
Глава 18

ГОРМОНЫ И ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ

М.П. Чернышева, Р.И. Коваленко

При относительной стабильности структурных основ межполушарной асимметрии, определяемых ипси- и контрлатеральными афферентными входами церебральных центров, проявления латерализации функций чрезвычайно разнообразны и динамичны. Это диктуется текущими потребностями поддержания энергетического гомеостазиса мозга и организма через асимметрию (Чернышева, 2003; Chernisheva, 2005) и во многом обусловлено центрально-периферическими прямыми и обратными взаимодействиями (Фокин, 2004; Черноситов, Орлов, 2004, и др.). Гормональная система организма является одним из важнейших факторов формирования динамики функциональной межполушарной асимметрии (ФМА), поскольку гормоны определяют ход таких временных процессов как стрела направленного времени онтогенеза, начало и длительность его периодов через соответственно монофазные изменения уровня секреции определенных гормонов и гормональные тенденции, а также гормональных циклов и ритмов, накладывающихся на стрелу времени (Белкин, 1994; Анисимов, 2003; Коваленко 2005; Чернышева, Ноздрачев, 2006, и др.). Кроме того, гормоны являются важным элементом нейроэндокринного обеспечения известного усиления ФМА в условиях стресса.

Важная роль в реализации различных временных процессов, а также – реакций стресс-ответа принадлежит гормонам гипофиза и эпифиза. Подобно висцеральным центрам головного мозга эти церебральные эндокринные железы интегрируют сигналы от внутренней и окружающей сред организма не только через гормональные воздействия, но и опосредованно через иннервацию дизэнцефальными структурами и постганглионарными нейронами симпатического краниального шейного ганглия. Известная латерализация висцеральных органов, их более ранняя функциональная активность оп-

ределяют вклад асимметрии автономной нервной системы в формирование структурно-функциональной асимметрии спинного и головного мозга. У взрослых животных этот эффект усиливается благодаря проведению висцеросенсорных сигналов не только совместно с соматосенсорными по восходящим спинальным трактам, но также по парным симпатическим цепочкам и стволам блуждающего нерва, асимметричных по объему структур и составу нейропептидных транмиттеров: в симпатической нервной системе превалирует левая цепочка, а в парасимпатической – правый ствол блуждающего нерва (Осипова, 1986; Wang, 1999).

Восходящие спинальные пути, следующие от первичных сенсорных глутамат- и/или пептидергических нейронов и проводящие висцеросенсорные и/или соматосенсорные сигналы, идут в составе трактов Голля и Бурдаха, спиноталамических, спиносолитарных и спиноретикулярных трактов (Kevetter, Willis, 1983; Cliffer et. al., 1991). На уровне структур спинного и продолговатого мозга они представлены билатерально, с предпочтением ипсилатерального компонента. При этом пути проведения висцеросенсорных сигналов, поступающих в головной мозг по экстраспинальным симпатическим и парасимпатическим входам, могут подключаться к системе перекрещивающихся волокон медиальной петли, ведущих к контралатеральным таламокортикальным системам. Так, ипсилатеральные олигосинаптические восходящие пути проведения висцеросенсорных сигналов переключаются на медуллярном и понтийном уровнях на нейронах катехоламинергических групп A1, A2, A5, A6 (*locus coeruleus*), C1, C2/3), а также нейронах ядра солитарного тракта (Palkovits, 1999). Далее они следуют в составе вентрального (от медуллярных групп) и/или дорсального (главным образом, от A6 и окружающей ее области) норадренергических пучков. Дорсальный затем включается в состав медиальной петли и, на уровне вентральной области покрышки среднего мозга, – медиального переднемозгового пучка, следующего через гипоталамус к гиппокампу, миндалине и обонятельным долям (Swanson, 1987; Cunningham et. al., 1990, и др.). При этом ядра гипоталамуса, особенно латеральное и паравентрикулярное, получают максимально плотную норадренергическую иннервацию от медуллярных и понтийных групп. Кроме того, все проходящие экстрагипоталамические пути, а также переднемозговой медиальный пучок и тригемиготаламические тракты, идущие через латеральный гипоталамус, дают коллатерали к его ядрам. Заметим, что основным адресатом норадренергических входов являются ней-

роны мелкоклеточного паравентрикулярного ядра гипоталамуса, секретирующие кортиколиберин, – ключевой гормон стресса (Шалыпина, 2005, и др.). Крупноклеточные подъядра, нейроны которых секретируют окситоцин и вазопрессин, иннервируются преимущественно нейронами группы A1 (Луцик, 1993; Swanson, 1987), которые также адресуются ипсилатеральным ядрам: парабрахиальным и лимбическим, ядру солитарного тракта, группе A5, а также контрлатеральной A1, а через нее – контрлатеральному гипоталамусу. Хотя контрлатеральные длинные пути отсутствуют, большинство восходящих трактов их образуются через коллатерали, формируя перекресты на супрамамиллярном уровне, в покрышке моста, комиссуральной части ядра солитарного тракта и спинном мозге (lamina X) (Palkovits, 1999).

В отличие от A1, другие катехоламинергические группы нейронов продолговатого мозга и моста (A2, A5, A6, C1, C2/3) имеют моносинаптические связи и с гипоталамусом и преганглионарными парасимпатическими нейронами – в дорсальном ядре вагуса и двояком ядре, а также с симпатическими – в интермедиолатеральной колонне грудных и поясничных сегментов спинного мозга (Ross et. al., 1984; Woulfe et al., 1990). Следовательно, эти группы нейронов являются одновременно структурами входа для висцеросенсорных сигналов и – выхода для висцерального эффекторного сигнала.

Описанная система структур ствола и гипоталамуса участвует и в проведении соматосенсорных сигналов при болевом стрессе. Так, при унилатеральном подкожном введении формалина в лапу крысы описана активация экспрессии *c-fos* в пептидергических нейронах ядра солитарного тракта, которые проецируются прямо в гипоталамус и лимбическую систему (Riche et. al., 1990; ter Horst et. al., 1989; Palkovits et. al., 1996). Кроме того, активируются входы от норадреналин- и адренергических нейронов вентролатеральной и дорсомедиальной медуллярных зон, включенных в висцеральные центры, а также A6 (Cunningham et. al., 1990; Palkovits, 1999, и др.) к кортиколиберин-секретирующим клеткам паравентрикулярного ядра (Lipovits et. al., 1986; Pasak et. al., 1995). Повреждение ствольных катехоламинергических нейронов или их системы волокон приводит к блоку либо уменьшению стресс-вызванных изменений гипоталамо-адренортикальной системы (Pasak et. al., 1995; Hermann, Cullinan, 1997).

Заметим, что асимметрия симпатических цепочек может накладываться на медуллярном уровне на идущие от катехоламинергиче-

ских нейронов и ядра солитарного тракта входы в структуры переднего мозга и формировать их асимметрию. Подтверждением тому является наличие симпатических терминалей постганглионарных нейронов ипсилатеральных краниальных шейных ганглиев, левый из которых крупнее, в области синаптических структур полей СА1–СА3 гиппокампа, что показано с использованием двойного антеро- и ретроградного маркирования (Sheiderer et. al., 2006). Можно предположить, что это, наряду с асимметрией симпатической нервной системы, частично обуславливает феномен функциональной асимметрии левого и правого гиппокампов относительно субъективной оценки прошлого, настоящего и будущего времени (Симонов, 1999). Это согласуется с представлением о роли асимметрии висцеральных систем, а также их осцилляторов и таймеров в ускорении субъективного времени при стрессе, более выраженном при симпатотонии (Чернышева, Ноздрачев, 2006). Норадренергические окончания были описаны также в зрительной затылочной коре (Kojima et. al., 1984; Nakai, Kasamatsu, 1984), однако происхождение их неясно.

