



БИОХИМИЧЕСКАЯ АСИММЕТРИЯ МОЗГА

ЛУЦЕНКО В. К., КАРГАНОВ М. Ю.

Научно-исследовательский институт общей патологии и патологической физиологии АМН СССР, Москва

В обзоре обобщены современные данные о биохимической асимметрии мозга. Рассматриваются проблема происхождения нейрохимической латерализации, межполушарные различия в захвате дезоксиглюкозы, распределении медиаторов, сдвигах метаболизма, вызванных фармакологическими агентами, и др. С точки зрения возможного качественного различия пептидов правой и левой половины ЦНС проанализирована проблема «химического переноса» асимметрии позы. Отмечены функциональные и клинические аспекты нейрохимических как предсуществующих, так и возникающих в результате внешних воздействий асимметрий.

Открытие функциональной специализации полушарий оказало «революционизирующее влияние на представления о физиологических основах человеческой психики—сознании и мышлении» [1], позволило по-новому взглянуть на происхождение таких нервных и психических заболеваний, как шизофрения, истерия, эпилепсия, маниакально-депрессивный психоз, алкоголизм [2—4]. Различные формы избирательного воздействия на одно полушарие начали применять в клинике [5, 6].

Возникает закономерный вопрос—имеет ли функциональная асимметрия хотя бы отчасти биохимическую основу или же специализация полушарий целиком и полностью обусловлена надмолекулярными структурами? В настоящей работе приводятся доказательства реального существования биохимической асимметрии (БА) мозга, функциональной значимости биохимической латерализации и рассматриваются некоторые теоретические проблемы, связанные с этим феноменом.

Происхождение биохимической асимметрии мозга

Существуют убедительные примеры генетической детерминации асимметрии морфологических признаков у некоторых насекомых и моллюсков, об этом же свидетельствует высокий уровень корреляции между различными формами асимметрий у человека [7]. Эти факты

послужили основой для формулирования ряда гипотез генетической детерминации, например, гипотезы существования одного лишь гена праворукости [6]. С другой стороны, не вызывает никакого сомнения, что латерализующее влияние на функции мозговых полушарий оказывают и негенетические факторы, к которым относятся расщепление ткани зиготы, приводящее к появлению монозиготных близнецов, пренатальное повреждение мозга, инструментальное обучение и социально-культурные воздействия [6—10].

Некоторые исследователи полагают, что асимметрия предсуществует в цитоплазме яйцеклетки до оплодотворения (цитоплазматическая наследственность). Показано, в частности, что актиномицин, предотвращающий синтез РНК, не оказывает влияния на морфологическое развитие до стадии дифференциации тканей [10]. С другой стороны, различия в белках обнаружены в клеточных линиях, возникших уже от первых двух бластомеров [11]. Отсюда делается вывод, что не гены определяют направление асимметрии, а, скорее, предсуществующая асимметрия обуславливает неодинаковую экспрессию генов в клетках слева и справа от средней линии [10].

В работе Morgan [10] обращается внимание на весьма важную особенность онтогенетического развития—преимущество в скорости развития или специализации структур левой половины тела. С этой точки зрения левостороннее представительство центра речи у человека, преимущественное развитие и большая специализация левых хабенулярных ядер в мозгу позвоночных выступают в качестве частных примеров общей биологической закономерности. Макроструктурное преимущество «левостороннего» развития Morgan пытался объяснить на молекулярном уровне, а именно спецификой вторичной и третичной структуры белков, построенных из левовращающих стереоизомеров аминокислот [10]. Хотя причинная связь микро- и макроскопической «левосторонности» не доказана [7], идея избирательной репрессии ДНК в клетках левой и правой половины тела, а следовательно, и возможное различие синтезируемых этими клетками белков, может оказаться справедливой [7].

Количественные различия в содержании обычных компонентов организма (аминокислот, гормонов) на ранней стадии онтогенеза могут усилить или ослабить дальнейшую функциональную дифференциацию полушарий. Так, фенилкетонурия у молодых самок крыс приводит к большей латерализации мозга животных [12]. По мнению Гешвинда, возникновение левшества, связанного с доминированием правого полушария, обусловлено чрезмерной экспрессией гена, детерминирующего либо необычно высокое содержание тестостерона в организме плода, либо чрезмерную чувствительность организма к нему. В результате происходит замедление темпа роста обычно доминирующего левого полушария, а также тимуса, что проявляется у взрослых в форме леворукости, задержек в овладении речью и повышенном риске аутоиммунных заболеваний (цит. по Marx [13]).

Большое значение для возникновения асимметрии мозга имеет воздействие внешних факторов в течение определяемого наследственностью сенситивного периода. Микроинъекция глутамата в левое (но не в правое!) полушарие двухдневных цыплят сопровождается увеличением числа нападения и копуляционным поведением в отношении других особей. Если в последние дни инкубации яйца не освещали, функциональная латерализация мозга кур не развивалась. Было установлено, что для возникновения функциональной асимметрии мозга кур достаточно 2-часового освещения на 19-й день инкубации. Эффект освещения объясняют положением куриного эмбриона в яйце, при котором левый глаз прикрыт крылом и туловищем, а правый, прилегающий к воздушной камере, освещен. Поступающий в левое полушарие поток нервных импульсов усиливает активность нейронов, что, в свою очередь, сопровождается притоком крови, усилением синтеза белка и других пластических процессов в клетках [14].

Асимметрии в интенсивности энергетического метаболизма

Интенсивность энергетического обмена является обобщенной характеристикой всех видов работы нервной клетки, поэтому измерение потребления энергетического субстрата было с успехом использовано для обнаружения функционально активных в данной ситуации структур мозга. С этой целью ауторадиографически оценивали накопление структурами [^{14}C]-2-дезоксид-Д-глюкозы (ДГ), которая, подобно глюкозе, захватывается нейронами, но в отличие от нее не метаболизируется из-за отсутствия гидроксила во 2-м положении [15].

