

# ПОЛОВОЙ ДИМОРФИЗМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ МОЗГА ГРЫЗУНОВ

Э. Д. Моренков

Кафедра высшей нервной деятельности биологического факультета МГУ

Появление функциональной латерализации мозга, обнаруженной впервые у человека, первоначально связывалось с развитием центров речи в левом, доминантном по этой функции, полушарии. В дальнейшем были установлены проявления асимметрии сенсорных и моторных функций в норме и при ряде неврологических заболеваний, включая паркинсонизм, эпилепсию, болезни Хантингтона и Альцгеймера, а также нарушения в эмоционально-мотивационной сфере с сопутствующими вегетативными реакциями.

К настоящему времени получены многочисленные подтверждения наличия асимметрии функций контроля вокализации, манипуляции, пространственной ориентации и локомоции у различных представителей грызунов, приматов и птиц ( В.Л.Бианки, 1985, 1989,1995, Andrew 1991, Annett 1972, Geschwind 1985, Glick et al. 1977,1885, Greenspoon 1983, Vallortigara 1994 и др). В частности, показано индивидуальное предпочтение направления движения в открытом поле, в лабиринте и в использовании передних конечностей для доставания корма у крыс (В.Л.Бианки 1989, 1997, Е.В.Плетнева 1999, Н.В.Маркина и др.1999, Е.А.Рябинская 1982 и др.).

Принцип относительной билатеральной асимметрии, в качестве фундаментального фактора эволюции, распространяется на низших позвоночных и беспозвоночных животных. Вместе с тем, остаются неясными видовые, половые и возрастные особенности складывающихся при разных формах поведения межполушарных взаимоотношений, что в значительной степени обусловлено методическими ограничениями. Полученные до настоящего времени с использованием предложенных ранее методических

подходов экспериментальные доказательства врожденной пространственно-моторной асимметрии недостаточно убедительны из-за наличия ряда дополнительных факторов, осложняющих интерпретацию, включая условнорефлекторную или манипуляторную деятельность, ориентацию в лабиринте, зрительное различение и память. Межполушарные отношения могли изменяться с течением времени, под влиянием диссиметрии экспериментальной среды и не совпадать у одного и того же животного при применении разных поведенческих тестов (В.Л.Бианки 1989,1995,1997, П.В.Симонов и др.1995, Е.А.Рябинская 1982, Е.В.Плетнева 1999,2000, Waters 1985, Denenberg 1981).

Соответствующие подтверждения этого феномена на экспериментальных моделях депрессии, тревожности и страха будут способствовать пониманию общих механизмов поведенческой адаптации к экстремальным условиям и разработке новых методов профилактики и коррекции последствий психических, нейродегенеративных заболеваний и стрессовых расстройств.

Поэтому представляется перспективным и актуальным сопоставление показателей генетически обусловленной асимметрии пространственно-моторных реакций аудиогенно-чувствительных грызунов-крыс, мышей и песчанок с целью выяснения динамики функциональных межполушарных отношений при однократной или многократной стимуляции, в условиях аудиогенного киндлинга.

Среди этих грызунов определенная часть популяции и даже подавляющее большинство, среди подвергнутых процедуре аудиогенного прайминга в раннем возрасте или селекции в ряду поколений на повышенную возбудимость, предрасположено к генерации судорожных разрядов, что может быть адаптивным защитным механизмом для прекращения перевозбуждения корковых нейронов (А.Н.Семьянов, Э.Д.Моренков и др., 2000).

В качестве модели, с помощью которой представлялась возможность выявления связи между предпочитаемым направлением и функциональной асимметрией мозга, служила ситуация круглого открытого поля без каких-либо ориентиров. В отдельных сериях экспериментов производили унилатеральную аппликацию хлористого калия на кору для вызова распространяющейся депрессии или закрыванием слуховых проходов масляными тампонами ограничивали бинауральное звуковосприятие. Использовались также методические подходы, основанные на индукции предсуществующих или искусственно создаваемых двигательных асимметрий путем системных или внутримозговых унилатеральных инъекций биологически активных веществ. В частности, одностороннее введение 6-гидроксидофамина (6-ОДА) - блокатора норадреналина (НА) и дофамина (ДА) приводило к нарушениям движений по типу гемипаркинсонизма, когда не прямой агонист ДА амфетамин вызывает ипсилатеральное вращение вследствие высвобождения ДА на уровне стриатума с интактной стороны, а прямой агонист апоморфин приводит к контралатеральным поворотам в результате активации гиперчувствительных ДА рецепторов в денервированном стриатуме (Ungerstedt 1971).

При общей противоречивости и немногочисленности сведений о модулирующем влиянии на характер асимметрии гормональных сдвигов в организме, особенно слабо изучены критические периоды, уровни и механизмы действия нейроактивных и половых стероидов, которые в значительной мере определяют процесс сексуальной дифференцировки мозговых полушарий, наряду с генетическими детерминантами.

В задачу данного исследования входило выяснение характера и возможных изменений моторных асимметрий у взрослых крыс и крысят разного пола при пре-и постнатальном воздействии мужских и женских стероидных гормонов, влияющих на формирование полового диморфизма мозга в чувствительный период, начинающийся с поздней стадии беременности и заканчивающийся в раннем возрасте. При этом необходимо

учитывать, что структурные и функциональные проявления сексуальной дифференцировки мозга определяются соотношениями между распределением и концентрацией стероидов и их рецепторов.

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

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

В процессе выполнения данной работы были сделаны наблюдения, выходящие за пределы поставленных задач, поэтому они явятся предметом отдельных публикаций, здесь же будут упомянуты в связи с обсуждением некоторых общих положений.

