

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АСИММЕТРИЯ И НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МОЗГА

А.В. Черноситов, В.И. Орлов

Ростовский НИИ акушерства и педиатрии

По выражению В.Л. Бианки (1985) "....настоящий период разработки вопроса (асимметрии мозга; прим. авт.) специфичен с точки зрения эволюционной физиологии. Мы знаем сегодня в этом плане неизмеримо больше о человеке, нежели о животных, поэтому в процессе познания мы вынуждены идти не от простого к сложному, а, наоборот с тем, чтобы в дальнейших исследованиях более полно понять это сложное". Проблема ФМА у человека имеет более чем 100-летнюю историю. Точкой отсчета можно считать знаменитый афоризм П. Брока "Мы говорим левым полушарием", произнесенного в 1865 году (P. Broca, 1865). Это положение быстро обросло дополнительными фактами и стало основой концепции "доминирования" левого полушария у людей-правшей, причем не только в отношении речи, но и определенных типов моторной деятельности, мышления, восприятия внешних сигналов и т.д. (P. Marie, 1906; H. Head, 1926; и др.).

Примерно до середины XX столетия в науке господствовала концепция тотального доминирования левого полушария у человека. Постепенная трансформация взглядов происходила под влиянием результатов исследований на людях с расщепленным мозгом (M.S. Gazzaniga, 1963, 1970, 1975; R.W. Sperry, 1966), и на животных (В.М. Мосидзе с соавт., 1977), которые серьезно поколебали мнение о том, что правое полушарие представляет собой лишь протой автомат, помогающий сознательному левому (J.C. Eccles, 1965). Начала формироваться теория парциального доминирования, предусматривающая сложную функциональную дискриминацию и специализацию полушарий в пространственном и временном анализе (Н.Н. Брагина, Т.Д. Доброхотова, 1981; J.L. Bradshaw, N. Nettleton, 1981). Нараставший объем клинических данных, нуждавшихся в интерпретации механизма, заставил, в конце концов, уделить серьезное внимание эволюционным аспектам проблемы. Однако оказалось, что выявить признаки ФМА у животных, даже по чисто техническим причинам, было значительно сложнее, чем у человека. Но главное препятствие состояло в другом: по аналогии с человеком пытались обнаружить при-

знаки видовой асимметрии. А поскольку наличие таковой долгое время доказать не удавалось, возникло мнение, что ФМА у животных вообще отсутствует, что это прерогатива человеческого мозга, так сказать - неповторимое и единственное в своем роде произведение эволюции (Е.В. Шмидт, С.В. Бабенкова, 1975; С.В. Trevarthen, 1973, 1978; J.M. Warren, 1980). Справедливости ради следует сказать, что существовали и менее категоричные высказывания, допускавшие наличие ФМА у животных и, вместе с тем, подчеркивавшие уникальность отдельных ее проявлений у человека. Такая ситуация породила необходимость пересмотра методологии исследования ФМА у животных.

В этом плане введение понятия "индивидуальной" асимметрии (В.Л. Бианки, 1985) было более чем своевременным и тактически верным. Оно санкционировало поиск признаков ФМА на внутривидовом и внутригрупповом уровне у различных животных. Результаты не заставили долго себя ждать. Подтвердилась ранее обнаруживаемая моторная асимметрия конечностей у крыс (G.M. Peterson, 1934), у кошек (J. Cole, 1955), приматов (J. M. Warren et al., 1967), появился цикл исследований нейрохимических механизмов ротационной асимметрии и асимметрии побегов в лабиринте у крыс (S.D. Glick et al., 1979-1988). Были получены электрофизиологические данные, подтверждающие наличие ФМА у животных в состоянии спокойного бодрствования (И.Н. Книпст, 1991, В.П. Бианки с соавт.). В итоге существование функциональной межполушарной асимметрии у животных было доказано. Из признания этого факта вытекал очень важный вывод, что функциональная асимметрия мозга - одно из основополагающих неспецифических и эволюционно детерминированных свойств нервной системы.

Принципиально важным явилось обнаружение влияния факторов среды, обучения и тренировки на характер поведенческой асимметрии (В.Ф. Фокин, В.А. Федан 1978, 1982; А.Б. Коган с соавт., 1980; и др.). Изменения межполушарных отношений при выработке условных рефлексов были изучены на уровне механизма в электрофизиологических исследованиях Г.А. Кураева (1982, 1986, 1989).

Однако, если место ФМА в совершенствовании сенсорных, моторных и когнитивных функций уже довольно глубоко исследовано, то ее роль в обеспечении таких важнейших свойств как реактивность и резистентность, определяющих выживаемость биологических видов и отдельных особей до сих пор специально не изучалась.

Вместе с тем отдельные, преимущественно косвенные данные говорят о зависимости уровня неспецифической резистентности от направленности и степени выраженности ФМА.

Замечено, что пространственная разнонаправленность ФМА и висцеральных асимметрий, так же как и функциональная симметрия полушарий мозга, нередко коррелирует с различными видами соматовисцеральной и нервно-психической патологии. Это позволяет рассматривать такой тип стереофункциональной организации или, точнее, такую стереофункциональную дезорганизацию как возможный источник, либо, по крайней мере, как условие возникновения патологии. Было показано, что искусственно сформированная доминанта в одном из полушарий повышает стрессоустойчивость организма. (Г.И. Косицкий, В.М. Смирнов, 1970). Причем, более эффективна в этом плане левополушарная доминанта (Е.В. Русинова, 1997), что согласуется с данными С.И. Снарского, В.Л. Бианки (1992) о превалирующей роли левополушарной коры в антиноцицептивной защите.

Установлено, что доминирование передней конечности является достаточно прочным (В.Л. Бианки с соавт. 1979) и определяется соматосенсорной областью контрлатерального полушария (V.H. Denenberg, 1983). Правшество и левшество у животных представляет собой совокупность воздействий генетических факторов и факторов внешней среды (Б.Л. Астауров, 1974; В.Ф. Захаров, 1979).

Чрезвычайный интерес представляют изменения межполушарных отношений в динамике экстремальных состояний. В норме у животных и человека имеются существенные межполушарные отличия по содержанию белков, активности ферментов, нейrogормонов, спонтанному и вызванному электрогенезу (Л.Я. Баллонов с соавт., 1976; M. Starr, J. Kilpatrick, 1981; Z. Amaducci et al., 1981; J. Valdes et al., 1981; G. Gainotti et al., 1982; Н.Р. Рахимов с соавт., 1989; S.D. Glick et al., 1979, 1988).

В то же время, судя по имеющимся литературным данным, при экстремальных воздействиях (ЭВ) характер межполушарных взаимоотношений существенно изменяется. Так, стресс у животных, вызванный иммобилизацией, характеризуется "выравниванием" содержания катехоламинов в полушариях (М. Попай с соавт., 1984). При экспериментальной цереброишемической гипертензии полушария симметризируются по общему содержанию белка и нуклеиновых кислот (Б.А. Насибулин, Н.Н. Бровина, 1982). При тяжелой гипероксии у кошек наблюдается симметризация биоэлектрических показателей и напряжения кислорода в гомотопических участках височно-теменной коры (Э.Э. Фейгман с соавт., 1982). Замечено, что и у человека при отрицательных эмоциональных состояниях исчезают признаки биоэлектрической латерализации (Ф.П. Ведяев, Л.Г. Каталевская, 1983). Своеобразные переливы веретенообразной быстроволновой активности из одного полушария в другое обнаружены в симметричных отделах коры

мозга в динамике травматического шока у крыс (Л.И. Лебедева, 1982). Стресс-факторы ослабляют пространственно-ориентационную асимметрию, сформированную у крыс выработкой условных рефлексов (Е.А. Рябинская, Т.С. Валуйская, 1983).

К сожалению, ни в одной из перечисленных работ не проведено четкого сопоставления описанных изменений с фоновыми показателями ФМА, а, самое главное, - с исходами экстремальных состояний. Лишь в единичных исследованиях просматривается феноменологическая связь функциональной амбивалентности полушарий в фоне с низкой устойчивостью к экстремальным воздействиям (Г.М. Глумов, Л.Г. Кателевская, 1985).

Несмотря на очевидную разноплановость приведенных данных не трудно заметить, что присущая в норме животным и человеку функциональная межполушарная асимметрия под воздействием разнообразных по природе экстремальных факторов на какое-то время сменяется функциональной симметрией. Подобный вывод не смог бы выйти за рамки умозрительного обобщения без целенаправленной экспериментальной проработки, в процессе которой необходимо было ответить на ряд взаимосвязанных вопросов:

- зависит ли характер, степень тяжести и исходы экстремальных состояний от индивидуальных особенностей ФМА в фоне;
- на каких этапах экстремальных состояний возникает симметризация полушарий и какова в целом динамика межполушарных функциональных взаимоотношений при экстремальных патологических процессах;
- какие паттерны межполушарных отношений могут служить критериями высокого уровня неспецифической резистентности.

Поведенческие, электрофизиологические и нейрохимические корреляты функциональной межполушарной асимметрии крыс

Самый первый вопрос, который встает перед исследователем, занимающимся изучением НРЗ в аспекте ФМА мозга - это критерии асимметрии. Это должны быть не слишком трудоемкие в реализации, но, одновременно максимально информативные и, по возможности, интегральные показатели, приемлемые для обследования больших экспериментальных выборок.

В качестве более или менее интегральных показателей ФМА приоритет отдается латеральным поведенческим феноменом, где далеко не последнее место занимают работы, в которых направленность поведенческой асимметрии сопоставляли с нейромедиаторными и метабо-

лическими межполушарными отличиями. Основным положительный итог исследований такого рода заключается в обнаружении факта межполушарной асимметрии по отдельным нейрохимическим показателям, коррелирующими с моторной или моторно-ориентационной асимметрией. В большой серии работ С.Д. Глика с соавт., направленность ротаций связывается с асимметрией ДА-ергических механизмов стриопалидарных комплексов. Работами Jamamoto с соавт. (1982) показано некоторое повышение количества высвобождаемого дофамина в хвостатом ядре полушария, контралатерального направленности ротаций, обнаруживаемого, однако, только при подкреплении вращения у обученных крыс, и, что самое главное, только в процессе самого вращения. Вместе с тем количество D-2 дофаминовых рецепторов больше как правило в стриатуме левого полушария (L. Schneider et al., 1982.), а относительно более высокий метаболизм ДА обнаружен в амигдале ипсилатеральной используемой конечности в тесте с нажатием на рычаг (R. Schwarting et al., 1987). У крыс, предпочитавших левые побежки в Т - образном лабиринте был обнаружен больший вес левого гиппокампа, относительное увеличение захвата меченных тритием НА, СТ и ацетилхолина в правом гиппокампе, и примерно одинаковая концентрация белка в обоих. В человеческом мозге активность холинацетилтрансферазы более выражена в теменных и височных зонах коры левого полушария (L. Amaducci et al., 1981; G. Gainotti et al., 1982). Содержание ГАМК выше в черной субстанции, *collikulus superior* и *nukl. accumbens* справа, а в вентральной покрышке, вентромедиальном таламусе и хвостатом ядре – слева (M. Starr, J. Kilpatrick, 1981). Сложная, но в целом обратная зависимость в активности D-2 дофаминовых и ГАМК-рецепторов левого и правого полушарий мозга отмечена в работах M. Herrera-Marschitz, U. Ungestedt (1987). Вместе с тем, говорить о кардинальном сдвиге в понимании нейрохимических механизмов ФМА и, в частности, моторно-ориентационной асимметрии, к сожалению пока нельзя, так как оно определяется функциональным, часто разнонаправленным, дифферентом не отдельных, а множества мозговых структур, которые в силу чрезвычайно пестрой мозаики и высокой лабильности нейрогормональных и медиаторных систем представляют чрезвычайно более сложный объект для нейрохимического анализа.

Реально оценивая возможности и ограничения существующих методик, мы использовали комплексный подход. Поскольку, ФМА является одним из наиболее общих системных свойств мозга, в экспериментальном исследовании ее нейрохимической природы можно ориентироваться на общие для всех отделов мозга биохимические критерии, в количественном плане не зависящие от медиаторного и нейрогормонального полиморфизма.

Этим требованиям соответствуют показатели свободно-радикального окисления. Они универсальны в том смысле, что в любой ткани они характеризуют уровень энергетических кислородозависимых процессов и состоятельность антиоксидантных механизмов. Последнее особенно важно в плане НРЗ, ибо уровень оксидантного сопротивления свидетельствует о способности поддержания кислородозависимых энергетических процессов, а, следовательно - и функции того или иного образования мозга.

Говоря о механизмах НРЗ нельзя обойти вниманием и катехоламиновую систему мозга. Именно КА рассматриваются как одно из важнейших звеньев патогенеза экстремальных состояний и стресса (В.Г. Шаляпина, 1976; М.И. Митюшов, 1976; К.В. Судаков с соавт., 1987; Е.В. Науменко, 1988; В.Г. Шаляпина с соавт., 1990; и др.). А, как уже говорилось, с их неравномерным распределением в полушариях связывают моторные проявления ФМА.

Поскольку моторно-ориентационная асимметрия как отправной показатель в ряду изучаемых признаков, в значительной мере связана с функциональным состоянием сенсомоторных зон коры и стриопалидарного комплекса (Н.Ф. Суворов с соавт., 1990; Н.Ф. Суворов, 1993; А. Хикс, 1982; А. Brodal, 1969), а афферентная информация от внутренних половых органов - самым непосредственным образом с гипоталамусом, эти структуры и стали объектом изучения свободнорадикального окисления методом перекисной хемилюминесценции, содержания катехоламинов - норадреналина (НА), ДОФА, дофамина (ДА) и серотонина (СТ) методом высокоточной газожидкостной хроматографии.

В этих же мозговых структурах регистрировали спонтанную биоэлектрическую активность, а в симметричных зонах сенсомоторной, височно-теменной и зрительной коры - усредненные вызванные потенциалы на световые вспышки.

Однако вернемся теперь к показателям латерального поведения. Среди множества поведенческих тестов при изучении ФМА у мелких животных наибольшей популярностью пользуются два весьма сходных показателя: направленность побегов в Т или в Y-образном лабиринте и направленность ротаций, т.е. - спонтанных вращательных движений в ротометре или развороты в тупиках лабиринта. При этом исследователи нередко отмечают частичное несовпадение направленности ротаций и побегов в лабиринте у одного и того же животного. Чаще всего это объясняют неизбежной для поведенческих реакций индивидуальной вариативностью и высокой лабильностью разных поведенческих реакций. Мы тоже наблюдали такое несовпадение, причину которого склонны видеть в разной степени участия сенсорных и моторных составляющих ФМА в реализации этих довольно сходных компонентов латерального поведения.

Учитывая возможность несовпадения парциальных асимметрий, такая разнонаправленность указанных проявлений латерального поведенческого профиля вполне объяснима.

В выше упомянутых работах С.Д. Глика с соавторами направленность ротаций связывается с повышением содержания дофамина в стриопалидуме контралатерального полушария. На этом основании эти авторы именуют такое полушарие доминантным. Вывод весьма сомнительный по многим причинам. Во-первых: повышение уровня какого-либо медиатора далеко не всегда является показателем активации соответствующих мозговых структур. Тем более что эти же авторы обнаруживали в контралатеральном, “субдоминантном” по их терминологии полушарии - повышение количества и чувствительности дофаминергических рецепторов. Во-вторых: более или менее обоснованно говорить о доминировании полушария, опираясь на показатели только одного медиатора без сопоставления с другими нейрохимическими данными и характером электрогенеза полушарий, совершенно невозможно.

Как уже говорилось ранее, доминантным традиционно считают полушарие, контролирующее более “сильную” половину сенсорных и моторных систем. Косвенное подтверждение такой точки зрения можно найти в ряде хорошо известных фактов. Подавляющая часть человеческой популяции леводоминантна, что проявляется декстральностью большинства показателей поведенческого фенотипа (ведущая правая рука, ведущая правая нога, правый глаз и т.д.). В то же большинство время заблудившиеся в незнакомой местности люди ходят по кругу, как правило, против часовой стрелки, а большинство столкнувшихся лицом к лицу людей также совершают произвольный шаг влево. Экстраполируя эти факты на крыс можно предположить, что сторона доминирующего полушария и латеральный профиль побегов должны быть сонаправлены. Иначе говоря, если крыса бежит в лабиринте преимущественно влево, то это говорит об относительном функциональном преобладании (доминировании) левого полушария.

