

УДК 612.821:616.45-))1./3:577.121.7

О.В.Ткачук,**С.С.Ткачук,****В.Ф.Мислицький**

Вищий державний навчальний заклад
України "Буковинський державний
медичний університет", м. Чернівці

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ФОРМУВАННЯ СТАТЕВОГО ДИМОРФІЗМУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ТА МЕХАНІЗМИ ЙОГО ПОРУШЕННЯ

Ключові слова: головний мозок,
статевий диморфізм.

Резюме. У статті представлено аналіз сучасних даних щодо формування статевого диморфізму головного мозку та механізмів його порушення.

У відповідності з теорією гормон-медіаторного імпринтингу гормони та нейротрансмітери, програмуючи нормальний розвиток нейроендокринних регуляторних систем, є провідними факторами раннього онтогенезу головного мозку, зумовлюючи його статевий диморфізм [1, 2]. Статевий диморфізм є досить консервативною ознакою структурної і функціональної організації центральної нервової системи ссавців. Характерними його проявами є низка вторинних статевих ознак: поведінкові відмінності, особливості вищої нервової діяльності, метаболічних процесів у нейронах та глії, нейрохімічної регуляції ендокринних функцій та ін. [3, 4]. Реалізація цих відмінностей, закладених генетично, залежить від впорядкованості розгорнутих у часі та просторі подій. Одним із найбільш вагомих чинників становлення статевого диморфізму головного мозку є своєчасна секреція статевих гормонів, експресія їх рецепторів у різних структурах та поява локальної ферментативної активності для забезпечення нормального метаболізму цих гормонів [4, 5, 6].

Стероїдні гормони гонад справляють організуючі та активуючі ефекти на ЦНС [7, 8]. Упродовж різних періодів онтогенезу співвідношення цих впливів змінюється. Організуючі впливи є особливо важливими для статевої диференціації мозку - процесу становлення статевого диморфізму, який відбувається протягом критичних періодів розвитку мозку [7, 9, 10]. Протягом цього періоду формуються структурні та функціональні відмінності мозку самців і самок. Оскільки суттєвіших змін під час статевої диференціації зазнає мозок самців, ми вважаємо за доцільне в першу чергу зупинитися на механізмах маскулінізації ЦНС.

Маскулінізація мозку визначається наявністю протягом критичних періодів трьох основних елементів: адекватного рівня тестостерону, достатньою ароматазною активністю, від якої залежить локальна конверсія тестостерону в естрадіол, та

щільністю рецепторів естрогенів у мозку [11, 12].

Основною мішенню організуючої ролі андрогенів є преоптико-гіпоталамічна ділянка мозку [13-15]. У щурів основні статеві відмінності виявлено щодо об'єму секс-диморфного ядра медіальної преоптичної ділянки, який більший у нормальних самців [16, 17]. Одним із механізмів становлення цієї різниці може бути вплив продуктів метаболізму ендogenous тестостерону на апоптоз нейронів даного ядра [18]. Значні статеві особливості виявлено також щодо розмірів супрахізматичних ядер [19], ядер медіальної частини мигдалеподібного комплексу [20]. Крім того показано, що в даних ядрах самців об'єми нейрональних ядер також більші, ніж у самок [13, 21].

Слід зазначити, що протягом останніх десятиліть структурні межі об'єктів статевої диференціації в мозку значно розширилися. Організуючого впливу статевих гормонів зазнають також ядра перегородки мозку, мигдалеподібного комплексу, гіпокамп, нейрони спинного мозку [22-25].

Статевий диморфізм має місце стосовно кількості нейронів, їх розмірів та міграції, синаптогенезу, росту дендритів і аксонів, мієлінізації волокон [26-30]. У багатьох ділянках мозку новонароджених самців і самок щурів виявлено статевий диморфізм розподілу та щільності рецепторів прогестерону [31].

Структурні особливості організації мозку в самців і самок реалізуються в численні функціональні відмінності. У першу чергу це стосується різних видів поведінки. Найбільш яскраво ці відмінності проявляються щодо статевої поведінки та регуляторних механізмів гонадотропної секреції [31, 32], навчання [33], адаптації [35, 36], біохімічних процесів [43, 37, 38].

