

Эволюционные особенности нейрохимических механизмов функциональной асимметрии мозга у млекопитающих.

Соллертинская Т.Н., Шорохов М.В.

Учреждение Российской Академии Наук

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН

г. Санкт-Петербург, Россия

Проблема межполушарной асимметрии и межполушарного взаимодействия является одной из наиболее актуальных проблем современного учения о мозге в целом и нейропсихологии в частности. В настоящее время имеется большое количество работ, посвящённых изучению функциональной асимметрии в её различных аспектах – онтогенетическом [12], морфологическом [5], в условиях патологии [7]. Наиболее полно проблема и динамические свойства функциональной межполушарной асимметрии отображены в трудах В.Ф. Фокина [11]. До последнего времени функциональную межполушарную асимметрию головного мозга относили к уникальным особенностям человека. Однако, начиная с 1980 г., феномен специализации функций в ЦНС был обнаружен у животных. Результаты этих исследований были опубликованы и проанализированы в ряде монографий сборников и статей [2, 3, 4, 12, 14]. Литературные данные свидетельствуют в пользу чрезвычайного сходства в картине функциональной межполушарной асимметрии мозга (ФМА) человека и животных. Последнее обнаруживается в сходстве роли ведущей конечности, ведущего глаза и уха в приспособительной деятельности и в том, что коммуникативная деятельность у тех и других контролируется структурами левого полушария, а все формы пространственной ориентировки – правым полушарием. Межполушарная ассиметрия по одному или комплексу признаков установлена у мышей и крыс, кошек и собак. Результаты исследований ФМА у обезьян немногочисленны и противоречивы. По многочисленным данным межполушарное взаимодействие облегчает образование условных рефлексов. Показано, что разобщение полушарий не нарушает способность животного к обучению, но затрудняет формирование условных рефлексов [6]. Решающее значение в билатеральности обучения придают мозолистому телу: у высокоорганизованных млекопитающих роль его возрастает. Так у грызунов (крысы, кролики) рассечение мозолистого тела мало сказывается на билатеральности обучения [13]. У кошек же билатеральность обучения реализуется за счёт мозолистого тела [14]. При расщеплении полушарий страдает возможность выполнения отсроченных реакций

[10]. По данным Любимова [9] перерезка всех комиссуральных систем конечного, промежуточного мозга у собак препятствует выработке классических или инструментальных рефлексов. Однако, несмотря на литературные данные об особенностях межполушарной асимметрии у различных представителей животных и её роли в процессах обучения, эволюционных закономерностей и обобщений в доступной литературе не имеется. Практически не исследован такой важный начальный этап эволюции млекопитающих как насекомоядные, новая кора которых составляет всего 32% всей площади головного мозга, мозолистое тело отсутствует, ведущая роль в интегративной деятельности мозга принадлежит лимбической коре и стриарным образованиям [8]. В регуляции межполушарных взаимоотношений роль структур лимбического мозга (гиппокамп, амигдала) не изучена. Не исследованы нейрофизиологические механизмы функциональной межполушарной асимметрии. В настоящее время в регуляции функций мозга большое внимание уделяют веществам пептидной природы: Семакс (Сем), Селанк (Сел), Кортесин (Кор). В клинических исследованиях показана высокая эффективность этих препаратов при ишемии мозга, в комплексной терапии последствий черепно-мозговых травм. Экспериментальные исследования по Сем многочисленны, выполнены в плане изучения его эффектов на различные формы обучения у грызунов; по Сел и Кор – единичны. Изучение эффектов этих препаратов на межполушарную асимметрию мозга в доступной литературе отсутствует.

Учитывая вышеизложенное настоящая работа посвящена сравнительному изучению влияния Сем, Сел и Кор на регуляцию межполушарной асимметрии мозга, а также роли гиппокампа и амигдалы в опосредовании влияний препаратов на деятельность новой коры в восходящем ряду млекопитающих.

