

Neurofarmakologiczne podstawy łagodzenia stresu

BOGDAN FELIKS KANIA, JAN MATCZUK, MARZENA CIECIERA

Katedra Fizjologii, Biochemii, Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej SGGW,
ul. Nowoursynowska 166, 02-787 Warszawa

Kania B. F., Matczuk J., Cieciera B.

Neuropharmacological basis of stress moderation

Summary

The consequences of unfavourable environmental and endogenous changes inducing stress in animals were discussed in this paper, and were based on the classic stress theory of Cannon and Selye.

Dopamine and norepinephrine, as neurotransmitters of motivation and subcortical motor (earlier – extrapyramidal motor system) systems, play a very important role in stress development.

Apart from the action of these hormones, the importance of endogenous opioid peptides and glucocorticoids inducing adaptation as well as the contradictory influence of CCK2 were analysed. The anti-stress activity of neuroleptic and anxiolytic drugs, as well as antagonists of central CCK receptors in animals confirm the importance of their influence.

Keywords: stress in animals, neurotransmitters

Stres według autora terminu oznacza (27) wszystkie bodźce szkodliwe, które zwiększając wydzielanie przysadkowego ACTH u zdrowych zwierząt i ludzi zwiększają równocześnie stężenie krążących we krwi glikokortykoidów, które w optymalnych stężeniach wydzielane, są niezbędne dla adaptacji organizmów do działającego czynnika, czyli są konieczne do walki ze stresem dla utrzymania homeostazy organizmu. Uwalnianie w nadmiarze, w wyniku ciągle działającego czynnika stresogennego (stresora), którego siła przekracza możliwości adaptacyjne zwierzęcia, same *per se* działają stresogennie i katabolicznie. Prowadzą do rozwinięcia się komórkowego stresu oksydacyjnego (23, 29).

Większość bodźców stresowych zwiększających wydzielanie przysadkowego ACTH i glikokortykoidów kory nadnerczy (14) nasila wcześniejsze uwalnianie opioidów endogennych jak również katecholamin (KA), a zwłaszcza epinefryny (E) i norepinefryny (NE) z rdzenia nadnerczy do krążenia ogólnego (22).

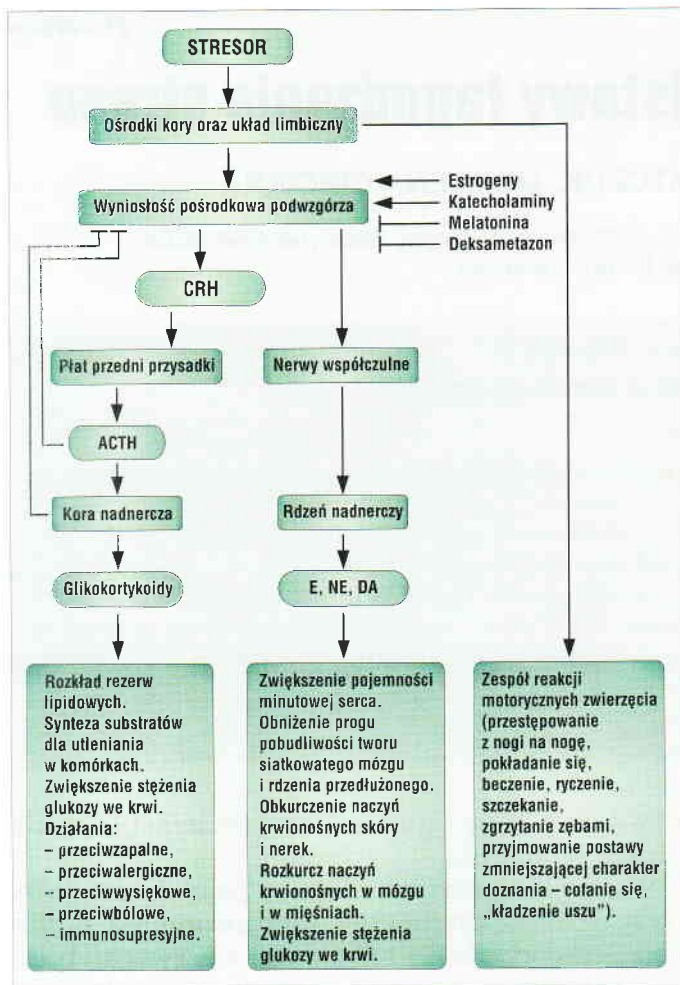
Klasyczna teoria stresu wg Cannon (4) i Selye (27) zakłada, że jest to stereotypowa, niespecyficzna reakcja organizmu na każde jego obciążenie (napór działającego czynnika zewnętrznego). Aktualnie, na podstawie znanych już metod analitycznych stosowanych do określania stężenia biologicznie aktywnych substancji we krwi i w tkankach, można dodać, że stresem są bodźce pochodzenia endo- lub egzogenne, chemiczne, fizyczne bądź emocjonalne, psychiczne lub o charakterze mieszanym, które pobudzają neurony podwzgórza do wydzielania czynnika uwalniającego kortykotropinę przysadkową (CRH) (ryc. 1), argininowa-zopresynę (AVP), KA, β -endorfinę i enkefalinę oraz kortyzol i/lub kortykosteron (z kory nadnerczy) w stężeniach większych niż te, które mogłyby być uwalnia-

