
Глава 8

НЕЙРОАКТИВНЫЕ СТЕРОИДЫ И ФОРМИРОВАНИЕ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА ЛАТЕРАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МОЗГА

Моренков Э.Д., Петрова Л.П.

Введение

Процессы формирования половой дивергенции структурной и функциональной асимметрии мозга в ходе онто- и филогенетического развития позвоночных до настоящего времени не привлекали должного внимания нейробиологов. Полученные доказательства ее генетической обусловленности у представителей отдельных таксонов весьма фрагментарны, а предварительные оценки относительного вклада гормональных и средовых факторов в направленность и степень ее проявления у рыб, амфибий, рептилий и птиц не дают оснований для обобщающих выводов.

Установленная сравнительно недавно на грызунах зависимость сексуального диморфизма некоторых переднемозговых, стволовых и спинальных структур от половых стероидных гормонов в чувствительные периоды не получила убедительных подтверждений на других млекопитающих, в том числе на людях. С другой стороны, пока только у приматов, в первую очередь, у человека выявлены определяемые их пренатальным уровнем половые особенности асимметрии ряда корковых областей, пальцев и кистей рук, конечностей в целом и других морфометрических показателей.

Не менее важными представляются обнаруженные нами факты неодновременности раскрытия правых и левых глаз и слуховых проходов, асинхронности включения систем зрительного и слухового восприятия у самцов и самок незрелорождающихся животных, а также половой дивергенции поздней и моторной асимметрии. Впервые установлено, что уровни половых стероидов в чувствительный перинатальный период оказывают существенное модулирующее влияние на эти проявления функциональной асимметрии. Заслуживает внимания и заключение об отсут-

ствии принципиальных различий в степени выраженности изученных поведенческих признаков латеральности у различных животных и человека и у представителей обоих полов, не согласующееся с широко распространенными мнениями о большей асимметрии маскулинного и, прежде всего, человеческого мозга.

Сравнительный подход обеспечивает возможность определения относительной роли генетических, гормональных и средовых факторов в формировании наиболее рано возникших в процессе эволюции и имеющих существенное значение для общей приспособленности сенсорных и поведенческих асимметрий. Использование разнообразных модельных объектов необходимо для понимания взаимосвязи и механизмов развития возрастных изменений, нейроэндокринных нарушений и мозговой патологии у людей.

Следует отметить, что традиционные представления о действии нейроактивных стероидов в качестве модуляторов геномной транскрипции в последние годы сменяются новыми взглядами, учитывающими негеномный, мембранный механизм их влияния на ЦНС. Они основываются на данных о том, что половые гормоны, легко проникающие в нервные и глиальные клетки и связывающиеся с цитоплазматическими и ядерными рецепторами, оказывают не только предопределяющие развитие признаков полового диморфизма мозга программирующие (permanent organizational) воздействия в чувствительные периоды, но и непосредственно регулируют возбудимость нейронов, быстро связываясь с мембранными и цитозольными рецепторами и, таким образом, обеспечивая преходящие, тормозные или активирующие (permissive activational) эффекты.

При интерпретации поведенческих, цитологических и нейрофизиологических эффектов этих биологически активных соединений необходимо учитывать способность к синтезу нейростероидов в нервной ткани, обнаруженную сравнительно недавно. Следует иметь в виду, что последствия прямого или опосредованного стрессом изменения уровней половых и нейростероидов в раннем возрасте отражаются не только на гормональном статусе, поведении и физических показателях взрослого организма, но и на особенностях пролиферации, миграции, апоптоза, синаптогенеза и дифференцировки нейронов ряда структур мозга. В эти процессы вовлекаются как андрогены и эстрогены, так и их предшественники и метаболиты, прогестины, кортикостероиды и белковые рецепторы.

Однако конкретные механизмы их действия остаются недостаточно изученными, что определяет актуальность комплексного эксперимен-

тального подхода к выяснению взаимоотношений между поведенческими, морфофункциональными, электрофизиологическими и метаболическими проявлениями дивергентной по половому признаку, стероид-зависимой латерализации мозга.

Анализ литературы по данной проблеме приводит к заключению о необходимости пересмотра априорно принимаемой многими исследователями гормональной теории соматической и мозговой дифференциации, по которой формирование маскулинного поведения и фенотипа зависит от уровня гонадных андрогенов в чувствительные периоды, тогда как фемининный фенотип развивается при их отсутствии, или при нечувствительности к ним рецепторов (по принципу дефолта). С этой точки зрения, несколько парадоксальными представляются альтернативное мнение о необходимости эстрогенов для полноценной феминизации мозга и утверждение о ключевой роли в маскулинизации сексуально диморфичных ядер эстрадиола, образующегося в нейронах этих ядер из тестостерона при его ароматизации. Опытная проверка этих гипотез затрудняется из-за возрастных ограничений, различных эффектов эндогенных и экзогенных стероидов и необходимости, в связи с этим, существенной модификации стандартных приемов поведенческого тестирования, экспериментальных вмешательств и морфологического анализа.

До настоящего времени, несмотря на определенные доказательства универсальности явления асимметрии в ряду позвоночных, преобладают представления, согласно которым выраженность и направленность латерализованных форм поведения определяются индивидуальными, популяционными или линейными особенностями и могут меняться, в зависимости от возраста, пола, условий тестирования, диссиметрии окружающего пространства или сенсорных систем. Разнообразие используемых лабораторных моделей и ситуаций альтернативного выбора, пространственной ориентации в лабиринтах различных конструкций, обучения реакции активного избегания, мануальных операций, использования одной из конечностей для взятия корма и многих других затрудняет сопоставление результатов исследований на животных в данном направлении. В равной мере это касается применяемых при работе с людьми методик, включая дихотическое прослушивание, вероятностное программирование, праксис, решение когнитивных задач, тахистоскопическое предъявление и инвариантное опознание зрительных образов.

Изучение влияния стероидов на асимметрию у различных представителей млекопитающих и других позвоночных животных способствует выяснению общих принципов латерализации, поскольку на человеке

экспериментальные манипуляции с ранним изменением уровня гормонов невозможны. Исключения составляют клинические случаи нарушения гормональной регуляции, но сведения по асимметрии на этом материале крайне ограничены и противоречивы. Кроме того, данные клиники не всегда могут быть обобщены на нормальную популяцию. Наконец, в большинстве исследований на людях вопросы сексуального диморфизма асимметрии мозга рассматриваются в связи с различиями в способностях к решению ментальных, пространственных и вербальных задач у представителей каждого пола, в то время как остается не изученной базовая специфика стероид-зависимой функциональной латерализации мозга при ориентировочных, избегательных и панических реакциях, парных, групповых, агрессивных и субмиссивных взаимодействиях, проявлениях внимания, восприятия и невербальной коммуникации.

В настоящей работе рассматриваются литературные и собственные данные относительно видовых, возрастных и половых особенностей морфологической и функциональной асимметрии в норме, при действии стрессирующих факторов и после введения нейроактивных стероидов. В заключение делается попытка, на основе сравнительного материала, наметить перспективные направления дальнейших исследований латерализации мозга.

Для выяснения влияния генетических, гормональных и средовых факторов на развитие тревожности, страха, депрессий и формирование асимметрии представлялось целесообразным использование представителей различных таксонов, в том числе аудиосенситивных грызунов и других модельных объектов. Применение оригинальной и доступной методики поведенческого тестирования экспериментальных животных, в частности, аудиогенно-чувствительных, предварительно химически сенситизированных, гормонально импринтированных или сенсорно праймированных крыс разного пола и возраста в круглой арене открытого поля или в лабиринтах различных конструкций в сочетании с видео, фото и ЭЭГ-регистрацией, с последующим морфоконтролем способствовало решению поставленных в данном исследовании задач. Такой подход обеспечил возможность сопоставления моторных, сенсорных, морфологических и нейрохимических коррелятов стероид-зависимой асимметрии у человека и животных.

Формы проявления и роль пространственно-моторных асимметрий в поведении

Врожденное предпочтение одного из направлений при перемещениях в различных ситуациях ранее было показано у представителей разных таксономических групп позвоночных, включая рыб (Vallortigara et al., 2005; Bisazza et al., 2005), амфибий (Robins et al., 2002; Lippolis et al., 2002), рептилий (Hews et al., 2005), птиц (Casey, Lickliter, 2001; Skiba et al., 2002; Andrew, Brennen, 1983), грызунов (Castellano et al., 1987; Dennenberg, 1977; Glick, Shapiro, 1985), дельфинов (Ridgeway, 1986; Yaman et al., 2003) и человека (Melekian, 1981; Bracha et al., 1987; Bradshaw, Bradshaw, 1988).

При индивидуальном тестировании лабораторных животных нередко регистрируются отклонения в траектории движения в ту или другую сторону в открытом поле, камерах Морриса, Порсолта, крестообразном, У-и Т-образном лабиринтах. Результаты отдельных экспериментов при этом, зачастую, не совпадают из-за индивидуальной вариабельности реакций и разного вклада сенсорных, моторных, аффективных и когнитивных составляющих в их осуществление.

Предпочтение левой стороны отмечалось у мышей некоторых линий (Collins, 1975; Korczyn, Eshel, 1979), а также крыс (Sherman et al., 1980), тогда как правосторонние перемещения преобладали у крыс Вистар (Santin et al., 1996; Glick, Ross, 1981; Schwarting, Borta, 2004), Спрэгг-Доули (Glick, Castellano, 1990; Castellano et al., 1987; Andrade et al., 2001), хомячков (Uziel, 1996) и селектированных по весу мозга мышей (Маркина и др., 2001, 2003). Асимметрия положения головы, хвоста или использования конечностей, глаз и ушей также свойственна отдельным представителям грызунов и других видов млекопитающих, включая обезьян (Laska, Tutsch, 2000).

Трудности анализа мозговых механизмов и внешних проявлений билатеральных асимметрий связаны с их многообразием. Они могут характеризоваться непостоянством, сменой дирекциональности (флуктуацией) в зависимости от функционального назначения, или быть наследственно закрепленными индивидуально или во всей популяции и различаться по признаку пола. Варьирующая, непостоянная и индивидуально закрепленная у отдельных особей, но не во всей популяции или виде асимметрия обеспечивает повышение суммарного объема обрабатываемой информации и общей приспособляемости. Действительно, исследования на рыбах (Sovrano et al., 2005; Miklosi, Andrew, 1999), птицах

(Gunturkun et al., 1999, 2000; Vallortigara et al., 2004) и обезьянах (Freeman et al., 2004; Hopkins et al., 2005; Cantalupo et al., 2001, 2003) показали, что благодаря этому улучшаются способности к пространственной ориентации, детектированию пищевых и опасных объектов, коммуникации, сохранению информации в памяти и адаптации к среде обитания. Например, шимпанзе, пользовавшиеся ведущей рукой для ловли термитов, достигали большего успеха, чем те обезьяны, которые пытались это сделать поочередно правой и левой рукой (McGrew, Marchent, 1999). Эта форма асимметрии имеет широкое распространение в животном мире и, теоретически, может иметь близкое к случайному биномиальное распределение. Крысы и мыши в тесте Коллинза на использование передних конечностей для доставания корма из горизонтальной трубки были распределены, согласно начальным результатам, примерно в равной пропорции, на относительно стабильных правшей, левшей и амбидекстров (Collins, 1985). Позднее среди мышей различных линий также было найдено одинаковое число правшей и левшей (Betancur et al., 1991). Выявленные в дальнейшем существенные отклонения от этого правила представляют интерес в связи с половыми отличиями, условиями развития, генетически обусловленной судорожной предрасположенностью и другими нарушениями деятельности мозга, с сопутствующими им особенностями когнитивных процессов.

Видовая или популяционная асимметрия может способствовать поддержанию социальной стабильности в группах, обеспечивая большую предсказуемость пищедобывательных, защитно-оборонительных, агрессивных и ранговых отношений. Например, потенциальные жертвы нападения хищников – рыбы, птицы и другие животные с расположенными по бокам головы глазами, большей частью при поведенческом тестировании активнее реагируют на опасность слева, а на пищевые объекты или встречающиеся на пути препятствия – справа. У животных с относительно большой бинокулярной зоной, таких, как амфибии, она необходима для быстрого детектирования соответствующих стимулов в боковых полях зрения для запуска реакции нападения или избегания. В популяциях хищников могут вырабатываться адаптации к предсказуемой направленности бегства потенциальной добычи, но тогда повысится и вероятность их встречи с противодействием.

Асимметрии при сближении друг с другом для передачи сигналов и социальных взаимодействий у дельфинов (*Tursiops aduncus*), включают телесные контакты с партнерами левым плавником при визуальном контроле с использованием преимущественно левого глаза (Sakai et al.,

2006). Функциональное значение профилей латеральной организации мозга у людей достаточно известно, поэтому ниже будет обращено внимание только на примеры их эволюционной преемственности и некоторые половые особенности.

Дивергентная по полу асимметрии, по нашему мнению, больше отвечает потребностям ориентировочно-исследовательского, пищедобывательного, агонистического, копуляторного, родительского поведения и, в целом, сохранения жизнеспособности не менее половины популяции при неблагоприятных ситуациях. Слишком высокой эффективности эволюционно стабильной стратегии хищников или потенциальных агрессоров этот фактор не сможет способствовать, если среди преследуемых ими будет некоторое число особей одного пола и большинство представителей другого пола, реагирующих противоположным образом. Данные ряда авторов, не учитывавших эти половые особенности, согласно развиваемой концепции, следует относить преимущественно к самцовым группам, обычно используемым в экспериментах и отличающимся сенсорной и моторной избирательностью. В таком случае, можно полагать, что поведение приближения и схватывания добычи у большего числа самцов контролируется правым глазом и ухом, а избегание новых, неожиданных и потенциально опасных объектов инициируется, скорее всего, с экстерорецепторов левой стороны. Соответственно, правое полушарие у них специализируется на общей оценке и хранении в памяти топографии и континуальных признаков окружающего пространства. Этого достаточно для рекогносцировки и успешного осуществления срочных видоспецифических реакций, например, бегства при возникновении страха. Текущая информация и память о конкретных объектах находятся под контролем левого полушария, которое необходимо для копинга, или принятия оптимальных решений о способах выхода из возникающих ситуаций.

Особые фемининные поведенческие стратегии, в отличие от типичных маскулинных, могут основываться на преимущественном использовании другого полушария для решения однотипных задач или, возможно, на определяемом иным соотношением нейроактивных стероидов в процессе развития принципе морфофункциональной инверсии, как это имеет место при «*situs inversus*». В качестве примера этого последнего явления могут служить рыбы определенных линий (*fsi*, *frequent situs inversus*), у которых измененному положению внутренних органов и мозга относительно сагиттальной плоскости соответствует смена латерализованных поведенческих реакций (Barth et al., 2005). У человека могут

складываться другие ситуации, поскольку в случаях *viscerum inversus*, когда сердце и печень располагаются справа, сохраняется доминантность левого полушария в контроле ведущей правой руки, речи и ряда когнитивных процессов.

Соматические и позно-моторные показатели функциональной асимметрии мозга

Половой диморфизм морфологической функциональной асимметрии мозга, который намечается у грызунов уже в перинатальном периоде, зависит от влияния материнских и секретируемых собственными гонадами и нейронами стероидов. Диффузия стероидов от соседних зародышей в период внутриматочного развития также может иметь некоторое значение. Действительно, по данным Кларка и сотр. (1990) уровни андрогенов, определенные радиоиммунным методом в крови, были выше перед рождением у извлеченных из плаценты детенышей песчанок, которые развивались между двумя самцами, по сравнению с теми, которые располагались между двумя самками. В дальнейшем, у первых соматические и поведенческие показатели также были более маскулинными. Если у матерей в период беременности был повышен уровень эстрадиола и снижен уровень тестостерона, то у их дочерей открытие вагинального отверстия происходило раньше (Clark et al., 1991, 1993). Clark et al. (1994), Clark, Galef (1990) на том же объекте обнаружили тенденцию к преобладанию развития самцов в правом роге матки и самок в левом роге. Эти различия зависели от яичников, оперативное удаление которых слева приводило к вынашиванию самками в матке большего числа самцов, чем после удаления правого яичника. У самок с измененным расположением яичников в левом роге матки было больше самцов, чем в правом роге. Различия в общем числе зародышей в каждом из рогов при этом отсутствовали. Таким образом, на монгольских песчанках отчасти подтвердилось предположение о функциональном подразделении сторон женской репродуктивной системы, выдвинутое еще Гиппократом, полагавшим, что справа вынашиваются мальчики, а слева – девочки.

У крыс одностороннее удаление рога матки и яичника справа и беременность в левом маточном роге сопровождалась тенденцией к декстрализации латерального поведенческого профиля, с побежками преимущественно в правую сторону. Наоборот, синистральная поведенческая латерализация была свойственна самкам крыс с беременностью в правом

маточном роге. Этому соответствовало увеличение НА ДА правом гипоталамусе и стриатуме (Орлов, Черноситов и др., 2003).

Условия развития являются существенным фактором в процесс формирования полушарной доминантности. Показательно в этом отношении смещение в сторону левшества под влиянием хронического стрессирования в раннем возрасте предпочтения в использовании конечности для доставания корма у крыс (Tang, Verstynen, 2002). В контрольных группах самцов крыс обычно преобладают правши, составляющие в отдельных популяциях около 70% от всей численности (Pence et al., 2002; Guven et al., 2003).

Половая асимметрия, наряду с популяционной, выявлена у многих видов позвоночных. Так, среди кошек было найдено больше правшей, причем коты оказывались чаще левшами (Tan, 1992). Возможно, такая разница определяется уровнем тестостерона, поскольку после его введения самкам-правшам они становились амбидекстрами, что свидетельствует о его тормозном влиянии на левое полушарие. У самцов тестостерон не менял предпочтения лап (Tan et al., 1991). Псы также пользовались чаще левой передней лапой для сбрасывания с носа прилепленной к нему бумажки, тогда как суки предпочитали делать это правой лапой (Wells, 2003; Quaranta et al., 2004).

Имеются сведения, что обезьяны проявляют определенную степень предпочтения одной руки для манипуляций с пищевыми объектами. Самки макак-резусов (*Macaca mulatta*), которые предпочитали брать пищевые объекты правой рукой, чаще левшей демонстрировали позы подчинения и являлись объектами агрессии со стороны других особей, что указывает на их низкоранговое положение в сообществе. Среди самцов преобладали противоположные соотношения (Westergaard et al., 2004). Восприятие видоспецифических звуковых сигналов и их хранение в памяти обеспечивается у приматов левым полушарием.

На монгольских песчанках показано, что в перинатальный период тестостерон оказывает организующее и, возможно, активирующее влияние на использование передних лап. При видоспецифической позе опоры на три конечности, самцы поднимают чаще вверх левую, а самки правую переднюю лапу. Взрослые, гонадэктомированные в раннем возрасте самцы принимают, как правило, свойственную в норме самкам позу, а гонадэктомированные самки используют свои конечности при стойках сходным образом с самцами. Гонадэктомия взрослых песчанок устраняла сексуальный диморфизм в использовании передних конечностей. В норме различия в использовании конечностей зависят, по мне-

нию этих авторов, от расположения эмбрионов внутри матки и от влияния тестостерона в период развития асимметрии. Введение тестостерона самцам песчанок в 4-дневном возрасте приводило к значительно меньшей частоте опоры на правую переднюю лапу при стойках на трех конечностях. Самки после инъекции тестостерона в первую неделю чаще использовали свою правую лапу для опоры.

