

УДК 612.82-092.9

Б.Я. Рыжавский

ОПЕРЕЖАЮЩЕЕ РАЗВИТИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА: СПОСОБСТВУЮЩИЕ ФАКТОРЫ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-30-53-11, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Описаны средовые факторы, обуславливающие ускоренные темпы развития головного мозга в пренатальном, неонатальном, молочном, препубертатном и пубертатном периодах онтогенеза. Головной мозг при этом имеет отличия от мозга животных из контрольных групп, проявляющиеся на органном, суборганном, клеточном и молекулярном уровнях. Характер и выраженность этих отличий зависят от периода онтогенеза, а также от отдела мозга. К числу факторов, влияющих на темпы развития мозга подопытных лабораторных животных, относятся возраст матери, величина пометов. Экспериментальные воздействия, приводящие к уменьшению численности пометов в пре- и постнатальном онтогенезе, а также изменениям эндокринного статуса беременных самок, могут обуславливать опережающие темпы развития мозга их потомства. Полученные результаты говорят о том, что высокие темпы развития мозга, имеющиеся в пренатальном, неонатальном, молочном, препубертатном периодах в «обычных» условиях, не являются предельными и что они могут быть увеличены, в том числе, описанными способами.

Ключевые слова: мозг, опережающее развитие, морфология.

B.Ya. Rizhavskii

ADVANCED BRAIN DEVELOPMENT: CONTRIBUTING FACTORS AND EXPERIMENTAL MODELS

Far Eastern State Medical university, Khabarovsk

Summary

Environmental factors that cause accelerated rates of brain development in prenatal, neonatal, lactic, prepubescent and pubertal periods of ontogenesis are described. The brain in this case has differences from the brains of animals from control groups, manifested at the organ, sub-organ, cellular and molecular levels. The nature and severity of these differences depend on the period of ontogenesis as well as on the brain region. Among the factors that affect the rate of brain development of experimental laboratory animals are the age of the mother, the size of litters. Experimental effects that lead to a decrease in the number of litters in pre-and postnatal ontogeny, as well as changes in the endocrine status of pregnant females, may cause faster rates of brain development of their offspring. The results show that the high rates of brain development that are present in the prenatal, neonatal, lactic, and prepubescent periods under «normal» conditions are not limiting and that they can also be increased by the described means.

Key words: brain, advanced development, morphology.

Свойства головного мозга (ГМ) и его развитие зависят как от средовых, так и от генетических факторов [4, 5, 7, 10, 11, 29]. Считается, что у человека вклад генетических факторов в уровень когнитивных способностей составляет 40-80 % [5]. При этом органогенез ГМ включен в онтогенетическое развитие

организма, в процессе которого может наблюдаться соответствие его биологического возраста календарному; вместе с тем его темпы могут быть ускоренными или замедленными, проявляясь соответственно как акселерация или ретардация. Эти отклонения в темпах развития также определяются как генетическими, так

и средовыми факторами. Наиболее заметными признаками акселерации и ретардации служат большие или меньшие, чем в «контроле», показатели роста, массы тела, а также более раннее или более позднее половое созревание [1, 3, 5, 7, 11, 28]. При этом известно, что опережение или замедление темпов развития может происходить и избирательно, в какой-то одной системе организма. Они могут проявляться, в частности, преждевременным или поздним половым созреванием, опережающим интеллектуальным развитием, наиболее ярко выраженным у «вундеркиндов».

Развитие ГМ характеризуется высокой степенью зависимости от большого числа средовых факторов. Установлено, что различные воздействия могут нарушать и замедлять его органогенез. Среди них – дефицит нутриентов, стрессы, гипоксия, токсиканты, радиация [11, 22, 24, 26, 32-35]. С другой стороны, экспериментально установлено, что развитие ГМ может и ускоряться. При этом наш опыт, как и данные литературы, свидетельствуют о том, что добиться в экспериментах опережающего развития ГМ значительно сложнее, чем замедлить или нарушить этот процесс. Тем не менее, ускоренное развитие ГМ было достигнуто, в частности, при содержании неполовозрелых животных (грызунов) в условиях обогащенной среды [6, 29, 36]. Следует особо подчеркнуть, что при этом было показано, что обогащенная среда однонаправленно влияет как на функциональные, так и на морфологические характеристики развития ГМ его коры. Сопоставления морфологических изменений и особенностей высшей нервной деятельности экспериментальных животных при этом подтверждает наличие положительных морфофункциональных корреляций в процессе развития ГМ.

В настоящее время вопрос о возможностях влияния среды на развитие ГМ и механизмах такого влияния принципиально изменился и усложнился в связи с доказательством того факта, что не только глиоциты, но и нейроны ГМ, в том числе, у взрослых, являются обновляющейся клеточной популяцией. Было установлено, что в органе имеются стволовые клетки, способные к дифференцировке в нейроны, миграциям в зоны последующего расположения и включению в нейрональные сети [4, 25, 31]. В связи с этим логично считать, что такой важный показатель развития и состояния ГМ, как число нейронов в нем или каком-то из его отделов, в том числе, и у взрослых, может зависеть не только от его «исходного» количества и интенсивности гибели данных клеток, но также от эффективности нейрогенеза [4].