ne w czasie, gdyby tych bodźców nie było (9, 12, 16, 17, 22, 24) (ryc. 2).

Według klasycznej teorii stresu fizjologiczną reakcją na działanie stresora jest reakcja alarmowa, w czasie której dochodzi do kilkuminutowej sympatykotonii. Jej następstwem jest uwalnianie KA nadnerczowych jako wynik pobudzenia układu współczulno-rdzeniowo-nadnerczowego. Jeśli stresor osiągnął odpowiednie natężenie i trwa dłużej wówczas dochodzi do pobudzenia osi podwzgórzowo-przysadkowo-korowo-nadnerczowej (22). W tej fazie pobudzenia stresowego nasila się uwalnianie kortykoliberyny podwzgórzowej, ta uwalnia z przysadki zwiększone stężenia ACTH, który z kolei nasila uwalnianie glikokortykoidów z kory nadnerczy (kortyzol, kortykosteron) osiągające maximum po 30-60 min. od momentu zadziałania stresora (6, 8, 10, 15).

Stres jako reakcja stereotypowa, a więc powtarzająca się niezależnie od rodzaju oraz charakteru czynnika wywołującego (stresora), lecz niespecyficzna, gdyż czasem jest to czynnik fizyczny taki jak upał, zimno, hałas, światło, ukłucie, zranienie, czy silny wiatr. Innym rodzajem stresora jest czynnik biologiczny (bakterie patogenne, wirusy, grzyby, pasożyty) albo psychiczny lub emocjonalna mobilizacja (odosobnienie zwierzęcia stadnego, słoczenie, transport, magazynowanie przedubojowe zwierząt sobie nieznanych, przesadzanie zwierząt, walka o ukształtowanie hierarchii socjalnej w stadzie, złe traktowanie zwierząt, bicie ich, kopanie, zmuszanie do biegu zwierząt do tego nie przystosowanych etc.) (10, 26).

Wraz z identyfikacją i poznaniem nowych biologicznie aktywnych substancji w komórkach i tkankach zwierzęcych ewoluowała też definicja stresu. Począ-

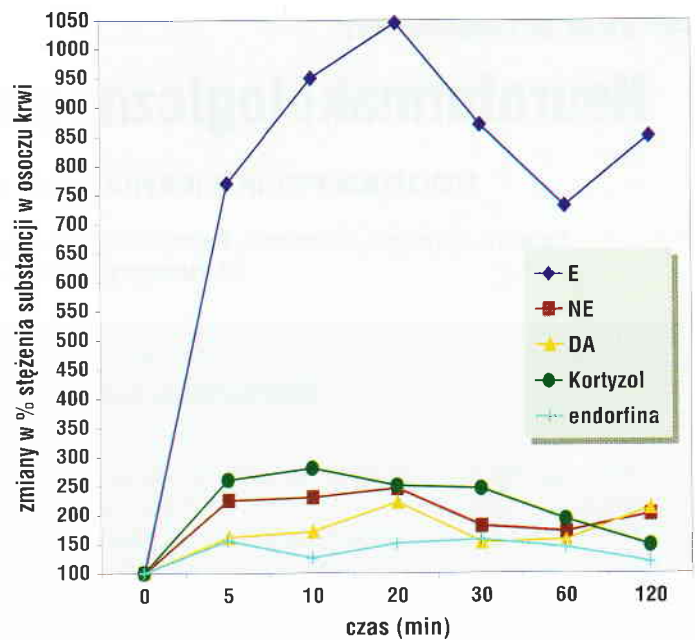


Ryc. 1. Schemat głównych reakcji hormonalnych i neuronalnych na działanie czynnika stresowego u zwierząt