С помощью этого метода удалось обнаружить 3 вида метаболической асимметрии в ЦНС: а) различие в активности структур левой и правой сторон мозга (лобные доли, гиппокамп); б) различия, коррелирующие с направлением вращения животных (полосатое тело, средний мозг); в) абсолютные различия в активности между сторонами, которые коррелируют со скоростью вращений (таламус, гипоталамус) или со случайными движениями (мозжечок) [16]. Было установлено также, что функциональная латерализация мозга крыс зависит от пола и возраста. У новорожденных самок в стволе мозга более активны структуры левой, а в гиппокампе и промежуточном мозгу — правой стороны. Напротив, у взрослых самок накопление ДГ больше в левой половине гиппокампа. Мозг самцов по критерию захвата ДГ более симметричен: одностороннее преобладание активности справа выявлено лишь в среднем мозгу [16]. Удалось показать, что вращение животных, вызванное фенилклидином, обусловлено односторонней активацией гиппокампа, что было подтверждено в опытах с локальным разрушением структур мозга [17].

Корреляционный анализ [18] данных по распределению медиаторов и ферментов их синтеза в 9 структурах [19] левой и правой половин мозга человека позволил получить убедительные доказательства нейрохимической доминантности одной из симметричных структур. В бледном шаре обнаружено больше дофамина (ДА) и более высокая активность холинацетилтрансферазы (ХАТ). Поскольку большинство людей—правши, указанный эффект свидетельствует о преобладании ХАТ и ДА на стороне, противоположной предпочитаемой руке. Сходным образом у крыс ДА больше в полосатом теле, контралатеральном предпочитаемой лапе [20].

В работе Sorbi и соавт. [21] у 3-х пациентов-мужчин отмечено преобладание активности ХАТ слева в коре больших полушарий между Сильвиевой и Роландовой бороздами. Найдено, что асимметрии по активности ДА и ХАТ положительно коррелируют в хвостатом ядре, бледном шаре и скорлупе; ХАТ и глутаматдекарбоксилазы (ГДК)—положительно во всех областях коры и отрицательно—во всех нигростриальных структурах. У более старых пациентов все структуры мозга содержали меньше ГАМК, активность ГДК в них была ниже, асимметрия активности ХАТ между левым и правым бледным шаром меньше, чем у молодых пациентов. Положительная корреляция обнаружена между асимметрией в содержании ГАМК и активностью ГДК, являющейся ключевым ферментом ее синтеза, причем однонаправленная асимметрия для этой нейромедиаторной системы выявлена во всех исследованных структурах. Любопытно, что в пределах одной структуры сдвиги в содержании всех исследованных веществ при сравнении с одноименной структурой противоположной стороны были однонаправленными, то есть структура выступала как единый функциональный блок [18].

При изучении симметричных зон коры головного мозга человека, соответствующих зрительному, слуховому и кожному анализаторам, не наблюдалось различий в содержании норадреналина (НА) и активности МАО слева и справа. Напротив, в двигательном анализаторе выявлено левостороннее преобладание НА и МАО. Активность МАО была выше также и в двигательном центре письменной речи [22].

Сильно латерализовано распределение НА в таламусе человека. В подушке НА больше слева, тогда как в области соматосенсорного входа—справа [23]. При обсуждении полученных экспериментальных данных Оке и соавт. обращают внимание и на значительную функциональную латерализацию таламуса человека, отмечая, что только при повреждении левой подушки и вентролатерального участка таламуса, но не других его структур, возникают нарушения речи. Асимметрия в содержании НА в отделах таламуса, получающих соматосенсорную информацию, по мнению авторов, может иметь отношение к латерализованным нейрофизиологическим дисфункциям при инсультении. Межполу-

шарные различия в содержании НА обнаружены также в таламусе крысы [24].

Изучение последствий электрического раздражения хвостатых ядер у кошек свидетельствует об относительной функциональной специализации этих структур. Правому ядру более свойственны тонические влияния, обеспечивающие регуляцию позы и мышечного тонуса, а левому — фазические, запускающие генерализованные локомоторные акты типа маневрных движений. Введение кошкам L-ДОФА в большей степени подавляло повороты головы, вызванные раздражением левого хвостатого ядра, а галоперидол — облегчало эффекты стимуляции правого хвостатого ядра [25]. Авторы предполагают, что ДА-рецепторы левого полушария более чувствительны, чем правого, и указывают, что экстрапирамидные гиперкинезы у людей [26] вызывают лишь те ДА-ергические препараты, которые в опытах на кошках усиливают межквартную асимметрию (L-ДОФА, галоперидол, но не апоморфин и клозапин).

Косвенным показателем асимметрии соответствующих нейромедиаторных систем может быть вызванное химическими средствами ротационное поведение. Оказалось, что ряд дофаминергических (апоморфин, амфетамин, ЛСД, L-ДОФА), холинергических (скополамин) веществ и морфин вызывают ротационное поведение здоровых животных [27]. Ингибирование тирозингидроксилазы устраняет эффекты амфетамина (ингибирование дофамин- β -гидроксилазы неэффективно), но не оказывает влияния на ротационное поведение, вызванное агонистом ДА-рецепторов — апоморфином. Антагонист ДА-рецепторов — галоперидол подавлял действие как амфетамина, так и апоморфина. Скополамин вызывал вращение в том же направлении, что и амфетамин, и усиливал его действие. Напротив, холиномиметик пилокарпин угнетал ротационное поведение, вызванное амфетаминном. Подводя итоги исследований фармакологии ротационного поведения, авторы делают вывод, что оно в первую очередь связано с асимметрией дофаминергических nigrostriatalных систем, тогда как другие системы, действие которых опосредуется НА, серотонином (5-OT), АХ и ГАМК, лишь модулируют ротационное поведение. Следует иметь в виду, что в ротационном синдроме можно выделить два компонента: позную асимметрию, определяющую направление вращения и обусловленную дисбалансом дофаминергических функций в левом и правом стриатуме, и увеличенную двигательную активность, вызванную стимуляцией ДА-рецепторов в п. *accumbans* [28, 29].