Вышеизложенное является одной из причин, обуславливающих постоянно высокий интерес специалистов к изучению влияния средовых факторов на развитие ГМ, в том числе, способных обуславливать его опережающее развитие. Этому вопросу были посвящены также исследования, в течение длительного времени проводившиеся на кафедре гистологии Дальневосточного государственного медицинского университета. В настоящей статье суммированы некоторые результаты, полученные при этом.

При изучении данного вопроса мы принимали во внимание, что многие факторы (не всегда регистриру-

емые) могут влиять на пренатальное и постнатальное развитие ГМ. В связи с этим животные из сравниваемых групп находились в максимально стандартизированных условиях, их подопытные и контрольные группы содержались одновременно в условиях одного вивария, получали воду и одинаковый корм *ad libitum*, в свободном доступе. Основными методами морфологического исследования были компьютерная морфометрия, гистохимия и цитоспектрофотометрия. Кроме того, определялись масса тела, гонад, надпочечников, в некоторых экспериментах – концентрация ряда гормонов, исследовалась гистофизиология эндокринных желез. Изучение показателей высшей нервной деятельности проводилось в приподнятом крестообразном лабиринте [11, 12, 14]. Для оценки уровня продвинутой в развитии ГМ использовались, прежде всего, показатели, которые закономерно и значительно изменяются в течение пренатального, неонатального, молочного, препубертатного и пубертатного периодов онтогенеза. К ним относятся масса ГМ и полушария, толщина коры и ее слоев, плотность расположения в коре нейронов (численная плотность), степень миелинизации, а также размеры нейронов, их цитоплазмы, ядер, ядрышек, концентрация в них нуклеиновых кислот, активность ряда дегидрогеназ, которые изменяются как в процессе развития ГМ, так и в зависимости от функционального состояния этих клеток [2, 8, 11, 28].

Факторы, способствующие ускорению темпов развития ГМ в «естественных лабораторных» условиях

1. Влияние возраста матери. Нами было обнаружено, а затем подтверждено влияние возраста матери на показатели развития ГМ потомства [11, 13, 14]. Были сопоставлены показатели развития ГМ потомства 4-4,5-месячных («молодых») и 8-9-, 9-10- и 13-14-месячных («старых») самок. Спаривание самок всех исследованных возрастов проводилось с 3,5-5-месячными самцами [9, 11]. При этом было установлено, что потомство «старых» самок в неонатальном периоде имело совокупность признаков опережающего развития ГМ по сравнению с потомством 4-4,5-месячных самок. У потомства «старых» (8-9-месячных) самок в возрасте 1 сут. масса ГМ была больше, чем у потомства «молодых», на 17,2 %, масса полушария – на 12,2 %. В неокортексе при этом имелось увеличение размеров ядер и ядрышек в нейронах слоя II и V в неокортексе переднетеменной (ПТД) и собственно теменной доли (СТД), гиппокампа. В ядрах и ядрышках этих нейронов была более высокая концентрация нуклеиновых кислот [9]. Подобные отличия ГМ имелись также у однодневного потомства 9-10- и 13-14-месячных самок от ГМ потомства 4-5-месячных [11]. Потомство «старых» самок отличалось при этом большей массой тела (статистически достоверно – у самцов), а также более высокой активностью 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в клетках Лейдига семенников.

2. Влияние численности помета. Известно, что численность пометов у многоплодных животных как в природных, так и в лабораторных условиях характеризуется значительной вариабельностью. Изучение

ГМ крыс, родившихся в малочисленных пометах (не более 7 крысят), показало, что их ГМ имел признаки опережающего развития по сравнению с ГМ крыс из более многочисленных пометов [17, 19]. Нами был исследован ГМ 14- и 40-суточных крыс из «больших» и «малочисленных» пометов. Среднее число крыс в помете составляло в группе 14-суточных в больших пометах 10,8, в малых – 5,5; у 40-суточных – 12 и 3,7 соответственно.

У крыс из малочисленных пометов в возрасте 14 суток (середина молочного периода) масса тела была больше, чем в больших пометах в 1,63 раза. Они имели большую, чем в больших пометах, массу ГМ, полушария. Численная плотность нейронов в коре СТД в слое II и V была достоверно ниже, чем в СТД крыс из больших пометов. В слое V имелось увеличение размеров нейронов, обусловленное увеличением размеров цитоплазмы, ядер и ядрышек этих клеток. При этом концентрация РНК и активность НАДН-Д и НАДФН-Д в цитоплазме исследованных клеток не имели достоверных межгрупповых различий.

В возрасте 40 суток (препубертатный период) у крыс из малочисленных пометов масса тела превышала таковую в больших пометах на 38 %. Масса ГМ крыс у них была на 8,4 %, полушария – на 11,7 % больше, чем у крыс из больших пометов. Численная плотность нейронов в слое II ГМ крыс из малых пометов была достоверно меньше, чем ГМ крыс из больших пометов, в слое V этот показатель был практически одинаковым в сравниваемых группах. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа была у животных из малых пометов на 32,5 % выше, чем у животных из больших пометов.