### **Методика**

В качестве объектов исследования были использованы отобранные предварительно путем трехкратного еженедельного тестирования по признаку аудиогенной чувствительности крысы из разводимых в виварии Биологического факультета МГУ субпопуляций линии Крушинского-Молодкиной (КМ, 5 групп, n=48), генетически предрасположенных к генерализованным судорожным припадкам на звук, линии Ваграй (ВР, 2 группы, n=24), с абсансными приступами и Вистар (В, 3 группы, n=32). Использовались, кроме того, белые беспородные крысы, мыши линии ДВА2/J (n=26) и монгольские песчанки (n=38). Взрослых животных содержали в групповых клетках при естественном освещении и свободном доступе к воде

и корму, в соответствии с общепринятыми правилами. Беременных самок отсаживали в отдельные клетки, где они и находились с потомством до конца экспериментальной серии, до двух месяцев. Эксперименты проводились во второй половине дня (с 17 до 21 часа). Животных помещали для адаптации и измерения параметров активности поочередно на две минуты на центральную площадку ( $d=10$  см) пластиковой установки круглого открытого поля диаметром 150 см с разделенным на 12 секторов и 3 концентрических круга ( $d=10,30,70$ см) полом. В части опытов, дополнительно, были использованы аналогичные устройства других размеров ( $d=35, 75, 100$  см) и высотой бортов 60 см, применяемые обычно при тестировании грызунов на вращение, вынужденную локомоцию и пространственную память, соответственно, по методам Ungerstedt, 1971, Porsolt, 1967 и Morris, 1982. Помимо визуального контроля двигательных актов, осуществляли видео- и звукозапись с помощью расположенной над установкой по центру цифровой видеокамеры JVC, соединенной с компьютером и видеомagneтофоном SONY Video 08 . Электрический звонок, закрепленный над центром арены на кронштейне, генерировал звуковые сигналы в широком диапазоне частот с максимумом в области 12-15 кГц с интенсивностью 80 дБ, в соответствии в устанавливаемой на автоматическом таймерном устройстве программой. В отдельной серии опытов подавали тональные послышки в диапазоне от 1 до 20 кГц от звукогенератора ГЗ 34, соединенного с динамиком. Силу судорожных припадков оценивали по общепринятой шкале в баллах. Стимуляцию включали при нахождении животного в центральном круге и прерывали, когда развивались начальные стадии припадка. Большинство животных подвергалось повторному озвучиванию еженедельно или ежедневно (до достижения киндлинга ). Для обработки полученных результатов пользовались пакетом программ Statgrafics. Вычисляли среднее значение, ошибку средней, достоверность различий определялась по критериям Манна-Уитни и Вилкоксона. Направление и степень асимметрии оценивали по коэффициенту, полученному делением разности право- и левосторонних

ротаций на их сумму, с положительными или отрицательными значениями при выборе направления, соответственно, вправо или влево, что позволяло оценить как направленность, так и ее степень.

В ходе эксперимента у некоторых крыс с предварительно вживленными в симметричные зоны сенсомоторной коры нихромовыми электродами монополярно регистрировали ЭЭГ с помощью стандартного 4-канального усилителя. Для анализа частотных параметров ЭЭГ пользовались программой Conan.

## Результаты

При начале проведения процедуры тестирования в открытом поле отмечались характерные для аудиогенно-чувствительных грызунов, в особенности крыс линии КМ, большие латентности выхода из центра (рис.1А) и малое число перемещений (рис.1Б), грумингов, стоек, обнюхиваний, остановок при повышенном количестве болюсов и уринаций.

По мере повторения ежедневных звуковых воздействий эти дефекты поведения, свидетельствующие о повышенной тревожности и депрессивности, усиливались до полной неподвижности в течение двух минут нахождения в центре арены, без выраженных половых отличий. В целом, показатели пересечений радиальных и концентрических линий во второй половине серии из 20 тестирований были наибольшими у В (18,6), меньшими у ВР (14,2) и минимальными у КМ (9,1). Количество вертикальных стоек, соответственно, составляло 5,3, 3,4 и 2,8, число грумингов 5,6, 2,7 и 3,1.

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

Реакция испуга при кратковременном воздействии сильного звука проявлялась в форме быстрого вздрагивания (startle) с последующим

настораживанием и при переходе тревоги в страх неожиданно начиналось безудержное бегство (wild running), зачастую с ускорением и высокими прыжками (jumping) (рис.1Б, В). Начальный вектор индуцированного острым стрессом бега сохранял постоянство у большинство животных в ходе серии испытаний и воспроизводился в каждой возрастной и половой группе (рис.1Г-З, 2А, Б). При продолжительности стимуляции от 1 до 15 сек быстрый бег по кругу или по спирали (1 стадия припадка) у КМ с латентность 1,4-5,1 сек, сменялся галопом со скоростью 60-115 м в сек с последующим падением на живот через 9,8±2,3 сек (2 стадия) и затем на бок с появлением клонических ритмических сокращений мускулатуры (3 стадия), переходящих в гипертонус разгибателей шеи, спины и задних конечностей (4 стадия). При правостороннем беге общее число падений на правый бок во всех группах превышало левосторонние опрокидывания ( $k=+0,31$ ). Кроме того, в завершающей фазе тонико-клонических судорог отмечалось подергивание левого уха, отведение головы и хвоста вправо, более выраженные сокращения левых конечностей. Наиболее четкими эти реакции были при беге по часовой стрелке у самцов, тогда как бег в противоположную сторону, более характерный для самок, примерно вдвое чаще завершался падениями на левый бок ( $k=-0,31$ ) и затем подергиванием правого уха, вибрисс и правых конечностей с отклонением головы и хвоста влево. У самцов всех групп в среднем при 10-кратном тестировании направления ротации распределялись таким образом, что коэффициент асимметрии находился в пределах от 0,96 для МП до 0,73 для КМ и 0,67 для ВР. Аудиогенная чувствительность крыс линии В и беспородных белых крыс проявлялась непостоянно с большой латентностью и, как правило, в виде двухволнового приступа бега, который только в 10-15% случаев переходил в клонические судороги через 25-50 сек после включения звонка. Тяжесть припадка в среднем составляла 3,8 у КМ, 1,2 у ВР и 0,9 у В.

У самок латерализация была выражена несколько слабее, что проявлялось в небольшой величине начального вектора или побегках прямо

вперед, так что им требовалось достаточно большое расстояние для выбора определенного направления. Среди них чаще, чем среди самцов, встречаются особи, изменяющие направление бега. Кроме того, у самок миоклонусы имеют меньшую длительность и большую латентность, а при многократной киндлинговой стимуляции они вообще могли исчезнуть.

Звуковая стимуляция животных, которые реагировали без тонической фазы, вызывала длительное возбуждение с усилением двигательных реакций не только на звонок, но также на щелчки, тоны, зрительные, тактильные и вибрационные сигналы. На такие стимулы они могли за 10-20 мин совершать до сотни коротких пробежек в предпочтительном направлении без адаптации. Усиление пугливости в этих случаях сопровождалось обычными симпатическими реакциями-тахикардией, слезотечением, дефекацией, уринацией, саливацией, пилоэрекцией, экзофтальмом, а у самцов в связи с тоническими гиперкинезами также эрекцией и эякуляцией.



