009) Analysis of Grooming Behavior and Its Utility in Studying Animal Stress, Anxiety, and Depression. In: Gould T. (eds) *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice.* Neuromethods, vol 42. Humana Press, Totowa, NJ. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9_2
181. Soderlind GBW, Sikstrom S, Sonuga-Narke EJ. The effects of background white noise on memory performance in inattentive school children. *Behav Brain Funct.* 2010; 6, 55. doi: 10.1186/1744-9081-6-55.
182. Soldani P, Pellegrini A, Gesi M, Natale G, Lenzi P, Martini F, Paparelli A. Gender difference in noise stress-induced ultrastructural changes in rat myocardium. *J Submicrosc Cytol Pathol.* 1997 Oct;29(4):527-36. PMID: 9397589.

183. Solianik R, Sujeta A, Terentjevienė A, Skurvydas A. Effect of 48 h Fasting on Autonomic Function, Brain Activity, Cognition, and Mood in Amateur Weight Lifters. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1503956. doi: 10.1155/2016/1503956.
184. Sollini J, Chadderton P. Comodulation Enhances Signal Detection via Priming of Auditory Cortical Circuits. *J Neurosci.* 2016 Dec 7;36(49):12299-12311. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0656-16.2016.
185. Song H, Konan LM, Cui J, Johnson CE, Langenderfer M, Grant D, Ndam T, Simonyi A, White T, Demirci U, Mott DR, Schwer D, Hubler GK, Cernak I, DePalma RG, Gu Z. Ultrastructural brain abnormalities and associated behavioral changes in mice after low-intensity blast exposure. *Behav Brain Res.* 2018 Jul 16;347:148-157.
186. Taatjes DJ, Quinn AS, Rand JH, Jena BP. Atomic force microscopy: High resolution dynamic imaging of cellular and molecular structure in health and disease. *J Cell Physiol.* 2013 Oct;228(10):1949-55. doi: 10.1002/jcp.24363.
187. Thomas CI, Keine C, Okayama S, Satterfield R, Musgrove M, Guerrero-Given D, Kamasawa N, Young SM Jr. Presynaptic Mitochondria Volume and Abundance Increase during Development of a High-Fidelity Synapse. *J Neurosci.* 2019 Oct 9;39(41):7994-8012. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0363-19.2019.
188. Thomson EM. Air Pollution, Stress, and Allostatic Load: Linking Systemic and Central Nervous System Impacts. *J Alzheimers Dis.* 2019;69(3):597-614. doi: 10.3233/JAD-190015.
189. Thompson R, Smith RB, Bou Karim Y, Shen C, Drummond K, Teng C, Toledano MB. Noise pollution and human cognition: An updated systematic review and meta-analysis of recent evidence. *Environ Int.* 2022 Jan;158:106905. doi: 10.1016/j.envint.2021.106905.
190. Uluç I, Schmidt TT, Wu YH, Blankenburg F. Content-specific codes of parametric auditory working memory in humans. *Neuroimage.* 2018 Dec;183:254-262. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.024.

191. Vaccaro V, Devine MJ, Higgs NF, Kittler JT. Miro1-dependent mitochondrial positioning drives the rescaling of presynaptic Ca²⁺ signals during homeostatic plasticity. *EMBO Rep.* 2017 Feb;18(2):231-240. doi: 10.15252/embr.201642710.
192. Valdés-Baizabal C, Carbajal GV, Pérez-González D, Malmierca MS. Dopamine modulates subcortical responses to surprising sounds. *PLoS Biol.* 2020 Jun 19;18(6):e3000744. doi: 10.1371/journal.pbio.3000744. Erratum in: *PLoS Biol.* 2020 Oct 28;18(10):e3000984.
193. Wang X, Jen PH, Wu FJ, Chen QC. Preceding weak noise sharpens the frequency tuning and elevates the response threshold of the mouse inferior collicular neurons through GABAergic inhibition. *Brain Res.* 2007 Sep 5;1167:80-91. doi: 10.1016/j.brainres.2007.07.002.
194. Welch D, Fremaux G. Understanding Why People Enjoy Loud Sound. *Semin Hear.* 2017 Nov;38(4):348-358. doi: 10.1055/s-0037-1606328.
195. World Health Organization. *The Global Health Observatory*, 2011.
196. World Health Organization, *Deafness and Hearing Loss*, 2021
Wu JS, Yi E, Manca M, Javaid H, Lauer AM, Glowatzki E. Sound exposure dynamically induces dopamine synthesis in cholinergic LOC efferents for feedback to auditory nerve fibers. *Elife.* 2020 Jan 24;9:e52419. doi: 10.7554/eLife.52419. PMID: 31975688; PMCID: PMC7043886.
197. Yang JL, Mukda S, Chen SD. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke. *Redox Biol.* 2018;16:263-275. doi:10.1016/j.redox.2018.03.002
198. Yeh PH, Guan Koay C, Wang B, Morissette J, Sham E, Senseney J, Joy D, Kubli A, Yeh CH, Eskay V, Liu W, French LM, Oakes TR, Riedy G, Ollinger J. Compromised Neurocircuitry in Chronic Blast-Related Mild Traumatic Brain Injury. *Hum Brain Mapp.* 2017 Jan;38(1):352-369. doi: 10.1002/hbm.23365.
199. Zhang GW, Sun WJ, Zingg B, Shen L, He J, Xiong Y, Tao HW, Zhang LI. A Non-canonical Reticular-Limbic Central Auditory Pathway via Medial Septum

