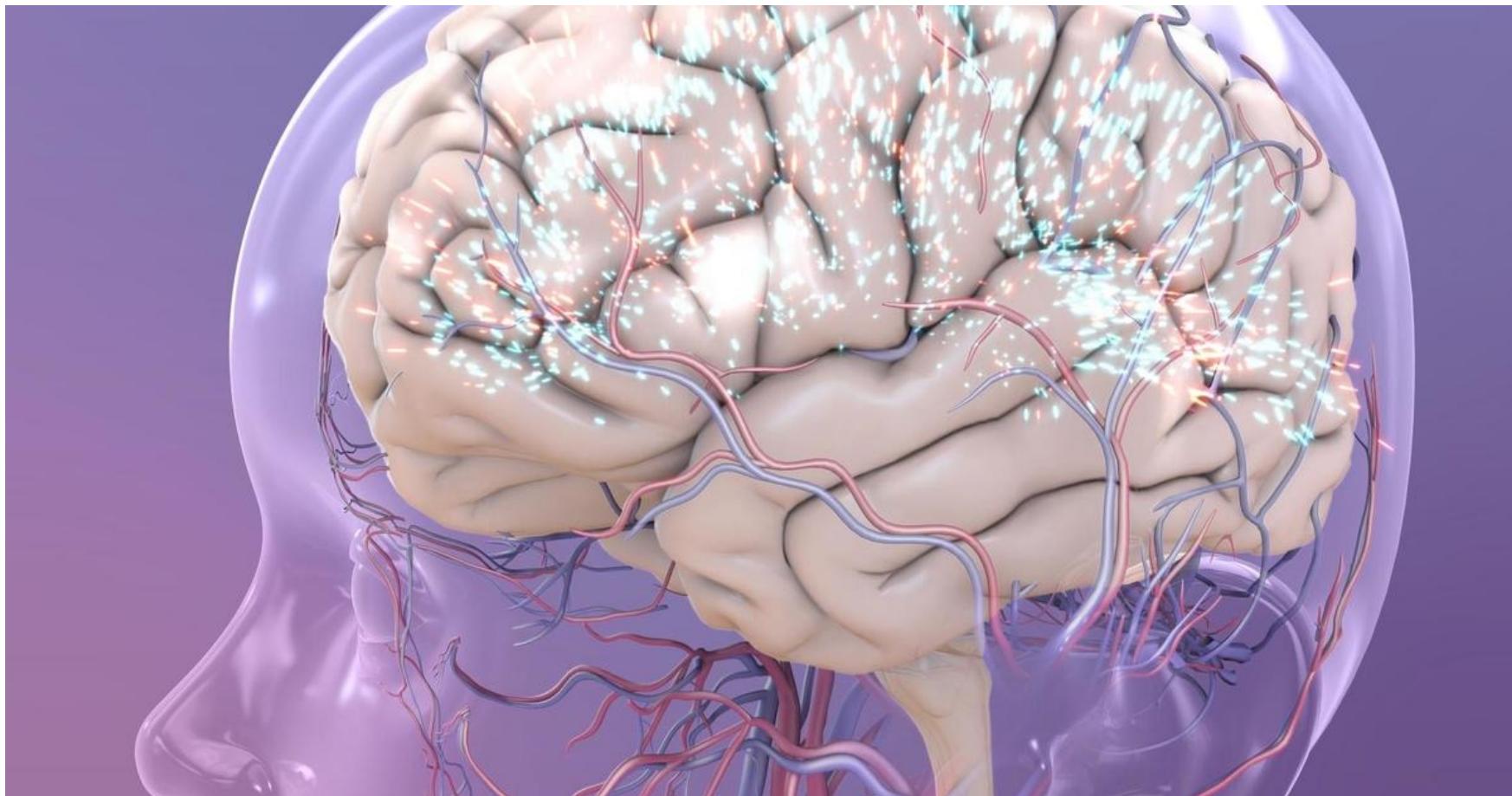


# Психофизиология созревания

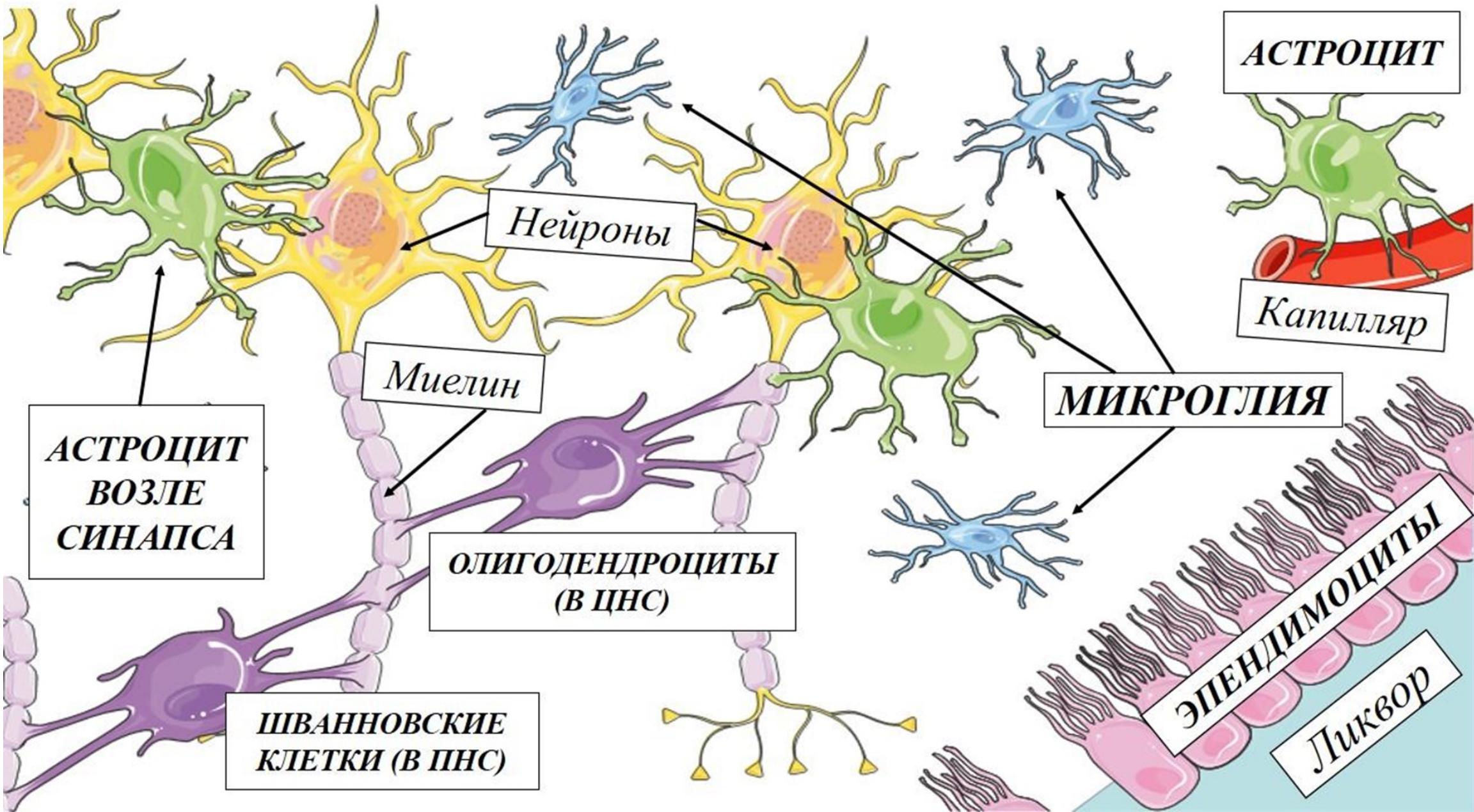
Е.И. Николаева

Профессор кафедры возрастной психологии и педагогики семьи  
РГПУ им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург



# Признаки созревания

- Миелинизация (в префронтальной коре незрелые олигодендроциты)
- Синаптогенез
- Прунинг
- неогенез



- Только в самое последнее время с применением нейрогенетических технологий удалось узнать, что каждый из астроцитов может координировать работу до 80 тыс. синаптических контактов нервных клеток
- Смена парадигмы заключается в том, что основное население мозга — это глиальные клетки, и основные наши усилия в исследованиях нужно направить именно на эти клетки, а не на нервные клетки, которые занимаются просто передачей информации.

- ЭПИГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ СИНТЕЗИРУЮТСЯ ТОЛЬКО В АСТРОЦИТАХ. СТАНОВИТСЯ ПОНЯТНО, ЧТО РОЛЬ АСТРОЦИТОВ И В ПЛАСТИЧНОСТИ, И В ПАМЯТИ ОГРОМНА. ВОЗМОЖНО, ОНА ДАЖЕ РЕШАЮЩАЯ. ОКАЗАЛОСЬ, ЧТО АСТРОЦИТЫ РЕГУЛИРУЮТ ЭКСПРЕССИЮ ГЕНОВ САМЫМИ РАЗНЫМИ СПОСОБАМИ
- ПОТОМУ ЧТО АСТРОЦИТЫ ОБЩАЮТСЯ ДРУГ С ДРУГОМ И С НЕЙРОНАМИ ЧЕРЕЗ ДИФФУЗИЮ. ОНИ ВЫДЕЛЯЮТ ЭКЗОСОМЫ, ВЕЩЕСТВА, В ОТВЕТ НА АКТИВАЦИЮ ИХ СОСЕДЕЙ – НЕЙРОНОВ. ЕСЛИ МЫ ЗАБЛОКИРУЕМ ОБЩЕНИЕ АСТРОЦИТА И НЕЙРОНА, МЫ ЗАБЛОКИРУЕМ ФОРМИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖАНИЕ ПАМЯТИ».

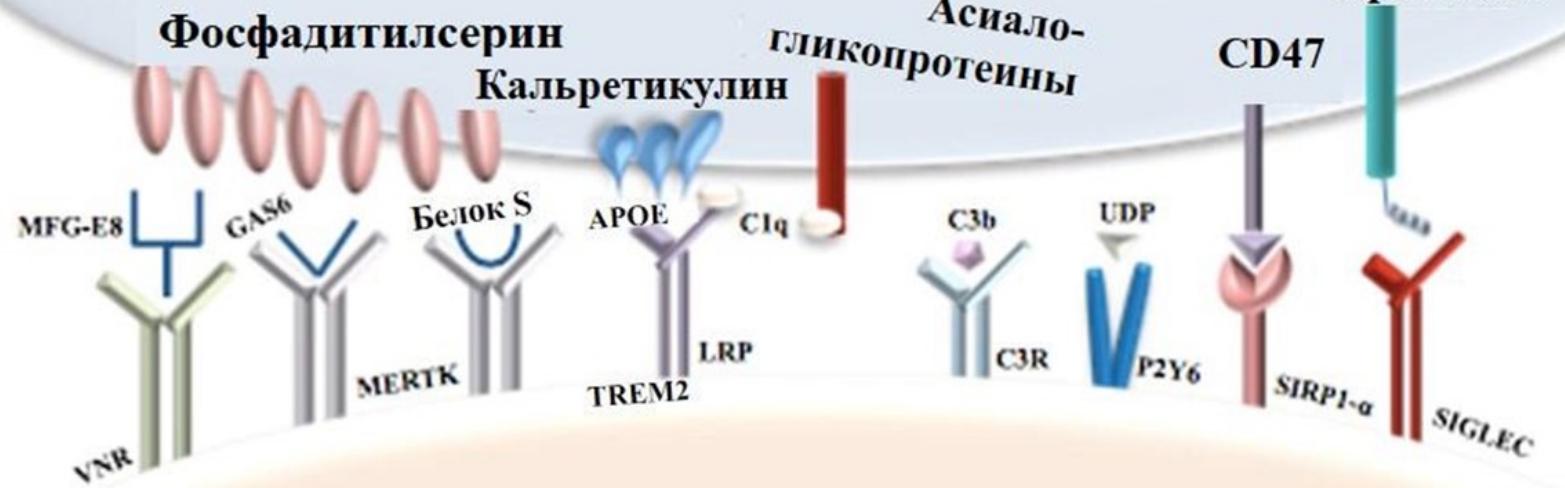
# Основные отличия глиальных клеток от нейронов:

- (1) Глиальные клетки имеют только один тип отростков, в то время как нейроны имеют два типа отростков - аксоны и дендриты.
- (2) Глиальные клетки, хотя и имеют потенциал покоя ( $\sim 89$  мВ), не могут генерировать потенциал действия как нейроны.
- (3) Глиальные клетки не имеют химических синапсов как нейроны.
- (4) Глиальные клетки, в отличие от зрелых нейронов, способны к делению.
- (5) Число глиальных клеток в центральной нервной системе в 10-50 раз больше, чем нейронов.

- Пио дель Рио-Ортега, создатель первой морфофункциональной классификации глиальных клеток, писал: «У нервных клеток есть телохранители, чьи отростки простираются во всех направлениях и сдерживают любую угрозу. Однако, стоит ткани мозга воспалиться, как телохранители превращаются в ненасытных монстров и поедают на своем пути все вредное и бесполезное» [PIO DEL RIO-HORTEGA. (1993). *Art and artifice in the science of histology*. Histopathology. 22, 515-525]

*Нейроны*

«Съешь меня»



*Микро glия*

- микроглию принято рассматривать как ключевой элемент воспалительного процесса, развивающегося в нервной ткани в ответ на повреждающие воздействия]. Однако, недавними исследованиями было показано, что функции микроглии охватывают более широкий круг процессов, напрямую не связанных с развитием реакции на повреждение и инициацией воспаления. Установлено, что микроглия осуществляет постоянный мониторинг состояния синаптических структур нейропиля и является одним из главных регуляторов синаптической пластичности.

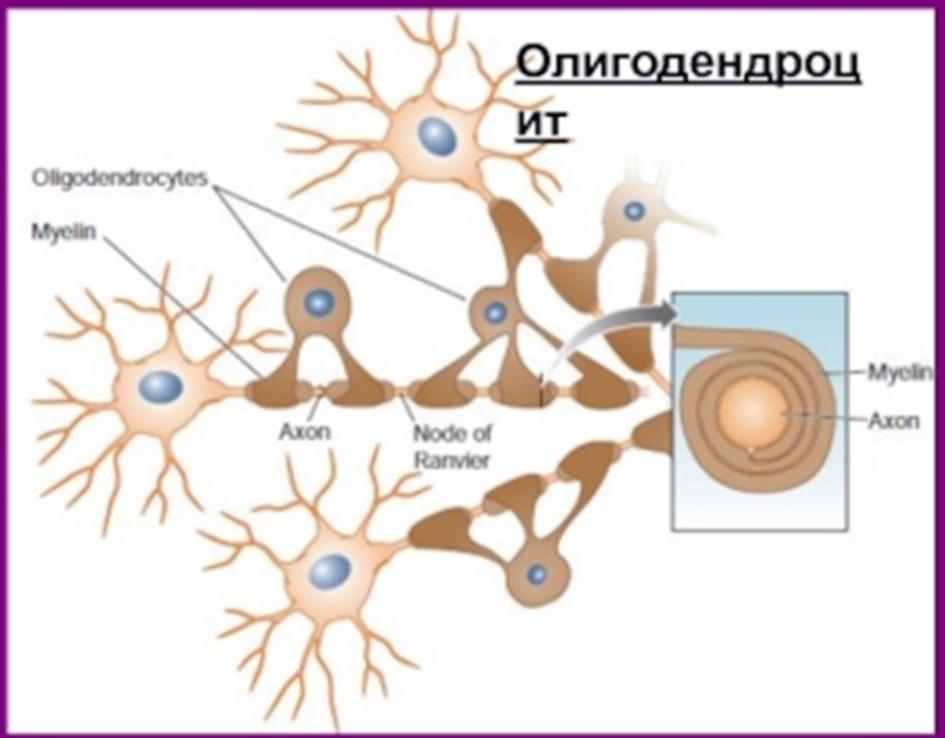
- Поначалу ученые полагали, что микроглия поедает только нейроны, пораженные голодом и болезнями, отжившие свой век, смертельно перевозбудившиеся и истощенные — такие нейроны вынуждены претерпеть запрограммированную клеточную смерть (апоптоз). И если микроглия не успеет поглотить эти замолчавшие нейроны, то апоптоз трансформируется в некроз, умирающие клетки взорвутся, их содержимое покроет соседние клетки, и последние станут жертвами аутоиммунной агрессии (H. Konishi, T. Okamoto, Y. Hara, O. Komine, H. Tamada, et. al.. (2020). Astrocytic phagocytosis is a compensatory mechanism for microglial dysfunction. EMBO J. 39; .
- Санитарная работа микроглии включает в себя также поглощение продуктов разрушения миелиновых оболочек, патологических белковых агрегатов и микроорганизмов, проникших в нервную систему. Эта черная работа заслужила эволюционное признание, так что до миграции микроглии из желточного мешка в нервную ткань подобную работу временно выполняют подвижные клетки нервного гребня, сформировавшиеся над нервной трубкой (Y. Zhu, S. C. Crowley, A. J. Latimer, G. M. Lewis, R. Nash, S. Kucenas. (2019). Migratory Neural Crest Cells Phagocytose Dead Cells in the Developing Nervous System. Cell. 179, 74-89.e10)