Как правило, преимущественному использованию конечности с определенной стороны соответствует повышенная дофаминергическая активность в контралатеральном стриатуме. У самцов крыс количество ДА D2-рецепторов больше, как правило, в стриатуме левого полушария (Schneider et al., 1982), причем оно обратно пропорционально числу GABA A рецепторов (Herrera-Marschitz, Ungerschedt, 1987). Это может служить указанием на антагонистические отношения между ДА- и ГАМК-ергическими системами мозга.

Хомячки также проявляют латерализацию моторного поведения (Uziel et al., 1996, 1998). В первую неделю постнатальной жизни у хомячков наблюдалась тенденция к поворотам вправо. Такие повороты преобладали над левосторонним вращением в соотношении 3:1 до 10-дневного возраста, после чего асимметрия снижалась. Только часть животных – менее половины от исходного числа сохранила ее до полового созревания около 60 дня. Тем не менее, среди хомячков вправо поворачивалось в течение 5 минут после помещения в цилиндрическую арену почти вдвое больше животных, чем влево. Существенных различий по полу у хомячков при этом не было выявлено, тогда как у полевок в открытом поле самцы чаще вращались по часовой стрелке, чем самки. (Marczinski et al., 1998). Вероятно, это отражает асимметрию стриатальной ДА-системы, которая обеспечивает вращение в противоположную сторону по отношению к полушарию с более высокой концентрацией ДА.

Факторы, оказывающие долговременное влияние на направление вызываемого амфетамином вращения, действуют в течение ограниченного перинатального периода, что соответствует более высокому содержанию ДА в среднем мозге двухдневных крысят справа, чем слева. Степень поведенческой моторной латерализации в Т-образном лабиринте с преобладанием правосторонних поворотов была выше у новорожденных крысят, снижалась с 30 по 45 день жизни, после чего оставалась неизменной до начала полового созревания в 2-месячном возрасте (Afonso et al., 1991, 1993). Rodriguez et al. (1993) при изучении спонтанного позного предпочтения наблюдали левосторонние отклонения хвоста, при пра-

востороннем движении головы у новорожденных крысят, причем у самцов эта реакция была более латерализована, чем у самок. Авторы предположили, что пренатальный уровень гонадных стероидов может влиять на выраженность, но не на направление поворотов.

По другим наблюдениям (Rosen et al., 1980), преимущественное отклонение хвоста у крысят влево до недельного возраста коррелирует с преобладанием левостороннего вращения у взрослых крыс. После пренатального стресса у детенышей- самцов исчезает асимметрия, устанавливаемая по предпочтительному направлению отклонения хвоста в первые три дня после рождения, что может свидетельствовать об их демаскулинизации (Zimmerberg, Reuter, 1989).

Суточные ритмы спонтанной и амфетамин-индуцированной ротации, с максимумами в периоды повышенной двигательной активности в ночные часы, соответствуют периодичности высвобождения ДА в стриатуме. Содержание ДА в мозге самок меняется и по фазам оварийного цикла, с максимумом в диэструсе, когда двигательная активность несколько снижается (Бабичев и др., 1976).

У интактных самок доминирует контралатеральное вращение по отношению к стороне с большей плотностью ДА-терминалей в стриатуме, тогда как самцы нередко демонстрируют стремление поворачиваться в ипсилатеральном направлении (Shapiro et al., 1986).

Самки крыс, тестируемые в проэструсе и эструсе при тусклом освещении, проявляют меньшую тревожность при тестировании в приподнятом крестообразном лабиринте. По-видимому, эстрадиол усиливает возбужденность и одновременно снижает тревожность в ситуациях, которые воспринимаются, как относительно безопасные. При ярком освещении, громких звуках и действии других стрессирующих факторов повышенное возбуждение приводит к развитию страха (Mora et al., 1996; Morgan et al., 2004).

После повреждения ДА системы унилатеральным введением 6-гидроксидофамина (6-ODA) в черную субстанцию (SN) самки крыс в стадии эструса совершают больше амфетамин-индуцированных ротаций, чем в диэструсе или после овариэктомии. У гонадэктомированных крыс воздействие эстрогенов усиливало такие повороты (Becker, Beer, 1986), что может быть связано с их потенцирующим влиянием на высвобождение ДА в NS и с активацией постсинаптических ДА рецепторов. Наряду с этим, предварительное введение тестостерона, эстрадиола или ДНЭА оказывает нейропротекторный эффект, снижая вызываемое инъекцией в NS нейротоксинов (6-ODA, 3-нитропропионовой кислоты,

метил-4-фенилтетрагидропиридина (МРТР) повреждение ДА-ергических нейронов (Tomas-Camardiel et al., 2002). Воздействие высоких доз андрогенов приводит также к усилению ДА и 5-НТ-метаболизма в мозге самцов крыс (Thiblin et al., 1999). Таким образом, односторонний дефицит активности ДА-системы является причиной асимметрии движения и позы у животных, но симптомы могут варьировать от унilaterальной гипокинезии до непрерывного вращения, в зависимости от влияния стероидов.

По мнению Микляевой (Miklyeva et al., 1995), определенную роль в последствиях введения 6-ОДА может играть нарушение способности к поддержанию позы, локомоции и манипуляции с использованием контралатеральных конечностей, частично компенсируемое усиленным участием в движении ипсилатеральной стороны, как это имеет место в тесте Коллинза.

В случаях односторонней деструкции NS и медиальной части SN 6-ОДА (8-12 мкг в 5-10 мкл физраствора с 0,05% аскорбата) наблюдаются ипсиверсивные вращения, если интактная контралатеральная сторона активируется способствующим высвобождению ДА из нейронов психостимулятором амфетамином. Данная модель химической деструкции SN, воспроизводящая симптомы гемипаркинсонизма, имеет значение для разработки новых терапевтических приемов лечения нейродегенеративных заболеваний. Сначала после одностороннего повреждения SN или хвостатого ядра 6-ОДА возникают контраверсивные вращения, более интенсивные в случае деструкции со стороны, противоположной по отношению к исходному направлению ротаций. Через 2-3 дня, с развитием гиперчувствительности оставшихся ДА-рецепторов, начинают преобладать спонтанные и амфетамин-индуцированные ипсиверсивные вращения. Наоборот, повреждение латеральной части SN приводит к контраверсивному вращению. Выяснение складывающихся при этом отношений усложняется тем, что противоположные локомоторные асимметрии развиваются после избирательной деструкции латерального и медиального отделов компактной и ретикулярной частей SN (Franklin, Wolfe, 1987). Прямой агонист ДА-рецепторов апоморфин приводит к контраверсивным по отношению к стороне повреждения с помощью 6-ОДА ротациям в продолжении нескольких недель.

Потенцируемые амфетамином ротации усиливались скополамином и подавлялись пилокарпином, что свидетельствует об определенной роли холинергической системы в их генезе (Glick, Cox, 1978; Jerussi, Glick, 1976). Подтверждением этому является и развитие ипсилатеральных ро-

таций у крыс с электролитическим повреждением SN после системного введения атропина и ареколина (Iwamoto et al., 1976).

По нашим данным, крысы, удерживаемые на шнурке за основание хвоста с приподнятой под углом около 45 градусов задней частью тела (body swing test) совершали хаотичные движения на передних конечностях. При тестировании через неделю после унилатеральных повреждений DA системы введением 6-ODA у них достоверно преобладали ипсилатеральные ротации. Отсюда можно заключить, что проявления NS латерализации возможны и без применения психостимуляторов, о чем свидетельствуют также результаты других авторов (Baluchnejadmojarad, Roghani, 2002, 2004; Borlongan et al., 1995).

После односторонней химической деструкции DA системы с помощью 6-ODA у самцов крыс аудиогенно-индуцированное бегство характеризовалось снижением предпочтения ипсилатеральных поворотов (Garcia-Cairasco, Trivino-Santos, 1989; Garcia-Cairasco, Sabbatini, 1983). В целом, интенсивность и направленность побегов аудиогенно чувствительных крыс при включении звонка усиливались после электролитической коагуляции ретикулярной части SN (Yamamoto et al., 1982). Можно думать, что это связано с гиперчувствительностью сохранившихся после повреждения эфферентов компактной части SN или с тормозной ролью ретикулярной части SN в механизмах аудиогенного припадка.

Унилатеральное интранигральное введение каиновой кислоты приводило к начальному контралатеральному вращению, которое предотвращалось предварительной инъекцией 6-ODA, что указывает на начальную активацию NS пути после повреждения. Последующее хроническое контралатеральное вращение, вероятно, не зависит от SN DA системы и может быть связано с разрушением ретикулярной части черной субстанции, отличающейся по своим связям, медиации и функциональному значению. Воздействие амфетамина и апоморфина изменяло это контралатеральное вращение на ипсилатеральное, тогда как неспецифический антагонист DA галоперидол потенцировал контралатеральное вращение (Olianas et al., 1978).

После билатеральных повреждений ML DA системы страдала химически индуцированная двигательная активность, отсутствовали позная асимметрия и вращения (Rusock, Marsden, 1978). Определение концентрации DA в тегментуме, стриатуме и прилежащем ядре, относящихся к ML образованиям и участвующих в интеграции механизмов регуляции двигательной активности и внутреннего вознаграждения, не выявило различий между правой и левой сторонами, тогда как в гиппокампе она

была выше с ипсилатеральной к направлению вращения стороны (Palarea et al., 1987). При выработанном навыке вращения крыс в условно-рефлекторной ситуации с пищевым подкреплением отмечалось усиление высвобождения ДА в контралатеральном к направлению перемещения стриатуме (Iwamoto et al., 1978).

Значение эфферентов базальных ядер к сенсомоторной коре и ее роль в контроле латерализованных форм движений подтверждается сменой направления спонтанного вращения на противоположное после декорткации со стороны введения 6-ODA (Crossman et al., 1977). Гемидекортицированные крысы вращались ипсилатерально после введения амфетамина, что коррелировало с увеличением высвобождения в стриатуме с той же стороны метаболита серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ) гидроксииндолуксусной кислоты (5-IAA). Это показывает, что острая поведенческая асимметрия после унилатеральной декорткации связана с изменениями как в ДА, так и в 5-НТ системах (Castaneda et al., 1992). Отмечено также, что унилатеральное разрушение коры слева вело у самцов крыс к преобладанию перемещений в лабиринте влево, тогда как правостороннее удаление не вызывало такого эффекта (LaHosta et al., 1988). Вместе с тем, электрокоагуляция или аспирация сенсомоторной коры самцов крыс справа вела к снижению частоты остановок, замираний с соответствующим повышением числа пересеченных квадратов в тесте открытого поля, тогда как левосторонние разрушения не приводили к такому эффекту (Robinson, 1985; Robinson, Justice, 1986). С этим сопоставимы данные о том, что при относительно повышенном уровне метаболизма ДА справа они проявляют большую активность и меньшую тревожность в открытом поле, а также осуществляют тигмотаксис и осязательное сканирование объектов преимущественно правой стороной тела (Thiel, Schwarting, 2001; Schwarting et al., 1987, 2005).

В электрифицированном Т-образном лабиринте было обнаружено 5-кратное превышение левосторонних поворотов у самцов крыс над правосторонними (Castellano et al., 1987). Это согласуется с данными о том, что после стресса, вызываемого неизбежными ударами тока в челночной камере, у одних самцов крыс усиливалось исходное левостороннее предпочтение, тогда как у других наблюдалась смена первоначального правостороннего направления ротаций на левостороннее. У самок в аналогичных случаях происходили противоположные изменения, что может рассматриваться как следствие влияния стресса на дивергентную по полу асимметрию ДА системы (Carlson et al., 1987).

Степень дирекциональности, как и уровни включенных в ее регуляцию медиаторов и гормонов, меняется с возрастом. Тем не менее, вряд ли можно без дополнительной проверки согласиться с утверждением (Обухова и др., 1997; Соловьева, Обухова, 2001), что у крыс и мышей предпочтение правого плеча в Т-образном лабиринте проявляется только в определенный период жизни, а именно, в 1-1,5 года. Этому противоречат как собственные, так и приведенные выше результаты других авторов.

Основные задачи, объекты, методы поведенческих исследований на грызунах и их обоснование

Полученные до настоящего времени с использованием различных методических приемов экспериментальные доказательства врожденной и экспериментально вызванной пространственно-моторной асимметрии у крыс недостаточно убедительны из-за наличия ряда дополнительных факторов, осложняющих интерпретацию. Направление асимметрии могло изменяться в ходе опытов и не совпадать у одного и того же животного при применении разных поведенческих тестов. Поэтому представлялось перспективным и актуальным сопоставление показателей генетически и гормонально-обусловленной асимметрии пространственно-моторного поведения при настораживании, тревоге, страхе и панических состояниях. В задачу настоящего исследования входило выяснение динамики формирования и возможных изменений моторных асимметрий у взрослых крыс и крысят разного пола при пре- и постнатальном воздействии мужских и женских стероидных гормонов, влияющих на формирование полового диморфизма мозга в чувствительный период, начинающийся с поздней стадии беременности и заканчивающийся в раннем возрасте. При этом необходимо учитывать, что структурные и функциональные проявления сексуальной дифференцировки мозга определяются соотношениями между распределением и концентрацией стероидов и их рецепторов.

Исходя из этого, производили инъекции тестостерона или эстрадиола части детенышей каждого выводка в первую или вторую недели жизни через день с тем, чтобы при последующем периодическом тестировании крысят до двухмесячного возраста определить динамику индуцированных аудиогенным стрессом моторных асимметрий в норме и после гормональных воздействий.

Проведенные исследования позволили обнаружить относительное постоянство и воспроизводимость при аудиогенном стрессировании индивидуальных и групповых моторных асимметрий при начальном рефлекторном вздрагивании, последующем испуге и паническом страхе, приводящем к безудержному бегу, который завершается зачастую падением с клоническими и затем тоническими судорогами, ригидностью и каталепсией.

При постановке конкретных задач и выборе методических приемов для их решения авторы исходили из предположения, что принятие определенных поз, изменение относительного положения частей тела и повороты при настораживании, тревожности и ориентировочных реакциях можно рассматривать в качестве показателей структурно-функциональной и нейрохимической асимметрии, преимущественно в дофаминергической (ДА) нигростриатной (NS) системе. Она получает афференты от кохлеарных, колликулярных и вестибулярных ядер и отдает эфференты через тегментальные, педункулопонтинные и каудальные ретикулярные ядра на мотонейроны продолговатого и спинного мозга.

Для выяснения принципов ее нейронной организации на начальном этапе широко использовалась достаточно искусственная и потому утратившая в последние годы свое значение поведенческая модель вызванного микроинъекциями нейротоксинов в NS или спонтанного одностороннего вращения (circling, turning, spinning, body rotation). Частично перекрывающаяся с ней вторая, мезокортиколимбическая ДА система (ML) в большей степени включена в специализированные двигательные проявления эмоционального реагирования на внешнюю стимуляцию, типа аудиогенного вздрагивания (startle reaction, SR), безудержного бега (wild running, WR), судорожных припадков (convulsive seizures), нападения-избегания (attack-avoidance), или приближения-удаления (approach-withdrawal).

Возможность систематического исследования этих поведенческих показателей при комплексной оценке нейрофизиологических и вегетативных параметров открывает использование модифицированной процедуры тестирования животных после унилатеральных внутримозговых или системных инъекций агонистов, блокаторов ДА и других рецепторов, а также некоторых гормональных и судорожных препаратов.

Предварительные результаты проведенных экспериментов показали, что в развивающемся фемининном мозге обе ДА системы обладают высокой чувствительностью к эстрогенам, которые оказывают, в основном,

стимулирующие влияние на лимбические и экстрапирамидные структуры. На нейроны миндалины, гиппокампа, прилежащего ядра, перегородки и переднего гипоталамуса они действуют как через ДА-ергические проекции, так и непосредственно. По-видимому, они не только усиливают позно-моторные и эмоциональные реакции, но и снижают проявления депрессии и улучшают когнитивные способности в поздние возрастные периоды. Эти эффекты эстрадиола на развивающийся мозг могут быть обусловлены тем, что он вызывает рост дендритных шипиков и синаптических связей и способствует развитию левого полушария у самок.

В отличие от этого, андрогены несколько усиливают тормозные процессы в ДА системе мозга и проявления асимметрии. Влияние высоких перинатальных уровней тестостерона приводит к редукции аксонных терминалей и уменьшению толщины коры левого полушария у обычных лабораторных объектов-крыс. С этим могут быть связаны, по нашим данным, ускоренное начало функционирования правых глаз и ушей и опережение включения в функциональную активность правого полушария при развитии судорог, а также большая толщина коры правого полушария у самцов.

Экстремальные состояния, в том числе стресс, тревога, испуг, страх, паника сопровождаются асимметричной активацией нейронов голубоватого места, прилежащего ядра, концевой пластинки, перегородки, амигдалы, гиппокампа, базомедиальной коры и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы.

В процессы формирования асимметрии при маскулинизации или феминизации мозга с участием тестостерона, эстрадиола, их предшественников и метаболитов, наряду с ДА, вовлекаются и другие возбуждающие и тормозные нейромедиаторные системы, прежде всего, глутаматергическая, ГАВА, 5-НТ и НА. Андрогены, эстрогены и прогестины, благодаря способности взаимодействовать с ГАВАА, NMDA, D3 и другими мембранными, цитоплазматическими и ядерными рецепторами, существенно влияют на функциональную активность нервных центров, включенных в регуляторные механизмы поведения.

В экспериментальных условиях в качестве первичного показателя страха используется акустическая старт-реакция вздрагивания в ответ на щелчки или короткие тональные послышки. Более длительное восприятие реальной опасности может приводить к замиранию, затаиванию, тонической иммобильности или к паническому бегству и даже к судорожным припадкам. Последние развиваются при включении звонка у 5-20 %

обычных и 90-100% селектированных в ряду поколений на предрасположенность к аудиогенной эпилепсии линий крыс (Крушинского-Молодкиной, КМ, Вистар (WAR), genetically epilepsy-prone rats, GEPR), мышей (DBA2/J) и песчанок (*Meriones unguiculatus*, MU). Практически у всех остальных лабораторных животных они также могут быть вызваны после введения психостимуляторов, анксиогенных или эпилептогенных препаратов в субсудорожных дозах. Облегчение судорожной готовности у 1- месячных крысят отмечается после однократного праймирования звуком звонка (10 мин, 115 дБ) в 2-недельном возрасте. В состоянии судорожной готовности отражается повышенная возбудимость мозговых структур и ослабление тормозных механизмов, как на синаптическом, так и на системном уровнях. На этом фоне стрессовые раздражители способны провоцировать генерализованные панические и эпилептиформные пароксизмы.

В реализации обусловленных страхом защитных реакций принимают участие стволовые структуры, прежде всего, ретикулярное ядро моста, получающее модулирующие влияния от центрального ядра миндалины, в которое приходят афференты от латерального и медиального амигдалярных ядер.

Потенциальная, неконкретная опасность или ее предчувствие ведет к возникновению тревожности или развитию депрессии при активации амигдалы и ее продолжения-ядра ложа концевой полоски, от которого идут связи к переднему гипоталамусу и тегментуму.

Функциональную асимметрию мозга удастся обнаружить на различных моделях ориентировочных реакций, тревоги, страха и аудиогенных судорог.

При этом для тестирования ориентировочно-исследовательского поведения и тревожности у грызунов используется обычный набор устройств, включающий открытое поле, норковую камеру, приподнятый крестообразный лабиринт, камеру Порсолта, черно-белую камеру и другие. Дополнительно, применение компьютеризованного видеоустройства расширяет возможности регистрации параметров поведения и позволяет отказаться от достаточно громоздкой и ограничивающей движения стандартной конструкции (Startle) с пьезоэлементами для измерения интенсивности испуга и от ротометров для записи вращений.

