

# **ВОЗРАСТНЫЕ И ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОВЕДЕНИЯ И УРОВНЯ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ В МОЗГЕ У КРЫС В НЕОНАТАЛЬНОМ И РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ РАЗВИТИЯ**

*В.А. Сашков, Н.Б. Сельверова, И.В. Ермакова  
Институт возрастной физиологии РАО, г. Москва;*

*Изучена динамика нейроактивных стероидов в мозге и осуществление элементарных поведенческих актов у самцов и самок крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития. Выявлены половые особенности поведения и содержания кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре у крыс в возрасте 1–2, 5–7, 14 и 21 дня после рождения. Полученные данные подтверждают представления о модуляции стероидными гормонами процессов высшей нервной деятельности и поведения у крыс в раннем постнатальном периоде развития.*

В последнее время большой интерес привлекает проблема полового диморфизма в организации процессов высшей нервной деятельности и поведения. На это указывает растущее число публикаций по данной проблематике [2]. В них приводятся факты, свидетельствующие о половых различиях в структурно-функциональной организации мозга, поведения, обучения и памяти. Однако современные данные литературы также свидетельствуют о влиянии стероидных гормонов на рост и развитие нервных клеток [14], метаболизм нейротрансмиттеров и плотность синаптических контактов в мозге [12]. Известно, что нейроактивные стероиды не только присутствуют в нейронах различных отделов мозга, но также вовлекаются в формирование поведения и осуществление условнорефлекторной деятельности [6]. Однако их роль в реализации адаптивного поведения выяснена недостаточно. Поэтому для выяснения значения нейроактивных стероидов в процессах морфофункционального созревания мозга требуется изучение динамики их уровня в различных структурах мозга на ранних стадиях постнатального развития, когда собственные надпочечные и половые железы не продуцируют достаточного количества стероидных гормонов. Кроме того, именно в этом возрасте происходит окончательное формирование физиологической архитектуры функциональных систем, обеспечивающих приспособительное поведение и когнитивные функции организма [4]. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение возрастных особенностей реализации элементарных поведенческих реакций и уровня кортикостерона, тестостерона и эстрадиола в мозге и плазме крови у самцов и самок крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития.

## **МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Исследования выполнены на 120 белых лабораторных крысах линии Вистар, полученных из питомника «Столбовая». Были использованы самцы и самки крыс в возрасте 1–2, 5–7, 14 и 21 дня после рождения. При выборе возраста животных для

проведения исследований мы ориентировались на данные о критических периодах развития, на которые можно разделить ранний постнатальный онтогенез [5].

Поведение крыс было изучено с использованием батареи развитийных поведенческих тестов онтогенез [3], позволяющих оценить соматическое, сенсорное и моторное обеспечение созревающих функциональных систем мозга. Подход основан на тестировании широкого спектра врожденных функциональных систем поведенческих актов, реализуемых в определенные периоды раннего постнатального онтогенеза: сгибание пальцев передних конечностей (1–2 день и 1 неделя); рутинг (1–2 день); переворачивание на горизонтальной плоскости (1–2 день и 1 неделя); избегание наклонной плоскости (1–3 недели); избегание края плоскости (1 неделя); разгибание задних конечностей (1 неделя); сгибание пальцев задних конечностей (1–2 недели); координация передних и задних конечностей (2–3 недели); вибриссный плейсинг (2 неделя); удерживание на канате с помощью передних и задних конечностей (2–3 недели); подъем и спуск по вертикальному канату (3 неделя); зрительный плейсинг (3 неделя); движение вокруг своей оси при удержании за хвост (1–3 недели).

Содержание кортикостерона, тестостерона и эстрадиола определяли в плазме крови и в гомогенате тканей гипоталамуса, гиппокампа, миндалина, поясной извилины и лобной коры с помощью иммуноферментного анализа. Для этого использовались наборы фирмы DRG (США).

Полученные данные были подвергнуты статистическому анализу с использованием t-критерия Стьюдента и программы SPSS, версия 13.0.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что новорожденные самки крыс имеют достоверно более высокие значения рутинга (поведение, имитирующее поиск матери в ответ на поглаживание мордочки), уменьшение латентных периодов сгибания пальцев передних конечностей и переворачивания на горизонтальной поверхности по сравнению с самцами (рис. 1).