Таким образом, было установлено, что в «естественных лабораторных» условиях имеются факторы, действующие на органогенез ГМ, ускоряя его темпы, влияя при этом на гравиметрические, морфометрические, гистохимические показатели развития органа и его различных структур. Можно предполагать, что важными факторами, обуславливающими наблюдавшиеся особенности ГМ у потомства «старых» самок, были отличия их эндокринного статуса, в частности, вследствие возрастных изменений яичников. Этот же фактор мог иметь место и у потомства самок, родивших малочисленные пометы, поскольку репродуктивная активность в значительной степени определяется состоянием эндокринной системы, прежде всего, яичников. Подтверждением данного предположения являются данные, полученные нами при сопоставлении показателей развития ГМ 20-дневных плодов крыс, с одной стороны, и гистохимических, морфометрических показателей надпочечников и яичников их матерей, с другой. Об этом свидетельствовали и результаты экспериментов с определением влияния введения препаратов ряда стероидных гормонов (дезоксикортикостерона-ацетата, преднизолона, дегидроэпиандростерона, прогестерона) беременным крысам на ГМ их потомства [11, 14, 27].

Кроме того, было предположено, что крысята, родившиеся и развивавшиеся в малочисленных пометах, как в пренатальном, так и в постнатальном периодах онтогенеза имели лучшее обеспечение

нутриентами, а после рождения, кроме того, менее стрессогенную среду, большее внимание матери, что также могло влиять как на общесоматическое развитие крысят, так и на развитие их ГМ.

Экспериментальные воздействия, способствующие ускорению темпов развития ГМ

Для проверки высказанных выше предположений, а также для возможного создания моделей, позволяющих получать животных с опережающим развитием ГМ, были поставлены следующие эксперименты.

1. Стимуляция темпов развития ГМ изменением численности пометов. Для получения крысят, которые в пренатальном периоде развивались при малом количестве эмбрионов/плодов, требовалось экспериментальное уменьшение их численности. Нами была разработана модель, позволявшая получить данный эффект. Она состояла в том, что за 30-35 суток до спаривания молодые половозрелые крысы были подвергнуты удалению правого маточного рога. При этом как прооперированные, так и контрольные самки спаривались с интактными молодыми (3,5-5-месячными) самцами. Средняя численность пометов, рожденных этими самками, равнялась 4,6 крысят (37 крысят в 8 пометах). В контрольной группе (ложная операция) средняя численность пометов составила 10,16 (61 крысенок в 6 пометах).

Изучение ГМ крысят в возрасте 1 суток показало, что экспериментальное уменьшение численности пометов приводит к изменениям показателей развития ГМ у их потомства. Они включали в себя большую массу головного мозга, толщину коры ПТД и ее слоя I, площади сечения ядер нейронов слоя V ПТД, СТД, гиппокампа. Совокупность данных отличий свидетельствовала об опережающем развитии ГМ в пренатальном периоде онтогенеза у животных экспериментальной группы. Масса тела крысят подопытной группы при этом была достоверно большей, чем у крысят из контрольной группы [9, 11].

Для изучения влияния уменьшения численности крысят в помете на развитие ГМ в молочном, препубертатном и пубертатном периодах, через сутки после родов в пометах средней численности оставляли 4 или 6 особей (в разных экспериментах). В контрольных группах число крысят в пометах варьировало от 9 до 13.

ГМ крыс подопытных групп в возрасте 5, 14, 30, 40 и 60 суток (то есть от неонатального до пубертатного периода онтогенеза) из пометов с уменьшенной численностью (4 или 6 крысят в помете), характеризовался увеличением абсолютной массы, массы полушария, уменьшением в неокортексе численной плотности нейронов. При этом следует отметить, что относительная масса ГМ и полушария у животных подопытных групп была значительно и достоверно меньше, чем у контрольных. Перечисленные особенности мозга при этом были однотипны у самцов и самок, а их выраженность зависела от возраста животных. Кроме того, наблюдалось увеличение толщины коры (до 30-суточного возраста), ускорение темпов миелинизации, увеличение размеров ядрышек, ядер и цитоплазмы нейронов разных слоев неокортекса ПТД, СТД, префронтальной коры, а также поля I и зубчатой изви-

лины гиппокампа. В цитоплазме корковых нейронов некоторых локализаций отмечалось повышение концентрации РНК и активности НАДН-Д, НАДФН-Д, 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы [12, 20, 21, 23].

Таким образом, впервые полученные в этих экспериментах результаты показали возможность экспериментально воспроизводить те эффекты, которые «вне экспериментальных воздействий» могут наблюдаться у потомства «старых» самок и крысят, родившихся в малочисленных пометах. Эти результаты показали, что возможно направленно действовать на развитие ГМ, ускоряя его.

С другой стороны, важно отметить, что исследованные нами животные, рожденные и развивавшиеся в «естественных» малочисленных пометах, как и животные, в которых численность пометов была искусственно уменьшена, имели признаки, которые характерны для такого известного, широко распространенного и социально значимого феномена как акселерация (увеличенная масса и длина тела, увеличенная масса гонад) [1, 3, 7, 23].