Методика

Опыты выполнены на ежах, крысах и обезьянах. Использована модель пищевого поведения с мультипараметрической компьютерной регистрацией и анализом ЭЭГ, вегетативных и моторных показателей ВНД. Эксперименты на обезьянах проведены в двух сериях: в условиях свободного поведения – 1-я серия, в приматологическом кресле – 2-я серия. В опытах на насекомоядных (ежи) и грызунах (крысы, кролики) изучали изменения следующих показателей: латентный период условных положительных реакций, следовых условных реакций (СУР) и их паттерны ответа – условно-рефлекторный вид памяти, правильную траекторию движения животных к подкрепляемой кормушке. Обучали выбору стороны подкрепления (правая и левая

кормушки) на разные звуковые раздражители. Реакции выбора были усложнены: у ежей и крыс вырабатывали СУР с временем отсрочки 10-20 с. Невротические нарушения вызывали путём повышенной нагрузки на аналитико-синтетическую деятельность мозга (ежи) или жёсткой и длительной фиксацией в иммобилизационном станке (крысы). Деструкцию гиппокампа и амигдалы осуществляли через электроды имплантированные в структуры мозга по координатам атласов Штарка (1970) – ежи, Буреша (1960) – крысы. У обезьян в свободном поведении была использована сложная методика выбора стороны подкрепления при осуществлении СУР с временем отсрочки 20-80 с. В работе учитывалась «ведущая конечность» животного. Препараты Сем, Сел и Кор вводили внутримышечно и интраназально в дозах 0,01-5 мкг/кг, 30-100 мкг/кг и 10 мг/животное за 10 мин до опыта. Полученные данные обрабатывали статистически с помощью стандартной компьютерной программы MicroCall Original v.7.0.

Результаты исследований

Влияние Семакса, Селанка и Кортексина на изменение межполушарных взаимоотношений у ежей.

Обнаружено, что Сел, Сем и Кор оказывают однонаправленное усиливающее влияние на формирование условных рефлексов (УР). На фоне препаратов формирование следовых условных реакций (СУР) кратковременно облегчаются. Изучение особенностей межполушарных взаимоотношений проведено на 15 ежах (*Erinaceus Europeus*). Установлено, что из них 10 животных правостороннего профиля поведения (т.н. «правши») и 5 – левого («левши»). Процесс упрочения условных рефлексов (до 120-130 сочетаний) не меняет стороны предпочтения. не было выявлено и формирование моторного предпочтения определённой конечности. Показано, что по сравнению с однонаправленным влиянием Сем, Сел и Кор на условные рефлексы и СУР, на изменения межполушарных взаимоотношений выявляется определённая тенденция к дифференциации эффектов различных препаратов. Сем приводит к кратковременному чередованию реакций выбора стороны подкрепления на обе стороны – животное в одинаковой степени совершает двигательную реакцию на правую и левую стороны. Эти эффекты Сем кратковременны (1-2 сут.). По сравнению с Сем действие Сел более чётко выражено и длительно (3 сут. после введения), хотя доминирование реакций выбора на правую сторону имеет место.

На фоне Кор регистрировалось увеличение реакций выбора стороны подкрепления на доминирующую сторону как по показателям простых условных

рефлексов, так и СУР. Этот эффект особенно отчётлив у ежей «правшей», у которых критерий осуществления условных рефлексов достигал 100%. Однако на фоне Кор выработать условные рефлексы на левую кормушку не удалось, не смотря на большое (свыше 30) число сочетаний. Следует отметить, что наиболее яркие изменения профиля поведения на фоне изученных препаратов выявляются лишь на 2-3 сут. после их введения. Изучение компенсаторного влияния Сем и Кор в условиях органической патологии показало следующее. Установлено, что у ежей с выработанными условными рефлексами разрушение поля СА1 гиппокампа не оказывало значительных изменений ВНД. Отчётливые нарушения ВНД после деструкции поля СА1 имели место на начальном этапе обучения животных. В этом случае критерий правильных реакций снижался до 50-60%, латентные периоды увеличивались до 6-7 с (при норме 1-3 с). Деструкция гиппокампа вызывала у ежей изменение межполушарных взаимоотношений. Они особенно отчётливы у «правшей» – на фоне разрушения поля СА1 гиппокампа они становились «амбидекстрами». Сем осуществлял компенсаторное влияние у ежей с разрушенным гиппокампом. На его фоне проявлялась тенденция к осуществлению правильных реакций на ранее доминирующую сторону. Эти изменения длились 5 сут. после введения Сем. Кор оказывал значительное влияние на восстановление нарушенных межполушарных взаимоотношений у гиппокампэктомированных ежей.