Введение нейролентиков больным-правшам приводит к возникновению дискинезий справа мышц верхних и нижних конечностей, что, по мнению авторов, свидетельствует о преимущественном воздействии препаратов на базальные ганглии левого (доминантного) полушария [30].

Дофаминергическая система может вовлекаться в асимметричные поведенческие эффекты веществ, не являющихся дофаминергическими

по первичному механизму действия. Например, вератрамин вызывает у животных асимметричные изменения тонуса мышц типа «борцовских движений» с чрезвычайно сильным тремором и нерегулярными перекатываниями. Апоморфин и L-ДОФА подавляли, а галоперидол усиливал действие вератрамина [31].

Хорошо известно, что ротационные синдромы, возникающие под влиянием ДА-ергических веществ при одностороннем поражении интростриальных путей обусловлены возникающей пре- и постсинаптической асимметрией ДА-системы [32, 33]. Исходя из этих данных, неоднократно предпринимались попытки обнаружить латерализацию нейромедиаторных систем, обуславливающую асимметрию поведения животных с неповрежденным мозгом. Применяя для оценки высвобождения дофамина электрохимические электроды, вживленные в левое и правое хвостатые ядра [34], не удалось обнаружить асимметрии секреции ДА в покое, однако при пищевом подкреплении одного из направлений вращения отмечено усиление высвобождения ДА на стороне, противоположной направлению вращения. После прекращения движения асимметрия в высвобождении ДА исчезала, ее не наблюдали и в условиях усиления секреции ДА под действием амфетамина. Лишь одностороннее повреждение чёрной субстанции приводило к возникновению ротационного синдрома с преобладанием высвобождения ДА на стороне, противоположной направлению вращения [35]. В исследовании Hung и соавт. [36] не было выявлено различия между сторонами в связывании меченых [³H]-спироперидола, налоксона, 5-ОТ, хиннуклидинилбензилата и диgidроаллпреподола тканями фронтальной коры, гиппокампа и полосатого тела мозга крысы. Не отличались эти симметричные структуры и по содержанию Met-энкефалина и вещества Р. Эти данные как будто свидетельствуют о том, что количество рецепторов ДА, АХ, опиатов, 5-ОТ и НА в полушариях мозга крысы одинаково.

Однако другой группой исследователей были получены убедительные доказательства количественной асимметрии ДА-системы у крыс. Было установлено, что ДА на 12% больше в полосатом теле на стороне, противоположной предпочитаемому ходу в Т-образном лабиринте [20]. После введения амфетамина разница в содержании ДА возрастала до 25%. Напротив, никакого различия в содержании АХ в покое и после введения амфетамина между левым и правым полосатым телом не найдено. Сказанное справедливо и для содержания НА и АХ в конечном и среднем мозгу [20, 27].

Асимметрия ДА-системы выявлена на пре- и постсинаптическом уровне. Показано, что активность ДА-стимулируемой адезилатинклазы (маркер рецепции ДА) на 16,4% выше на стороне контралатеральной, а содержание диоксибензилуксусной кислоты на 39% выше на стороне, ипсилатеральной направлению спонтанных вращений животных. Полагают, что в норме (в отсутствие фармакологических воздействий) большая пресинаптическая ДА активность компенсируется

за счет более низкой постсинаптической чувствительности к ДА [37].

Об асимметрии постсинаптических рецепторов ДА свидетельствуют результаты ряда исследований [37, 38]. При изучении связывания [^3H]-спирерона—антагониста дофаминовых рецепторов—было найдено, что число мест связывания в полосатом теле слева на 23% выше, чем справа, а в гомогенате ткани (обонятельный бугорок и вентральная часть аккумбентного ядра) связывание правосторонней структурой на 10% выше, чем левосторонней [38]. Асимметричные изменения активности полушарий наблюдали также при воздействии соединений, отличных от агонистов и антагонистов ДА. Недавно получены первые доказательства различного влияния химических препаратов на метаболизм медиаторов в левом и правом полушариях мозга. Такие известные психотропные вещества, как литий и хлормипрамин, избирательно влияют на асимметрию мезостриатных метаболитов серотонина и конформацию ключевого фермента биосинтеза серотонина—триптофангидроксилазы, что проявляется в изменении сродства к ее кофактору—тетрагидробионтерину [39].

Интрацеребральное введение этаноламин-о-сульфата и внутрибрюшинное аминоксиксусной кислоты (ингибитора апофермента и кофактора ГАМК-трансаминазы [ГАМК-Т] соответственно) приводит спустя 4 и 24 ч к одинаковому ингибированию ГДК и ГАМК-Т в симметричных ядрах полушарий, но не одинаковым изменениям уровня ГАМК в них. Так, справа увеличение ГАМК значительно выше в черной субстанции, верхнем двухолмии и аккумбентном ядре, слева—в вентральной покрышке, вентромедиальной области таламуса и хвостатом ядре. В бледном шаре межполушарных различий не выявлено [40]. Поскольку накопление ГАМК в нервной ткани обусловлено импульсной активностью нейронов [41], латерализация в накоплении ГАМК может отражать врожденную асимметрию в функциональном состоянии ГАМК-ергических путей в двух полушариях.

Характерная для головного мозга человека [6] латерализация аффективных реакций недавно обнаружена у крыс. Оказалось, что асимметрия в чувствительности подкрепления связана с направлением самопроизвольных, а также вызванных амфетаминном вращений: порог для самостимуляции ниже в латеральном гипоталамусе, противоположном направлению вращения [42]. В низких дозах амфетамин влиял преимущественно на структуры мозга с низким порогом, тогда как морфин—с высоким порогом для самостимуляции. Высказано предположение, что шизофрения может быть нарушением, обусловленным гиперактивностью ДА-ергических путей подкрепления в доминантном полушарии [16].