Полученные данные о том, что экспериментально уменьшенное число плодов, вызванное удалением у крысы одного маточного рога *до беременности*, обуславливает опережающее развитие ГМ, регистрируемое в неонатальном периоде, а уменьшение числа крысят в помете *после родов* приводит к опережающему развитию ГМ в молочном, препубертатном и пубертатном периодах онтогенеза, делают закономерным вопрос о том, будут ли суммироваться эти эффекты в случае уменьшения числа плодов, вызванном удалением одного рога матки и затем – удалением из пометов части крысят после родов. Изучение этого вопроса проведено на крысятах, у матерей которых за 1,5 мес. до спаривания проведено удаление правого рога матки, вследствие чего средняя численность крысят в помете у них составила в среднем $7,7 \pm 0,7$, а через сутки после родов численность пометов была уменьшена до 5-6 крысят. Контролем служили животные, являвшиеся потомством интактных самцов и самок из пометов с численностью $10,8 \pm 1,1$ крысят. Было установлено, что ГМ 14-суточных крысят, родившихся в уменьшенных по численности пометах, и затем – уменьшенных через сутки после родов, имели большие, чем контрольные, массу ГМ и полушария, уменьшенную численную плотность нейронов в слое II и V неокортекса, увеличенные размеры цитоплазмы нейронов гиппокампа и ядрышек в нейронах слоя II СТД. Эти данные свидетельствуют, что уменьшенная численность животных в пренатальном и раннем постнатальном периоде онтогенеза отражается на показателях развития ГМ. При этом выявленные различия с контролем были однотипными с теми, которые наблюдались при уменьшении численности пометов *только после рождения* и, при этом, не превышали их. Иначе говоря, «*суммирование*» *эффектов экспериментального уменьшения численности крысят в помете, имевшихся в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза, на развитие их ГМ не происходило* [16].

Таким образом, в поставленных экспериментах было выявлено, что животные из «естественных малых», а также из экспериментально уменьшенных

пометов характеризовались комплексом морфологических признаков, говорящих об ускоренных темпах развития их ГМ. Изучение их в приподнятом крестообразном лабиринте выявило отличия от поведения животных контрольных групп [11, 12].

С изложенными данными, впервые полученными нами, как и определением факторов, обуславливающих опережающее развитие ГМ у крыс из пометов малой численности (как в естественных условиях, так и в экспериментально созданных), согласуются результаты исследования с помощью МРТ мозга детей и взрослых (в возрасте от 3 до 20 лет), показавшего влияние условий среды, в которой происходило развитие детей, на морфофункциональные показатели развития их ГМ [30]. Сопоставление этих данных с результатами, полученными в наших работах, можно рассматривать как доказательство схожести влияния важных средовых факторов на развитие ГМ как у человека, так и у экспериментальных животных, что, по нашему мнению, должно повышать интерес к результатам экспериментальных исследований ГМ как у нейробиологов, так и у медиков.

2. Стимуляция темпов развития ГМ изменением эндокринного статуса

2.1. Влияние односторонней овариоэктомии.

Известно, что возрастные изменения яичников в репродуктивном периоде онтогенеза характеризуются значительным уменьшением числа их основных структурных компонентов, овариальных фолликулов, изменениями удельного объема остальных компонентов органа, увеличением стромы [11, 14]. При этом в крови возрастает концентрация гипофизарных гонадотропинов. Было предположено, что эти изменения репродуктивной системы могли вносить определенный вклад в ускорение темпов развития ГМ, наблюдавшегося у потомства «старых» крыс. Учитывая это, мы исследовали потомство самок, которых за 1,5-2 мес. до спаривания с интактными самцами подвергали односторонней овариоэктомии – операции, уменьшающей примерно в 2 раза число овариальных фолликулов и приводящей к повышению секреции гонадотропинов. Контрольным самкам проводили ложную операцию.

Однодневное потомство подопытных крыс имело достоверно увеличенную массу тела и ГМ, толщину слоя I в ПТД. У 5-суточных крыс масса ГМ была больше, чем в контроле, на 19,2 % у самцов и 24 % – у самок. При этом у них имелись достоверное увеличение толщины коры ПТД и меньшая численная плотность нейронов в слое II. В возрасте 30 суток (окончание молочного периода) потомство гемивариоэктомированных крыс отличалось большей массой ГМ, полушарий, толщиной коры, меньшей плотностью расположения нейронов в слоях II и V. Таким образом, изменения, происходящие после гемивариоэктомии крыс, влияют на темпы развития ГМ их потомства, ускоряя их.

Изучение яичника, оставшегося после удаления парного органа у прооперированных самок, показало, что на 20-е сутки беременности у них имелось увеличение размеров наиболее крупных фолликулов, снижение активности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в желтых телах, снижение концентрации прогестерона

в крови. Можно предположить, что эти изменения в важнейшем органе репродуктивной системы являлись одним из факторов, обуславливающих изменения темпов развития ГМ их потомства. У потомства гемиовариозэктомированных самок в возрасте 1 суток щитовидная железа имела морфологические признаки большей зрелости, чем у крысят контрольной группы. У 5-суточного потомства гемиовариозэктомированных крыс семенники отличались от таковых в контроле большей массой и толщиной семенных канальцев, в яичниках крысят подопытной группы реже, чем у контрольных, имелись половые клетки на дофолликулярных стадиях развития. Морфометрия показала, что надпочечники и их корковое вещество у потомства гемиовариозэктомированных крыс в 5-суточном возрасте имели большие, чем у потомства контрольных, размеры. Эти данные позволяют предполагать, что гемиовариозэктомия оказывала влияние на развитие ГМ их потомства в результате изменений гормонального статуса как у беременных крыс, так и у их потомства [11, 12, 14, 15].