kowo określono to zjawisko również jako nadmierną reakcję organizmu na jakiegokolwiek obciążenie, na którą składają się reakcje neurohumoralne. Aktualnie za reakcję stresową odpowiada skomplikowana maszyna o podłożu neuro-hormonalno-humoralnym. Składa się na nią działanie wielu substancji aktywnych będących transmiterami lub zmieniających działanie innych substancji biologicznie aktywnych (neuromodulatorów). W związku z powyższym, uważa się dzisiaj, że stres jest zespołem reakcji swoistych, zależnych wprawdzie od różnych czynników, lecz charakteryzującym się ściśle zdefiniowanymi mechanizmami i funkcjonalną lokalizacją w organizmie.

Mediatorami i modulatorami obwodowej reakcji na czynnik stresowy są E, NE oraz glikokortykoidy. Transmitterami i modulatorami ośrodkowej reakcji na stres są czynniki humoralne takie jak endorfiny, enkefaliny, 5-hydroxytryptamina, histamina, KA (DA, NE), hormony peptydowe, neuropeptydy, liberyny podwzgórzowe, prostaglandyny (PG), substancja P (SP), kwas γ -aminomasłowy (GABA) oraz inne aktywne biologicznie substancje (10, 18).

Tak więc po wzbudzeniu reakcji alarmowej – w ciągu 5 pierwszych minut stresu – w organizmach poddanych przeciążeniom rozwija się często równocześnie z pierwszą – reakcją oporności zwierzęcia. Na-



Ryc. 2. Zmiany stężenia substancji w osoczu krwi

stępuje wspomniane już na wstępie opracowania uaktywnienie się ogólnych mechanizmów obronnych. Organizm, poprzez pobudzenia płynące z kory mózgowej i układu limbicznego (nie tylko na zasadzie odruchów) uczynnia nerwowe szlaki zstępujące z mózgu do rdzenia nadnerczy. Dochodzi do nasilenia ogólnego mechanizmów obronnych organizmu z równoczesnym pobudzeniem układu współczulnego – niezależnego od woli zwierzęcia – przygotowujących do walki lub ucieczki. Uwolnione neurohormony będące transmiterami tego układu są przekąźnikami pobudzeń, a w tym przypadku hormonami walki, agresji lub ucieczki przed działaniem przykrego dla organizmu stresora. W fazie stresu zwanej reakcją alarmową dochodzi zatem do pobudzenia całego organizmu czyli stanu będącego następstwem naporu (wstrząsu) stresora, a następnie do czynnej obrony czyli działania przeciwwstrząsowego. Stres trwa kilka minut. Zwierzęta podejmujące walkę (naczelne i szczury) cechują się silną reakcją układu współczulnego przyz nieżnaczej reakcji kortyzolowej. Zwierzęta o charakterze pasywnym (conservation-withdrawal) cechuje silna parasympatykotonia czynności serca (bradykardia) oraz gwałtowna reakcja podwzgórzowo-przysadkowo-kortyzolowa i istotne zwiększenia stężenia kortyzolu w osoczu krwi (3, 16, 20).

Trzeba zaznaczyć, że przegrany żyje w ciągłym stresie, gdyż u takich osobników stwierdza się zwiększone stężenie hormonów stresowych działających niekorzystnie na organizm. Wynikiem niekorzystnych reakcji organizmów żywych na stres jest zmniejszenie ilości i obniżenie jakości produkcji oraz pogorszenie stanu zdrowia, a zwłaszcza obniżenie reprodukcji (24). Stres pozwala na dostosowywanie się zwierząt do życia w warunkach jakich im przyszło egzystować i wówczas może mieć działania stymulujące, ale warunki stwarzane organizmom żywym nie zawsze na takie dostosowywania pozwalają.