Роль статевих гормонів у формуванні цих відмінностей яскраво проявляється за умов порушення їх нормального (відповідно онтогенетичного

періоду) вмісту [39]. За даними Б.Я. Рыжавського і соавт. [40] після уведення вагітним самкам на 19-й день вагітності похідних тестостерону виявлено низку відхилень у деяких показниках нащадків самок і самців. У самок спостерігалось підвищення суданофілії білої речовини півкуль мозочка, збільшення концентрації РНК у нейронах п'ятого шару тім'яної частки, тенденція до зростання маси яєчників, розмірів найбільш крупних фолікулів, активності 3 β -ол-стероїддегідрогенази у клітинах внутрішньої теки. У самців - достовірне зростання маси наднирників та 3 β -ол-стероїддегідрогенази в адренкортикоцитах пучкової зони.

Яскравим прикладом статевого диморфізму мозку є його нейрохімічний статус, який проявляється особливостями розподілу нейронів, що містять певні медіатори та нейропептиди, їх рецептори та ферменти обміну. Поруч із статевими стероїдами нейротрансмітери виконують роль індукторів формування статевих особливостей головного мозку [41, 42].

Детальний аналіз ролі моноамінергічних систем мозку в його андрогензалежній статевій диференціації проведено співробітниками відділу ендокринології репродукції та адаптації Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Корнісаренка АМН України, очолюваного членом-кореспондентом НАН і АМН України Олександром Григоровичем Резніковим [7, 44]. За даними авторів, статевий диморфізм вмісту катехоламінів у ранньому постнатальному періоді полягає у вищій концентрації норадреналіну (НА) в гіпоталамусі самців у порівнянні з самками. При фармакологічному зниженні вмісту НА в гіпоталамусі має місце демаскулінізація або фемінізація, а при підвищенні - маскулінізація чи дефемінізація мозку, що засвідчує провідну роль саме НА в андрогензалежній статевій диференціації мозку по чоловічому типу.

Менш однозначні дані літератури щодо ролі серотоніну (СТ) у процесах статевої диференціації мозку. Вищий вміст СТ в гіпоталамусі самок порівняно з самцями, виявлений на 12-й день постнатального онтогенезу, нівелювався неонатальною кастрацією самців чи андрогенізацією самок [7], що загалом свідчить про причетність медіатора до формування секс-диморфності мозку, однак первинність чи вторинність цих змін стосовно змін катехоламінів досі під сумнівом. Більш пізніми дослідженнями авторів показано, що незважаючи на відсутність статевих відмінностей вмісту СТ в преоптичній ділянці та медіобазальному гіпоталамусі 10-денних шурів, його метаболізм у преоптичній ділянці самців вищий, ніж

у самок [45, 46], що може відігравати певну роль у формуванні чоловічої статевої поведінки.

За іншими даними [47] серотонін відіграє важливу фізіологічну роль у регуляції люліберин-продукувальної системи мозку плодів шурів, залежну від статі. У контрольних плодів на 21-й день пренатального розвитку, незалежно від статі, вміст ЛГ-РГ в ростральній ділянці мозку був значно нижчим, ніж у септо-преоптичній ділянці. Уведення вагітним самкам з 11-го по 20-й дні вагітності інгібітору синтезу серотоніну пара-хлорфенілаланіну (ПХФ) приводило до зростання рівня ЛГ-РГ в ростральній ділянці та зниження - в септо-преоптичній, причому в самців ці зміни були більш вираженими. Одночасне уведення етан-1, 2-диметансульфонату, який викликає дегенерацію клітин Лейдіга, відміняло дію ПХФ на вміст ЛГ-РГ в даних ділянках мозку.

Подальші дослідження [48] показали, що СТ контролює проліферацію, диференціювання та міграцію клітин-попередників нейронів, які містять ГнРГ. Про це свідчить той факт, що після уведення вагітним самкам шурів ПХФ з 11-го дня вагітності однократно чи щоденно до 15, 17 і 20-го днів у плодів спостерігалось зниження вмісту СТ в носовій частині та передньому мозку на 50%-70% у всі терміни вагітності. У плодів контрольної групи рівень ГнРГ в гіпоталамусі був вищим, ніж у ростральних відділах переднього мозку, в той час, як у плодів, матері яких отримували ПХФ, мало місце обернене співвідношення, що свідчить про стимулювальний ефект СТ на міграцію ГнРГ-вмісних нейронів. Посилена міграція нейронів підтверджена імуногістохімічно.

Пренатальні порушення серотонінергічної функції мозку мають довготривалі прояви - деплеція СТ у вагітних самок впливає на поведінкові ноцицептивні реакції у потомства віком 90 діб. При цьому мають місце статеві відмінності [49].

Суттєвий організуючий вплив на мозок у період пренатального онтогенезу мають опіоїди. Уведення їх антагоністів та блокаторів порушує процес проліферації, дозрівання нейронів кори, гіпокампа, ріст дендритів та формування шипиків, функціонування ембріональних нейронів, фетальну пам'ять [50, 51].