Тестирование крыс в Y-образном лабиринте проводили в одно и то же время суток при максимальном ограничении внешних раздражителей, преимущественно с 10 до 12 часов утра. Регистрировали направление спонтанных побегов в месте расхождения коридоров лабиринта и направленность разворотов (ротаций) в тупиках коридоров. По суммарному числу правых и левых побегов и ротаций определяли латеральный поведенческий профиль (ЛПП).

Биоэлектрическую активность симметричных участков соматосенсорной, височной и зрительной коры регистрировали с помощью имплантированных в истонченную сферических позолоченных, а активность левого и правого медиального таламуса с помощью игольчатых платиновых электродов. Индифферентный электрод размещали в кости пе-

редней стенки лобной пазухи. Стереотаксические операции проводили в стерильных условиях по координатам атласа мозга Е. Фифковой, И. Маршала (1960); Хорслей-Кларка (по Я. Сентаготаи и др., 1965).

Спонтанную суммарную активность обрабатывали по комплексной программе, включавшей нахождение кросскорреляционной и когерентной функций электрограмм каждой пары отведений. Вызванные потенциалы в ответ на световые вспышки (10 мс, 700 лкс) с интервалом 1-1,5 сек., (FTS-2I, Medicor) усредняли по 30-100 стимулам. Для обработки биоэлектрической информации на первых этапах работы использовали ЦЭВМ "Одра-1204", а затем IBM совместимые ПЭВМ AT-486, снабженные оригинальными быстродействующими АЦП. В качестве усилителя биопотенциалов использовали электроэнцефалограф "EEG 16S" фирмы "МЕДИКОР", а также многоканальные усилители оригинальной конструкции (инженер-электронщик И.С. Ильин, к.ф.-м.н. Е.И. Кутьин). Эпоха анализа составляла 500 мс, частота квантования 2 мс. Усреднение осуществлялось стандартным способом. Усредненные вызванные потенциалы (УВП) выводили на двух координатный самописец или принтер.

Анализ УВП проводили с помощью специальной программы, которая включала нахождение пиковых значений вызванного ответа во временных окнах 25-79, 80-150, 151-300 мс для лево и правополушарных отведений, вычисление индивидуальных латеральных профилей амплитуд для каждой пары симметричных отведений.

Сходный подход к анализу вызванных ответов при оценке поведенческих актов был использован Г.А. Вартамяном и А.П. Козловым (1995).

Регистрацию ЭЭГ и УВП мозга проводили как в условиях жесткой фиксации, так и в свободном поведении. Для обеспечения равномерной засветки глаз животного при регистрации УВП на световые вспышки в свободном поведении применяли цилиндрическую камеру, вся внутренняя поверхность которой была выполнена из светоотражающего материала.

Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты в тканях мозга и сыворотке крови определяли хемилюминесцентным методом на хемилюминометре с ПЭВМ. Для регистрации свечения использовали ФЭУ-127 (установка сконструирована и изготовлена НПП «Инж-мед», Москва).

Содержание катехоламинов (КА); и серотонина (СТ) в ткани мозга определяли с использованием обращенно-фазового варианта высокоэффективной жидкостной хроматографии (А.М. Krstulovic, А.М. Powell, 1979) на аппарате Liguochrom 312/1.

В качестве детектора использовали флюорисцентный спектрофотометр "Hitachi F - 4010" (Япония) со встроенным процессором, с помощью которого проводили расчет концентрации (КА) в образцах по специально разработанной программе.

В зависимости от характера анализируемых признаков и объема выборки использовали соответствующие методы и приемы статистической обработки: критерий Колмогорова-Смирнова, параметрический критерий Стьюдента, дисперсионный двухфакторный анализ, корреляционный анализ (И.А. Плохинский, 1970; Г.Ф. Лакин, 1980). Все виды статистического анализа и построение графиков проводили в интегрированной среде Supercalc 2.0.

В связи с тем, что во всех сериях отправным показателем, с которым сопоставляли остальные, служила направленность моторно-ориентационной асимметрии (МОА), подробно остановимся на принципах ее оценки.

Тестируя крыс в лабиринте, мы, как и другие авторы, убедились в высокой вариативности количественного соотношения лево и правосторонних побегов. Значительное число особей, демонстрируя весьма заметное различие в количестве лево и правосторонних побегов при использовании традиционной для таких случаев оценки достоверности этого показателя по критерию знаков, тем не менее, не могли быть отнесены к унилатеральным. Вместе с тем большинство из них неверно было рассматривать и как амбилатеральных и исключать их из анализа, так как тогда в кривой распределения случайных величин признака могли возникать существенные пробелы. В связи с этим для выявления зависимости МОА с другими признаками был использован метод корреляционного анализа, позволяющий учитывать и особей с "сомнительной" унилатеральностью побегов, и т.о. рандомизировать выборку.

В качестве подготовительной процедуры проводилось вычисление латерального профиля побегов и ротаций (ЛПП и ЛПР) по формуле $\frac{Л-П}{Л+П}$ (В.М. Ефимов с соавт., 1987), где **Л** и **П** означало суммарное количество левосторонних и правосторонних побегов или ротаций особи за несколько сеансов тестирования. Аналогичным образом вычисляли латеральные профили по содержанию КА, показателям хемилюминесценции и амплитудам УВП в полушариях мозга.

В результате комплексных исследований, проведенных на нескольких сотнях нелинейных половозрелых белых крыс обоего пола была выявлена достоверная обратная корреляция между латеральным профилем (ЛП) побегов и амплитудой УВП на световые вспышки в гомотопических зонах сенсомоторной, височно-теменной и зрительной коры: амплитуда положительных компонентов УВП во временном окне 25-79 мс и отрицательных - во временном окне

80-150 мс были значимо ниже в полушарии, ипсилатеральном преимущественной направленности побегок. Здесь отмечали также специфичность таламокортикальных отношений, выражавшуюся высокими значениями когерентности ЭЭГ сенсомоторной коры и медиального таламуса в частотном диапазоне 7-15 и 30-40 гц (рис. 1).

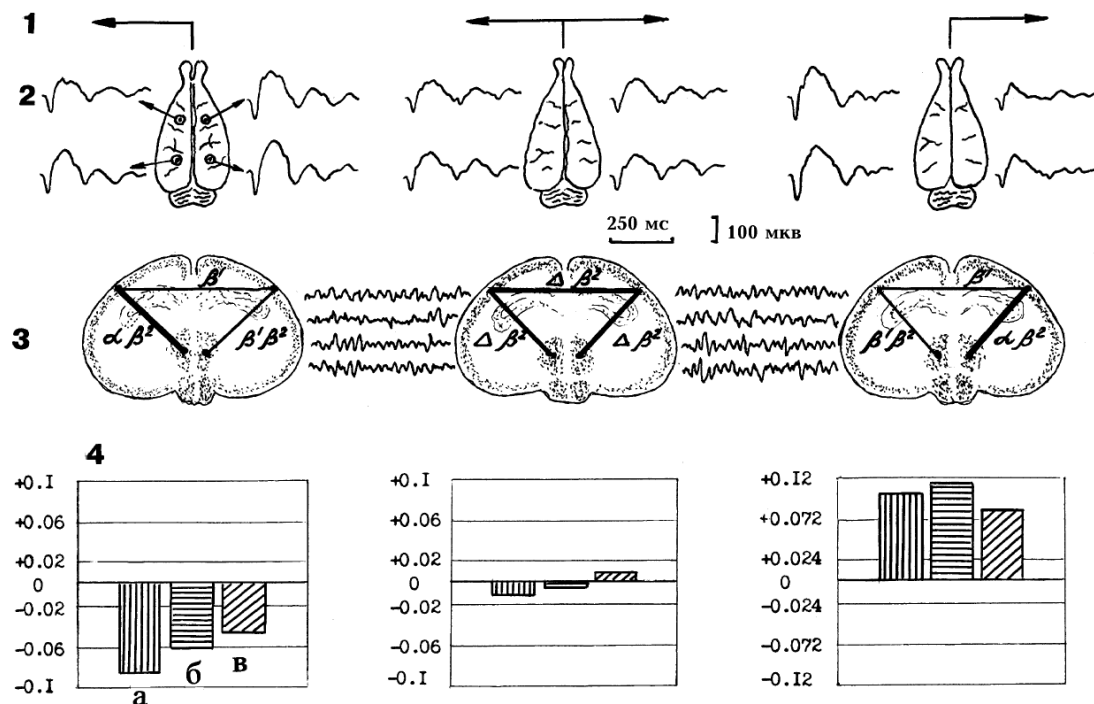


Рис.1 Соотношение латерального профиля побегок (1), показателей УВП коры (2), когерентности ЭЭГ коры и таламуса (3) и латерального профиля суммарного свечения ПХЛ (4) в полушариях мозга.

а - сенсомоторная кора; б - гипоталамус; в - стриопалидум.

Стороны треугольника на фронтальных срезах мозга попарно связывают симметричные зоны сенсомоторной коры и медиального таламуса. Толщина линий означает степень когерентности в означенном диапазоне частот.

Аналогичная корреляционная зависимость была обнаружена между латеральным профилем побегок и латеральным профилем показателей перекисного окисления липидов - мгновенным (Н) и суммарным (СС) свечением ПХЛ. В сенсомоторной коре, гипоталамусе и стриопалидуме полушария, ипсилатерального побегкам их величина была относительно ниже, чем в симметричных структурах контралатерального полушария. В полушарии, ипсилатеральном преимущественной направленности побегок, также отмечено относительное снижение содержания НА в гипоталамусе и стриопалидуме, а ДА-в коре.

У амбилатеральных крыс, т. е. тех, у которых ЛП побегок колебался в пределах от +0.05 до -0.05, регистрировали однотипно-высокую когерентность колебаний с частотой 1-4 гц и свыше 30 Гц между всеми отведениями таламо-кортикального треугольника, а также полную амплитудную и конфигуративную идентичность УВП и отсутствие различий в показателях ПХЛ полушарий.

Обнаруженные электрофизиологические корреляты моторно-ориентационной асимметрии в сопоставлении с электрофизиологическими признаками искусственно сформированной (П.П. Густсон, 1964; В.С. Русинов, 1969, 1977), а также гестационной однополушарной доминанты у человека (А.Б. Порошенко, 1985 - 1988), позволяют рассматривать полушарие, ипсилатеральное преимущественной направленности побегок, как доминантное.

В пользу этого свидетельствует и полушарный градиент ПХЛ: ибо более функционально активные, т.е. доминантные структуры мозга, по определению должны обладать более эффективными антиоксидантными механизмами, одним из признаков чего является относительное снижение суммарного свечения ПХЛ. Все это дало возможность в последующих экспериментах использовать латеральный профиль побегок - как адекватный показатель степени выраженности и направленности ФМА для крыс вне зависимости от их пола.

Зависимость неспецифической резистентности к экстремальным воздействиям от выраженности и направленности функциональной асимметрии мозга и судорожной готовности

Эксперименты проводили на половозрелых нелинейных самках и самцах крыс с использованием моделей травматического шока, формалинового стресса, общей гипотермии, а также экстремального состояния по способу Жуве (M. Jouvet, 1964, 1967, 1972).

Травматический шок - воспроизводили по Кеннону дозированной механической травмой мягких тканей бедер и основания хвоста. Боек "травматизатора" с механическим приводом имел контактную поверхность 4 кв. см, обеспечивал ударное давление в 1000 г/кв. см. Наносилось 100 ударов в течении минуты.

Формалиновый стресс (другое название - формалиновый болевой шок) по Селье. Его воспроизводили введением в мягкие ткани спины по средней линии 1.0 мл 20% раствора формалина.

Общую гипотермию осуществляли охлаждением тела животного, фиксированного в специальной камере, льдом до снижения ректальной температуры до 18 С , после чего холодной фактор устраняли.

Экстремальное состояние по методу Жуве (1964), вызываемое депривацией парадоксального сна. В авторском варианте этот метод был использован для воспроизведения острого неврозоподобного состояния, а в последующем - для моделирования стресса (А.Н. Панов, Н.Л. Рубинская, 1975; В.С. Ротенберг, 1985; В.М. Ковальзон, 1994). Помимо основного этиопатогенетического фактора - депривации парадоксального сна данный способ включает и такие компоненты, как умеренная гипотермия, статическая гипердинамия, отрицательный эмоциональный фон. Осуществляли его следующим образом: крыс помещали на 3 суток в гидрокамеру на островки окруженные со всех сторон водой, размеры которых позволяли животным удерживаться лишь крепко ухватившись лапками за их кромки. Островки были оборудованы механо-электрическими датчиками, срабатывающими в момент "покидания" крысой островка. Сигнал подавался в электронную систему регистрации. Островки были отделены друг от друга плотными перегородками. Один раз в сутки на 30 минут животных извлекали из камеры для кормления. Активные прыгивания и пассивные падения крысы автоматически суммировались и выдавались на цифровые счетчики. Для идентификации моментов перехода медленноволнового сна в парадоксальный проводили визуальное наблюдение, выборочную фото-видео документацию поведения и непрерывный ЭЭГ-мониторинг.

При воспроизведении всех четырех экстремальных состояний наибольший процент летальности был обнаружен среди амбилатеральных особей, а самый низкий - среди унилатеральных леводоминантных (рис. 2).

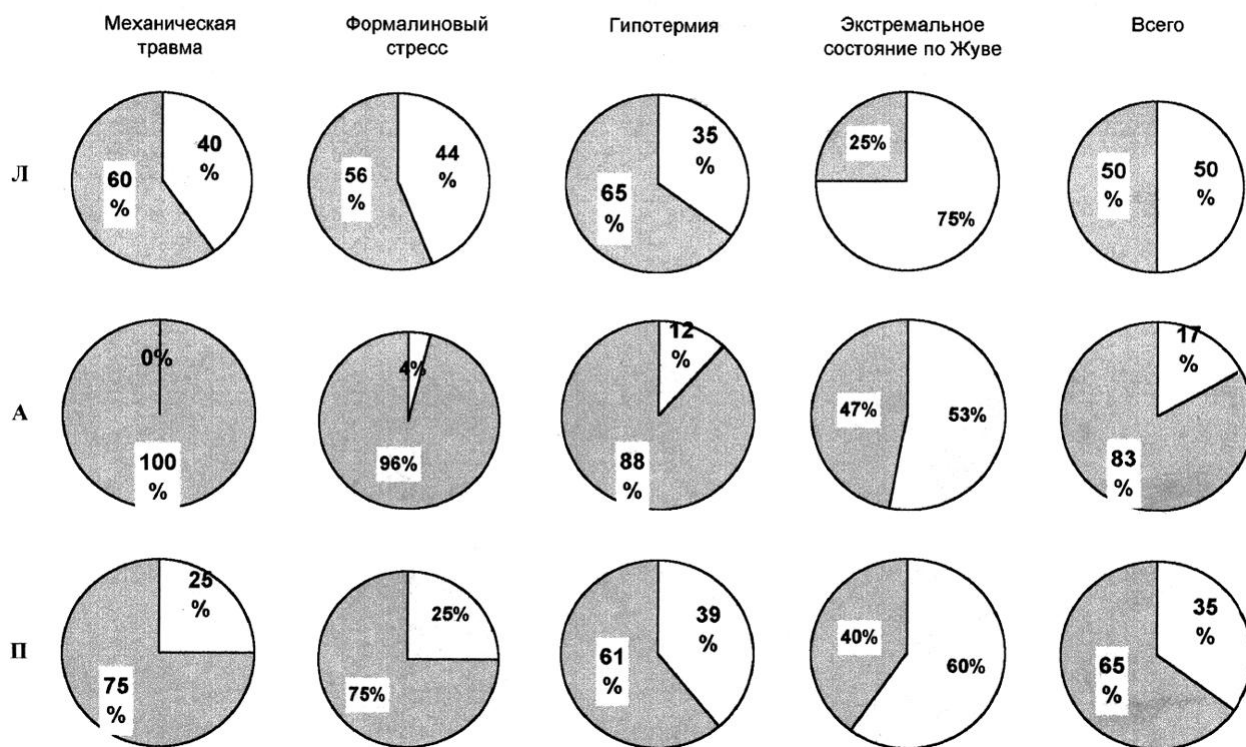


Рис. 2 Исходы экстремальных состояний по показателю "летальность-выживаемость" среди леводоминантных (Л), амбилатеральных (А) и праводоминантных (П) крыс. Темным цветом отмечена доля погибших животных.

