

# РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РАННИЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА: ПОСЛЕДСТВИЯ НЕКОТОРЫХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

Б. Я. РЫЖАВСКИЙ

Дальневосточный государственный медицинский университет

## DEVELOPMENT OF BRAIN IN EARLY ONTOGENETIC PERIOD: THE CONSEQUENCES OF SOME INFLUENCES

B. Ya. RYZHAVSKII

*Several environmental factors effecting brain development during embryonal ontogenesis period are presented. Early stages of the development of this organ are very important for its future development.*

*Приведены данные о некоторых факторах внешней среды, действующих во время эмбрионального периода онтогенеза на развитие головного мозга. Показана особая значимость ранних этапов развития этого органа для его состояния в последующем.*

### ВВЕДЕНИЕ

Эмбриональный и ранний постэмбриональный периоды онтогенеза играют исключительно важную роль в развитии головного мозга. Развитие и свойства этого органа определяются прежде всего генетическими факторами. Генетические исследования выявили гены, мутации которых вызывают изменения важных поведенческих реакций, установили, что способности к обучению у млекопитающих определяются не одним, а многими генами [1, 2]. Эти факты твердо установлены, в то же время расшифровка конкретных механизмов, которыми генотип высших животных, в том числе человека, регулирует развитие, определяет свойства мозга, особенности его интеллекта и психики, потребует еще много усилий исследователей.

Рассмотрение имеющихся данных по этим проблемам не являлось задачей настоящей статьи. Отметим лишь, что определены принципы генетического контроля важнейших элементарных процессов, из которых слагается формирование мозга в эмбриональном периоде. К таким процессам относятся: 1) дифференцировка части клеток эктодермы в нейроэктодерму, 2) размножение клеток нейроэктодермы и их дифференцировка в нейробласти (предшественники нервных клеток – нейронов) и глиобласти (предшественники вспомогательных клеток мозга – глиоцитов), 3) миграция их в зоны окончательного нахождения, 4) образование из этих клеток различных типов нейронов и глиальных клеток, 5) установление синаптических связей между нейронами, 6) запрограммированная гибель части клеток. Различное соотношение указанных процессов определяет массу мозга и его частей, количество и характер связей между нейронами, соотношения между нейронами и глиальными клетками, отдельными типами нейронов, функциональные особенности органа.

Нормальное развитие мозга может нарушаться под влиянием многих факторов. Это определяется как

## БИОЛОГИЯ

высокой чувствительностью мозга в критические периоды развития, так и необратимостью некоторых из последствий таких воздействий. Последнее зависит от многих причин. Первая состоит в том, что зрелые нервные клетки (нейроны) не обладают способностью к делению. В связи с этим любые факторы, которые приводят к уменьшению их численности к моменту рождения, делают головной мозг необратимо "малонейронным". Причиной этого может быть уменьшение интенсивности деления нейробластов или увеличение числа погибающих нейробластов и нейронов. При этом автоматически отклоняется от нормального процесс формирования связей между нейронами – образование синапсов, меняется пространственная организация межнейронных взаимодействий. Кроме того, некоторые свойства нейронов, определяющие их функциональные особенности после рождения (например, наличие тех или иных рецепторов), также могут необратимо программироваться в эмбриогенезе.

Установлено также, что некоторые вещества (алкоголь, наркотики, никотин), действуя на нейроны в эмбриональном периоде, приводят к формированию в этих клетках стойких изменений, сохраняющихся и после рождения. Кроме того, показано, что патологические агенты, действующие на головной мозг эмбриона, влияют не только на нейроны, но вызывают также стойкие изменения и во вспомогательных клетках – глиоцитах, а также в кровеносных сосудах. Наиболее тяжелые и грубые изменения головного мозга человека возникают при действии различных повреждающих агентов на 3–4-й неделях эмбриогенеза. Значимость поражения мозга в эмбриогенезе усиливается в связи с тем, что его развитие идет особенно интенсивно именно в данный период онтогенеза. Отражением этого является высокая относительная масса органа у эмбрионов и новорожденных. Так, у новорожденных детей масса мозга составляет около 10% от массы тела, у взрослого – менее 2%, у крыс – соответственно 4 и 0,9%. Необходимо отметить, что в эмбриональном периоде головной мозг не только готовится к функционированию после рождения, но и участвует в регуляции развития эндокринных желез, реагирует на тактильные, звуковые, вкусовые раздражители, в это время им осуществляется формирование рефлекторных реакций.