2.2. Влияние введения стероидных гормонов.

Клетки ГМ имеют рецепторы к различным стероидным гормонам, что позволяет рассматривать его как их орган-мишень. При этом различные стероидные гормоны обладают разным действием на развитие ГМ. Так, введение препаратов глюкокортикоидных гормонов, обладающих катаболическими эффектами, как и стрессовые воздействия, приводящие к увеличению концентрации этих гормонов в крови, замедляют рост массы развивающегося ГМ [11, 24, 26]. С другой стороны, минералокортикоиды не имеют катаболических эффектов, а андрогены обладают выраженными анаболическими свойствами. Кроме того, известно, что стероидные гормоны, синтезируемые *de novo* нейронами некоторых локализаций, а также клетками глии (нейростероиды), способны оказывать влияние на важные свойства ГМ [11, 12, 14]. Эти данные послужили основанием для постановки экспериментов, направленных на изучение влияния стероидных гормонов на развитие ГМ, возможность ускорения ими его темпов.

Было изучено влияние введения беременным крысам дезоксикортикостерона-ацетата, являющегося препаратом минералокортикоидов, а также сустанона, содержащего производные тестостерона, на ГМ их однодневного потомства [11, 14, 18]. При этом было установлено, что ГМ потомства самок подопытных групп в неонатальном периоде имел ряд гравиметрических и морфометрических признаков опережающего развития [11, 14].

В то же время, введение сустанона 30-суточным крысам (самцам и самкам) не отразилось на массе их ГМ, толщине коры ПТД, численной плотности нейронов в коре ПТД и СТД у животных обоего пола в возрасте 60 суток. У самцов при этом было выявлено увеличение толщины коры в СТД, размеров нейронов в слое V ПТД. Введение сустанона половозрелым (двухмесячным) крысам также не привело к увеличению массы их ГМ, полушария, толщины коры в возрасте 3 мес. [14]. Таким образом, эффекты введения сустанона беременным крысам на ГМ их 1-суточного потомства и его введение крысам в 1- и 2-месячном возрасте

не были одинаковыми. В связи с этим можно предполагать, что количество или/и свойства клеток ГМ, которые реагировали на введение препарата (клеток-мишеней) в эмбриогенезе изменяется в постнатальном периоде, что обуславливает различный эффект воздействия. Это может обуславливаться и изменениями пролиферативной активности клеток различных нейрогенных ниш, выявляемыми в постнатальном онтогенезе [25].

Таким образом, эксперименты показали, что измененный эндокринный статус крыс во время беременности может обуславливать ускорение темпов развития ГМ их потомства. Это обосновывает высказанное выше предположение о том, что наблюдавшееся опережающее развитие ГМ в естественных условиях у потомства, развивавшегося у «старых» самок, а также в пометах малой численности, обуславливалось и отличиями эндокринного статуса как у матерей, так и у их потомства.

Полученные результаты говорят о том, что высокие темпы развития ГМ, имеющиеся в пренатальном, неонатальном, молочном, препубертатном периодах в «обычных» условиях, не являются предельными и что они могут быть увеличены. ГМ при этом имеет комплекс гравиметрических, морфометрических, гистохимических отличий от ГМ животных из контрольных групп, причем они обнаруживаются в его различных отделах: в соматосенсорной (ПТД), ассоциативной (СТД), когнитивной (префронтальной) зонах неокортекса, а также в поле I и зубчатой извилине гиппокампа. В неокортексе отличия от контроля имеются как в ассоциативных (слой II), так и в эфферентных (слой V) корковых нейронах. Их характер и выраженность зависят от периода онтогенеза, они в разной степени проявляется в разных отделах ГМ. К числу выявленных нами факторов, влияющих на темпы развития ГМ у подопытных животных, относятся возраст матери, величина пометов. Экспериментальные воздействия, приводящие к уменьшению их численности в пре- и постнатальном онтогенезе, а также к изменениям эндокринного статуса беременных самок, могут обуславливать опережающие темпы развития ГМ, которые сопоставимы с темпами развития у потомства «старых» матерей и животных, родившихся в малочисленных пометах.

Оценка значимости некоторых из описанных особенностей ГМ животных, отличавшихся ускоренными темпами развития, для функционирования органа, сталкивается с рядом трудностей. Они касаются, в частности, вопроса об оценке разнонаправленных изменений гравиметрических показателей: увеличения абсолютной массы ГМ и полушария и одновременного существенного уменьшения их относительной массы. Специального анализа требует также вопрос о возможном влиянии уменьшении численной плотности нейронов неокортекса животных, ГМ которых отличался опережающим развитием, на функциональные свойства органа и его коры.