Известное разнообразие симпатических нейротрансмиттеров (норадреналин, дофамин, серотонин, гистамин), а также котрансмиттеров норадреналина (АТФ, окситоцин, аргинин вазопрессин, субстанция Р, нейропептид Y, пептид гена кальцитонина, ангиотензин II, лей- и метенкефалины) предполагает участие симпатических структур в обеспечении широкого спектра церебральных и периферических функций, селекция которых может определяться частотным кодированием информации в пресинаптической симпатической терминали (Lundberg et. al., 1986; Поленов, Ленцман, 1994). Система прямых и обратных связей между структурами головного мозга и автономной нервной системой дополняется динамичными перестройками взаимодействий между гипоталамо-гипофизарной системой, эпифизом и периферическими гормонопозитивными структурами.

Исследованию роли гормонов в ФМА положили начало исследования распределения рецепторов стероидов в структурах головного мозга (Акмаев, Каллимулина, 1993; Бианки, Филипова, 1993; Larri-vasahd, Matsumoto, 1994; Lewis, Damond, 1998, и др.), что объясняется выявленной многими авторами более наглядной регистрацией феномена ФМА в связи с полом и при стрессе.

Известно, что при стрессе новизны гормональный компонент ориентировочного рефлекса (фаза первичного шока стадии тревоги общего адаптационного синдрома) представлен, прежде всего, кор-

тиколиберин, окситоцином, вазопрессином и кортикотропином, а также модулем пролиферативных гормонов – гормоном роста и пролактином (Samson, Magg, 1990; Gray, Bingman, 1996, и др.). Их комплексное действие и активация парасимпатической системы приводят на уровне стволовых центров к торможению двигательной активности и висцеральных систем (кортиколиберин, окситоцин), увеличению концентрации внимания к воздействию стресс-фактору (кортикотропин, окситоцин), активации кратковременной и долговременной памяти (кортикотропин, вазопрессин), а затем, вслед за угашением ориентировочного рефлекса, на фазе противошока, – к концентрационно зависимой мобилизации симпатoadрeналовой и висцеральных систем. Секретируемые ими гормоны и катехоламины, обладающие катаболическими эффектами, а также увеличение потока афферентных (латерализованных) висцеросенсорных сигналов обуславливают значительное повышение возбудимости церебральных центров. При этом активация симпатической нервной системы в силу ее структурно-функциональной асимметрии может быть одним из факторов усиления выраженности ФМА, особенно у симпатотоников. Норадренергическая иннервация пептидергических ядер гипоталамуса, а также гипофиза и эпифиза (Луцик, 1993; Коваленко, 2005; Palkovits, 1999, и др.) позволяет рассматривать эти структуры в качестве эффекторов, мультипликаторов и усилителей нейрогенных сигналов (Чернышева, 2005), вносящих свою лепту в формирование динамики ФМА. Разная плотность рецепторов минерал- и глюкокортикостероидов в этих и других структурах мозга, а также изменение насыщения рецепторов стероидами в разных моделях стресса по сравнению с комфортными условиями (Шаляпина, Ордян, 2000; Geerling, Loewy, 2006, и др.) может обусловить их дифференцированное участие в формировании ФМА и ее динамики.

Во многом это зависит и от индивидуального уровня катехоламинов и стероидов. Так, было показано (Федоров, Черкесова, 1997), что у крыс с высоким уровнем активности симпатической системы содержание норадреналина и кортикостерона в плазме крови в несколько раз выше, чем у ваго- и нормотоников. В соответствии с участием парасимпатической нервной системы в реализации компонентов фазы первичного шока общего адаптационного синдрома, а симпатической – фазы противошока было высказано предположение (Чернышева, Ноздрачев, 2006), что латентный период стресс-ответа и выраженность фаз у парасимпатотоников и симпатотони-

ков должны быть различны. Это согласуется с данными по особенностям стресс-ответа у линейных крыс с разным уровнем возбудимости и чувствительности к стресс-воздействиям (Шаляпина, Ракицкая, 2003). Авторы показали, что у высоко возбудимых крыс латентный период стресс-обусловленного подъема содержания кортикостерона в крови меньше, а продолжительность его больше, чем у крыс с низкой возбудимостью. Можно предположить, что указанные особенности стресс-реакции сопряжены с симпатотонией у высоко возбудимых крыс, а у низко возбудимых – с ваго- или нормотонией. Согласно представлениям о преобладании симпатических влияний на базисные функции правого полушария, а парасимпатических – левого (Чернышева, 2003; Chernisheva, 2005) индивидуальная специфика асимметрии автономной нервной системы может обусловить особенности динамики ФМА на разных фазах стресс-ответа.

Сформированное к настоящему времени представление о головном мозге как о стероидогенном органе (Balthazart, Ball, 2006, и др.) указывает на возможный вклад локально синтезируемых в нем гормонов в динамику ФМА. Очевидно, что скорость процессов перестройки ФМА под влиянием стероидов зависит от временных параметров трех процессов: запуска стероидогенеза, образования гормонов, а также их эффектов на клеточном уровне. Внутриклеточный транспорт холестерина и экспрессия стероидогенного фактора, синтез прегненолона и прогестерона (предшественников других стероидов) под влиянием пептидных гормонов гипофиза происходят более медленно, чем образование тестостерона и эстрадиола из «промежуточного» андрогена – дегидроэпиандростерона (ДГЕА). Концентрация последнего в плазме крови у человека всегда превышает уровень холестерина в несколько раз, что делает путь синтеза половых стероидов из ДГЕА при захвате его молекул из сосудистого русла более выгодным и быстрым. Этот андроген является антагонистом ГАМК-А рецепторов, повышает уровень возбудимости у бодрствующих животных и вызывает сновидения на REM фазе сна. Кроме того, он потенцирует активацию NMDA-рецепторов к глутамату в гиппокампальном поле СА3. Кроме того, у овариэктомированных самок крыс ДГЕА увеличивает плотность шипиковых συναпсов нейронов (Hajszan et. al., 2004), что объясняет улучшение обучения и памяти у взрослых крыс под влиянием ДГЕА. У человека этот андроген также улучшает память и подавляет депрессию (Labrie et. al., 2005). Другие андрогены (андростендион, тестосте-

рон) и эстрадиол обладают антиоксидантными эффектами и защищают мембраны нервных клеток от перекисного окисления липидов.

Показано, что в головном мозге в процессе стероидогенеза участвуют взаимосвязанно разные типы нервных клеток: олигодендроциты секретируют преимущественно прегненолон, астроциты – прогестерон и андрогены (ДГЕА, андростендион и тестостерон), а нейроны выделяют ДГЕА и, главным образом, эстрон и эстрадиол (Zwain, Yen, 1999), образующиеся из андрогенов путем ароматизации. Распределение фермента ароматазы цитохром P450 (EC 1.14.14.1) в нейронах гипоталамуса и лимбической системы крыс имеет выраженные rostrocaudальный и медиолатеральный градиенты (Roselli et. al., 1985). К сожалению, в большинстве работ, посвященных нейростероидам, не оценивается степень асимметрии распределения соответствующих ферментов. В лучшем случае указываются половые различия. Так, показано (Roselli et. al., 1985), что у самок крыс содержание ароматазы в мозге, в целом, значительно больше, чем у самцов, особенно в структурах обонятельного мозга: в медиальном и кортикальном ядрах миндалины (500-600 fmol/mg) и ядре ложа конечной полоски (700 fmol/mg). У самцов крыс максимальное содержание ароматазы выявлено в репродуктивных центрах, секретирующих гонадолиберин (преоптическом медиальном и вентромедиальном ядрах гипоталамуса), а также в супрахиазматическом циркадианном пейсмейкере. При этом двусторонняя орхидэктомия приводила к снижению уровня ароматазы в этих структурах до значений, характерных для самок, а заместительное введение тестостерона восстанавливало ее уровень. Это подчеркивает значимость центрально-периферических взаимодействий для поддержания уровня стероидов в гормональной сети организма.