Высокий динамизм развития мозга присущ и ранним этапам постэмбрионального периода онтогенеза. Если его масса у новорожденных детей около 350–380 г, то к 12 месяцам она приближается к 1 кг, а к 5–7 годам – к величинам, характерным для взрослого, которые составляют в среднем 1375 г у мужчин, 1275 г у женщин. Еще более впечатляют темпы роста мозга лабораторных животных. Так, у новорожденных крыс его масса составляет около 200 мг, у одномесечных – 1300–1400 мг,

у взрослых – 1600–2000 мг в зависимости от возраста, массы тела, линии (рис. 1, 2).

Эти данные иллюстрируют значимость и масштаб процессов, проходящих в указанные периоды онтогенеза, в определении состояния головного мозга в последующем. Они делают понятными возможные последствия действия различных патогенных факторов в эмбриональном периоде и на ранних этапах постэмбрионального развития на функционирование головного мозга в течение следующих периодов жизни. Их крайним выражением могут быть дефекты развития органа, несовместимые с жизнью или ведущие к резкому снижению интеллектуальных способностей и инвалидности. Несравненно чаще встречаются так называемые минимальные мозговые дисфункции, наблюдаемые в

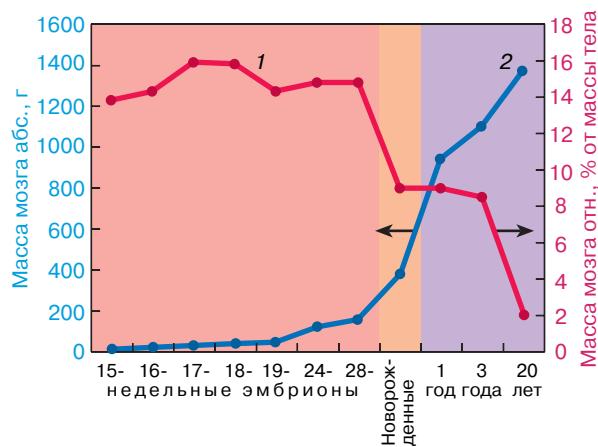


Рис. 1. Изменение массы головного мозга в онтогенезе человека: 1 – масса мозга человека абсолютная, 2 – масса мозга человека относительная.

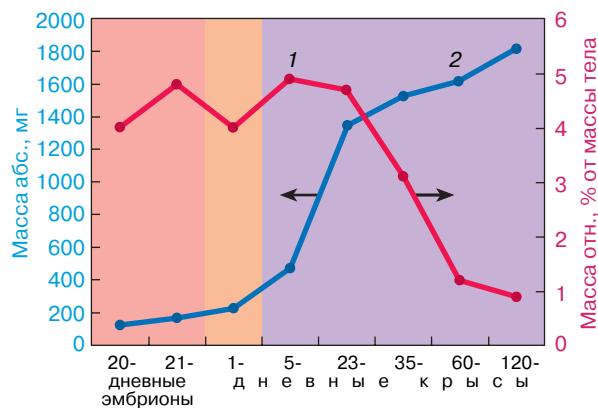


Рис. 2. Изменение массы головного мозга в онтогенезе крыс: 1 – масса мозга крыс абсолютная, 2 – масса мозга крыс относительная.

последующем у 10–20% детей и являющиеся одной из причин асоциального поведения, а также психических расстройств. Изучение факторов, вызывающих подобные последствия, привело к представлению о “поведенческих тератогенах” (тератогены – агенты, вызывающие уродства). В настоящее время считается установленным, что многие случаи психических расстройств, асоциального поведения, снижения интеллектуальных способностей обусловлены дефектами развития головного мозга до рождения.

## НЕКОТОРЫЕ КРИТЕРИИ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Оценка состояния головного мозга прижизненно может осуществляться при помощи наборов различных тестов, характеризующих интеллект, особенности психики, способность к обучению, память, по виду энцефалограмм, биоэлектрической активности нейронов. После смерти человека или экспериментальных животных исследуют особенности химического состава органа и различных его отделов, изучают макро- и микроскопические особенности его строения. Однако, несмотря на широкий спектр методов, соотношения функциональных свойств мозга с его морфологическими и биохимическими характеристиками часто не до конца понятны.