Нейромедиаторные системы, опосредующие асимметричные позы, вызванные нейропептидами

После внутрижелудочкового введения животным тиреолиберина в случае предварительного введения апоморфина возникает кружение животных от головы к хвосту *по часовой стрелке*, тогда как на фоне действия резерпина—*против часовой стрелки*. Аналогичный эффект тиреолиберина наблюдали и на фоне действия амфетамина. Тиреолиберин и амфетамин сами по себе не вызывали ротаций. Был сделан вывод, что действие тиреолиберина обусловлено неспрямой стимуляцией высвобождения ДА [43].

Под влиянием соматостатина у крыс возникали перекачивания (вращение относительно длинной оси тела), причем только в левую сторону. Препараты, изменяющие ДА-ергическую активность (апоморфин, резерпин, амфетамин), не оказывали влияния на перекачивания, вызванные соматостатином, тогда как блокатор холинорецепторов—атропин—их полностью устранял. Подводя итоги обоих исследований, Сohn и соавт. [43] приходят к выводу, что тиреолиберин и соматостатин действуют противоположным образом не только на секрецию гормонов клетками передней доли гипофиза, но антагонистически регулируют широкий диапазон поведенческих реакций, включая ротации, двигательную активность, наркоз и температуру тела. Регулирование поведения этими гормонами, по-видимому, происходит в результате постоянного уравнивания управляемой тиреолиберинном ДА-ергической и контролируемой соматостатином холинергической системами.

Перекачивания, вызванные введением соматостатина, по-видимому, обусловлены увеличением активности холинергических нейронов гиппокампа, поскольку выявлено усиление кругооборота АХ в этой структуре, связанное с возникновением вращений [44, 45].

Помимо соматостатина, перекачивания животных с неповрежденным мозгом способен вызывать также вазопрессин. При введении в желудочки мозга крыс 1,6-аминосуберил-Arg⁸-вазопрессина возрастал мышечный тонус, туловище искривлялось, крысы лежали на одном боку. В отличие от соматостатина, направление вращений при перекачивании у части животных было в левую, а у других—в правую сторону, однако у каждой крысы оно было однонаправленным в течение всего эксперимента.

Дофаминовые антагонисты (флуфеназин, галоперидол), 6-оксидофамин, вызывающие избирательное уменьшение ДА в мозгу [46], или блокада синтеза катехоламинов с помощью α -метил-п-тирозина, усиливали перекачивания, вызванные вазопрессином. Блокатор мускариновых холинорецепторов устранял потенцирующее действие флуфеназина на вазопрессиновые реакции, а D-Ala²-Met⁴-Phe⁴-Met (O)⁵-энкефалин в умеренных дозах (20 нг/крысу, внутрижелудочковое введение) не влиял на его эффекты. Таким образом, вызываемая сомато-

статинном и вазопрессинном особая форма ротационного поведения—перекатывание—включает торможение ДА-ергических и усиление холинергических [47] процессов.

Опиоидные пептиды также вызывают изменение позы у животных. При нанесении на спинной мозг хордотомированной крысы Met-энкефалина возникает преимущественно флексия левой конечности, а Leu-энкефалина—правой задней конечности [48].

Поскольку различия в содержании Met-энкефалина и связывании [³H]-налоксона между левой и правой половиной головного мозга крысы пока выявить не удалось [36], а соответствующие данные для спинного мозга отсутствуют, механизмы действия опиоидных пептидов на позу остаются неизвестными.

Нейрохимические асимметрии, связанные с полом животных

Показано, что внутрибрюшинное введение амфетамина (20 мг/кг) вызывает у самок крыс Спрэг-Доули более латерализованное ротационное поведение, чем у самцов [49], а ранняя постнатальная гиперфенилаланинемия только у самок крыс сопровождается увеличением числа спонтанных ротаций в зрелом возрасте [50]. С другой стороны, апоморфин (10 мг/кг) увеличивал число ротаций у самцов Спрэг-Доули в большей степени, чем у самок. У крыс линии Фишер чувствительность самок и самцов к апоморфину была одинакова. Был сделан вывод, что у самок Спрэг-Доули преобладает пресинаптическая асимметрия по ДА, тогда как у самцов—постсинаптическая. Хотя эффекты апоморфина у самцов и самок линии Фишер не различались, тот факт, что у самок большее число вращений вызывал амфетамин, чем апоморфин, а у самцов эффективность этих препаратов была противоположной, позволил предположить, что и у крыс линии Фишер преобладающие механизмы ротационного синдрома у двух полов различны [51].

Недавно обнаружена четкая нейрохимическая латерализация, связанная с репродуктивной функцией. Микроинъекция эстрадиола (метаболита тестостерона) в левую половину гипоталамуса поворожденных самок крыс приводила к дефеминизации (уменьшению у взрослых крыс женского полового поведения и положительной обратной связи с секретцией лютеинизирующего гормона), а в правую половину—к маскулинизации, то есть, развитию мужского полового поведения. Так как дефеминизация и маскулинизация опосредованы разными ядрами гипоталамуса, полученные результаты свидетельствуют об асинхронном развитии соответствующих симметричных структур [52].

У взрослых самцов крыс линии Вистар в утренние часы (но не вечером!) люлиберина больше в правой, а у беспородных крыс—в левой половине гипоталамуса, и только справа у крыс Вистар отмечено уменьшение люлиберина при удалении контралатерального се-

менника [53]. Компенсаторное увеличение размеров интактного яичника после удаления контралатеральной железы можно предупредить в случае разрушения только правого голубого пятна [54].