На аудиогенно-чувствительных грызунах с целью выяснения функциональной роли межполушарных отношений в проявлениях тревоги и страха сравнивались реакции на стрессирующие звуковые воздействия в норме, после аудиогенного киндлинга, унилатеральной корковой рас-

пространяющейся депрессии (РД), моноаурального снижения слуховой чувствительности, локального повреждения отдельных участков мозга путем электрокоагуляции или микроинъекции нейротоксинов. Изменения гормонального статуса достигались гонадэктомией, введением синтетических аналогов половых гормонов (прогестерона, эстрадиола, тестостерона), их предшественников и метаболитов (аллопрегнанолона, дигидротестостерона, дегидроэпиандростерона) и антагонистов (кломифена, тамоксифена, флутамида и др.). В качестве психостимуляторов использовали кофеин, апоморфин, амфетамин, силденафил. Для повышения возбудимости применяли также введение в субконвульсивных дозах эпилептогенов-пентилентетразола, кордиамина, стрихнина, бидукуллина, 4-аминопиридина.

В качестве основных объектов исследования были использованы отобранные предварительно, путем трехкратного еженедельного тестирования по признаку аудиогенной чувствительности, крысы-самцы и самки из разводимых в виварии Биологического факультета МГУ субпопуляций линии КМ (n=216), Wag/Rij(W/R, n=39) и Wistar(W, n=276). Для изучения процессов морфофизиологического и поведенческого созревания использовались, кроме того, мыши (DBA/2J), монгольские песчанки (*Meriones unguiculatus*, MU) и некоторые представители других видов млекопитающих, птиц и холоднокровных животных.

Матерей с выводком и взрослых грызунов содержали по отдельности, в групповых клетках из пластика, при свободном доступе к воде и корму, в соответствии в общепринятыми правилами. Поочередное поведенческое тестирование их в стандартных пластиковых установках открытого поля, приподнятого крестообразного лабиринта, Порсолта и Морриса проводили во второй половине дня (с 17 до 21 часа). Животных помещали для предварительного измерения параметров активности в течение 3 мин поочередно в центральную часть пластиковой арены круглого открытого поля диаметром 1,5, 2 или 3 м, с высотой стенок 90 см. Помимо визуального контроля двигательных актов, периодически осуществляли фоторегистрацию, с использованием цифровой камеры Canon digital IXUS 750, аудио- и видеозапись с помощью подвешенных над центром установки микрофона и видеокамеры, соединенных с видеоманитофоном и компьютерным устройством VideoMot2, Germany. Измеряли латентность, длительность, скорость, направление, длительность, число эпизодов перемещений, кривизну траектории Острый акустический стресс и аудиогенный киндлинг достигались включением закрепленного рядом с видео и фотокамерами школьного электри-

ческого звонка, генерирующего звуковые сигналы в широком диапазоне частот, с максимумом в области 12-15 кгц, интенсивностью до 115 дБ, длительностью от 1 до 90 сек, с любыми интервалами, однократно или сериями, в соответствии в устанавливаемой на автоматическом таймерном устройстве программой. Стимуляцию начинали при нахождении животного в центральном круге и прерывали, когда развивались начальные (1 и 2) стадии припадка. Большинство животных подвергалось повторному озвучиванию еженедельно или ежедневно при аудиогенном киндлинге. По завершении предварительной серии опытов на интактных животных их ушные отверстия закрывали тампонами с глицерином для моноаурального ограничения звуковосприятия. Другая группа крыс была подвергнута операции трепанации черепа под слабым нембуталовым наркозом, после чего трепанационное отверстие закрывали. На следующий день их вновь подвергали тестированию после наложения на поверхность твердой мозговой оболочки кусочков фильтровальной бумаги, смоченной 25% раствором КСІ для вызова РД. Введение препаратов с помощью микрошприцев или электродов для электрокоагуляции мозговых структур осуществляли по стереотаксическим координатам атласа мозга крыс (Paxinos, Watson, 1986). Для обработки полученных результатов пользовались компьютерными программами Statistica, Conan, VideoMot. Вычисляли среднее значение, ошибку средней, достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента. Направление и степень асимметрии оценивали по коэффициенту (k), полученному делением разности право- и левосторонних ротаций на их сумму, с положительными или отрицательными значениями при выборе направления, соответственно, вправо или влево.

Результаты собственных исследований функциональной асимметрии мозга грызунов и их обсуждение

При начале проведения процедуры тестирования в открытом поле отмечались характерные для аудиогенно-чувствительных грызунов, в особенности крыс линии КМ, большие латентности выхода из центра и малое число перемещений, грумингов, стоек, обнюхиваний, остановок при повышенном количестве болюсов и уринаций.

По мере повторения ежедневных звуковых воздействий эти дефекты поведения, свидетельствующие о повышенной тревожности и депрессивности, усиливались до полной неподвижности в течение двух минут

нахождения в центре арены, без выраженных половых отличий. В целом, показатели пересечений радиальных и концентрических линий во второй половине серии из 20 тестирований были наибольшими у W (18,6), меньшими у W/R (14,2) и минимальными у КМ (9,1). Количество вертикальных стоек, соответственно, составляло 5,3, 3,4 и 2,8, число грумингов 5,6, 2,7 и 3,1.

При этом не было выявлено достоверных межполовых различий по этим показателям, хотя у самок проявлялась тенденция к более быстрым и выраженным изменениям поведения. Никаких признаков предпочтения направления движений или ориентации животных в данном тесте не было обнаружено.

Реакция испуга при кратковременном воздействии сильного звука проявлялась в форме быстрого вздрагивания с последующим настораживанием и при переходе тревоги в страх неожиданно начиналось безудержное бегство, зачастую с ускорением и высокими прыжками. Начальный вектор индуцированного острым стрессом бега сохранял постоянство у большинства животных в ходе серии испытаний и воспроизводился в каждой возрастной и половой группе (Рис. 8.1)

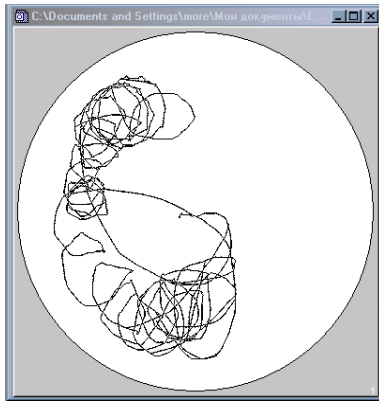


Рис. 8.1. Траектория движения самца крысы после включения звонка из центра круглого открытого поля вправо с малым диаметром бега.

При продолжительности стимуляции от 1 до 15 сек быстрый бег по кругу или по спирали (1 стадия припадка) у КМ с латентность 1,4-5,1 сек, сменялся галопом с последующим падением на живот через 9,8±2,3 сек (2 стадия) и затем на бок с появлением клонических ритмических сокращений мускулатуры (3 стадия), переходящих в гипертонус разгибателей шеи, спины и задних конечностей (4 стадия). При правостороннем беге общее число падений на правый бок во всех группах превыша-

ло левосторонние опрокидывания ($\kappa=+0,31$). Кроме того, в завершающей фазе тонико-клонических судорог отмечалось подергивание левого уха, отведение головы и хвоста вправо, более выраженные сокращения левых конечностей. Наиболее четкими эти реакции были при беге по часовой стрелке у самцов, тогда как бег в противоположную сторону, более характерный для самок, примерно вдвое чаще завершался падениями на левый бок ($\kappa=-0,31$) и затем подергиванием правого уха, вибрисс и правых конечностей с отклонением головы и хвоста влево. У самцов всех групп в среднем при 10-кратном тестировании направления ротации распределялись таким образом, что коэффициент асимметрии находился в пределах от 0,96 для МУ до 0,73 для КМ и 0,67 для W/R. Аудиогенная чувствительность крыс линии W и беспородных белых крыс проявлялась непостоянно с большой латентностью и, как правило, в виде двухволнового приступа бега, который только в 10-15% случаев переходил в клонические судороги через 25-50 сек после включения звонка. Тяжесть припадка в среднем составляла 3,8 у КМ, 1,2 у W/R и 0,9 у W (Рис.8.2-4).



Рис. 8.2. Поворот головы самца влево при включении ориентировочной реакции на включение звонка.



Рис.8.3. Начало правостороннего бега крысы при аудиогенном припадке.

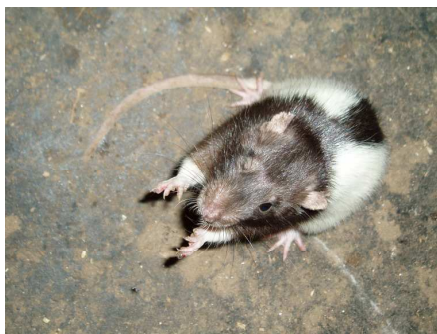


Рис.8.4. Асимметрия положения крысы в позе «кенгуру».

Звуковая стимуляция животных, которые реагировали без тонической фазы, вызывала длительное возбуждение с усилением двигательных реакций не только на звонок, но также на щелчки, тоны, зрительные, тактильные и вибрационные сигналы. На такие стимулы они могли за 10-20 мин совершать до сотни коротких пробежек в предпочтительном направлении без адаптации, но судороги при этом не развивались (Рис. 8.4-8).

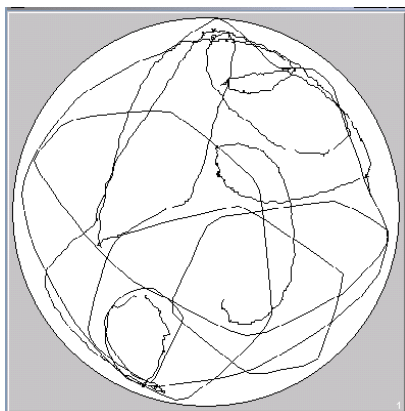


Рис. 8.5. Правостороннее направление бега крысы КМ в открытом поле при аудиогенном стрессе. Параметры средней скорости (spd), кривизны траектории (tor), направления вращения (cvl – влево, cvr – вправо) видны в таблице данных снизу.

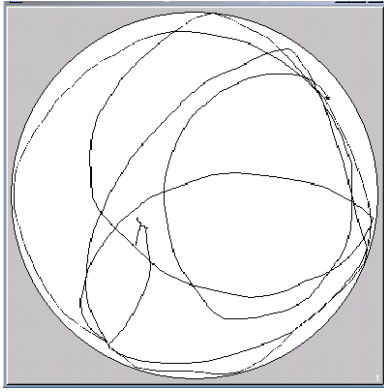


Рис. 8.6. Правостороннее направление бега самца крысы с малым углом вращения, вызванное звуковой стимуляцией.

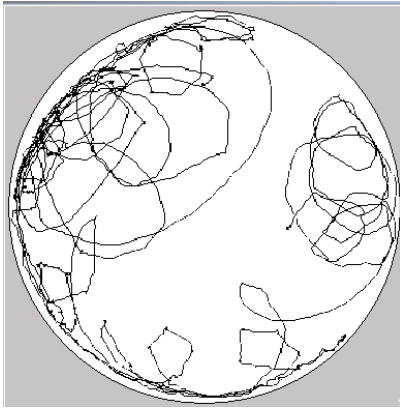


Рис. 8.7. Трек движения крысы со сменой направления.

При этом острые стрессовые, аффективные состояния и активное защитное поведение в большинстве случаев сопровождались проявлениями быстрой активации симпато-адреналовой и, позднее, кортизоловой систем. При беге и судорогах наблюдались кардиоваскулярные реакции (повышение кровяного давления на 15-25мм рт.ст., увеличение частоты сердечных сокращений на 20-60 уд./с), слезотечение, дефекация, уринация, саливация, пилоэрекция, экзофтальм, расширение зрачков. У молодых (2-3 месячных), наиболее возбудимых животных сразу после судорог отмечались кровянистые выделения из глаз и ноздрей, как правило, с контралатеральной к направлению бега стороны. У самок могли быть такие же выделения из вагины, а у самцов тонические гиперкинезы сопровождались эрекцией и эякуляцией.

С возрастом чувствительность к звуковому воздействию у КМ усиливалась с 18-21 дня жизни, когда проявлялась только первая стадия реакции (бег) до периода полового созревания, когда достигалась 4 стадия (тонические судороги). У W/R она обнаруживалась позднее (с месячного возраста), примерно у половины животных (46%). Среди W и беспородных белых крыс ее проявляли 10-25% особей. Мыши линии DBA/2J давали судорожные реакции, в основном, в возрасте от 20 до 50 дней. Реакции песчанок в такой форме обычно вызывались повторными звуковыми воздействиями с короткими интервалами.

После аудиогенного киндлинга КМ, с характерным увеличением латентностей и появлением миоклонусов, отмечалась высокая воспроизводимость результатов с одинаковым предпочтением той же стороны в 92% проб. Соотношение право и левосторонних побегов в группах самцов составляло от 3:1 до 9:1. После унилатеральной аппликации КС1 на теменно-затылочно-височные области правого полушария почти все побегки осуществлялись в левую сторону. РД тех же областей левого полушария приводила к достоверному преобладанию поворотов в противоположную сторону.

Повторная стимуляция приводила к усилению настороженности и тревожности при помещении животного в центр открытого поля, с отклонением головы на 10-25 градусов у самцов влево и у самок вправо, при резком ограничении ориентировочно-исследовательской активности. Для аудиогенного киндлинга с ежедневной стимуляцией характерно увеличение латентностей до 6-15 сек и появление миоклонических гиперкинезов на 35-75 секундах после включения звонка. При этом отмечалось повышение воспроизводимости результатов по направлению и числу право- и левосторонних ротаций, которое для самок КМ распределялось в соотношении от 1:2 до 1:6 в разных группах.

Крысята КМ разного пола распределялись по предпочтительным направлениям движения таким же образом, при существенном (в 2-3 раза) возрастании индекса латерализации до 2-мес. возраста.

Инъекции тестостеронпропионата (Sigma) в дозе 1 мг на кг внутримышечно не приводили к изменению интенсивности и направленности реакций на звук, при незначительном уменьшении латентных периодов. Достоверное усиление возбудимости с усилением судорожных реакций было отмечено только при серийных воздействиях звуком с интервалами от 30 мин до 12 час. Воздействие тестостерона в пренатальный и постнатальный периоды (до 2-недельного возраста, через день) приводило к тому, что самцы и самки при еженедельном тестировании, начиная с

20-25 дня жизни до 2-месячного возраста достоверно ($P < 0,01$) избирали правостороннее направление локомоции (рис. 8.2. А, Б). После инъекций тестостерона крысам в первую или вторую недели было отмечено переходящее изменение преимущественного направления движения самок на правостороннее в период с 2 до 3-5 недель. После воздействия эстрадиолбензоата в неонатальный период у большей части крысят были отмечены стойкие противоположные изменения направления бега.

После унилатеральной аппликации 1М КС1 на предварительно обнаженную поверхность левого полушария взрослых крыс КМ побежки осуществлялись, как правило, в правую сторону (рис. 8.1 Ж, З). РД правой коры приводила к достоверному преобладанию поворотов влево в 96,8% случаев. После окклюзии наружного слухового прохода слева направление бега у самцов КМ в целом менялось на противоположное, а закрывание правого уха только усиливало исходный вектор направленности. Таким образом, одностороннее ограничение звуковосприятия приводило к вращению в ипсилатеральную сторону.

При озвучивании тональными посылками отмечено существенное снижение интенсивности и возрастание латентности всех фаз реакции с наибольшей выраженностью эффектов в частотном диапазоне 9-12 кГц. У крыс КМ на тон 10 кГц бег начинался через 11,4-16,8 сек, тогда как при включении тона 15 кГц в большинстве случаев отмечалось лишь вздрагивание, отряхивание, жевание, груминг. При 20 кГц и более локомоторные проявления обычно отсутствовали, а на звук с частотой 5-8 кГц и ниже, как правило, возникали движения ориентировочного типа. Таким образом, в данной работе не подтвердились предположения некоторых авторов о преобладании судорожных проявлений при предъявлении ультразвуковых сигналов.

После внутримозговых инъекций 6-ОДА в область черной субстанции и медиального пучка переднего мозга или непосредственно в стриатум в дозе 8 мкг в первые 2-3 дня животные проявляли стремление к спонтанному ипсилатеральному вращению, но в дальнейшем начинали преобладать повороты в контралатеральную сторону.

Эксперименты с регистрацией ЭЭГ симметричных областей правой и левой коры у крыс линий КМ и ВР во всех рассмотренных случаях позволили обнаружить достоверные межполушарные различия по частотно-временным и амплитудным параметрам фоновой и судорожной активности. При анализе ЭЭГ у КМ отмечалась нестабильность ритмов, в которых отсутствовали спонтанные эпилептиформные разряды, но в большей мере, чем у В, были представлены медленноволновые ритмы.

При включении звонка ВП и депрессия фоновой активности у самцов КМ были более выражены в правом полушарии, в котором раньше появлялись и высокоамплитудные острые пики с началом реакции бегства. Затем от коры обоих полушарий отводились множественные позитивно-негативные разряды, синхронизированные с клонико-тоническими судорогами. Тоническая стадия припадка приводила к сглаживанию волн ЭЭГ, которые начинали постепенно восстанавливаться через 1-2 мин.

После ежедневно провоцируемых припадков в коре увеличивалась представленность, продолжительность и амплитуда серий спайков, синхронных с миоклоническими сокращениями сначала шейных, ушных, носовых мышц, затем мускулатуры туловища, передних и задних конечностей и, наконец, хвоста. На стадии каталепсии постепенно появлялись низкоамплитудные регулярные колебания с частотой 6-9 и затем 9-12 гц. В интериктальные периоды отмечено регулярное появление низкоамплитудных медленных волн с частотой 6-9 гц и одиночных пароксизмальных разрядов. В течение каждого периода регистрировалась асинхронность возникновения и неодинаковая выраженность колебаний ЭЭГ при одновременном отведении от обоих полушарий.

Для ЭЭГ крыс W/R характерно стабильное проявление пик-волновой активности с частотой 7-9 гц в виде серий из 5-20 разрядов, по 10-15 эпизодов ежедневно. Степень выраженности таких абсансных разрядов оказывается различной в правом и левом полушариях у разнополых особей и подвержена колебаниям в связи с возрастом, периодом суток и эстральным циклом у самок. После введения синтетического аналога пинеального гормона мелатонина (50 мг/кг и/п) абсансные судорожные разряды и аудиогенные конвульсии не возникали в течение 1,5-3 часов.

В целом, приведенные результаты свидетельствуют о выраженной функциональной межполушарной асимметрии мозга у подверженных аудиогенному стрессу и эпилептиформным припадкам самцов исследуемых грызунов. Она обуславливает преимущественно левостороннее отклонение головы при развитии тревожности и правостороннее направление бега в открытом поле при усилении страха. После этого следует фаза ригидности и конвульсий с падением, в большинстве случаев, сначала на живот и затем на правый бок. Поскольку эти данные характерны для представителей различных видов и линий, следует полагать, что данный признак является, по крайней мере, специфическим для грызунов. По-видимому, вследствие перекреста основных сенсорных и моторных путей воспринимаемые левым ухом сигналы в большей степени адресуются в правое полушарие, доминирование которого обеспечивает

поворот животного направо, в результате усиления активности конечностей с левой стороны. Левосторонние ротации, как показали наши результаты, обусловлены активацией левого полушария и, соответственно, правых конечностей. Выявленное преобладание правосторонних побегов, как и более частый выбор правой стороны в Т-образном лабиринте (Рис. 8.8), открытом поле (Рис. 8.5-8) и ротометре, коррелирует с большей толщиной и массой коры правого полушария, что может способствовать интеграции сенсомоторных и мотивационных сигналов. Исходя из этого, можно объяснить существенное различие между нашими результатами и полученными при выработке двигательных навыков в характере и степени проявлений латеральной специализации мозга.