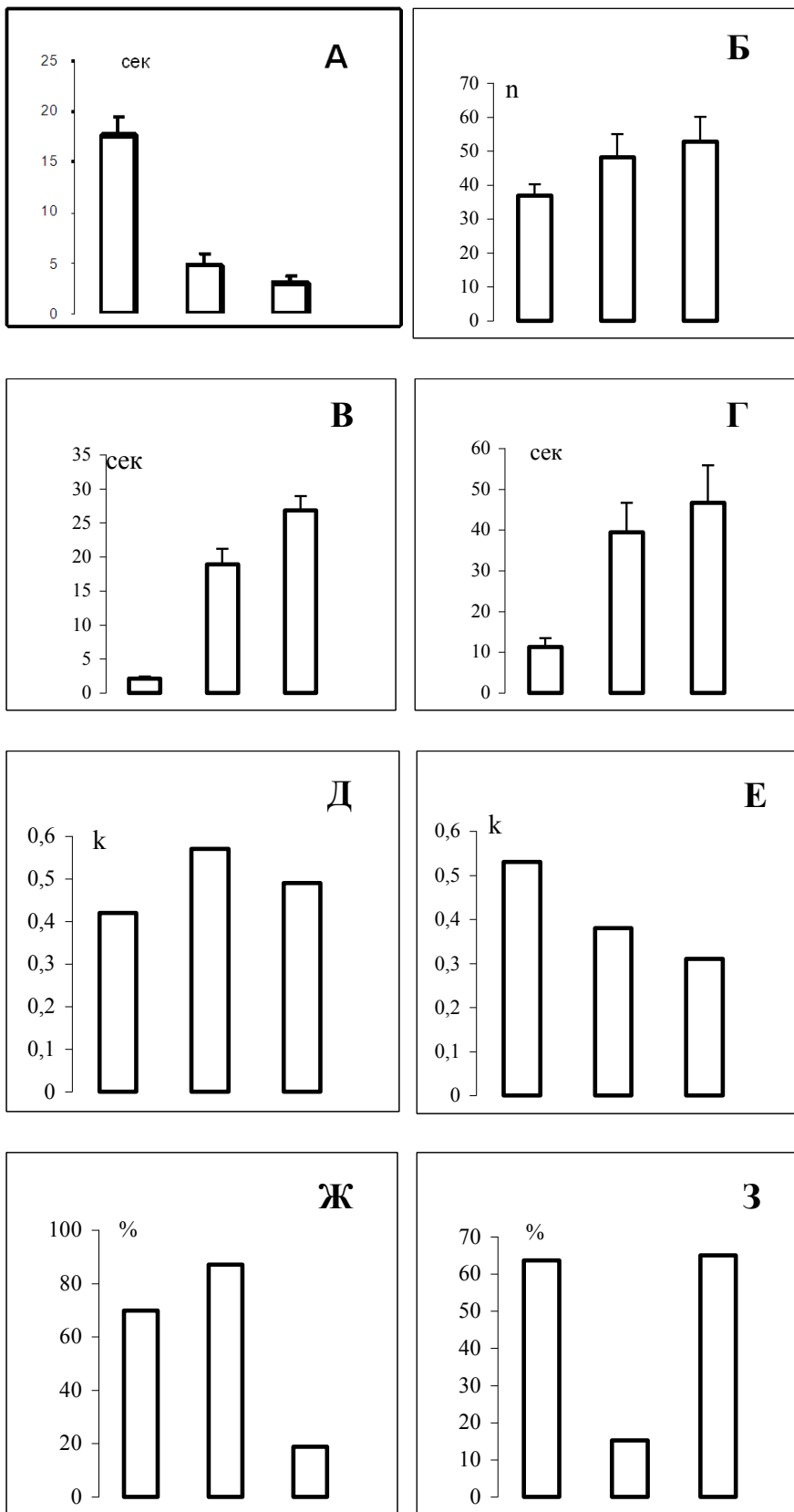


Рис.1. Показатели активности в открытом поле, аудиогенной чувствительности и асимметрии: ЛП выхода из центра (А), число пересечений сегментов (Б), ЛП бега (В), падения на бок (Г), коэффициент асимметрии при беге (Д) и падении после правостороннего бега (Е) взрослых самцов крыс линий КМ, ВР и В (слева направо) и доля правосторонних направлений бега (Ж, З) при озвучивании бинаурально, с закрыванием правого или левого уха (Ж), до и после право-или левополушарной РД у самцов КМ (З, слева направо).

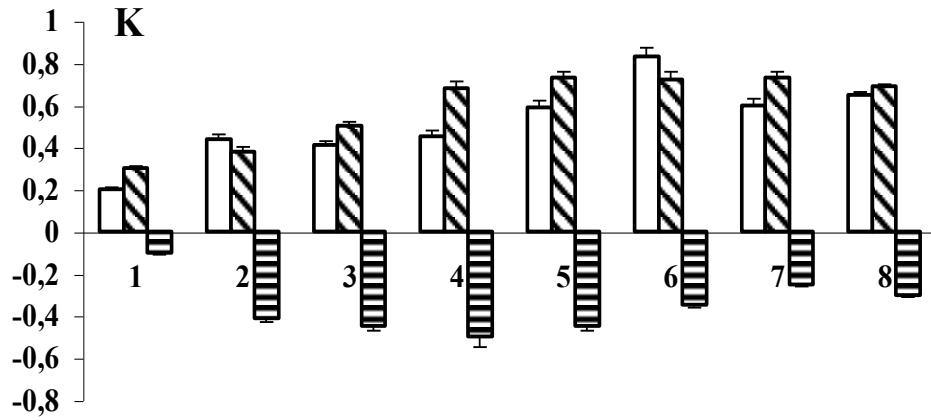
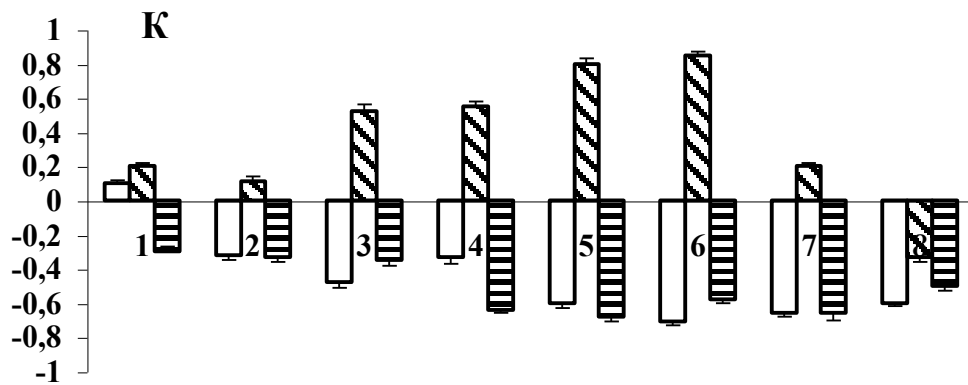
**А****Б**