Так, в частности, дело обстоит с таким показателем, как масса. У человека абсолютная масса головного мозга меньше, чем у слона, кита, хотя относительная значительно выше, чем у этих животных. По данным И.Н. Боголеповой, масса мозга выдающихся людей, представителей различных интеллектуальных профессий, варьировала от 1135 до 1700 г. В связи с этим автор не считает указанный показатель определяющим уровень интеллекта. Эта точка зрения достаточно распространена. Она имеет серьезные обоснования. Так, в общей массе мозга находится масса многих типов взаимодействующих нейронов, глиоцитов (их число во много раз больше числа нейронов) и некоторых других клеток, причем каждая их разновидность обладает специфическими функциями. Поэтому всегда возникает вопрос, различиями массы (и количества) каких клеток обусловлены различия массы всего органа. При олигофрении (врожденном слабоумии) часто отмечается значительное снижение массы мозга. У разных линий крыс имеются различия, не определяемые разницей массы тела, при этом животные с большей массой мозга обладают лучшими способностями к обучению. Посредством селекции мышей на сублинии с “большим” и “малым” мозгом установлено, что у первых суммарная масса коры мозга больше, имеются отличия ее микроскопической организации, мыши быстрее достигают критерия обученности и успешнее обучаются в даль-

нейшем. Изложенное выше определяет набор критериев, часто используемых для суждения о развитии головного мозга, в том числе в ранние периоды онтогенеза.

## ВОЗДЕЙСТВИЯ, ОКАЗЫВАЮЩИЕ ВЫРАЖЕННОЕ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА В РАННИЕ ПЕРИОДЫ ОНТОГЕНЕЗА

Факторы, приводящие к уменьшеннной массе тела, вызывают уменьшение массы головного мозга. Указанная закономерность (положительная корреляционная связь массы тела и мозга у новорожденных) проявляется как у человека, так и у экспериментальных животных. Маловесность при рождении – явление нередкое, особенно в странах с низким уровнем жизни. Но и развитые страны не избавлены от этого. Так, в США ежегодно рождаются более 35 тыс. младенцев с массой тела менее 1 кг. Дети, родившиеся с очень низкой массой тела (1500 г и менее), в последующем часто отстают не только в физическом, но и в интеллектуальном развитии. Этим подтверждается важный факт, свидетельствующий о том, что уменьшенная масса мозга у таких детей отражает не только его недостаточное развитие к моменту рождения, но нередко также и сниженные потенции к развитию в последующем.

Частыми причинами низкой массы тела при рождении являются качественная и количественная неполнота питления матери во время беременности, многоплодная беременность, различные болезни матери, нарушающие развитие плаценты, снижающие ее транспортные функции. Во всех ситуациях плод испытывает дефицит питательных веществ, который может снижать интенсивность синтетических процессов в нейронах, скорость роста их отростков. Роль уменьшения поступления питательных веществ в уменьшении массы тела и мозга плода ярко проявляется при изучении новорожденных многоплодных животных: в пометах крыс, состоящих из 12–15 особей, масса тела и мозга обычно существенно ниже, чем в пометах, содержащих 4–5 крысят. К снижению массы тела плода могут вести также воздействия радиации, алкоголя, наркотиков, лекарственных препаратов, вирусов и бактерий. Эти агенты могут приводить к поражению плаценты, уменьшать ее способность доставки необходимых компонентов от матери к плоду и удаления шлаковых продуктов последнего, то есть эффект их воздействий также может реализовываться через уменьшение количества поступающих питательных веществ. Кроме того, перечисленные факторы обладают способностью и прямо повреждать клетки развивающегося мозга. Уменьшение массы мозга при уменьшении массы тела может происходить и в связи с тем, что ткани, иннервируемые определенными нейронами (то есть их

# БИОЛОГИЯ

ткани-мишени), вырабатывают вещества (факторы роста), предотвращающие гибель данных нейронов и стимулирующие рост их отростков в эмбриональном периоде онтогенеза.

Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие, что уменьшение массы тканей-мишени является фактором, приводящим к уменьшению количества таких веществ и как следствие – к усиленной гибели соответствующих нейронов. Можно предполагать, что аналогичные процессы являются одним из механизмов, имеющихся у маловесных новорожденных и приводящих к снижению массы их мозга и его “малонейронности”. Подтверждают возможность такого механизма и факты, полученные при обследовании новорожденных детей с патологическими изменениями головного мозга: у них нередко выявляются высокие концентрации антител к факторам роста мозга, что нарушает их действие на формирование органа. Кроме того, необходимо учитывать, что беременность, завершающаяся рождением маловесных плодов, как правило, сопровождается отклонениями от нормы уровня различных гормонов и их соотношений у матери, изменениями строения и функций эндокринных

желез плода, что также оказывает воздействие на рост и развитие мозга (рис. 3).

## Изменения уровня гормонов

**Общие положения.** Гормоны, циркулирующие в крови плода, синтезируются плацентой, эндокринными железами матери и его собственными железами. У эмбриона человека они обнаруживают способность к секреции уже с 6–8-й недели. Развитие и функционирование разных желез уже в эмбриогенезе в большей или меньшей степени регулируются нейросекреторными клетками одного из отделов мозга – гипоталамуса. Известно, что гормональные воздействия могут оказывать программирующее, необратимо изменяющее фенотип и/или функциональную активность клеток влияние и регуляторное, обратимо изменяющее клеточные функции [3].

Изменения концентрации гормонов в крови матери могут разными путями влиять на формирующийся мозг плода. Во-первых, часть гормонов, в частности стероидные, продуцируемые корой надпочечников, яичниками, проходит через плаценту в кровь плода, где они могут прямо воздействовать на нейробласты,

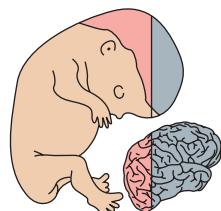


Рис. 3

## БИОЛОГИЯ

нейроны и другие клетки мозга. Во-вторых, гормоны гипофиза, яичников, надпочечников и других желез матери влияют на развитие плаценты, состояние которой, в свою очередь, определяет эффективность транспорта различных компонентов от матери к плоду и в обратном направлении. Кроме того, изменения эндокринных функций плаценты, вырабатывающей большое число различных гормонов, поступающих как к матери, так и к плоду, также могут оказывать воздействие на формирование мозга.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что изменения содержания гормонов в крови матери и плода могут влиять на развитие его мозга и опосредованно, в частности воздействуя на концентрацию в крови таких важных для этого процесса веществ, как глюкоза, аминокислоты, разные классы липидов и т.д. Установлено также, что состояние эндокринных желез матери отражается на их состоянии у плода. Так, при снижении функции (или удалении) надпочечников у матери надпочечники плода, стремясь компенсировать дефицит соответствующих гормонов, находятся в состоянии гиперфункции. Подобные ситуации наблюдаются и в отношении других одноименных желез матери и плода. Следствием этих процессов является то, что после рождения характер развития соответствующих желез, их функциональная активность, реакция на стимулирующие воздействия отличаются от контрольных. Особый интерес представляет тот факт, что показатели высшей нервной деятельности у животных с измененными вследствие указанных выше причин эндокринными железами также нередко отличны от имеющихся у контрольных животных.

Концентрация различных гормонов при беременности имеет высокую степень вариабельности и зависит от множества факторов. Болезни эндокринной системы женщины (диабет, базедова болезнь, микседема и многие другие) при беременности часто приводят к гибели плода, дефектам развития его органов, в том числе головного мозга. Многие болезни, осложняющие течение беременности, включают в себя как один из компонентов различные отклонения концентрации в крови многих гормонов, в частности секрецируемых гипофизом, яичниками, надпочечниками, плацентой. При этом обнаруживаются также структурно-функциональные изменения и эндокринных желез плода. К отклонениям эндокринного статуса матери и плода нередко приводят различные стрессовые воздействия, введение лекарственных препаратов, иногда гормональных. Дефицит иода в пищевых продуктах и воде может привести к снижению функции щитовидной железы. Значительное уменьшение концентрации ее гормонов в крови плода и ребенка в первые месяцы жизни приводит к нарушениям созревания нейронов и

нейроглиоцитов в разных отделах головного мозга, его коре и в тяжелых случаях ведет к кретинизму, то есть резкому нарушению физического и умственного развития. Таким образом, существует много факторов, которые как в норме, так и при патологии способны менять концентрацию гормонов в крови беременной, плода, что может влиять на развитие его головного мозга. Рассмотрим подробнее некоторые примеры.