Aby zwierzę mogło szybko i sprawnie reagować na nagle zmieniające się dla niego niekorzystne zmiany żywienia czy utrudnienia środowiskowe mobilizuje ono wszystkie siły obronne organizmu, łącznie z układem immunologicznym, wykorzystuje rezerwy energetyczne serca, wątroby, a nawet i mięśni. Uwalniane są przeto substancje wysokoenergetyczne, łatwo przez organizm przyswajalne, by mogły pozwolić mu na pełną mobilizację i gotowość do rozpoczęcia walki o przetrwanie w zmienionych warunkach.

Jeśli w pierwszej fazie stresu organizm nie zginie to w drugiej jego fazie (reakcja przystosowania) zwanej też reakcją oporności lub adaptacji, przystosowuje się do zmienionych warunków w wyniku działania stresora, głównie poprzez wpływy uwolnionych glikokortykoidów, a zwłaszcza kortyzolu i kortykosteronu. Glikokortykoidy działają bowiem przeciwzapalnie, przeciwwysiękowo, przeciwwstrząsowo, przeciwalergicznie, przeciwświądowo, a nawet i przeciwbólowo (1). Równoczesne uwalnianie aldosteronu, hormonu wzrostu (GH) oraz wazopresyny wraz z hormonami kory nadnerczy umożliwia organizmowi przetrwanie mimo szkodliwie działającego stresu.

Jeśli natężenie bądź czas trwania działania stresora są ponad możliwości adaptacyjne organizmu, wówczas faza oporności może się rozwinąć w fazę wyczerpania, która może prowadzić do rozwinięcia się chorób z nieprzystosowania, a nawet do śmierci (zespół stresowy świni – PSS, syndrom białego mięsa u cieląt, hipertermia złośliwa koni, świń i człowieka) (10, 11, 26).

Jak już sygnalizowano wcześniej przyczyną stresu mogą być różne czynniki tak żywieniowe jak pielęgnacyjne bądź środowiskowe. Jednak najsilniejsze reakcje stresowe powodują stresory będące czynnikami o charakterze emocjonalnym (chwytywanie zwierząt, niewłaściwa obsługa, lęk, agresja, izolacja od stada, transport w warunkach нефizjologicznego stłoczenia) oraz polietiologicznym, a więc mającym równocześnie miejsce hałasem, zbyt wysoką lub nadzbyt niską temperaturą czy wilgotnością powietrza, przekarmieniem lub głodzeniem, brakiem dostępu do wody, zatruciami czy infestacją pasożytami. Stresory o charakterze emocjonalnym powodują najsilniejsze zaburzenia procesów rozrodczych jak i życiowych organizmu (22).

Oprócz wcześniej wspomnianych układów nerwowych stres emocjonalny oraz psychiczny angażuje również układ limbiczny (podwzgórze, hipokamp, jądra migdałowe) i pień mózgu, a szczególnie jego miejsce sinawe (*locus coeruleus*). Pobudzeniu wewnątrz-mózgowych układów nerwowych (DA-ergicznego, NE-ergicznego, E-ergicznego, cholecystokinergicznego, 5-HT-ergicznego, ACh-ergicznego i peptydergicznego) i obwodowych układów wegetatywnych towarzyszą: zwiększone napięcie mięśni szkieletowych, stroszenie włosów, skurcz mięśni małżowin usznych, rozszerzenie źrenic, tachykardia, zwiększona siła skurczów serca, hiperwentylacja, hipertensja, zwiększenie objętości minutowej i wyrzutowej serca, nasilenie tem-

pa metabolizmu, hipo- lub atonia przewodu pokarmowego już w 10-15 min. od zadziałania stresora na czas 30-60 min., jeśli stres ma charakter ostry, krótkotrwały (16-18, 21).

