А.Б. Салмина, Ю.К. Комлева, Н.В. Кувачева, О.Л. Лопатина, А.И. Инжутова, С.М. Черепанов, Н.А. Яузина, Г.А. Морозова, Н.А. Малиновская, Е.А. Пожиленкова, А.В. Моргун, Т.Е. Таранушенко, М.М. Петрова

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Российская Федерация

Молекулярные механизмы нарушения развития мозга в пре- и неонатальном периоде

Contacts:
Salmina Alla Borisovna, PhD, professor, Head of the Department of Biochemistry with course of Medical, pharmaceutical and forensic chemistry, deputy provost in innovation-driven growth and international activity of V.F. Voino-Yasenetskii Krasnoyarsk State Medical University
Address: 1, P. Zheleznyak Street, Krasnoyarsk, RF, 660022, **Tel.:** (391) 228-07-69, **e-mail:** allasalmina@mail.ru
Article received: 18.09.2012, **Accepted for publication:** 06.12.2012

Обзор литературы посвящен анализу современных представлений о молекулярных механизмах развития головного мозга в пре- и раннем постнатальном периоде, нарушение которых приводит к изменению нейропластичности и сложных форм поведения. Особый акцент сделан на роли окситоцина, механизмах нейрогенеза в регуляции развития мозга в норме, при стрессе раннего периода жизни и пренатальном стрессе. Обсуждаются подходы к поиску молекул-маркеров и молекул-мишеней для диагностики и фармакологической коррекции нарушений развития головного мозга.
Ключевые слова: *головной мозг, развитие, окситоцин, нейрогенез, стресс, поведение.*
(Вопросы современной педиатрии. 2012; 11 (6): 15–20)

Существенные различия в функционировании клеток нейрональной и глиальной природы в развивающемся и зрелом мозге диктуют необходимость рассмотрения патогенеза заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) с позиции нейробиологии развития, ориентированной на понимание ключевых событий развития мозга с использованием функционального анализа на молекулярно-генетическом, биохимическом, клеточном, анатомическом и физиологическом уровне. Развитие головного мозга в норме подразумевает скоординированные процессы синаптогенеза, нейроглиального сопряжения, пролиферации, дифференцировки и миграции клеток. Это делает актуальным изучение механизмов межклеточных взаимодействий, лежащих в основе организации интегративной функции мозга при реализации сложных форм поведения в норме и при развитии патологии. Решение этой проблемы создаст необходимую базу для разработки современных и эффективных методов диагностики (в т.ч. пресимптоматической), профилактики и лечения.

К ключевым клеточно-молекулярным механизмам нарушения развития или повреждения мозга в раннем периоде жизни относят следующие: рецепторные и пострецепторные нарушения внутриклеточной сигна-

Работа выполнена при поддержке гранта Министерства образования и науки РФ в рамках ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» (соглашение № 8061, 2012–2013). During writing this review, the authors have been supported by the grant of the Ministry of Education and Science, RF, the Federal program «Scientific and pedagogical specialists of innovative Russia» (№ 8061, 2012–2013).

A.B. Salmina, Yu.K. Komleva, N.V. Kuvacheva, O.L. Lopatina, A.I. Inzhutova, S.M. Cherepanov, N.A. Yauzina, G.A. Morozova, N.A. Malinovskaya, E.A. Pozhilenkova, A.V. Morgun, T.E. Taranushenko, M.M. Petrova

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Ministry of Public Health and Social Development, Russian Federation

Molecular mechanisms of neurodevelopmental alterations in prenatal and neonatal periods

Review covers current data on molecular mechanisms of brain development in prenatal and early postnatal periods, and their alterations resulting in changes in neuroplasticity and behavioral pattern. Role of oxytocin, mechanisms of neurogenesis in normal conditions, in early-life stress and prenatal stress are in the special focus of the review. Novel approaches to searching the molecular markers and targets for diagnostics and pharmacological correction of neurodevelopmental disorders are discussed.
Key words: *brain, development, oxytocin, neurogenesis, stress, behavior.*
(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2012; 11 (6): 15–20)

лизации и межклеточной коммуникации, обусловленные различными механизмами (редокс-модуляцией молекул, нарушением белок-липидных взаимодействий в мембранах, посттрансляционной модификацией, мисфолдингом, измененными процессами обмена белков-компонентов клеточных сигнальных систем — рецепторов, сопряженных белков, ферментов, ионных каналов); изменение активности и экспрессии ионных каналов плазматической мембраны, митохондриальных мембран, приводящее к быстрым или долгосрочным нарушениям электровозбудимости нейронов, а также митохондриальной дисфункции; развитие апоптоза вследствие дизрегуляции клеточных сигнальных систем или активации специфических механизмов, приводящих к реализации программы клеточной гибели; нарушение процессов нейрогенеза, миграции и дифференцировки клеток; нарушение процессов формирования и элиминации синапсов; дизрегуляция нейрон-глиальных взаимодействий, ассоциированная с нарушением нейрон-астроглиального метаболического сопряжения, глиоваскулярного контроля локального кровотока в активных зонах мозга и изменением активности микроглиальных клеток, определяющих развитие нейровоспаления.