- если нейроны не определились вовремя с ориентацией своих отростков и не смогли установить крепкие синаптические связи с другими нейронами, то они запрограммированно съедаются микроглией. Иначе нервные контуры работают с очень низким полезным выходом и быстро истощаются из-за неадекватной инфраструктуры
- [Rosa C. Paolicelli, Giulia Bolasco, Francesca Pagani, Laura Maggi, Maria Scianni, et. al.. (2011). Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development. *Science*. 333, 1456-1458; ].

- Для контроля конечной численности нейронов в составе зрелого мозга, микроглия еще на этапе внутриутробного развития поглощает избыточные стволовые нервные клетки, не успевшие произвести на свет свое первое потомство [J. W. VanRyzin, A. E. Marquardt, K.J. Argue, H. A. Vecchiarelli, S E. A, et. al.. (2019). Microglial Phagocytosis of Newborn Cells Is Induced by Endocannabinoids and Sculpts Sex Differences in Juvenile Rat Social Play. *Neuron*. 102, 435-449.e6; 4].
- Активность микроглиальных мигрантов зависит от воздействия половых гормонов, иммунного и токсического фона матери, поэтому все мы рождаемся с разным запасом нейронов в разных участках головного мозга (C. L. Cunningham, V. Martinez-Cerdeno, S. C. Noctor. (2013). Microglia Regulate the Number of Neural Precursor Cells in the Developing Cerebral Cortex. *Journal of Neuroscience*. 33, 4216-4233).

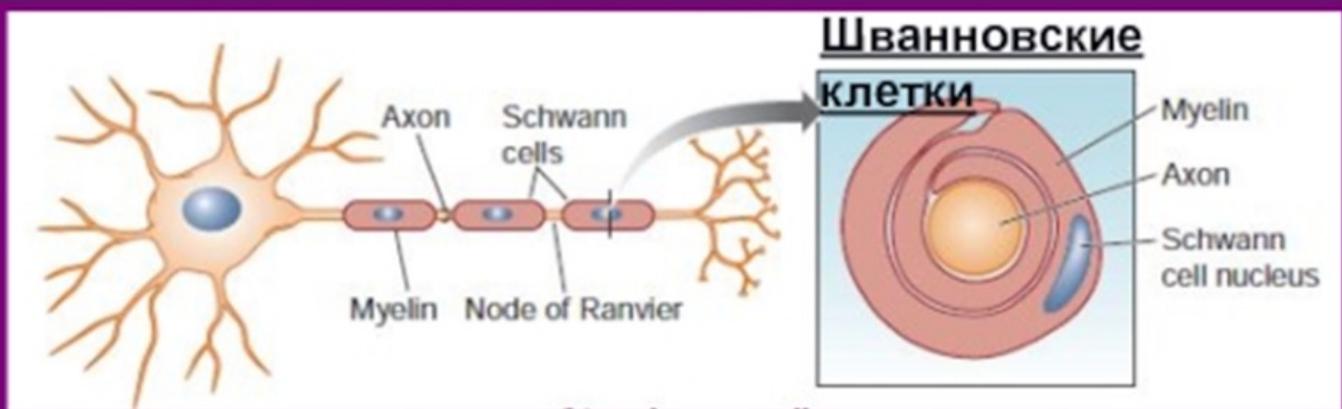
# МИЕЛИНИЗАЦИЯ

- Центральная нервная система



- Периферическая нервная

- Функция олигодендроцитов и Шванновских клеток – образование миелина для ускорения нервной передачи в 5-10 раз, т.к. ионные токи – только в перехватах Ранвье.
- ЦНС - один олигодендроцит обеспечивает миелинизацию нескольких аксонов одновременно;
- ПНС - на одном аксоне в ПНС – много Шванновских клеток;



Цехмистренко Т.А., Обухов Д.К., Васильева В.А., Мазлоев А.Б., Шумейко Н.С.

Структурные возрастные преобразования нейронных группировок коры большого мозга и мозжечка у детей. Журнал анатомии и гистопатологии.

2019;8(4):42-48. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2019-8-4-42-48>

- В последние годы широкое признание получила идея коннектома как системы всех связей в нервной системе и, особенно, в головном мозгу человека. Эта идея базируется на теории распределенных нейронных сетей, обеспечивающих реализацию функций контроля и управления жизнедеятельностью организма, в том числе с участием высших корковых формаций мозга. Известно, что в генерации нервного импульса, как правило, участвуют одновременно несколько корковых нейронов, образующих компактную группу в пределах одного цитоархитектонического слоя или подслоя [11].

- Такие группировки нейронов (нейронные ансамбли или кластеры, Кл) четко обнаружаются в наружной пирамидной пластинке (слой III) неокортикса. Нейроны в этом слое образуют обширные внутрикорковые, корково-корковые и корково-подкорковые связи, поэтому формируемые ими нейронные Кл могут рассматриваться в качестве функциональных единиц в узловых точках локальных нейросетей на различных иерархических уровнях коннектома [6].