Наличие ароматазы в пресинаптических окончаниях церебральных нейронов и возможность быстрого, в течение минут, образования в них эстрадиола из захваченного ДГЕА, а также запуск полового поведения у самцов крыс уже через несколько минут после введения эстрадиола в третий желудочек мозга, позволили предположить, что стероид обладает “многими, если не всеми, свойствами нейромодулятора или даже нейротрансмиттера” (Balthazart, Ball, 2006). В пользу этого свидетельствует и усиление синтеза синаптического адгезивного белка N-кадгерина у взрослых крыс в пирамидных нейронах полей CA1 и CA3 гиппокампа под влиянием 17 β -эстрадиола (но не андрогенов) (Monks, Getsios, 2001). Введение бло-

катора ароматазы 1,4,6-андростатриен-3,17-диона самкам крыс в последнюю треть беременности привело к достоверному повышению уровня тревожности в условиях стресса новизны у потомства, причем, у половозрелых животных стирались межполовые различия в поведении (Ордян и др., 2006). Последнее подтверждает участие в формировании морфо-функциональной специфики мозга по мужскому типу не только 5-дигидротестостерона, но и эстрадиола.

Синтез и активность ароматазы контролируется не только гонадотропинами аденогипофиза, но и глутаматом. К сожалению, в литературе отсутствуют сведения об асимметрии глутаматергических структур, хотя участие глутаматергических путей в проведении висцеросенсорных сигналов и нисходящих эффекторных влияний на парасимпатические и симпатические преганглионарные нейроны позволяют это предположить. Кроме того, асимметрия образования эстрадиола могла бы послужить косвенным тому признаком. Об этом свидетельствует быстрая (в течение минут) обратимая активация ароматазы под влиянием глутамата в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса *in vitro* (Balthazart et al., 2006). Интересно, что при этом эстрадиол и глутамат в гипоталамусе являются антагонистами: глутамат через NMDA-рецепторы активирует Ca^{+2} -зависимый экзоцитоз вазопрессина и окситоцина, а эстрадиол через E_{β} -рецепторы подавляет эффект глутамата (Sompronun, Sladek, 2002). При увеличении осмотического давления крови активация нейронов циркумвентрикулярного органа концевой пластинки в передней стенке III-го желудочка транссинаптически подавляет экспрессию E_{β} -рецепторов в этих ядрах гипоталамуса. Это снимает «эстрадиоловый блок» и глутамат-зависимо стимулирует выделение нонапептидов (Sompronun et al., 2004), регулирующих осмотическое давление, в частности, через активацию питьевого или пищевого поведения на уровне гипоталамических центров. Кроме того, показано (Stoker et al., 2006), что водная депривация, часто используемая как модель осмотического стресса, активирует глутаматергические нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Из них лишь незначительная часть была иммунореактивна к нейрофизину, ассоциированному с вазопрессинем и окситоцином. Аксоны этих нейронов проецируются к локализованным в ростральной вентролатеральной медуллярной зоне дендритам клеток, иммунореактивных к тирозин гидроксилазе и формирующих церебральный «симпатический выход», т.е. к нейронам катехоламинергических групп. Последние, как указывалось выше, наряду с восходя-

щими связями с гипоталамусом и лимбикой имеют нисходящие связи с симпатическими спинальными преганглионарными нейронами, а также – дорсального ядра блуждающего нерва (Palkovits, 1999). Известно, что эта область продолговатого мозга включает зоны дыхательного, сосудодвигательного и пищеварительного стволовых центров. Кроме того, у самок крыс нейроны этих зон экспрессируют рецепторы к эстрадиолу и прогестерону (Haywood et. al., 1999). Это позволяет предполагать, что медуллярные структуры осуществляют динамичный контроль функций висцеральных систем на разных стадиях эстрального цикла или же являются еще одним циклическим центром с функциями, отличными от гипоталамического. Кроме того, через связи со структурами переднего мозга медуллярные центры могут вносить свой вклад в изменение эмоций и поведения на разных стадиях эстрального цикла и соответствующие перестройки ФМА.

Сказанное, а также результаты многочисленных исследований роли нейростероидов в дифференцировке медиаторных систем и поддержании жизнедеятельности нервной системы, регуляции памяти и определенных форм поведения свидетельствуют в пользу представления о стероидных гормонах как значимом факторе динамики ФМА. Так, показано, что структурная, обусловленная полом, асимметрия ядер миндалины, нейроны которых акцептируют эстрогены и андрогены (Акмаев, Каллимулина, 1993), определяет специфику латерализации входов от ольфакторного мозга к структурам гипоталамуса (Smithson et. al., 1989). Это является одним из факторов формирования структурной асимметрии пептидергических гипоталамических структур: ядер полового диморфизма (правое крупнее), супрахиазматического, аркуатного, преоптического медиального, а также передней гипоталамической области (Larrivasahd, Matsumoto, 1994). В свою очередь, пептидные гормоны, секретируемые нейронами названных ядер, а также их олиго- или моносинаптические входы в эпифиз, выявленные при введении в него пероксидазы хрена (Краснощекова и др., 1995; Коваленко, 2005), отражают участие диэнцефальных структур в регуляции динамики периферической секреции стероидов в надпочечниках и гонадах. Это позволяет предположить, что не только стероиды, но и пептидные гормоны играют роль в формировании динамики ФМА в соответствии с направленным временем онтогенеза и его периодами, ритмами, циклами и другими временными процессами. Это подтверждается участием пептидов в механизме clock-генов циркадианного пейсмейке-

ра супрахиазматического ядра (Арушанян, Бейер, 2000; Чернышева, Ноздрачев, 2006, и др.), а также в формировании сенсорных асимметрий на уровне ретинальных нейрональных сетей. Однако влияние пептидных гормонов на формирование и динамику ФМА на уровне церебральных структур и через центрально-периферические взаимодействия изучены недостаточно.

Среди них особое внимание привлекают нонапептид окситоцин, в наибольших объемах секретируемый нейронами паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса, и пептиды эпифиза, участвующие в регуляции периферического стероидогенеза и формировании ультрациркадианных ритмов. Так, окситоцин снижает уровень секреции тестостерона в гонадах (Richards et. al., 1991, и др.), а пептиды эпифиза через подавление секреции гонадолиберина, кортиколиберина и кортикотропина, а также благодаря прямому воздействию на стероидогенез в парных надпочечниках и гонадах снижают содержание глюкокортикостероидов и половых стероидов в плазме крови (Коваленко, 2005; Коваленко и др., 1994, и др.). Выбор окситоцина обусловлен, кроме того, его секрецией нейронами ряда структур головного мозга, имеющих структурно-функциональную и нейрохимическую асимметрию. В их числе полосатое тело, центральное ядро миндалина и обонятельные луковицы (Heine, Galaburda, 1986; Jenkins, Nussey, 1991), ядра перегородки и гипоталамуса (Ашмарин, Каменская, 1988; Поленов, Константинова, 1993, и мн. др.) и зон висцеральных центров ствола мозга (Moga et. al., 1992, и др.). С помощью различных методов обнаружен синтез окситоцина во многих парных периферических органах, в том числе в надпочечниках и гонадах (Frankel et al., 1989; Gardiner, Bennett, 1989). Было высказано предположение об участии окситоцина в стероидогенезе (Clements et al., 1986), которое позже было подтверждено (Pikering et al., 1989). Кроме того, многочисленные исследования свидетельствуют об участии окситоцина в регуляции обмена веществ и энергии, механизмах памяти. Синхронно с мелатонином эпифиза и лептином концентрация окситоцина достигает максимума в 2 ч. ночи и 14 часов, т.е. имеет 12- часовую ритм в противофазу с вазопрессином. Секреция пептидов эпифиза также повышается в дневное время (Сибаров, 2001).

Известно, что при стрессе новизны на фазе первичного шока стадии тревоги секреция окситоцина обеспечивает необходимые поведенческие, висцеральные и эмоциональные компоненты ориентировочного рефлекса (De Wied, Burbach, 1988; Richard et. al., 1991;

Ашмарин и др., 1994). Как и другие гормоны этой стадии стресс-ответа окситоцин обладает предваряющей защитной функцией, в частности, как антиоксидант. Показано что при некоторых видах стресса в парных обонятельных луковицах содержание окситоцина растёт (Jenkins, Nussey, 1991). Отчасти это может быть обусловлено наличием в обонятельных луковицах гипоталамических окситоцин- и вазопрессинергических терминалей (Tribollet et al., 1992; Чернышева, 1993).