Влияние Семакса, Селанка и Кортексина на изменение межполушарных взаимоотношений у грызунов.

Обнаружено, что Сем и Сел осуществляют однонаправленное общеоблегчающее влияние на формирование пищедобывательных УР и СУР у грызунов. По сравнению с ежами у крыс выявляется отчётливая тенденция в дифференциации компенсаторных эффектов препаратов у невротизированных животных. Роль Сел в купировании иммобилизационного стресса более значительна. Дифференцированное влияние препаратов особенно выражено в регуляции межполушарных взаимоотношений. Установлено, что Сел различно меняет межполушарные взаимоотношения у крыс в зависимости от исходного профиля поведения. У крыс «правшей» реакция выбора стороны подкрепления на фоне Сел отчётливо осуществлялась на левую сторону, достигая 90% на 2 опытные сут. (Рис. 1А). Эффект изменения профиля поведения у крыс «правшей» кратковременен (до 3 сут. после введения Сел). Более значительные изменения имели место у крыс «амбидекстров». У них Сел приводил к длительному (6-7 сут.) изменению профиля поведения. Реакции выбора стороны подкрепления

осуществлялись преимущественно на правую сторону. На 5-й опытный день они достигали 100% критерия осуществления (Рис. 1В).

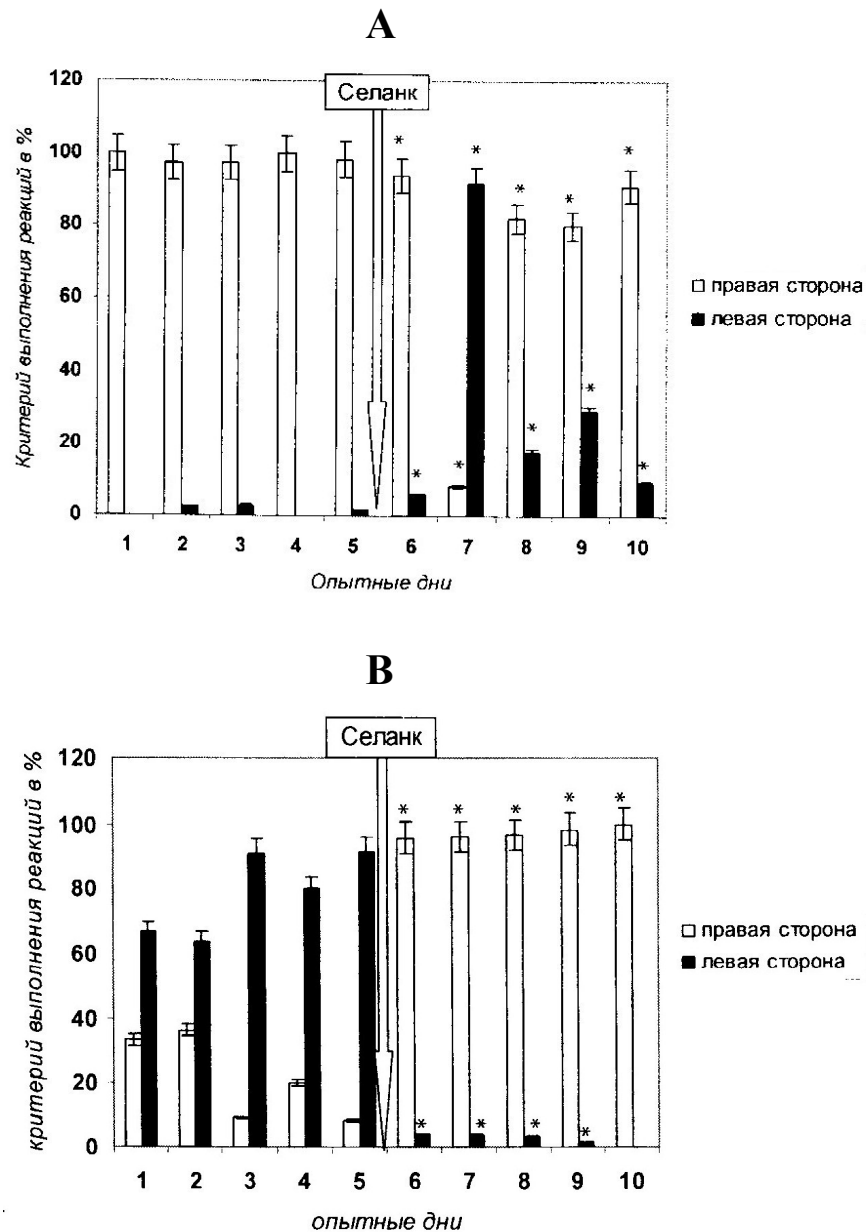


Рис. 1. Изменение межполушарных отношений у крыс «правшей» (А) и «амбидекстров» (В) с упроченными условными рефлексам до и после введения Селанка (* - $p < 0,05$ относительно интактной группы)