Нейрохимические механизмы асимметричного нарушения функций и процессы компенсации после повреждения структур одной половины мозга

Различные последствия insults левого и правого полушарий головного мозга человека известны давно [6], однако исследования нейрохимических изменений, обуславливающих или сопутствующих наблюдаемым функциональным сдвигам, только начинаются. Недавно было показано, что перевязывание правой средней мозговой артерии [55] или ограниченное правостороннее (левостороннее неэффективно) повреждение коры головного мозга у крыс [56] вызывает поведенческие эффекты, проявляющиеся в увеличенной активности животных, изменениях агрессивности, вызванной электрошоком, и самостимуляции гипоталамуса [57, 58].

После поражения правого полушария отмечено уменьшение концентрации НА и/или ДА как в ипси-, так и в контралатеральной коре, черной субстанции и голубом пятне. Большое значение уменьшения содержания НА для возникновения «эффектов правого полушария» следует из наблюдения, что внутрибрюшинное введение блокатора захвата НА-дез-метилмипрамина или предоперационное интраинтестинальное введение 6-оксидофамина предотвращало развитие гиперактивности [58]. Некоторое сомнение в том, что асимметрию нарушения функций можно отнести за счет НА-эргической системы породили данные о последствиях одностороннего введения в кору 6-оксидофамина и каннтовой кислоты. В этом случае снижение содержания НА возникало как при лево-, так и при правостороннем введении этих препаратов, тогда как гиперактивность вызывала лишь их правосторонняя микроинъекция [59, 60].

Представленные данные указывают на то, что нейронные механизмы, обуславливающие возникновение гиперактивности, являются постсинаптическими для НА-эргических нервных окончаний. Поскольку повреждение клеток коры каннтовой кислотой вызывает уменьшение содержания ДА в хвостатых ядрах, что, по-видимому, связано с кортикокомезостриатной деафферентацией, гиперактивность животных может быть обусловлена подкорковыми структурами.

Повреждение группы нейронов вызывает адаптивные морфофункциональные перестройки в денервированных структурах и компенсационные процессы, обуславливающие устранение функционального дефекта. Так, одностороннее разрушение нижнего и медиального вестибулярных ядер приводит после введения апоморфина к вращению животных в направлении разрушенного ядра, а латерального и верхнего—в противоположном направлении. Авторы полагают, что в пер-

вом случае происходит повышение чувствительности рецепторов ДА в полосатом теле на контра-, а во втором на ипсилатеральной стороне [61].

Характерным для всех позвоночных животных является компенсирование с течением времени нарушений позы и локомоции у животных, вызванных односторонним повреждением вестибулярной системы. Тем не менее, специфические химические воздействия указывают на сохранение химической асимметрии мозга у животных с вестибулярной компенсацией. Холиномиметики вызывают у лягушек полную декомпенсацию с появлением всех симптомов, характерных для вестибулопатии перед развитием компенсации. Напротив, холинолитики вызывают изменение позы и движения, являющихся зеркальными по отношению к тем, которые предшествовали компенсации. Полагают, что компенсаторная перестройка в ЦНС при вестибулопатии включает модификацию холинергических синапсов ствола мозга [62].

«Химический перенос» асимметрии позы

Разрушение половины передней дольки мозжечка у животных приводит к возникновению сгибания ипси- и разгибания контралатеральной задней лапы, причем хордотомия на уровне Th₇ не устраняет асимметрии тонуса задних конечностей, если период существования асимметрии тонуса превышает 45 мин (период консолидации «спинальной памяти») [63]. Для выявления возникающей в этом случае асимметрии моносинаптических рефлексов поясничного отдела спинного мозга необходимо нормальное функционирование НА-ергических нервных окончаний (нисходящих трактов?). Истощение запасов НА в нервных окончаниях вследствие резерпинизации животных приводит к устранению асимметрии рефлексов, однако после введения этим крысам ДОФА она тотчас возникает [64]. Отсюда следует, что само формирование следа в спинальных центрах осуществляется какой-то другой нейрохимической системой, отличной от моноамнергической. В этой связи представляют значительный интерес данные Giurgea и соавт. [65], свидетельствующие о том, что в головном и спинном мозгу крыс с удаленной половиной передней дольки мозжечка появляется пептидный фактор, значительно укорачивающий время, необходимое для возникновения устойчивой спинальной асимметрии у другого, сходным образом оперированного животного [66]. Некоторое недоумение вызывает расхождение величин латентного периода консолидации спинальной памяти (30—45 мин) и первых признаков выявления пептидов в мозгу (больше 2-х ч).

В цитированных выше работах следовые изменения на уровне спинного мозга рассматривались в качестве ответа на усиление нисходящих (ретикулоспинальных?) влияний, то есть как форма нейрональной памяти. В исследованиях Вартапяна [67, 68] феномен спинальной памяти получил другое объяснение. Было показано, что создание

препятствия для распространения ликвора из цистерн головного мозга к спинальному уровню препятствует возникновению асимметрии мышечного тонуса задних конечностей. С другой стороны, ликвор или экстракт мозга, взятый у животных с мозжечковым поражением, при непосредственном воздействии на спинной мозг интактного животного воспроизводит эффект унилатерального мозжечкового поражения. На основании этих данных был сделан вывод о том, что фактор (пептид с M_r 1—2 кД), обнаруживаемый в ликворе и мозгу крыс с мозжечковым поражением, является «химическим эквивалентом патологического состояния» и индуктором устойчивых асимметричных сдвигов возбудимости на спинальном уровне.

Нами изучалась роль пептидов в осуществлении ротационного поведения, возникающего после односторонней коагуляции ядра Дейтерса или его гиперактивации (создание генератора патологически усиленного возбуждения с помощью столбнячного токсина) [69]. Оказалось, что экстракты головного мозга крыс с этими формами вестибулопатии при внутрижелудочковом или внутримозговом введении интактным крысам вызывают у них четко латерализованный ответ, а именно задержку в подтягивании пассивно отставленной задней конечности (пассивная экстензия—ПЭ конечности), односторонней с той, которая была разогнута у донора. Сам ротационный синдром (вестибулопатию) вызвать не удалось, но, как указано выше [28, 29], специфическим для ротационного синдрома является именно характер изменения мышечного тонуса, определяющий направление вращения.