Влияние пептида на дифференцировку гонад и надпочечников в эмбриогенезе, а также на функции этих органов у взрослых млекопитающих позволяют предположить, что окситоцин может участвовать в морфо-функциональной латерализации внутренних органов. В пользу этого предположения свидетельствуют участие окситоцинергических (висцеросенсорных симпатических?) нейронов спинальных ганглиев в иннервации внутренних органов (Richard et al., 1991), а также наличие рецепторов к окситоцину в спинальных и церебральных висцеральных центрах (Cechetto, Saper, 1988; Tribollet et al., 1992).

Для исследования роли окситоцина и пептидов эпифиза в формировании динамики ФМА и асимметрии периферических эффектов нами была выбрана модель с введением гормонов унилатерально интраназально или в виде односторонних микроапликаций на поверхность обонятельных долей через хронически вживленные канюли бодрствующим крысам. Наш выбор был обусловлен следующими соображениями.

Морфологическая и синаптическая организация обонятельных луковиц имеет принципиально сходный характер у всех классов позвоночных животных. При этом показана морфо-функциональная асимметрия парных обонятельных луковиц: правая крупнее по размерам из-за более развитого гранулярного слоя, содержащего ГАМК-ергические нейроны (Heine, Galaburda, 1986, и др.). Кроме того, латерализована иннервация назальных ходов: в подслизистом сплетении левого преобладают симпатические волокна от краниального шейного ганглия, правого – парасимпатические, от *g. pterigopalatinum* (Lacroix et al., 1994). Функциональная асимметрия обонятельных луковиц показана при их электростимуляции: раздражение правых долей приводит к задержке начала вдоха в виде замедления перехода от выдоха к последующему вдоху. При стимуляции левой обонятельной луковицы у наркотизированных амфибий, кошек и крыс наблюдается увеличение длительности и амплитуды вдоха

(Осипова, 1986; Ноздрачев и др., 1992). Поскольку нейроны обонятельных долей прямо и опосредованно через другие структуры обонятельного мозга связаны с дыхательными и другими висцеральными центрами гипоталамуса и ствола мозга (Воронков, 1994; Hatton, Yang, 1989), они могут оказывать влияние на формирование функциональной асимметрии других церебральных структур. Этому также способствует сходство обонятельных луковиц по составу нейропептидов со структурами миндалины, гипоталамуса и висцеральных центров ствола мозга. Интраназально вводимые пептиды через подслизистые пространства быстро попадают в ликвор и церебральный кровоток (Марьянович, Поляков, 1991, и др.).

В первой серии опытов использовали наркотизированных крыс-самцов массой 180-200г после 48-часовой пищевой и питьевой депривации (осмотический стресс) ($n = 48$) и животных, имевших свободный доступ к пище и воде ($n = 42$). В каждой группе у одной подгруппы животных оценивались эффекты вводимых интраназально веществ: окситоцина в дозе 1нМ в 0.5 мкл физиологического раствора. Контролем служила подгруппа крыс с введением растворителя ($n = 20$). При этом монополярно регистрировались ЭЭГ парных обонятельных луковиц и симметричных точек ростральных отделов теменной коры, с последующим расчетом коэффициентов асимметрии для амплитуды синхронных колебаний. Анализ эффектов осуществляли через 0.5, 5, 10 и 15 мин после введений. Оценивали достоверность различий значений коэффициента асимметрии до и после введения окситоцина, между лево- и правосторонними введениями, между группами депривированных и недепривированных животных и между эффектами окситоцина и контролем.

У крыс, не подвергнутых действию осмотического стресса, окситоцин достоверно увеличивал коэффициент асимметрии (Касм) относительно контроля индифферентно стороне его введения. При этом выраженность эффекта после введения гормона свидетельствовала о динамике латерализации: через 30 с после левостороннего введения окситоцина воздействие было большим, чем контрлатерального, а через 10 мин превалировал эффект правостороннего (рис.18.1, А). После 48-ми часовой пищевой и водной депривации у крыс контрольной группы достоверно увеличивался коэффициент асимметрии по сравнению с контролем из недепривированной группы. У стрессированных животных также более четко прослеживается латерализация эффектов окситоцина: при введении его справа коэффициент асимметрии уменьшается на всех сроках анализа бо-

лее, чем вдвое, по сравнению с контролем, и становится равным Касм в контрольной группе недепривированных животных. Левосторонние инфузии нонапептида достоверно увеличивали его значение через 30с и 5 мин по сравнению с контролем и на всех сроках анализа превышали ($p < 0.001$) воздействия правосторонних введений (Рис. 18.1 Б). При этом ЭЭГ правой обонятельной доли, взаимосвязанной с механизмом выдоха, отличается преобладание медленных колебаний (0,2–1 Гц, 3–4 Гц), процентное содержание которых и амплитуда после введения окситоцина увеличиваются. Возможно, это связано с воздействием адренергических входов, которые активируют тормозные синапсы в обонятельных долях крыс (Araneda, Firestein, 2006).

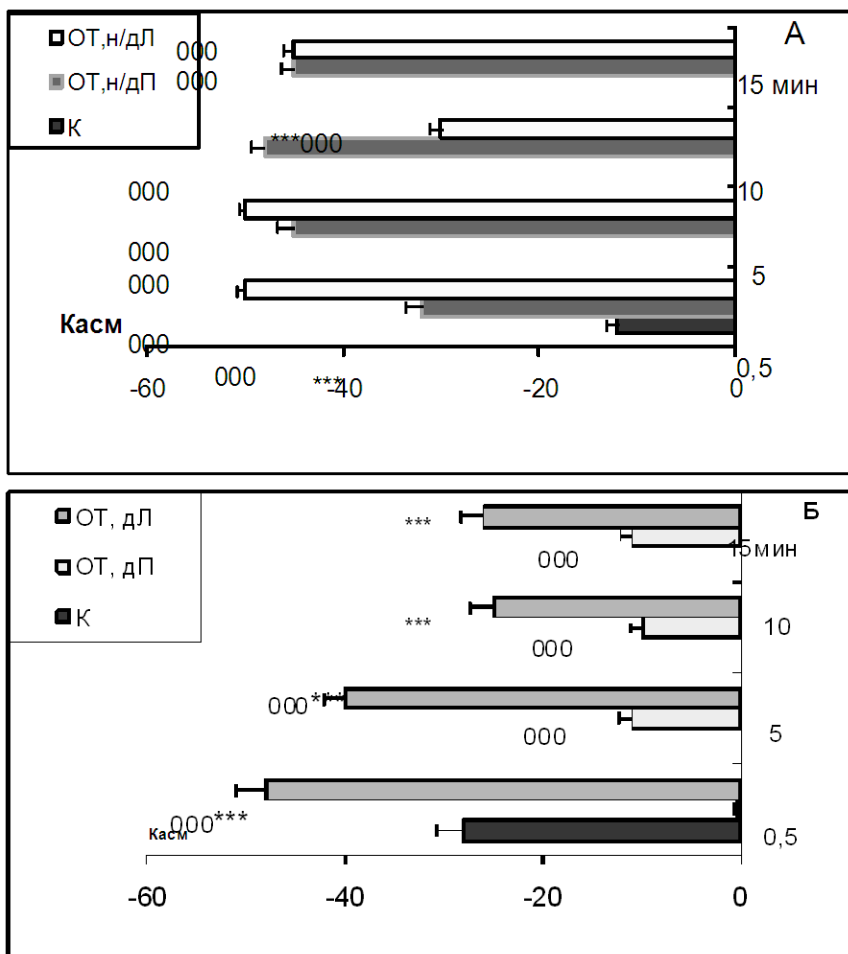


Рис. 18.1. Коэффициенты асимметрии (в %) для амплитуд низкочастотных колебаний в ЭЭГ парных обонятельных долей недепривированных (А) и депривированных (Б) крыс после введения оксикодона (ОТ) слева (Л) или справа (П). По оси абсцисс– время после введения. Уровень достоверности различий между контрлатеральными инфузиями – *** $p < 0.001$, между опытом и контролем– $p < 0.001$.