W warunkach fizjologicznych zwiększone stężenie glikokortykoidów we krwi hamuje zwrotnie uwalnianie czynnika podwzgórzowego i ACTH (ryc. 1). W czasie stresu to ujemne sprzężenie zwrotne ulega rozregulowaniu, a mechanizm dodatniego sprzężenia zwrotnego utrzymuje się jeszcze przez jakiś okres czasu po ustąpieniu działania stresora i przedłuża jego skutki. Jak wcześniej wspomniano nadmierne uwalnianie glikokortykoidów nie tylko nie ułatwia procesów adaptacji ale substancje te, same, *per se*, wykazują działania stresogenne czyli szkodliwe dla zwierząt. Stwierdzone jest to po zmniejszonym wydzielaniu śluzu przez błonę śluzową żołądka czy dwunastnicy w następstwie czego dochodzi do silnego działania drażniącego, a potem uszkadzającego kwasu solnego żołądka na jego śluzówkę bądź śluzówkę dwunastnicy. To powoduje nadżerki śluzówki, rozwijające się owrzodzenia, a w dłuższej perspektywie czasu nawet perforacje ściany żołądka lub jelita. Glikokortykoidy uwalniane w nadmiarze odwapniają kości, zwiększając ich łamliwość. Następstwem tych działań, razem z ich działaniem immunosupresyjnym są stany ciężkiego upośledzenia czynności organizmu z nasilonym rozwojem infekcji, groźnych dla życia chorób (nadkażenia), jałowieniem, zmianami w układzie rozrodczym, osłabienia sprawności układu immunologicznego, zaburzenia w rozrodzie i niższa produktywność zwierząt, nawet żywionych karmą pełnoporcjową (30).

Farmakologiczne ograniczanie lub eliminowanie następstw niekorzystnego działania czynników stresowych polegać może na ingerencji lekami specyficznymi blokującymi wiązanie się znanych substancji endogennych: hormonów, transmitterów lub neuromodulatorów ze swoistymi receptorami zarówno w ośrodkowych strukturach nerwowych (OUN) jak i obwodowych zakończeniach układów nerwowych (ObUN) w tkankach efektorowych lub narządach wykonawczych. Problem polega w zasadzie, na przywróceniu pobudeń specyficznych i niespecyficznych w układzie motywacyjnym zwierząt zwanym brzeźnym lub rąbkowym. Wprawdzie autorzy australijscy utrzymują, iż u zwierząt wszystko odbywa się na zasadzie odruchu, to sądząc po tym jak zwierzęta cierpią, jak „proszą” o pomoc i ułatwiają często udzielanie im pomocy w usuwaniu doznań przykrych nie sposób się nie zgodzić ze stwierdzeniami o znacznym rozwoju psychicznym i emocjonalnym u niektórych gatunków zwłaszcza. Tym bardziej, że nawet u szczurów zakręt hipokampa i podwzgórze są na tyle makroskopowo duże, że nie stały się one takimi dla zwykłej próżni ekologicznej czy genetycznej na przestrzeni długiego już rozwoju istot żywych.

Z punktu widzenia klinicznego znane są już od dawna grupy leków zwanych neuroleptykami oraz anksjo-

litykami, które poprzez swoiste kompleksy receptorowe w OUN i ObUN sprowadzają łagodzenie reakcji zwierzęcia na przykre czynniki ekologiczne.

W ostatnich latach ukazuje się wiele prac świadczących o szczególnej roli cholecystokininy (CCK) i jej interakcji z egzogennymi i endogennymi opioidami w tych stacjach (7, 25). Wydaje się, że warto klinicystów z tymi osiągnięciami pokrótce zapoznać. Otóż mając na uwadze fakt, że CCK działa antagonistycznie w stosunku do endogennych i egzogennych opioidów, a w czasie stresu uwalniają się one w dużych stężeniach razem z glikokortykoidami, należy sądzić, iż stosowanie specyficznych antagonistów zwłaszcza ośrodkowego i/lub obwodowego receptora CCK tj. CCK₁ i/lub CCK₂ złagodzi niekorzystne następstwa stresu. Takie wyniki uzyskano w odniesieniu do stresu jelitowego w eksperymentach nad rozszerzaniem dwunastnicy, imitującym wzdęcie lub kolkę jelitową u owcy. Okazało się, że lorglumid jako antagonist receptoru CCK₂ powodował obniżenie stężenia katecholamin i kortyzolu w obecności stresora jelitowego (Kania i wsp., dane niepublikowane). Ci sami autorzy stwierdzili uprzednio przeciwstresowe działania relanium (Diazepam) u świń tłumacząc to równoczesnym hamowaniem: hiperwentylacji, tachykardii, hipertermii, drżeń mięśniowych, występowania plam na skórze, moczenia i defekacji w stresie transportowym oraz jego antykatecholaminowym i antyhistaminowym działaniem w teście drażnienia elektrycznego i w stresie obezwładniającym u warchlaków. Zważywszy na fakt, że w stresie zwiększa się istotnie uwalnianie DA i NE w strukturach motywacyjnych mózgowia wydaje się, że zmniejszona czynność neuronów DA-ergicznych i NE-ergicznych tych struktur jest mechanizmem działania przeciwstresowego benzodiazepin, do których należy w/w diazepam. Z drugiej strony wiadomo, że bardziej podatne na działanie czynników stresowych są świnię, u których stężenia dA są istotnie zmniejszone w ich jądrze ogoniastym (*nucleus caudatus*) mózgu z 10878,3 u świń normalnych do 5961,6 mcg×g⁻¹ tkanki u osobników wrażliwych na stres przy równie istotnym zmniejszeniu stężenia wydalanej z moczem DA, odpowiednio z 31,08 do 22,97 mcg/24 h. Przy nieistotnych zmianach stężeń norepinerfyny i epinerfyny (2), podobne zmiany stwierdzano w substancji czarnej mózgu prosiąt oraz świń i owiec wrażliwych na stres (28, 31, 32).