Оценивая в целом выявленные отличия ГМ, развивающегося опережающими темпами, можно констатировать, что они проявляются на разных уровнях: органном и суборганном (абсолютная и

относительная масса всего мозга и его полушарий), его серого вещества (толщина неокортекса, плотность расположения нейронов), клеточном (размеры нейронов и их разных компонентов), молекулярном (концентрация нуклеиновых кислот, активность ряда ферментов). Это позволяет предполагать, что описанные выше особенности отражаются на функциональных характеристиках органа, детальное изучение которых заслуживает специальных исследова-

ний. Необходимо также подчеркнуть, что изучавшиеся нами животные с опережающими темпами развития ГМ имели признаки акселерации – широко распространенного явления, привлекающего внимание нейробиологов, врачей, социологов. В связи с этим мы полагаем, что изложенные данные об опережающем развитии ГМ и его моделировании могут представлять интерес для исследователей данных специальностей.

Литература

1. Величковский Б.Т., Баранов А.А., Кучма В.Р. Рост и развитие детей и подростков в России // Вестник Российской Академии наук. – 2004. – № 1. – С. 43-45.
2. Герштейн Л.М., Сергутина А.В. Некоторые морфохимические особенности гиппокампа крыс, различающихся по двигательной активности в «открытом поле» Л // Нейрохимия. – 2003. – Т. 20, № 2. – С. 116-119.
3. Година Е.З., Задорожная Л.В. Влияние некоторых факторов окружающей среды на формирование особенностей соматического развития детей и подростков (по материалам обследования московских девочек школьного возраста) // Вопросы антропологии. – 1990. – Вып. 84. – С. 18-30.
4. Гомазков О.А. Нейрогенез как организующая функция взрослого мозга. Достаточно ли доказательств? Успехи современной биологии. – 2016. – Т. 136, № 3. – С. 227-246.
5. Григорьян Г.А. Общая когнитивная способность. Состояние проблемы и перспективы дальнейших исследований // Журнал высшей нервной деятельности. – 2004. – Т. 54, №3. – С.725-733.
6. Дмитриева Н.И., Кассиль В.Г. Влияние некоторых факторов среды на развивающийся мозг // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1982. – Т. 83, № 9. – С. 84-90.
7. Козлов В.К. Здоровье детей и подростков на Дальнем Востоке. – Новосибирск: СО РАМН, 2003. – 288 с.
8. Максимова Е.В. Онтогенез коры больших полушарий. – М.: Наука, 1990. – 183 с.
9. Матвеева Е.П. Влияние уровня репродуктивных потенций самок-крыс на показатели развития головного мозга, надпочечников и семенников их новорожденного потомства: дисс. ... канд. мед. наук. – Владивосток. – 2007. – 195 с.
10. Рыжавский Б.Я. Эмбриогенез и опережающее отражение // Журнал высшей нервной деятельности. – 2000. – Т. 50, № 6. – С. 1046-1054.
11. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 278 с.
12. Рыжавский Б.Я. Головной мозг при экспериментальной акселерации (морфологические аспекты). – Хабаровск. Изд-во ДВГМУ, 2015. – 114 с.
13. Рыжавский Б.Я., Бирюкова С.И. Влияние возраста самок крыс на головной мозг их потомства // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 80, № 1. – С. 119-122.
14. Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние половых гормонов на развитие головного мозга. Морфологический анализ. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2013. – 120 с.
15. Рыжавский Б.Я., Еременко И.Р., Васильева Е.В., Нагорская Н.В. Особенности потомства крыс, подвергнутых односторонней овариэктомии // Проблемы эндокринологии. – 1993. – Т. 39, № 2. – С. 39-41.
16. Рыжавский Б.Я., Жильников Д.И. Влияние пренатального и постнатального уменьшения численности пометов на некоторые показатели развития головного мозга крыс в молочном периоде онтогенеза // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 57-61.
17. Рыжавский Б.Я., Жильников Д.И., Литвинцева Е.М. Морфологические особенности развития головного мозга крыс из пометов различной численности в молочном и препубертатном периодах онтогенеза // Дальневосточный медицинский журнал. – 2019. – № 4. – С. 24-28.
18. Рыжавский Б.Я., Задворная О.В., Лебедько О.А. Влияние введения производных тестостерона на морфометрические показатели и свободнорадикальное окисление в коре головного мозга крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 153, № 6. – С. 886-890.
19. Рыжавский Б.Я., Ивашкина С.И. Влияние величины помета на развитие мозга крыс в молочном периоде // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1996. – Т. 121, № 5. – С. 582-584.
20. Рыжавский Б.Я., Лазинская О.В. Особенности головного мозга крыс при акселерации // Морфология. – 2017. – Т. 151, № 3. – С. 99-100.
21. Рыжавский Б.Я., Лазинская О.В., Литвинцева Е.М., Матвеева Е.П. Особенности развития головного мозга при экспериментальной акселерации и ретардации // Асимметрия. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 446-451.
22. Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Лазинская О.В. Влияние сдерживающей рост диеты на некоторые показатели развития головного мозга крысы (ближайшие и отсроченные последствия) // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2019 – Т. 167, № 1. – С. 113-119.
23. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М. Морфометрические и гистохимические особенности неокортекса и гиппокампа экспериментально увеличенного мозга в молочном периоде онтогенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – № 7. – С. 108-111.

24. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М., Учакина Р.В. Влияние воспитания крысят в искусственно сформированных пометах на показатели развития их мозга, надпочечников и гонад // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2010. – № 8. – С. 216-222.
25. Рыжавский Б.Я., Малофей Ю.Б., Цекатунов Д.А., Жильников Д.И. Иммуногистохимическая характеристика пролиферативного потенциала в головном мозге крыс в неонатальном и молочном периоде // Дальневосточный медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 66-69.
26. Рыжавский Б.Я., Николаева И.В., Учакина Р.В., Литвинцева Е.М., Еременко И.Р., Васильева Е.В. Влияние длительного непрерывного освещения самок крыс на показатели развития мозга их 40-дневного потомства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 1. – С. 8-11.
27. Рыжавский Б.Я., Рудман Ю.Ю., Учакина Р.В. Особенности гистофизиологии яичников и надпочечников самок крысы, дающих потомство с опережающим развитием головного мозга // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 101-104.
28. Цехмистренко Т.А., Васильева В.А. Структурные преобразования ассоциативных зон коры больших полушарий как морфологическая основа формирования когнитивных функций мозга человека от рождения до 20 лет // Физиология человека. – 2001. – Т. 27, № 5. – С. 41-48.
29. Шишелова А.Ю. Выращивание крыс в социально-обогащенной среде изменяет их исследователь-

скую активность и способность к обучению // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2000. – Т. 50, № 4. – С. 667-675.

30. Balter M. Poverty may affect the growth of children's brains // Science, March 30. 2015. – P. 1-4.

31. Buono K.D., Goodus M.T., Guardia Clausi M., et al. // Mechanisms of mouse neural precursor expansion after neonatal hypoxia-ischemia // J. Neurosci. – 2015; Vol. 35, № 23. – P. 8855-8865.

32. Gilbert S.G., Weiss B. A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2 microg/dL // Neurotoxicology. – 2006. – № 27 (5). – P. 693-701.

33. Hu H., Tellez-Rojo M., Bellinger D. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development // Environ. Health Perspect. – 2006. – № 114 (11). – P. 1730-1735.

34. Tellez-Rojo M.M., Bellinger C., Arroyo-Quiroz C., et al. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City // Pediatrics. – 2006. – № 2. – P. 323-330.

35. Ryzhavskii B.Y., Lebed'ko O.A., Belolyubskaya D.S., Baranova S.N. Long-term consequences of prenatal exposure to lead on brain development in rats // NeurosciBehav. Physiol. – 2008. – № 38 (2). – P. 145-149.

36. Van Praag H., Kempermann G., Gage F.H. Neural consequences of environmental enrichment // Nat. Rev. Neurosci. – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 191-198.

Literature

1. Velichkovsky B.T., Baranov A.A., Kuchma V.R. Growth and development of children in the Russia // Bulletin of RAS. – 2004. – № 1. – P. 43-45.
2. Gershtein L.M., Sergutina A.V. Some morphochemical features of the hippocampus of rats that differ in motor activity in the 'open field' // Neurochemistry. – 2003. – Т. 20, № 2. – P. 116-119.
3. Godina E.Z., Zadorozhnaya L.V. The influence of some environmental factors on the formation of the characteristics of the somatic development of children and adolescents (based on a survey of Moscow school-age girls) // Anthropology Bulletin. – 1990. – Iss. 84. – P. 18-30.
4. Gomazkov O.A. Neurogenesis as an organizing function of the adult brain. Is there enough evidence? // Advances in Modern Biology. – 2016. – Vol. 136, № 3. – P. 227-246.
5. Grigoryan G.A. General cognitive ability. State of the problem and prospects for further research // Higher Nervous Activity. – 2004. – Vol. 54, № 3. – P. 725-733.
6. Dmitrieva N.I., Kassil V.G. The influence of some factors on a developing brain // Archives of Anatomy, Histology and Embryology. – 1982. – Vol. 83, № 9. – P. 84-90.
7. Kozlov V.K. Children and adolescent health in the Far East. – Novosibirsk. SB of the RAMS. – 2003. – 288 p.
8. Maksimova E.V. Ontogenesis of the cerebral cortex. – М.: Nauka, 1990. – 183 p.
9. Matveeva E.P. Influence of the level of reproductive potencies of female rats on the indices of development of the brain, adrenal glands and testes of their newborn offspring: A thesis for a Candidate of Medical Science degree. – Vladivostok, 2007. – 195 p.
10. Ryzhavsky B.Ya. Embryogenesis and anticipatory reflection // Higher Nervous Activity. – 2000. – Vol. 50, Iss.6. – P. 1046-1054.
11. Ryzhavsky B.Ya. Development of the brain: remote consequences of exposure to uncomfortable conditions. – Khabarovsk: Publishing House of FESMU. – 2009. – 278 p.
12. Ryzhavsky B.Ya. Brain during experimental acceleration (morphological aspects). – Khabarovsk: Publishing House of FESMU, 2015. – 114 p.
13. Ryzhavsky B.Ya., Biryukova S.I. The influence of the age of female rats on the brain of their progeny // I.M. Sechenov Physiological Journal. – 1995. – Vol. 80, № 1. – P. 119-122.
14. Ryzhavsky B.Ya., Demidova O.V. The influence of reproductive hormones on the brain development. Morphological analysis. – Khabarovsk: Publishing House of FESMU, 2013. – 120 p.
15. Ryzhavsky B.Ya., Eremenko I.R., Vasilyeva E.V., Nagorskaya N.V. Features of the offspring of rats subjected to unilateral ovariectomy // Problems of Endocrinology. – 1993. – Vol. 39, № 2. – P. 39-41.
16. Ryzhavsky B.Ya., Zhilnikov D.I. The effect of prenatal and postnatal diminishing of litter number on

some parameters of rat brain development in milk period of ontogenesis // Far Eastern Medical Journal. – 2019. – № 3. – P. 57-61.