Несмотря на то, что абсолютные значения показателей летальности и выживаемости при разных экстремальных состояниях существенно разнятся, что связано с различной природой и тяжестью повреждающего фактора, их соотношение с очевидностью демонстрирует зависимость исходов экстремальных состояний от наличия и направленности ФМА.

В следующих сериях эксперимента выявляли феноменологическую связь между уровнем летальности (как показателя неспецифической резистентности), выраженностью и направленностью латерального профиля побегов (как показателя ФМА) и уровнем судорожной готовности.

Судорожная готовность (СГ) является весьма специфическим состоянием центральной нервной системы млекопитающих, детерминирующим близкий к эквипотенциальному и присущий простейшим тип реагирования на раздражитель. Наличие СГ у высокоорганизованных животных свидетельствует о патологическом увеличении возбудимости мозговых структур и ослаблении тормозных механизмов как на синоптическом, так и на системном уровнях. На та-

ком фоне под влиянием разнообразных, часто физиологических раздражителей, происходит генерализация первично-очаговой пароксизмальной активности, кульминацией которой становится судорожный приступ. Наиболее физиологичным фактором, способным спровоцировать эпилептиформные пароксизмы у крыс и, тем самым, выявить наличие и степень судорожной готовности, является высокочастотный прерывистый звук (Л.В. Крушинский, 1960, 1993).

В генеральной совокупности нелинейных белых крыс по оценкам разных авторов повышенной чувствительностью к аудиогенному раздражителю, т.е. повышенным уровнем СГ обладают от 5 до 20% особей. Степень эпилептиформной реакции на звук у крыс оценивали по шкале, предложенной Л.В. Крушинским (1960): отсутствие реакции - 0 баллов, резкое двигательное возбуждение - 1 балл, клонические судороги - 2 балла, тонические судороги - 3 балла.

Поскольку функциональная межполушарная асимметрия есть ни что иное, как манифестация доминантно-субдоминантных взаимоотношений в головном мозге (В.Л. Бианки, 1985), а любая доминанта резко ограничивает возможность генерализации пароксизмальной активности, можно было предполагать, что наличие ФМА, т.е. отчетливое функциональное преобладание одного из полушарий, должно соотноситься с низкой СГ. Учитывая предрасположенность к генерализации возбуждения и неизбежное последующее истощение нервных механизмов у животных с повышенной СГ, мы рассматривали последнюю, как неблагоприятный фон, потенциально ослабляющий возможность внутрицентральных компенсаторных перестроек в ответ на экстремальные воздействия. В связи с этим мы ожидали увидеть среди возбудимых на звук крыс высокий процент летальности. Результаты экспериментов подтвердили такое предположение.

На рис. 3 представлен комбинированный график по выборке из 25 крыс обоего пола, подвергнутых шокогенной механической травме. Аналогичная картина прослеживалась у крыс обоего пола, подвергнутых формалиновому стрессу. В обеих группах слабо выраженная ФМА (ЛПП от 0.3 до -0.3) сопряжена с высоким уровнем судорожной готовности, и что самое главное, - с большей вероятностью гибели, чем у крыс с 0 - баллом судорожной готовности и латеральным профилем побегов более 0.3 и менее -0.3, т.е. унилатеральных.

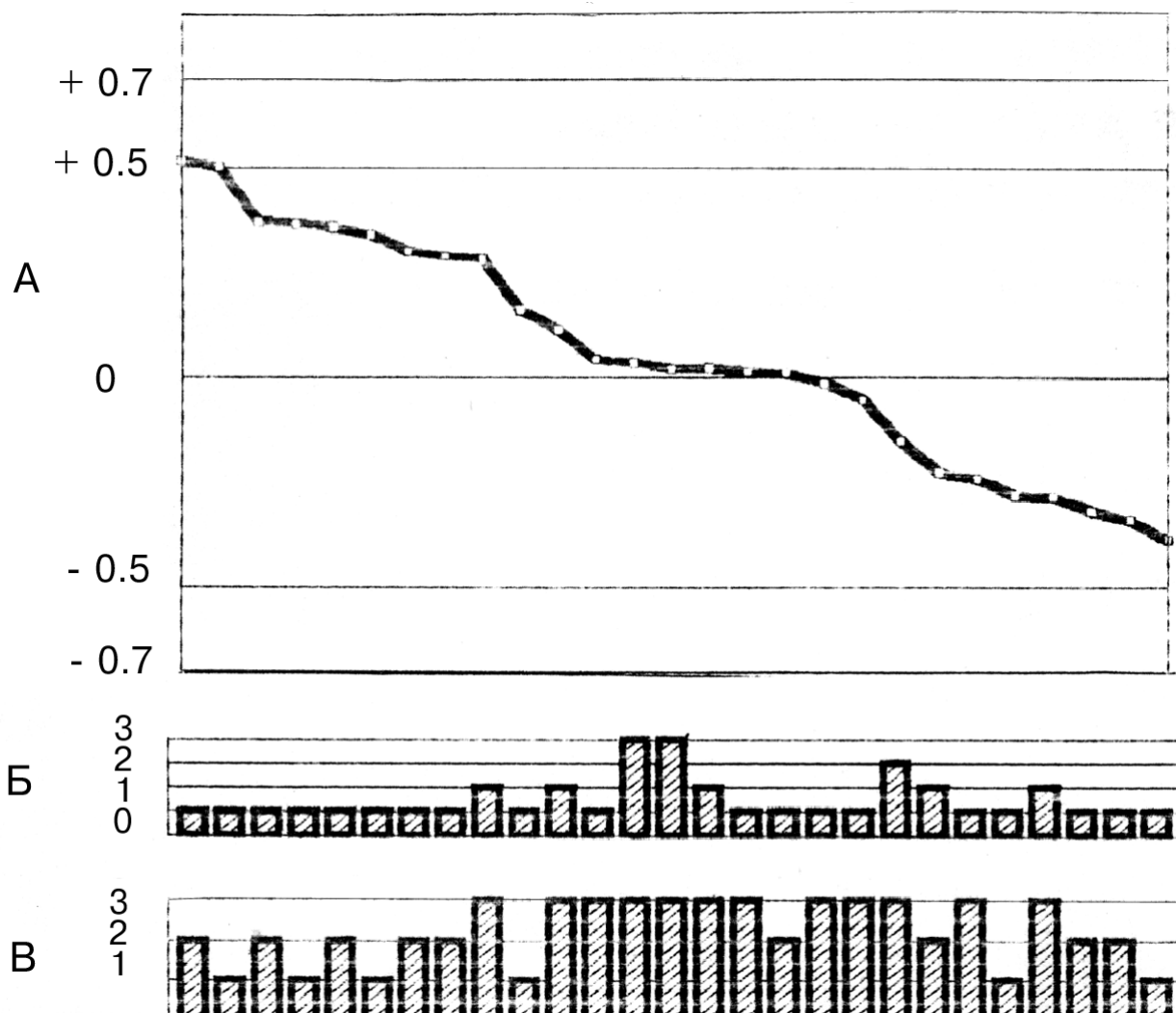


Рис. 3 Зависимость летальности при травматическом шоке от латерального профиля побегов (ЛПП) и судорожной готовности (СГ). Выборка включает самцов и самок.

А - упорядоченный по убыванию график ЛПП; Б - гистограмма СГ в баллах; В - гистограмма летальности: 3- гибель в течении 1-го часа, 2 - гибель в течении последующих 7 часов, 1 - отсутствие гибели. Пробелы на графике А и соответствующие им по вертикали столбцы на графиках Б и В отражают сопряженные показатели ЛПП, СГ и летальности по каждой крысе.

Реконструкция выборок по половому признаку не выявило принципиальных отличий в соотношении признаков СГ и НРЗ в сравниваемых вариационных рядах у самок и самцов за исключением, пожалуй, тенденции к большей встречаемости особей с высокой, в 2-3 балла, судорожной готовностью и большей долей (50%) срочной, в течении часа, гибели среди самцов 40% по сравнению с самками (соотв. 8% и 33%), что, впрочем, вполне соответствует сложившимся представлениям о более высокой устойчивости самок к экстремальным воздействиям.

Во всех указанных группах между величиной ЛПП и СГ, как и между величиной ЛПП и летальностью существует достоверная обратная корреляционная связь, а между СГ и летальностью - достоверная прямая корреляционная связь ($KK = 0.3516$, $P < 0.01$; $KK = 0.3617$, $P < 0.01$). Таким образом, функциональная межполушарная асимметрия, манифестирующаяся синистральным и, в меньшей степени - декстральным типом побегов, коррелирует с низкой судорожной готовностью и относительно более высокой устойчивостью к экстремальным воздействиям. Напротив, функциональная амбилатеральность полушарий, проявляемая слабо выраженной моторно-ориентационной асимметрией, коррелирует со значительно более низкой устойчивостью к экстремальным воздействиям и повышенной судорожной готовностью.

Электрофизиологические паттерны «экстремализации» межполушарных отношений и их прогностическое значение

Поскольку речь далее пойдет о различиях в организации спонтанного и вызванного электрогенеза у унилатеральных и амбилатеральных особей в развитие экстремальных процессов, мы считаем нелишним напомнить об особенностях этих показателей в фоне. Так, у унилатеральных животных отмечалась высокая когерентность ЭЭГ в широком частотном диапазоне (7-18, 32-40 Гц) между сенсомоторной корой и медиальным таламусом полушария, ипсилатерального направления побегов. Между симметричными зонами коры высокая когерентность обнаруживалась лишь для колебаний 23-27 Гц. У амбилатеральных особей, напротив, обнаруживали единообразный профиль когерентных отношений между всеми отведениями таламокортикального треугольника, причем наибольшая когерентность отмечалась для колебаний дельтаволнового диапазона.

Сразу (1-5 мин) после нанесения шокогенной механической травмы или инъекции формалина у унилатеральных крыс отмечалось резкое усиление когерентности в дельтаволновом диапазоне между всеми исследованными структурами с одновременным снижением до минимальных значений уровня когерентности для остальной части волнового спектра. Сохранение подобного характера когерентных связей в пределах таламо-кортикального треугольника в течение нескольких десятков минут коррелировало со стабилизацией артериального давления на уровне 65-70 мм ртутного столба и большей вероятностью выживания.

Совершенно иной характер кортико-кортикальных и таламокортикальных отношений прослеживался у амбилатеральных, в подавляющем проценте - погибших животных. У них во

всех парах отведений отмечалась высокая когерентность в широком частотном диапазоне не только в первые минуты шока, но и на всем его протяжении, вплоть до наступления терминальной стадии.

Принципиально сходные данные были получены при регистрации вызванной активности мозга. Напомним, что амплитудная асимметрия усредненных вызванных ответов в фоне обнаруживалась только у животных с выраженным латеральным профилем побегов и проявлялась меньшей амплитудой положительного и отрицательного компонентов УВП в полушарии, ипсилатеральном преимущественной направленности побегов. У животных со слабо выраженным латеральным профилем побегов заметных амплитудных различий вызванных ответов в полушариях не наблюдали вовсе, либо таковые были разнонаправлены в различных зонах коры. Например, относительно меньшая амплитуда компонентов УВП во временном окне 25-150 мс регистрировалась в левой височной коре и в тоже время в правой сенсомоторной.

В первые минуты развития патологического процесса асимметрия УВП у унилатеральных крыс, вне зависимости от ее фоновой направленности, сменялась симметризацией параллельно с некоторым снижением амплитуд негативного и позитивного компонентов во всех зонах коры обоих полушарий на фоне высокой когерентности дельта колебаний спонтанной энцефалограммы. Такая картина наблюдалась в течение 10-15 минут (рис. 4 а).

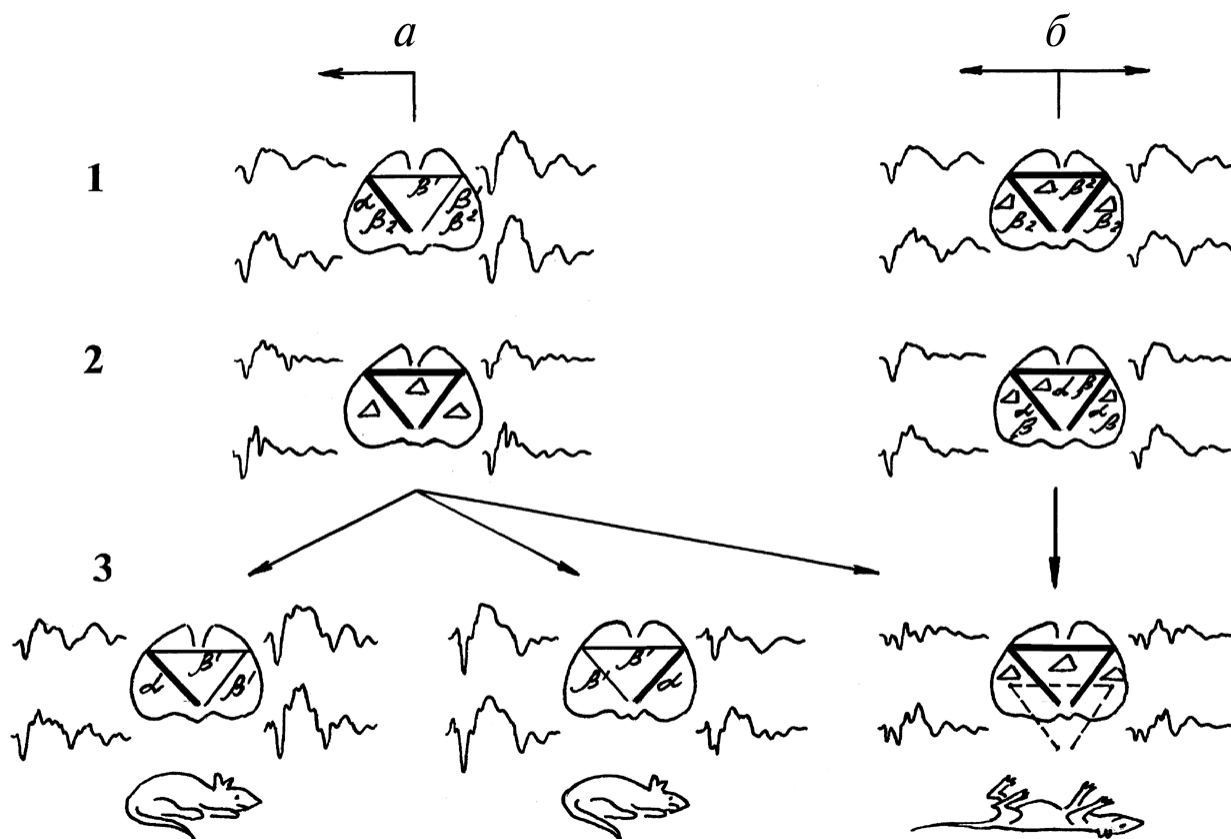


Рис. 4 Характер УВП коры и когерентности ЭЭГ в таламокортикальном "треугольнике" у леводоминантных (А) и амбилатеральных (Б) крыс в фоне (1) и динамике экстремальных состояний (2, 3). Остальные обозначения те же, что и на рис. 1.

После непродолжительной симметризации наблюдали восстановление асимметрии УВП такой же, как в фоне или противоположной направленности. У амбилатеральных крыс с первых минут развития патологических процессов наблюдали более выраженное и быстро прогрессирующее снижение амплитуды УВП и их симметризацию во всех зонах коры, что коррелировало с более стремительным падением температуры тела и артериального давления, предвещавшего летальный исход (рис. 4 б).