Zasygnalizowane wyniki świadczą o bardzo ważnym elemencie dla zwierząt wrażliwych na stres i też dla tych, u których próbuje się złagodzić lub eliminować niekorzystne następstwa stresu środkami farmakologicznymi o działaniu specyficznym na receptory tych struktur nerwowych, które tworzą łańcuch neuronów i ich interakcje w strukturach motywacyjnych oun organizmów żywych.

Piśmiennictwo

1. Adams H. R.: Veterinary Pharmacology and Therapeutics. Iowa State Univ. Press/AMES, Iowa, USA, 1995, s. 189, 192-194, 433-437.
2. Altrogge D. M., Topel D. G., Cooper M. A., Halberg J. W., Draer D. G.: Urinary and caudate nuclei catecholamine level in stress-susceptible and normal swine. J. Anim. Sci. 1980, 51, 74-77.
3. de Boer S. F., Slangen J. L., van der Gugten J.: Plasma catecholamine and corticosterone levels during active and passive shock-prod avoidance behavior in rats: Effects of chlordiazepoxide. Physiol. and Behav. 1990, 47, 1089-1098.
4. Cannon W. B.: Bodily changes in Pain, Hunger, Fear and Rape: An Account of Research into the Function of Emotional Excitement. Appleton, New York 1929 (2nd Edition).
5. Cooper C., Ewans A. C. O., Cook S., Rawlings N. C.: Cortisol, progesterone and beta-endorphin response to stress in calves. Can. J. Anim. Sci. 1995, 95, 197-201.
6. Crawley J. N.: Subtype - selective cholecystokinin receptor antagonist block cholecystokinin modulation of dopamine - mediated behaviours in the rat mesolimbic pathway. J. Neurosci. 1992, 12, 3380-3391.
7. Crawley J. N., Corwin R. L.: Biological actions of cholecystokinin. Peptides 1994, 15, 731-735.
8. Domański E., Wolińska-Witort E., Mateusiak K., Chomicka L., Garwacki S.: Differential behavioural and hormonal responses to two stressors (footshocking and immobilisation) in sheep. Exp. Clin. Endocrinol. 1986, 88, 165-172.
9. Domański E., Przekop F., Chomicka L., Ostrowska A.: Effect of stress on the course of the oestrus cycle and the release of luteinizing hormone; the role of endorphin in these processes. Acta Physiol. Pol. 1989, 40, 64-73.
10. Fitko R.: Neurohormonalne mechanizmy stresu. W: R. Fitko, A. Kadziolka (Red.). Patofizjologia zwierząt. PWRiL Warszawa 1994, s. 294-298.
11. Gronert G. A., Antognini J. F.: Malignant hyperthermia. W: Anaesthesia. R. D. Miller (Red.). Churchill Livingstone, New York 1994, 1075-1093.
12. Hashizume T., Haglof S. A., Malven P. V.: Intracerebral methionine-enkephalin, serum cortisol, and serum beta-endorphin during acute exposure of sheep to physical or isolation stress. J. Anim. Sci. 1994, 72, 700-708.
13. Hughes J., Woodruff G. N.: Neuropeptides. Function and clinical applications. Drug Res. 1992, 42, 250-255.
14. Jakubowski K., Fitko R., Roszko E., Zieliński H., Potrzuska J.: Poziom hormonów nadnerczy i niektórych wskaźników oporności świni w stresie przewlekłym. Medycyna Wet. 1993, 49, 91-92.
15. Jones R. B., Satterlee D. G.: Threat-induced behavioural inhibition in Japanese quail genetically selected for contrasting adrenocortical response to mechanical restraint. Br. Poultry. Sci. 1996, 37, 465-470.
16. Kania B. F., Zaremba-Rutkowska M.: Duodenal distension as an animal model of the acute physical stress. Pol. J. Pharmacol. 1998a, 50 (Suppl.), s. 146.