В ЭЭГ левого полушария, активация которых связана с инспираторной фазой дыхательного цикла, доминируют быстрые колебания, но после воздействия оксикодона здесь также диапазон колебаний сдвигается в сторону более медленных частот (от 3-4 Гц, 40–50 Гц в фоне до 0,2–1,0 Гц, 15–20 Гц). Для ЭЭГ ростральных зон теменной коры эффекты оксикодона носили латерализованный характер и

различались у недепривированных и депривированных животных. Однако абсолютные значения коэффициента асимметрии были значительно меньше, чем в обонятельных долях (рис. 18.2).

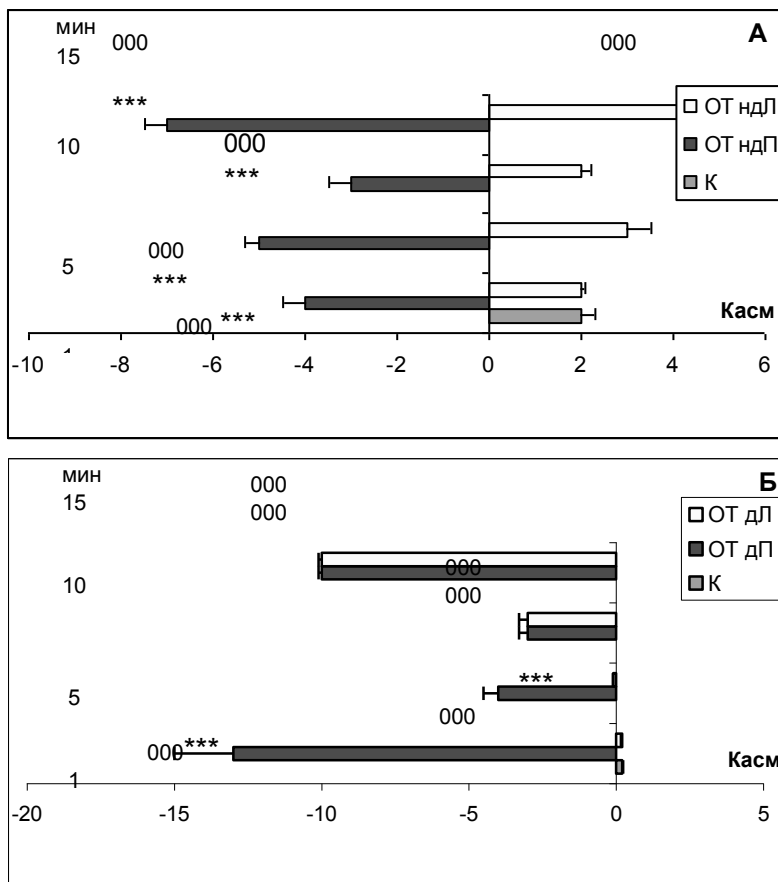


Рис. 18.2. Значения коэффициента асимметрии (Касм) для ЭЭГ симметричных точек ростральных отделов теменной коры крыс недепривированных (А) и после 48-ми час. водной и пищевой депривации (Б) через 1, 5, 10, 15 мин после введения окситоцина (ОТ) справа (П) или слева (Л). *** $p < 0.001$ – уровень достоверности различий между контрлатеральными введениями. 000 $p < 0.001$ – уровень достоверности отличий эффекта окситоцина от контроля.

В обонятельных долях описанные изменения могут свидетельствовать об усилении эффектов вводимого пептида локально синтезируемым при стрессе окситоцином (Jenkins, Nussey, 1991), тогда как в теменных долях возрастает «вес» других факторов ФМА, которые

могут уменьшать олигосинаптически опосредуемые латерализованные влияния обонятельных долей на сенсомоторную кору. Проявление этого свойства окситоцина у депривированных животных подчеркивает важность роли гормона при воздействии стрессорного фактора, увеличивающего неустойчивость организма как открытой термодинамической системы, отраженную в асимметрии. Последняя является одним из механизмов снижения порогов чувствительности к воздействиям и получения о них максимума информации (Chernisheva, 2005). Процессы синхронизации можно рассматривать как один из механизмов структуризации энергетических потоков, позволяющих реализовать реакцию на оптимальном уровне энергии и протектировать ее потери.

Это подтверждают данные о предварении синхронизации ЭЭГ в ростральных отделах лобных долей мозга человека процессам восприятия слов и формированию в последующем ФМА (Иваницкий и др., 2002).

Функции обонятельных долей через регуляцию соотношения длительности вдоха и выдоха связаны с уровнем окислительных процессов в организме. Известно, что при стрессе увеличение интенсивности внешнего дыхания приводит к росту в тканях содержания кислорода и его активных метаболитов, что стимулирует процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в тканях. При этом протекторные функции антиоксидантных систем усиливаются многими гормонами стресса, в том числе окситоцином, мелатонином эпифиза и стероидами (Коваленко, Молчанов, 2001, и др.). Это позволило нам для оценки динамики асимметрии периферических эффектов окситоцина при его унилатеральном интраназальном введении использовать изменение уровня ПОЛ по концентрации его конечного продукта малонового диальдегида (МДА) (Esterbauer, Cheesman, 1990) в тканях верхних долей парных легких, надпочечников и семенников.

Содержание МДА в парных легких у животных контрольной группы (без введений, $n = 12$) указывает на достоверно более высокий (на $28 \pm 7\%$, $p < 0.05$) уровень ПОЛ в тканях левого легкого. Это может быть следствием асимметрии левого и правого стволов блуждающего нерва. Можно предположить, что правый ствол, будучи «эффектором» левого полушария, уменьшающего потери энергии (Чернышева, 2003; Реброва, Чернышева, 2004), ограничивает термогенные эффекты не только в правом легком, но и в локализованной

справа печени, на долю которой приходится около 60% от термогенеза всей пищеварительной системы (Розен и др., 1991).

Через 15 мин. после унилатерального интраназального введения бодрствующим крысам окситоцина, правостороннего ($n = 12$) в большей степени, чем левостороннего ($n = 12$), наблюдалось разнонаправленное изменение параметра в обоих легких: увеличение уровня МДА на $29 \pm 13\%$ в левом и снижение на $41 \pm 5\%$ в правом. Различия между эффектами окситоцина и растворителя ($n = 24$) были достоверны лишь в правом легком, однако асимметрия содержания МДА между левым и правым легкими была достоверна для всех серий ($n = 95$) через 15 мин, 24, 48 и 72 часа после однократного введения (Рис. 18.3).

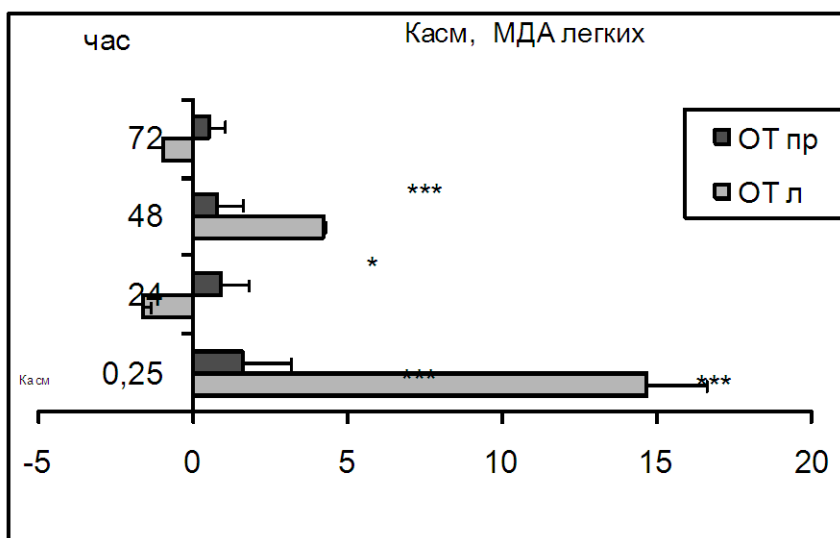


Рис. 18.3. Значения коэффициента асимметрии (Касм) по содержанию МДА между левым и правым легкими у крыс после однократного интраназального введения окситоцина слева (OT л) или справа (OT пр) через 0,25, 24, 48 и 72 часа. Уровни различий по Касм между контрлатеральными эффектами достоверны для $p < 0.5-0.001$ (*, **, ***).