Рис.2. Изменение направления бега самцов (А) и самок (Б) крыс КМ с возрастом (недели, абсцисса) в контроле (светлые столбики), после введения тестостерона (косая штриховка), и эстрадиола (горизонтальная штриховка).

С возрастом чувствительность к звуковому воздействию у КМ усиливалась до периода полового созревания, достигая практически 100%. У ВР она обнаруживалась только в половозрелом возрасте, примерно в половине тестирований (46%). Среди В и беспородных белых крыс ее проявляли 10-25% особей. Мыши линии ДВА 2 давали судорожные реакции в основном в возрасте от 20 до 40 дней. Реакции песчанок в такой форме вызывались только при многократных звуковых воздействиях с короткими интервалами.

После аудиогенного киндлинга КМ, с характерным увеличением латентностей и появлением миоклонусов, отмечалась высокая воспроизводимость результатов с одинаковым предпочтением той же стороны в 92% проб. По числу и времени, затрачиваемому на право- и левостороннюю ротацию, соотношение в группах самцов составляло от 3:1 до 9:1. Как видно на рис.1(Ж, З), после унилатеральной аппликации КС1 на теменно-затылочно-височные области правого полушария почти все побежки осуществлялись в левую сторону. РД тех же областей левого полушария приводила к достоверному преобладанию поворотов в противоположную сторону (рис.1Е).

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

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

Иньекции тестостеронпропионата (Sigma) в дозе 1 мг на кг внутримышечно не приводили к изменению интенсивности и направленности реакций на звук, при незначительном уменьшении латентных периодов. Достоверное усиление возбудимости с усилением судорожных реакций было отмечено только при серийных воздействиях звуком с интервалами от 30 мин до 12 час. Воздействие тестостерона в пренатальный и постнатальный периоды (до 2-недельного возраста, через день) приводило к тому, что все крысята-самцы и самки при еженедельном тестировании достоверно ( $P < 0,05$ ) избирали правостороннее направление локомоции, начиная с 2-3 до 7-8 недели жизни (рис.2 А, Б). После инъекций тестостерона крысятам в первую или вторую недели было отмечено преходящее изменение преимущественного направления движения самок на правостороннее в период с 2 до 3-5 недель. После воздействия эстрадиолбензоата в неонатальный период у крысят вплоть до полового созревания отмечены стойкие противоположные изменения направления бега, свойственного самцам в норме (рис.2 А) .

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

При озвучивании тональными посылками отмечено существенное снижение интенсивности и возрастание латентности всех фаз реакции с наибольшей выраженностью эффектов в частотном диапазоне 9-12 кГц. У крыс КМ на тон 10 кГц бег начинался через 11,4-16,8 сек, тогда как при включении тона 15 кГц в большинстве случаев отмечалось лишь

вздрагивание, отряхивание, жевание, груминг. При 20 кГц и более локомоторные проявления обычно отсутствовали, а на звук с частотой 5-8 кГц и ниже как правило, возникали движения ориентировочного типа.

После внутримозговых инъекций 6-ОДА в область черной субстанции и медиального пучка переднего мозга или непосредственно в стриатум в дозе 8 мкг в первые 2-4 дня животные проявляли стремление к спонтанному ипсилатеральному вращению, но в дальнейшем начинали преобладать повороты в контралатеральную сторону при действии звука.

Эксперименты с регистрацией ЭЭГ симметричных областей правой и левой коры у крыс линий КМ и ВР во всех рассмотренных случаях позволили обнаружить достоверные межполушарные различия по частотно-временным и амплитудным параметрам фоновой и судорожной активности. При анализе ЭЭГ у КМ отмечается нестабильность ритмов, в которых отсутствуют спонтанные эпилептиформные разряды, но в большей мере, чем у В, представлены медленноволновые ритмы. При включении звонка ВП и депрессия фоновой активности у самцов КМ более выражены в правом полушарии, в котором раньше появляются и высокоамплитудные острые пики с началом реакции бегства. Затем от коры обоих полушарий отводятся множественные позитивно-негативные разряды, синхронизированные с клонико-тоническими судорогами. Тоническая стадия припадка приводит к сглаживанию волн ЭЭГ, которые начинают постепенно восстанавливаться через 1-2 мин.

После ежедневно провоцируемых припадков в коре увеличивается представленность, продолжительность и амплитуда серий спайков, синхронных с миоклоническими сокращениями сначала шейных, ушных, носовых мышц, затем мускулатуры туловища, передних и задних конечностей и, наконец, хвоста. На стадии каталепсии постепенно появляются низкоамплитудные регулярные колебания с частотой 6-9 и затем 9-12 гц. В интериктальные периоды отмечается регулярное появление низкоамплитудных медленных волн с частотой 6-9 гц и одиночных

пароксизмальных разрядов. В течение каждого периода регистрировалась асинхронность возникновения и неодинаковая выраженность колебаний ЭЭГ при одновременном отведении от обоих полушарий.

Для ЭЭГ крыс ВР характерно стабильное проявление пик-волновой активности с частотой 7-9 гц в виде серий из 5-20 разрядов, по 10-15 эпизодов ежедневно. Степень выраженности таких абсансных разрядов оказывается различной в правом и левом полушариях у разнополых особей и подвержена колебаниям в связи с возрастом, периодом суток и эстральным циклом у самок.