Нарушения развития мозга часто имеют свои истоки в эмбриогенезе или раннем детстве. Большинство авторов сходятся во мнении, что неблагоприятные факторы, оказывающие влияние на человека в детстве или юности, могут существенным образом исказить нормальный процесс развития мозга и иметь своим результатом формирование патологии многие годы спустя [1, 2].

Известно, что мозг обладает генетически детерминированными механизмами ответных реакций на внешнее повреждение, обусловливающих феномен нейропластичности. Процессы синаптогенеза, нейрон-глиального метаболического сопряжения, миграции клеток определяют то, как нейрональные сигналы распознаются и интегрируются в специфических регионах мозга за счет активности механизмов сигнальной трансдукции, межклеточной коммуникации и нейромодуляции [3]. Нейрональная пластичность является важным свойством, которое дает возможность головному мозгу млекопитающих адаптироваться к изменениям окружающей среды в течение периода развития и зрелости. Пластичность — не статичное явление, а активный, продолжающийся в течение всей жизни процесс. Мозг реагирует в ответ на окружающие стимулы, физиологические изменения и приобретенный опыт. У животных и людей некоторые отделы головного мозга могут значимо изменять свой метаболизм, структуру и функции, например в процессе обучения или иного приобретенного опыта. Наиболее чувствительными к действию внешних факторов (в т.ч. социального характера) являются пре- и ранний постнатальный периоды развития мозга у млекопитающих [4].

В настоящем обзоре характеризуются некоторые молекулярные механизмы нарушения формирования мозга и сложных форм поведения в раннем периоде развития организма. Внимание акцентируется на современных представлениях о феномене т. н. раннего программирования как механизма формирования немедленных и отсроченных эффектов в отношении функциональной активности мозга под действием эндо- и экзогенных факторов, действующих в перинатальном периоде.

НЕЙРОПЕПТИД ОКСИТОЦИН И РЕГУЛЯЦИЯ ПЛАСТИЧНОСТИ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ МОЗГА

Один из ключевых механизмов интеграции механизмов нейропластичности — активность лимбико-гипоталамо-гипофизарной системы, функционирование которой принципиально отличается в развивающемся и зрелом мозге. В частности, в первые 2 нед постнатального развития она характеризуется сниженной чувствительностью животных к действию стрессорных факторов. Согласно классической точке зрения, взаимодействие основных компонентов лимбической системы (гипоталамус, миндалина, гиппокамп, лимбическая кора) координируется преимущественно эффектами глюкокортикоидных гормонов. Вместе с тем накапливаются сведения о влиянии нейропептида окситоцина (ОТ) на функционирование лимбической системы в норме и при патологии головного мозга: глюкокортикоиды регулируют связывание ОТ с рецепторами в клетках гиппокампа; ОТ корригирует поведенческий ответ гиппокампа за счет влияния на глюкокортикоидный механизм [5]; ОТ секретируется в гиппокампе при реализации сложных форм поведения [6]; стресс раннего периода жизни нарушает развитие ОТ рецепторов в гиппокампе; стимулирующий эффект ОТ на социально-стимулированное облучение у людей зависит от функциональной активности миндалины мозга [7]; активации ОТ-рецепторов в медиальном отделе миндалины необходимо и достаточно для процесса социального распознавания у мышей [8]; секреция ОТ в центральном отделе миндалины опосредует поведение при стрессе у крыс [9]. Существуют убедительные доказательства ключевой роли ОТ в регуляции социального поведения и социального распознавания у экспериментальных животных и человека [10, 11]. ОТ играет центральную роль в регуляции поведения, ответа на стресс, запоминания и в механизмах памяти [12], отвечает за формирование родительского поведения, взаимоотношений матери и ребенка и социальные связи [13]. Нарушение молекулярных механизмов секреции ОТ в эмбриональном или раннем постнатальном периоде способствует формированию аутистического типа поведения [11, 14, 15].

ОТ редуцирует тревожность и выраженность стресс-индуцированного поведения, снижает экспрессию вазопрессина, ответственного за агрессивное поведение [16], влияет на экспрессию рецепторов эстрогенов и жизнеспособность клеток, экспрессирующих эстрогеновые рецепторы, однако и сам синтез ОТ находится под контролем эстрогенов ткани мозга [17]. Важно, что эти эффекты проявляются в неонатальном периоде, но не у взрослых особей (возможная причина — редуцирование экспрессии рецепторов ОТ по мере развития мозга) [18]. В экспериментах на грызунах показано, что самки более восприимчивы к действию ОТ в неонатальном периоде [19]. Насколько этот феномен развивающегося мозга имеет отношение к формированию сложных форм поведения, не совсем ясно, однако точно известно, что особенности секреции и эффектов ОТ определяют характер материнского поведения: хорошие матери, в отличие от плохих, имеют высокий уровень экспрессии рецепторов ОТ в различных регионах мозга; хорошие матери передают свои материнские навыки дочерям (в основе этой передачи — эпигенетические механизмы регуляции экспрессии рецепторов ОТ), а материнское поведение подразумевает сочетанное влияние дофамина и ОТ [20]. Более того, действие ОТ на животных в неонатальном периоде (например, за счет кормления молоком, концентрация ОТ в котором достаточно велика) приводит к тому, что во взрослом возрасте они имеют достоверно более низкий уровень артериального давления, сниженное содержание кортикостерона, больший вес, что находит свое отражение в особенностях эффектов ОТ в миндалине мозга [21]. Напротив, пренатальный стресс снижает экспрессию рецепторов ОТ в ткани мозга [22], что может иметь своим результатом серьезные нарушения развития социального поведения в отдаленный период развития организма.