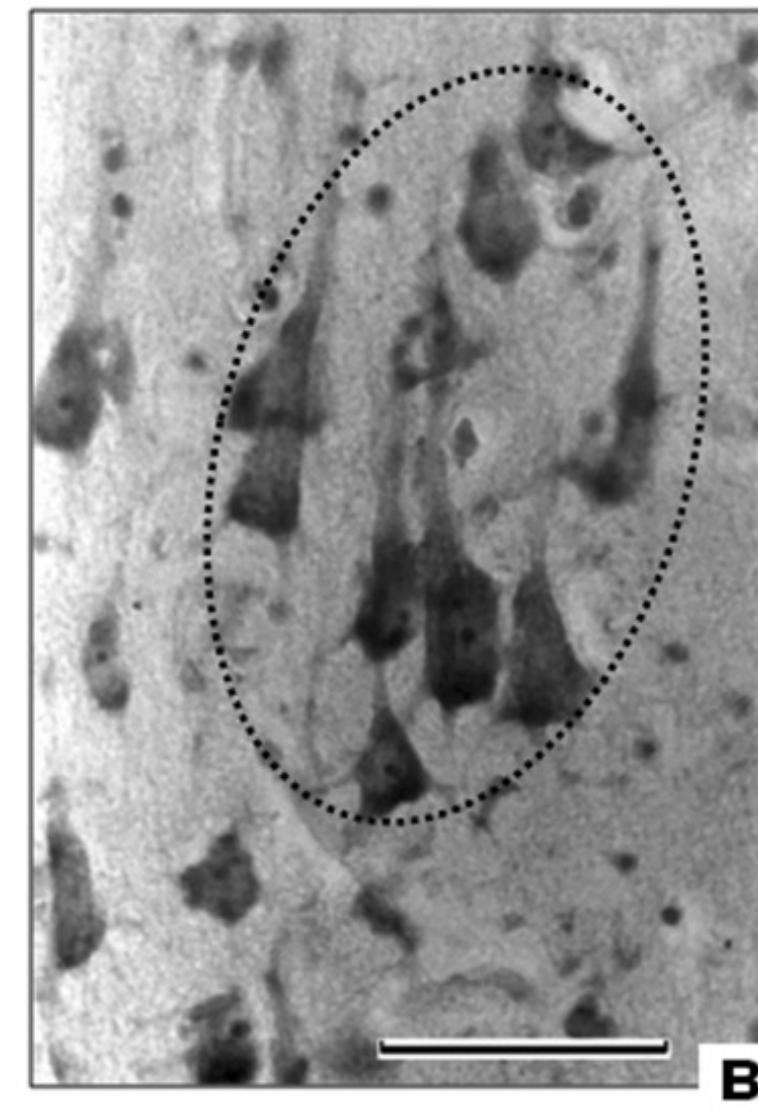
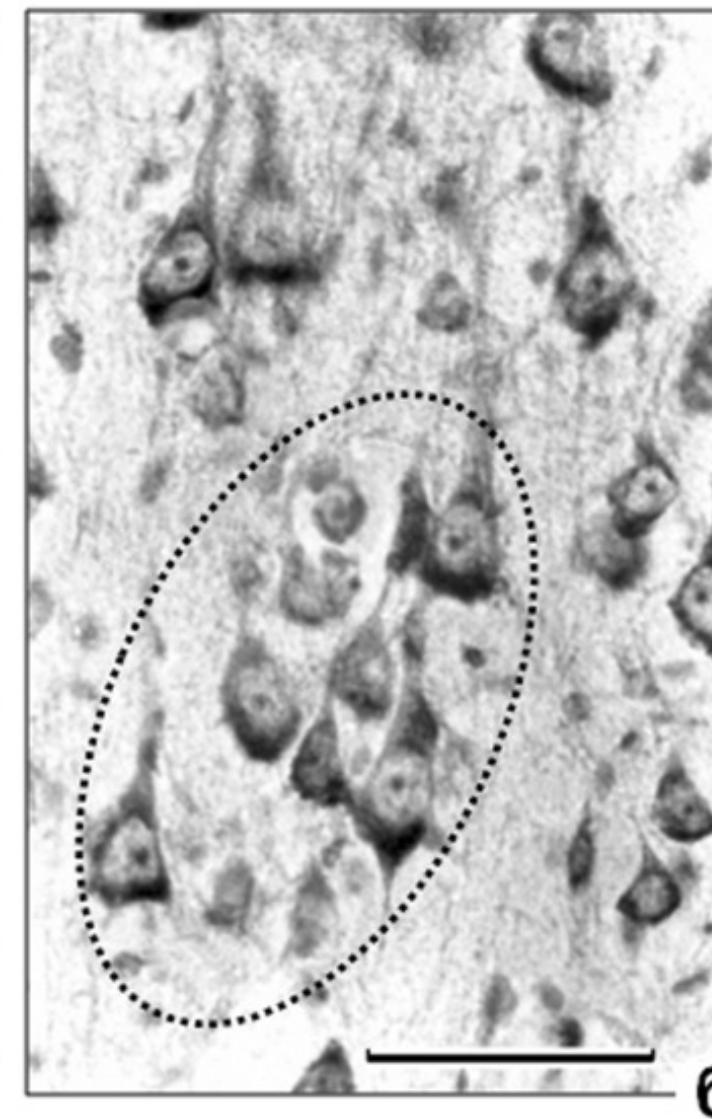
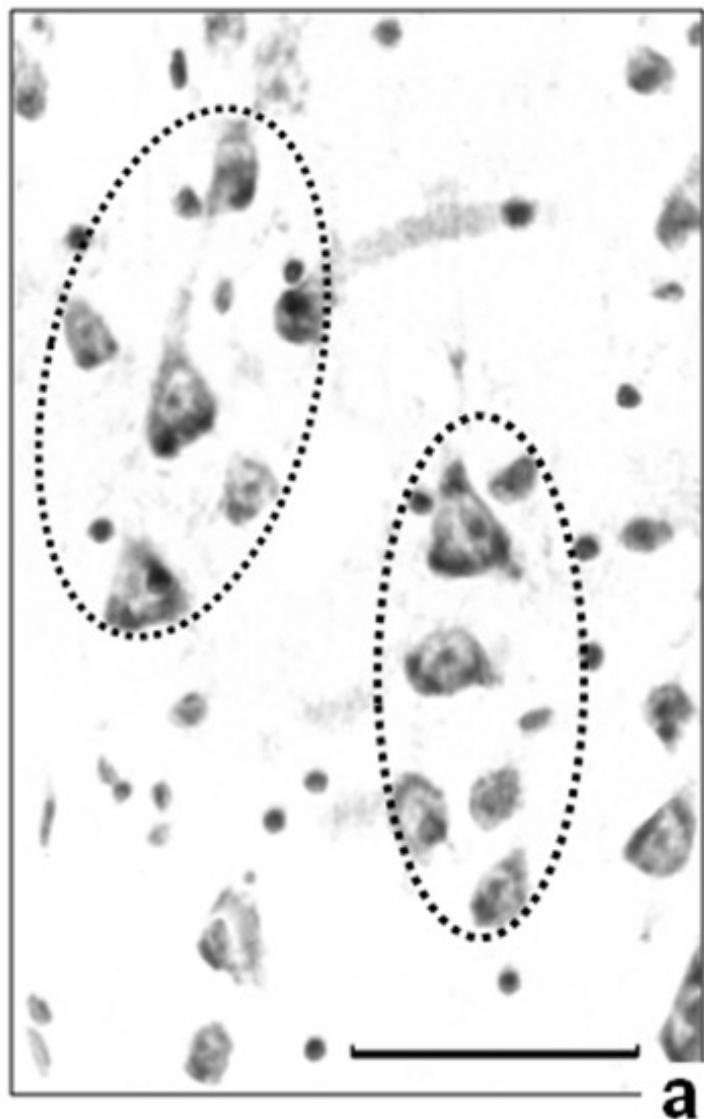


Рис. 1. Нейронные группировки в слое III поля бор премоторной коры у детей: а – 2 года 8 мес., б – 7 лет, в – 12 лет. Пунктиром выделены кластеры нейронов. Окраска крезиловым фиолетовым по Нисслю. Масштабный отрезок – 40 мкм.

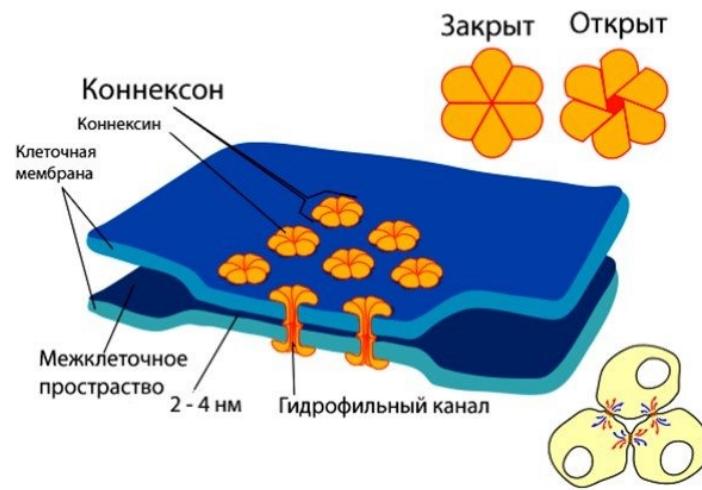
# синапсы



- Оказалось, что за состояние синапса отвечает глиальная клетка (астроцит). Один астроцит может контролировать до 700 нейронов, То есть именно глия отвечает за состояние нейросетей.

# Щелевые контакты

## 3.1. Щелевые контакты (нексусы):



- **Нексусы** – это способ соединения клеток в организме с помощью белковых каналов (коннексонов).
- Через щелевые контакты могут непосредственно передаваться от клетки к клетке малые молекулы (с молекулярной массой примерно до 1.000 Д).