Анализ эффектов экстрактов показал, что независимо от способа получения дисбаланса активностей ядер Дейтерса двух сторон (унилатеральное разрушение или активация) ПЭ у реципиента во всех случаях возникала на стороне, соответствующей более активному ядру, определяющему направление вращения. Судя по величине M_r (1—2 кД), чувствительности к протеолизу, термоустойчивости, факторами «вестибулопатии» также являются пептиды [69].

При другой форме асимметричного поражения ЦНС—односторонним разрушением участка моторной коры головного мозга—в ликворе человека и крысы появляются факторы поздней асимметрии (ФПА), способные вызвать у интактных реципиентов усиление моносинаптических рефлексов на стороне флексии задней конечности у донора [70, 71]. Сопоставление времени возникновения унилатеральной флексии задней конечности с активностью ФПА в ликворе оперированных животных свидетельствовало об известном параллелизме обоих феноменов [72], а изучение локализации ФПА показало, что после повреждения коры ФПА сначала обнаруживается в гипофизе, потом в ликворе и, наконец, в мозгу (соответственно через 5, 24, 48 ч). Обобщив полученные данные, Вартанян и Клементьев [71] пришли к выводу, что «повреждение пирамидной системы мозга сопровождается активацией высвобождения (по-видимому, из гипофиза) нейропептид-

ного фактора, индуцирующего перестройки спинного мозга... и начинающего собирать новую систему с самого основания—сегментарного уровня». На стадии компенсации асимметрии в экстрактах мозга обнаружен фактор компенсации, инактивирующий ФПА [77].

Сказанное выше не объясняет самого главного: почему одностороннее повреждение или активация ЦНС приводит к появлению пептидов—«асимметринов»? Самым простым предположением является гипотеза о предсуществовании асимметрии распределения в мозгу «лево»- и «правосторонних» факторов и их рецепторов. Эта гипотеза была проверена двумя группами исследователей [73—75]. Несмотря на различия видов животных (крыса, бык), способов экстракции ткани головного мозга, методов тестирования изменений мышечного тонуса задних конечностей, протеолитических ферментов, использованных для доказательства пептидной природы факторов, основные выводы исследователей совпадают. Левая половина головного мозга содержит пептидные факторы, вызывающие у интактных реципиентов усиление тонуса мышц левой задней конечности, тогда как факторы правой активируют люмбальные мотонейроны справа [74]. Поскольку антагонисты опиатных рецепторов (налоксон, налорфин) подавляют асимметричные изменения тонуса, вызванные факторами из мозга животных с вестибулопатией [69] и из половины мозга [74], а энкефалины [48] и их синтетические аналоги [76] способны вызывать устойчивую асимметрию тонуса конечностей у спинальных крыс, то можно было думать, что именно асимметрия в распределении эндогенных опиоидов и их рецепторов выявляется в феномене «химического переноса» асимметрии позы. Однако тот факт, что введение налоксона одновременно с фактором из правой половины мозга лишь задерживает, но не предотвращает появления асимметрии тонуса мышц задних конечностей, свидетельствует против этого предположения [75].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в очистке пептидных факторов из правой половины мозга [78], факторов мозжечкового [79] и коркового [80] повреждений, однако пока не удалось получить данных о химической структуре этих веществ.

Заключение

Представленные выше данные не оставляют сомнений в реальности существования и функциональной значимости химической асимметрии мозга. Выявлено одностороннее преобладание в содержании медиаторов (или модуляторов) в структурах, ответственных за регуляцию мышечного тонуса [18], речь [23], письмо [22], репродуктивную функцию [53]. Обнаружена корреляция асимметрии в нейрональной активности и уровне потребления дезоксиглюкозы [16]. Доказано, что пространственное предпочтение в значительной степени

обусловлено дисбалансом активностей между лево- и правосторонней нигростриальной ДА-ергическими системами [20] и высказываются предположения о возможной биохимической основе латерализации эффекта [42]. Асимметричные изменения мышечного тонуса, вызванные введением животным экстрактов правого и левого полушарий, возможно, свидетельствуют о качественной химической латерализации ЦНС [73—75].

Симметричный способ функционирования на физиологическом уровне нередко достигается за счет существования или возникновения множественных нейрохимических асимметрий. В этом случае количественные межполушарные различия в содержании одного медиатора могут коррелировать с асимметрией в распределении другого медиатора, составляющего с первым единый функциональный блок [18]. Асимметрия в содержании нейромедиаторов в пресинаптических нейронах может быть скомпенсирована асимметрией противоположного знака в эффективности постсинаптической рецепции [37]. Отсюда следует, что для поиска биохимических коррелятов физиологических феноменов требуется техника более высокого разрешения, позволяющая анализировать химические явления в микроструктурах (например, дезоксиглюкозный метод) и в микроинтервалах времени (в частности, с помощью электрохимических электродов). Поскольку нейрохимическая латерализация зависит от многих факторов (последственности, пола, возраста, суточного цикла и др.), ее выявление сопряжено со значительными трудностями.

Прикладные аспекты нейрохимической асимметрии мозга очевидны. С нейрохимической латерализацией приходится считаться при анализе фармакологических воздействий, поскольку один и тот же фактор, например ингибитор пиридоксальфосфатзависимых ферментов или психотропный препарат, способен вызывать неодинаковые сдвиги в содержании медиаторов в различных лево- и правосторонних структурах, что не может не иметь функционального значения [39, 40]. При планировании нейрохимического эксперимента следует иметь в виду, что асимметричное реагирование мозговых полушарий сопряжено с реципрокными нейрохимическими сдвигами в противоположных структурах [81], что не позволяет использовать второе полушарие в качестве контроля.