Влияние неонатальной экспозиции к ОТ у особей женского пола менее выражено, чем мужского, что связывают с эффектами эстрогенов и вазопрессина. Увеличение содержания ОТ в плазме крови матери во время родов вызывает транзиторное переключение ГАМКергических механизмов (с возбуждающих на ингибиторные), что необходимо для повышения резистентности нейронов плода к действию гипоксии и для синхронизации гиппокампальных нейронов при переходе от пренатального этапа к постнатальному [23]. Сознательные вмешательства в родительское поведение экспериментальных животных в раннем периоде развития потомства (в т. ч. путем применения антагонистов рецепторов ОТ) приводят к изменению числа ОТ-продуцирующих нейронов гипоталамуса и экспрессии эстрогеновых рецепторов в гипоталамусе, причем нарушения родительского поведения при этом вполне компенсируются экзогенным ОТ [22]. Итак, опыт первых дней жизни, опосредованный изменениями в секреции и рецепции нейропептидов (прежде всего ОТ) оказывает существенное влияние на становление эмоциональных характеристик и социализацию особи [24].

Одним из составляющих эффектов ОТ на мозг является стимулирующее действие этого нейропептида на нейрогенез, в т. ч. в условиях стресса, что, вероятно, защищает клетки лимбической системы от неблагоприятного действия гормонов стресса [25].

НЕЙРОГЕНЕЗ И РАЗВИТИЕ МОЗГА

Структурная и функциональная пластичность головного мозга во многом обеспечивается механизмами нейрогенеза, имеющими существенные отличия в развивающемся и зрелом мозге. Дизрегуляция эмбрионального нейрогенеза и нейрогенеза после рождения особи характерна для нарушений развития головного мозга, играет важную роль в инициации и прогрессировании нейродегенерации, повреждает механизмы запоминания и функции, связанные с настроением [26]. Кроме того, в постнатальном периоде образование новых нейронов необходимо для социализации особи, формирования сложных форм поведения.

Собственно развитие ЦНС условно подразделяют на 3 процесса: индукция нейроэктодермы, нейруляция и региональная специализация [27]. К особенностям эмбрионального нейрогенеза относят высокий уровень пролиферативной и миграционной активности клеток во всех регионах развивающегося мозга; формирование всех видов новых нейронов и клеток глии из стволовых клеток, а не из специализированных глиальных популяций; миграцию новых нейронов посредством радиальной глии [27]. Рождение организма знаменует собой окончание процессов эмбрионального нейрогенеза (как, впрочем, и процессов интенсивного синаптогенеза и нейрональной селекции), и в последующем нейрогенез присутствует только в отдельных регионах мозга (обонятельные луковицы, субгранулярная зона гиппокампа, субвентрикулярная зона боковых желудочков). Вне зависимости от периода развития организма процессы нейрогенеза находятся под влиянием большого числа эндо- (нейротрансмиттеры, трофические факторы, гормоны) и экзогенных факторов (биологической, физической, химической и социальной природы).

В последние годы появились убедительные доказательства того, что ряд факторов, влияющих на развивающийся мозг, может вызывать отдаленные по времени эффекты за счет воздействия на процессы нейрогенеза. Например, гипоксия в неонатальном периоде в эксперименте на животных вызывает увеличение интенсивности пролиферации клеток в отдельных регионах мозга, что связывают с риском развития шизофрении в более позднем периоде развития мозга [28]. Нарушение нейрогенеза, вызывающее дисфункцию гиппокампа, ответственно за развитие депрессии [29]. Нейростероиды эффективны для нормализации дисфункции гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы, опосредующей увеличение содержания глюкокортикоидов и снижение уровня экспрессии нейротрофического фактора BDNF, необходимого для эффективного нейрогенеза, при депрессии [30]. Активация в пренатальном периоде иммунного ответа (через механизмы, опосредованные активностью рецепторов TLR-3) вызывает изменения в интенсивности пролиферации клеток развивающегося мозга [31], а активность иммунокомпетентных клеток в раннем периоде жизни (например, вследствие перенесенной инфекции) во многом определяет особенности развития мозга и формирования сложных форм поведения [32].