**Щелевые контакты (нексусы)** обеспечивают ионное и метаболическое сопряжение (взаимодействие) клеток.

- ГЛИАЛЬНАЯ СЕТЬ ИМЕЕТ БЛИЖАЙШЕЕ РОДСТВО С НЕЙРОНАМИ (ВСЕ, КРОМЕ МИКРОГЛИИ, РАЗВИВАЮТСЯ В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ИЗ НЕРВНОЙ ТРУБКИ), НЕОДНОКРАТНО ЗАФИКСИРОВАНО УЧАСТИЕ НЕЙРОГЛИИ В РОСТЕ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКЕ НЕЙРОНОВ, НАВИГАЦИИ ИХ ОТРОСТКОВ, ПОДДЕРЖАНИИ СТАБИЛЬНОСТИ ИХ СИНАПСОВ. ДЛЯ ОБЩЕНИЯ ГЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ИСПОЛЬЗУЮТ ДРЕВНИЕ И НАДЕЖНЫЕ СРЕДСТВА СВЯЗИ – ЭЛЕКТРИЧЕСКИЕ СИНАПСЫ, ПУРИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ [HELMUT KETTENMANN, UWE-KARSTEN HANISCH, MAMI NODA, ALEXEI VERKHRATSKY. (2011). PHYSIOLOGY OF MICROGLIA. PHYSIOLOGICAL REVIEWS. 91, 461-553; ].

# Объемная передача



# Нейрональные ансамбли



# ПРУНИНГ

- Для контроля конечной численности нейронов в составе зрелого мозга, микроглия еще на этапе внутриутробного развития поглощает избыточные стволовые нервные клетки, не успевшие произвести на свет свое первое потомство [J. W. VanRyzin, A. E. Marquardt, K.J. Argue, H. A. Vecchiarelli, S E. A, et. al.. (2019). Microglial Phagocytosis of Newborn Cells Is Induced by Endocannabinoids and Sculpts Sex Differences in Juvenile Rat Social Play. *Neuron*. 102, 435-449.e6; 4].
- Активность микроглиальных мигрантов зависит от воздействия половых гормонов, иммунного и токсического фона матери, поэтому все мы рождаемся с разным запасом нейронов в разных участках головного мозга (C. L. Cunningham, V. Martinez-Cerdeno, S. C. Noctor. (2013). Microglia Regulate the Number of Neural Precursor Cells in the Developing Cerebral Cortex. *Journal of Neuroscience*. 33, 4216-4233).

# ПРУНИНГ

- Когда в развивающемся мозге наступает период синаптического прунинга, то есть удаления невыгодных синаптических связей в формирующихся нервных контурах, то в дело также вступают как астроциты, так и микроглиальные клетки (R C. Paolicelli, G. Bolasco, F. Pagani, L. Maggi, M. Scianni, et. al.. (2011). *Synaptic Pruning by Microglia Is Necessary for Normal Brain Development.* Science. 333, 1456-1458;).
- Это происходит не только в мозге младенца, но и в мозгах мышонка, личинки дрозофилы и других древних животных. Откусывая от нейронов кусочки отростков с неэффективными синапсами, они не только устраниют избыточные связи между нервными контурами, но и устанавливают основу топической организации (пространственного «разделения труда») в веществе головного мозга, например, ограничивают друг от друга участки глазодоминантности для правого и левого глаза в ядрах таламуса и в зрительной коре (Guy C. Brown, Jonas J. Neher. (2014). *Microglial phagocytosis of live neurons.* Nat Rev Neurosci. 15, 209-216).

- Недостаточный синаптический прунинг повышает риск развития аутизма и эпилепсии, а избыточный синаптический прунинг — риск шизофрении, для этих заболеваний неоднократно было показано нарушение синаптической архитектуры и плотности (. F. Filipello, R Morini, I Corradini, V Zerbi, A Canzi, et. al.. (2018). The Microglial Innate Immune Receptor TREM2 Is Required for Synapse Elimination and Normal Brain Connectivity. *Immunity*. 48, 979-991.e8; C. M. Sellgren, J. Gracias, B. Watmuff, J D. Biag, J. M. Thanos, et. al.. (2019). Increased synapse elimination by microglia in schizophrenia patient-derived models of synaptic pruning. *Nat Neurosci*. 22, 374-385)
- В зрелой и здоровой нервной ткани микроглия обычно принимает выжидательную позицию, становится менее подвижной и прожорливой (потому что мозг склонен к скупке на тратау энергии, если это нецелесообразно), в то время как астроциты, пользуясь своим близким расположением к синапсам, продолжают их исподтишка покусывать: астроциты «отгрызают» кусочки нейронов с молчащими или слишком активными синапсами, а также со взрывоопасными митохондриями, которые нуждаются в утилизации. Таким образом обеспечивается высокий уровень синаптической опыт-зависимой пластичности (то есть оперативного изменения количества и расположения синапсов на нейроне в зависимости от поступающей информации), особенно в гиппокампе, мозжечке, таламусе (Rena Kono, Yuji Ikegaya, Ryuta Koyama. (2021). Phagocytic Glial Cells in Brain Homeostasis. *Cells*. 10, 1348].

- Астроциты занимаются этим ночью И поэтому недосып может повреждать этот процесс. К этому же ведет энергетическое голодание ткани
- При развитии локальных стрессовых состояний (инфекция, гипоксия, повреждение) некоторые нейроны спасаются посредством «синаптического раздевания» — еще до активации микроглии астроциты успевают откусить большую часть их нестойких и возбуждающих синапсов, чтобы предотвратить перевозбуждение всего нервного контура и изолировать патологический процесс