**Половые гормоны.** Отражением роли генетического компонента в определении свойств головного мозга служат половые различия этого органа. У млекопитающих, включая человека, у представителей мужского пола большая масса мозга. Динамика его роста имеет половые различия: и у человека, и у крыс мозг у особей женского пола растет более быстрыми темпами, но продолжительность роста меньше, чем у особей мужского пола. В то же время формирование морфологических и функциональных различий мозга, определяемых половой принадлежностью, зависит от гормонов. Это положение нашло яркие подтверждения при изучении половой дифференцировки головного мозга.

Как у человека, так и у других млекопитающих мозг плодов с мужским и женским генотипом до определенного периода не имеет половых различий. Мужские половые гормоны человека секретируются семенниками плода начиная с 8–9 недель эмбрионального периода, при этом в крови плодов концентрация основного мужского полового гормона – тестостерона достигает величин, наблюдающихся у взрослых мужчин. Гормон действует на различные органы плода, его головной мозг, в частности на центры гипоталамуса (отдел мозга, играющий важнейшую роль в регуляции функционирования половой системы у взрослых), которые определяют выработку гонадотропинов (гормонов гипофиза, регулирующих функции половых желез – семенников или яичников). Эти образования включают: 1) циклический центр, локализованный в преоптическом ядре (ядрами называют скопления нейронов в глубине мозга со сходными строением и функциями), ответственный за циклическость функционирования половой системы, и 2) тонический центр, обусловливающий постоянную выработку гонадотропинов. Циклические центры функционируют только у особей женского пола в репродуктивном периоде их жизни, регулируя изменения в течение половых (у женщин их чаще называют менструальными) циклов, тогда как тонические – у особей обоего пола. Андрогены, действуя на мозг, необратимо выключают циклические центры. Проникая в нейроны преоптического ядра, тестостерон приводит к выключению в них генов, определяющих синтез рецепторов к женским половым гормонам, делает нечувствительными к ним. Одновременно происходит необратимая стимуляция центров мужского поведения

## БИОЛОГИЯ

и торможение центров женского поведения. У плодов женского пола ввиду отсутствия высоких концентраций мужских половых гормонов в крови указанные процессы не происходят.

В результате во многих отделах головного мозга у особей разного пола возникает значительное число морфологических и функциональных различий. Одно из ядер гипоталамуса, где половые различия особенно выражены, получило название ядра полового диморфизма. У мужчин и животных мужского пола оно имеет большие размеры и состоит из большего числа клеток, чем у женщин и животных женского пола. Предполагают, что оно участвует в контроле полового поведения, половых циклов, материнского поведения. Таким образом, женский фенотип развития мозга определен генотипом и не нуждается в дополнительной гормональной настройке, тогда как мужской требует для реализации генотипа воздействия в критический период влияния мужских половых гормонов — андрогенов. Последние осуществляют нормальную настройку мозга обладателей мужского генотипа по мужскому типу, но нарушают нормальный тип развития мозга особей с генетическим женским полом.

Таким образом, имеющаяся информация может объяснять причины и механизмы нарушений половой дифференцировки мозга и позволяет разрабатывать меры их профилактики. Приведенные факты, кроме того, косвенно отражают реальную возможность гормонов (не только половых) при действии в критические периоды развития мозга программировать особенности поведения и психики, более “мелкие”, чем те, которые отличают их мужской и женский варианты.

**Глюкокортикоидные гормоны.** Эти гормоны вырабатываются корковым веществом надпочечников, являются регуляторами многих метаболических процессов, они необходимы для адаптации к самым разным стрессовым ситуациям, при которых их продукция значительно возрастает. Влияние этих гормонов на сформированный мозг хорошо известно. При болезни Иценко—Кушинга, характеризующейся значительным усилением их продукции, так же как и при болезни Адиссона, при которой происходит резкое снижение содержания глюкокортикоидов, наблюдаются выраженные отклонения психики. Линия мышей, отличающаяся повышенным уровнем глюкокортикоидов, проявляет повышенную тревожность. Удаление у 11-дневных крыс надпочечников ведет к более интенсивному росту головного мозга, увеличению синтеза ДНК в клетках различных его отделов. Введение прооперированного животным глюкокортикоидных гормонов предотвращает эффект операции. Эти опыты позволяют предполагать, что глюкокортикоиды в указанном возрасте тормозят рост мозга. В то же время через 3–4 месяца

после удаления надпочечников у взрослых крыс отмечается массивная гибель нейронов в одном из отделов мозга — гиппокампе. Введение таким животным глюкокортикоидов предотвращает последствия операции.