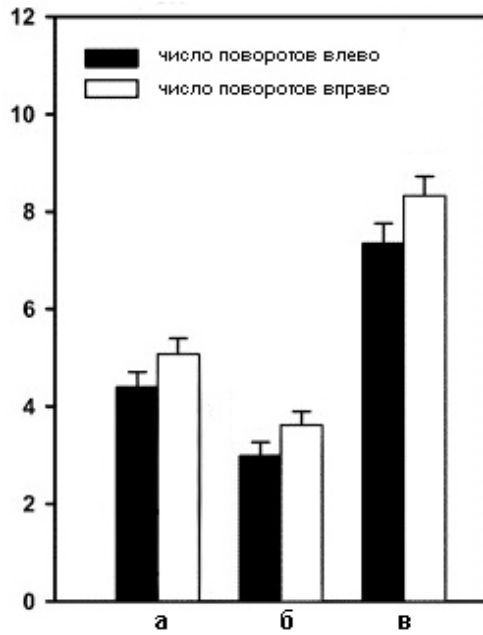


Рис. 8.8. Среднее число поворотов влево и вправо у самцов КМ (n=10) в закрытых (а) и открытых (б) рукавах приподнятого крестообразного лабиринта и суммарное значение (в) при 10-минутном тестировании.

Выраженная асимметрия направления побегов при стрессирующей стимуляции у самцов проявлялась со времени прозревания. У самок в первый месяц жизни выявлено превышение направления бега влево. У взрослых животных также обнаружено достоверное различие между

самцами и самками по количеству левых и правых поворотов. При этом отдельные особи при последовательных пробах сохраняли направление предпочтения. В конце серий регулярное предпочтение направления проявлялось практически у всех особей в каждой группе.

Результаты тестирования монгольских песчанок также указывают на преобладание у самцов правосторонних (96%) и у самок левосторонних (78%) поворотов. У самцов и самок мышей ДВА2 соответствующие показатели направленности (74 и 63%) также достоверно различались ($P < 0,05$).

Выявленные межполовые различия в степени вовлечения правого и левого полушария в контроль реакции на стрессирующее воздействие может быть связан с неодинаковым уровнем медиаторного обмена. В целом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о генетически обусловленном доминировании правополушарной активности у самцов и левополушарной активности у самок крыс, мышей и песчанок в процессе формирования реакции на стрессирующие воздействия.

Структурные и функциональные различия при сексуальной дифференцировке мозга, по-видимому, определяются соотношением концентраций стероидов и их мембранных и внутриклеточных рецепторов.

Критическим для становления межполушарных асимметрий может быть поступление через плаценту андрогенов и эстрогенов в пренатальную фазу развития. В условиях эксперимента введение тестостерона и эстрадиола крысятам в первые дни после рождения также оказывало существенное влияние на асимметрию мозга. Результаты собственных исследований асимметрии выбора направления безудержного бега у аудиогенно-чувствительных крыс, мышей и песчанок позволили заключить, что правое полушарие у самцов доминирует в контроле вращения вправо. Можно предполагать, что преимущественно правосторонние перемещения самцов в подобных случаях связаны с влиянием острых стрессовых ситуаций, ведущих к возрастанию функциональной активности лимбических образований с соответствующей стороны.

У новорожденных и взрослых самок крыс также отмечалось преобладание спонтанных и индуцированных введением амфетамина правосторонних ротаций, однако, по-видимому, это имело место при отсутствии сильных, пространственно локализованных стрессирующих факторов, при общем тревожном состоянии подопытных животных.

Таким образом, асимметрия функциональной специализации полушарий проявляется у самцов в правостороннем доминировании при негативных эмоциональных и панических реакциях, тогда как тревож-

ность, ориентировочно-исследовательское поведение и эмоционально-положительные формы поведения могут контролироваться из противоположного полушария. В общем, у самок обнаруживаются зеркально-симметричные, по отношению к наблюдаемым у самцов, межполушарные отношения при изученных формах поведения.

Половой диморфизм асимметрии и асинхронности раскрытия глаз и наружных слуховых проходов у незрелорождающихся млекопитающих

Асинхронность и асимметрию раскрытия глаз и слуховых проходов можно проследить у самцов и самок ряда представителей незрелорождающихся домашних и лабораторных животных, как было показано нами ранее на примере некоторых грызунов (Моренков, 2004; Моренков, Петрова, 2003). Эти явления могут иметь определенное прогностическое значение в плане определения половых, видовых и популяционных или индивидуальных различий в темпах созревания функциональных систем и латерализации мозга, в сенсорном и моторном предпочтении, а также однополушарном запечатлении впервые воспринимаемых стимулов.

По современным представлениям, в ходе эволюции, по крайней мере, у домлекопитающих позвоночных, сформировался механизм преимущественной передачи сигналов с левого глаза для их обработки в правом полушарии при страхе и избегании опасных объектов или хищников, в то время как правый глаз (и левое полушарие) более необходимы для визуального контроля реакций слежения, приближения, нападения, пищедобывательного и агрессивного поведения (Vallortigara et al., 2005; Halpern et al., 2005). Соответственно, левое ухо используется, в основном, для восприятия акустических сигналов от источников потенциальной опасности, тогда как информация с правого уха приобретает, обычно, большее семантическое, коммуникативное значение.

Однако, указанные проблемы не привлекли еще должного внимания исследователей и не стали предметом специального изучения на незрелорождающихся млекопитающих. Единичные сообщения по этим вопросам не получили теоретического обоснования и объяснения. Так, согласно этологическим наблюдениям (Bateson, 2004), котята открывают глаза раньше, если находятся постоянно в темноте, выращиваются в обогащенной среде или выкармливаются молодыми кошками. Имеются

также более ранние сообщения (Smart et al., 1986, 1990), о том, что искусственно вскармливаемые и подвергающиеся различным воздействиям крысята открывают сначала левый глаз и происходит это раньше, чем при обычных условиях.

Известно, что экспрессия NMDA глутаматных (Ramoа et al., 1997) и ГАВАА (Heinen et al., 2004) рецепторов и, соответственно, возбуждающих и тормозных синапсов в зрительных центрах мозга зависит от раннего зрительного опыта, который может инициироваться световой стимуляцией до естественного прозревания (Akerman et al., 2002).

Имеющиеся к настоящему времени сведения об ускорении или задержке открывания глаз и ушей у экспериментальных животных под влиянием нейротоксинов и других биологически активных соединений, пре- или постнатального стрессирования и условий выращивания не поддаются прямой интерпретации, ввиду больших вариаций в интенсивности и сроках применяемых воздействий.

Вопрос о влиянии на рассматриваемые процессы половых гормонов, нейропептидов и нейростероидов в целом до сих пор остается открытым, хотя между половой принадлежностью и порядком открывания правых и левых глаз и ушей, по-видимому, существует определенная корреляция. Впервые обратившие внимание на порядок прозревания канадские исследователи (Clark et al., 1993) отметили, что у самцов монгольских песчанок в большинстве случаев сначала открывается левый глаз, тогда как у самок – правый. Предполагалось, что эта последовательность зависит от пренатального уровня тестостерона в окружающей амниотической жидкости, поскольку нахождение зародыша в матке между двумя самцами или самками могло приводить к ее изменению. Вместе с тем, они не смогли подтвердить это на других объектах.

Таким образом, еще предстоит выяснить, каким образом материнские и собственные, вырабатываемые в достаточно больших количествах в перинатальный период в гонадах, надпочечниках и непосредственно в мозге стероиды модулируют процессы развития, дифференциации и латерализации зрительной и других функциональных систем.

В качестве одного из возможных подходов к решению этих задач было проведено изучение влияния воздействия андрогенов и эстрогенов в перинатальном периоде на последовательность раскрывания глазных век у самцов и самок крыс.

Всего в опытах использовано 360 крысят линии Вистар из 60 выводков, полученных от матерей с 2-й или 3-й беременностью. Каждая семья, насчитывавшая от 4 до 8 детенышей, с равной пропорцией самцов и

самок, содержалась в отдельной пластиковой клетке на подстилке из опилок, при стандартных условиях температуры, освещенности и влажности, без ограничений в корме и питье для матерей. Первоначально половую принадлежность определяли по аногенитальному расстоянию и уточняли ее при появлении сосков у самок. С 10 до 16 дня после рождения, примерно через 3 часа, каждого индивидуально маркированного цветными метками крысенка поочередно вынимали для определения времени начала и динамики прозревания, с фото – и видеорегистрацией при помощи цифровых камер и установки VideoMot 2 для последующей компьютерной обработки полученных данных по программе Statgraphics. Для определения направленности и степени асимметрии рассчитывали индекс $K=R-L/R+L$, положительные величины которого указывают на преимущественное начало прозревания с правого, а отрицательные – с левого глаза.

Проведенный параллельно анализ асинхронного раскрытия наружных слуховых проходов у крысят, происходящего в те же сроки – на 12-14 днях жизни, дал идентичные результаты (Рис. 8.9-10). Близкие цифры получены и при наблюдениях за ходом прозревания других животных – мышей (11-13 дни), хомячков (15-17 дни), монгольских песчанок (14-16 дни), а также обычных домашних животных – кошек (с 8 по 13 дни) и собак (9-14 день).



Рис. 8.9. 13-дневный самец крысы с открытым правым глазом.



Рис. 8.10. 13-дневная самка крысы с открытым левым глазом.

Некоторые наглядные примеры асимметрии при последовательном включении в функциональную деятельность правого и левого глаз у самцов и самок крысят, котят и щенков демонстрируются на рис. 8.9-10. Во всех этих случаях только один глаз был открыт в течение не менее 5 (до 24) часов, что может быть достаточно для однополушарного визуального импринтинга. У самок этот процесс начинался, в большинстве случаев, на несколько часов раньше и быстрее завершался, чем у самцов. Кроме того, самки чаще (в 71,3% случаев, $k=-0,56$) открывали сначала левый глаз, а затем, спустя некоторое время, правый, а у самцов – наоборот, в 75,4% случаев ($k=+0,50$) начиналось прозревание с правого глаза. При этом крысята проявляли позно-моторное предпочтение с вращением в ипсилатеральном по отношению к открытому глазу направлении.

После введения тестостерон-пропионата или сустанона 250 в первый день после рождения (1мг/кг п/к) происходила задержка начала прозревания, в среднем на $5,2 \pm 1,6$ час, при существенном возрастании числа самцов и самок, у которых первым раскрывался, хотя бы частично, правый глаз (85,6% и 63,6%, соответственно). Маскулинизирующее влияние больших концентраций экзогенных андрогенов в период прозревания крысят проявлялось не только в постнатальном, но и в пренатальном периоде, после введения сустанона их матерям на 18 день беременности. Таким образом, синтетические аналоги андрогенов вызывают усиление исходной асимметрии у самцов и ее инверсию у самок.

Исходя из положения о том, что маскулинизирующие эффекты тестостерона на сексуальный диморфизм мозга грызунов проявляются после его ароматизации и связывания образующегося эстрадиола с соответствующими рецепторами, мы проверили влияние неонатального введения эстрадиола (0,5 мг/кг) на последовательность прозревания крысят

(n=74). Полученные результаты свидетельствуют о том, что экзогенные синтетические эстрогены оказывают не маскулинизирующее, а достаточно выраженное феминизирующее влияние, приводя к более раннему открыванию левого глаза у самцов и самок ($k=-33,2$ и $-34,5$, соответственно).

В отдельной серии опытов на 46 крысятах было проверено воздействие стрессирования крысят 60-минутным отъемом от матери в 1-12 дни жизни. При этом оказалось, что стресс приводит к уменьшению полового диморфизма и нарушению сроков созревания, с демаскулинизацией у самцов и с определенной степенью дефеминизации у самок (соответственно, $k=+33,3$ и $-27,7$). Эти изменения, вероятно, также обусловлены нарушением продукции стероидов, поскольку неонатальное и пренатальное стрессирование ведет к снижению их уровня.

Результаты, полученные на мышах (линий NMRI и DBA2), монгольских песчанках, кошках и собаках полностью подтвердили данные по асимметрии раскрытия век у крысят. Правый глаз раньше приоткрывался у 69,8% самцов и у 23,5% самок мышей. У песчанок процентное соотношение составило, соответственно, 85,0% и 21,8%, что противоречит выводу из ранее опубликованной работы (Clark et al., 1993). Для выяснения причин этих расхождений, которые могут быть связаны с различающимися сезонными условиями или с влиянием стрессирующих факторов, необходима постановка дополнительных экспериментов. Задачами последующих исследований явится также уточнение роли эстрогенов в формировании функциональной асимметрии сенсорных систем, поскольку наши данные не вполне согласуются с положением гормональной теории соматической и мозговой дифференциации о том, что половые различия определяются исключительно уровнем выработки андрогенов. Полученные в настоящей работе на различных представителях незрелорождающихся млекопитающих данные подтверждают идею о существенном значении гонадных стероидов в формировании полового диморфизма асимметрии и асинхронности созревания.

Метаболизм и механизмы действия андрогенов и эстрогенов

Высокое содержание стероидов в мозге объясняется тем, что они могут не только поступать с кровотоком из гонад, плаценты и надпочечников и связываться с соответствующими рецепторами в нейронах, но и, в значительных количествах, синтезироваться непосредственно в клетках

ЦНС и периферической нервной системы в форме нейростероидов из холестерина и других предшественников. Их биосинтез начинается с образования прегненолона, который может превращаться под воздействием гидроксистероиддегидрогеназы (HSD) в прогестерон или гидроксилироваться ароматазой P450 до 17-гидроксиpregненолона. Последний превращается в дегидроэпиандростерон (DHEA), конвертируемый в андрогены-андростендиол и, наконец, тестостерон, который под влиянием ароматазы P450 превращается в эстрадиол или под влиянием редуктазы-в дигидротестостерон. Падение уровня эндогенного эстрадиола в коре и гиппокампе самок, а также в гипоталамусе и преоптической области самцов крыс происходило при введении ингибиторов ароматазы в мозг (Gasior et al., 1999; Pomata et al., 2000; Robel et al., 1995). Более высокая активность ароматазы присуща преоптической области самцов, а редуктазной-самок крыс. В целом, между активностью редуктазы и ароматазы существуют антагонистические отношения, причем присутствие эстрогенов ингибирует редуктазную, а дигидротестостерона-ароматазную активность по принципу отрицательной обратной связи.

Нарушение синтеза андрогенов вследствие недостатка HSD и редуктазной активности, как и нечувствительность стероидных рецепторов, ведет к мужскому гермафродитизму и феминизации индивидуумов с обычным генотипом. Следовательно, конверсия тестостерона в активные метаболиты дигидротестостерон и эстрадиол в мозге имеет существенное значение для его влияния на развитие, нейроэндокринные и поведенческие эффекты.

Ароматаза является одним из определяющих посредников ранней детерминации пола в мозге, оказывая влияние на пролиферацию, миграцию и апоптоз развивающихся нейронов. Половые особенности могут зависеть как от активности ароматазы, так и от структуры экспрессирующих ее нервных и глиальных клеток, а также и от уровня альфа-фетопротеина, протектирующего женский мозг от маскулинизирующего влияния ароматизированного тестостерона. В свою очередь, ферментная активность, определяющая, в основном, развитие сексуального диморфизма мозга, оказывается под контролем таких факторов, как уровни гонадных гормонов.

Под воздействием редуктазы прогестерон, как и дезоксикортикостерон и тестостерон, быстро метаболизируется до 5альфа-редуцированных дигидропроизводных, которые могут превращаться, при участии HSD, в нейроактивные производные-DHEA, прегнанолаон, аллопрегнанолаон, подверженные сульфатированию стероидсульфатазой (Рис. 8.11).

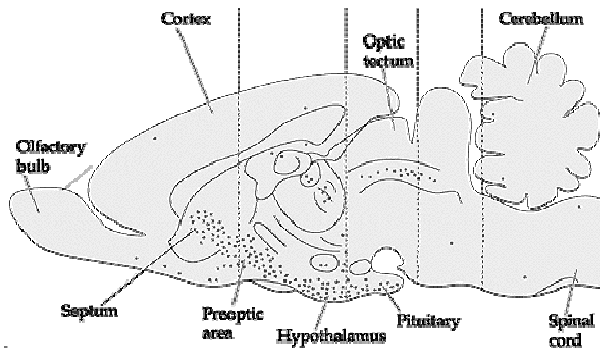


Рис. 8.11. Схема расположения эстроген-содержащих нейронов в мозге самки крысы.

DHEA стимулирует нейрогенез и рост аксонов, а его сульфатированная форма DHEAS способствует разрастанию дендритов и сохранению нейронов в критические периоды развития. Уровень DHEA постепенно нарастает после рождения и значительно снижается с возрастом, при сохранении достаточно высоких концентраций тестостерона в мужском организме. Введение DHEA предотвращает возникающую при действии высоких концентраций кортикостерона гибель нейронов (Karishma, Herbert, 2002). Он способен непосредственно потенцировать NMDA глутаматные рецепторы корковых нейронов, вызывая увеличение внутриклеточного кальция. DHEAS не оказывает такого влияния и механизм его действия на рост дендритов может быть обусловлен связыванием с цитоплазматическими и ядерными белками-рецепторами.

Негеномные эффекты прогестерона, DHEA, дигидротестостерона, дигидропрогестерона, прегнанолаона и аллопрегнанолаона обусловлены активным взаимодействием их с ГАМКА-бензодиазепиновыми рецепторами, прежде всего, в сексуально диморфичных ядрах. При этом метаболиты стероидных гормонов могут выступать в роли неконкурентных аллостерических активаторов (аллопрегнанолаон, тетрагидродезоксикортикостерон), или ингибиторов (прегненолонсульфат, DHEAS) стероидного сайта в бензодиазепиновых участках ГАМКА рецепторов. Прогестерон, прегнанолаон, тетрагидропрогестерон и другие Заредуцированные нейроактивные стероиды усиливают действие ГАМК, опосредованное ГАМКА рецепторами, что и определяет их антиконвульсантные, анксиолитические, антидепрессантные, сомногенные и

стресс-лимитирующие свойства (Edwards et al., 2001; Mohammad et al., 1998; Frye et al., 2000; Reddy et al., 2005; Gasior et al., 1999).

Нейроактивные стероиды-производные прогестерона действуют на ГАМК-А рецепторы и при системном введении оказывают на мышей анксиолитическое действие, без снижения активности в тесте приподнятого крестообразного лабиринта (Rodgers, Johnson, 1998). При активации рецепторов прогестерона, в наибольших концентрациях представленных в лимбических и корковых структурах (McEwen, 1998), усиливается функция ГАМКергической системы. Нейростероиды участвуют также в регуляции пластичности ГАМКергических синапсов в гипоталамусе (Brussard, 1999).

Стероиды оказывают модулирующие влияния и на другие нейромедиаторные системы, включая DA, 5-HT, NE и системы пептидных регуляторов-CRH, АКТГ, BDNF, вазопрессиновую, окситоциновую и другие (Alves et al., 1998).

Нейропептиды, как и нейростероиды, играют существенную роль в интеграции эндокринных, вегетативных, эмоциональных и поведенческих реакций организма на стресс. Они также оказывают модулирующие влияния на нейромедиаторные системы, но продолжительность их действия значительно короче. Таким образом, нейроактивные гормоны регулируют функции нервных клеток, не только непосредственно модулируя их возбудимость через связывание с ГАМКА рецепторами хлорных каналов нейрональных мембран, но и прямо или опосредованно влияют на катехоламинергическую, холинергическую и глутаматергическую системы, связываясь с внутриклеточными цитоплазматическими и ядерными рецепторами и воздействуя на генную экспрессию рецепторов нейромедиаторов и нейропептидов.