Експресія мРНК опіатних рецепторів у мозку здійснюється за участі стероїдних гормонів [52, 53], що свідчить про їх роль у стероїдзалежній статевій диференціації мозку. Особливо вагомим аргументом на користь цього є те, що в шурів стероїдні гормони впродовж пренатального розвитку впливають на експресію мРНК проопіомеланокортину в нейронах аркуатного ядра, які

надсилають свої проекції до медіальної преоптичної ділянки [54], тобто, тих структур, які є секс-диморфними.

У одномісячних самців, що зазнали тривалої пренатальної експозиції морфіну, в окремих структурах мозку порушується експресія мРНК опіоїдних пептидів [50, 55], суттєво пригнічується тестікулярний стероїдогенез, відсутній сперматогенез, має місце зниження рівня ЛГ плазми крові [56].

Значну роль у механізмах становлення стероїдозалежної статевої диференціації мозку відіграє ГАМК [57, 58]. Експериментальні дослідження останніх років продемонстрували незаперечну роль ГАМК та її рецепторів у процесах маскулінізації мозку поруч із тестостероном/естрадіолом. У цьому процесі надзвичайно важливою є активація ГАМКА-рецепторів у гіпоталамусі новонароджених самців [58, 59]. Важливо те, що крім самої ГАМК, з ГАМКА-рецепторами мають здатність зв'язуватися нейростероїди, що утворюються в мозку з різних попередників, зокрема, з прогестерону [60]. Їх синтез здійснюється за участю фермента 5α -редуктази (1 ізоформа) з утворенням дегідропрогестерону, а потім - активного нейростероїду аллопрегненолону [58].

ГАМКА-рецептори беруть участь у процесах статевої диференціації мозку та розвитку окремих структур мозку. Уведення алопрегненолону щуренят у ранньому неонатальному періоді викликає інактивацію ГАМКА-рецепторів та значно зменшує розміри секс-диморфного ядра преоптичної ділянки гіпоталамуса самців [61]. Суперактивація ГАМКА-рецепторів спричиняє повільну смерть постнатальних гіпокампальних нейронів [62]. Роль ГАМК у формуванні статевого диморфізму головного мозку доведена в досліджах зі зменшенням активності інтрагіпоталамічної глутаматдекарбоксилази в новонароджених самців та андрогенізованих самок [63].

Роль холінергічних механізмів у статевої диференціації мозку не настільки суттєва, як моноамінів та ГАМК, але їх порушення може модифікувати цей процес [64].

Не вирішеним остаточно і надзвичайно важливим для розуміння механізмів формування статевого диморфізму мозку є питання взаємодії гормонів та нейротрансмітерів. О.Г.Резніковим постулюються принаймні три найважливіших механізми модуляції метаболізму НА статевими стероїдами: прямий вплив на рівні норадренергічних закінчень, вплив на метаболізм катехоламінів активних катехолестрогенів та через ефекти естрогенів на естрогенрецептивні клітини, які пресинаптично контактують із норадре-

нергічними терміналями аксонів [7, 44].

На підтвердження першої гіпотези показано наявність у стволі мозку популяції норадреналін-продукувальних нейронів, здатних диференційовано експресувати ядерні рецептори естрогенів і прогестинів. Вони проєктуються до ГнРГ-вмісних нейронів у ростральній преоптичній ділянці і, як вважають автори, відіграють важливу роль у регуляції статевими стероїдами їх транскрипційної, секреторної і електричної активності [65].

Щодо другого шляху, його вірогідність основана на наявності спільних шляхів метаболізму катехолестрогенів, які є похідними метаболітів естрогенів у ЦНС і катехоламінів, їх здатністю зв'язуватися з рецепторами естрогенів та потенціувати фізіологічні ефекти катехоламінів [1, 41].

Третій шлях передбачає непрямий вплив естрогенів на норадренергічні терміналі через інтернейрони. Роль цієї проміжної ланки можуть виконувати ГАМК-ергічні нейрони [66].

Дослідженнями О.Г.Резнікова, Н.Д.Носенко доведено наявність взаємозв'язків між КА та метаболітами естрогенів упродовж критичного періоду статевої диференціації мозку [7, 44]. Показано, що саме катехолестрогени опосередковують дію тестостерону на вміст норадреналіну в період пренатального онтогенезу, беручи участь у маскулінізації центрів регуляції репродукції. У свою чергу, норадреналін виконує роль основного нейрохімічного співучасника андрогензалежної статевої диференціації мозку.