В возрасте 5–7 дней после рождения величина латентного периода сгибания пальцев передних конечностей и переворачивания на горизонтальной поверхности значительно уменьшается у крыс обоего пола. При этом самки крыс в этом возрасте превосходят самцов по числу движений вокруг своей оси при удержании за хвост (это позволяет судить о двигательной активности животных), однако уступают им в выполнении теста на разгибание задних конечностей при потере контакта с поверхностью (рис. 1).

На второй неделе постнатальной жизни количество совершаемых движений при удержании за хвост у самок и самцов крыс достоверно уменьшается, но направленность полового диморфизма при выполнении этого поведенческого теста остается прежней (рис. 1). В тесте избегания наклонной плоскости время разворота животного достоверно уменьшается у крыс обоего пола по сравнению с недельными животными. Кроме того, двухнедельные самки крыс имеют достоверно более низкие значения латентных периодов сгибания пальцев задних конечностей, уменьшение времени проявления вибриссного плейсинга (захват и удержание ко-

нечностями предмета, которого касается вибриссами крысенок, поднятый над поверхностью) по сравнению с самцами (рис. 1). Самцы крыс в возрасте 2 недель после рождения, напротив, превосходят самок при выполнении теста с удержанием на канате с помощью конечностей.

К третьей неделе после рождения у крысят обоего пола выявлено достоверное уменьшение латентных периодов избегания наклонной плоскости, координации передних и задних конечностей, а также увеличение времени удержания на канате с помощью конечностей и числа движений вокруг своей оси по сравнению с двухнедельными животными (рис. 1). При этом самки превосходят самцов при выполнении теста с избеганием наклонной плоскости, во времени удержания на канате с помощью конечностей и количестве движений вокруг своей оси при удержании за хвост (рис. 1). Однако самцы превосходят самок при осуществлении подъема и спуска на канате и уступают им в проявлении времени зрительного плейсинга (захват и удержание передними лапами предмета, который находится в поле зрения крысенка) (рис 1).

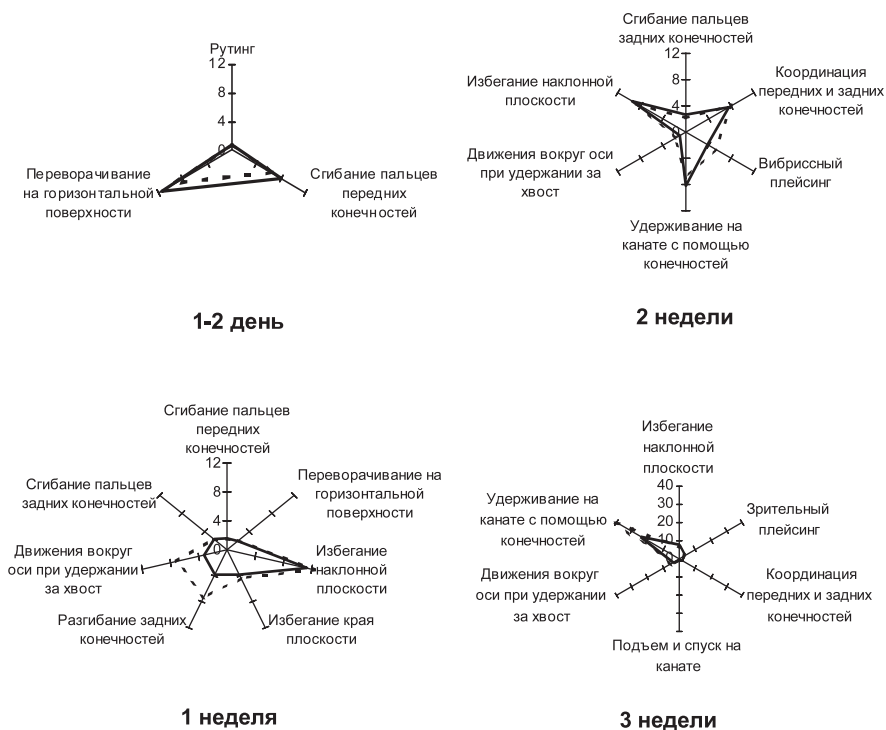


Рис. 1. Половые особенности поведения крысят в раннем постнатальном онтогенезе (1–21 дни после рождения)