Морфологические показатели половой дивергенции и асимметрии мозга

Асимметрия свойственна не только различным полушарным образованиям, в том числе корковым, гиппокампальным, перегородке, стриатуму, концевой полоске и уздечковым ядрам, но также проявляется на гипоталамическом, стволовом и спинальном уровнях. Нейроактивные стероиды оказывают существенное влияние на ее развитие. Сексуальный диморфизм мозговых структур начинает формироваться в эмбрио-

нальном периоде с появлением рецепторов половых стероидов и повышением концентрации андрогенов.

Половая дивергенция сексуально диморфичной области гипоталамуса (SDA), включающей преоптическое (SDN-POA), супрахиазмальное, перивентрикулярное (AVPV) и вентромедиальное переднегипоталамические ядра, а также спинального бульбокавернозного ядра (SNB) определяется перинатальными эффектами тестостерона. На ядра перегородки (SPN) он действует также и в зрелом возрасте, а миндалина (PMCO) начинает реагировать на него при половом созревании. У грызунов тестостерон может активировать непосредственно экспрессируемые в перинатальном периоде собственные рецепторы (в SNB), действовать после ароматизации исключительно на эстрогеновые рецепторы (в SDN-POA, AVPV), или обеспечивать активацию тех и других (в SPN, PMCO) (Рис. 8.12).

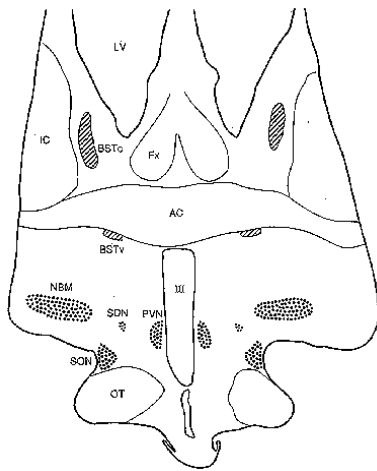


Рис. 8.12. Схема фронтального среза через ядро ложа конечной полоски (BST), сексуально-диморфичные ядра (SDN), паравентрикулярное ядро (PVN) мозга самца крысы.

Необходимость ароматизации для включения механизма маскулинизации тестостероном соответствующих структур ЦНС человека не находит экспериментальных подтверждений. Остается неясным, различаются ли механизмы соматической и мозговой андрогенизации или они идентичны.

Тем не менее, половые отличия в морфологии больших полушарий мозга достаточно выражены как у людей, так и у экспериментальных

животных. Они проявляются, в частности, в большей толщине задних участков коры и слоя гранулярных клеток гиппокампа у самцов крыс справа, тогда как у самок намечается обратная тенденция. После ранней гонадэктомии эти пропорции меняются, что подтверждает роль половых стероидов в формировании межполушарных отношений.

Сексуально диморфичная область гипоталамуса, представленная у самцов грызунов плотной клеточной группой SDAPc и слабо развитая у самок, развивается в онтогенезе под влиянием тестостерона. У взрослых самцов ее размер в 3-8 раз больше, а число андрогенных рецепторов примерно в 5 раз выше, чем у самок (Рис. 8.13). Гонадэктомия самцов сразу после рождения не влияла на развитие этой группы клеток, но в период полового созревания вызывала нарушение маскулинизации поведения. Неонатальная андрогенизация самок путем введения тестостерона стимулировала развитие SDAPc (Gorsky et al., 1978, 1984; Roselli et al., 2000).

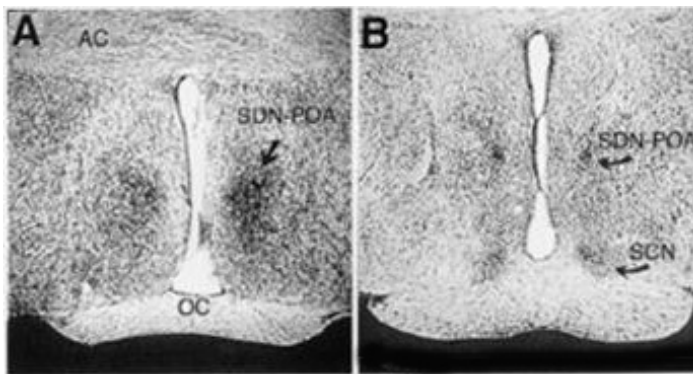


Рис. 8.13. Фотографии срезов переднего гипоталамуса самца (А) и самки (Б) крыс с выраженной асимметрией сексуально-диморфичных ядер.

Степень этих морфологических изменений у грызунов зависит от концентрации тестостерона, конвертируемого в нейронах и глии при участии фермента ароматазы в эстрадиол. Они проявляются преимущественно в местах, которые обеспечивают регуляцию репродуктивного поведения, прежде всего, в преоптической области и переднем гипоталамусе, где располагаются эстроген-чувствительные нейроны. Уровни тестостерона и эстрадиола в перинатальный период резко возрастают, причем пик концентрации тестостерона относительно несколько выше и наступает раньше, что свидетельствует о необходимости его ароматиза-

ции до эстрадиола в нейронах секс-диморфичных ядер для маскулинизации развивающегося мозга самцов. У самок в этот период достигается наибольшая концентрация альфа-фетопротеина, который протектирует нейроны от маскулинизирующего влияния тестостерона. Сенситивный период у них растягивается до половозрелого возраста, то есть в несколько раз длительнее, чем у самцов. В гипоталамусе пик эстрадиола достигается через час после рождения, но отсутствует у гонадэктомированных в первые минуты жизни крысят (Rhoda et al., 1983).

В постнатальном периоде, особенно с 2 до 24 часа, уровень эстрадиола снижается, так что первоначальные половые отличия в его концентрации в коре, гиппокампе, преоптической области и стволовых структурах нивелируются, но сохраняются в гипоталамусе. Перед рождением и в первые два часа жизни содержание эстрадиола в крови и таких отделах мозга, как фронтальная кора, передний гипоталамус и преоптическая область выше у самцов, чем у самок. В гиппокампе самок его концентрация оказывается даже более высокой, чем в других отделах мозга. Введение новорожденным самкам эстрадиола ведет к повышению его содержания в мозге до уровня, свойственного в норме самцам. Тестостерон в этом случае также вызывает повышение содержания эстрадиола, но ограниченное, в основном, преоптической областью, отличающейся особенно высокой активностью ароматазы, обеспечивающей превращение тестостерона в эстрадиол (Amateau et al., 2004). О необходимости этого процесса для маскулинизации мозга говорит тот факт, что введение новорожденным самкам диэтилстильбэстрола (DES), который не связывается альфа-фетопротеином, вело к достоверному увеличению SDN-POA взрослых крыс (Gorsky et al., 1984). Об этом свидетельствуют и результаты пространственного обучения взрослых крыс в водном лабиринте. В норме показатели самцов в этом тесте лучше, чем у самок. После неонатального введения ингибиторов ароматазы эти показатели у них становились такими же, как у самок. Имплантация эстрадиола в кору неонатально кастрированных самцов вела к повышению их обучаемости в тесте Морриса (Williams, Meck, 1991). Неонатальное системное воздействие на самок андрогенов также вело к улучшению их обучаемости (Joseph et al., 1978).

Рецепторы андрогенов и эстрогенов также включены в стероид-зависимую регуляцию пластичности мозга. Так, связывание эстрадиола его рецепторами в коре самцов крыс выше справа, а у самок слева уже с момента рождения (Diamond, 1991). Воздействие эстрадиола в раннем возрасте стимулирует развитие дендритных шипиков, синапсов и тел

нейронов в гиппокампе, что ведет, в частности, к улучшению пространственного обучения и снижению тревожности (Bowman et al., 2002; Gassior et al., 1999; Wooley et al., 1996; McEwen et al., 1998, 2000). Маскулинизация социального поведения зависит от влияния андрогенов в неонатальный период, о чем свидетельствует возрастание частоты проявлений агрессии у самок крыс, которым в 1-дневном возрасте были сделаны инъекции тестостерона в миндалину или внутримышечно (Meaney, McEwen, 1986).

Пренатальный стресс ведет к демаскулинизации мозга у самцов, тогда как у самок он редуцирует фемининные и усиливает маскулинные проявления (Hines et al., 2002; Резников и др., 2005), предотвращая постнатальный максимум половых и, вероятно, нейростероидов. Повторное стрессирование беременных самок крыс, например, путем иммобилизации, обуславливало снижение уровня эстрогенов и андрогенов у их потомства с нивелированием половых различий в продукции стероидов и нарушением дифференциации поведения по признаку пола (Рыжавский и др., 2004; Сапронов, Федотова, 2002; Шаляпина и др., 2001; Fleming et al., 1986; Jorge et al., 2005; Reddy et al., 2005).

Самцы крыс, подвергавшиеся стрессу с 14 по 21 дни эмбрионального развития, были неспособны к обычным формам копуляторного поведения после полового созревания. После введения в те же сроки беременным крысам гидрокортизона, как и после стрессирования, у крысят в 10-дневном возрасте снижались или исчезали половые различия в активности ароматазы и редуктазы в преоптической области и нивелировалась разница в объеме ядер нейронов (Резников и др., 2006).

Критическим в сенситивный период сексуальной дивергенции является, по-видимому, 18 день (Ward, Weisz, 1980). В первую очередь, в это время при повышенной концентрации тестостерона индуцируется маскулинный фенотип, а при его дефиците развитие происходит по фемининному типу.

При введении крысам на 19-й день беременности синтетического производного тестостерона – сустанона у женского потомства отмечалось увеличение массы мозга и толщины коры, уменьшение плотности расположения нейронов в пятом слое коры, увеличение размеров тел нейронов и их ядер уже в первый день после рождения (Рыжавский и др., 2002, 2004). Авторами это рассматривалось как свидетельство большей продвинутой в норме развития мозга самцов по сравнению с самками, хотя такая трактовка представляется спорной.

Формирование межполушарных связей также зависит от тестостерона. Введение его самкам крыс после рождения вело к увеличению толщины мозолистого тела до величин, характерных для нормальных взрослых самцов. В то же время, кастрация самцов в первый день жизни не вызывала существенной редукции мозолистого тела, что свидетельствует о преимущественно пренатальном влиянии на него тестостерона. В свою очередь, ранняя овариэктомия вела к увеличению размеров мозолистого тела у взрослых самок, свидетельствуя о феминизирующем влиянии гормонов яичников на мозолистое тело.

Введение самкам нестероидного блокатора андрогенов флутамида в продолжении 5 последних дней беременности с последующей кастрацией крысят для предотвращения восстановления уровня продукции собственных андрогенов позволило сделать вывод о соответствии пренатальных эффектов кастрации и химической блокады андрогенов (Fitch et al., 1991). Введение другого блокатора андрогенных рецепторов-ципротерона, в сочетании с постнатальной кастрацией приводило впоследствии к тому, что поведение избегания у взрослых самцов соответствовало таковому самок (Scouten et al., 1975).

Основной прогестин, являющийся предшественником андрогенов и эстрогенов, прогестерон быстро проникает в нейроны и снижает их возбудимость, действуя на мембрану и ядро, благодаря способности конкурентно связываться с ГАВАА бензодиазепиновыми рецепторами. Уровни прогестерона мало меняются в перинатальный период и существенно ниже у крысят, чем у взрослых животных (Weisz, Ward, 1980). В плазме крови самцов и самок уровни прогестерона близки, тогда как несколько отделов мозга характеризуются половым диморфизмом по содержанию рецепторов прогестерона. Увеличенные количества этих рецепторов, с преобладанием в левой половине гипоталамуса, было связано с усилением сексуальной восприимчивости самок крыс (McCormick, Singh, 1996). Введение прогестерона беременным самкам оказывало маскулинизирующий эффект на их потомство (Ehrhardt, Money, 1967). На взрослых самцов он действовал как анксиолитик, увеличивая активность в открытом поле (Vitran et al., 1995). Однако, в крестообразном лабиринте он вызывал снижение числа заходов в открытые рукава и увеличивал груминг, без изменения спонтанной двигательной активности (Galeeva et al., 2001), что не позволяет делать окончательных выводов о его влиянии на тревогу и страх.

Предшественник прогестерона прегненолон, который также способен синтезироваться в мозге, участвует в формировании нейротубулярного

аппарата, связываясь с нейроспецифичным ассоциированным с цитоскелетом протеином MAP2. Таким образом, он включается в регуляцию пластичности нейронов (Plassart-Schiess, Baulieu, 2001). Этим может объясняться длительность последствий его раннего введения, проявлявшихся в снижении тревожности даже у взрослых крыс (Jorge et al., 2005). Кроме того, под его воздействием улучшалась обучаемость крыс в лабиринте (Ladurelle et al., 2000).

Вызов агрессии по отношению к интродерам при попарных ссаживаниях сопровождается снижением уровня нейроактивного метаболита прогестерона-аллопрегнанолона в мозге самцов и самок крыс (Pinna et al., 2004). Введение аллопрегнанолона в пренатальный период приводило к уменьшению размеров SDN у самцов крыс (McCarthy et al., 2002).

У взрослых животных оба они обуславливают анксиолитические эффекты, снижение реакции на факторы стресса и CRH.

Тестостерон в перинатальный период избирательно влияет на формирование асимметрии гипоталамических структур, по крайней мере, у самцов. Об этом свидетельствуют данные стереологических цитоархитектонических исследований, выполненных на монгольских песчанках (Cammins, Yahr, 1984; Ulibarry, Yahr, 1988; Holman, Rice, 1996; Holman, Hutchinson, 1993). Они показали, что у самок односторонняя перерезка латеральнее медиальной преоптической зоны слева вызывала большие дефекты полового поведения, чем повреждения справа. Частота подачи привлекающих вокализаций активными самцами при ухаживании прямо коррелировала с объемом левого SDAp. После кастрации взрослые самцы редко издавали такие сигналы, но после введения им тестостерона вокальное поведение возобновлялось. У гонадэктомированных взрослых самок даже после введения тестостерона не проявлялась асимметрия ядер SDAp, тогда как у самцов, а также у неонатально андрогенизированных самок эта группа клеток была асимметрична. Взаимосвязь между объемом левого SDAp и частотой издаваемых сексуальных позывов оказалась специфичной, поскольку не было обнаружено существенной корреляции между невокальным предкопуляторным и копуляторным поведением и объемом правого и левого SDAp. Отсутствовала также взаимосвязь между объемом второй сексуально-диморфичной области – супрахиазмального ядра (SCN) и вокализационным поведением (Holman, Hutchinson, 1991, 1993).

Имплантация тестостерона в первый день жизни самкам песчанок с одновременной гонадэктомией вызывала увеличение частоты ультразвуковых сигналов, издаваемых во взрослом состоянии, до уровня, свой-

ственного самцам. Этому соответствует увеличение SDA слева. У взрослых монгольских песчанок объем SDApc, число нейронов, объем ядер и нейропиля были значительно больше у подвергавшихся воздействию тестостерона самок по сравнению с контрольными, причем слева было больше мелких интернейронов, чем справа. Объем SDApc слева в этом случае также увеличивался. У самцов песчанок, по сравнению с самками, как показали планиметрические измерения, размеры SDApc, особенно в той части, которая содержит холинергические нейроны, были значительно больше. После гонадэктомии она уменьшалась, однако сохраняла прежний объем, если дополнительно вводили тестостерон. У самок подобные изменения были менее выражены. Введение новорожденным самкам монгольских песчанок тестостеронпропионата подавляло секрецию гонадотропина и вызывало увеличение размеров и количества нейронов этой группы до уровня самцов, что проявлялось при микроскопическом исследовании уже через две недели. Имплантация эстрадиола в SDApc справа вела к маскулинизации их поведения, а слева лишь дефеминизировала сексуальное поведение самок крыс, наряду с утратой эстральных циклов. В первом случае они осуществляли садки на других самок, а во втором демонстрировали снижение лордоза. На взрослых самок такое воздействие не влияло (Nordeen, Yahr, 1992; Yahr, Greene, 1992; Yahr, 1988, 1999; Cammins, Yahr, 1984; Ulibarry, Yahr, 1988).

Рецептивность самок крыс повышалась после электростимуляции или инъекции эстрадиола в вентромедиальное ядро, которое включено в регуляцию полового поведения и имеет большие размеры в фемининном мозге. Повреждение его вело к нарушению сексуальных реакций, с отсутствием лордоза (Pfauf et al., 1990). Голубоватое место (locus coeruleus, LC), являющееся центром генерации реакции пробуждения и страха, также больше по общему объему и числу клеток у самок, хотя у самцов больше протяженность его передней части, из которой NE волокна направляются в передний мозг (Babstock et al., 1997).

Ядро, нейроны которого обладают высокой плотностью стероидных рецепторов и аффинностью к тестостерону - поясничное спинальное (nucleus bulbocavernosus spinalis, SNB) значительно крупнее у мужских особей, поскольку содержит мотонейроны, контролирующие сокращение кавернозных мышц пениса. У грызунов его сексуальный диморфизм формируется в перинатальном периоде, когда тестостерон у самцов предотвращает гибель нейронов этого ядра в первую неделю жизни. В то же время, массовая дегенерация нейронов SNB происходит в спинном моз-

ге у самок. В результате, у половозрелых самцов сохраняется около 80%, а у самок только 20% от исходного числа клеток SNB. Ранняя кастрация приводит к редукции этих показателей, а введение тестостерона самкам после рождения способствует их сохранению (Nordeen et al., 1985). Кастрация взрослых самцов, хотя и не влияла на число мотонейронов и мышечных волокон, но вызывала их сжатие, приводя к утрате спинальных рефлекторных реакций пениса. Введение тестостерона предотвращало этот эффект, что подтверждает необходимость поддержания его уровня для осуществления копуляций (Breedlow, 1981).

Объем сексуально диморфичного постеромедиального кортикального ядра миндалевидного комплекса (PMCO) примерно в полтора раза больше у самцов, чем у самок крыс и мышей. Величина, плотность расположения нейронов и общая площадь, занимаемая ими в медиальной амигдале, зависят от уровня андрогенов в раннем возрасте, о чем свидетельствует ее маскулинизация после неонатальной андрогенизации самок крыс введением тестостерона (Ахмадеев, Калимуллина, 2005).

Воздействие на самок тестостерона в течение месяца также приводило к увеличению PMCO до уровня, свойственного самцам. Кастрация взрослых самцов крыс, наоборот, вызывала уменьшение объема PMCO и величины тел нейронов до характерных для самок размеров в течение трех дней после операции. Соответственно, снижались реакции самцов на запах рецептивных самок (Cooke et al., 2003; Maurice et al., 2003). Объясняется это может тем, что данная область получает обонятельные входы и инициирует сексуальные реакции самцов на феромоны рецептивных самок.

У гонадэктомированных в первый день жизни самцов крыс впоследствии также отмечалось значительное уменьшение размеров PMCO и числа нейронов в нем. Инъекции эстрадиолбензоата неонатально кастрированным самцам, а также интактным самкам в том же возрасте повышали эти величины и маскулинизировали PMCO, что подтверждает гипотезу о необходимости ароматизации тестостерона до эстрадиола в неонатальный период для маскулинизации этой лимбической структуры (Vinader-Caerols et al., 2004).

Асимметрия в системе контроля эндокринных функций, с преимущественно правосторонним участием лимбических структур, показана в серии работ венгерских исследователей (Banczerowski, Gerendai, 2004; Gerendai, Halasz, 2001). У самцов повреждение островковой коры и миндалины справа, но не слева, приводило к снижению стероидогенеза в семенниках и, соответственно, уровня тестостерона в крови. Пересече-

ние пучков волокон над миндалиной в сагиттальной плоскости справа увеличивало, а слева снижало секрецию тестостерона, в то время как повреждение самой миндалины с любой стороны снижало уровень тестостерона в сыворотке. Эстрадиол, введенный в левую амигдалу, сильнее влиял на размеры ее медиальной части, чувствительной к кастрации и введению гормонов.