### **Обсуждение**

В целом, приведенные результаты свидетельствуют о выраженной функциональной межполушарной асимметрии мозга у подверженных аудиогенному стрессу и эпилептиформным припадкам самцов исследуемых грызунов. Она обуславливает преимущественно левостороннее отклонение головы при развитии тревожности и правостороннее направление бега в открытом поле при усилении страха. После этого следует фаза ригидности и конвульсий с падением, в большинстве случаев, сначала на живот и затем на правый бок. Поскольку эти данные характерны для представителей различных видов и линий, следует полагать, что данный признак является, по крайней мере, специфическим для грызунов. По-видимому, вследствие перекреста основных сенсорных и моторных путей воспринимаемые левым ухом сигналы в большей степени адресуются в правое полушарие, доминирование которого обеспечивает поворот животного направо, в результате усиления активности конечностей с левой стороны. Левосторонние ротации, как показали наши результаты, обусловлены активацией левого полушария и, соответственно, правых конечностей. Выявленное преобладание правосторонних побегов, как и более частый выбор правой стороны в т-образном лабиринте, открытом поле и ротометре, коррелирует с большей толщиной и массой коры правого полушария, что

может способствовать интеграции сенсомоторных и мотивационных сигналов. Исходя из этого, можно объяснить существенное различие между нашими результатами и полученными при выработке двигательных навыков в характере и степени проявлений латеральной специализации мозга.

Выраженная асимметрия направления побегов при стрессирующей стимуляции у самцов проявлялась со времени прозревания. У самок в первый месяц жизни выявлено превышение направления бега влево. У взрослых животных также обнаружено достоверное различие между самцами и самками по количеству левых и правых поворотов. При этом отдельные особи при последовательных пробах сохраняли направление предпочтения. В конце серий регулярное предпочтение направления проявлялось практически у всех особей в каждой группе.

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

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

Структурные и функциональные различия при сексуальной дифференцировке мозга, по-видимому, определяются соотношением концентраций стероидов и их мембранных и внутриклеточных рецепторов (Ross 1982, Rosen et al.1983, Geschwind et al.1985, Matsumoto 1986).

Критическим для становления межполушарных асимметрий может быть поступление через плаценту андрогенов и эстрогенов в пренатальную фазу развития. В пользу данного утверждения могут быть приведены, главным

образом, косвенные сведения. Так, типичная для новорожденных самок крыс правосторонняя ориентация хвоста и головы менялась на противоположную после пренатального воздействия тестостерона (Rosen et al.1983, Glick 1985). Вместе с тем, при одновременном тестировании детенышей-самцов не удавалось четко определить преимущественное направление отклонения хвоста, так что этот признак вряд ли следует рассматривать в качестве поло- или видотипичного. В этой связи представляют интерес данные о том, что положение зародышей в матке может явиться в будущем причиной таких особенностей поведения, как преобладание родительской заботы или проявление агрессивности по отношению к потомству у самок мышей (Kinsley et al.1981). Для находившихся между двумя другими эмбрионами-самками, как и для подвергавшихся пренатальному стрессированию или неонатальной кастрации мышей-самцов были характерны во взрослом состоянии родительские, а не свойственные в большей мере самцам в норме, агрессивные проявления по отношению к детенышам, тогда как инъекции тестостерона усиливали их агрессивность (Von Saal 1983). Кроме того, раннее удаление гонад у самцов крыс в дальнейшем вызывало снижение скорости обучения дифференцировкам и повышало их активность в открытом поле до величин, характерных в норме для самок (Slob et al.1986).

Мнение о влиянии половых стероидов после рождения и у взрослых животных на обусловленные полом особенности поведения подтверждается, отчасти, изменением степени латерализации после гонадэктомии и введения гормональных препаратов (Holloway, Thor 1984, Glick 1985, Dowling a.o.1982).

По данным Бианки В.Л.с сотр.(1985, 1989), у предварительно гонадэктомированных в раннем возрасте крыс во взрослом состоянии оказывались сниженными показатели как показатели межполушарной асимметрии, так и общей двигательной активности, а также ориентировочно-исследовательских реакций в открытом поле. Дефицит гормональных влияний приводил к инверсии асимметрии у взрослых самок, подвергавшихся



ранней овариэктоми. Введение стероидов кастрированным неонатально или по достижении половозрелого возраста крысам не обеспечивало восстановления у них межполушарной асимметрии в открытом поле. Инъекции стероидов противоположного пола интактным некастрированным самкам приводили к инверсии доминирования с правополушарного на левополушарное. У самцов под влиянием эстрадиола доминирование левого полушария даже возрастало. У предварительно гонадэктомированных в раннем возрасте крыс во взрослом состоянии оказывались сниженными не только показатели межполушарной асимметрии, но и общей двигательной активности, а также ориентировочно-исследовательских реакций в тесте открытого поля. Помимо этих аспектов в серии работ данного направления отмечались такие явления, как относительная симметрия полушарий у самок при меньшей их активности с преимущественно правосторонним вращением в открытом поле. Для объяснения выявленных половых различий в степени асимметрии и возрастания активности с преобладанием поворотов влево после выключения правой коры распространяющейся депрессией или экстирпацией было выдвинуто предположение, что у самцов доминируют активирующие влияния на моторику из левого полушария, а у самок – тормозные влияния правой коры на ипсилатеральную двигательную систему. Однако, такая трактовка не нашла экспериментального подтверждения, как и утверждение о торможении андрогенами правополушарных функций у самцов и активации эстрогенами правого полушария у самок. Наоборот, влияние андрогенов может приводить к задержке развития левого полушария (Geschwind, Galaburda 1975) или, скорее к активации правого у особей мужского пола. Из этого следует, что в процессе эмбриогенеза начальное преобладание левой половины конечного мозга над правой на поздних этапах развития под влиянием ряда факторов, включая андрогены, может подвергаться инверсии (А.Е.Прощина и др.2000, С.Спрингер, Дейч Г. 1983, Bullmore et al.1995, Denenberg 1981, Glick et al.1981, 1984).

Таким образом, прежние заключения о характере межполушарных отношений, основанные на использовании особей одного пола (как правило, самцах) нуждаются в уточнении. Отчасти, это касается и представлений о преимущественной роли правого полушария в реакциях на сильные отрицательные эмоциональные воздействия и в решении пространственных задач, в то время как левое связано с положительными эмоциями, агрессивными проявлениями и доминирует в построении сложных двигательных программ, требующих прогнозирования, программирования, коммуникации и вероятностного обучения (М.И.Зайченко и др.2000, П.В.Симонов 1999, Н.Е.Свидерская и др.2000).