Итак, начальный период экстремальных состояний для унилатеральных крыс характеризовался симметризацией мозга, выражавшейся в сглаживании межполушарных отличий УВП и снижением их амплитуды в обоих полушариях, а также возрастании когерентности волн ЭЭГ с частотой 1-4 Гц одновременно с резким снижением когерентности по остальным частотам между всеми отведениями таламокортикального треугольника. При травматическом шоке и формалиновом стрессе этот этап трансформации электрогенеза совпадал с подъемом артериального давления на 15-25 мм Нг, характерным для эректильной фазы шока, а при гипотермии -

с повышением ректальной температуры на 0.2-0.4 градуса. Спустя, в среднем, 10 минут от начала воздействия у леводоминантных крыс отмечали постепенное восстановление электрофизиологической асимметрии, которая по своей направленности совпадала или была инвертирована по сравнению с фоном. При травматическом шоке и формалиновом стрессе это коррелировало со стабилизацией артериального давления на уровне 60-80 мм Нг с последующим постепенным его повышением и высокой, порядка 0.8, вероятностью выживания крысы. При гипотермии восстановление электрофизиологической асимметрии обнаруживали также лишь у тех животных, которые после устранения холодового фактора оказывались способными к самостоятельному восстановлению температурного гомеостаза и выживанию.

У амбилатеральных крыс электрофизиологическая симметрия прослеживалась на всем протяжении экстремального состояния, однако, в его инициальном периоде наряду с сохранением высоких значений когерентности ЭЭГ - волн с частотой 1-4 Гц, высокая когерентность регистрировалась практически во всем спектре ЭЭГ между корой и таламусом. В среднем за 20-25 минут до наступления гибели у таких животных отмечалось значительное снижение амплитуды УВП равномерно в обоих полушариях параллельно с резким уменьшением когерентности по всему частотному спектру ЭЭГ. При травматическом шоке и формалиновом стрессе это коррелировало с прогрессирующим падением артериального давления, а при гипотермии с отсутствием признаков восстановления температурного гомеостаза. Весьма сходная трансформация спонтанного и вызванного электрогенеза обнаруживалась у тех немногих унилатеральных особей, экстремальное состояние у которых завершалось летальным исходом. Важно, что у них уровень судорожной готовности был существенно выше, чем у выживших унилатеральных - (0.95 ± 0.15 балла против 0.1 ± 0.04). Представленные данные позволили заключить, что:

а) важнейшим неспецифическим паттерном инициального периода экстремального состояния (стресса) является транзиторная функциональная симметризация полушарий;

б) восстановление функциональной асимметрии после кратковременной экстремальной симметризации является прогностическим признаком относительно благоприятного исхода экстремального состояния и характерно для унилатеральных, прежде всего - леводоминантных особей;

в) сохранение и усиление электрофизиологической симметрии полушарий на фоне прогрессирующей редукции спонтанного и вызванного электрогенеза является прогностическим признаком летального исхода и характерно для амбилатеральных особей.

Можно предположить, что функциональная амбивалентность полушарий в сочетании с повышенным уровнем СГ создает благоприятный фон для чрезмерного усиления межполушарной синхронии при экстремальном воздействии, что приводит к быстрому истощению центров, разрушению корково-таламических связей и неизбежно сопровождается нарушением системных механизмов контроля за гемодинамикой и терморегуляцией. В то же время экстремальная симметризация полушарий леводоминантных крыс характеризуется относительно коротким периодом резонирования исключительно низкочастотных колебаний, что, надо полагать, приводит лишь к минимизации, но не разрыву вертикальных и горизонтальных внутримозговых связей, формирует замкнутые циклы возбуждения (О.М. Гриндель, 1980), профилируя тем самым необратимое истощение нервных структур за счет ограничения патологической афферентации.

Такой подход не противоречит законам и логике биологического развития. Полушарная унилатеральность контрастируется и популяционная плотность леводоминантных особей возрастает пропорционально степени организации мозга, достигая максимальной выраженности у человека. Это может свидетельствовать о меньшей уязвимости такого типа функциональной организации мозга под воздействием экстремальных факторов.

Неизбежен и контраргумент: почему тогда, наряду с леводоминантными, в генеральной совокупности животных и человека сохраняется, а в последнее время значительно возрастает (А.П. Чуприков) процент праводоминантных и амбилатеральных индивидов. Вероятно, их мозг уступая леводоминантному в способности адекватной перестройки центральных регуляторных аппаратов в экстремальных ситуациях, способен компенсировать этот "недостаток" за счет иных форм и механизмов неспецифической защиты.

Повышение неспецифической резистентности путем искусственной модуляции межполушарных отношений

С точки зрения методологических принципов патофизиологии, материал предыдущих разделов можно рассматривать как результат первого и второго этапов (оценка фоновых показателей и моделирование патологического процесса) классического патофизиологического эксперимента.

Их анализ позволил сформулировать рабочую гипотезу, предполагающую зависимость индивидуальных различий уровня неспецифической резистентности к экстремальным воздействиям от степени выраженности и направленности функциональной асимметрии мозга. Исходя

из этого суть третьего, заключительного этапа патофизиологического эксперимента – экспериментальной терапии, состояла в попытке повысить уровень резистентности путем искусственного формирования функциональной асимметрии полушарий.

Для модуляции межполушарных отношений существует немало способов, основанных как на фармакологических, так и физических воздействиях.

Возможностью влиять на характер ФМА и, в частности, ее поведенческий эквивалент, например, – индуцировать одну из разновидностей моторной асимметрии – т.н. barrel rotation, обладают многие фармакологические препараты холинэргического действия, а также пептиды эндоцеребрального происхождения и их антагонисты (В.К. Луценко, М.Ю. Карганов, 1985, 1986; Г.А. Вартамян, Б.И. Клементьев, 1991; M. Cohn, 1975; R. Burke et al., 1982).

Работами S.D. Glick (1982 - 1988) было показано, что спонтанные и индуцированные ротации совершаются крысами в направлении, противоположном полушарию с относительно большим содержанием дофамина. Им же была обнаружена разнонаправленная межполушарная асимметрия активности пре- и постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума и возможность ее трансформации с помощью медикаментозной стимуляции или блокады дофаминергических механизмов (L-Дофа, амфетамин).

Наш выбор пал на ипразид, препарат ингибирующий моноаминоксидазу и увеличивающий за счет этого общее содержание катехоламинов в ткани мозга (B. Brodie et al., 1959; Spector et al., 1960; Г.И. Цобкало, М.К. Калинина, 1968; Н.К. Попова, 1970). Лишним поводом использования ипразида для экспериментальной терапии с целью подтверждения рабочей гипотезы послужили данные о его противосудорожном эффекте (Е.П. Семенова, 1971).

Введение ипразида амбилатеральным крысам с высокой судорожной готовностью и, соответственно – низким уровнем резистентности (линия Крушинского-Молодкиной) значительно повышало судорожный порог и увеличивало процент выживаемости животных при шокогенной механической травме (А.В. Черноситов, Р.Ф. Морозова, 1980). Повышение резистентности сопровождалось появлением достоверных амплитудных межполушарных различий в первичных, транскортикальных и вторичных ассоциативных корковых вызванных потенциалах. Появление электрофизиологической асимметрии коррелировало с 2-4 кратной разницей содержания адреналина и норадреналина в тканях левого и правого полушарий.

Последующие серии экспериментов были посвящены верификации направленности индуцированной ипразидом асимметрии полушарий по показателям латерального профиля побегов и сопоставлению с его противошоковым и противосудорожным эффектами.

Для этого крысам обоего пола после определения исходного ЛПП и СГ внутривенно вводили раствор ипразида из расчета 5мг/100г массы. Длительность фармакологического действия препарата позволяла проводить последующее 3-4 кратное тестирование в лабиринте и 2 кратное “прозванивание”, после чего одних животных подвергали механической травме, а других формалиновому стрессу. Как видно из представленного графика (рис. 5), ипразид вызывал существенное изменение значений фонового ЛПП. У крыс с синистральным типом моторно-ориентационной асимметрии отмечалось увеличение значений ЛПП без смены знака и закономерное снижение уровня СГ. У животных с декстральным типом ЛПП и амбилатеральных увеличение значений ЛПП могло сопровождаться его инверсией.

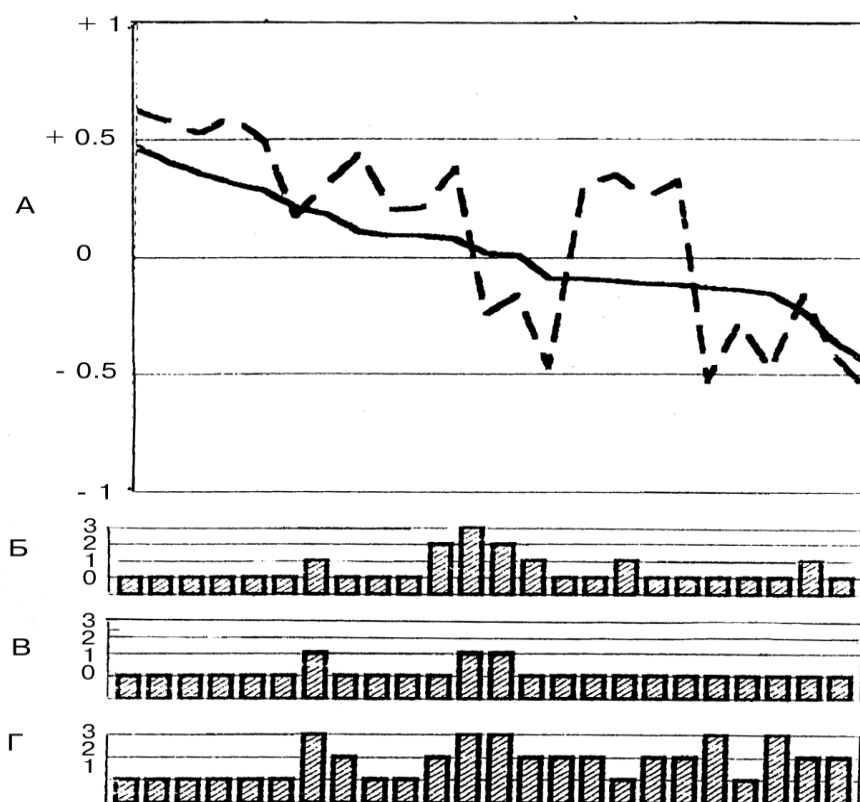


Рис. 5 Зависимость летальности от латерального профиля побегов и судорожной готовности при травматическом шоке на фоне предварительного введения ипразида.

Выборка включает самцов и самок.

Сплошная линия на графике А - ЛПП в фоне, пунктирная - ЛПП после введения ипразида; Б - судорожная готовность в фоне; В - судорожная готовность после введения ипразида; Г - гистограмма летальности.

Остальные обозначения те же, что на рис.3.

Что касается летальности, то в сравнении с теми сериями, в которых экстремальным воздействиям подвергались интактные крысы, совершенно очевидно ее общее снижение прежде всего за счет уменьшения процента срочной гибели. Однако в случаях инверсии ЛПП или увеличения его декстральной выраженности сохранялась высокая вероятность срочной гибели животных. У таких крыс не отмечалось и радикального снижения судорожной готовности.

Анализ результатов, полученных в экспериментах с ипразидом, закономерно порождает вопрос - является ли повышение устойчивости к экстремальным воздействиям следствием усиления ФМА или последнее служит не более как соответствующим показателем такого повышения. Было необходимо подобрать более “чистое”, свободное от побочных фармакологических эффектов воздействие, непосредственным образом изменяющее ФМА в желаемом направлении.

Существует множество экспериментальных методов как селективной активации, так и функционального “подавления” одного из полушарий мозга, ведущих к односторонним поведенческим, нейрохимическим и электрофизиологическим нарушениям. Функциональное выключение одного из полушарий можно достичь методом распространяющейся депрессии, локальным охлаждением, блокадой кровоснабжения (Я. Буреш с соавт., 1991), унилатеральным электрошоком (Л.Я. Баллонов с соавт., 1976; В.Ф. Фокин, В.А. Федан, 1978). Однако ни один из перечисленных способов не может быть признан достаточно физиологичным, ибо все они чреваты серьезными изменениями на клеточно-субклеточном уровне. Есть и другие причины, делающие невозможным использование этих методов в хронических опытах. С большой натяжкой можно признать физиологичными и большинство способов электрической активации полушарий с целью формирования доминанты (Р.А. Павлыгина, Р.А. Позднякова, 1960; Л.С. Гречушникова, 1974; Р.А. Павлыгина с соавт., 1980).

В свое время И.М. Сеченов, характеризуя афферентацию от внутренних органов, ввел в научный обиход термин “темные ощущения”. В отсутствие патологических изменений в органах и тканях такая афферентация (а ее существование неоспоримо доказано методом нейрографии) неощутима и субъективно никаким образом не воспринимается.

Единственно доступным и корректным искусственным аналогом такой афферентации, по крайней мере, в плане отсутствия субъективного восприятия, является субсенсорная, т.е. значительно ниже порога чувствительности, электротоковая стимуляция (В.С. Русинов, 1969). Мы предполагали, что подобная стимуляция, наносимая унилатерально, способна изменить

межполушарные отношения, не вызывая при этом нежелательных структурных изменений в ткани мозга. Для этого проводили тщательный подбор параметров стимуляции, эффект которой подтверждался четкими признаками трансформации ФМА. Был использован разработанный А.П. Чуприковым и успешно используемый для лечения нервно-психических заболеваний метод субсенсорного унилатерального транскутанного воздействия постоянным током и постоянным пульсирующим током (А.П. Чуприков с соавт. 1987, 1994). Нами совместно этот метод был адаптирован для модуляции латерального поведения у крыс (А.В. Черноситов, А.П. Чуприков, 1983).

Электростимуляцию осуществляли посредством стимулятора ЭСУ-2 у фиксированных на животе бодрствующих животных с помощью стальных игольчатых электродов, вводимых под кожу нижней трети дорсальной поверхности передних конечностей. Межэлектродное расстояние 6-10 мм. Длительность импульсов 1-2 мс, частота следования 20 в секунду, форма импульсов - прямоугольная, длительность непрерывного раздражения 30 мин. Величину импульсов индивидуально подбирали так, чтобы она составляла не более половины пороговой, вызывающей локальную двигательную реакцию.

Ультроструктурный анализ тканей сенсомоторной коры и гипоталамуса стимулированных животных, проведенный на электронном микроскопе Jem 100 (Япония) показал отсутствие заметных изменений со стороны нейронного, глиального и сосудистого аппарата.

Дополнительные исследования показали, что в сенсомоторной коре и медиальном гипоталамусе полушария, контрлатерального стимулированной конечности в первые 5 минут стимуляции возникает десинхронизация энцефаллограммы, которая на 6-7 минуте сменяется низкоамплитудной медленноволновой (3-6 Гц) активностью. В это же время десинхронизация нарастает в ЭЭГ противоположного полушария (А.В. Черноситов, Е.Г. Савченко, 1980).

Сопоставляя эти данные с реакцией медиального гипоталамуса на короткие прямоугольные импульсы постоянного тока, подаваемые на кожу контрлатеральной передней конечности, которая у 70 % нейронов выражалась в тормозно-возбудимом типе импульсного ответа (А.В. Черноситов, Ле Тху Льен, 1987), мы пришли к заключению, что длительная субсенсорная односторонняя стимуляция приводит к функциональному торможению корковых и подкорковых структур “адресного” полушария.

Учитывая возможность появления различий в эффектах стимуляции, связанных с полом животных, исследование проводили на группе самцов и группе самок по 25 особей в каждой. Как явствует из уже описанных экспериментов, пониженная устойчивость к экстремальным

воздействиям сочетается с низкими значениями ЛПП и высокой судорожной готовностью. Исходя из этого, в указанные группы были включены преимущественно амбилатеральные особи, у которых количественное соотношение лево- и правосторонних побегов не превышало 1:1,3. Поскольку наибольшая устойчивость к экстремальным воздействиям коррелировала с синистральностью ЛПП, стимуляцией необходимо было обеспечить левостороннюю направленность моторно-ориентированной асимметрии. В реализации этой задачи мы опирались на результаты предварительных исследований, которые свидетельствовали о том, что стимуляция левой конечности у амбилатеральных крыс резко увеличивает количество побегов влево (рис. 6).