Необходимо отметить, что механизмы, определяющие взаимодействие «родители–потомство» (например, распознавание родителями потомства), также зависят от эффективности нейрогенеза [33]. В целом родительский мозг представляет собой некий плацдарм для модуляции процессов нейрогенеза: в случаях индивидуального распознавания потомства нейрогенез в родительском мозге подавляется, однако многие животные демонстрируют интенсивный нейрогенез в обонятельной зоне мозга при распознавании потомства в раннем периоде после родов [34].

Дизрегуляция нейрогенеза характерна для нарушений развития головного мозга, играет важную роль в инициации и прогрессировании нейродегенерации, повреждает механизмы запоминания и функции, связанные с настроением. Изменения, наблюдаемые на начальных этапах прогрессирования нейродегенеративных заболеваний и патологии, ассоциированной с нарушением развития головного мозга, говорят о том, что увеличение интенсивности нейрогенеза может представлять собой действенную терапевтическую стратегию.

Эффективность нейрогенеза и нейропластичности в плане регуляции развития мозга и формирования поведения особенно очевидна у животных, находящихся в условиях обогащенной (многостимульной) среды, которая в экспериментах моделируется большим числом контактов с новыми социальными и несоциальными объектами. Обогащенная среда индуцирует значимые клеточные, молекулярные и поведенческие изменения, т. е. индуцирует пластичность мозга. Предполагают, что синтез отдельных белков вовлечен в структурные и функциональные изменения, ведущие к нейрональной пластичности, лежащей в основе таких когнитивных процессов, как, к примеру, формирование памяти [35]. Обогащенная среда увеличивает массу мозга, толщину коры и гиппокампа, разветвления, длину и плотность дендритов, а также размер и число синапсов [36]; усиливает нейрогенез в гиппокампе и увеличивает содержание некоторых нейротрофических факторов, которые играют важную роль в нейрональной сигнализации и клеточной пластичности; стимулирует процессы обучения и запоминания [37].

Доказано, что знакомство с новыми объектами в неонатальном периоде увеличивает способность к запоминанию и стимулирует социальную память [38], тогда как стресс раннего периода жизни нарушает функциональную активность клеток миндалины, что в результате обусловливает отсроченные нарушения функционирования мозга. Пребывание животных в раннем постнатальном периоде в условиях обогащенной среды способно редуцировать неблагоприятные эффекты в отношении синаптической пластичности в гиппокампе, когнитивной дисфункции,

аномальных эмоциональных реакций и моторных навыков, индуцированных пренатальным хроническим стрессом, что связывают с активизацией процесса нейрогенеза и влиянием на экспрессию глутаматных NMDA-рецепторов в гиппокампе, а также с инверсией ответа на стресс в пределах гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [39]. Таким образом, элиминация или существенное подавление проявлений последствий пренатального стресса возможны за счет направленной модуляции механизмов, ответственных за нейрогенез и синаптическую пластичность. Оба этих процесса контролируются астроцитами, определяющими как эффективность механизмов формирования, функционирования и элиминации синапсов, так и механизмов нейрогенеза в развивающемся и зрелом мозге. Интересно, что экспрессия ОТ-рецепторов зарегистрирована на астроцитах, и пролиферация астроцитов есть ответ на действие ОТ [40]. Однако роль ОТ в реализации эффектов обогащенной среды на нейрогенез и пластичность мозга пока не изучена.

ВКЛАД ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОГО СТРЕССА В НАРУШЕНИЕ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В контексте нарушений развития головного мозга при действии стрессорных факторов различной природы большое значение приобретает т. н. стресс раннего периода жизни, который связан с повышением чувствительности к действию других повреждающих стимулов на протяжении последующих периодов развития мозга [41].

Известно, что ОТ-продуцирующие нейроны отвечают центральной и периферической секрецией нейропептида на различные эмоциональные, физические или фармакологические стрессоры прежде всего в гипоталамусе и миндалине мозга. Предполагают, что именно ОТ может обеспечивать сниженную чувствительность к стрессу, которая наблюдается в первые дни постнатального развития [42].

Роль стресса раннего периода жизни в патогенезе аутизма, депрессии и хронической нейродегенерации в настоящее время активно обсуждается [43], а отделение потомства от матери является адекватной экспериментальной моделью депрессии [44], причем такой вид стресса оказывает влияние не только на развитие потомства в отдаленном периоде жизни, но и на состояние матери. На экспериментальных моделях убедительно показано, что отделение потомства от матери приводит к значительным колебаниям содержания ОТ в гипоталамусе, миндалине мозга, однако нельзя не принимать во внимание то, что краткосрочные периоды отделения от матери могут иметь и позитивный поведенческий результат в отдаленные периоды жизни [1].

Поскольку социальные отношения (в частности, отношения «мать–потомство») являются важным регулятором секреции ОТ и т. н. программирования ответа организма на стресс раннего периода жизни [45], нарушения сложных форм поведения в результате повреждения механизмов регуляции нейропластичности оказывают существенное влияние на формирование патологии головного мозга и в раннем детстве, и в отдаленные периоды развития организма.