Биосинтез эстрогена имеет существенное значение для сексуальной дифференцировки катехоламиновой системы в фронтомедиальной лимбической коре (Stewart, Rajabio, 1994). Гипоталамический кортикотропин релизинг-фактор (CRH) ингибирует секрецию гонадотропин-релизинг-гормона (GN-RH), половых стероидов, TRH и фактора роста. При стрессовых состояниях он обеспечивает манифестацию вегетативных компонентов страха, тревоги, аверсии и агрессии. Его введение снижает исследовательское, пищевое, социальное и репродуктивное поведение, потенцирует пассивно-оборонительные реакции, замирание, тревожность и депрессию. Внутрижелудочковые или гипоталамические инъекции CRH-антагонистов полностью устраняют эти проявления (Plotsky et al., 1996; Moreau et al., 1997).

Глюкокортикоиды оказывают тормозное влияние на процесс обратного захвата моноаминов и, тем самым, ослабляют 5-НТ и NE трансмиссию в мозге. Конечный гормон гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы – глюкокортикоид гидрокортизон тормозит образование CRH, NE, бета-эндорфина и стимулирует ML DA-систему. В перинатальный период он существенно влияет на поведенческие, морфологические и нейроэндокринные показатели развития сексуального диморфизма и латерализации мозга. Ежедневное введение гидрокортизона в последнюю неделю беременности приводило к изменению оборота НА ДА в медиобазальном гипоталамусе потомства в 10-дневном возрасте, как и под влиянием пренатального стресса. Снижение сексуального диморфизма проявлялось в уменьшении объема ядер нейронов у самцов. Активность редуктазы в медиобазальном гипоталамусе увеличивалась после пренатального стресса и снижалась после введения гидрокортизона у самцов крыс (Резников и др., 2005). Материнский стресс приводит к снижению реакции кортикостерона на острое стрессирование взрослого мужского потомства. Это свидетельствует о необходимости совместного действия половых стероидов и катехоламинов при сексуальной дифференцировке мозга. Изменение уровня катехоламинов, вызванное пре- и постнатальным стрессом или неонатальным введением

стероидов, приводит к долговременным изменениям репродуктивного поведения и нейроэндокринного контроля овуляции.

Минералокортикоиды, наряду с глюкокортикоидами участвуют в реакции на стресс обеспечивая усиление тревожности и страха. Введение антагониста минералокортикоидов спиронолактона оказывало анксиолитический эффект (Korte, 2001).

Согласно представлениям некоторых авторов, такие нейропептиды, как вазопрессин и окситоцин, также способны оказывать латерализованное влияние на развивающийся мозг. Так, по данным Г.Ю. Бакалкина, интраамниотическое введение вазопрессина в период беременности крыс вызывало стойкую асимметрию хвоста у их потомства (Bakalkin, 1989; Kabib et al., 1995). На возможность сдвига популяционных профилей межполушарных отношений в сторону левополушарного доминирования при действии вазопрессина и окситоцина указывали Вартанян и Клементьев (1991), которые вызывали позднюю правостороннюю асимметрию у кошек внутрижелудочковыми инъекциями этих пептидов.

С целью проверки этих данных нами были проведены специальные серии опытов с микроинъекцией окситоцина в мозговые желудочки крыс КМ (10 мкг/5мкл физ. р-ра) после предварительного тестирования аудиогенной реакции. Оказалось, что направление бега при этом не менялось, хотя в продолжении 15-30 мин после введения данного пептидного гормона двигательная реакция усиливалась. Такие же результаты были получены при использовании питуитрина-гормона задней доли гипофиза, содержащего окситоцин и вазопрессин. Животные в открытом поле проявляли повышенную активность, у них чаще регистрировались ориентировочно-исследовательские реакции. Это позволяет сделать заключение, что и в упомянутых выше экспериментах пептид лишь провоцировал проявления ранее существовавших асимметрий.

Секреция другого пептидного нейрогормона, аргинин-вазотоцина, более интенсивная у самцов, контролируется тестостероном и происходит в период формирования сексуального диморфизма мозга. У взрослых животных он включается в периодические проявления полового, родительского поведения, регуляцию лактации, сократимости клеток. Эстрадиол и прогестерон через негеномные эффекты тормозят его рецепцию в преоптической области.

В сексуальную дифференцировку мозга, наряду с гонадными и надпочечниковыми стероидами, включены также гормоны щитовидной и паращитовидной желез. Помимо регуляции клеточного метаболизма, они контролируют созревание и функции нервной системы, поэтому их

дисбаланс в процессе развития ведет к морфологическим, нейрохимическим и поведенческим нарушениям (McEwen, 1987). Так, падение уровня тироксина при тиреотоксикозах ведет к снижению когнитивных функций, осуществляющихся при участии холинергических нейронов. TRH является пептидным регулятором освобождения тироксина при активации симпатического отдела вегетативной нервной системы. У человека повышенная концентрация TRH обнаружена в гипоталамических вентромедиальном, дорзо-медиальном и паравентрикулярном ядрах с левой стороны (Vorson-Chazov et al., 1986). Ассиметричное влияние внутрижелудочковых инъекций TRH у крыс проявляется в интенсификации тормозных процессов в левом полушарии и активации правого полушария по показателям ЭЭГ (Lobasyuk et al., 2005). Контроль функции щитовидной железы, в противоположность гонадам, вероятно, обеспечивается при левостороннем доминировании, на что указывает больший объем и активность долей тимуса с левой стороны. Общим правилом, по-видимому, является большая связь правого полушария с диэнцефальными гипоталамическими образованиями, ответственными за вегетативные, гуморальные, эндокринные регуляции и левого полушария-с активирующими центрами стволовой ретикулярной формации.

Существенная роль гормонального статуса в перинатальном периоде в формировании возбуждающих и тормозных медиаторных систем при сексуальной дифференцировке мозга подтверждается возрастанием в гипоталамусе самок уровня мРНК глутаматдекарбоксилазы (GAD mRNA), лимитирующей скорость превращения глутамата в ГАМК после введения тестостерона крысам до 15-дневного возраста. Удаление тестисов у самцов сразу после рождения приводило к снижению экспрессии GAD mRNA примерно вдвое, до уровня, свойственного самкам, в стероид-концентрирующих зонах гипоталамуса и гиппокампа (дорзомедиальном и дуговом ядрах, поле CA3). Одновременно у оперированных самцов повышалась степень сродства NMDA глутаматных рецепторов в этих зонах (Davis et al., 1996, 1997).

Таким образом, маскулинизация соответствующих лимбических структур стимулируется андрогенами, влияющими на синтез ГАМК, которая в перинатальный период, подобно глутамату, обладает возбуждающим действием.

Тестостерон оказывает сексуально диморфичный эффект также на экспрессию других форм мРНК и синтез соответствующих белков в нейронах гипоталамуса, различающихся по локализации и концентрации стероидных рецепторов (Spratt et al., 2001). Плотность таких рецеп-

торов особенно велика в нейронах базолатерального ядра миндалины, модулирующих эмоциональные и моторные проявления страха при вовлечении связей с медиальным ядром, а также стриатумом, неокортексом и мостом. В новой коре уровень эстрогеновых рецепторов повышен у самок крыс справа, а у самцов-слева (Sandhu et al., 1986). Кроме того, у самок крыс в базомедиальной зоне гипоталамуса справа выше, чем слева содержание гонадотропин-релизинг гормона (Gerendai et al., 1979).

Эти данные коррелируют с обнаруженной разницей в плотности ДА Д2 рецепторов в стриатуме, которая у самцов крыс слева была достоверно выше, чем справа, а у самок – наоборот (Drew et al., 1986; Rosen et al., 1984). У самцов крыс в фронтальной коре правого полушария выше уровень серотонина, тогда как у самок уровень его метаболита-5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-НИАА) с правой стороны ниже, чем с левой (Молодцова, 2000). Эстрадиол и прогестерон, связываясь с рецепторами в ядре шва, от которого прослеживаются восходящие связи с нигростриатной и лимбической системами (Alves, 1998), модулируют активность серотонинергических структур мозга и оказывают существенное влияние на социальное поведение. Это подтверждается, в частности, данными о корреляции между сниженной концентрацией 5-НИАА и низкоранговым положением самок-правшей в сообществе макак-резусов (*Macaca mulatta*). Среди самцов преобладали противоположные соотношения (Westergaard et al., 2004).

У субординантных самцов крыс, наряду со сниженным уровнем тестостерона и повышенной концентрацией кортикостерона, отмечено увеличение отношения 5-НИАА/5-НТР и аффинности 5-НТ 1А рецепторов (Blanchard et al., 1993).

Таким образом, нейроактивные половые гормоны и нейростероиды, являющиеся преимущественно аллостерическими модуляторами ГАМК-А-рецепторного комплекса, действуют одновременно и на другие медиаторные системы. С этим связаны могут быть связаны длительные изменения возбудимости и поведения после введения их антагонистов, особенно в раннем возрасте. Так, воздействие антиандрогена флутамида 1-3 дневным крысятам вело к снижению судорожной готовности и к усилению фемининного поведения, в том числе у самцов, в период полового созревания. Такой же эффект проявлялся после введения 5альфаредуктазного ингибитора финастерида. Антиэстрогены кломифен и тамоксифен вызывали усиление маскулинного поведения и оказывали анксиолитическое и седативное влияние.

Данным, полученным в опытах с однократным системным введением половых гормонов, не противоречат результаты инъекции эстрадиола предрасположенным к генерации спайк-волновых разрядов взрослым самцам линии W/R, у которых тяжесть судорог при этом существенно не изменялась. Активность такого типа полностью формируется только в половозрелом возрасте и у самок колеблется по интенсивности в связи с эстральным циклом. Генерация таких разрядов вызвана нарушением ГАМК- и холинергических связей в ретикуло-кортикальной системе. Прогестерон увеличивал частоту спайк-волновых разрядов у крыс этой линии (Budziszewska et al., 1999; Kajita et al., 1999). Введение антиэстрогена тамоксифена или антиандрогена ципротерона самцам мышей вызывало повышение электросудорожного порога (Borowisz et al., 2002). Нейростероид 5альфа-прегнен-3бета-20он и DHEAS-положительные модуляторы ГАМКА - рецепторов подавляли развитие сенситизации и киндлинга, обусловленное введением кокаина (Leskiewicz et al., 2001).

Вариабельность эпилептиформных судорожных разрядов в коре мозга у крыс линий КМ и W/R связана не только с уровнем стероидов, но также с включением системы вторичных посредников и фосфорилирования нейрональных протеинов и содержанием нейрогормона мелатонина, подавляющего деятельность половых желез и обладающего антиконвульсантными свойствами (Yechikhov, Morenkov et al., 2001; Kldiashvili, Morenkov et al., 2001). Было показано, что судорожная предрасположенность и ультраструктурная пластичность гиппокампальных нейронов у крыс линии КМ зависит от активности протеинкиназ и, вероятно, фосфатаз (Безгина и др., 2002).

Морфологические и поведенческие асимметрии у рыб, амфибий и рептилий

Только благодаря исследованиям последних двух десятилетий стали выясняться некоторые особенности асимметрии и функциональной латерализации мозга, избирательного использования конечностей для дирекциональной моторики и глаз для обнаружения и обследования сородичей, хищников, добычи, территории, противников не только у млекопитающих, но и «низших» позвоночных. Тем самым, создаются предпосылки для сравнительного анализа морфологической асимметрии мозга и поведенческой латерализации у холоднокровных.

Большая часть этих работ выполнена на рыбах, у которых четко прослеживается корреляция между нейроанатомической, моторной и висцеральной асимметрией. У популяций рыб определенных мутантных линий (fsi) смещенному вправо или влево местонахождению сердца и пищеварительных органов соответствует инвертированные функциональные взаимоотношения и пространственное положение обеих половин мозга, а также генетически запрограммированное отклонение диэнцефальных эпителиальных образований мозга (Harris et al., 1996; Sovrano et al., 1999; Concha et al., 2000). У цихлидовых рыб обнаруживается также асимметрия в строении ядер ствола, включенных в вестибулярные и ориентационные реакции (Anken et al., 2002).

Нейроанатомическая асимметрия у рыб, амфибий и рептилий с обычным генотипом обнаруживается, прежде всего, по смещению эпифиза и парапинеального органа, как правило, влево, а также по увеличенным размерам левого габенулярного ядра. Определенную степень функциональной латерализации можно видеть в системах контроля вокализации лягушек, стридуляции рыб-зубаток, сексуальных взаимодействий тритонов, агрессивного поведения ящериц, сворачивания змей.

По данным Проциной и Савельева (1990) у головастиков больше объем серого вещества в мозге справа, но эта асимметрия исчезает перед метаморфозом и отсутствует у взрослых лягушек.

У амфибий наблюдаются асимметрии в строении плечевого пояса (эпикоракоидов), использовании конечностей для сбрасывания посторонних частиц с носа, переворачивании из положения на спине, порядке появления дыхательных отверстий и передних конечностей при метаморфозе головастиков. При этом обнаруживается соответствие в последовательности прорастания и последующего предпочтения одной из конечностей. Так, у обыкновенной жабы (*Bufo bufo*) правый эпикоракоид больше, правая передняя лапка раньше возникает при метаморфозе и ею же взрослое животное преимущественно удаляет с носа чужеродные объекты (Malashichev, 2002). Опрокинутые на спину жабы чаще пользуются для контакта с почвой и принятия нормальной позы правой задней лапой (Robins et al., 1998). При предъявлении пугающих зрительных объектов отдельно на правую или левую половины зрительного поля они прыгают вперед, что свидетельствует против латерализации у них этой реакции или системы зрительного различения. Представители других видов – южноамериканские тростниковые (*B. marinus*) и европейские зеленые (*B. viridis*) жабы лучше идентифицируют хищника или его модель при появлении их слева и прыгают для спасения вправо, тогда как при

демонстрации модели змеи с правой стороны они прыгают прямо. Правое зрительное поле преимущественно используется у них для запуска реакции выбрасывания языка в сторону движущейся добычи, а левое - в направлении других жаб, но не насекомых, что может иметь просто сигнальное значение (Lippolis et al., 1999, 2002; Vallortigara et al., 1998, 2001). У самцов и самок ящериц (*Anolis*), и других рептилий, как и у рыб, реакции на опасность, социальные и агрессивные взаимодействия облегчаются при наблюдении за противником того же вида левым глазом (News et al., 2005; Deckel, 1995).

В качестве удобной модели для изучения асимметрии простых нейронных сетей, включающих всего два синаптических переключения, может служить рефлекторная дуга судорожного рывка с изгибанием тела у рыб (*c-startle*), запускаемого двумя расположенными на границе продолговатого мозга гигантскими маутнеровскими нейронами. Каждый из них инициирует коротколатентную реакцию сокращения мышц хвостового плавника с контралатеральной стороны, обеспечивая, тем самым, поворот и избегание опасности. Перекрещенные аксоны этих клеток представляют собой аналог ретикуло-спинального тракта. В большинстве случаев левый аксон у золотых рыбок располагается в перекресте дорзальнее правого. Такие же взаимоотношения складываются и при входе обоих зрительных нервов в хиазму. Вероятно, они начинают формироваться на ранних стадиях развития, поскольку личинкам в икринках также свойственна предпочтительная ориентация (Roth, 1979; Moulton, Waggon, 1967). Мошков с сотр. (Михайлова и др., 2003) показали, что примерно в 1,5 раза больше мальков золотых рыбок вращается вокруг своей оси вправо, чем влево, что соответствует разнице в размерах, ультраструктурной организации и функциональной активности правого и левого маутнеровских нейронов. Имеются и другие указания на соответствие интенсивности реакции величине этих клеток (Harris et al., 1996; Davis et al., 1976). На них оказывают тормозные нисходящие влияния вышележащие структуры мозга, что объясняет усиление реакции после удаления переднего мозга.

Тестирование поведенческой латерализации рыб осуществляется как в обычных аквариумах разных размеров, так и в круглых или Т-образных водоемах, с предъявлением различных ключевых раздражителей, препятствий, других особей, моделей хищников или собственного отражения в зеркале.

Для запуска конвульсивного изгибания рыб достаточно выключить свет, подать разряд электрического тока, вибрацию или звуковой сигнал.

Для вызова быстрых избегательных рефлексов у золотых рыбок с с-образным изгибом нами используются синусоидальные тональные посылки от соединенного с звукогенератором акустического динамика, на котором располагали сосуд с рыбкой. Применяемые сигналы имеют оптимальную частоту (400 гц), длительность (40 мсек), и интенсивность (15 db). Автоматическая регистрация движений осуществлялась с помощью CCD камеры Conan и видеокамеры устройства VideoMot2, установленных на высоте 1м. Рыбок, длиной 3-4см помещали поодиночке в заполненный водой слоем 3см круглый кристаллизатор диаметром 30см за 10 мин до регистрации для адаптации. Каждую рыбу тестировали 10-кратно с интервалами 2мин.

Проведенный предварительный анализ видеозаписей показал, что латентный период безусловнорефлекторной с-реакции составлял 21-34 мсек, что соответствует времени возникновения запускаемого маунтнеровскими клетками избегательного поведения.

Различия в скорости реакций приобретают существенное значение для эффективной организации избегательного, агрессивного, пищевого, миграционного и ориентировочно-исследовательского поведения. У золотых рыбок и данио резкие правосторонние изгибания при С-старте и быстрых плавательных движениях запускались сокращением преимущественно белых мышечных волокон, которых больше с правой стороны тела. При сокращении преобладающих с левой стороны красных мышц рыбы совершали более медленные, но продолжительные, направленные влево движения (Heuts, 1991). Таким образом, поведенческой асимметрии соответствует анатомическая специализация сенсорной, нервной и мышечной систем. После начального изгибания под углом 35-50 градусов в течение 20-27 мсек следовал более медленный разворот на 160-180 градусов с проплыванием в продолжении до 150 мсек. При этом самцы большей частью плыли в левую сторону, тогда как самки, в основном, уплывали вправо.

На предъявление различных световых сигналов от импульсных ламп рыбы реагировали только медленной реакцией, с латентностью 110-140мсек, без начального конвульсивного изгибания. Нам не удалось выявить преимущественного направления в этом тесте, возможно, вследствие того, что в этом тесте сигнал не имел существенного биологического значения. При проведении дальнейших экспериментов с целью более точного определения дирекциональности приближения и избегания у рыб необходимо учитывать данные о специализации левого глаза и получающего от него зрительные входы правого полушария на рекогнос-

цировании сородичей и наблюдении за собственным отражением в зеркале, ранее полученные на рыбах нескольких видов (Bisazza et al., 1996, 1998, 2000, 2003, 2005; Sovrano et al., 2001, 2004; Facchin et al., 1999). Было показано, что для избегания других особей своего вида они поворачивают в правую сторону, тогда как при обходе препятствий для воссоединения с представителями другого пола или своей группы они пользуются восприятием с правого глаза и совершают разворот влево.

При агонистических взаимодействиях и обнаружении хищника избегание опасности стайными рыбами осуществляется эффективнее, если слева находятся сородичи или хотя бы зеркало. Это может служить подтверждением того, что опасные и незнакомые объекты легче обнаруживаются при их расположении справа, в то время как идентификация сородичей и рассмотрение знакомых или безразличных объектов облегчается при их нахождении слева. Поэтому они предпочитают занимать в косяке такую позицию, чтобы партнеры были слева. Однако, когда партнеры оказываются прямо спереди, они поворачивают влево, то есть начинают пользоваться для наблюдения своим правым глазом.