У своєму огляді ми сконцентрували увагу на ролі статевих гормонів, як основних чинників формування статевого диморфізму ЦНС. Однак дослідження останніх років переконливо довели, що організуючий вплив на мозок упродовж критичного періоду його розвитку мають також кортикостероїди, інсулін, тиреоїдні та інші гормони.

Цілковито доведено, що глюкокортикоїдні гормони є одними з провідних чинників пренатального онтогенезу і поряд із статевими стероїдами беруть участь у програмуванні становлення нейроендокринної системи [39, 67]. У зв'язку із важливими ефектами цих гормонів у порушенні стрес-реактивності та пристосувальної поведінки при пренатальному стрес-синдромі на їх ролі ми детально зупинимося нижче при розгляді механізмів виникнення синдрому пренатального стресу.

Імпринтингові властивості інсуліну досліджено у нащадків самок з експериментальним гестаційним діабетом [68]. Порушення тесту толерантності до глюкози авторами виявлено лише в семимісячних самців. У мозку тварин обох ста-

тей дослідної групи активність синтази оксиду азоту та вміст нітритів перевищували показники в контрольних шурів, однак починаючи з 3-4-місячного віку кількісно ці зміни були суттєвішими в самців. За даними інших авторів [69] гестаційна інсулінова недостатність викликала інтолерантність до глюкози як у самок, так і в самців пубертатного віку, однак пренатальний стрес посилював ефекти гестаційної інсулінової недостатності лише в самців, що автор пояснює більш доскональними адаптаційними можливостями самок.

Застосування тиреоїдних гормонів у перинатальному періоді онтогенезу спричиняє морфологічні модифікації в системі гіпокампальних моховитих волокон, модулює септо-гіпокампаальну холінергічну систему, експресію нейротрофінів [70].

У самців і самок відрізняються межі критичного періоду статевої диференціації мозку - наприклад, якщо чутливість секс-диморфного ядра медіальної преоптичної ділянки до статевих стероїдів у самців обмежена 5-ю добою постнатального онтогенезу, то в самок окремі прояви маскулізації можна отримати впливом андрогенів до 10-ї доби [71].

Описано статевий диморфізм ефектів статевих гормонів на функціональний стан церебральних та коронарних судин [72], метаболічні зміни в міокарді при розвитку некротичного процесу [73].

Статеві стероїди можуть модулювати функціональний стан системи вторинних посередників у мозку. Додавання при культивуванні нейронів середнього мозку новонароджених мишей езогенного 17β -естрадіолу викликає швидке дозозалежне фосфорилювання Akt-кінази, яка бере участь у передачі сигналу фосфатидилінозитол-3-кінази [74].

Наявність структурно-функціональних ознак статевого диморфізму мозку та онтогенетичні особливості їх формування потребують вивчення наслідків порушення цих процесів та механізмів їх розвитку.

Література. 1. Резніков О.Г. Імпринтінгова модифікація гормональної відповіді гіпофізарно-адренокортикальної системи на норадренергічну та вазопресинергічну стимуляцію гіпоталамуса / О.Г.Резніков, П.В.Сініцин, Л.В.Тарасенко // *Фізіол. журн.* - 2006. - Т.52, №2. - С. 126-127. 2. Носенко Н.Д. Половая дифференциация мозга как проявление его пластичности / Н.Д.Носенко, А.Г.Резников // *Нейрофизиология.* - 2001. - Т.33, № 2. - С. 141-150. 3. Статевий диморфізм психофізіологічних показників у спортсменів високої кваліфікації / Г.В.Коробейніков, Л.Д.Коняєва, Г.В.Россоха [та ін.] // *Фізіол. журн.* - 2006. - Т.52, №4. - С. 64-68. 4. Зайченко І.Н. Гормони матери в формировании психофизиологического статуса потомства / И.Н.Зайченко, Н.Э.Ордян // *Психофизиологические основы социальной адаптации ребенка.* - СПб., 1999. - С.36-41. 5. Reznikov