Исследование биохимической асимметрии мозга поднимает много важных вопросов, в частности проблему формирования нейронных комплексов, выступающих в роли процессоров специализированных функций (речь, письмо), пластичности в широком смысле (обучение, компенсация), биохимической специализации и др., без решения которых невозможно понимание функциональной латерализации и механизмов согласованного функционирования мозговых полушарий.

BIOCHEMICAL ASYMMETRY OF BRAIN

LUTSENKO V. K., KARGANOV M. YU.

Institute of General Pathology and Pathological Physiology,
USSR Academy of Medical Sciences, Moscow

The review is devoted to the problem of origin of neurochemical lateralization, differences in deoxyglucose uptake, neurotransmitter distribution, changes of metabolism, evoked by pharmacological agents between hemispheres. The problem of "chemical transfer" of postural asymmetry is analyzed, taking into consideration the apparent possibility of qualitative difference between peptides from right and left halves of central nervous system. The attention is paid to the functional and clinical aspects of neurochemical asymmetries both pre-existing and appearing as a result of environmental actions.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Симонов П. В.—В сб.: Мозг (под ред. П. В. Симонсва). с. 25—30, М., Мир, 1981.
2. Доброхотова Т. А., Брагина Н. Н. Функциональная асимметрия и психопатология очаговых поражений мозга, М., Медицина, 1977.
3. Flor-Henry P. Amer. J. of Psychiatry, v. 26, p. 400—403, 1969.
4. Flor-Henry P.—In: Origins and evolution of language and speech (S. Harnad, H. Steklis, J. Lancaster eds.). Acad. of Sciences, N. Y., 1976.
5. Чуприков А. Л.—В сб.: Взаимоотношения полушарий мозга, с. 205, Тбилиси, 1982.
6. Спрингер С., Дейч Г. Левый мозг, правый мозг. М., Мир, 1983.
7. Levy J.—In: Lateralization in the nervous system (S. Harnad, R. W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes, G. Krauthamer eds.), p. 195—209, Acad. Press, N.-Y., 1977.
8. Collins R. L. Science, v. 187, p. 181—184, 1975.
9. Collins R. L.—In: Lateralization in the nervous system (S. Harnad, R. W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes, G. Krauthamer eds.), p. 137—150, Acad. Press, N. Y., 1977.
10. Morgan M.—In: Lateralization in the nervous system (S. Harnad, R. W. Doty, L. Goldstein, J. Jaynes, G. Krauthamer, eds) p. 173—194, Acad. Press, N.-Y., 1977.
11. Donohoo P., Kafatos F. C. Developmental Biology, v. 32, p. 224—229, 1973.
12. Glick S. D., Greengard O. Brain Res., v. 202, p. 243—248, 1980.
13. Marx J. L. Science, v. 217, p. 141—144, 1982.
14. Rogers L. J. Nature, v. 297, p. 223—225, 1982.
15. Sokoloff L. J. of cerebral blood flow and metabolism, v. 1, p. 7—36, 1981.
16. Glick S. D., Ross D. A. Trends Neurosci., v. 4, № 8, p. 196—199, 1981.
17. Glick S. D., Melbach R. S., Cox R. D., Maayani S. Brain Res., v. 196, p. 99—107, 1980.
18. Glick S. D., Ross D. A., Hough L. B. Brain Res., v. 234, p. 53—63, 1982.
19. Rossor M., Garrett H., Iversen L. J. Neurochem., v. 35, p. 743—745, 1980.
20. Zimmerberg B., Glick S. D., Jerussi T. P. Science, v. 185, p. 623—625, 1974.
21. Sorbi S., Amaducci L., Albanesi A., Gainotti G. Boll. Soc. ital. biol. sper., v. 56, p. 2266—2270, 1980.
22. Кононенко В. С. Физиол. журн. СССР, с. 65, с. 357—363, 1979.
23. Oke A., Keller R., Mefford I., Adams R. N. Science, v. 200, p. 1411—1413, 1978.
24. Oke A., Lewis R., Adams R. N. Brain Res., v. 188, p. 269—272, 1980.
25. Дытов А. А., Анохов С. С. Физиол. журн. СССР, т. 69, с. 322—325, 1983.