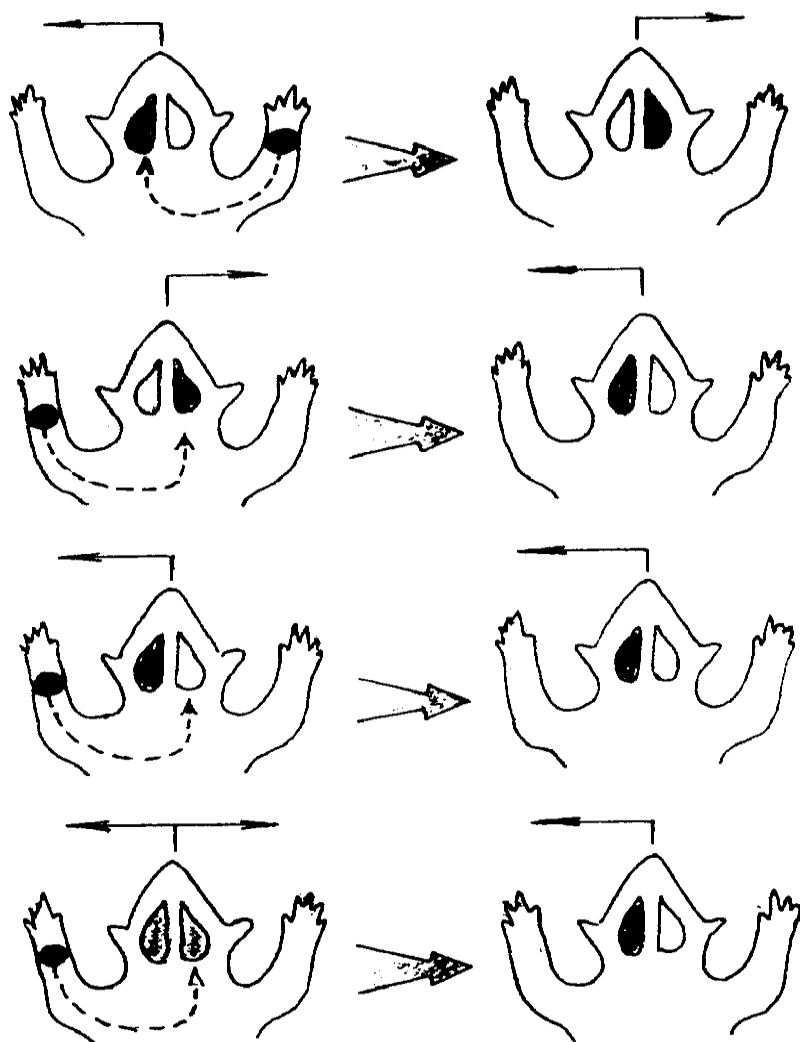


Рис. 6 Эффекты унилатеральной субсенсорной электростимуляции .

Горизонтальные стрелки отражают преимущественную направленность побегов до (левая часть рисунка) и после (правая часть рисунка) стимуляции.

Зона стимуляции на конечности отмечена темным кружком. Темным цветом отмечены полушария, доминирующие в фоне и после стимуляции.

В качестве экстремального воздействия использовали механическую травму. Методики тестирования и последовательность эксперимента были аналогичны предыдущим сериям.

Полученные данные (рис. 7; рис. 8) свидетельствуют о высокой, особенно у самцов, воспроизводимости метода, позволяющего нивелировать фоновую амбидекстральность и закономерно смещать ЛПП в синистральном направлении при стимуляции левой конечности. В отличие от ипризида, эффект которого заключается, скорее всего, в усилении исходной асимметрии независимо от ее направленности, унилатеральная субсенсорная стимуляция обладает строго направленным влиянием на межполушарные отношения.

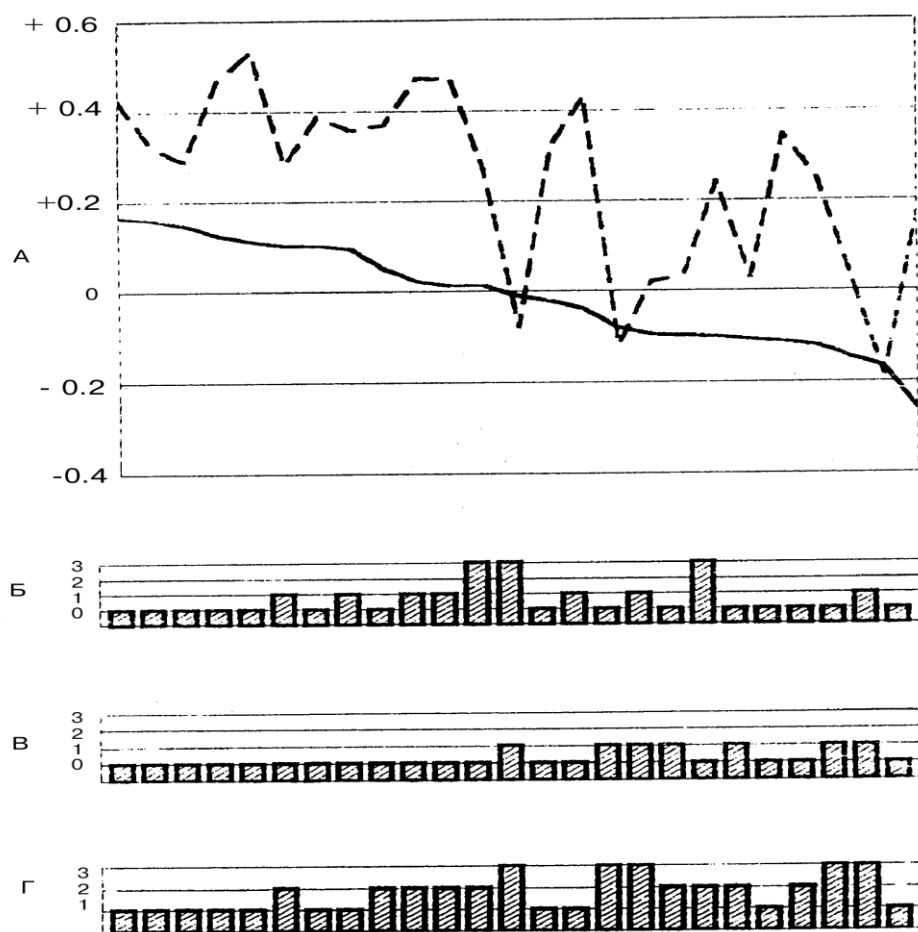


Рис. 7 Зависимость летальности от латерального профиля побегов и судорожной готовности у самок на фоне предварительной унилатеральной субсенсорной электростимуляции. Травматический шок. Пунктирная линия на графике А - ЛПП после стимуляции; В - судорожная готовность после стимуляции.

Остальные обозначения те же, что на рис.3.

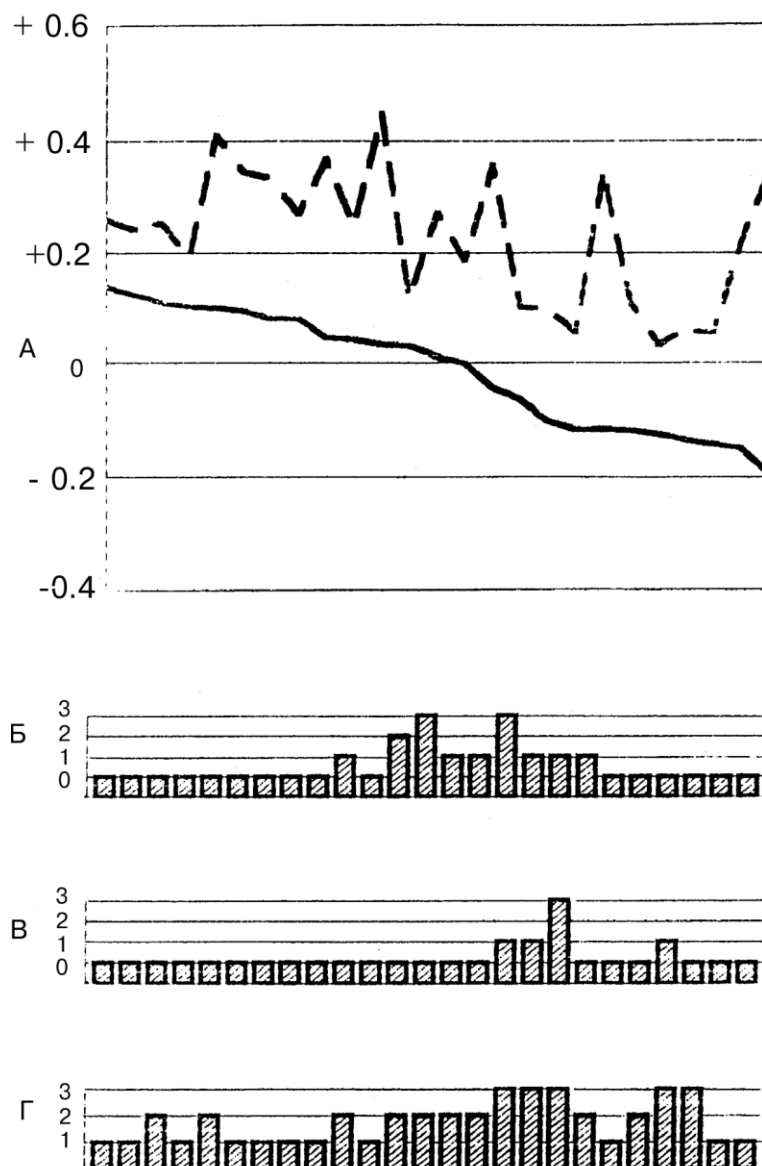


Рис. 8 Зависимость летальности от латерального профиля побегов и судорожной готовности у самцов на фоне предварительной унилатеральной субсенсорной электростимуляции. Остальные обозначения те же, что на рис.3, рис.7.

Этот эффект более выражен у самцов, как с синистральным, так и с декстральным типом ЛПП. В то же время у самок с декстральным типом ЛПП стимуляция левой конечности не вызывает закономерной синистризации побегов, а в ряде случаев еще больше смещает ЛПП вправо, что коррелирует с отсутствием заметного снижения СГ, а иногда и с ее повышением по сравнению с фоном. Что касается летальности, то здесь, как в предыдущей серии с ипразидом, заметно уменьшается количество случаев срочной и отсроченной гибели, связанное, как это

видно из графиков, с усилением синистральности ЛПП и снижением уровня судорожной готовности.

С помощью субсенсорной электростимуляции удавалось не только усиливать, но и ослаблять моторно-ориентационную асимметрию, моделируя у крыс поведенческую амбилатеральность. Такой эффект можно было достигнуть стимуляцией конечности, контралатеральной стороне преимущественной направленности побегов. Однако, более эффективной в этом плане оказалась попеременная стимуляция обеих конечностей, когда за 30 минутный сеанс на каждую конечность воздействовали 3 раза по 5 минут. Такая, по терминологии А.П.Чуприкова, “раскачка” полушарий приводила к нивелированию имевшейся в фоне моторно-ориентационной асимметрии, крыса становилась амбилатеральной.

11 самок спустя 24 часа после такого рода стимуляции были подвергнуты механической травме. Срочная, в течение первого часа, гибель наступала у 6 крыс, отсроченная, в течение последующих 7 часов - у четырех. Выжила только одна. Подчеркнем, что все животные до стимуляции имели высокие, более 0,3, показатели латерального профиля побегов.

Полученные данные дают веские основания рассматривать синистральность моторно-ориентационной асимметрии как важнейший фактор, а не только как признак повышения НРЗ, особенно в сочетании с низким уровнем СГ, а амбилатеральный и декстральный типы асимметрии в сочетании с повышенной СГ - как фактор ослабляющий НРЗ. Это в равной степени относится и к самцам и к самкам.

Следует еще раз подчеркнуть, что при обоих методах модуляции ФМА (ипразид и унилатеральная субсенсорная электростимуляция) изменения со стороны ЛПП у самок с декстральным или близким к нему типом моторно-ориентационной асимметрии были более вариабельными, а в ряде случаев - противоположными по сравнению с самцами с аналогичным типом ЛПП.

Это дает основание предполагать существование у самок в отличие от самцов какого-то эндогенного и достаточно сильного асимметризирующего влияния на мозг, у одних - контрастирующего синистральным, а у других - декстральным тип моторно-ориентационной асимметрии. Оно, вероятно, и препятствует попыткам искусственной инверсии ФМА у самок с декстральным типом ЛПП.

Какова же природа этого гипотетического фактора? Вполне логично предположить, что его источником является то, что собственно и определяет женский пол особи, т.е. система женской репродукции.

Соотношение стресс и невротизуязвимости в структуре неспецифической резистентности в зависимости от латерального фенотипа и гестационных асимметрий

Чаще всего для оценки уровня неспецифической резистентности к острым экстремальным воздействиям используют критерий "гибель-выживание", т. е. - соотношение числа погибших и выживших особей в однородных по каким-либо фенотипическим признакам экспериментальных выборках.

Такой подход вполне правомочен лишь в отношении острых и по своей интенсивности - сублетальных патогенных воздействий. Однако, он гораздо менее эффективен в изучении таких составляющих элементов НРЗ, как стрессреактивность, стрессустойчивость и стрессуязвимость.

Например, известно, что выживаемость и летальность в зависимости от природы экстремального воздействия могут коррелировать как с низким, так и с высоким уровнем стрессреактивности (М.П. Мошкин и др., 1990). Повышение стрессреактивности нередко приводит к так называемому гипердаптозу, т.е. к избыточному ответу компенсаторно-адаптационных механизмов на стрессовое воздействие и неизбежному их перенапряжению (В.М. Дильман, 1987).

В общей гамме последствий стресса приоритет отдавали изучению метаболических, вегетативных и морфологических нарушений, редко обращая внимание на их соотношение с нервно-психическими дисфункциями. Нельзя сказать, что последние не изучали вообще. Скорее - напротив (Х. Лагерлеф, 1970; П. Миллер с соавт., 1973; М. Попай с соавт., 1984). Однако, большинство из них, в частности - невротоподобные расстройства, рассматривали как облигатный вторичный эквивалент стресса, пропорциональный прочим нарушениям и лимитируемый только типом нервной системы.

Проанализировав многочисленные факты о том, что сходные по своей природе, интенсивности и длительности экстремальные воздействия, например - психогенные, вызывают далеко не однозначный патогенный эффект (у одних индивидов - с преобладанием нервно-психических, а у других - вегетативно-метаболического компонентов) было решено подробно изучить причины этого явления в плане индивидуальных, половых и гестационных особенностей ФМА.

Для этого нами был использован способ Жуве, предложенный в авторском варианте для воспроизведения острого невротоподобного состояния, а в последующем и для моделирования стресса (А.Н. Панов, Н.Л. Рубинская, 1975; А.Н. Панов, 1983; В.С. Ротенберг с соавт., 1985,

1986; Б.М. Абушев с соавт., 1992). Последовательность эксперимента: 1 этап - тестирование в лабиринте и в открытом поле- 5 суток; 2 этап – выработка условных реакций активного избегания (УРАИ) с параллельным тестированием - 4 суток; 3 этап- экстремальное воздействие в гидрокамере в течении 3 суток, во время которого крыс ежедневно извлекали из гидрокамеры для тестирования в лабиринте. У беременных крыс 1 этап приходился на 8-11, 2 этап - на 12-15, 3 этап -на 16-19 дни гестации. У этих крыс лабиринтное тестирование проводили и до наступления беременности. У выживших крыс после извлечения из гидрокамеры исследовали УРАИ и латеральный профиль побегов, после чего их умерщвляли эфиром и подвергали наряду с погибшими патологоанатомическому исследованию. На части крыс, помимо описанных, проводили нейрохимические и электрофизиологические исследования. УРАИ вырабатывали путем сочетанного предъявления прерывистых звуковых (7 Гц, 2 кГц) и пороговых ноцицептивных стимулов, для чего через пол и стенки экспериментальной камеры пропускали постоянный ток с 4 секундной задержкой к условному раздражителю (УР). Условным раздражителем служил звуковой сигнал (7000 Гц, по 300 мс с интервалом в 200 мс), положительным ответом считали вспрыгивание крысы в ответ на УР на укрепленный в крыше камеры и достигающий пола резиновый шест – безопасную зону. Учитывали и редуцированный эквивалент УРАИ, когда крыса, на предъявление УР лишь передними лапками обнимала шест, а задними продолжала опираться на токопроводящий пол. Уровень ситуационных рефлексов (СР) оценивали процентом опережающих вспрыгиваний к числу УР.