При обработке сенсорных сигналов в маскулинизированном мозге с доминированием правого полушария стратегия направлена на одномоментный пространственный анализ, наряду с определением степени негативных эмоциональных факторов, существенных для организации поведения нападения и избегания и при повышенной степени латерализации зрительно-пространственных и коммуникативных функций. В феминизированном мозге с ведущим левым полушарием лучше решаются задачи путем последовательного временного анализа параметров стимулов (Anderson, Felps 2000, Kimura 1982, Young, Bion, 1979, Bryden 1980). Это не противоречит представлениям о том, что врожденная функциональная асимметрия может усиливаться или редуцироваться под влиянием гонадных гормонов и испытываемых эмбрионами и детенышами стрессов, например, при обездвиживании или хэндлинге (Camp et al.1984, De Voogd, Nottebohm 1981, Denenberg 1986, Rosen et al. 1983, 1984), поскольку при этом меняется активность лимбических и ретикулярных образований, а также гормональный статус. Предсуществующие популяционные проявления асимметрии сочетаются с индивидуальными отличиями, поскольку у некоторых самцов доминантным может являться левое, а не правое полушарие, как у большинства особей.

Выявленные особенности реакций крыс, мышей и песчанок разного пола могут быть сопоставлены с данными, полученными на представителях других отрядов. Так, в отличие от крыс, у которых более высокая активность и частота поворотов были характерны для самок, у полевок самцы при тестировании оказывались более подвижными и чаще поворачивали вправо, что не свойственно самкам (Marczynsky et al. 1999). Правосторонние повороты предпочитали совершать также золотистые хомячки (Giehl, Distel 1980). По другим данным, самцы крыс в Т-образном лабиринте чаще самок выбирают одну из сторон, то есть проявляют большую асимметрию (В.Л.Бианки 1985, 1995).

Повышенное предпочтение селектированными на малую массу мозга самцами мышей правостороннего направления обнаружено не только в Т-образном лабиринте, но и в тестах Морриса и на экстраполяционную способность (Н.В.Маркина и др.1999,2000). Поскольку такая асимметрия отсутствовала в исходной популяции, этот феномен объяснялся как следствие селекции по массе мозга.

Данные этих поведенческих экспериментов сопоставимы с результатами измерения поглощения меченой дезоксиглюкозы, которое повышалось в большинстве областей переднего мозга преимущественно справа после 45-минутного пребывания самцов мышей линии С 57В в арене открытого поля, причем эта асимметрия возрастала при генетически обусловленном нарушении развития мозолистого тела (Magara et al.1998).

Результаты собственных исследований асимметрии выбора направления безудержного бега у аудиогенно чувствительных крыс, мышей и песчанок позволили заключить, что правое полушарие у самцов доминирует в контроле вращения вправо. Можно предполагать, что преимущественно правосторонние перемещения самцов в подобных случаях связаны с влиянием острых стрессовых ситуаций, ведущих к возрастанию функциональной активности лимбических образований с соответствующей стороны.

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

Таким образом, асимметрия функциональной специализации полушарий проявляется у самцов в правостороннем доминировании при негативных эмоциональных и панических реакциях, тогда как тревожность, ориентировочно-исследовательское поведение и эмоционально-положительные формы поведения могут контролироваться из противоположного полушария. В общем, у самок обнаруживаются зеркально-симметричные, по отношению к наблюдаемым у самцов, межполушарные отношения при изученных формах поведения.

Представляют интерес, хотя и не являются достаточно доказательными утверждения о том, что введение тестостерона в гипоталамус самок сразу после рождения с правой стороны приводит впоследствии к маскулинизации поведения, а введение слева-главным образом к стерильности ( Nordeen, Yahr 1982).

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

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

Тестостерон оказывает сексуально диморфичный эффект также на экспрессию других форм мРНК и синтез соответствующих белков в нейронах гипоталамуса, различающихся по локализации и концентрации стероидных рецепторов (Spratt et al. 2001). Плотность таких рецепторов особенно велика в нейронах базолатерального ядра миндалины, модулирующих эмоциональные и моторные проявления страха при вовлечении связей с медиальным ядром, а также стриатумом, неокортексом и мостом. В новой коре уровень эстрогеновых рецепторов повышен у самок крыс справа, а у самцов-слева (Sandhu et al.1986). Кроме того, у самок крыс в базомедиальной зоне гипоталамуса справа выше, чем слева содержание гонадотропин-релизинг гормона (Gerendai et al.1979).

Эти данные коррелируют с обнаруженной разницей в плотности ДА Д2 рецепторов в стриатуме, которая у самцов крыс слева была достоверно выше, чем справа, а у самок – наоборот (Drew et al.1986, Rosen et al.1984). У самцов крыс в фронтальной коре правого полушария выше уровень серотонина, тогда как у самок уровень его метаболита-5-гидроксииндолуксусной кислоты с правой стороны ниже, чем с левой (Г.Ф.Молодцова 2000). Содержание серотонина и его метаболитов в височной коре и гиппокампе и ДА в стриатуме крыс КМ исходно превышает их уровни у В. Эстрадиол и прогестерон модулируют активность серотонинергических структур мозга, воздействуя на мембранные и ядерные рецепторы в нейронах ядра шва, от которого прослеживаются восходящие связи с нигростриатной и лимбической системами (Alves 1998).

Нейроактивные стероиды-производные прогестерона действуют на ГАМК-А рецепторы и при системном введении оказывают на мышей анксиолитическое действие, без снижения активности в тесте приподнятого

крестообразного лабиринта (Rodgers, Johnson 1998). При активации рецепторов прогестерона, в наибольших концентрациях представленных в лимбических и корковых структурах (McEwen 1998), усиливается функция ГАМКергической системы. Нейростероиды участвуют также в регуляции пластичности ГАМКергических синапсов в гипоталамусе (Brussard 1999). Изменение уровней половых стероидов в кровотоке и нейростероидов в мозге на протяжении репродуктивных циклов влияет на активность медиаторных систем.

Данным, полученным в опытах с однократным системным введением половых гормонов, не противоречат результаты инъекции эстрадиола предрасположенным к генерации спайк-волновых разрядов взрослым крысам-самцам линии ВР, у которых тяжесть судорог при этом существенно не изменялась. Активность такого типа полностью формируется только в половозрелом возрасте и у самок колеблется по интенсивности в связи с эстральным циклом. Генерация таких разрядов вызвана нарушением глутамат, ГАМК и холинергических связей в ретикуло-кортикальной системе.