A.G. Prenatal stress and glucocorticoid effects on the developing gender-related brain / A.G.Reznikov, N.D.Nosenko, L.V.Tarasenko // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* - 1999. - Vol. 69, №1-6. - P. 109-115. 6. Negri-Cesi P. Sexual differentiation of the brain: role of testosterone and its active metabolites / P.Negri-Cesi, A.Poletti, L.Martini // *J. Endocrinol. Invest.* - 2004. - Vol. 27. - P. 120-127. 7. Reznikov A.G. Hormone-transmitter imprinting in the neuroendocrine control of reproduction // *Physiol. General Biol. Rev.* - 1994. - Vol.7, part 4.-50 p. 8. Pinilla L. Role of estrogen in the control of sexual differentiation of the hypothalamus in the rat / L.Pinilla, M.Tena-Sempere, E.Aguilar // *New Frontiers in Neuroendocrinology.* Milano, 2003. - P. 15-17. 9. Bocklandt S. Sex differences in brain and behavior: hormones versus genes / S.Bocklandt, E.Vilain // *Adv. Genet.* - 2007. - Vol.59. - P. 245-266. 10. Implications of prenatal steroid perturbations for neurodevelopment, behavior, and autism / A.C.Gore, K.M.Martien, K.Gagnidze, D.Pfaff // *Endocr. Rev.* - 2014. - Vol.35, №6. - P. 961-991. 11. Резников А.Г. Образование эстрогенов в нейроэндокринных структурах мозга: физиологические и патофизиологические аспекты / А.Г.Резников, Л.В.Тарасенко // *Запорожский мед. журн.* - 2002. - № 3. - С.5-6. 12. Negri-Cesi P. Expression and activation of testosterone metabolizing enzymes in the rat brain: role in CNS sexual differentiation // *New Frontiers in Neuroendocrinology.* - Milano, 2003. - P.18-19. 13. Морфологічні та функціональні зміни нейроендокринної системи у пренатально стресованих шурів / О.Г.Резніков, Н.Д.Носенко, Л.В.Тарасенко [та ін.] // *Буковинський мед. вісник.* - 1998. - Т.2, №2. - С. 47-51. 14. Носенко Н.Д. Половая дифференциация мозга как проявление его пластичности / Н.Д.Носенко, А.Г.Резников // *Нейрофизиология.* - 2001. - Т.33, № 2. - С. 141-150. 15. Бабичев В.Н. Половая дифференцировка гипоталамуса // *Матер. Всерос. конф. междунар. уч. "Нейроэндокринология - 2003"*. - Санкт-Петербург, 2003. - С.85-86. 16. Goodwin S.F. Molecular neurogenetics of sexual differentiation and behaviour / S.F.Goodwin // *Curr. Opin. Neurobiol.* - 1999. - Vol. 9. - P. 759-765. 17. Genetic and epigenetic effects on sexual brain organization mediated by sex hormones / G.Dorner, F.Gotz, W.Rohde [et al.] // *Neuroendocrinol. Lett.* - 2001. - Vol.22, №3. - P. 403-409. 18. Influence of maternal grooming, sex and age on Fos immunoreactivity in the preoptic area of neonatal rats: implications for sexual differentiation / M.M.McCarthy, H.R.Besmer, S.C.Jacobs [et al.] // *Dev. Neurosci.* - 1997. - Vol.19, № 3-4. - P.488-496. 19. Sex differences in the shape of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area and suprachiasmatic nucleus of the rat: 3-D computer reconstructions and morphometrics / S.M.Robinson, T.O.Fox, P.Dikkes, R.A.Pearlstein // *Brain Res.* - 1996. - Vol. 717, №1-2. - P. 380-384. 20. Sexually dimorphic areas in the rat medial amygdala - resistance to the demasculinizing effect of prenatal stress / M.Kerchner, S.W.Malsbury, O.B.Ward, I.L.Ward // *Brain. Res.* - 1995. - Vol.672, №1-2. - P. 251-260. 21. Патофізіологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу / О.Г.Резніков, Н.Д.Носенко, Л.В.Тарасенко [та ін.] // *Ендокринолог.* - 1996. - Т.1, № 1. - С.14-21. 22. Мыслицкий В.Ф. Половая дифференциация некоторых структур лимбической системы головного мозга крыс в онтогенезе: Автореф. дис. ...д-ра биол. наук: 03.00.13. - М., 1990. - 32 с. 23. Акмаев И.Г., Каллимулина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. - М.:Наука, 1993. - 200с. 24. Estradiol masculinizes the posteromedial cortical nucleus of the amygdala in the rat / C.Vinader-Caerols, P.Collado, S.Segovia, A.Guillamon // *Brain Res. Bull.* - 2000. - Vol.53, № 2. - С. 269-273. 25. Androgen receptor immunoreactivity of male rat cervical motor neurons is increased by chronic pharmacologic testosterone treatment / C.E. Blanco, T. Davenport, S. Wachi, T. Goedken // *Acta Physiol. et Pharmacol.* - 2001. - Vol. 26, № 1-2. - P. 7-10. 26. Progesterone synthesis and myelin formation by Schwann cells / H.L. Koenig, M. Schumacher, B. Ferzaz [et al.] // *Science.* - 1995. - Vol. 268. - P. 1500-1503. 27. Matsumoto A. Molecular basis of neuronal plasticity to gonadal steroids / A.Matsumoto, Y.Arai, A.Urano // *Funct. Neurol.* - 1995. - №2. - P.59-76. 28. McEwen B.S. Gonadal and adrenal-steroids regulate neurochemical and structural plasticity of the hippocampus via cellular mechanisms involving NMDA receptors / B.S.McEwen // *Cell. Mol.* - 1996. - Vol. 16, №2. - P. 103-116. 29. Sexual differentiation of the vertebrate brain:

- principle and mechanisms / B.Cooke, C.D.Hegstrom, L.S.Vileneuve, S.M.Breedlove // *Front. Neuroendocrinol.* - 1998. - Vol.19, №3. - P.323-362. 30. Danzer S.C. Testosterone modulates the dendritic architecture of arcuate neuroendocrine neurons in adult male rats / S.C.Danzer, N.McMullen, N.E.Ranee // *Brain Res.* - 2001. - Vol. 890, № 1. - P. 78-85. 31. Glickman S.E. Sexual differentiation in three unconventional mammals: spotted hyenas, elephants and tammar wallabies / S.E.Glickman, R.V.Short, M.B.Renfrew // *Horm. Behav.* - 2005. - Vol.48, №4. - P.403-417. 32. Тарасенко Л.В. Влияние пренатального стресса на становление гонадотропной функции гипофиза у самцов крыс / Л.В.Тарасенко, П.В.Синицын, А.Г.Резников // *Физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* - 1996. - Т.82, № 4. - С. 39-45. 33. Preclinical models of sexual desire conceptual and behavioral analyses / A.Agmo, A.L.Tun, E.Ellingsen, H.Kaspersen // *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2004. - Vol.78, № 3. - P. 379-404. 34. Sexual behavior, neuroendocrine, and neurochemical aspects in male rats exposed prenatally to stress / D.C.Gerardin, O.C.Pereira, W.G.Kempinas. [et al.] // *Physiol.Behav.* - 2005. - Vol.84, №1. - P. 97-104. 35. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review / H.El Marroun, T.White, F.C.Verhulst, H.Tiemeier // *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.* - 2014. - Vol.23, №10. - P. 973-992. 36. Шинкарук О. Влияние полового диморфизма и физических нагрузок на проявления нейродинамических свойств у спортсменов высокого класса / О.Шинкарук, Е.Лысенко // *Наука в олимп. спорте.* - 2004. - №1. - С. 75-79. 37. The influence of maternal prenatal and early childhood nutrition and maternal prenatal stress on offspring immune system development and neurodevelopmental disorders / A.H. Marques, T.G. O'Connor, C. Roth [et al.] // *Front. Neurosci.* - 2013. - Vol.7. - P. 120. 38. Панин Л.Е. Роль аполипопротеина А-1 в реализации анаболического действия стероидных гормонов / Л.Е.Панин, О.Хошенко, И.Усыпин // *Пробл. эндокринолог.* - 2002. - Т.48, №6. - С. 45-48. 39. Половые особенности нейроэндокринных эффектов пренатального воздействия экзогенных глюкокортикоидов / А. Г. Резников, Н. Д. Носенко, Л. В. Тарасенко [и др.] // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* - 2006. - Т.92, №2. С. 145-151. 40. Влияние введения производных тестостерона беременным крысам на головной мозг их потомства (отдаленные последствия) / Б.Я.Рыжковский, В.Е.Васильева, И.Р.Еременко [и др.] // *Бюл. эксперим. биол. и мед.* - 2004. - Т. 137, №6. - С. 710-713. 41. Угрюмов М.В. Мозг в роли эндокринной железы во взрослом и развивающемся организме / М.В.Угрюмов // *Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова.* - 2004. - Т.90, №5. - С. 625-637. 42. Herlenius E. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development / E.Herlenius, H.Langercrantz // *Early Hum. Dev.* - 2001. - Vol.65. - P. 21-37. 43. Резников А.Г. Патогенетический базис профилактики синдрома пренатального стресса / А.Г. Резников // *Актуальные пробл. трансп. медицины.* - 2008. - №1(11). - P.16-21. 44. Reznikov A.G. Catecholamines in steroid-dependent brain development / A.G.Reznikov, N.D.Nosenko // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* - 1995. - Vol.53, №3. - P. 349-353. 45. Носенко Н. Д. Половой диморфизм моноаминергической системы мозга: эффекты пренатального стресса и неонатальной андрогенизации / Н.Д.Носенко // *Физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* - 1996. - Т. 82, №4. - С.46-53. 46. Носенко Н. Д. Влияние стресса материнского организма на оборот катехоламинов в мозгу детенышей крыс / Н.Д.Носенко // *Нейрофизиол.* - 1997. - Т.29, №2. - С.124-130. 47. Взаимосвязь регуляторных влияний серотонина и тестостерона на развитие лолиберинпродуцирующей системы мозга у крыс в пренатальном периоде развития / Е.И.Адамская, Т.А.Кузнецова, И.В.Шишкина [и др.] // *Онтогенез.* - 1998. - №1. - С.47-51. 48. Influence of serotonin on the development and migration of gonadotropin-releasing hormone neurones in rat fetuses / T.Pronina, M.Ugrumov, E.Adamskaya [et al.] // *J. Neuroendocrinol.* - 2003. - Vol.15, №6. - P. 549-558. 49. Буткевич И.П. Последствия пренатальной деплеции серотонина и стресса на болевую чувствительность у крыс / И.П.Буткевич, В.А.Михайленко, М.Н.Леонтьева // *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова.* - 2004. - Т.90, №10. - С. 1246-1254. 50. Viltart O. Impact of prenatal stress on neuroendocrine programming / O.Viltart, C.C. Vanbesien-Mailliot // *Sci. World J.* - 2007 - Vol.7. - P. 1493-537. 51. Loyd D.R. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia / D.R.Loyd, A.Z. Murphy // *Exp. Neurol.