Социальная изоляция в раннем периоде жизни нарушает нейрогенез в лимбической системе, провоцирует развитие депрессии и тревожности, однако не влияет на процессы социального запоминания, в то время как нарушения нейрогенеза в гиппокампе ответственны за изменение формирования поведения, индуцированного стрессом. ОТ стимулирует нейрогенез в мозге взрослых особей даже на фоне стресс-реакции и гиппокампальный нейрогенез — при депрессии [25]. В числе факторов, определяющих особенности реагирования организма на стресс раннего периода жизни, помимо ОТ и его рецепторов, находятся ферменты метаболизма серотонина, транспортеры серотонина, а среди эпигенетических механизмов — процессы, контролирующие экспрессию рецепторов глюкокортикоидов, что позволяет объяснять особенности формирования поведения у потомства (в отдаленные периоды жизни) вследствие опыт-индуцированной пластичности мозга, а не собственно генетической предрасположенности [46].

Стресс раннего периода жизни является фактором риска формирования тревожности у потомства и снижения когнитивных функций в более поздние периоды жизни, несмотря на интенсификацию материнского поведения после периодов сепарации потомства. Важно, что даже после возвращения потомства к матери в эксперименте на животных, уровень глюкокортикоидов в крови детенышей остается высоким, что результирует в нарушении синтеза белков и пролиферации клеток в течение длительного периода [47], а также может обусловливать нарушение когнитивных функций.

Признано, что стресс раннего периода жизни является одним из самых мощных факторов, влияющих на нейрогенез и поведение в течение последующей жизни [45]. Негативное влияние стресса раннего периода жизни на развивающийся мозг связывают с изменением эпигенетических механизмов, например вследствие изменения активности гистоновых деацетилаз [48], экспрессии белков, участвующих в синаптической пластичности, например белка LBP, пик экспрессии которого должен приходиться на 2–3-ю нед жизни для обеспечения синаптогенеза в гиппокампе [49], а также с развитием митохондриальной дисфункции и дегенерацией в отдельных регионах мозга (например, в результате ингибирования протеасом), что по ряду признаков напоминает патогенез нейродегенеративных заболеваний, возникающих в позднем периоде жизни организма [50].

Стресс раннего периода жизни нарушает оптимальное развитие агрессивного поведения у особей мужского пола, не влияя на социальное исследовательское поведение, но существенно модифицирует социальное поведение особей женского пола [51]. Усиление агрессивности в результате пережитого стресса раннего периода жизни может быть важным для адаптации организма (интенсификация стратегии борьбы со стрессорами в более поздние периоды развития организма). Вместе с тем избыточно высокий уровень агрессии у особей мужского пола приводит к ранней гибели, а у особей женского пола — к жестокому обращению со своим потомством или низкой позиции в социуме [46].

Не менее важным фактором, определяющим формирование мозга в пренатальном и раннем постнатальном периоде развития, является т. н. пренатальный стресс (стресс у матери во время беременности), который может приводить к когнитивному дефициту и повышенному риску развития патологии ЦНС у детей и подростков. У животных эффекты пренатального стресса проявляются снижением массы тела при рождении, увеличением тревожности и повышением риска развития депрессивного состояния, гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (более выраженной у потомства мужского пола), увеличением степени подъема артериального давления в ответ на последующие острые стрессы, формированием инсулинорезистентности, повышением вероятности развития алиментарного ожирения и др. [52]. Важно, что инсулин и лептин являются мощными регуляторами развития мозга, поэтому пренатальные воздействия на мозг нарушают центральные механизмы регуляции массы тела [53]. Однако и постнатальные

изменения характера питания в раннем периоде развития организма имеют своим результатом изменение центральных механизмов регуляции аппетита, опосредованных ОТ и лептином [54].

Общепризнанной является точка зрения, что основные клеточно-молекулярные механизмы влияния материнского стресса на развитие плода включают в себя нарушение чувствительности процессов синаптической пластичности в гиппокампе к действию стрессорных факторов в последующих периодах жизни организма, снижение уровня экспрессии бензодиазепиновых рецепторов в гиппокампе и миндалине, увеличение экспрессии рецепторов дофамина и глутамата в коре головного мозга [55], активацию гипоталамо-гипофизарной-адреналовой системы и реализацию эффектов глюкокортикоидов и минералокортикоидов в лимбической системе мозга, продукцию нейростероидов и нейропептидов [52]. Зарегистрированы особенности экспрессии ряда генов (рецепторов PPARα, транспортеров глюкозы GLUT4, транскрипционного фактора HIF3α) в плаценте под действием пренатального стресса, причем эти изменения имеют различия в зависимости от пола плода [56].

Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что пребывание беременных самок в условиях обогащенной среды способно эффективно предотвращать развитие когнитивного дефицита и нарушений синаптогенеза, возникающих у их потомства в результате пренатального стресса, что опосредуется восстановлением уровня экспрессии рецепторов глюкокортикоидов в гиппокампе и, предположительно, в миндалине мозга [57]. Пребывание новорожденных животных, перенесших пренатальный стресс, в условиях обогащенной среды обеспечивает позитивный эффект в отношении процессов обучения и запоминания [58].