- Contributes to Fear Conditioning. *Neuron*. 2018 Jan 17;97(2):406-417.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2017.12.010.
200. Zhang Y, Zhu M, Sun Y, Tang B, Zhang G, An P, Cheng Y, Shan Y, Merzenich MM, Zhou X. Environmental noise degrades hippocampus-related learning and memory. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jan 7;118(1):e2017841117. doi: 10.1073/pnas.2017841117.
201. Zhu X, Wang F, Hu H, Sun X, Kilgard MP, Merzenich MM, Zhou X. Environmental acoustic enrichment promotes recovery from developmentally degraded auditory cortical processing. *J Neurosci*. 2014 Apr 16;34(16):5406-15. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5310-13.2014.
202. Zhuang H, Yang J, Huang Z, Liu H, Li X, Zhang H, Wang J, Yu S, Liu K, Liu R, Bi M, Wang J, Salvi RJ, Hu B, Teng G, Liu L. Accelerated age-related decline in hippocampal neurogenesis in mice with noise-induced hearing loss is associated with hippocampal microglial degeneration. *Aging (Albany NY)*. 2020 Oct 11;12(19):19493-19519. doi: 10.18632/aging.103898.
203. Zhvania MG, Bikashvili TZ, Japaridze NJ, Lazrishvili II, Ksovreli M. White noise and neuronal porosome complex: transmission electron microscopic study. *Discoveries (Craiova)*. 2014 Aug 19;2(3):e25. doi: 10.15190/d.2014.17.
204. Zhvania M, Gogokhia N, Tizabi Y, Japaridze N, Pochkidze N, Lomidze N, Rzayev F, Gasimov E. Behavioral and neuroanatomical effects on exposure to White noise in rats. *Neurosci Lett*. 2020 May 29;728:134898. doi: 10.1016/j.neulet.2020.134898.
205. Zhvania MG, Japaridze NJ, Qsovreli MG, Okuneva VG, Surmava AG, Lordkipanidze TG. The Neuronal porosome complex in mammalian brain: a study using electron microscope. *NanoCellBiology. Multimodal Imaging in Biology and Medicine*. Edited by Bhanu P Jena and Douglas J Taajes. 2014. Pan Stanford Publishing Pre. Ltd.

206. Zhvania MG, Ksovreli M, Japaridze NJ, Lordkipanidze TG. Ultrastructural changes to rat hippocampus in pentylenetetrazol- and kainic acid-induced status epilepticus: A study using electron microscopy. *Micron*. 2015 Jul;74:22-9. doi: 10.1016/j.micron.2015.03.015.
207. Zhvania MG, Pochkidze N. Neuronal Porosome Complex: Secretory Machinery at the Nerve Terminal. *Discoveries (Craiova)*. 2017 Jul 28;5(3):e77. doi: 10.15190/d.2017.7.
208. Zimcikova E, Simko J, Karesova I, Kremlacek J, Malakova J. Behavioral effects of antiepileptic drugs in rats: Are the effects on mood and behavior detectable in open-field test? *Seizure*. 2017 Nov;52:35-40. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.015.
209. Zimmerberg B, Farley MJ. Sex differences in anxiety behavior in rats: role of gonadal hormones. *Physiol Behav*. 1993 Dec;54(6):1119-24. doi: 10.1016/0031-9384(93)90335-d.