17. Kania B. F., Zaremba-Rutkowska M., Romanowicz K.: Experimental intestinal stress induced by duodenal distension in sheep. J. Anim. Feed Sci. 1998b, 8, 233-245.
18. Kania B. F., Wójcik-Plawińska A., Majcher A.: Stres i jego znaczenie u zwierząt. Nowa Wet. 1999a, 4, 28-31.
19. Kania B. F., Brikas P., Buéno L., Fioramonti J., Zaremba-Rutkowska M.: The evaluation of the role CCK in the opioid modulation of the motility of the gastrointestinal tract in sheep. J. Vet. Pharmacol. Therap. 1999b, 22, 153-160.
20. Korte S. M., Beuving G., Ruesink W., Blokhuis H. J.: Plasma catecholamine and corticosterone levels during manual restraint in chicks from a high and low feather pecking line of laying hens. Physiol. Behav. 1997, 62, 437-441.
21. Korte S. M., Ruesink W., Blokhuis H. J.: Heart rate variability during manual restraint in chicks from high and low-feather pecking lines of laying hens. Physiol. Behav. 1999, 65, 649-652.
22. Niezgoda J., Wrońska-Fortuna D., Wieczorek E., Bobek S., Pierzchała-Koziec K.: Reakcja układu współczulno-nadnerczowego i osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej owiec na wielokrotny stres emocjonalny. Medycyna Wet. 1998, 54, 334-337.
23. Orzechowski A., Ostaszewski P., Brodnicka A., Wilczak J., Jank M., Bałasińska B., Grzelkowska K., Płoszaj T., Olczak J., Mrówczyńska A.: Excess of glucocorticoids impairs whole-body antioxidant status in young rats. Relation to the effect of dexamethasone in soleus muscle and spleen. Horm. Metab. Res. 2000, 32, 174-180.
24. Phogat J. B., Smith R. F., Dobson H.: The influence of stress on neuroendocrine control of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. Vet. Bull. 1997, 67, 551-567.
25. Przekop F., Mateusiak K., Stupnicka E., Romanowicz K., Domański E.: Suppressive effect of beta-endorphin and naloxone on the secretion of cortisol under stress condition in sheep. Exp. Clin. Endocrinol. 1990, 95, 307-314.
26. Rokicki E., Kolbuszewski T.: Wybrane zagadnienia medycyny weterynaryjnej. Fundacja „Rozwój” SGGW, Warszawa 1997, 31-38.
27. Selye H.: A syndrome produced by diverse noxious agents. Nature 1936, 32, 138.
28. Shutt D. A., Connel R., Fell R. H.: Effects of ovine corticotropin-releasing factor and vasopressin on plasma beta-endorphin, cortisol and behavioural after minor surgery in sheep. Life Sci. 1989, 45, 257-262.
29. Subramaniam P., Jackson-Lewis S., Przedborski S., Jay W.: Mass spectrometric quantification of 3-Nitrotyrosine, ortho-Tyrosine, and 0'-Dityrosine in brain tissue of 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice, a model of oxidative stress in Parkinson's disease. J. Biol. Chem. 1999, 274, 34621-34628.
30. Wieczorek E., Niezgoda J.: Zależność między układem podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowym i podwzgórzowo-przysadkowo-gonadowym u samicy. Medycyna Wet. 1997, 53, 707-710.
31. Zanella A. J., Broom D. T., Hunter J. C., Mendl M. T.: Brain opioid receptors in relation to stereotypes, inactivity, and homing in sows. Physiol. Behav. 1996, 59, 769-775.
32. Zanella A. J., Brunner P., Unshelm J., Mendl M. T., Broom D. M.: The relationship between housing and social rank on cortisol, beta-endorphin and dynorphin (1-13) secretion in sows. Applied Animal Behav. Sci. 1998, 59, 1-10.