Согласно эффектам интраназально введенного окситоцина можно заключить, что гормон формирует в парных легких динамичную, развернутую во времени асимметричную структуру регуляции интенсивности ПОЛ. Рассмотрим далее, каковы особенности воздействия унилатеральных однократных интраназальных инфузий окситоцина на уровень ПОЛ в парных семенниках и надпочечниках.

Данные по морфологической асимметрии парных гонад у самцов белых крыс отсутствуют, однако унилатеральная денервация желез выявляет их функциональную асимметрию. Показано, что денервация правого семенника у крыс вызывала значительное увеличение в плазме крови концентрации лютеинизирующего гормона и пролактина, основных регуляторов секреции тестостерона. Денервация левой гонады практически не изменяла уровня секреции этих гормонов (Frankel et al., 1989; Gerendai et. al., 1995). В наших опытах лишь правосторонние интраназальные введения окситоцина приводили к увеличению в плазме крови концентрации тестостерона на $19.0 \pm 4.0\%$, определяемому микрофлуорометрическим методом (Балашов, 1990). Воздействие унилатеральных интраназальных инфузий окситоцина на содержание МДА в ткани гонад ($n=96$) подтверждают наличие в них собственной латерализованной специфики (Рис. 18.4).

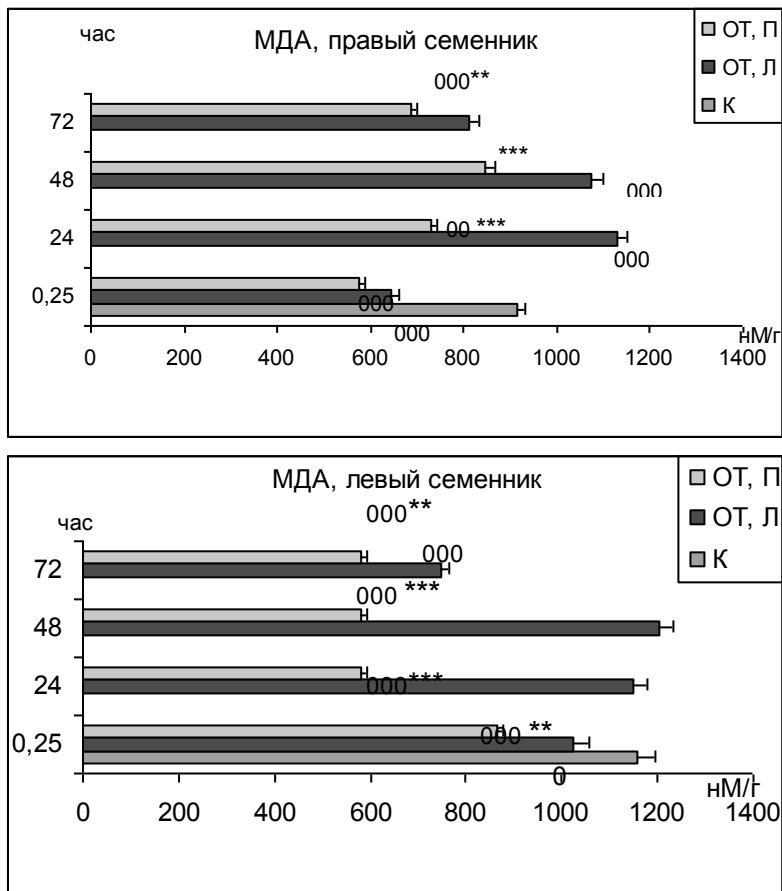


Рис. 18.4. Изменение содержания малонового диальдегида в ткани правой и левой гонад через 0,25, 24, 48 и 72 часа после введения окситоцина (ОТ) слева (Л) или справа (П). Уровень достоверности различий: ^{0,000} $p < 0.05$, ^{0,001} относительно контроля (К); **, *** $p < 0.01$, 0.001 : между эффектами контрлатеральных введений ОТ.

Так, в обеих железах правосторонние введения окситоцина оказывали более выраженное, чем в случае левосторонних инфузий, антиоксидантное воздействие. Но при этом в левой гонаде содержание МДА уменьшалось на всех сроках анализа достоверно ($p < 0.001$) значительно, чем в контрлатеральном семеннике. Кроме того, в контрольной группе без введений уровень МДА в левой железе был достоверно выше ($p < 0.05$), чем в правой. Эти данные указывают на латерализацию уровня ПОЛ или активности антиоксидантных систем в самих парных гонадах. Однако увеличение содержания МДА при левосторонних инфузиях нонапептида через 24 и 48 час в

обеих желез, в отличие от правостороннего, можно расценить как участие церебрального компонента в формировании функциональной асимметрии парных гонад в отставленные сроки.

Сочетание латерализации функций парных периферических структур с асимметрией эффектов унилатеральных интраназальных введений окситоцина было выявлено и для надпочечников ($n = 81$). Так, изменения уровня МДА в ткани надпочечников через 15 мин, 24, 48 и 72 час после однократных инфузий пептида свидетельствуют о достоверной латерализации периферических эффектов гормона. Согласно представленным на рис. 18.5 данным краткосрочные антиоксидантные эффекты правосторонних инфузий окситоцина более выражены в отношении правого надпочечника, что может быть обусловлено участием в его иннервации ветви правого ствола блуждающего нерва у крыс (Edwards, Jones, 1993). Достоверные изменения уровня МДА через 48 и 72 часа характерны для левой железы.

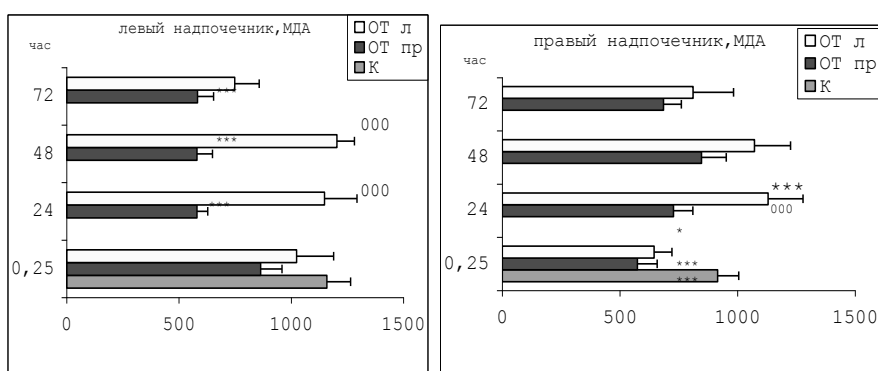


Рис. 18.5. Изменение содержания МДА в левом и правом надпочечниках через 0,25, 24, 48 и 72 час после однократного интраназального унилатерального введения окситоцина. Слева (OT л) или справа (OT пр). Уровень достоверности различий $p < 0.05$; 0.01; 0.001: относительно контроля (К, без введений) *, **, ***, между парными железами^{00,000}.

Это согласуется с отставленным достоверным ($p < 0.05$) увеличением уровня кортикостерона также через 48 и 72 часа при правосторонних инфузиях окситоцина. Большие размеры левого надпочечника по сравнению с правым и взаимосвязь с левосторонней (преобладающей) частью симпатической нервной системы делают весьма вероятным его больший вклад в пролонгированный подъем содержания глюкокортикостероидов в плазме крови при стресс-ответе. На

большой вклад в повышение возбудимости ЦНС левого надпочечника указывают и данные по влиянию односторонней адреналэктомии на тормозные реакции в последствии, отмеченные в тесте спарринга (см. ниже рис. 18.7Г). Вместе с тем, полученные данные свидетельствуют о гетерохронном подключении правого и левого надпочечников к стресс-ответу, что может иметь значение для формирования динамики ФМА.

При стрессе новизны (тест открытое поле) ($n=50$) и, особенно, сочетанном стрессе – новизны и 48-часовой водной и пищевой депривации ($n=50$) асимметрия показателя уровня ПОЛ для парных надпочечников существенно возрастает: при левостороннем интраназальном введении окситоцина она достоверно больше, чем при правостороннем. Однако после десимпатизации (резерпин в течение 5 дней) ($n=30$) этот эффект исчезает, а уровни МДА в обоих надпочечниках снижаются (рис. 18.6), что указывает на несомненный вклад морфо-функциональной асимметрии симпатической нервной системы в латерализацию регуляции процессов ПОЛ в парных железах. Это также подтверждает возможность опосредования через нее обусловленных воздействием окситоцина нисходящих латерализованных влияний структур переднего мозга и ростральной вентролатеральной медуллы как симпатического «выхода» (Stoker et al., 2006), а также – восходящих асимметричных возвратных влияний на ФМА через «симпатические входы».