**Примечание:** Сплошной линией обозначены показатели самцов крыс, пунктиром — самок.

Изучение половых особенностей уровня кортикостерона у крыс в первые дни после рождения позволило выявить его закономерное снижение в гипоталамусе, гиппокампе и плазме крови у самцов крыс на протяжении первых двух недель постнатального онтогенеза (рис. 2). К 21 дню его содержание в этих структурах мозга повышается при одновременном снижении в плазме крови. В миндалине, поясной извилине и лобной коре уровень кортикостерона достигает максимальных значений в первые дни жизни, падает к концу второй недели после рождения и повышается у 3-недельных животных (рис. 2). У самок крыс, как и у самцов, наиболее высокий уровень кортикостерона во всех возрастных группах крыс выявлен в плазме крови, гипоталамусе и миндалине (рис. 2). Так, в течение первых двух недель жизни содержание кортикостерона в миндалине и поясной извилине снижается и начинает повышаться только в возрасте 3 недель. В гиппокампе самок выявлено достоверное повышение уровня кортикостерона на первой неделе жизни. К концу второй недели постнатального онтогенеза его содержание в гиппокампе падает и практически не изменяется у животных в возрасте 21 дня. В гипоталамусе и лобной коре самок уровень кортикостерона достигает максимальных значений в течение первой недели жизни, снижается в возрасте 2 недель после рождения и закономерно повышается у 3-недельных животных (рис. 2).

Содержание тестостерона имеет наиболее высокие значения в плазме крови, а также во всех изученных отделах мозга у самцов крыс сразу после рождения. На протяжении первых двух недель жизни плазменный уровень тестостерона и его содержание в мозге закономерно снижается, повышаясь у 3-недельных самцов в гипоталамусе, миндалине, поясной извилине и лобной коре (рис. 3). У новорожденных самок уровень тестостерона в плазме крови, в гипоталамусе, гиппокампе, поясной извилине и лобной коре значительно ниже по сравнению с самцами, снижается в первые дни после рождения и не испытывает существенных колебаний до конца 3 недели постнатального онтогенеза (рис. 3).

Уровень эстрадиола у крыс обоего пола имеет наиболее высокие значения, как в плазме крови, так и во всех изученных структурах мозга сразу после рождения. При этом у самок содержание эстрадиола в плазме крови, гиппокампе и поясной извилине достоверно выше, чем у самцов (рис. 4). В течение первой недели жизни уровень эстрадиола в мозге снижается и остается низким в последующие периоды постнатальной жизни. Однако его содержание в плазме крови, так же как и в мозге, снижается сразу после рождения, но прогрессивно повышается у 2- и 3-недельных животных (рис. 4).

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что самки крыс превосходят самцов в выполнении большинства развитийных поведенческих тестов как в неонатальном, так и в раннем постнатальном периоде развития. Это указывает на более быстрые темпы созревания функциональных систем мозга в первые дни после рождения у самок крыс по сравнению с самцами. Нейрохимической основой полового диморфизма в реализации поведенческих реакций у крыс могут являться многочисленные влияния андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов на развивающийся мозг в эмбриональном и постнатальном периоде развития [13, 1].