Обучение проводили в одно и то же время суток спустя 2-3 часа после кормления 20-кратным сочетанием условного и безусловного раздражителей.

Наименьший уровень летальности среди самцов и интактных самок, также как и при других экстремальных воздействиях, обнаружен у леводоминантных особей, т.е. тех, латеральный профиль побегов которых был более 0,3 (табл. 1).

В большинстве случаев смерть животных наступала в конце вторых или на третьи сутки пребывания на островках, у некоторых - в течении 1-3 суток после извлечения из гидрокамеры. Гибель беременных крыс отмечали лишь на фоне выраженной абсолютной амбилатерализации побегов, на фоне общего снижения двигательной активности.

Таблица 1

Летальность животных в зависимости от типа ФМА.

Группы	Леводоминантные			Праводоминантные			Амбилатеральность			% по-гиб-ших
	п	погиб-ли	В % к п	N	погиб-ли	В % к п	п	По-гиб-ли	В % к п	
Интактные самки N-216	11 2	33	29,5	77	33	42,9	27	12	44,4	38,9
Самцы N-97	55	11	20,0	33	11	33,3	9	5	55,5	36,3
Беременные самки N-14	-	-	-	-	-	-	14	2	14,3	14,3

Такая поведенческая амбилатерализация может быть обусловлена как общим снижением двигательной и исследовательской активности у беременных крыс, так и нивелированием функциональной асимметрии матки в тех случаях, когда количество эмбрионов в маточных рогах одинаково или разница малозначительна, например 5:6 или 6:7. Можно предполагать, что в подобных случаях с правых и левых маточно-плацентарных комплексов в мозг поступают примерно равные по своей интенсивности афферентные сигналы.

Однако, обнаруживаемая у беременных крыс амбилатерализация побегов не подкреплялась нейрохимическими и электрофизиологическими признаками симметризации полушарий.

По-видимому, подобная, манифестирующаяся лишь поведенчески, тенденция к симметризации мозговых функций, не затрагивает базальных основ исходной ФМА и не только не сопровождается снижением резистентности, но, напротив, согласуется с ее повышением.

Параллельно с этим у беременных крыс отмечено повышение в среднем на 25 % порога безусловного раздражителя, что совпадает с данными других авторов и представляет интерес в

плане сопоставления с обнаруженной гестационной активацией центральных опиоидных механизмов (S.A. Baron, A.R. Gintzier, 1987).

У части выживших животных выявлено более или менее выраженное ослабление УРАИ, что свидетельствует о неврозоподобных нарушениях ВНД. Вместе с тем у большинства из них не обнаружено заметных изменений пищевого поведения, вегетативных и трофических расстройств, а самое главное, - случаев отсроченной гибели. У другой части крыс, напротив, на первый план выступали афагия, адипсия, кровавые поносы и рвоты, исчезновение ритуализированных видовых стереотипий, коррелировавшие с обнаруженными при вскрытии кровоизлияниями в легкие, желудок и кишечник, гипертрофией надпочечников, что однозначно расценивается как вегетоморфологический симптомокомплекс острого стресса (В.С. Генес, М.Г. Шенберг, 1984; Н. Selye, 1950, 1956). Весьма неожиданным оказалось сохранение УРАИ у большинства животных с таким симптомокомплексом на достаточно высоком уровне одновременно с некоторым уменьшением порогов безусловного раздражителя. У отдельных крыс процент правильных ответов даже превышал фоновый уровень. Соответственно, в двумерной шкале стрессорных и неврозоподобных нарушений произошла диссоциация выборки интактных самок и самцов. Одна подгруппа объединила крыс с выраженными вегетоморфологическими признаками острого стресса, другая включала животных с отсутствием таковых, но с заметными нарушениями условно-рефлекторной деятельности. Примерно 20% крыс занимали промежуточное положение: у них, наряду с умеренными вегетоморфологическими, обнаруживали и слабовыраженные неврозоподобные нарушения.

Таким образом, выборка разделилась на три основные группы. Животные 1 группы погибали в процессе самого воздействия, а изменения их внутренних органов соответствовали классической триаде Селье; 2 группа, стрессируемые крысы - характеризовалась аналогичными морфологическими и типичными для острого стресса вегетативными нарушениями и отсроченной гибелью отдельных особей; 3 группа - стрессоустойчивые, но невротизируемые крысы, у которых постэкстремальные изменения ограничивались транзиторными нарушениями ВНД (с помощью 2-3 кратного подкрепления удавалось восстанавливать УРАИ до фонового уровня). При этом пороги безусловного раздражения у одних особей увеличивались, у других, напротив, снижались. Исход экстремального состояния у таких животных можно оценивать как наиболее благоприятный.

По исходу ЭС, т.е. по показателю «выживание - гибель», крыс 1-ой группы условно можно отнести к наиболее низкорезистентным, крыс 2-ой группы - к низкорезистентным, а крыс 3-ей группы - к высокорезистентным.

Большинство беременных крыс также можно отнести к высокорезистентным, ибо у всех выживших (86 %), обнаруживали лишь транзитное снижение УРАИ. Результаты дополнительных исследований показали, что сама по себе выработка УРАИ не вызывала заметных отклонений ни в течении, ни в исходах беременности, а у интактных самок и самцов было отмечено лишь кратковременное изменение характера моторно-ориентационной асимметрии.

Разумеется, что бинарный критерий НРЗ «гибель-выживание» применим при гестации лишь по отношению к матери, но никак не к плодам. Так из 12 выживших и не получивших заметных вегетоморфологических изменений беременных самок, на фоне экстремального воздействия у 3 отмечали преждевременные роды, а у большинства - увеличение их продолжительности, значительное количество мертворожденных или быстро погибающих плодов, каннибализм. Все это имело место, несмотря на то, что с началом родов крыс извлекали из гидрокамеры и помещали в привычные условия.

Что же касается интактных самок и самцов: среди относящихся ко 2-ой группе, т.е. стрессуязвимых особей, основную долю составляют амбилатеральные и праводоминантные; в 3-ей группе превалируют леводоминантные, а среди погибших (1-ая группа) абсолютное первенство за амбилатеральными.

Для крыс 1 группы (погибших) характерна относительно слабая вырабатываемость УРАИ - не более 50% правильных ответов, для стрессируемых невротозустойчивых крыс 2 группы она была, напротив, высокой - до 80%, в 3 группе, у стрессоустойчивых, но невротозустойчивых крыс она составляла в среднем 70%.

Обнаруженные различия в обучаемости крыс 2 и 3 групп весьма сходны с данными Е.А. Громовой (1984). Нужно отметить и относительно более низкий уровень ситуационных рефлексов у самцов и интактных самок 1 группы и беременных по сравнению с крысами 2 и 3 групп. Наиболее низкая способность к выработке УРАИ отмечена у беременных крыс. К концу обучения она не превышала в среднем 18 процентов правильных ответов.

Разделение крыс, перенесших экстремальное воздействие, на 2 группы, в одну из которых объединены стрессуязвимые и, в тоже время, невротозустойчивые, а в другую - стрессоустойчивые, но невротозустойчивые особи, вносит определенную коррекцию в традиционные представления об этиопатогенетической связи стресса и невротозуподобных нарушений (M. Porrai et

al, 1980). Эти два патологических явления скорее находятся в диалектическом противоречии (В.Б. Захаржевский, 1984). Полученные данные говорят то, что чем более невротизирована особь, тем более стрессоустойчивой она оказывается и наоборот. Этот феномен трудно объяснить наличием разных порогов устойчивости ЦНС к экстремальному воздействию, где существование высокого порога ограничивает эффект экстремального воздействия умеренными нарушениями ВНД. Как в таком случае трактовать отсутствие заметных нарушений ВНД у крыс с выраженными вегетоморфологическими признаками стресса и отсутствие стрессорных вегетоморфологических изменений у крыс с признаками "постэкстремального" невроза. Учитывая данные о том, что на фоне невроза происходит снижение висцеральной чувствительности (Г.С. Беляева, 1992) логичнее предположить, что невротизированные изменения ВНД манифестируют такую внутрицентральную перестройку, которая в принципе препятствует развитию стрессорных нарушений в органах и системах, а способностью такого рода аварийной перестройки ЦНС обладают особи с определенной совокупностью индивидуальных отличий, которая, согласно полученным данным, включает леводоминантный тип ФМА, "среднюю" степень обучаемости, относительно низкий уровень ориентировочно-поисковой активности и защитных реакций (табл. 4). Такая совокупность качеств усиливает результирующий вектор НРЗ.

По данным В.С. Ротенберга (1985) крысы с выраженной поисковой активностью отвечают преимущественно оборонительными реакциями на стрессорные воздействия и характеризуются резистентностью к экстремальным факторам. Однако, согласно нашим наблюдениям, совпадающим с данными, полученными на крысах линии Август (Е.А. Юматов с соавт., 1987), у погибших (1 группа) и стрессируемых (2 группа) животных фоновая ориентировочно-поисковая активность и количество активных прыжков с островков, которые можно расценивать как одну из форм оборонительных реакций, выше, чем у крыс 3 группы (невротизированных). При этом число пассивных падений, отражающих моменты наступления ПС, у животных 1-2 групп меньше, нежели в 3- группе. Это подтверждает концепцию о том, что ресинтез катехоламинов, РНК и белка, восполняющий дефицит названных веществ в мозге, инициируется активной поисковой деятельностью, а при ослаблении таковой - компенсаторным увеличением количества и длительности фаз ПС (В.С. Ротенберг, 1985).

Соответствующим образом можно интерпретировать данные по беременным крысам. Сопутствующее беременности общее снижение поведенческой активности и, в частности – оборонительных реакций в гидрокамере, коррелирует со снижением условнорефлекторных по-

казателей, как в фоне, так и экстремальном состоянии, а самое главное - с высокой выживаемостью крыс в экстремальных условиях.

По-видимому, биологическая направленность этих изменений состоит в том, чтобы при истощении компенсаторных возможностей системы "мать-плод" облегчить ее досрочное разрушение и обеспечить, таким образом, относительно благоприятный выход из экстремального состояния для матери, даже ценой трагедии плодов (E.G. Rohner, J.L. Werboff, 1979).

Что касается стрессируемых и в том числе погибших крыс (1-2 группа), то анализ их поведения в гидрокамере заставляет внести еще одну поправку в традиционную, и основанную только на конечном исходе экстремального состояния, оценку уровня их НРЗ. Здесь уместно вспомнить притчу о двух лягушках, попавших в банку со сметаной. Одна, смирившись со своей участью, перестает прыгать и захлебывается. Вторая же прыгает до тех пор, пока не сбивает сметану в масло и, создав надежную опору, выпрыгивает из крынки. Прекрасная, хотя и явно социализированная иллюстрация индивидуальных особенностей ЦНС, определяющих поведение в экстремальной ситуации и, в конечном счете, выживаемость особей. Но может ли в данном случае выживаемость и летальность служить единственными критериями уровня НР. Думается - нет. Как уже отмечалось, выраженность защитных реакций в гидрокамере прямо коррелирует с высокой летальностью. Совершая многочисленные прыжки, животные неизбежно увеличивают объем физической нагрузки, а их попытки выбраться из камеры, в отличие от крынки, заведомо обречены на неудачу. Весьма сходное поведение в неразрешимой конфликтной ситуации обнаружено на кошках (Н.В. Петряевская, К.А. Нестерович, 1975). По Л.В. Крушинскому (1993) животным со слабым типом нервной системы в экстремальной ситуации свойственны пассивно-оборонительные реакции, а с сильным типом - исследовательские и поисковые формы защитного поведения. Как видно, низкая поведенческая активность на островках становится фактором, минимизирующим энергетические затраты и ограничивающим некоторые компоненты экстремального воздействия.

Резистентность к экстремальным воздействиям, тем более таким, которые включают несколько разнородных повреждающих факторов, зависит, как явствует из полученных результатов, от того или иного сочетания фоновых характеристик ЦНС, определяющих в экстремальной ситуации направленность и выраженность компенсаторных реакций, в т.ч. - их поведенческих эквивалентов. В этом плане организм как бы выбирает форму поведения, адекватную своим потенциальным возможностям. Однако, в неразрешимых конфликтных ситуациях, неизбежных для большинства экспериментальных моделей такого рода, сила нервных процессов и опреде-

ляемый ею высокий уровень защитных поведенческих реакций не только не становится гарантом выживаемости, но, напротив, увеличивает вероятность летального исхода. Как видно, рассмотрение НРЗ через призму показателя "гибель-выживание" правомочно лишь с учетом разрешимости конфликтной ситуации, заложенной в условия конкретной экспериментальной модели.

Вероятность возникновения постэкстремальных стрессорных нарушений и связанная с ним летальность находятся в обратной зависимости от вероятности развития неврозоподобных изменений ВНД.

Таким образом, неврозоуязвимость, наравне и совместно с исходной леводоминантностью мозга, средней степенью "обучаемости", относительно слабой выраженностью ориентировочно-поисковой активности и защитных реакций, увеличением количества фаз ПС, можно рассматривать как составную часть центрального механизма антистрессовой защиты. Можно полагать, что функциональные изменения в мозге беременных крыс, ослабление их способности к выработке УРАИ, снижение фоновой ориентировочно-поисковой активности и защитных реакций в экстремальных условиях отражают комплекс центральных механизмов, обеспечивающих по принципу биологической целесообразности ограничение холостых энергозатрат в экстремальных ситуациях.

У крыс с фоновой синистральностью побегов, у которых после 3-х суточного пребывания в гидрокамере, как мы уже говорили, отмечали лишь слабовыраженные вегетоморфологические признаки стресса или вообще отсутствие таковых, регистрировали закономерное снижение абсолютных значений перекисного окисления (Н и СС) в гипоталамусе, стриопаллидуме и крови при сохранении контрольного уровня и фоновой асимметрии этих показателей в левой и правой коре. Несмотря на кратковременное ослабление выраженности латерального профиля побегов после извлечения из гидрокамеры, его фоновая направленность, тем не менее, сохранялась, что достоверно коррелировало с сохранением фоновой декстральности латерального профиля показателей перекисного окисления в гипоталамусе, стриопаллидуме и коре (рис. 9).