Это позволяет предположить асимметрию и нисходящего нейрогормонального контроля функций периферических парных эндокринных желез.

Действительно, стимуляция правого полушария по сравнению с левым у грызунов оказывала большее воздействие на обе доли щитовидной железы, тимуса, на парные надпочечники (Абрамов, Абрамова, 1996; Cechetto, Chen, 1990; Gerendai, Halasz, 1997). Эти нисходящие влияния могут опосредоваться через гипоталамические, стволовые группы А2, А5, С1, С2/3, дорсальное ядро блуждающего нерва и двоякое ядро, моторное ядро лицевого нерва, а также спинальные (симпатические) висцеральные центры, с последующим переключением преганглионарных нейронов в ганглиях симпатической цепочки на эффекторные постганглионарные. Преобладание левосторонних симпатических влияний на органы-мишени, обусловленное большим числом и общей массы симпатических ганглиев в левой симпатической цепочке по сравнению с правосторонней (Осипова, 1986), формирует превалирование массы левой доли щи-

товидной железы и левого надпочечника (Коваленко и др., 1994; Иванов, Рябов, 1997; Перельмутер, 2001; Edwards, Jones, 1993), а также более высокие значения массы и иммунной активности левого тимуса по сравнению с правым (Гонтова и др., 2000; 2003).

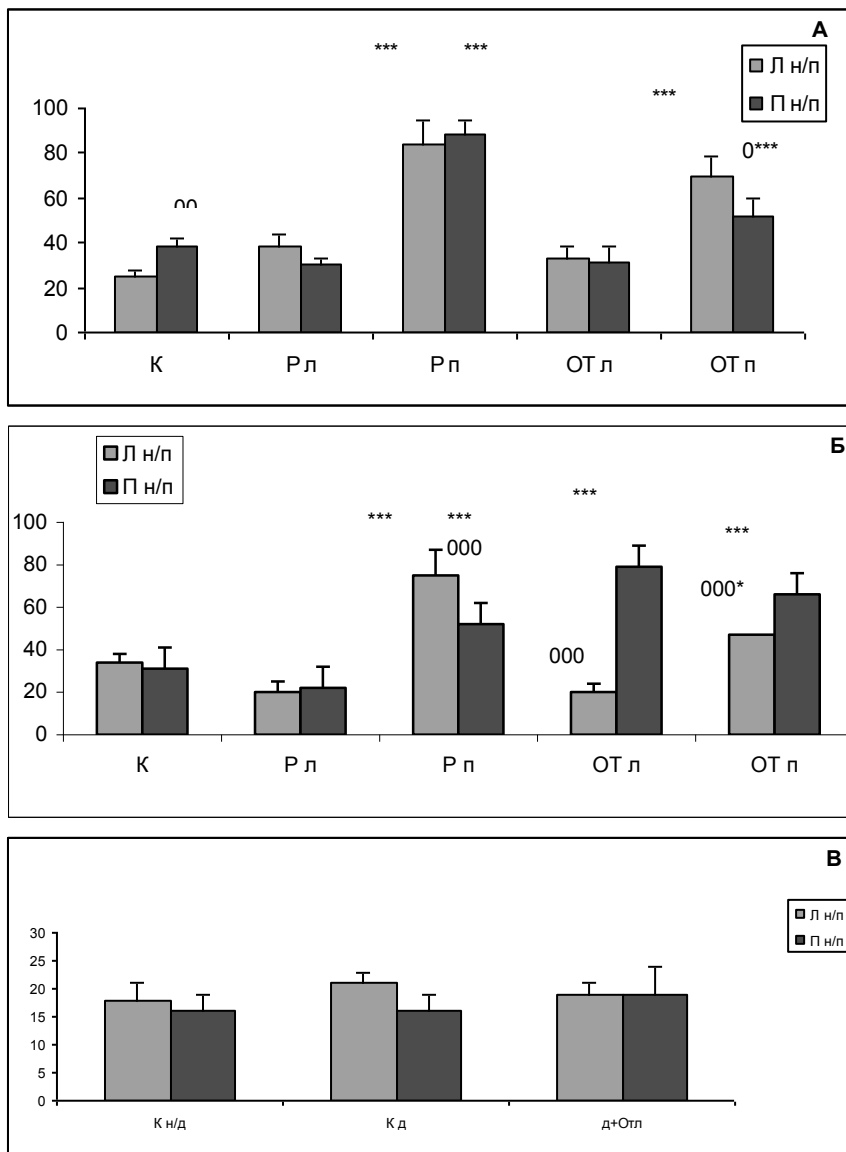


Рис. 18.6. Влияние интраназальных введений окситоцина или растворителя (Р) слева (ОТ л) или справа (ОТ п) на изменение содержания МДА в левом (Л н/п) и правом (П н/п) надпочечниках в условиях стресса новизны (А), сочетанного стресса новизны и 48-часовой водной и пищевой депривации (д) (Б), сочетанного стресса и десимпатизации (В). Уровни достоверно различий как на рис. 18.5.

Переключающиеся на медуллярном уровне и идущие прямо в спинной мозг нисходящие пути гипоталамических ядер являются глутамат и/или пептидергическими, содержащими преимущественно окситоцин или вазопрессин (Sawchenko, Swanson, 1982; Cechetto, Saper, 1988; Sun et al., 1988; Strack et al., 1989). Как и восходящие пути, они могут перекрещиваться благодаря переходу коллатералей на контрлатеральную сторону на супрамамиллярном и медуллярных уровнях (Palkovits, 1999). При этом описано четкое разделение структур мелкоклеточного паравентрикулярного ядра по проекциям к медуллярным парасимпатическим преганглионарным нейронам (правый ствол вагуса содержит больше число волокон, чем левый (Wang, 1999) и симпатическим спинальным. От вентромедиальной и латеральной зон аксоны адресованы комплексу ядер вагуса (волокна идут рядом с пирамидным трактом), а от дорсальной и каудальной зон билатерально – к преганглионарным симпатическим нейронам интермедиолатерального ядра спинного мозга (Nosoya et al., 1991; Portillo et al., 1998, и др.). Кроме того, пептидергические нейроны мелкоклеточных ядер (ПВЯ) моносинаптически билатерально иннервируют соматосенсорные ноцицептивные клетки дорсальных рогов спинного мозга. Другие гипоталамические ядра дифференцированно проецируются также билатерально к разным группам нейронов медуллярного и спинального уровней (Veening et. al., 1987; Allen, Cechetto, 1993; Palkovits, 1999, и др.).

Общность источника симпатической иннервации гипофиза и эпифиза, наличие входов структур обонятельного мозга к ядрам гипоталамуса и уздечки, возможность секреции гормонов обеих желез в ликвор III желудочка и церебральный кровоток, а также нейрогормональные взаимодействия между гипоталамо-гипофизарной системой и пинеальной железой обуславливают участие гормонов последней в стресс-ответе (Коваленко, 2005).

Ранее нами было показано (Ноздрачев и др., 1994), что введение окситоцина в III-й желудочек у крыс приводило к увеличению активности пероксидазы в ткани эпифиза ($p < 0.001$). Кроме того, окситоцин и гормоны эпифиза являются синергистами как антиоксиданты, активаторы иммунной системы и регуляторы репродуктивных функций (Анисимов, 2003; Коваленко, 2005). В связи с этим мы исследовали воздействие эпифизарных пептидов на ряд параметров стресс-ответа в модели спарринга в связи с динамикой центрально-периферической асимметрии.