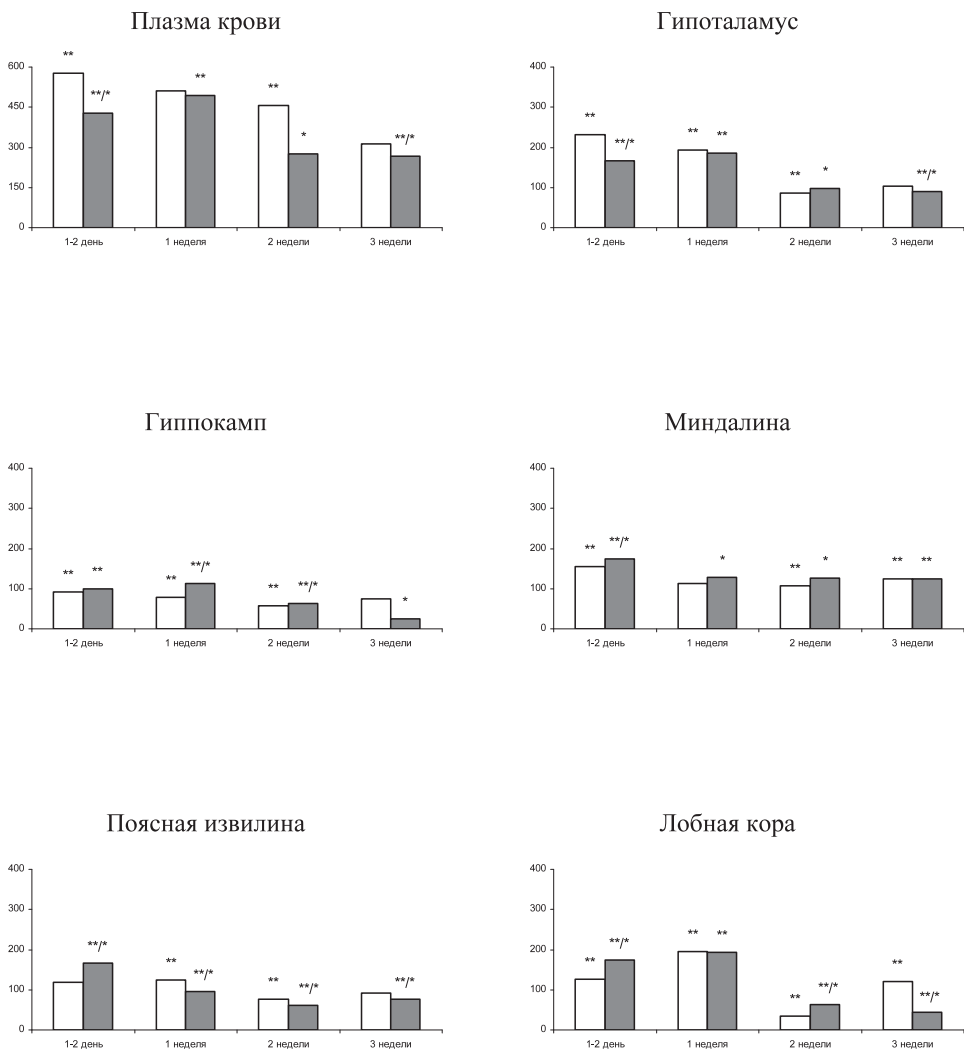
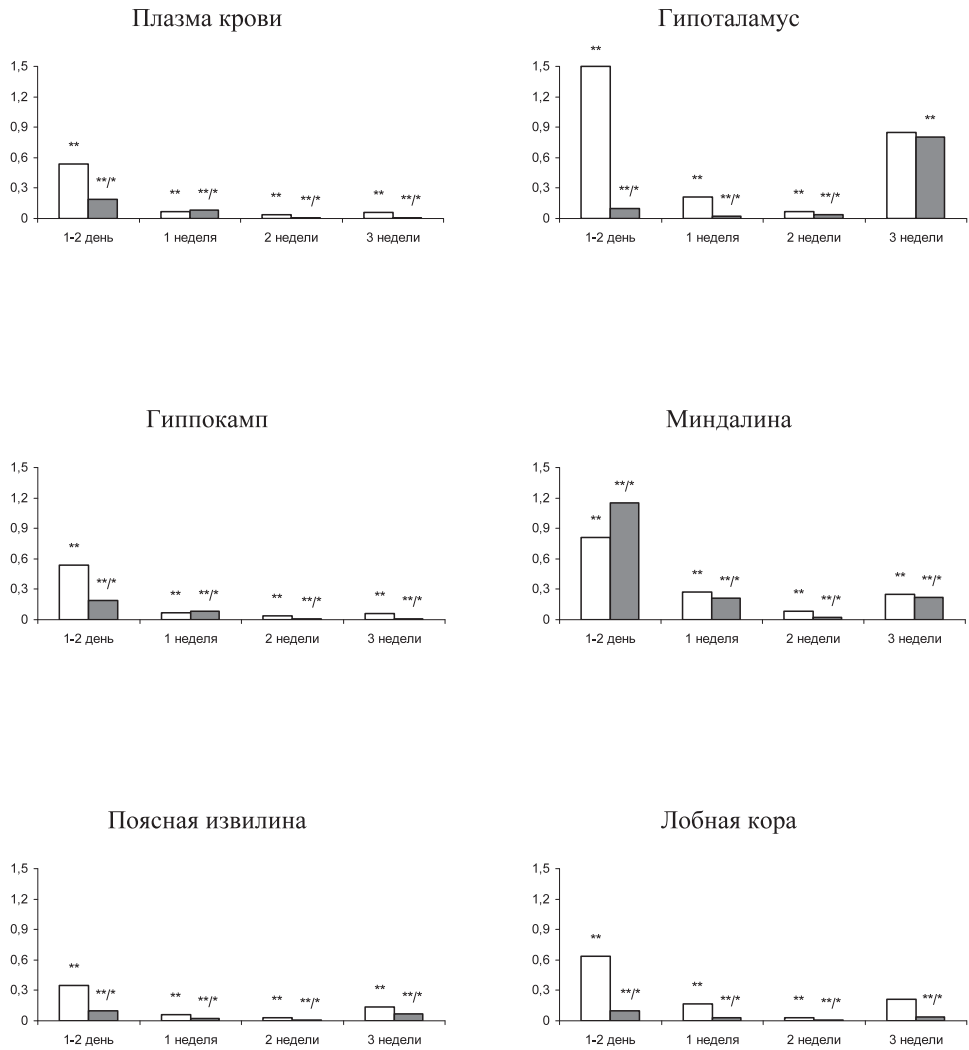