Отличающиеся повышенной агрессивностью самцы бойцовых аквариумных рыб и пецилии (*Girardinus falcatus*) при нападении используют правый глаз, что не характерно для других животных. В круглом бассейне самцы гамбузий (*Gambusia holbrooki*) демонстрируют индивидуальные ротационные предпочтения, но если на их пути встречается непрозрачная ширмочка, они поворачивают вправо. Самки предпочитают сворачивать вправо при появлении особей того же пола. Под открытым небом они пользуются солнце-компасной ориентацией и плавают во второй половине дня против часовой стрелки. Самцы пецилий и гамбузий при избегании хищников и при огибании вертикальной палочки, за которой находится привлекающая их группа самок, поворачивают влево, тогда как гирардинусы плывут при обходе этого препятствия в противоположном направлении. При предъявлении модели хищника гирардинусы чаще глядят на нее левым глазом, но безразличные, не опасные объекты осматривают преимущественно правым глазом. Самцы приближаются к самкам правым боком, а к противнику при нападении – левым. Представители обоих полов плывут преимущественно против часовой стрелки в новом круглом аквариуме, а после помещения в Т-образный лабиринт сворачивают в его правое плечо. Вместе с тем, значительному числу этих рыб свойственны противоположные направления движения во всех использованных ситуациях. При селекции потом-

ков от скрещивания таких особей получены линии с сохраняющейся в ряду поколений дивергентной сенсорной и двигательной асимметрией.

Присутствие особей с противоположной функциональной латерализацией мозга в природных популяциях, естественно, снижает предсказуемость их реакций для хищников.

Таким образом, популяционная асимметрия более свойственна стайным видам, а одиночные рыбы могут обладать индивидуальной или флуктуирующей асимметрией. Половые асимметрии у рыб, по всей видимости, отсутствуют. У тетрапод выявляется специализация правой половины мозга на зрительном восприятии и опознании социально значимых и новых, незнакомых стимулов для организации аверсивного, избегательного поведения. Левое полушарие лучше обеспечивает реакции приближения, в том числе к пищевым объектам.

Формирование половых особенностей мозга холоднокровных, как и всего организма, зависит не только от экспрессии генов, но и от гормональных и средовых влияний, особенно в личиночном периоде. В икринках рыб и амфибий и яйцах рептилий происходит метаболизация половых стероидов, которые они получили от материнского организма. Их уровни особенно быстро падают после выхода личинки из икринки, но вновь значительно возрастают к концу метаморфоза, в результате продукции их собственными гонадами и, отчасти, мозгом. Ювенильные самки отличаются повышенными концентрациями эстрогенов и mRNA эстрогенных рецепторов, которые еще больше увеличивались после воздействия экзогенного эстрадиола, что свидетельствует о его стимулирующем влиянии на генную экспрессию этих рецепторов. Антиандроген ципротерон вызывал феминизацию, а антиэстроген тамоксифен нейтрализовал эти влияния (Vogt et al., 2002).

После выдерживания икринок или мальков тилапий (*Oreochromis mossambicus*) в воде с метилтестостероном в чувствительный период происходила маскулинизация значительной части особей, при существенном повышении активности ароматазы в мозге. Воздействие 17β-эстрадиола приводило к резкому возрастанию числа самок. Активность ароматазы мозга при этом значительно падала. Воздействие серотонинового нейротоксина РСРА вело также к подавлению ароматазной активности, что позволило высказать предположение о влиянии эстрадиола на сексуальную дифференцировку мозга через 5-HT систему (Tsai et al., 2000). Среди африканских тростниковых лягушек (*Hyperolius argus*), подвергнутых на личиночной стадии воздействию тестостерона, полностью отсутствовали самки. Эстрадиол не менял половые признаки са-

мок, но приводил к неполной инверсии пола самцов, поскольку 50 % особей после метаморфоза имели гермафродитные гонады (Hayes, Mendez, 1999).

Развитие асимметрии мозга у птиц

Центральная нервная система птиц является удобным модельным объектом для изучения асимметрии мозга и влияния на нее стероидов. Полный перекрест зрительных нервов и отсутствие мозолистого тела у них обеспечивают унилатеральное восприятие и усвоение зрительного опыта преимущественно в контралатеральном полушарии за счет прямых ретино-таламо-гиперстриатальных входов. У нескольких видов птиц, дополнительно, в левый гиперстриатум поступает часть зрительных сигналов из среднего мозга с ипсилатеральной стороны, что способствует лучшей интеграции информации от обеих сетчаток.

Для некоторых видов птиц, как и для многих морских млекопитающих, характерны состояния унилатерального сна с закрыванием одного глаза и периодической генерацией медленноволновой биоэлектрической активности с противоположной по отношению к закрытому глазу стороны. Кроме того, при сне у многих птиц голова вместе с клювом засовывается под одно крыло и, нередко, поднимается одна нога, причем соотношение этих показателей с правой и левой сторон у самцов и самок неодинаково, о чем свидетельствуют наши предварительные данные.

Диссимметрия зрительных и моторных путей начинается в процессе эмбрионального развития в яйце в условиях неодинакового доступа внешних сигналов с обеих сторон, вследствие отклонения головы вправо перед вылуплением. При этом левая половина головы оказывается закрытой желточным мешком и крылом. При проклеве скорлупы птенцы осуществляют ритмические движения головой против часовой стрелки. Такое предпочтение сохраняется у них и некоторое время после выхода из яйца.

Эпигенетические, средовые факторы могут оказывать существенное модулирующее влияние на формирование мозговых, соматических и моторных асимметрий. В период, предшествующий вылуплению и непосредственно после него этими влияниями определяется, в значительной мере, дальнейшая полушарная специализация контроля пищевого, копуляторного, вокализационного, ориентационного, агрессивного и защитно-оборонительного поведения.

Проходящий сквозь скорлупу свет попадает исключительно на правый глаз, вызывая избирательную активацию и ускоренное созревание восходящей таламофугальной системы слева. В первые два дня после вылупления инкубированные на свету цыплята чаще спят с открытым правым глазом, тогда как у не подвергавшихся освещению в яйце цыплят частичные пробуждения преобладают при открывании левого глаза (Marcetti, Vallortigara, 2001; Bobbo et al., 2002).

Цыплята, инкубированные в темноте, в первые часы после выхода из яйца предпочитают фиксировать объекты клевания в правой бинокулярной части зрительного поля. Световая стимуляция перед вылуплением усиливает это предпочтение. Дистантные, потенциально опасные объекты рассматриваются преимущественно левым глазом. Через его связи с правым полушарием обеспечивается наблюдение за большим пространством, в котором отслеживается неожиданное появление новых стимулов, относимых к определенному классу. Правый глаз (и левое полушарие) фиксируется на идентифицированных целях при визуальном контроле двигательной реакции. Медиальная вставочная область вентрального гиперстриатума слева ответственна за процесс импринтирования зрительных объектов в первые часы после вылупления (Stewart et al., 1998).

Приближение к корму, добыче или жертве происходит при их восприятии и опознании преимущественно левым полушарием, что требует поворота к ним правой стороной головы, тогда как для социального рекогносцирования, аверсивного поведения, страха и избегания противников необходимо большее участие правой стороны мозга и возникает необходимость в отклонении головы вправо для получения большей информации с левого глаза. Это отмечалось не только у видов с глазами, расположенными по бокам головы и, следовательно, с маленькими бинокулярными полями зрения, таких, как куры (Andrew, 1986; Rogers, 1997, 2002), голуби (Gunturkun, 1997), перепела (Valenti et al., 2003), зуйки (Ventolini et al., 2005), но и у видов с большим бинокулярным перекрытием – врановых, ястребиных и попугаев (Clayton, Crebs, 1994; Andrew et al., 2000, 2001; Vallortigara, Rogers, 2005).

У хищных птиц, таких, как соколы, ястребы, латерализация проявляется при нападении в повороте тела в полете против часовой стрелки, то есть влево, что способствует использованию правой лапы для схватывания добычи и последующих манипуляций (Csermely, 2004).

Дистантная зрительная пространственная ориентация птиц обеспечивается преимущественно системой правого глаза и левого полушария (Gunturkun et al., 1999; Skiba et al., 2000; Wiltschko et al., 2002).

По нашим данным, почтовые голуби при удалении от голубятни на расстояние более 10км, откуда они не могли выбрать направление по знакомым ландшафтными ориентирам, после запуска чаще поворачивали сначала к солнцу и после кружения брали правильное направление к дому. При одном закрытом скотчем глазе они отклонялись от цели в контралатеральную сторону. Если они могли использовать только один правый глаз, то длительность полета и начальное отклонение траектории от направления к голубятне были меньшими, чем при использовании левого глаза, то есть правого полушария (Prior et al., 2003, 2004). Аналогичные результаты дало тестирование ночных мигрантов-зарянок в круглых камерах в периоды сезонных перелетов (Wiltschko et al., 2002).

В связи с сезонностью размножения, птицы характеризуются повышенной пластичностью нервной системы, которая проявляется в элиминации в период линьки и образовании в начале репродуктивного периода большого числа новых нейронов, включенных в регуляцию полового, гнездового, территориального, вокального и пищевого поведения в гиперстриатальном, неостриатальном и архистриатальном отделах конечного мозга.

Пролиферация клеток в этих структурах в весенний период обусловлена повышением концентрации нейротрофического фактора (BDNF), запускаемым стероидами (Nottebohm, 2001; Rasica et al., 1999).

Высокий уровень метаболизма тестостерона в мозге свойственен птицам с первых дней инкубации яиц, в которые он попадает от матери. Сразу после вылупления активность 5 бета-редуктазы в мозге значительно выше, чем у взрослых птиц, в том числе в гипоталамусе и полушарных ядрах, контролирующих пение. Эти ядра значительно крупнее у взрослых самцов, чем у самок (Рис. 8.14). Вероятно, такая динамика ферментной активности способствует протектированию нейронов этих ядер в период сексуального дифференцирования и у взрослых самок от маскулинизации несмотря на высокое содержание андрогенов в мозге (Balthazart et al., 1986).

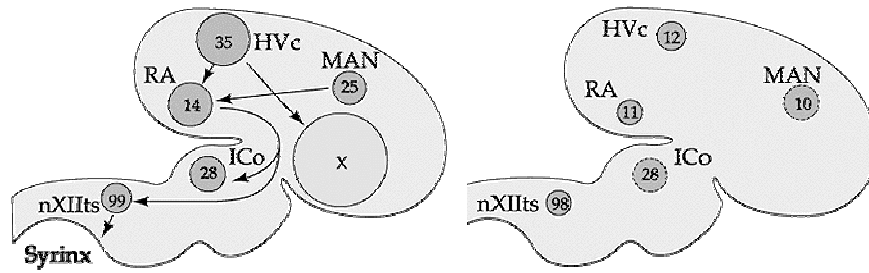


Рис.8.14. Схемы срезов мозга самца (слева) и самки (справа) зебровых амадин с включенными в пение ядрами. Размеры кружков соответствуют величине ядер, а цифры в них соответствуют относительному числу тестостерон-чувствительных нейронов.

Таким образом, уровни стероидов оказывают существенное влияние на формирование морфологической и поведенческой латеральности. В процессе развития степень асимметрии может зависеть от количества стероидов, поступивших в желток из материнского организма и синтезированных в гонадах, надпочечниках и мозге самого эмбриона. Соотношения между ними зависят от состояния нервной системы как зародыша, так и матери. Стрессы, инъекции кортикостерона, эстрадиола или тестостерона в яйца нарушали развитие нормальной и индуцированной освещением асимметрии (Rogers, 2005; Schwarz, Rogers, 1992).

После локальной односторонней имплантации тестостерона в теленцефалон молодых самок зебровых амадин и белошапочных овсянок вскоре происходило увеличение контролирующих вокализацию центров в каудальном вентральном гиперстриатуме (Hvc) и архистриатуме (Ra) и они начинали воспроизводить свойственный взрослым самцам этих видов песенный репертуар. Сторона инъекции не имела при этом особого значения, поскольку экзогенный тестостерон, как и эндогенный, может диффундировать в интактное полушарие. Подкожное введение свежесвылупившимся птенцам эстрадиола приводило к постепенному разрастанию Ra и Hvc до размеров, свойственных взрослым самцам. При последующем воздействии экзогенного тестостерона на взрослых самок амадин они осуществляют пение. В то же время, системного воздействия одного тестостерона было недостаточно для того, чтобы вызвать увеличение вокальных ядер и пение самок амадин и овсянок (Arnold, 1975; Nottebohm, 1980; Gurney, 1981). Однако у самок канареек происходило при этом некоторое увеличение размеров Ra и Hvc, достаточное, чтобы они начинали пение. Следует отметить, что канарейкам свойст-

венна сезонность репродукции, тогда как у амадин репродуктивная способность сохраняется круглый год.

Вероятно, в нейронах генетических самцов из тестостерона образуются собственные эстрогены, предотвращающие раннюю апоптозную гибель значительной части развивающихся нейронов и индуцирующие разрастание Hvc и Ra у взрослых птиц. Это подтверждается повышенным высвобождением эстрогена из срезов мозга самцов амадин в период развития центров пения. Изменение уровня продуцируемых гонадами эстрогенов у молодых самцов в результате кастрации не предотвращает развитие по маскулинному типу, что также свидетельствует в пользу гипотезы о роли эндогенного эстрогена в маскулинизации мозга. После кастрации взрослых самцов их песенный репертуар несколько редуцируется, но полностью не исчезает (Konishi, Akutagawa, 1987). Воздействие на только что вылупившихся самок. Мозаичные, или билатерально гинандроморфные (но не истинно гермафродитные) особи амадин с генетически маскулинной одной стороной тела и фемининной другой, только в первой имеют развитую систему управления пением. При этом в генетически самцовом левом полушарии больше размеры области X и HVC (Agate et al., 2003).

Стероид-зависимые половые особенности формирования латерализации мозга у человека

Согласно существовавшим до последнего времени представлениям, формирование межполовых различий в поведении, функциональной латерализации и морфологической асимметрии мозга происходит постепенно в постнатальном периоде, до полного своего проявления в половозрелом возрасте. Например, разница в размерах SDN-POA у мальчиков и девочек намечалась в 4 года, становилась более определенной после 6-10 –летнего возраста и четко коррелировала с числом нейронов только у взрослых мужчин и женщин (Swaab et al., 1988). Позднее эти данные неоднократно подвергались сомнению (Allen, Gorsky, 1998, 2001; LeVay, 2000), но ввиду недостаточности материала по детскому возрасту, по прежнему оставалось неясным, определяется ли половой диморфизм мозга факторами наследственности, пренатального уровня стероидов, или социального окружения. При всей взаимозависимости вклад каждого из них в половую дивергенцию и функциональную латерализацию мозга существенно меняется в процессе развития.

При всей противоречивости данных о степени сенсорной и моторной асимметрии у детей, в последние годы накапливается все больше подтверждений ее наличия даже у новорожденных. Критический период, в течение которого стероиды влияют на развитие нейронных структур мозга по мужскому или женскому типу, варьирует, по данным разных авторов, в пределах со второго триместра беременности по 3-месячный возраст (Dorner, 1988; Hassler, 1992; Money, 1988). Некоторая задержка созревания нейронных систем в коре больших полушарий мозга под влиянием тестостерона обеспечивает позднее их повышенную пластичность. Вероятно, поэтому удаление височной доли у детенышей обезьян-самцов в дальнейшем не вызывало таких же значительных, как у самок, нарушений обучения зрительному различению (Bachevalier et al., 1991).

Уровень андрогенов, очень высокий у новорожденных, снижается до минимума к годовалому возрасту, после чего постепенно возрастает с 3 до 5 лет и затем мало меняется, вплоть до пубертатного возраста. Преходящее влияние в перинатальный период материнских и собственных андрогенов имеет основное значение в формировании необратимых отличий маскулинного мозга от фемининного. Признаками мужского пола являются большие размеры и выраженность асимметрии базолатерального ядра миндалины, ядра ложа концевой полоски, медиального преоптического ядра и переднегипоталамических третьего и четвертого интерстициальных ядер полового диморфизма (INAH-3,4), которые крупнее справа. Для женского типа характерно большее развитие SCN и вентромедиального ядра в переднем гипоталамусе.

Пренатальное воздействие андрогенов оказывает маскулинизирующий и/или дефеминизирующий эффект на последующее поведение женских особей, тогда как прогестерон оказывает на них противоположное влияние. Повышенное содержание тестостерона в период внутриутробного развития коррелирует с большей латерализацией речи, аффектов и рукописи в возрасте 10 лет. У мальчиков в подобных случаях была сильнее выражена правополушарная специализация при определении эмоций, а у девочек усиливались левополушарное представительство речи и правой руки (Grimshaw et al., 1995). Пренатальное влияние высоких уровней тестостерона, по-видимому, способствует замедлению роста левого полушария и, как следствие, относительно большему развитию правого полушария. С этим могут быть связаны повышенная частота левшества, вербальных расстройств и доминирование правополушарных когнитивных функций у мужчин (Annett, 1985; Hines, 2002). Различия в

вербальных и пространственных способностях систематически связаны со скоростью процессов созревания левого и правого полушарий.

Пренатальный уровень эстрогенов оказывает модулирующее влияние на половой диморфизм мозга и поведения человека. Женская половая идентичность связана в норме с наличием яичников, но проявляется и при их отсутствии в случаях гонадного дисгенеза в процессе развития.

Основными клиническими моделями для понимания факторов, влияющих на формирование половых различий, служат пациенты с врожденной гиперплазией надпочечников, невозможностью трансформации тестостерона в альфа-дигидротестостерон, андрогенной нечувствительностью, синдромами Клайнфельтера, Шерешевского-Тернера и другими хромосомными и геномными аномалиями.

Подвергавшиеся пренатально воздействию нестероидного синтетического эстрогена диэтилстильбэстрола (DES) женщины проявляли тенденцию к повышенной латерализации в когнитивных тестах, пробах со зрительным поиском и дихотическим прослушиванием, в ряде случаев с маскулинностью, агрессивностью, гомосексуальностью и левшеством, тогда как у мужчин отмечалась незначительная феминизация поведения, без изменения сексуального и мануального предпочтения. Эти эффекты были необратимы и не корректировались медикаментозной терапией, что также свидетельствует о существенном, хотя и слабом вкладе эстрогенов в формирование гендерных различий (Geshwind, Galaburda, 1985; Ehrhadt, 1985; McCormick et al., 1990; Reinisch et al., 1991).

При конгенитальной адренокортикальной гиперплазии (САН) избыточное образование надпочечниками андрогенов вследствие гиперстимуляции их АКГГ в период гестации и постнатально приводит к вирилизации девочек и дефеминизация их игрового, социального поведения, так что они мало интересуются куклами и обычными женскими занятиями, а после пубертата демонстрируют повышенные пространственные способности, предпочтительное использование левой руки и гомосексуальные наклонности (Money, 1987; Mathews et al., 2004). Связь между сексуальной ориентацией и уровнем стероидов подтверждается предрасположенностью к лесбиянству женщин с повышенным уровнем андрогенов при полицистите яичников и дефиците фермента 21-гидроксилазы в коре надпочечников.

В противоположность этому, в случае избирательной нечувствительности мозга к андрогенам, при мужском фенотипе проявляются свойства женщины формы поведения, в том числе сексуального. При синдроме полной андрогенной нечувствительности неспособность раз-

визуализируемого генетически мужского организма реагировать на тестостерон обуславливает проявление женского фенотипа, сниженные способности к пространственному обучению и повышенные вербальные способности. Фемининное поведение андроген-нечувствительных индивидуумов указывает на то, что ароматизированные метаболиты андрогенов-эстрогены у людей, в отличие от грызунов, не играют существенной роли в маскулинизации мозга. Возможно, у человека первостепенное значение в процессе развития приобретает активация не эстрогенных, а андрогенных рецепторов.