Исследование проведено на 72 крысах-самцах линии Вистар массой 150-220 г, содержавшихся в условиях естественного освещения при свободном доступе к воде и пище в виварии. Одна группа животных ($n = 16$) подвергалась лево-, а другая ($n = 16$) – правосторонней адреналэктомии за три дня до исследования агрессивного оборонительного поведения в тесте спарринга. Контролем служили интактные животные ($n = 40$). Перед тестированием однократно интраназально унилатерально вводили 0,5 мкл фракции пептидов эпифиза с молекулярной массой 1–4 кДа. Препарат был приготовлен из эпифизов крупного рогатого скота на кафедре общей физиологии СПбГУ. Животные попарно помещались в камеру, через отверстие в одной из боковых стенок выводились наружу хвосты и фиксировались с внешней стороны. При этом крысы находились на расстоянии 10 см друг от друга и могли взаимодействовать. Электрокожная стимуляция хвостов обеих крыс осуществлялась одновременно в течение 5 с через парные накладные электроды. Определялись пороги реакций тахипноэ и вокализаций, а также пороги и число реакций контратак (в период раздражения). В 26 из 36 опытов после прекращения электростимуляции наблюдались каталептиформные замирания крыс вертикально в позе боксера. Длительность этих следовых реакций определяли с момента выключения раздражения до опускания животных на четыре лапы. Данные обрабатывали статистически, использовали t-критерию Стьюдента.

Ранее было показано, что унилатеральные интраназальные инфузии пептидов эпифиза изменяют ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «открытое поле» (модель стресса новизны). При этом левосторонние инфузии чаще облегчают реализацию основных компонентов такого поведения (стойки, побежки, чистки), а правосторонние тормозят. Показано, что пороги реакций тахипноэ, вокализаций и контратак (рис. 18.7) у крыс без введений возрастали инвариантно стороне адреналэктомии по сравнению с интактными животными контрольной группы. Можно предположить, что это обусловлено снижением возбудимости центров дыхания, эмоциогенеза и моторных реакций вследствие уменьшения уровня кортикостерона у односторонне адреналэктомированных животных независимо от стороны удаления железы. Вместе с тем, лишь у животных с правосторонней адреналэктомией достоверно уменьшалось (на 50 %, $p < 0.05$) число атак по сравнению с контролем. Следовательно, в отличие от висцеро-эмоционального комплекса реакций для моторных компонентов агрессивного оборонительного поведения при дан-

ном виде стресса левый и правый надпочечники имеют разное значение. Ввиду иннервации блуждающим нервом правой железой (Edwards, Jones, 1993) нельзя исключить и превалирование парасимпатической активации на этой стадии стресс-ответа.

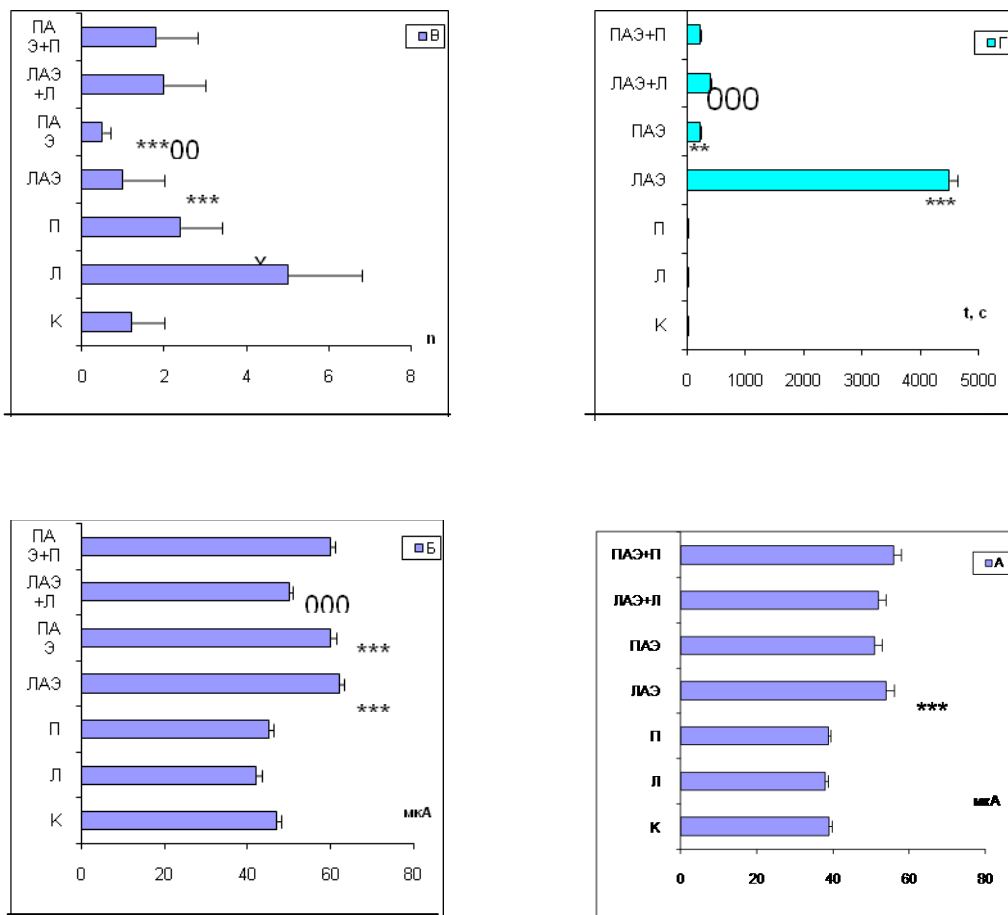


Рис. 18.7. Изменение порогов реакций тахипноэ и вокализаций (А), порогов (Б) и числа (В) контрактов, а также длительности каталептиформных замираний в последствии (Г) у крыс в модели спарринга после введений эпифизарного препарата интраназально слева (Л) или справа (П) интактным животным, у адреналэктомированных слева (ЛАЭ) или справа (ПАЭ), а также при сочетании адреналэктомии с ипсилатеральным введением эпифизарного экстракта (соответственно ЛАЭ+Л или ПАЭ+П) по сравнению с животными без введений (К). Уровни достоверности различий $p < 0.01$, 0.001 между: П и Л (x); ПАЭ и ПАЭ+П (00); ПАЭ и П, ЛАЭ и Л (***) ; ПАЭ+П и ЛАЭ+Л (###).

На более поздних стадиях стресс-ответа доминирование парных желез меняется: для каталептиморфных замираний в последствии большее значение имеет удаление левого надпочечника: длительность этой реакции возрастает в 160 раз ($p < 0.001$) по сравнению с правосторонней адреналэктомией (рис. 18.7Г). Это согласуется с представлениями об активации симпатической нервной системы с ее левосторонним доминированием на этой стадии стресс-ответа. В силу симпатической иннервации эпифиза не исключено участие его гормонов в генезе каталептиформной реакции в последствии как компонента стресс-ответа.

Заметим, что, в отличие от инфузий окситоцина, эффекты введения эпифизарных полипептидов интактным животным инвариантны стороне введения и не отличаются от наблюдаемых у крыс контрольной группы. В целом можно говорить о большем влиянии адреналэктомии, чем инфузий эпифизарных пептидов, на эмоциональные, висцеральные и моторные компоненты агрессивного оборонительного поведения крыс, вызванного ноцицептивным стресс-стимулом. При этом действие унилатеральных интраназальных введений пептидов эпифиза зависит от уровня гормонов надпочечников и направлено на частичную компенсацию эффектов адреналэктомии, что особенно выражено в отношении левосторонних воздействий.

Полученные данные о различном по выраженности влиянии окситоцина и эпифизарных пептидов на динамику центрально-периферической функциональной асимметрии позволяют предположить, что причиной этих различий может быть следующее. Во-первых, эпифиз и ядра уздечки не имеют прямых и столь многочисленных, как у ядер гипоталамуса, выходов к медуллярным и спинальным парасимпатическим и симпатическим центрам. Во-вторых, многочисленные структуры в нервной системе и висцеральных органах, локально секретирующие окситоцин, служат усилению асимметричных эффектов нонапептида, вводимого интраназально, тогда как сходные данные о пептидах эпифиза отсутствуют. Это позволяет говорить не только о прямом и опосредованном через стероиды участии пептидных гормонов в формировании динамики ФМА, но и о специфической роли разных пептидов.