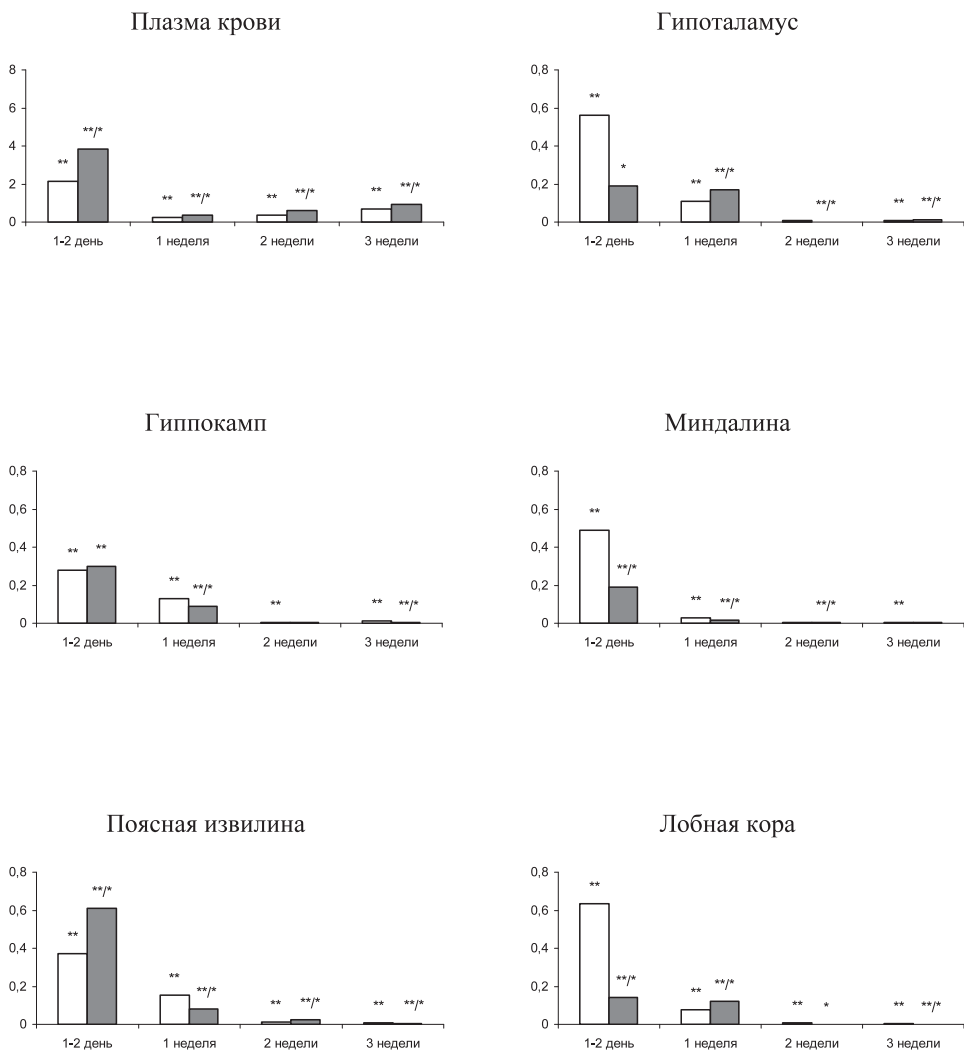
Рис. 2. Особенности уровня кортикостерона в плазме крови и в различных структурах мозга у самцов и самок крыс в процессе развития.