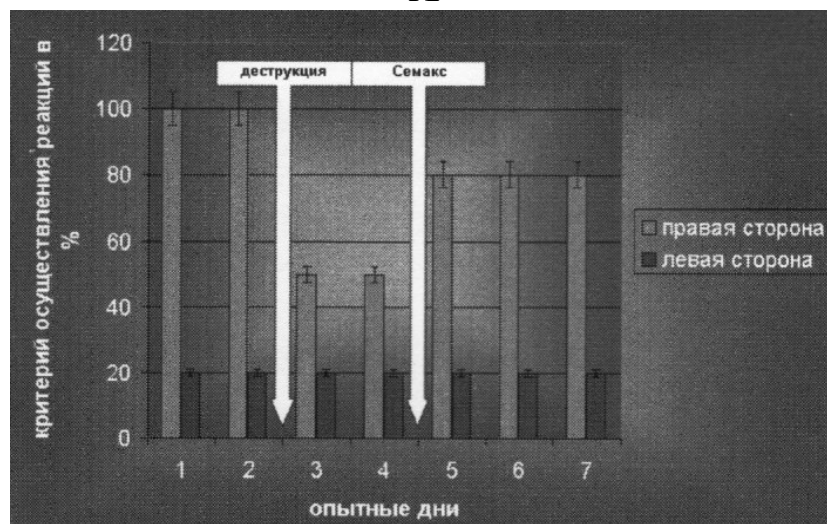
По сравнению с Сел Сем у интактных крыс приводил к несколько иным изменениям межполушарных взаимоотношений. Так у крыс «правшей» изменения профиля поведения развивались постепенно. В 1-е сут. животные совершали двигательные реакции на обе стороны, затем преобладали правильные ответы на левую сторону подкрепления. Эффекты Сем кратковременны – до 3 сут. после

введения. Следует подчеркнуть, что изменение профиля поведения у интактных крыс после введения как Сел, так и Сем более выражено на начальных этапах обучения.

Обнаружено, что деструкция поля СА1 гиппокампа затрудняла формирование условных рефлексов. Сел восстанавливал и ускорял их формирование по всем изученным показателям. Разрушение поля СА1 гиппокампа у крыс с выработанными условными рефлексами не изменяло межполушарные отношения. На этом фоне Сел вызывал изменение профиля моторного навыка у крыс «амбидекстров» – реакция осуществлялась преимущественно на левую сторону.

Разрушение базо-латерального ядра амигдалы не изменяло значительно межполушарные взаимоотношения у крыс «правшей». На этом фоне введённый на начальных этапах обучения Сел после разрушения базо-латерального ядра амигдалы приводил к незначительным кратковременным изменениям профиля поведения. Эффекты развивались постепенно, достигая максимума на опытный 3 день. Реакции выбора стороны подкрепления осуществлялись как на правую, так и левую стороны. Аналогичная закономерность наблюдалась и у крыс «правшей» с упроченными условными рефлексами. По сравнению с Сел влияние Сем на изменение межполушарных взаимоотношений и у крыс с деструкцией поля СА1 гиппокампа и базо-латерального ядра амигдалы более выражено и значительно на начальных этапах обучения (Рис. 2).