Показателями ранней поведенческой асимметрии у человека являются более частые отклонения головы вправо и движения правой руки, начиная с последних недель беременности. Новорожденные дети родителей-правшей чаще проявляют тенденцию к использованию правой руки для тактильного контакта и схватывания, а также к отклонению головы из среднего положения в течение больших промежутков времени вправо (Michel et al., 1981; McCartney, 1999; Ecklund-Flores, Turkewitz, 1996). Спонтанные повороты головы, движения ногами в ответ на тактильные раздражения дорзальной поверхности ступней, шагательные и шейно-тонические рефлексы преобладают справа у новорожденных, если у них отсутствуют левши в семьях. В дальнейшем, как правило, у них отмечается праворукость (Cioni, Pellegrini, 1982) и наклон головы вправо (Putnam et al., 1996). Правосторонняя моторная ориентация способствует раннему развитию сенсорных зрительных, слуховых, вестибулярных и тактильных предпочтений.

У младенцев также наблюдается латеральное различие в двигательных и сенсорных функциях. У плодов и новорожденных детей повороты головы осуществляются преимущественно в правую сторону, но это предпочтение нередко изменяется, например, после кесарева сечения, затылочного и тазового предлежания (положения в маточных ходах). Большинство нормальных родов происходит при левом переднезатылочном предлежании. В первые дни после родов матери чаще при кормлении держат младенцев на левой руке, обеспечивая тем самым усиленную активацию слуховых, осязательных и зрительных сенсорных входов с правой стороны, которые проецируются, соответственно, в левое полушарие.

У преждевременно рожденных детей на 35-37 неделях из среднего положения голова отклоняется одинаково часто вправо и влево, в отличие от родившихся в положенное время (на 39 неделе беременности) детей, чаще поворачивающих голову вправо (Gardner et al., 1977). Право-

стороннее предпочтение поворотов головы новорожденными отмечается и при повторном воспроизведении звуков женского голоса (Ecklund-Flores, Turkewitz, 1996).

У недоношенных детей, по сравнению с родившимися в нормальные сроки, также снижены латеральные различия в реакциях на стимуляцию области губ и чаще наблюдаются повороты к источнику соматосенсорных стимулов, чем от него, особенно при расположении его слева (Lewkovicz, 1997).

При поочередном предъявлении обонятельных раздражителей в правую и левую ноздри новорожденных, повороты головы на приятные запахи активнее осуществлялись к источнику запаха слева, причем эти реакции проявлялись быстрее, чем отворачивание от неприятного запаха (Olko et al., 2001).

После рождения при звуках голоса отмечается преимущественная ЭЭГ-активация в левом полушарии, а при воспроизведении музыки – в правом полушарии. При восприятии слов вызванные потенциалы у детей, как и у взрослых, имеют большую амплитуду в левом полушарии, а при предъявлении бытовых звуков – в правом.

Асимметрия в движениях конечностей при осуществлении ранних хватательных, пальмарных, коленных, шагательных, пяточных рефлексов снижается у младенцев после двухнедельного возраста, в основном, вследствие уменьшения правосторонней активности (Thelen et al., 1983; DeVries, 1996, 2001; Segalowitz, Chapman, 1980). Тем не менее, определенное позно-моторное предпочтение сохраняется и нередко проявляется у взрослых людей. При фотографировании и позировании во время рисования портретов они чаще поворачиваются немного вправо, демонстрируя более выразительную левую часть лица. Эмоционально экспрессивным лицам, особенно женщинам, это свойственно в большей мере (Nichols, 2002). При чтении по губам опознание облегчается при наблюдении за правой половиной лица, поскольку правые части губ раскрываются при речи сильнее. В этой связи вполне правдоподобным представляется наблюдение (Gunturkun, 1991, 2003) о том, что примерно вдвое больше пар мужчин и женщин при поцелуях поворачивали головы вправо, чем влево.

Сведения о сексуальных различиях в предпочтении направления вращения у взрослых людей отрывочны и противоречивы. У большинства женщин показано преобладание правосторонних поворотов, причем в лютеиновой фазе их интенсивность снижалась по сравнению с менструальной фазой (Mead, Hampson, 1997). Это может рассматриваться как

подтверждение того, что овариальные гормоны модулируют латерализованные формы локомоции. В целом, степень функциональной асимметрии у женщин подвержена колебаниям, уменьшаясь при повышении концентрации эстрогена и прогестерона в фолликулярный период и увеличиваясь, соответственно падению уровня стероидов, в постовуляторный период (Рис. 8.15).

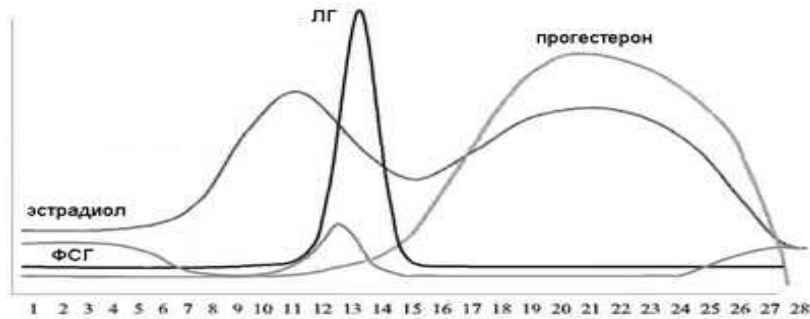


Рис. 8.15. Изменение относительных уровней женских стероидных гормонов в течение цикла овуляции в менструальную (1-5 день), фолликулярную (6-12 день), овуляторную (13-15 день), лютеальную (16-23 день) и пременструальную (24-28 дни) фазы.

У леворуких женщин менструальный цикл короче и правильнее, чем у праворуких, соответственно отличиям в длительности пульсовых интервалов секреции половых гормонов. Более раннее наступление менархе и менопаузы у леворуких женщин может служить указанием на роль правого полушария в контроле репродуктивных функций (Николова и др., 2003; Nicolova et al., 1996).

Изменение уровней половых стероидов в кровотоке и нейростероидов в мозге на протяжении репродуктивных циклов влияет на активность медиаторных систем. Поэтому когнитивные способности и эмоциональная реактивность женщин на протяжении всего фертильного периода зависят от уровня половых гормонов. Они изменяются не только в соответствии с фолликулярными фазами, но и во время беременности. Падение их уровня в послеродовой и менопаузный периоды нередко ведет к развитию депрессивных состояний.

Женский менструальный цикл характеризуется высоким уровнем эстрадиола и возрастанием прогестерона в проэструсе и низким уровнем эстрадиола и прогестерона в диэструсе. Высокий уровень эстрогенов сочетается с относительным ухудшением пространственных способностей

и улучшением двигательных мануальных и артикуляционных навыков (Halari et al., 2005). Возрастание концентрации половых стероидов в предменструальный период индуцирует сексуальную и социальную активность, иногда переходящую в агрессивность. У детей и подростков с агрессивными, антисоциальными наклонностями и при психически отклоняющемся поведении обнаруживается повышенный уровень DHEAS и андростендиона (но не тестостерона) в крови (van Goozen, 1998).

Сезонные изменения продолжительности светового дня, вызывающие снижение продукции пинеального гормона мелатонина, при соответствующем повышении уровня гонадных гормонов весной являются определяющими факторами улучшения когнитивных способностей, в частности, к решению пространственных задач в этот период. У рожденных в декабре-январе мальчиков повышена вероятность леворукости, шизофрении и ментальных расстройств (Geschwind, Galaburda, 1987; Vodian, 1987).

У неврологических пациентов-мужчин с синдромами болезней Паркинсона и Гантингтона преобладают тремор, брадикинезия и ригидность правых конечностей (Wang et al., 2004). При шизофрении, маниакальных и депрессивных состояниях относительно чаще регистрируются повороты влево (Brach, 1987). В мозге шизофреников, особенно в вентральном стриатуме и прилежащем ядре, обнаруживается повышенное содержание ДА, плотности D₃ рецепторов ДА, при сниженной активности MAO-основного фермента, обеспечивающего окисление катехоламинов.

Снижение уровня половых стероидов и их рецепторов в менопаузный период рассматривается как фактор риска деменции Альцгеймеровского типа, Туретт-синдрома и других нейродегенеративных нарушений. Заместительная гормональная терапия эстрогенами и ДНЭА в пожилом возрасте способна задержать или предотвратить развитие этих явлений. Она снижает депрессивность, тревожность, пременструальные дисфории, улучшает когнитивные и мнестические способности. Использование нейроактивных стероидов способствует нормализации эстральных циклов, либидо и лечению ряда психонейроэндокринных нарушений.

Относительный уровень андрогенов и эстрогенов в пренатальный период оказывает организующее влияние на соматические параметры, в первую очередь, размеры конечностей. В частности, отношение длины указательного и безымянного пальцев (2Д:4Д) на правой и левой руках устанавливается с 14 недели эмбрионального развития и сохраняется до зрелого возраста. В целом, для мужчин характерна большая длина безы-

мянного пальца, особенно левого, а для женщин повышенное или близкое к единице отношение 2Д:4Д. Эти показатели соответствуют пренатальным различиям в уровнях андрогенов. Величина отношения 2Д:4Д негативно коррелирует с содержанием тестостерона в амниотической жидкости (Luchtmaуа et al., 2003). У гомосексуальных мужчин и женщин 2Д:4Д меньше, чем у гетеросексуалов (Rahman, 2005). У геев сексуально диморфичные ядра переднего гипоталамуса (INAH-3) имеют промежуточные размеры, а SCN и передняя комиссура больше, чем у гетеросексуальных мужчин (LeVay, 1992). На основании различия этих параметров можно заключить, что геи в процессе развития могли находиться под меньшим воздействием андрогенов по сравнению с гетеросексуалами, а лесбиянки – наоборот, подвергались влиянию повышенных количеств тестостерона. (Martin, Nguyen, 2004). В целом, несмотря на противоречивость данных, можно полагать, что отклонение от нормы уровней воздействия тестостерона до рождения увеличивает вероятность гомосексуализма в дальнейшем. Женское сексуальное поведение в наибольшей степени связано с вентромедиальным ядром гипоталамуса.

Другое сексуально диморфичное ядро-BNST больше у мужчин, особенно гиперсексуальных и нередко гомосексуальных, то есть может проявлять признаки гипермаскулинизации (Zhou et al., 1999).

Височная доля также имеет отношение к половому поведению, поскольку дисфункции в этой области например, связанные с эпилептическими припадками височного происхождения, ведут к снижению сексуального влечения. Взаимосвязь эпизодических судорожных приступов с женским менструальным циклом проявляется в их учащении при повышении уровня эстрадиола в периоды овуляции (catamenial epilepsy).

Половые различия чаще всего отражаются на степени доминирования правого или левого полушарий при осуществлении различных функций. Так, у женщин двигательные навыки и выполнение мануальных заданий находятся в большей зависимости от левополушарной активности, чем у мужчин. Унилатеральные повреждения полушарий мозга у них меньше сказываются на речевых и пространственных способностях. У мужчин повреждение левого полушария сильнее влияет на вербальные способности. Хотя женский мозг немного меньше мужского, в речевых зонах височной доли и фронтальной коры выше плотность нейронов у женщин. У них также относительно крупнее медиальная лимбическая зона, включая гиппокамп. У мужчин несколько больше объем теменной и фронтомедиальной коры, амигдалы и гипоталамуса, по отношению к размерам всего мозга. Нижняя теменная доля у мужчин

больше справа, а у женщин слева. Очевидно, что эти различия связаны с влияниями стероидов в период развития, поскольку перечисленные структуры обладают рецепторами половых гормонов.

Правая нижняя теменная зона включена в процессы памяти, оперирование пространственными отношениями, собственными ощущениями и аффектами, тогда как левая участвует в интеграции ментальных представлений о времени, поступательном движении и вращении объектов. Соответственно, при переработке зрительно-пространственной информации взгляд направляется влево, при решении же задач, связанных с вербальным мышлением – вправо (Kinsborne, 1972). В целом, правое полушарие обеспечивает регуляцию биологических механизмов экстренного приспособления к экстремальным воздействиям внешних факторов. Левое полушарие в большей степени отвечает за социальную адаптацию. Реакции на неприятные переживания и стрессовые воздействия у мужчин в большей степени проявляются в правой миндалине, а у женщин – в левой.

Женщины, а также гомосексуальные мужчины при ориентации используют локальные, стационарные признаки на местности, тогда как мужчины в большей мере проявляют способность к навигации в пространстве координат. Фемининному типу соответствует синистральный способ обработки информации с детальным анализом формы, величины, специфики дополнительных деталей объектов с их категоризацией в абстрактном символическом, знаковом или вербальном виде. После повреждения лобных отделов коры левого полушария у женщин афазия развивается чаще, чем у мужчин. При повреждении же задних отделов функции программирования и организации речевых движений страдают сильнее у мужчин. При поражении правого полушария страдают топологические пространственные представления, а при левостороннем повреждении нарушаются проективные представления и восприятие системы координат (Kimura, 1992).

Маскулиный, декстральный вариант предполагает преимущественно образное восприятие, основанное на глобальных, целостных, холистических принципах. Оно обеспечивает общую активацию внимания и быструю оценку лицевой и позной экспрессии агрессии, тревоги или страха. Латеральные различия проявляются при сопоставлении чувства направления, вербальных и математических способностей, общего интеллекта и решения задач на мысленное вращение (Rachman et al., 2005). Таким образом, латерализация способствует более эффективному использованию когнитивных способностей в различных ситуациях.

Имеются данные, что медиальная префронтальная кора правого полушария специализируется на нейроэндокринной и вегетативной регуляции эмоций, доминирует в генезе депрессивных состояний и стресс-реакций. Эти функции могут осуществляться при включении гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси и прямых экстрагипоталамических нейронных путей. Правое полушарие контролирует гипоталамо-гипофизарную и симпато-адреналовую системы (Witting, 1997).

В гипоталамусе имеет место интеграция нервных и эндокринных влияний, трансляция нейронной активности в гормональную и контроль над большинством физиологических функций в организме. Показано, что правая сторона гипоталамуса у человека доминирует при стимуляции индуцируемой CRH секреции АКТГ, а также вазопрессина и окситоцина (Vallogeras et al., 1996; Witting, Schweiger, 1992).

Активация при посредстве CRH симпатических влияний ведет к повышению уровня адреналина и норадреналина в крови с усилением энергетического обмена и эмоциональных проявлений. Симпатическая нервная система сильнее развита на левой стороне тела, тогда как парасимпатические влияния, направленные на снижение энергетических трат организма, сильнее проявляются с правой стороны.

У людей, как и у животных, повороты чаще происходят в противоположную сторону по отношению к полушарию с большей активностью ДА системы, что проявляется в повышенном содержании ДА и его метаболитов и их рецепторов в стриатуме, черной субстанции и фронтальной коре (Glick, Ross, 1981; Myslobodsky, 1983; Richter et al., 1998; Harris et al., 2001). Преобладанием ДА-системы в правом полушарии может объясняться продолжительное спонтанное предпочтительное вращение в направлении против часовой стрелки у праворуких людей, в особенности, женщин, при ходьбе в течение всего дня. Леговогие с открытыми глазами в обычной обстановке поворачивают чаще вправо и при отсутствии ориентиров на местности кривая движения у них приближается к кругу с направлением по ходу часовой стрелки. Зрительный контроль, по-видимому, усиливает левостороннее вращение за счет большего вклада ДА-системы правого полушария, поскольку при ходьбе с закрытыми глазами наблюдается тенденция к отклонению вправо. Прием L-DOPA снижает эти правосторонние тенденции, направленность которых определяет экстраперсональный зрительно-пространственный контроль (Mohr et al., 2003, 2004). Таким образом, ДА-система играет существенную роль в правополушарной экстраперсональной зрительной пространственной ориентации (Previc, 1998). Этим может быть объяснено лево-

стороннее ориентационное предпочтение и отклонение руки влево при выполнении задания отметить середину линии (Bowers, Heilman, 1981; Jewell, Kurt, 2000).

Заключение

Целью данной работы являлось сопоставление результатов, полученных в последние годы на человеке и животных, влияния стероидов и модификации их уровней в неонатальном периоде и во взрослом состоянии на половой диморфизм морфофункциональной латерализации мозга. Показано, что нейроактивные стероиды, которые способны накапливаться, метаболизироваться и даже синтезироваться в мозге, проявляют организующие (программирующие) и модулирующие (активирующие или тормозные) свойства. Проведенный анализ различных методических подходов и полученных с их помощью результатов приводит к заключению о целесообразности применения видеорегистрации в сочетании с комплексом методов определения поведенческих, нейрофизиологических, нейрохимических, нейроанатомических и вегетативных параметров у самцов и самок разного возраста при различных условиях для выяснения механизмов функциональной асимметрии мозга. Перспективным в этом плане представляется использование моделей тревоги, страха, панического бегства, прайминга, потенциации субконвульсивными дозами психостимуляторов или эпилептогенов и генетической предрасположенности к аудиогенной судорожной активности у крыс разных линий. Впервые показан половой диморфизм в динамике открывания глаз и ушей, асимметрии моторики, ориентации, вздрагивания, бега, падений, поворотов головы, ушей и судорожных припадков. Обнаружены тенденции к более раннему созреванию и открыванию наружных слуховых проходов у детенышей - самок, по сравнению с самцами. У самцов раньше открываются веки и слуховые проходы справа, тогда как у самок в большинстве случаев слева. Таким образом, на ранних этапах постнатального развития формирование латерализации зрительного восприятия определяется признаками пола и зависит от соотношения андрогенов и эстрогенов. Показано также более раннее раскрытие правого глаза у большего числа самцов и левого у большинства самок мышей, песчанок, хомячков и других незрелорождающихся животных. Неонатальное введение тестостерона и эстрадиола вызывает относительное увеличение числа крысят с более ранним открыванием правого

и левого глаза, соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о половом диморфизме в процессе прозревания и включения слуха, а также об асимметрии при начале функциональной деятельности зрительной и слуховой систем.

Выявлено также преобладание правостороннего направления вращения и бега в условиях аудиогенного стресса как следствие правополушарной активации у самцов крыс, начиная с раннего возраста и до старения. У самок чаще проявлялось движение против часовой стрелки в данных условиях. Анализ полученных видеозаписей показал статистически достоверную, сохраняющуюся в течение всего периода наблюдения инверсию предпочтения той или иной стороны после введения тестостерона, а также дигидротестостерона, аллопрегнанолонa и других нейроактивных метаболитов андрогенов новорожденным самкам. Противоположные изменения отмечены у гонадэктомированных самцов после неонатального воздействия синтетических эстрогенов и прогестинов. Соответствующие воздействия на взрослых крыс приводили к незначительным или кратковременным эффектам. В специальных сериях экспериментов получены результаты, свидетельствующие о том, что высокие дозы синтетических антистероидов, блокаторов рецепторов, глюкокортикоидов и стрессирование приводят к редукции латерализующих эффектов андрогенов и эстрогенов и подавлению активности. Механизмы этих модулирующих влияний нейроактивных стероидов и их агонистов, а также антагонистов могут определяться воздействием на генную экспрессию и негеномными эффектами взаимодействия с Cl^- , Ca^{++} и другими ионными каналами, при участии ГАМКА рецепторов или вторичных посредников в ретикулярных, стриатальных и лимбических нейронах. Использование данного подхода на других объектах и экспериментальных моделях позволит расширить современные представления о нейроэндокринной регуляции половых и возрастных особенностей сенсорных и двигательных асимметрий в процессе развития.