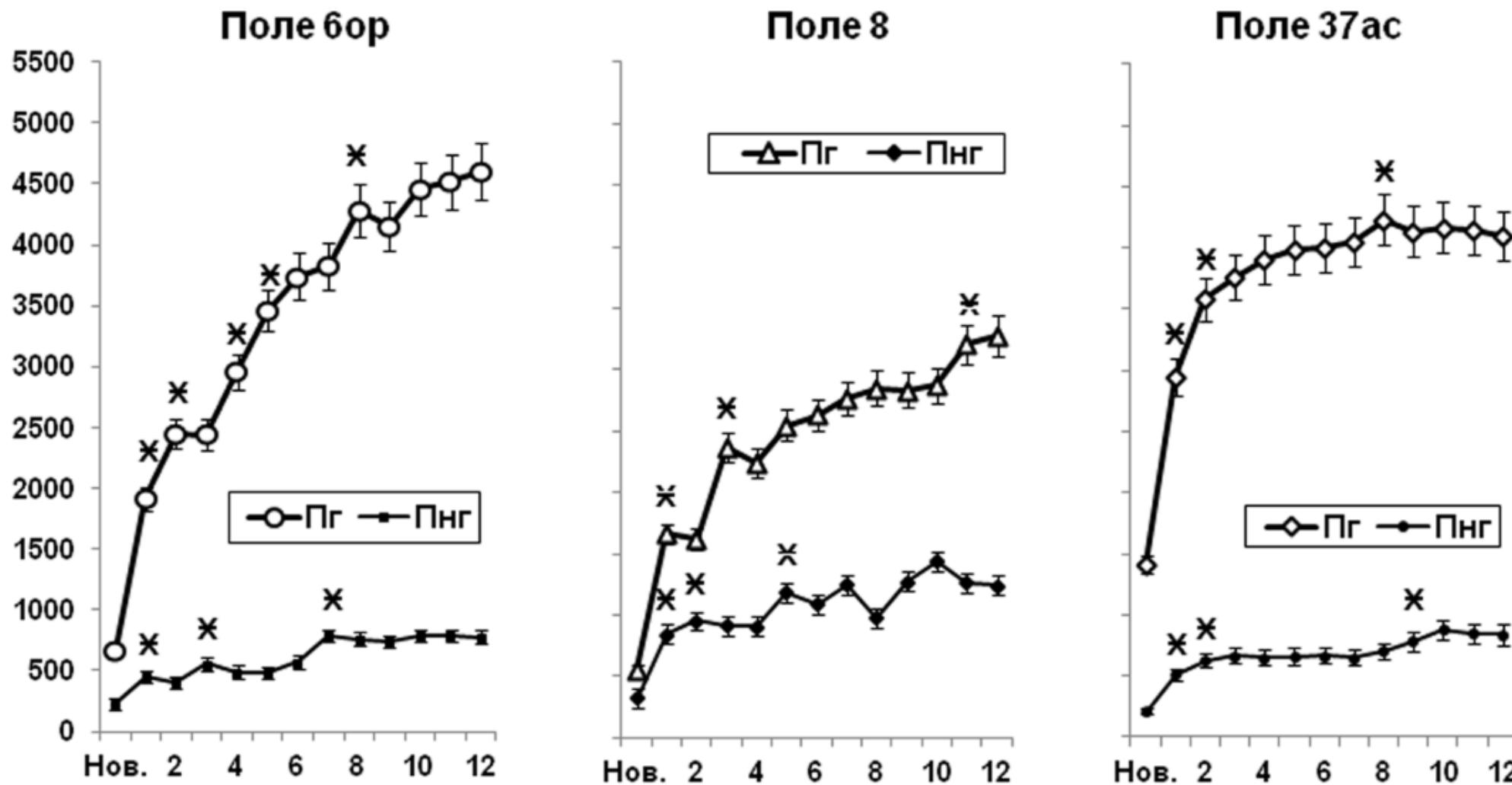
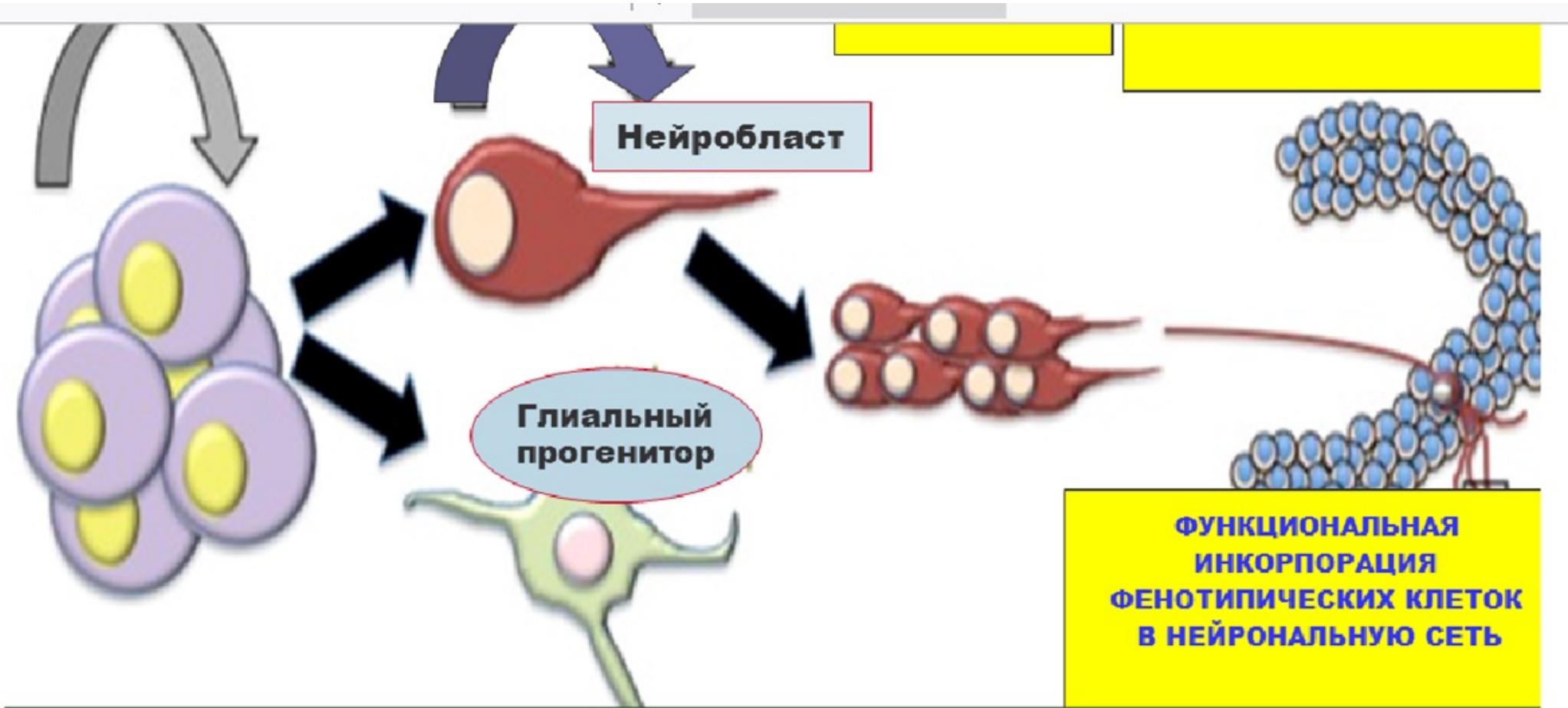


Рис. 2. Возрастная динамика площади группировок (Пг) и суммарной площади нейронов в составе группировок (Пнг) слоя III в полях бор, 8 и 37ас коры большого мозга у детей. Обозначения (здесь и на рис. 3): по оси абсцисс – возраст в годах, нов. – новорожденные, по оси ординат – площадь объекта на срезе в мкм<sup>2</sup>, вертикальные отрезки – стандартная ошибка средней величины, звездочки – различия значимы по сравнению с предыдущим значимым изменением показателя (*t*-критерий Стьюдента,  $p < 0.05$ ).

- Таким образом, у детей 1 года мы наблюдали различия в кластерной организации неокортекса в функционально и топографически разных корковых зонах.
- Процесс уменьшения плотности нейронов в группировках, по-видимому, связан с интенсивным нарастанием толщины коры, усложнением фиброархитектоники и увеличением относительного содержания волокнистого компонента в III слое премоторной коры у детей от рождения до 2 лет [5].

# Нейрогенез

- Нейрогенез понимается как многоступенчатый регулируемый процесс, который начинается с трансформации нейрональных предшественников, нейробластов, проходит стадии пролиферации, миграции, дифференцировки генерируемых структур и заканчивается включением интегрированного в нейрональную сеть «зрелого» нейрона.



**РИС.1. ОБЩАЯ СХЕМА ТРАНСФОРМАЦИИ  
НЕЙРАЛЬНЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК (НСК)**

- Нейрогенез, т.е. образование новых нейронов, олигодендроцитов, астроцитов в результате трансформации эндогенных стволовых клеток происходит в течение всей жизни. Этот процесс служит основой обеспечения пластической функции мозга и регулируется многими факторами. Экспрессивное образование новых нейрональных структур происходит во взрослом мозге при увеличенной физической активности, гипоксии, стрессе, обучении, пребывании в благоприятной «обогащенной среде». Стимуляция нейрогенеза наблюдается также при ишемии мозга, травме, начальных стадиях нейродегенеративной патологии.

Пролиферация 25 часов, селекция 4-10 дней, интеграция 2 недели



- Такие клетки делятся более часто, чем стволовые, но обладают все же ограниченным пролиферативным потенциалом и рассматриваются как инициальная ступень на пути к дифференцировке.

Скорость умножения числа новых клеток в зубчатой извилине гиппокампа взрослого мозга определяется как 9000 единиц в течение суток, или около 250 тысяч в месяц. Число новых нейронов, образующихся ежемесячно, составляет 6 % от общей популяции гранулярных клеток (Cameron HA, McKay RD. Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus. *J Comp Neurol.* 2001;435:406–17).

# Этапы нейрогенеза

- 1. Исходно нейральные стволовые клетки получают сигнал, включающий программу их трансформаций;
- 2. пролиферация прогениторных клеток;
- 3. селективный апоптический отбор;
- 4. миграция клеток;
- 5. оформление соответствующего нейронального фенотипа;
- 6. морфологическое и физиологическое созревание до стадии зрелых нейронов;
- 7. вторичная селекция путем синаптической интеграции в нейрональную сеть гиппокампа.