**Примечание:** по оси абсцисс — возраст животных, по оси ординат — уровень кортикостерона в плазме крови (нг/мл) и в различных структурах мозга (мкг/г); столбцами белого цвета обозначен уровень кортикостерона у самцов, серыми — у самок; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с самцами, \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению со следующим периодом онтогенеза.



*Рис. 3. Особенности уровня тестостерона в плазме крови и в различных структурах мозга у самок и самцов крыс в процессе развития.*

**Примечание:** по оси абсцисс — возраст животных, по оси ординат — уровень тестостерона в плазме крови (нг/мл) и в различных структурах мозга (мкг/г); столбцами белого цвета обозначен уровень тестостерона у самцов, серыми — у самок; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с самцами, \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению со следующим периодом онтогенеза.



*Рис. 4. Особенности уровня эстрадиола в плазме крови и в различных структурах мозга у самцов и самок крыс в процессе развития.*

**Примечание:** по оси абсцисс — возраст животных, по оси ординат — уровень эстрадиола в плазме крови (нг/мл) и в различных структурах мозга (мкг/г); столбцами белого цвета обозначен уровень эстрадиола у самцов, серыми — у самок; \* —  $p < 0,05$  по сравнению с самцами, \*\* —  $p < 0,05$  по сравнению со следующим периодом онтогенеза.

Доказательством этого являются высокие величины стероидных гормонов в мозге и в плазме крови у новорожденных крыс обоего пола. По-видимому, они создают нейрохимическую среду, необходимую для роста и развития нейронов, формирования медиаторных систем мозга и, как следствие, являются одними из определяющих звеньев в осуществлении поведения и полового диморфизма в его реализации. Высокий уровень нейроактивных стероидов в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре у новорожденных самцов и самок крыс связан также с развитием рецепторов для кортикостероидов, эстрогенов и андрогенов в нейронах и глиальных клетках мозга [8]. При этом рецепторы андрогенов [7] и эстрогенов [9] в мозге присутствует уже в пренатальном периоде развития, их количество увеличивается в течение последних двух дней эмбриональной жизни [10] и достигают наибольшего количества к 6 дню после рождения [11].

Начиная с первых дней жизни и до конца третьей недели постнатального онтогенеза содержание половых стероидов как в плазме крови, так и во всех исследованных структурах мозга у крыс обоего пола закономерно снижается. Вероятно, это может являться также следствием дезактивации и ферментативного расщепления материнских гормонов, проникших в организм плода через плацентарный барьер. При этом самцы крыс имеют достоверно более высокий уровень тестостерона в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе, поясной извилине и лобной коре сразу после рождения по сравнению с самками, а содержание эстрадиола у самок выше, чем у самцов в плазме крови и поясной извилине. Уровень кортикостерона, так же как и содержание половых стероидов, закономерно снижается от момента рождения до конца третьей недели жизни у самцов крыс в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе и миндалине, а у самок — в миндалине и поясной извилине. Параллельно выявлено достоверное повышение содержания кортикостерона у 5–7 дневных самцов крыс в поясной извилине и лобной коре, а у самок этого возраста — в плазме крови, гипоталамусе, гиппокампе и лобной коре. Высокие значения кортикостерона в мозге и плазме крови у крыс обоего пола сразу после рождения можно рассматривать как следствие родового стресса, нивелируемое в возрасте 2–3 недель постнатальной жизни.