Прогестерон увеличивал частоту эпилептических приступов у крыс этой линии (Budziszewska et al.1999, Kajita et al.1999), как и аудиогенную чувствительность крыс с генетически обусловленной эпилепсией .

Вариабельность эпилептиформных судорожных разрядов в коре мозга у крыс линий КМ и ВР связана не только с уровнем стероидов, но также с включением системы вторичных посредников и фосфорилирования нейрональных протеинов и содержанием нейрогомона мелатонина, подавляющего деятельность половых желез и обладающего антиконвульсантными свойствами.(Yechikhov, Morenkov et al.2001, Kldiashvili, Morenkov et al.2001). Судорожные процессы могут развиваться при вызванном глубокими стрессовыми и длительными отрицательными эмоциональными состояниями повышении функциональной активности лимбических образований мозга. Известна связь частоты судорожных эпизодов у женщин, подверженных эпилептическим приступам, с

овуляторным циклом и изменением уровня прогестерона во время беременности (Herzog et al.1997)

Прослеживается половой диморфизм и в периодичности проявления шизофренических, параноидных, обсессивно-компульсивных, депрессивных и других психических расстройств (Zohar et al.1999, Kristof et al.1986). Врожденная пространственно-моторная асимметрия, обнаруженная у животных, нередко проявляется у людей при эпилепсии и других неврологических заболеваниях, а также нарушениях в эмоционально-мотивационной сфере, сопровождающихся соответствующими вегетативными и гормональными сдвигами. У мужчин при этом в большей мере, чаще и раньше страдает правое полушарие, а у женщин – левое (Н.К.Корсакова 1985).

Результаты наших поведенческих исследований соответствуют морфологическим данным о различиях в толщине коры полушарий у крыс, которая в норме у самцов достоверно больше справа, тогда как у самок проявляется противоположная тенденция (Diamond et al.1975, 1982, Dowling et al.1982). Предполагается, что при этом относительно большее развитие соответствующих областей коры обеспечивает преимущество при интеграции соматосенсорных и других сигналов и при осуществлении сложных форм поведения.

Проведенные эксперименты подтверждают мнение о том, что инверсия межполушарных отношений может быть вызвана ранней гонадэктомией и введением стероидных гормонов другого пола. В пользу этого свидетельствует и тот факт, что у самцов крыс неонатальная тестикулэктомия ведет к ультраструктурным изменениям в мозге, включая уменьшение числа синаптических связей, в частности в вентромедиальном гипоталамическом ядре (Matsumoto, Arai 1986).

Выявленные межполовые отличия могут быть связаны с особенностями строения лимбических и ретикулярных связей. Установлено, кроме того, что медиальное гипоталамическое ядро больше у самок, чем у самцов аудиогенно

чувствительных мышей линии ДВА2 , (Robinson et al.1985), тогда как у самцов больше общая протяженность и масса передней части голубоватого места, откуда направляются в гиппокамп и другие образования переднего мозга норадренергические пути (Babstock a.o.1997).

Тестостерон, эстрадиол и прогестерон через свои рецепторы в черной субстанции, ядрах шва и голубоватом месте способны модулировать активность 5НТ, ДА и НА-ергических нейронов (Alves a.o.1998).

В возникновении изученных двигательных и эмоциональных проявлений могут принимать участие несколько параллельных и последовательно организованных цепей нейронов, включающих амигдалу, четверохолмия, центральное серое вещество и тегментальные ядра, которые через свои связи с каудальным ретикулярным ядром моста и мезенцефальной локомоторной областью запускают спинальные мотонейроны. В формирование функциональных моторных асимметрий включаются также взаимодействующие с ними и между собой нигростриатная и мезокортиколимбическая системы. В модуляции двигательных реакций, наряду с нигростриатной и лимбической системами участвуют связи вентрального тегментума с прилежащим ядром, перегородкой, амигдалой, гиппокампом. В свою очередь, миндалина и прилежащее ядро проецируются в стриатум, модулируя возбудимость экстрапирамидной системы.

## **ВЫВОДЫ**

1. На различных представителях отряда грызунов-белых крысах, мышах и монгольских песчанках показана моторная асимметрия при развитии индуцированных аудиогенным стрессом состояний тревоги, настороженности, испуга и страха с исходной дирекциональной ориентацией, последующим круговым бегом, падением на бок, конвульсиями и каталепсией.

2. Установлено генетически обусловленное, но модифицируемое под воздействием половых стероидов в постнатальный период



доминирование правосторонних ротаций у самцов и левосторонних у самок, обусловленное, соответственно, преимущественным возбуждением нейронных систем правого и левого полушарий, что подтверждается электрофизиологическими данными, а также экспериментами с распространяющейся депрессией и воздействием тестостерона и эстрадиола.

3. Выявленные признаки функциональной асимметрии мозга формируются в раннем возрасте и сохраняются в течение жизни у представителей разных родов и линий, что свидетельствует об их универсальном видоспецифическом характере.

4. Индекс латерализации сохраняет постоянство при аудиогенном киндлинге и может инвертироваться при одностороннем воздействии блокатора ДА 6-ОДА или РД в контралатеральном полушарии, а также при ограничении звуковосприятия с ипсилатерального уха.

### **Литература**

1. Бианки В.Л. Механизмы парного мозга. Л., Наука, 1989, 263 с.
2. Бианки В.Л., Филиппова Е.В. Асимметрия мозга и пол. Изд. СПб. Унив., 1997, 227 с.
3. Зайченко М.И., и др. Активность нейронов префронтальной коры мозга у крыс с разными типологическими особенностями при эмоциональных воздействиях. ЖВНД 2000, 5, 3, 492-499
4. Клименко Л.Л. и др. Динамика функциональной межполушарной асимметрии и половой диморфизм в онтогенезе крыс. Биофизика, 1999, 44, 5, 921-922
5. Корсакова Н.К., Московичуте Л.И. Подкорковые структуры мозга и психические процессы. Изд. МГУ, 1985
6. Маркина Н.В. и др. Межлинейные различия в поведении мышей, селектируемых на большую и малую массу мозга. ЖВНД, 1999, 49, 1, 59-67