А



В

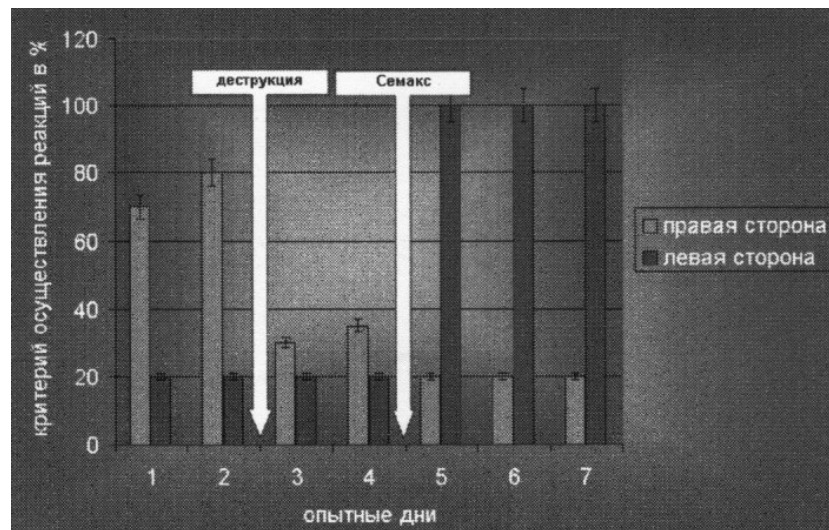


Рис. 2. Церебропротективное влияние Семакса на межполушарную асимметрию (реакции выбора стороны подкрепления) у крыс после деструкции амигдалы
А – в условиях упроченных условных реакций
В – на начальных этапах обучения

В этом случае у крыс «правшей» наблюдается изменение профиля поведения. У животных с упроченными условными рефлексам (как у «правшей», так и «амбидекстров») эффект изменения межполушарных взаимоотношений выражен незначительно и преимущественно выявляется после разрушения гиппокампа.

Изучение роли Кор в компенсации нарушенных условных рефлексов проведено на кроликах с регистрацией моторных и вегетативных показателей ВНД. Обнаружено, что деструкция поля СА1 дорсального гиппокампа вызывала кратковременное (5-7 сут.) изменение упроченных вегетативных условных реакций – паттерны дыхательных ответов изменялись по знаку (взамен урежения регистрировалась реакция учащения дыхания). Однако изменение сердечных показателей ВНД было более значительным – брадикардия, паттерны ответа нивелировались по знаку и выраженности. Кор восстанавливал вышеуказанные нарушения вегетативных условных реакций с увеличением их выраженности, в особенности по сердечному компоненту. Сердечные показатели условных рефлексов имели длительное (до 9 с) последствие. Компенсаторные эффекты препарата особенно выражены на ранних каскадах (спустя 2-3 сут) нарушений. К характерным особенностям влияния Кор на ориентировочно-исследовательскую деятельность животных относится тот факт, что на фоне препарата наблюдалось расширение спектра частот условных звуковых раздражителей (100-1000 Гц), вызывающих ярко выраженную ориентировочную реакцию и её усиление.

Влияние Семакса, Селанка и Кортексина на изменение межполушарных
взаимоотношений у обезьян.

У обезьян специфической особенностью Сем, Сел и Кор является их отчётливо дифференцированный характер влияния. Обнаружено, что церебропротективные эффекты Сел выявляются при всех типах невротических нарушений и носят особенно длительный (6-8 мес.) характер. Компенсаторные эффекты Сем проявляются преимущественно при возбудительном типе невротических нарушений, Кор – у животных с тормозным типом невроза. Изучение роли Кор в регуляции межполушарной асимметрии проведено в условиях свободного поведения. Для лучшего суждения об антиамнестических свойствах Кор была выбрана сложная модель опытов – выбор стороны подкрепления по показателям СУР с временем отставления (отсрочки) 20-30 с.

Изучение реакций выбора по показателям простых условных реакций установило, что у обезьян они образуются сравнительно быстро и уже к 3 опытному дню у животных отмечается преобладание реакций выбора на определенную сторону как по критерию осуществления правильных реакций, так и по укорочению латентных периодов. В наших опытах (2 особи) доминирующей стороной подкрепления была правая. Критерий осуществления правильных реакций на эту сторону достигал 100%, латентные периоды составляли 1-3 с. Изучение реакций выбора стороны подкрепления по показателям следовых условных реакций оказалось для обезьян более трудной условно-рефлекторной задачей, критерий осуществления правильных ответов при этом снижался до 75-80%, моторные реакции имели место в обе (наличную и следовую) фазы, латентные их периоды флюктуировали по продолжительности. По мере упрочения условных реакций выявлялся так называемый феномен «дисбалансировки межполушарных взаимоотношений». Суть последнего заключалась в том, что правильные реакции выбора правой стороны подкрепления чередовались с левой. Обнаружено, что однократное введение Кор осуществляло компенсаторный эффект. На фоне препарата нарушенные в результате невроза следовые условные реакции восстанавливались, правильные ответы имели место преимущественно в следовую фазу, однако налично-следовые реакции доминировали в 50% случаев, выявлялась ранее доминирующая правая сторона. При повторном введении Кор восстанавливались и усиливались реакции выбора на обе стороны подкрепления. Усиливающий эффект препарата на оперативную память не длительный – 7-8 дней.