17. Ryzhavsky B.Ya., Zhilnikov D.I., Litvintseva E.M. Morphological peculiarities of brain development in rats out of litters with different number of animals in milk and pre-puberty stages of ontogenesis // Far Eastern Medical Journal. – 2019. – № 4. – P. 24-28.

18. Ryzhavsky B.Ya., Zadornaya O.V., Lebedko O.A. Effect of treatment with testosterone derivatives on morphometric characteristics and free radical oxidation in the cerebral cortex of rats // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 153, № 6. – P. 886-890.

19. Ryzhavsky B.Ya., Ivashkina S.I. Relationship between litter size and the development of the rat brain during the milk period // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 1996. – Vol. 121, № 5. – P. 582-584.

20. Ryzhavsky B.Ya., Lazinskaya O.V. Peculiarities of rat brain in experimental acceleration // Morphology. – 2017. – Vol. 151, № 3. – P. 99-100.

21. Ryzhavsky B.Ya., Lazinskaya O.V., Litvintseva E.M., Matveeva E.P. Peculiarities of rat brain development in experimental acceleration and retardation // Asymmetry. – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 446-451.

22. Ryzhavsky B.Ya., Lebedko O.A., Lazinskaya O.V. The effect of growth restraining diet on some indicators of brain development in rats (immediate and delayed consequences) // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2019. – Vol. 167, № 1. – P. 113-119.

23. Ryzhavsky B.Ya., Litvintseva E.M. Morphometric and histochemical characteristics of the neocortex and hippocampus of experimentally enlarged rat brain during the suckling period of ontogeny // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – № 7. – P. 108-111.

24. Ryzhavsky B.Ya., Litvintseva E.M., Uchakina R.V. Effects of infant rat fostering in artificially formed litters on the development of brain, adrenals and gonads // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2010. – № 8. – P. 216-222.

25. Ryzhavsky B.Ya., Malofei Yu.B., Tsekatonov D.A., Zhilnikov D.I. Immunohistochemical characteristics of proliferative potential in the rat brain in the neonatal and lactic period // Far Eastern Medical Journal. – 2020. – № 1. – P. 66-69.

26. Ryzhavsky B.Ya., Nikolaeva I.V., Uchakina R.V., Litvintseva E.M., Eremenko I.R., Vasilyeva E.V. Effect of long-term constant illumination of female rats on the parameters of brain development in their 40-day-old progeny // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2009. – Vol. 147, № 1. – P. 8-11.

27. Ryzhavsky B.Ya., Rudman Yu.Yu., Uchakina R.V. Peculiarities of ovarian and adrenal histophysiology in female rats producing the offspring with an accelerated brain development // Morphology. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 101-104.

28. Tsekhmistrenko T.A., Vasilyeva V.A. Structural transformations of associative zones of the cerebral cortex as a morphological basis for the formation of cognitive functions of the human brain from birth to 20 years of age // Human Physiology. – 2001. – Vol. 27, № 5. – P. 41-48.

29. Shishelova A.Yu. Raising rats in a socially enriched environment alters their exploratory activity and learning ability // I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. – 2000. – Vol. 50, № 4. – P. 667-675.

30. Balter M. Poverty may affect the growth of children's brains // Science, March 30. 2015. – P.1-4.

31. Buono K.D., Goodus M.T., Guardia Clausi M., et al. // Mechanisms of mouse neural precursor expansion after neonatal hypoxia-ischemia // J. Neurosci. – 2015; Vol. 35, № 23. – P. 8855-8865.

32. Gilbert S.G., Weiss B. A rationale for lowering the blood lead action level from 10 to 2 microg/dL // Neurotoxicology. – 2006. – № 27 (5). – P. 693-701.

33. Hu H., Tellez-Rojo M., Bellinger D. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development // Environ. Health Perspect. – 2006. – № 114 (11). – P. 1730-1735.

34. Tellez-Rojo M.M., Bellinger C., Arroyo-Quiroz C., et al. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 microg/dL and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City // Pediatrics. – 2006. – № 2. – P. 323-330.

35. Ryzhavskii B.Y., Lebed'ko O.A., Belolyubskaya D.S., Baranova S.N. Long-term consequences of prenatal exposure to lead on brain development in rats // NeurosciBehav. Physiol. – 2008. – № 38 (2). – P. 145-149.

36. Van Praag H., Kempermann G., Gage F.H. Neural consequences of environmental enrichment // Nat. Rev. Neurosci. – 2000. – Vol. 1, № 3. – P. 191-198.

Координаты для связи с авторами: Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96.