# Факторы, влияющие на нейрогенез

- Физическая активность
- Насыщенная среда. Концептуальным оказалось понятие «обогащенной среды» организма («enriched environment»), включающей количественные и качественные факторы социального окружения, а также индивидуальную слуховую, визуальную и тактильную стимуляцию.
- обучение
- Активное, а не пассивное получение информации

# Концепция обогащенной среды

- Термин “обогащенная среда” («enriched environment») подразумевает благоприятную обстановку жизнеобитания, включающую комфортно устроенное пространство, наличие пищи, возможность свободной поисковой активности.
- В современной нейрофизиологии понятие “обогащенной среды” ассоциируется с повышенной пластичностью структур гиппокампа, включающей морфофункциональные перестройки, которые влияют на когнитивные процессы и устойчивость организма к неблагоприятным влияниям

- Немалое число экспериментальных исследований свидетельствует о том, что обогащенная среда позитивно влияет на стимуляцию нейрогенеза. В одном из первых исследований этого направления было выявлено существенно большее число новообразованных нейронов у мышей, перенесенных из стандартных клеток в более комфортные условия. (Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature*. 1997;386 (6624):493-5)

- Побуждение животных к физической тренировке после ишемии мозга в условиях «обогащенной среды» способствовали усилиению регенеративных процессов в субвентрикулярной зоне (Komitova M, Zhao L, Gido G, et al Postischemic exercise attenuates whereas enriched environment has certain enhancing effects on lesion-induced subventricular zone activation in the adult rat. Eur J Neurosci. 2005;21:2397-2405). Тренировка прерывистой гипоксией, как известно, предотвращает или ослабляет ишемические повреждения мозга; при этом, как следует из данных (Zhu L, Zhao T, Li HS,et al. Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. Brain Res. 2005;1055:1-6), стимулирует нейрогенез в субвентрикулярной зоне.

- Пребывание в обогащенной среде может влиять на генетически обусловленные состояния. Если мышей генетически слабой обучаемости и низким уровнем нейрогенеза содержать в условиях обогащенной среды, то у них существенно улучшается поисковая активность, способность к обучению, которые совпадают с интенсивной дифференцировкой нервных клеток в гиппокампе (Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyrus. *J Neurosci*. 1998;18: 3206–3212). По-видимому, позитивный результат пребывания в условиях благоприятной сенсорной, пищевой, социальной обстановки не является откровением для современного человека. Культура оздоровительного и реабилитационного отдыха имеет огромный опыт.

# Цехмистренко и др.

- что усложнение внутрикорковых связей интерпретируется как увеличение функциональной значимости корковой формации в системе распределенных нейросетей [12]. Поэтому можно предположить опережающее развитие зоны премоторной коры, контролирующей функцию зрительно-пространственного поиска цели, на которую будут направлены действия субъекта (поле бор), по сравнению с корковой зоной, участвующей в фиксации зрительных образов, их цвета, формы и в целом – в дедуктивном анализе визуальной информации, включая информацию о движущихся объектах (поле 37ас).

- В постнатальной динамике развития неокортикса у детей на возрастном промежутке от рождения до 12 лет можно выделить 4 этапа структурных преобразований нейронных группировок наружной пирамидной пластиинки: I – от рождения до конца 1-го года жизни, II – от 1-го до конца 2-го года, III – от 3 до 5–6 лет, IV – от 5–6 до 8–9 лет.
- К 2 годам размеры кластеров в префронтальной коре были в 1.5–2.2 раза меньше по сравнению с другими исследованными полями.
- К 2 годам в поле 8 мы наблюдали наиболее мелкие и плотные Кл по сравнению с другими полями. Эта особенность кластерной организации в верхнем этаже коры фронтального глазного поля сохранялась на протяжении всего восходящего онтогенеза [7].

- кластерная организация слоя III в области поля бор премоторной коры была практически сформированной к 8–9 годам.
- К этому возрасту размеры пирамидных нейронов в поле бор достигали своей максимальной величины, усложнялись арборизации их апикальных и базальных дендритов, а в верхних слоях коры увеличивалось число горизонтальных и косых волокон [5].
- Показано, что площадь профильных полей группировок на срезе, а также суммарная площадь нейронов в их составе нарастает в слое III в течение 1 года жизни, а также к 2, 3, 6 и 12 годам, в слое V – к 1, 3, 6 и 9 годам



Рис. 1 Иерархия физиологических принципов онтогенеза

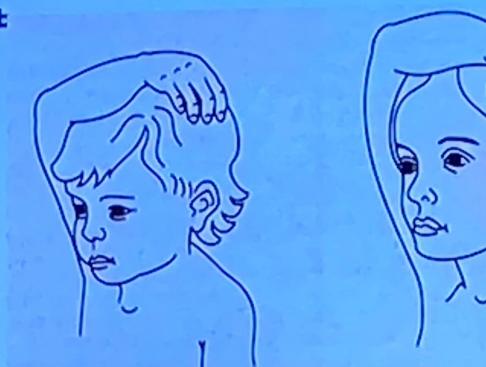
## Биологический возраст



Практический смысл схем возрастной периодизации состоит в том, чтобы с их помощью получить возможность определить биологический возраст ребенка, подразумевающий определенный уровень его возможностей и допустимых нагрузок различного характера.

Принадлежность ребенка к периоду 1 или 2 детства, подростковому или юношескому периоду, сразу открывает перед нами спектр его возможностей и ограничений, вытекающих из его биологического возраста.

При этом на индивидуальном уровне колебания биологического возраста по отношению к схематическим срокам может составлять до 3 лет, особенно в подростковый период, когда ярко проявляются индивидуальные свойства акселерации либо ретардации роста и развития



Филиппинский тест  
как критерий  
«школьной зрелости»

- Наиболее очевидное и основополагающее свойство – неравномерность роста и развития. Эта неравномерность выступает как важнейший фактор в восходящей части онтогенеза, охватывающей младенчество, детство и юность, но продолжается и в стабильной части онтогенеза, когда организм сохраняет неизменными основные морфологические и физиологические характеристики на протяжение десятков лет. С новой силой неравномерность проявляется в нисходящей части онтогенеза, на фоне старческой деградации. Именно индивидуальные особенности этой неравномерности формируют уникальный персональный анатомо-физиологический облик каждого человека в любом возрасте. Мы же ограничим наш анализ эпохой восходящего онтогенеза.

- понятия роста и развития – это не синонимы, а принципиально различающиеся ряды событий, в ходе которых либо усложняется организация той или иной функции (развитие), либо увеличивается объем биомассы организма (рост). На клеточном уровне рост выражается в пролиферации – увеличении размеров клеток и/или их числа. Развитие выражается в процессах дифференцировки, благодаря чему клетки приобретают новые свойства и начинают выполнять новые, недоступные им прежде функции.
- Процессы роста и дифференцировки в многоклеточном организме разнесены либо в пространстве, либо во времени

- Рост органа всегда сопряжен с увеличением размеров входящих в него тканей. Развитие органа предполагает приобретение им новых, прежде невыполнимых функций (а иногда утрату функций, переставших быть актуальными). Так вот, не только на уровне отдельных клеток, но и на уровне тканей и органов справедливо утверждение, что рост и развитие не могут идти одновременно в одно и то же время в одном и том же месте – они реципрокны, и это первый принцип физиологии развития

- Это означает, что быстро растущее сообщество клеток в конкретном органе в этот период не способно к развитию, то есть изменению своих функциональных активностей. И наоборот, временная остановка роста клеток может означать их подготовку к очередному этапу дифференцировки, то есть приобретения нового качества. При этом однотипные клетки, расположенные в разных органах, могут находиться как в сходных состояниях, так и в «противофазе» – поскольку они разнесены в пространстве

- Принципы-следствия: гетерохрония, гетеротопия, гетеросенситивность, нарастающая гетерогенность, гетеродинамность

# Гетеротопность

- В эмбриогенезе этот принцип начинает работать на 3-4 день после зачатия, когда завершается первичный этап дробления зиготы, на котором все клетки ещё равнозначны, и формируется гаструла, у которой уже можно выделить апикальный (головной) и каудальный (хвостовой) конец, и появляется качественное различие между клетками, расположенными в апикальном и каудальном регионах. На этом этапе онтогенеза начинает работать правило крацио-каудального градиента, то есть неравномерности развития «от головы к хвосту», и как частный случай – «от центра к периферии».