7. Молодцова Г.Ф. Влияние факторов пола и полушарной локализации на вовлечение серотонина фронтальной коры, стриатума и прилежащего ядра в обработку новой информации у крысы. ЖВНД, 2001, 51, 1, 56-60
8. Плетнева Е. В. Особенности моторной асимметрии у крыс с генетической эпилепсией (линия Ваграй). ЖВНД, 1999, 49, 3, 485-488
9. Прощина А.Е. и др. Исследование раннего эмбрионального развития асимметрии головного мозга человека в норме и патологии. Бюлл. эксп. биол. и мед. 2000, 130, 9, 442-444
10. Рябинская Е.А. Асимметрия направления движений у крыс линий Вистар и Крушинского-Молодкиной в радиальном лабиринте. ЖВНД, 1982, 32, 3, 566-568
11. Свидерская Н.Е. и др. Пространственная организация ЭЭГ при генетически детерминированной эмоциональности у крыс. ЖВНД, 2000, 50, 3, 447-456
12. Симонов П.В. Функциональная асимметрия лимбических структур мозга. ЖВНД, 1999, 49, 1, 22-27
13. Andrew R.J. The nature of behavioral lateralization in the chick. In: R.J. Andrew (ed.) Neural and behavioral plasticity. The use of the chick as a model. Oxford Univ. Press, Oxford, 1991, 536-554
14. Annett M. The distribution of mammal asymmetry. Brit.J. Psychol., 1972, 63, 343-358
15. Bavstock D. et al. The dorsal locus coeruleus is larger in male, than in female Sprague-Dawley rats. Neurosci. Lett., 1997, 224, 3, 157-160
16. Berreti A.S., Yutzey D.A., Denenberg V.H. Prenatal testosterone causes shift of asymmetry in neonatal tail posture of the rat. Dev. Brain Res. 1983, 9, 1, 53-71

17. Brussard A.B. et al. Changes in properties and neurosteroid regulation of GABAergic synapses in the SO nucleus during the mammalian female reproductive cycle. *J. Physiol.*, 1999, 516, 2, 513-524
18. Budziszewska B et al. Effects of neurosteroids on spike-wave discharges in genetic model of absence epileptic Wag-Rij rats. *Epilepsy Res.*, 1999, 33, 23-29
19. Camp D. M., Robinson T. F., Becker J. B. Sex differences in the effect of early experience on the development of behavioral and brain asymmetries in rats. *Physiol. and Behav.* 1984, 33, 433-439
20. Denenberg V. H. Hemispheric laterality in animals and the effect of early experience. *Behav. Brain Sci.* 1981, 4, 1, 1-24
21. De Voogt T. J., Nottebohm F. Gonadal hormones induce dendrite growth in the adult brain. *Science* 1981, 211, 202-204
22. Diamond M., Johnston R., Ingram C. Morphological changes in the young, adult and aging rat cerebral cortex, hippocampus and diencephalons. *Behav. Biol.* 1975, 14, 163-174
23. Geschwind N., Galaburda A. M. Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology. *Arch. Neurol.* 1985, 42, 5, 428-459
24. Glick S.D., Ross S. A. Lateralization of function in the rat brain. *Trends Neurosci.* 1981, 4, 8, 196-199
25. Glick S. D., Zimmerberg B., Jerussi T. P. Adaptive significance of laterality in the rodents. *Ann. NY. Acad. Sci.* 1977, 299, 180-185
26. Guillamon A., Valencia A., Cales M. Effects of early postnatal gonadal steroids on the successive conditioning discrimination reversal in the rat. *Physiol. Behav.* 1986, 38, 3, 74-82
27. Kinsley G. H., Konen C. M., Miele J.L. Intrauterine position modulates maternal behavior in female rat. *Physiol. Behav.* 1981, 36, 5, 231-239

28. Magara F., Welker E. Increased asymmetries in 2-desoxiglucose uptake in the brain of mice. *Neurosci.* 1998, 87, 1, 243-254
29. Matsumoto A., Arai Y. Male-female difference in synaptic organization of the ventromedial nuclei of hypothalamus in the rat. *Neuroendocrinol.* 1986, 42, 3, 53-61
30. McCarthy M.M. et al. Excitatory neurotransmission and sexual differentiation of the brain. *Brain Res. Bull.* 1997, 44, 487-495
31. Reid H.M., Collins R.L. Lateralized audiogenic seizure: motor asymmetries exhibited and the effects of interrupted stimulation. *Behav. Neural Biol.* 1986, 46, 3, 424-431
32. Rodgers R.J., Johnston N.J. Behaviorally selective effects of neuroactive steroids on plus-maze anxiety in mice. *Pharmacol. Biochem. and Behav.* 1998, 59, 2, 221-232
33. Rosen G.D. et al. Neonatal tail posture and its relation to striatal dopamine asymmetry in the rat. *Brain Res.* 1984, 297, 305-368
34. Ross D. A., Glick S. D., Meibach R. C. Sexually dimorphic brain and behavioral asymmetries in the neonatal rats. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA, Biol. Sci.* 1981, 78, 3, 1958-1961
35. Semyanov A., E. Morenkov et al. The decreased susceptibility to the development of in vitro kindling-like state in hippocampal CA1 slices of rats sensitive to audiogenic seizures. *Neurosci. Lett.* 1997, 230, 187-190
36. Spratt D. P. et al. Sexually dimorphic effects of testosterone on preoptic area calcitonin gene-related peptide mRNA expression depend upon neuron location and differential estrogen and androgen receptor activation. *Endocrinology* 2001, 142, 8, 3397-33404
37. Vallortigara G. Andrew R. J. Differential involvement of right and left cerebral hemisphere in individual recognition in the domestic chick. *Behav. Processes* 1994, 33, 41-58

38. Vom Saal F. S. Variation in infanticide and parental behavior in male mice due to prior intrauterine proximity to female fetuses: elimination by prenatal stress. *Physiol. Behav.* 1983, 30, 5, 163-172
39. Walker S. F. Lateralization of functions in the vertebrate brain. A review. *Brit. J. Psychol.* 1980, 71, 329-362
40. Ward J.P., Hopkins W.D. Primate laterality: current behavioral evidence of primate asymmetries. Springer Verl., N.Y., 1993
41. Zang P. J. e. a. Fear and anxiety: animal models and human psychophysiology. *J. Affect. Disord.* 2000, 61, 3, 137-159
42. Zohar J., Gross-Iseroff R., Hermesh H., Weizman A. Is there sexual dimorphism in obsessive-compulsive disorder? *Neuroscience and Biobehavioral Rev.* 1999, 23, 6, 845-849.