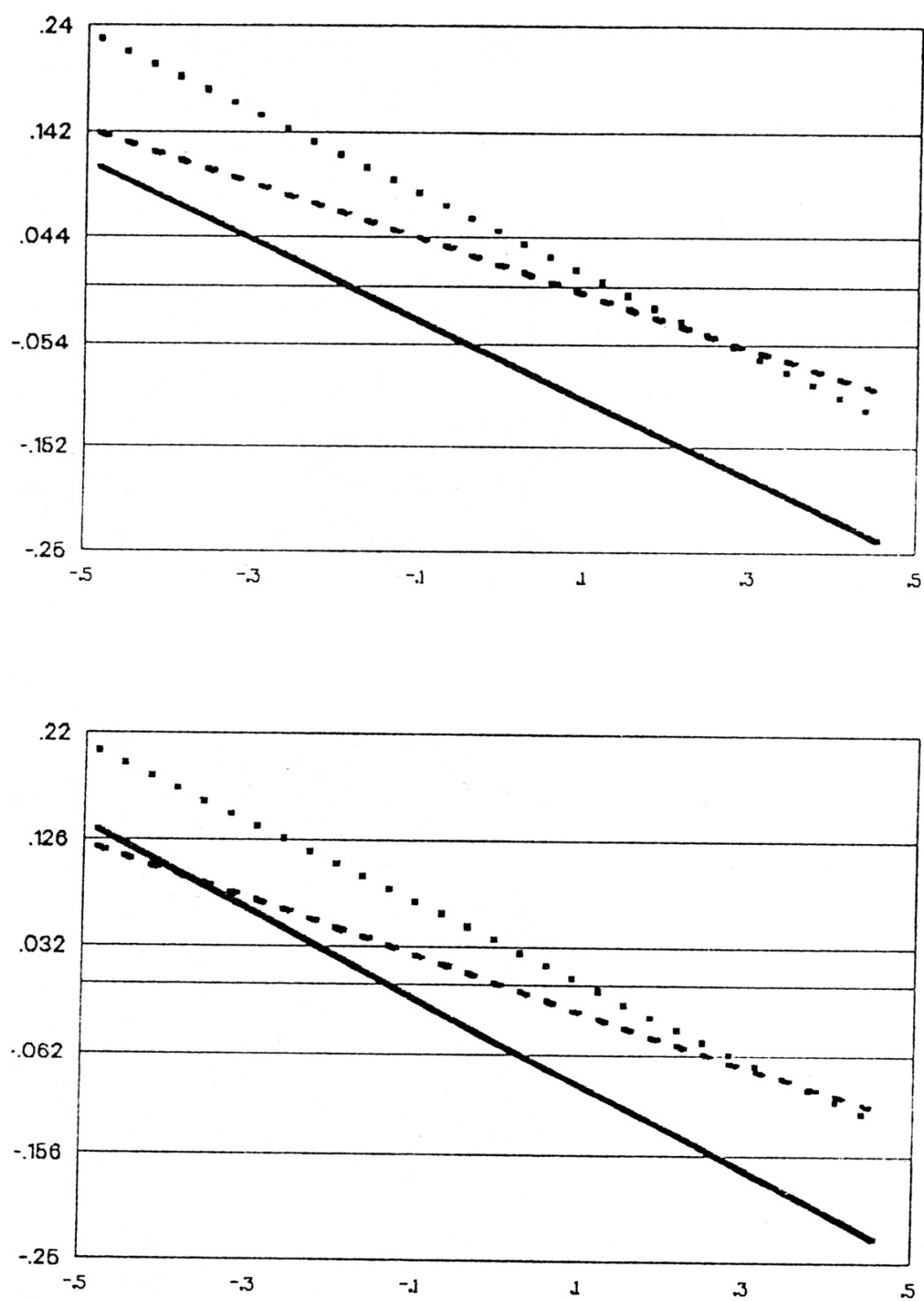


Рис. 9 Зависимость показателей перекисного окисления в структурах мозга от фонового ЛПП у крыс со слабо выраженными признаками стресса после экстремального воздействия. По оси X – значения ЛП побегов, по оси Y – значения ЛП мгновенного (верхний фрагмент) и суммарного (нижний фрагмент) свечения ПХЛ. Пунктирная линия – кора, штриховая – гипоталамус, сплошная – стриопалидум.

Иная картина наблюдалась у крыс с выраженными вегетоморфологическими признаками стресса. Большая часть из них имели правый или близкий к нему тип латерального профиля побегов ($KK = 0,605$; $P \leq 0,05$). У них, на фоне сохранения синистральности ЛП показателей перекисной хемилюминесценции в гипоталамусе и стриопаллидуме отмечалась декстрализация этих показателей в коре (рис. 10), т.е. корково-подкорковая диссоциация интенсивности перекисных процессов в обоих полушариях. Близкая к описанной трансформация перекисных процессов в полушариях мозга, правда, без сопоставления с исходным латеральным фенотипом, показана в работе И.П. Левшиной и Н.В. Гуляевой (1991).

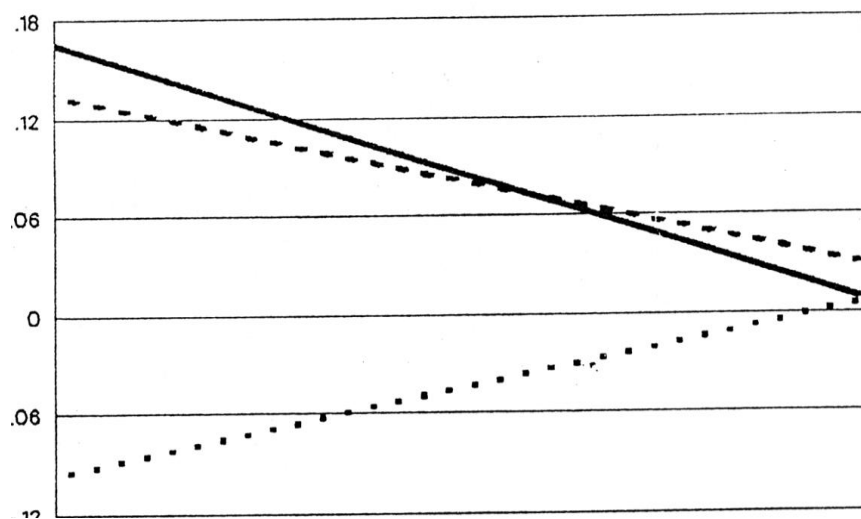
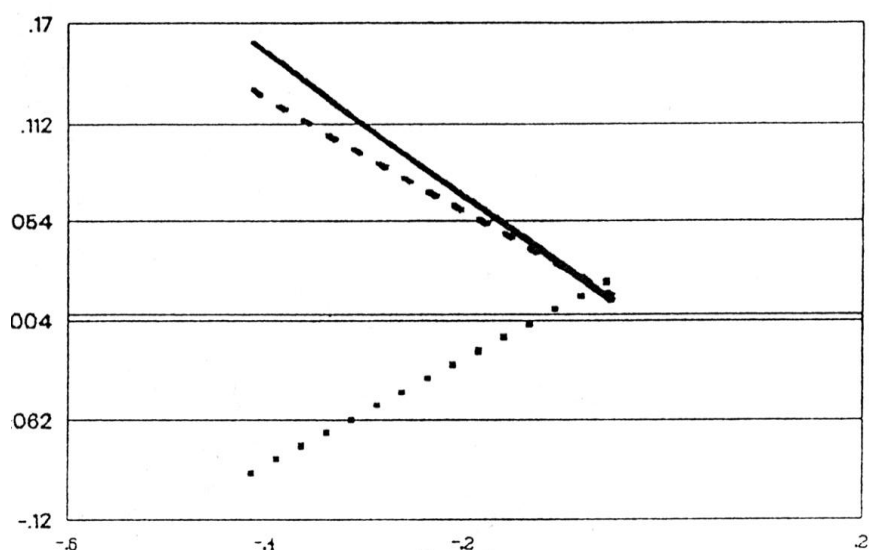


Рис.10 Зависимость латерального профиля показателей перекисного окисления в структурах мозга от фонового ЛПП крыс с выраженными признаками стресса после экстремального воздействия. Остальные обозначения как на рис. 9.

Эти данные сопоставимы с электрофизиологическими критериями выживаемости при острых экстремальных процессах – шоках и гипотермии, где выживанию предшествовало восстановление фоновой биоэлектрической асимметрии полушарий мозга, а летальный исход предвещался стойкой симметризацией спонтанной и вызванной активности.

Практически у всех леводоминантных по мозгу крыс после извлечения из гидрокамеры на фоне весьма слабых вегетоморфологических признаков стресса или отсутствия таковых отмечали относительное увеличение содержания СТ в коре, гипоталамусе и стриопаллидуме правого полушария (рис. 11), что практически не отличало их от интактных левобегущих крыс. В то же время латеральные профили НА, ДОФА и ДА приобретали противоположную направленность.

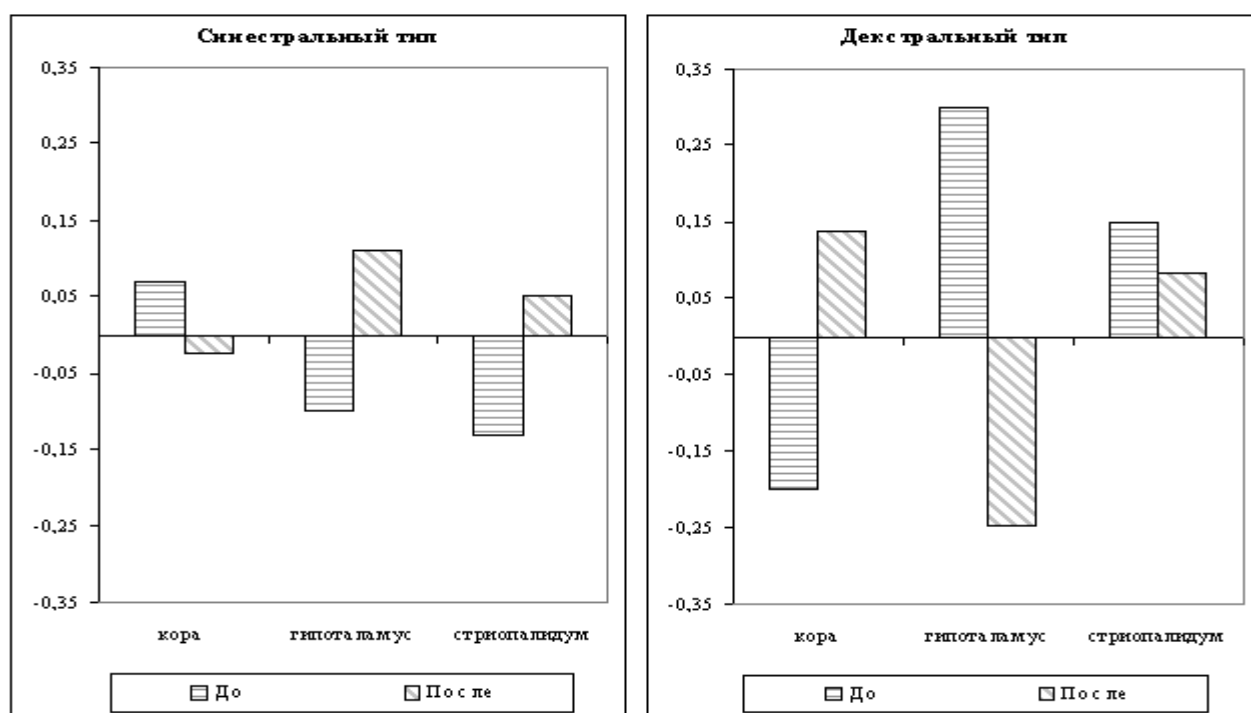


Рис. 11 Усредненные латеральные профили НА с синистральным и декстральным типами моторно-ориентационной асимметрии. В каждой паре столбцов левый отражает содержание НА в фоне, правый -после экстремального воздействия.

Корреляционный анализ, показал, что у крыс, перенесших экстремальное воздействие, имеется достоверная ($P \leq 0,05$) корреляционная связь между латеральным профилем побегов и латеральным профилем серотонина в коре, гипоталамусе и стриопаллидуме: у левобегущих - снижение СТ в структурах левого, а у правобегущих - в структурах правого полушария. Если у интактных животных прослеживалась слабая тенденция обратной зависимости между латеральным профилем серотонина и направленностью ЛП побегов в коре и гипоталамусе, то у перенесших экстремальное воздействие крыс речь идет не о тенденции, а о достоверной обратной корреляционной зависимости между ЛП серотонина и ЛП побегов, причем, по всем структурам, в т.ч. и стриопаллидуму.

Что касается норадреналина, то по сравнению с интактными крысами, картина зеркальная: синистральный тип ЛПП коррелирует с относительным его снижением в коре и повышением в гипоталамусе левого полушария: декстральный тип ЛПП коррелирует с относительным повышением содержания НА в коре и снижением в гипоталамусе левого полушария. Значения КК во всех случаях в пределах достоверности ($P \leq 0,05$). Проведенный корреляционный анализ выявил весьма любопытную особенность "экстремального" мозга. Если в фоне у животных как с левой, так и с правой направленностью латерального поведенческого профиля можно было заметить асимметрию лишь по отдельным компонентам катехоламинового ряда и, к тому же, не во всех отделах мозга, то экстремальное состояние у высокорезистентных крыс существенным образом контрастирует моноаминовую асимметрию полушарий.

Сопоставление нейрохимических данных с результатами электрофизиологических исследований выявило определенные параллели.

Как уже говорилось, у крыс, находящихся на островках в гидрокамере, проводили энцефалографический мониторинг с целью идентификации моментов перехода медленноволнового сна в ПС и регистрацию УВП. Характерная для ПС быстроволновая активация энцефалограммы после падения с островка и пробуждения сменяется выраженным высокоамплитудным тэтаритмом, т.е. ритмом напряжения. Что касается УВП, то по сравнению с их межполушарной асимметрией в фоне, характерной для животных с левым или правым типом моторно-ориентационной асимметрии, на 2-е сутки пребывания на островках отмечалась межполушарная симметризация по всем компонентам вызванного ответа на фоне значительного снижения их амплитуд (рис. 12).

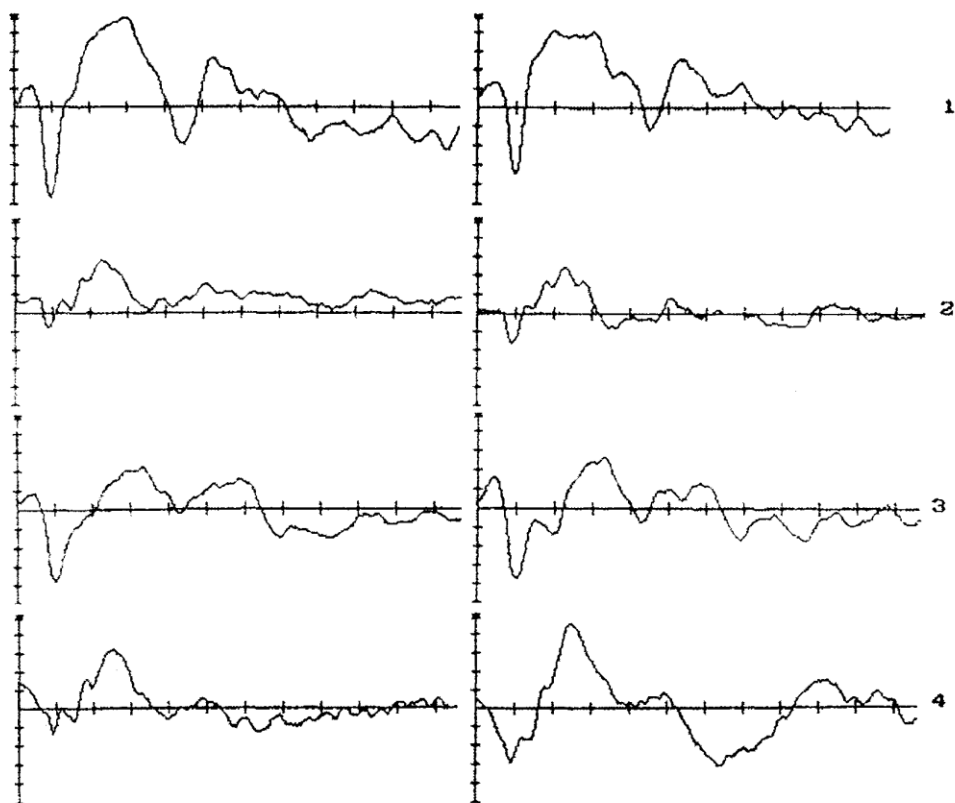


Рис. 12 Трансформация УВП у крысы с декстральным типом ЛПП в динамике экстремального состояния.

1 - фон; 2- 2сутки; 3 - 3 суток; 4 - спустя час после экстремального воздействия. Слева - левое полушарие, справа - правое полушарие.(биполярное отведение).

Усреднение по 40 вспышкам. У - 10 мкв/дел.

После извлечения из гидрокамеры вновь регистрируется асимметрия УВП, однако, полностью инверсированная по сравнению с фоном. Постэкстремальная биоэлектрическая инверсия ФМА подкреплялась аналогичной направленности изменением латерального профиля норадреналина по всем исследованным отдеам мозга (Рис. 11).

Несколько иную картину УВП в динамике экстремального воздействия по Жуве наблюдали у беременных крыс.

На 15-16 день беременности, после регистрации УВП и латерального профиля побегов, крыс помещали в гидрокамеру на островки. Уже в конце первых – начале вторых суток эксперимента (т.е. – на 16-18 день беременности) у некоторых крыс начались преждевременные роды. Сразу после этого проводили регистрацию УВП. Во время родов каждого плода обнаружи-

валась резкая, вплоть до отсутствия ранних компонентов УВП, депрессия вызванной активности, сменяющаяся в промежутках между родами высокоамплитудными позитивно-негативными колебаниями с длительностью периода в 200-250мс (соответствует тета-ритму ЭЭГ).