* - 2014. - Vol.259. - P. 57-63. 52. Loyd D.R. Sex Differences in Mu Opioid Receptor Expression in the Rat Midbrain Periaqueductal Gray are Essential for Eliciting Sex Differences in Morphine Analgesia / D.R.Loyd, X.Wang, A.Z.Murphy // *J. Neurosci.* - 2008 - Vol.28, №52. - P. 14007. 53. Priest C.A. Estrogen regulates prepro-enkephalin-A messenger-RNA levels in the rat ventromedial nucleus - temporal and cellular aspects / C.A.Priest, C.B.Eckersell, P.Micevych // *Mol. Brain. Res.* - 1995. - Vol.28, №2. - P.251-262. 54. Loyd D.R. Sex differences in the anatomical and functional organization of the periaqueductal gray-rostral ventromedial medullary pathway in the rat: a potential circuit mediating the sexually dimorphic actions of morphine / D.R.Loyd, A.Z.Murphy // *J. Comp. Neurol.* - 2006. - Vol.496, №5. - P. 723-738. 55. Morphine induced reproductive changes in female rats and their male offspring / A.Siddiqui, S.Haq, S.S.haharyar, S.G.Haider // *Reprod.Toxicol.* - 1995. - Vol.9, №2. - P. 143-151. 56. Tempel A. Prenatal morphine exposure differentially alters expression of opioid-peptides in striatum of newborns / A.Tempel, J.Yang, R.Basheer // *Mol.Brain.Res.* - 1995. - Vol.33, №2. - P. 227-232. 57. McCarthy M.M. Getting excited about GABA and sex differences in the brain / M.M.McCarthy, A.P.Auger, T.S.Perrot-Sinal // *Trends Neurosci.* - 2002. - Vol.25, Iss.6. - P. 307-312. 58. Auger A.P. Excitatory versus inhibitory GABA as a divergence point in steroid-mediated sexual differentiation of the brain / A.P.Auger, T.S.Perrot-Sinal, M.M.McCarthy // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* - 2001. - Vol.98, №14. - P. 8059-8064. 59. Lonsiein J. S. Effects of neonatal RU486 on adult sexual, parental, and fearful behaviors in rats / J.S.Lonsiein, P.S.Quadros, C.K.Wagner // *Behav. Neurosci.* - 2001. - Vol.115, №1. - P. 58-71. 60. Mellon S.H. Biosynthesis and action of neurosteroids / S.H.Mellon, L.D.Griffin, N.A.Compagnone // *Brain Res. Brain Rev.* - 2001. - Vol.37, №1. - P. 3-12. 61. Perinatal neurosteroids levels influence GABAergic interneuron localization in adult rat prefrontal cortex / A.C.Grobin, E.J.Heenan, J.A. Lieberman, A.L.Morrow // *J. Neurosci.* - 2003. - Vol.23, №5. - P.1832-1839. 62. Slow death of postnatal hippocampal neurons by GABA receptor overactivation / W.Xu, R.Cormier, R.Fu [et al.] // *J. Neurosci.* - 2000. - Vol.20, №9. - P. 3147-3156. 63. Davis A.M. Decreasing GAD neonatally attenuates steroid-induced sexual differentiation of the rat brain / A.M.Davis, D.R.Grattan, M.M.McCarthy // *Behav. Neurosci.* - 2000. - Vol.114, №7. - P. 923-933. 64. Mizuno T. Medial septal injection of naloxone elevates acetylcholine-release in the hippocampus and induces behavioral seizures in rats / T.Mizuno, F.Kimura // *Brain Res.* - 1996. - Vol.713, №1-2. - P.1-7. 65. Bicknell R.J. Signals to GnRH neurons / R.J.Bicknell // *J. Reprod. Fert. Abstr. Ser.* - 1999. - №24. - P.2. 66. Frequency-Dependent Recruitment of Fast Amino Acid and Slow Neuropeptide Neurotransmitter Release Controls Gonadotropin-Releasing Hormone Neuron Excitability / X.Liu, R.Porteous, X.d'Anglemont de Tassigny [et al.] // *J. Neurosci.* - 2011. - Vol.31, №7. - P. 2421-2430. 67. Носенко Н.Д. Роль гормональных факторов пренатальной модификации полового диморфизма стрессорной реактивности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у крыс / Н.Д.Носенко // *Физиол. журн.* - 2006. - Т.52, №2. - С. 125-126. 68. Колесник Ю.М. Роль гестационного диабета у крыс линии Вистар в метаболических нарушениях у потомства / Ю.М.Колесник, О.В.Ганчева, А.М.Камышный // *Запорожский мед. журн.* - 2005. - №3. - С.107. 69. Флёров М.А. Влияние пренатального стресса на перекисное окисление липидов в различных отделах головного мозга взрослых крыс / М.А.Флёров, И.А.Герасимова // *Матер. Всерос. конф. с междунар. участием "Нейроэндокринология - 2003.* - Санкт-Петербург, 2000 - С. 159-161. 70. McCarthy M.M. Reframing sexual differentiation of the brain / M.M.McCarthy, A.P. Arnold // *Nat. Neurosci.* - 2011. - Vol.14, №6. - P.677-683. 71. Diaz R. Duration of the androgen-sensitive postnatal period for differentiation of sexual behavior and luteinizing hormone release in male and female rats / R.Diaz, R.Rhees, D.Fleming // *Fed. Abstr.* - 1989. - Vol.3. - P. 3727. 72. Sexual dimorphism of steroid hormone receptor messenger ribonucleic acid expression and hormonal regulation in rat vascular tissue / R. Knauth, P. Diel, C. Hegele-Hartung [et al.] // *Endocrinology.* - 1996. - №8. - P.3220-3227. 73. Хара М.Р. Стареви відмінності метаболічних змін в міокарді при розвитку некротичного процесу на тлі мелатоніну / М.Р. Хара, О.В. Шкумбатюк // *Актуальные пробл. транспортной мед.* -