В совокупности названные выше механизмы позволяют понять особенности развития головного мозга у детей, перенесших повреждение мозга в перинатальном периоде, но при такой интерпретации необходимо учитывать высокий репаративный потенциал развивающегося мозга, нашедший свое подтверждение в современных клинических исследованиях. При этом некоторые механизмы нейропластичности, используемые в развивающемся мозге при повреждении, становятся невозможными для реализации на последующих стадиях развития мозга [2]. Вот почему некоторые авторы делают вывод, что ни одна из современных теорий развития мозга не способна в полной мере объяснить широкий спектр исходов повреждения мозга, перенесенного в пренатальном периоде или в периоде раннего детства [59].

Нарушения молекулярных механизмов развития головного мозга в пренатальном периоде и периоде раннего детства приводят к выраженным поведенческим расстройствам в социальной (потеря социальной памяти, нарушение социальных связей, агрессия) и несоциальной сферах (нарушения пространственной памяти, трудности с запоминанием, развитие тревожности и депрессии) [48], что в итоге приводит к нарушению социализации и коммуникации человека.

Существует определенный парадокс, что концепция повреждения мозга в течение последних лет обсуждается, как правило, на междисциплинарном уровне, однако до сих пор существует значительный разрыв между уровнем достижений в области нейрохимии, нейробиологии, экспериментальной нейрофизиологии, с одной стороны, и их востребованностью в клинической практике неврологов, нейрофармакологов, педиатров — с другой. На современном этапе развития фундаментальной и клинической медицины решение проблем такого рода находит свое отражение в развитии трансляционных исследований, которые базируются на оценке доклинических молекулярных событий и ориентированы на поиск молекул-маркеров ранних нарушений развития головного мозга. Не следует забывать, что большая часть данных о молекулярных изменениях, ответственных за развитие мозга, получена с использованием моделей на животных, что не позволяет с уверенностью экстраполировать все без исключения результаты на нейрохимические, нейробиологические и поведенческие процессы у человека. В числе современных методов, предназначенных для решения перечисленных комплексных задач, находится разработка новых экспериментальных моделей заболеваний, причем с использованием не только животных, но и собственных клеток человека, применение методов визуализации функциональной активности мозга, а также исследование протеома и транскриптома плода с использованием амниотической жидкости и ткани плаценты [50, 60].

REFERENCES

1. Oreland S., Gustafsson-Ericson L., Nylander I. Short- and long-term consequences of different early environmental conditions on central immunoreactive oxytocin and arginine vasopressin levels in male rats. *Neuropeptides*. 2010; 44 (5): 391–398.
2. Cioni G., D'Acunto G., Guzzetta A. Perinatal brain damage in children: neuroplasticity, early intervention, and molecular mechanisms of recovery. *Prog. Brain Res*. 2011; 189: 139–154.
3. Robinson G. E., Fernald R. D., Clayton D. F. Genes and Social Behavior. *Science*. 2008; 322 (5903): 896–900.
4. Nylander I., Roman E. Neuropeptides as mediators of the early-life impact on the brain; implications for alcohol use disorders. *Front. Mol. Neurosci.* 2012; 5: 77.
5. Cohen H., Kaplan Z., Kozlovsky N. et al. Hippocampal microinfusion of oxytocin attenuates the behavioural response to stress by means of dynamic interplay with the glucocorticoid-catecholamine responses. *J. Neuroendocrinol*. 2010; 22 (8): 889–904.
6. McCall C., Singer T. The animal and human neuroendocrinology of social cognition, motivation and behavior. *Nat. Neurosci.* 2012; 15 (5): 681–618.
7. Hurlemann R., Patin A., Onur O. A. et al. Oxytocin enhances amygdala-dependent, socially reinforced learning and emotional empathy in humans. *J. Neurosci.* 2010; 30 (14): 4999–5007.
8. Ferguson J. N., Aldag J. M., Insel T. R., Young L. J. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *J. Neurosci.* 2001; 21 (20): 8278–8285.
9. Ebner K., Bosch O. J., Kromer S. A. et al. Release of oxytocin in the rat central amygdala modulates stress-coping behavior and the release of excitatory amino acids. *Neuropsychopharmacology*. 2005; 30 (2): 223–230.
10. Ebstein R. P., Israel S., Lerer E. et al. Arginine vasopressin and oxytocin modulate human social behavior. *Ann. N.-Y Acad. Sci*. 2009; 1167: 87–102.
11. Higashida H., Lopatina O., Yoshihara T. et al. Oxytocin signal and social behaviour: comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 gene knockout mice. *J. Neuroendocrinol*. 2010; 22 (5): 373–379.
12. Campbell A. Oxytocin and human social behavior. *Pers. Soc. Psychol. Rev.* 2010; 14 (3): 281–295.
13. Higashida H., Yokoyama S., Kikuchi M., Munesue T. CD38 and its role in oxytocin secretion and social behavior. *Horm. Behav*. 2012; 61 (3): 351–358.
14. Salmina A. B., Lopatina O., Ekimova M. V. et al. CD38/cyclic ADP-ribose system: a new player for oxytocin secretion and regulation of social behavior. *J. Neuroendocrinol*. 2010; 22 (5): 380–392.