Изучение роли Сел в межполушарной асимметрии мозга (по показателям реакций выбора стороны подкрепления) показало следующее. Эффекты препарата наиболее выражены на фоне его малых (30 мкг/кг) доз и наиболее ярки и длительны (до 20 сут.) при введении препарата на ранних стадиях проявлений (невротизированные животные в условиях яркого проявления «дисбалансировки межполушарных взаимоотношений»). В этом случае правильные ответы со 100% критерием осуществления имели место как на ранее доминирующую, так и на противоположную сторону подкрепления не только по показателям условных реакций, но и СУР. Наблюдалось изменение «рукости».

Сем осуществлял отчётливо дозозависимый характер влияния на межполушарную асимметрию мозга. Введённый Сем в дозе 0,5 мкг/кг восстанавливал нарушенные при неврозе реакции выбора лишь на ранее доминирующую сторону. На фоне малых (0,1 мкг/кг) доз препарата восстановление реакций выбора регистрировалось на обе стороны подкрепления. В опытах на обезьянах в приматологическом кресле было показано, что при Сем фоновая ЭЭГ теменной и префронтальной коры восстанавливалась. Длительность ЭЭГ показателей СУР увеличивалась. При неоднократных введениях компенсаторное влияние Сем на вегетативные показатели СУР особенно значительно и длительно (до 25 сут.), на ЭЭГ показатели – кратковременно (до 10 сут.). При ЭЭГ обследовании обезьян в неврозе отмечается полиморфизм, неустойчивость и диффузность изменений электрической активности мозга. Амплитуда волн ЭЭГ частотой 1-4 Гц значительно снижалась. Симметризация биоэлектрических показателей в теменной и височной коре исчезала. Малые дозы Сем вызывали появление в ЭЭГ медленных волн и меняли отношение амплитуд в левом и правом полушариях в зависимости от того, какой она была исходной. У обезьян «амбидекстров» асимметрия ЭЭГ при осуществлении условной инструментальной реакции выражена неотчётливо.

Заключение

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют об определённых эволюционных закономерностях формирования регулирующего влияния Семакса, Селанка и Кортексина на межполушарную асимметрию (межполушарные взаимоотношения) мозга и роли основных лимбических структур (гиппокампа и амигдалы) в опосредовании влияния этих пептидных препаратов на деятельность новой коры.

Установлено, что на уровне насекомоядных Сем, Сел и Кор осуществляют однонаправленное неспециализированное влияние на простые формы нервной деятельности и СУР, выявляется тенденция к дифференциации их влияния на межполушарные взаимоотношения. Согласно положению А.И. Карамяна закономерности эволюции ВНД с различным уровнем структурной и функциональной организацией головного мозга наиболее ярко проявляются в процессе формирования сложных форм нервной деятельности [8]. Можно предположить, что выбор стороны подкрепления для ежей является более сложной условно-рефлекторной задачей и в отсутствие дифференцированной новой коры у насекомоядных в механизмах функциональной асимметрии ведущая роль принадлежит лимбическим структурам мозга (лимбической коре и гиппокампу). Однако нельзя не учитывать и другие факторы. Так механизмы, формирующие пространственную асимметрию (направления движения) имеют важное биолого-экологическое значение. Они включаются в осуществление пространственного анализа, важнейших форм ориентировочного (ориентационного) и поискового движения у таких примитивных млекопитающих, ведущих ночной образ жизни, как ежи. Несомненно одно, что этот вопрос сложный и требует отдельных исследований. Изучение роли Сем, Сел и Кор в регуляции функциональной асимметрии у ежей установило, что в отличие от более высокоорганизованных (у приматов) млекопитающих влияние этих препаратов кратковременно, тонического характера. Регулирующие эффекты на межполушарную асимметрию кратковременны. Согласно теории И.П. Ашмарина о каскадном запуске нейропептидов, у насекомоядных трудно судить о прямых эффектах препаратов [1]. Специфичность их влияний выявляется как тенденция. Однако этот вопрос сложный и также требует специальных опытов.