2014. - № 2, Т. 2 (36-II). - С. 47-52. 74. Ivanova T., Mendez P., Garcia-Segura L.M. Rapid stimulation of the PI3-kinase. Akt signalling pathway in developing midbrain neurones by oestrogen / T.Ivanova, P.Mendez, L.M.Garcia-Segura // Neuroendocrinol.- 2002.- Vol.14, № 1.- P. 73-79.

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О
ФОРМИРОВАНИИ ПОЛОВОГО ДИМОРФИЗМА
МОЗГА И МЕХАНИЗМОВ ЕГО НАРУШЕНИЯ**

А.В.Ткачук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий

Резюме. В статье представлен анализ современных данных о формировании полового диморфизма головного мозга и механизмов его нарушения.

Ключові слова: головной мозг, половой диморфизм.

**UP TO DATE VIEWS TO BRAIN SEXUAL
DIMORPHISM FORMATION AND MECHANISMS OF
ITS ABNORMALITY**

A.V. Tkachuk, S.S. Tkachuk, V.F. Myslytskyi

Abstract. The analyzes of current data concerning to brain sexual dimorphism formation and mechanisms of its disorders are presenting in the article.

Key words: brain, sexual dimorphism.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivtsi**

Clin. and experim. pathol.- 2015.- Vol.14, №2 (52).-P.248-253.

Надійшла до редакції 17.04.2015

Рецензент – проф. І.І.Заморський

© О.В.Ткачук, С.С.Ткачук, В.Ф.Мыслицкий, 2015