15. Lopatina O., Inzhutova A., Pichugina Y. A. et al. Reproductive experience affects parental retrieval behaviour associated with increased plasma oxytocin levels in wild-type and CD38-knockout mice. *J. Neuroendocrinol.* 2011; 23 (11): 1125–1133.
16. Bosch O. J., Meddle S. L., Beiderbeck D. I. et al. Brain oxytocin correlates with maternal aggression: link to anxiety. *J. Neurosci.* 2005; 25 (29): 6807–6815.
17. Shughrue P. J., Dellovade T. L., Merchenthaler I. Estrogen modulates oxytocin gene expression in regions of the rat supraoptic and paraventricular nuclei that contain estrogen receptor-beta. *Prog. Brain Res.* 2002; 139: 15–29.
18. Cushing B. S., Levine K., Cushing N. L. Neonatal manipulation of oxytocin influences female reproductive behavior and success. *Horm. Behav*. 2005; 47 (1): 22–28.
19. Kramer K. M., Choe C., Carter C. S., Cushing B. S. Developmental effects of oxytocin on neural activation and neuropeptide release in response to social stimuli. *Horm. Behav.* 2006; 49 (2): 206–214.
20. Douglas A. J. Baby love? Oxytocin-dopamine interactions in mother-infant bonding. *Endocrinology*. 2010; 151 (5): 1978–1980.
21. Bales K. L., Plotsky P. M., Young L. J. et al. Neonatal oxytocin manipulations have long-lasting, sexually dimorphic effects on vasopressin receptors. *Neuroscience*. 2007; 144 (1): 38–45.
22. Carter C. S., Boone E. M., Pournajafi-Nazarloo H., Bales K. L. Consequences of early experiences and exposure to oxytocin and vasopressin are sexually dimorphic. *Dev. Neurosci*. 2009; 31 (4): 332–341.
23. Khazipov R., Tyzio R., Ben-Ari Y. Effects of oxytocin on GABA signalling in the foetal brain during delivery. *Prog. Brain Res*. 2008; 170: 243–257.
24. Bales K. L., Boone E., Epperson P. et al. Are behavioral effects of early experience mediated by oxytocin? *Front Psychiatry.* 2011; 2: 24.
25. Leuner B., Caponiti J. M., Gould E. Oxytocin stimulates adult neurogenesis even under conditions of stress and elevated glucocorticoids. *Hippocampus*. 2012; 22 (4): 861–868.
26. Dupret D., Revest J. M., Koehl M. et al. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One*. 2008; 3 (4): 1959.
27. Germain N., Banda E., Grabel L. Embryonic stem cell neurogenesis and neural specification. *J. Cell Biochem*. 2010; 111 (3): 535–542.
28. Schaeffer E. L., Kuhn F., Schmitt A., Gattaz W. F., Gruber O., Schneider-Axmann T., Falkai P., Schmitt A. Increased cell proliferation in the rat anterior cingulate cortex following neonatal hypoxia: relevance to schizophrenia. *J. Neur. Transm*. 2012; [Epub ahead of print].
29. Lee M. M., Reif A., Schmitt A. G. Major depression: a role for hippocampal neurogenesis? *Curr. Top Behav. Neurosci*. 2012; [Epub ahead of print].
30. Evans J., Sun Y., McGregor A., Connor B. Allopregnanolone regulates neurogenesis and depressive/anxiety-like behaviour in a social isolation rodent model of chronic stress. *Neuropharmacology*. 2012; [Epub ahead of print].
31. Forrest C. M., Khalil O. S., Pisar M. et al. Prenatal activation of Toll-like receptors-3 by administration of the viral mimetic poly (I: C) changes synaptic proteins, N-methyl-D-aspartate receptors and neurogenesis markers in offspring. *Mol. Brain*. 2012; 5 (1): 22.
32. Bilbo S. D., Schwarz J. M. Early-life programming of later-life brain and behavior: a critical role for the immune system. *Front. Behav. Neurosci.* 2009; 3: 1–12.
33. Mak G. K., Weiss S. Paternal recognition of adult offspring mediated by newly generated CNS neurons. *Nat. Neurosci*. 2010; 13 (6): 753–758.
34. Levy F., Gheusi G., Keller M. Plasticity of the parental brain: a case for neurogenesis. *J. Neuroendocrinol*. 2011; 23 (11): 984–993.
35. van Praag H., Kempermann G., Gage F. H. Neural consequences of environmental enrichment. *Nat. Rev. Neurosci*. 2000; 1 (3): 191–198.
36. Johansson B. B., Belichenko P. V. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of environmental enrichment on intact and postischemic rat brain. *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2002; 22 (1): 89–96.
37. Simao F., Porto J. A., Nunes M. L. Effects of enriched environment in spatial learning and memory of immature rats submitted to early undernourish and seizures. *Int. J. Dev. Neurosci*. 2012; 30 (5): 363–367.