У грызунов дифференциация эффектов Сем и Сел на межполушарную асимметрию приобретают чёткую очерченность. Специфичность в регулирующем влиянии различных препаратов особенно выражена на уровне приматов. Она проявляется как в различном влиянии на разные показатели ВНД, так и в выраженности и длительности эффектов.

В целом анализ полученных данных приводит к заключению, что формирование регулирующих влияний пептидных препаратов Сем, Сел и Кор на функции мозга (в данном случае – межполушарные взаимоотношения) совершается по общему принципу эволюции – развитию от диффузных неспециализированных форм влияния к дискретным специализированным. Особый интерес представляет изучение роли

гиппокампа и амигдалы в опосредовании восходящих влияний Сем и Сел на деятельность новой коры и ФМА. Показано, что на фоне деструкции поля СА1 гиппокампа эффекты Сел на межполушарные взаимоотношения более выражены по сравнению с разрушением базо-латерального ядра амигдалы. Обнаружено, что церебропротективное влияние Сем на межполушарную асимметрию при деструкции амигдалы и гиппокампа значительно выражено, особенно на ранних этапах обучения. Вероятно основным органом-«мишенью», через который Сел опосредует свои влияния на деятельность новой коры, является гиппокамп. У Сем же влияния опосредуются и через амигдалу.

В целом можно предположить, что нейрохимические влияния пептидных препаратов на деятельность новой коры различны и различно проявляются на основных этапах эволюции млекопитающих.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РФФИ № 08-04-00896

Литература

1. *Ашмарин И.П., Обухова М.Ф.* Регуляторные пептиды. Биохимия, Т. 51, №4, С. 531-549
2. *Балонов Л.Я., Деглин В.Л., Кауфман Д.А., Николаенко Н.Н.* Функциональная асимметрия мозга животных. Журн. Эволюц. Биохим. и Физиол., 1981, Т. XVII, №3, С. 225-233
3. *Бианки В.Л.* Доминантность полушарий у животных. В кн. *Взаимоотношения полушарий мозга у животных*, Мат. Всесоюз. конфер., Тбилиси, 1982, С. 13-14
4. *Бианки В.Л., Филлипова И.А.* Асимметрия мозга и полушарий. СПб, СПбГУ, 1994
5. *Боголепова И.И.* Особенности когнитивных нарушений у больных ишемическим инсультом в зависимости от очага поражения. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия, М., Научный мир, 2004, С. 586-593
6. *Газавинга М.* Расщеплённый человеческий мозг. Восприятие. Механизмы и модели. М., Мир, 1979, С. 47-57
7. *Жаваронкова Л.А.* Правши-левши: межполушарная асимметрия мозга человека. М, Наука, 2006, С. 248
8. *Карамян А.И.* Эволюция конечного мозга позвоночных. Л., Наука, 1976
9. *Любимов Н.Н.* Комиссуральные системы конечного, межзатылочного и среднего мозга и анализаторы. В кн. *Взаимоотношения полушарий мозга у животных*, Мат. Всесоюз. конфер., Тбилиси, 1982, С. 42-43

10. *Мосидзе В.М.* Расщепленный мозг и проблема межполушарных отношений. Журн. ВНД, 1978, Т. 28, С. 1164-1172
11. *Фокин В.Ф.* Эволюция церебрально-периферической организации функциональной межполушарной асимметрии. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия, М., Научный мир, 2004, С. 47-79
12. *Черноситов А.В., Орлов В.И.* Функциональная асимметрия мозга и неспецифическая резистентность. Функциональная межполушарная асимметрия. Хрестоматия, М., Научный мир, 2004, С. 444-480
13. *Russel J., Van Hof M.H. Hobbelin J.* Visual discrimination learning in corpus callosum sectioned rabbits. *Physiol. Behav*, 1978, V. 21, P. 629-637
14. *Sperry R.W.* Brain bisected mechanisms of consciousness. In *Brain and conscious experience* (Ed. J. C. Eccles). Berlin: New York, 1966, P. 298-313