Описанные выше изменения поведения и уровня стероидных гормонов в мозге и в плазме крови у самцов и самок крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития подтверждают представления о модулирующем влиянии кортикостерона, тестостерона и эстрадиола на осуществление адаптивного поведения и реализацию процессов высшей нервной деятельности.

## **ВЫВОДЫ**

1. Самки крыс превосходят самцов в выполнении большинства поведенческих тестов в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития. Это указывает на более быстрые темпы созревания функциональных систем мозга в первые дни после рождения у самок крыс по сравнению с самцами.



2. У новорожденных самцов и самок крыс выявлен высокий уровень кортикостерона, тестостерона и эстрадиола во всех исследованных структурах мозга. Вероятно, они создают необходимую нейрохимическую среду для дальнейшего полового дифференцирования и морфофункционального созревания мозга.

3. Высокий уровень кортикостерона в плазме крови, в гипоталамусе, гиппокампе, миндалине, поясной извилине и лобной коре у крыс обоего пола в первые дни после рождения можно рассматривать как следствие родового стресса, нивелируемое в возрасте 2—3 недель постнатальной жизни.

4. Параллельные изменения в поведении и содержании нейроактивных стероидов в мозге подтверждает представления о их модулирующем влиянии на осуществление адаптивного поведения и реализацию высших функций мозга.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмадеев А.В. Функциональная гормон-зависимая реверсия в нейронах миндалевидного комплекса мозга. // Мат. XX съезда физиол. общества им. И.П. Павлова М. –2007. –С. 131.

2. Вольф Н.В. Половые различия в функциональной организации процессов полшарной обработки речевой информации. –Ростов на Дону. –Изд-во ООО УВВ. –2000.

3. Зарайская И.Ю., Александрова Е.А., Анохин С.В. Поведенческие равитийные тесты. // Мат. отдела системогенеза НИИ им. П.К. Анохина РАМН. –2000.

4. Раевский В.В. Онтогенез медиаторных систем мозга. // Автореф. д-ра биол. наук. –М. –1988. –35 с.

5. Ямщикова Н.Н. Хроническая изоляция медиобазального гипоталамуса и становление реакции избегания у крыс. // Автореф. канд. биол. наук. –М. –1979. –17 с.

6. Janowsky J.S. The role of androgens in cognition and brain aging in men. // Neuroscience. –2006. –V. 138. –N. 3. –P. 1015–1020.

7. McEwen B. Gonadal Steroids and Brain Development. // Biology of reproduction. –1980. –V. 22. –P. 43–48.

8. McEwen B.S. Steroid Hormones and Brain Development: Some Guidelines for Understanding Actions of Pseudohormones and Other Toxic Agents // Environmental Health Perspectives. –1987. –V. 74. –P. 177–184.

9. McEwen B.S., Alves S.E. Estrogen Actions in the Central Nervous System. // Endocrine Reviews. –1999. –V. 20. –N. 3. –P. 279–307.

10. MacLusky N.J., Lieberburg I., McEwen B.S. The development of estrogen receptor systems in the rat brain: perinatal development. // Brain Res. –1979. –V. 178. –N. 1. –P. 129–142.

11. MacLusky N.J., Chaptal C., McEwen B.S. The development of estrogen receptor systems in the rat brain and pituitary: postnatal development. // Brain Res. –1979. –V. 178. –N. 1. –P. 143–160.

12. Matsumoto A. Synaptogenic action of sex steroids in developing and adult neuroendocrine brain. // Psychoneuroendocrinology. –1991. –V. 16. –N. 1–3. –P. 25–40.

13. Parducz A., Hajszan T., Maclusky N.J., Hoyk Z., Csakvari E., Kurunczi A., Prange-Kiel J., Leranth C. Synaptic remodeling induced by gonadal hormones: neuronal plasticity as a mediator of neuroendocrine and behavioral responses to steroids. // *Neuroscience*. –2006. –V. 138. –N. 3. –P. 977–985.

14. Rupprecht R. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological properties. // *Psychoneuroendocrinology*. –2003. –V. 28. –N. 2. –P. 139–168.