38. Tang A. C., Reeb B. C., Romeo R. D., McEwen B. S. Modification of social memory, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and brain asymmetry by neonatal novelty exposure. *J. Neurosci.* 2003; 23 (23): 8254–8260.
39. Yang J., Hou C., Ma N. et al. Enriched environment treatment restores impaired hippocampal synaptic plasticity and cognitive deficits induced by prenatal chronic stress. *Neurobiol. Learn Mem.* 2007; 87 (2): 257–263.
40. Mittaud P., Labourdette G., Zingg H. et al. Neurons modulate oxytocin receptor expression in rat cultured astrocytes: involvement of TGF-beta and membrane components. *Glia*. 2002; 37 (2): 169–177.
41. Garrido P. Aging and stress: past hypotheses, present approaches and perspectives. *Aging Dis.* 2011; 2 (1): 80–99.
42. Slattery D. A., Neumann I. D. No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain. *J. Physiol.* 2008; 586 (2): 377–385.
43. Murgatroyd C. A., Nephew B. C. Effects of early life social stress on maternal behavior and neuroendocrinology. *Psychoneuroendocrinology*. 2012; [Epub ahead of print].
44. Leussis M. P., Freund N., Brenhouse H. C. et al. Depressive-like behavior in adolescents after maternal separation: sex differences, controllability and GABA. *Dev. Neurosci.* 2012; [Epub ahead of print].
45. Korosi A., Naninck E. F., Oomen C. A. et al. Early-life stress mediated modulation of adult neurogenesis and behavior. *Behav. Brain Res*. 2012; 227 (2): 400–409.
46. Veenema A. H. Early life stress, the development of aggression and neuroendocrine and neurobiological correlates: what can we learn from animal models? *Front. Neuroendocrinol*. 2009; 30 (4): 497–518.
47. Wei L., David A., Duman R. S. et al. Early life stress increases anxiety-like behavior in Balbc mice despite a compensatory increase in levels of postnatal maternal care. *Horm. Behav.* 2010; 57 (4–5): 396–404.
48. Bale T. L., Baram T. Z., Brown A. S. et al. Early life programming and neurodevelopmental disorders. *Biol. Psychiatry.* 2010; 68 (4): 314–319.
49. Wei L., Simen A., Mane S., Kaffman A. Early life stress inhibits expression of a novel innate immune pathway in the developing hippocampus. *Neuropsychopharmacology*. 2012; 37 (2): 567–580.
50. Romero-Granados R., Fontan-Lozano A., Aguilar-Montilla F. J. et al. Postnatal proteasome inhibition induces neurodegeneration and cognitive deficiencies in adult mice: a new model of neurodevelopment syndrome. *PLoS One.* 2011; 6 (12): 1–10.
51. Tsuda M. C., Ogawa S. Long-lasting consequences of neonatal maternal separation on social behaviors in ovariectomized female mice. *PLoS One.* 2012; 7 (3): 33028.
52. Brunton P. J., Russell J. A. Neuroendocrine control of maternal stress responses and fetal programming by stress in pregnancy. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2011; 35 (5): 1178–1191.
53. Bouret S. G. Early life origins of obesity: role of hypothalamic programming. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2009; 48 (Suppl. 1): 31–38.
54. Schroeder M., Moran T. H., Weller A. Attenuation of obesity by early-life food restriction in genetically hyperphagic male OLETF rats: peripheral mechanisms. *Horm. Behav.* 2010; 57 (4–5): 455–462.
55. Barros V. G., Rodriguez P., Martijena I. D. et al. Prenatal stress and early adoption effects on benzodiazepine receptors and anxiogenic behavior in the adult rat brain. *Synapse*. 2006; 60 (8): 609–618.
56. Bale T. L. Sex differences in prenatal epigenetic programming of stress pathways. *Stress*. 2011; 14 (4): 348–356.
57. Li M., Wang M., Ding S. et al. Environmental enrichment during gestation improves behavior consequences and synaptic plasticity in hippocampus of prenatal-stressed offspring rats. *Acta. Histochem. Cytochem*. 2012; 45 (3): 157–166.
58. Zhang Z., Zhang H., Du B., Chen Z. Neonatal handling and environmental enrichment increase the expression of GAP-43 in the hippocampus and promote cognitive abilities in prenatally stressed rat offspring. *Neurosci. Lett.* 2012; 522 (1): 1–5.
59. Anderson V., Spencer-Smith M., Wood A. Do children really recover better? Neurobehavioural plasticity after early brain insult. *Brain*. 2011; 134 (8): 2197–2221.
60. Hayashi-Kurahashi N., Kidokoro H., Kubota T. et al. EEG for predicting early neurodevelopment in preterm infants: an observational cohort study. *Pediatrics*. 2012; [Epub ahead of print].