26. Baldessarini R. J. Postgrad. Med., v. 65, p. 123—128, 1979.
27. Glick S. D., Jerussi T. P., Fleisher L. N. Life Sci., v. 18, p. 889—896, 1976.
28. Pycock C. J., Marsden C. D. Eur. J. Pharmacol., v. 47, p. 167—175, 1978.
29. Kelly P. H., Moore K. E. Nature, v. 263, p. 695—696, 1976.
30. Waziri R. Psychopharmacology, v. 68, p. 51—53, 1980.
31. Koga T., Fucuda T., Suenaga N., Japan J. Pharmacology, v. 24, Suppl. 63, 1974.
32. Ungerstedt U. Acta physiol. scand. (Suppl.), v. 367, p. 49—66, 1971.
33. Ungerstedt U. Acta physiol. scand. (Suppl.), v. 367, p. 69—93, 1971.
34. Yamamoto B. K., Lane R. F., Freed C. R. Life Sci., v. 30, p. 2155—2162, 1982.
35. Freed C. R., Morgan M. E.—In: Adv. Dopamine Res., Proc. Satell. Symp. 8th Int. Congr. Pharmacol., Okayama, July, 1981, 243—248, Oxford, 1982.
36. Hung C.-R., Hung J.-S., Bondy S. C. Neuroscience, v. 7, p. 2295—2298, 1982.
37. Jerussi T. P., Glick S. D., Johnsen C. L. Brain Res., v. 129, p. 385—388, 1977.
38. Schneider L., Murphy R. B., Coons E. E. Neurosci. Lett., v. 13, p. 281—284, 1982.
39. Knapp S., Mandell A. J. Neuropharmacology, v. 19, p. 1—7, 1980.
40. Starr M. S., Kilpatrick I. C. Neurosci. Lett., v. 25, p. 167—172, 1981.
41. Perez de la Mora M., Fuxe K., Höfelfelt T., Ljungdal A. Neurosci. Lett., v. 5, p. 75—82, 1977.
42. Glick S. D., Weaver L. M., Meibach R. C. Science, v. 207, p. 1093—1095, 1980.
43. Cohn M. L., Cohn M., Taylor F. H. Brain Res., v. 96, p. 134—137, 1975.
44. Matthe-Sorensson D., Wood P. L., Cheney D. L., Costa E. J. Neurochem., v. 31, p. 685—691, 1978.
45. Wood P. L., Cheney D. L., Costa E. J. Pharmacol. and Exp. Ther., v. 209, p. 97—103, 1979.
46. Fucuda T., Yamada K., Suenaga N., Takishita S. Arch. int. Pharmacodyn., v. 230, p. 100—111, 1977.
47. Yamada K., Furukawa T. Arch. int. Pharmacodyn., v. 251, p. 88—94, 1981.
48. Бакалкин Г. Я., Ярыгин К. Н., Трушина Е. Д., Титов М. Н., Смирнов В. Н., Чазов Е. Н. Докл. АН СССР, т. 252, с. 762—765, 1980.
49. Robinson T. E., Becker J. B., Ramirez V. D. Brain Res. Bull., v. 5, p. 539—545, 1980.
50. Glick S. D., Greengard O. Brain Res., v. 202, p. 243—248, 1980.
51. Brass C. A., Glick S. D. Brain Res., v. 223, p. 229—294, 1981.
52. Nordeen E. J., Yahr P. Science, v. 218, p. 391—394, 1982.
53. Бакалкин Г. Я., Цибезов В. В., Сюткин Е. А., Веселова С. П., Кривошеев О. Г. Докл. АН СССР, т. 269, с. 763—767, 1983.
54. Marx J. L. Science, v. 220, p. 488—490, 1983.
55. Robinson R. G. Science, v. 205, p. 707—710, 1979.
56. Pearlson G. D., Robinson R. G. Brain Res., v. 213, p. 233—242, 1981.
57. Robinson R. G., Shøemaker W. J., Scheunpf M., Valk T., Bloom F. E. Nature v. 225, p. 332—334, 1975.
58. Robinson R. G., Bloom F. E. J. comp. physiol. Psychol., v. 92, p. 969—976, 1978.
59. Robinson R. G., Stitt T. G. Brain Res., v. 213, p. 387—395, 1981.
60. Kuhos K. L., Pearlson G. D., Robinson R. G. Brain Res., v. 239, p. 303—309, 1982.
61. Shima F., Kitamura K. Appl. Neurophysiol., v. 41, p. 371—372, 1981.
62. Abeln W., Bienhold H., Flohr H. Brain Res., v. 222, p. 458—462, 1981.
63. Chamberlain T. J., Halcik P., Gerard R. W. J. Neurophysiol., v. 26, p. 4662—4673, 1963.
64. Латаш Л. П.—В сб.: Гагские беседы. Нейрофизиологические основы памяти, с. 118—132, Тбилиси, Мецниереба, 1979.
65. Giurgea C., Dailers J., Rigaux M. L. Arch. int. Pharmacodyn., v. 191, p. 292—300, 1971.
66. Giurgea C., Mouravieff-Lesutse F. Arch. int. Pharmacodyn., v. 191, p. 287—291, 1971.

67. Вартанян Г. А., Балабанов Ю. В. Бюл. эксперим. биол. и мед., т. 53, № 8, с. 147—150, 1978.
68. Вартанян Г. А., Балабанов Ю. В.— В сб.: Гагрские беседы. Нейрофизиологические основы памяти, с. 279—287, Тбилиси, Мецниереба, 1979.
69. Крыжановский Г. Н., Луценко В. К., Карганов М. Ю., Торшин В. И. Бюл. эксперим. биол. и мед., № 10, с. 404—406, 1981.
70. Вартанян Г. А., Мороз Б. Т., Сивко Э. И. Физиология человека, т. 97, с. 295—302, 1981.
71. Вартанян Г. А., Клементьев Б. А. Физиология человека, т. 9, с. 122—129, 1983.
72. Балабанов Ю. В., Варлиньская Е. И. Вестн. АМН СССР, № 6, с. 64—67, 1981.
73. Карганов М. Ю. Патологическая физиология и экспериментальная терапия, № 5, с. 93, 1981.
74. Крыжановский Г. Н., Луценко В. К., Карганов М. Ю. Бюл. эксперим. биол. и мед., № 1, с. 14—16, 1982.
75. Бакалкин Г. Я., Ярыгин К. Н., Кобылянский А. Г., Самовилова Н. Н., Клементьев Б. И., Вартанян Г. А., Смирнов В. Н., Чазов Е. И. Докл. АН СССР, т. 260, с. 1271—1275, 1981.
76. Вартанян Г. А., Клементьев Б. И., Варлиньская Е. И., Балабанов Ю. В., Даниловский М. А., Ярыгин К. Н., Трунина Е. Д., Бакалкин Г. Я., Титов М. И. Бюл. эксперим. биол. и мед., № 9, с. 50—52, 1982.
77. Вартанян Г. А.— В сб.: XIV Съезд Всесоюзного физиологического общества им. И. П. Павлова. т. 1, с. 357—359, Л., Наука, 1984.
78. Крыжановский Г. Н., Луценко В. К., Карганов М. Ю., Беляев С. В. Патол. физиология и эксперим. терапия, № 3, с. 69—73, 1984.
79. Балабанов Ю. В., Шатик С. В., Токарев А. В. Вестн. ЛГУ, № 3, с. 46—51, 1984.
80. Вартанян Г. А., Клементьев Б. И., Петров Е. С. Вопр. мед. химии, т. 30, № 3, с. 43—46, 1984.
81. Levitel V., Chesselet M. F., Glowinski J., Cheramy A. Brain Res., v. 223, p. 257—272, 1981.

Поступила 25. VII. 1984