Приведенные факты говорят о том, что эти гормоны могут существенно влиять на важные параметры, характеризующие состояние мозга. В то же время известно, что надпочечники не только беременной, но и плодов человека и экспериментальных животных реагируют на стрессовые воздействия увеличением продукции глюкокортикоидов. В связи с этим возникает вопрос: отразится ли это на развитии мозга плода? Многочисленные исследования дали утвердительный ответ. Установлено, что повышенная активность надпочечников беременных крыс ведет к изменениям эмоциональной сферы, реактивности, полового и материнского поведения у потомства. Уровень глюкокортикоидного гормона (кортикостерона) в обычных условиях у них выше, а при стрессе ниже, чем в контроле. То есть стрессовые воздействия в эмбриогенезе, увеличивая выработку глюкокортикоидов, программируют развитие особенностей реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечочной системы в последующие периоды онтогенеза: повышенный уровень базальной секреции и сниженный ответ на стресс.

Таким образом, глюкокортикоиды могут оказывать влияние на развитие мозга, действуя на формирование системы гипоталамус—гипофиз—надпочечники, регулирующей реакцию на действие стрессовых агентов, некоторые поведенческие реакции, особенности психики. Механизмы указанных программирующих эффектов глюкокортикоидов связывают с действием на гены, регулирующие синтез рецепторов к этим гормонам в нейронах, а также на концентрацию некоторых медиаторов, в частности норадреналина, дофамина, ацетилхолина в разных отделах мозга. Таким образом, действие в эмбриональном и раннем постэмбриональном периодах стресса или гормонов, продукция которых при стрессе возрастает, оказывает долгосрочное влияние на показатели, определяющие межнейрональные взаимоотношения, меняет концентрацию веществ, участвующих в регуляции поведения, реакции на стрессовые воздействия. Эти факты делают необходимой особую осторожность при назначениях беременным и новорожденным препаратов глюкокортикоидных гормонов или тех, которые существенно меняют их выработку в организме.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Генетическая компонента как фактор, определяющий свойства головного мозга, является прочно установленным научным фактом. В то же время реализация генетической программы осуществляется во взаимодействии

## БИОЛОГИЯ

со средовыми факторами. Действие некоторых из них, влияющих на мозг в ранние периоды онтогенеза, рассмотрено в статье. Факторы, вызывающие тяжелые повреждения головного мозга, хорошо известны врачам-акушерам и неонатологам (специалистам, лечащим новорожденных), которые занимаются профилактикой нарушений развития мозга и лечением имеющихся дефектов. Гораздо меньше информации о факторах, оказывающих то или иное влияние на формирующийся мозг, но не ведущих к грубой патологии, хотя и меняющих его свойства, что проявляется в разные возрастные периоды, в том числе у взрослых. Доказательства этого приведены в большом числе научных работ, выполненных преимущественно на экспериментальных животных. Полученные в них факты представляют значительный интерес, хотя и не дают исчерпывающий ответ на вопрос о том, в какой мере выявленные в экспериментах на животных закономерности можно экстраполировать на развитие мозга человека. Тем не менее успехи исследований, внедрение рекомендаций ученых в практическую медицину будут способствовать повышению уровня психического здоровья и интеллектуального потенциала общества.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Корочкин Л.И. Гены и поведение // Соросовский Образовательный Журнал. 1997. № 1. С. 15–21.
2. Жимулов И.Ф. Генетическая детерминированность поведения дрозофилы и человека // Там же. 1997. № 1. С. 22–25.
3. Розен В.Б. Основы эндокринологии. М.: Изд-во МГУ, 1994. 383 с.

*Рецензенты статьи* В.С. Репин, Л.И. Корочкин

\* \* \*

Борис Яковлевич Рыжавский, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой гистологии с цитологией и эмбриологией Дальневосточного государственного медицинского университета, главный научный сотрудник Института охраны материнства и детства СО РАМН (Хабаровск), член Нью-Йоркской академии наук. Область научных интересов – морфология эндокринной системы, роль эндокринных факторов в регуляции развития головного мозга, возрастная морфология, морфологические аспекты адаптации. Автор свыше 120 научных работ, пяти монографий и пяти изобретений.