Подчеркнем, что такой характер электрогенеза наблюдался только на фоне преждевременных родов, почти всегда сопровождавшихся мертворождением и каннибализмом прежде всего у тех крыс, у которых в результате беременности происходила инверсия догестационной асимметрии мозга.

Такая инверсия, подтверждаемая электрофизиологическими и поведенческими показателями, возникает при таком количественном распределении плодов в рогах матки, которое пространственно не соответствует исходной направленности ФМА. Например, когда число их было значительно больше в левом роге у исходного леводоминантной по мозгу крысы.

Те крысы, у которых численное соотношение плодов в рогах матки соответствовало направленности ФМА, как правило, донашивали беременность до положенного 21-22 дневного срока, несмотря на 3-х суточное экстремальное воздействие. У них после извлечения из гидрокамеры (т.е. на 19-20 день гестации) обнаруживали амплитудную симметризацию основных компонентов УВП, сопоставимую с таковой при травматическом, формалиновом шоке и гипотермии с последующим восстановлением догестационной ФМА и сохранением КА асимметрии мозга.

Таким образом, на модели экстремального состояния по Жуве удалось выявить патогенетические особенности внутрицентральных отношений, которые при других экстремальных состояниях обнаружить не представлялось возможным. Это, прежде всего, касается показателей ПХЛ и КА мозга. По сравнению с интактными крысами, у которых в катехоламиновой асимметрии полушарий прослеживалась норадреналиновая диссоциация, т.е. противоположная направленность латерального профиля НА между корой и гипоталамусом с одной стороны, и стриопаллидумом - с другой (т.е. подкорковые структуры каждого полушария были в этом смысле с интегрированы), у перенесших экстремальное воздействие низкорезистентных крыс обнаруживалась вертикальная диссоциация по всему ряду катехоламинов и серотонину как между корой, гипоталамусом и стриопаллидумом, так и между гипоталамусом и стриопаллидумом (рис. 13). Аналогичная диссоциация между КА и серотонином прослеживается и в динамике висцерального стресса (В.С. Райцес, С.В. Кравец, 1984).

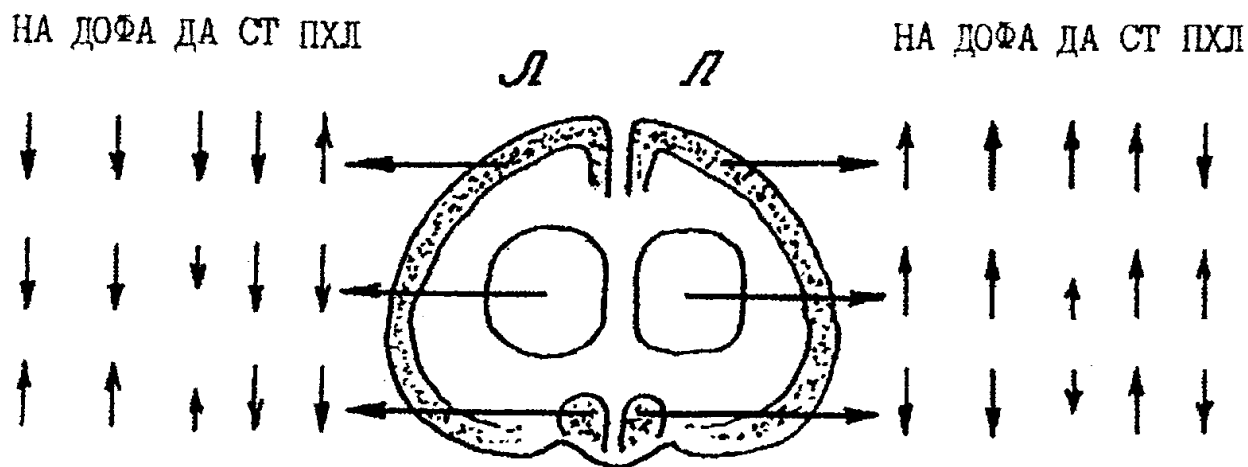


Рис. 13 Внутри и межполушарное соотношение содержания КА, СТ и показателей ПХЛ в коре, стриопаллидуме и гипоталамусе у стрессуязвимых крыс, перенесших экстремальное воздействие. Направленность стрелок показывает достоверное увеличение или уменьшение ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрлатеральным полушарием.

Такая корково-подкорковая (вертикальная) и неоднородная для разных структур мозга межполушарная (горизонтальная) дезинтеграция катехоламиновых и оксидантных механизмов на фоне общего снижения содержания катехоламинов и увеличения интенсивности перекисных процессов, является важным звеном патогенеза и в значительной мере определяет высокую стрессуязвимость особей.

Литература

1. Астауров Б.Л. Исследование наследственных нарушений билатеральной симметрии в связи с изменчивостью одинаковых структур в пределах организма. //Наследственность и развитие.- М., 1974. - С. 54- 55.
2. Баллонов Л.Я., Деглин В.Л., Кауфман Д.А., Николаенко Н.Н., Трауготт Н.Н. Функциональная специализация и особенности нервной организации доминантного и недоминантного полушарий. //Функциональная асимметрия и адаптация человека.- М., 1976.- С. 22.
3. Бианки В.Л. Асимметрия мозга животных.- Л.: Наука, 1985.- 295с.

4. *Бианки В.Л.* Индивидуальная и видовая межполушарная асимметрия у животных. //Журн. высш. нерв. деят., 1979, т.29, вып. 2.- С.295-304.
5. *Брагин Е.О.* Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности.- М.: изд-во МГУ, 1991.- 248 с.
6. *Вартанян Г.А., Клементьев Б.И.* Химическая симметрия и асимметрия мозга.- Л.: Наука, 1991.- 150 с.
7. *Глумов Г.М.* К механизму двигательной асимметрии. //Проблемы нейрокибернетики. Механизмы функциональной межполушарной асимметрии мозга.- Элиста: изд. Калм. ун-та, 1985.- С.79-89.
8. *Гриндель О.М.* Оптимальный уровень когерентности ЭЭГ и его значение в оценке функционального состояния мозга человека. //Журн. высш. нерв. деят., 1980, т.30, вып.1.- С. 62-70.
9. *Дильман В.М.* Четыре модели медицины.- Л.: Медицина, 1987.- 311 с.
10. *Захаров В.Ф.* Флуктуирующая асимметрия билатеральных структур животных в природных популяциях. //Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1979. – 19 с.
11. *Книпст И.Н.* Межполушарная асимметрия пространственно-временной организации потенциалов мозга кролика. //Журн. высш. нерв. деят., 1991, т.41, № 6.- С. 1204-1210.
12. *Коган А.Б.* Основы физиологии высшей нервной деятельности.- М.: Высшая школа, 1988.- 368 с .
13. *Косицкий Г.И., Смирнов В.М.* Нервная система и "стресс".- М.: Наука, 1970.- 205с.
14. *Крушинский Л.В.* Проблемы поведения животных: Изобр. труды. -М.: Наука, 1993.- 320 с.
15. *Кураев Г.А. Орлов В.И.* Клинико–нейрофизиологические аспекты межполушарной асимметрии мозга. – Ростов н/Д, 1989. – 57 с.
16. *Кураев Г.А.* Функциональная асимметрия коры мозга и обучение.- Ростов-на-Дону: изд-во РГУ, 1982.- 158 с.
17. *Луценко В.К., Карганов М.Ю.* Биохимическая асимметрия мозга. //Нейрохимия, 1985, т.4.- С. 197-213.
18. *Мосидзе В.М., Рижинашвили Р.С., СамадшвилиЗ.В., Турашвили Р.И.* Функциональная асимметрия мозга.- Тбилиси: Мецниере, 1977.- 118с.
19. *Мошкин М.П., Герлинская Л.А., Евенков В.И.* Стрессреактивность и ее адаптивное значение на разных фазах динамики численности млекопитающих. //Онтогенетические и гене-

- тико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса.- Новосибирск: Наука, 1990.- С. 171-180.
20. *Науменко Е.В.* Длительные нарушения моноаминовых систем головного мозга, вызванные действием вредных факторов внешней среды в раннем онтогенезе. //Нейрохимия, 1988, т. 7, № 2.- С. 288-302.
21. *Павлыгина Р.А., Хори Я., Маликова А.К.* Спектральнокорреляционный анализ электрической активности неокортекса кролика при создании доминантной позы в хронических условиях. //Журн. высш. нерв. деят., 1980, т. 30, вып. 1.- С. 113-122.
22. *Панов А.Н.* Проблема метаболической адаптации нейронов ряда структур головного мозга крыс к длительному лишению парадоксальной фазы сна. //Теоретические вопросы строения и деятельности мозга.- И-т мозга ВНИИЗ АМН СССР. (Сб. научн. трудов).- М., 1983, вып. 12.- С. 162-165.
23. *Панов А.Н., Рубинская Н.Л.* Лишение парадоксальной фазы сна у крыс как стрессорный фактор. //Физиол. журн. СССР, 1975, т.61, № 12.- С.1793-1797.
24. *Попай М., Гехт К., Хильзе М., Марейро-Акино А., Пише Л., Вахтель Е., Эме П.* Значение асимметричного распределения норадреналина в мозге и надпочечниках для развития экспериментального невроза. //Исследование механизмов нервной деятельности.- М.: Наука, 1984.- С.280-283.
25. *Порошенко А.Б.* Нейрофизиологический анализ природы и свойств асимметрии женской репродукции. //Дисс..канд.биол.наук.- Ростов-на-Дону, 1985, 285 с.
26. *Рахимов Р.Н., Рахимова Н.Н., Хакман П.Ю., Ряндур А.В.* Асимметрия фонда свободных аминокислот в некоторых участках мозга крыс. //Бюл. экспер. биол. и мед., 1989, № 6.- С.676-678.
27. *Ротенберг В.С., Ковальзон В.М., Цибульский В.Л.* Парадоксальный сон - защита от стресса. //Наука в СССР, 1986, № 2.- С. 45-51.
28. *Русинов В.С.* Электрофизиологические исследования корковой доминанты. //Функциональное значение электрических процессов головного мозга.- М.:Наука, 1977.- С.363-372.
29. *Русинова Е.В.* Влияние "животного гипноза" на двигательную доминанту, созданную действием постоянного тока на кору левого полушария. //Журн. высш. нерв. деят., 1997, т.47, № 1.- С. 109-115.

30. *Рябинская Е.А., Валуйская Т.С.* Асимметрия направленного движения, как тактика пищевого поведения у крыс. //Журн. высш. нерв. деят., 1983, т.33, вып. 4.- С. 654-666.
31. *Снарский С.И., Бианки В.Л.* Половой диморфизм роли левого и правого полушарий крыс в контроле болевой чувствительности. //Физиол. журн. им И.М. Сеченова, 1992, т.78, № 1.- С. 12-19.
32. *Спрингер С., Дейч Г.* Левый мозг, правый мозг. Пер.с англ.- М.: Мир, 1983.- 256с.
33. *Суворов Н.Ф.* Структурно-функциональная организация базальных ганглиев. //Актуальные вопросы стереонейрохирургии эпилепсии.- М., 1993.- С.92-101.
34. *Судаков К.В.* Функциональные системы организма.- М.: Медицина, 1987.- 432с.
35. *Фокин В.Ф., Федан В.А.* Моторная асимметрия у кошек в норме и при действии унилатерального электрошока. //Функциональная асимметрия и адаптация человека.- М., 1976.- С. 288-291.
36. *Фокин В.Ф., Федан В.А.* Функциональная асимметрия полушарий головного мозга кошки при формировании условного рефлекса. //Журн. высш. нерв. деят., 1978, т. 28, вып. 1.- С. 77-84.
37. *Цобкалло Г.И., Калинина М.К.* Изменение функционального состояния головного мозга при сдвигах в обмене биогенных аминов под действием ипразида. //Цепные нейрогормональные реакции и симпатoadреналовая система.- Л.: Наука, 1968.- С. 166-171
38. *Черноситов А.В., Ле-Тху-Льен.* Электрофизиологические и медиаторные особенности реакции нейронов аркуатного ядра гипоталамуса на раздражение различных кожнорецепторных зон. //Физиол. журн. СССР, 1987, т.22, № 9.- С. 1170-1175.
39. *Черноситов А.В., Морозова Р.Ф.* Влияние ингибитора моноаминоксидазы на уровень судорожной готовности и функциональную асимметрию мозга. //Журн. высш. нерв. деят., т. 30, вып. 1, 1980.- С.157-164.
40. *Черноситов А.В., Чуприков А.П.* Способ моделирования латерального двигательного поведения.: А. С. 1014007, СССР. //Бюлл.откр.и изобрет, 1983, № 15.- С. 223.
41. *Чуприков А.П., Линев А.Н., Воронков А.П., Черноситов А.В.* Способ лечения психозов. /А.С. 1303168, СССР. //Бюлл. откр. и изобр., 1987, №14.
42. *Чуприков А.П., Линев А.Н., Воронков А.П., Черноситов А.В.* Способ лечения шизофрении. /А.С. 1309987, СССР. //Бюлл. откр. и изобр., 1987, № 18.
43. *Чуприков А.П., Линев А.Н., Марценковский И.А.* Латеральная терапия.- Київ: здоров"я, 1994.- 176с.

44. *Шаляпина В.Г., Маркова М.П., Гарина И.А., Ракицкая В.В.* Гипофизарно-адренокортикальная система у крыс со спонтанной и стероидной гипертонией. //Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса.- Новосибирск: Наука, 1990.- С. 125-135.
45. *Юматов Е.А., Белова Т.И., Ульянинский Л.С., Бадиков В.И.* Эмоции в системной организации поведенческих актов. Системные механизмы устойчивости к эмоциональному стрессу. //Функциональные системы организма. М.:Медицина, 1987.- С.245-292.
46. *Bradshaw J.L., Nettleton N.* The nature of Hemisphere Specialization in man.- *Behav. Brain Sci.*, 1981, vol. 4,- P. 51-95.
47. *Denenberg V.H.* Lateralization of function in rats // *Amer. J. Physiol.* - 1983. - Vol. 245, №4. - P. 505- 511.
48. *Gainotti G., Sorbi S., Micelli M., Ainaducei L.* Neuroanatomical and neurochemical correlates of cerebral dominance: amini-review. //*Res. commun.Physchol., Psychiat. and Behav.*, 1982, v.7, №1.- P.7-19.
49. *Glick S.D., P.A.Hinds and J.L.Baisd.* Two kinds of nigrostriatal asymmetry: relationship to dopaminergic drug sensitivity and 6-hydroxydopamine lesion effects in Long-Evans rats. //*Brain research*, v.450, 1988.- P.334-341.
50. *Glick S.D., Meibach R.C., Cox R.D., Maayani J.C.* Multiple and interrelated functional asymmetries in the rat brain. //*Life Sci.*, 1979, v.25, №4.- P.395-400.
51. *Jamamoto, Bryan K., Lane Ross F., Freecl Curt R.* Normal rats trained to circle show asymmetric caudate dopamine release. //*Life Sci.*, 1982, v.30.- P.2155-2162.
52. *Jouvet M.* Biogenic amines and the states of sleep. //*Physiol. Rev.* 1967, v.47, N2.- P. 117-177.
53. *Poppai M., Hecht K., Aizapetjanz M. et al.* Stress und Neurose: Charakterisierung von Stadien der chronischen Verlaufsfonn des Stresses im Entwicklungsprozess einer experimentellen Neurose. //*Exp.Neurose*, Berlin. Humboldt.Univ., 1980, Bd. 3.- P. 14.
54. *Schwartz R., Nagel J.A., Huston J.P.* Asymmetries of brain dopamine metabolism related to conditioned paw usage in the rat. //*Brain Res.* 1987, 417, №1.- P. 75-84.
55. *Selye H.* The stress of life. -N.Y. -Toronto-London, 1956.
56. *Starr M., Kilpatrick J.C.* Bilateral asymmetry in brain GABA function. //*Neurosci.Lett*, 1981, 25, №2.- P.167-172.