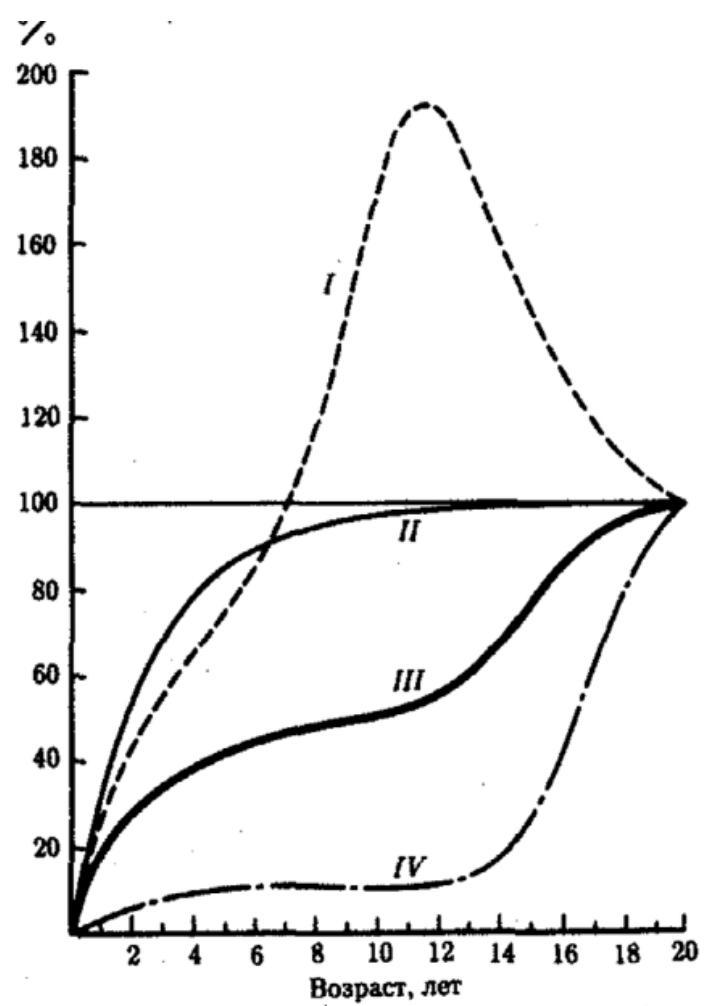


Рис. 2 Типы роста тканей человека

- I – кривая роста лимфатической ткани
- II – кривая роста мозга
- III – кривая роста тела
- IV – кривая роста органов размножения

- гетеродинамность

# Когнитивное развитие

- 1. связь формирования исполнительных функций со зрелостью префронтальной коры?
- Улучшенное поддержание цели с возрастом приводит к дополнительному качественному сдвигу, а именно от внешнего к самонаправленному когнитивному контролю (Munakata et al. 2012), о чем свидетельствует снижение зависимости от внешних сигналов для создания поведения, релевантного цели. Было показано, что такой эндогенный когнитивный контроль улучшается в детстве (Hayre et al. 2022) и в подростковом возрасте (Kave et al. 2008)

- «За последние десятилетия множество результатов показали, что способность осуществлять когнитивный контроль увеличивается от раннего детства до позднего подросткового возраста» (Crone & Steinbeis 2017, стр. 205). Такое представление далее подтверждается и подкрепляется представлением и обсуждением нейробиологических данных. Существует прочная доказательная база того, что когнитивный контроль опирается на лобно-теменную схему, которая, в свою очередь, лежит в основе развития когнитивного контроля в детстве (Casey 2015, Fiske & Holmboe 2019, Luna et al. 2015, Shanmugan & Satterthwaite 2016). Было показано, что обширные изменения лобного и теменного объема коры и функциональной связности в течение развития опосредуют изменения когнитивного контроля (Buss & Spencer 2018, Tamnes et al. 2010), и было показано, что развитие сегрегированных структурных модулей мозга, в частности лобно-теменной коры, опосредует возрастное улучшение когнитивного контроля у детей и подростков (Baum et al. 2017).

- «улучшение показателей когнитивного контроля с возрастом. . . является результатом процесса функционального созревания, отмеченного большей способностью задействовать исполнительную сеть и подавлять неисполнительные регионы в ответ на требования задач» (Satterthwaite et al. 2013, p. 16256), что «развитие сетевой модульности может служить субстратом для эволюции исполнительных возможностей в юности» (Baum et al. 2017, p. 1561), и что «с момента открытия, что пациенты с повреждением префронтальной коры (ПФК) демонстрируют схожие дефициты когнитивного контроля, как маленькие дети, модель когнитивного развития ПФК стала популярным описанием того, как появляется когнитивный контроль со временем» (Crone & Steinbeis 2017, p. 205)

- ресурсные или сильные модели самоконтроля утверждают, что когнитивный контроль является ресурсом ограниченной емкости, который при истощении приведет к сбоям когнитивного контроля (Baumeister et al. 1998, Gailliot et al. 2007).
- Определение того, как именно созревание нейронных цепей управляет изменениями в развитии у людей, не является простым и представляет несколько вопросов, которые стоит рассмотреть более подробно. Было показано, что, хотя многие когнитивные функции полностью развиваются к позднему подростковому возрасту, области мозга, обеспечивающие поддерживающую нейронную основу, такие как префронтальная и височно-теменная кора, продолжают созревать и после этого момента (Somerville 2016).

- обещание вознаграждения повышает эффективность когнитивного контроля в ряде задач (Cho et al. 2022, Engelmann et al. 2009, Padmala & Pessoa 2011, Padmanabhan et al. 2011, Parr et al. 2022, Thurm et al. 2018). Кроме того, когда нам дают выбор между похожими результатами, мы предпочитаем путь наименьшего сопротивления с более низкими требованиями к когнитивному контролю (Kool & Botvinick 2014, 2018; Kool et al. 2010, 2013). Наконец, мы обесцениваем когнитивные усилия способами, аналогичными физическим усилиям (Chong et al. 2017), и опыт когнитивного контроля напрягается отвращающе (Dreisbach & Fischer 2012, Kurzban et al. 2013, Vogel et al. 2020). Таким образом, когнитивный контроль несет в себе все признаки того, что он требует усилий (Kool & Botvinick 2018).

- Согласно модели ожидаемой ценности контроля (EVC), человек решает, какой уровень контроля выделить для данной задачи, вычисляя ожидаемые выплаты и сопоставляя их со стоимостью приложения соответствующих уровней усилий. Разница между стоимостью и выплатой составляет EVC (Shenhav et al. 2013). Такой анализ затрат и выгод необходим для определения не только того, в какие типы контролируемых процессов стоит инвестировать, но и того, сколько контроля стоит инвестировать в каждый из них на основе ожидаемой отдачи для данного уровня контроля. Другие модели, следующие схожей логике, включают теории о ценности вычислений (VOC) (Callaway et al. 2022, Griffiths et al. 2015, Lieder & Griffiths 2019). Модель VOC утверждает, что лучший алгоритм должен максимизировать VOC, определяемый как ожидаемая полезность, полученная за счет использования этих вычислений за вычетом ожидаемой стоимости вычислительных ресурсов, которые он потребит (например, циклы центрального процессора и память).

- Моделирование и нейровизуализация предполагают, что дорсальная передняя поясная кора является ключевым регионом, интегриирующими сигналами, связанными с EVC и передающими Нижестоящим регионам качество и количество когнитивного контроля, которые, вероятно, максимизируют ценность (Шенхав и др., 2016).
- младенцы будут подражать поведению взрослых только тогда, когда это имеет смысл по отношению к заданной цели (Gergely et al. 2002); они учатся и рассуждают статистическими и выводными способами (Teglas et al. 2011, Xu & Kushnir 2013), рационально выводят причины неудачных действий (Gweon & Schulz 2011) и предполагают, что другие выбирают цели и действия, чтобы максимизировать вознаграждение относительно понесенных ими затрат в соответствии с наивным исчислением полезности (Jara-Ettinger et al. 2016).

- Поразительно, но младенцы также рационально выводят ценность целей из стоимости действий (Liu et al. 2017), что предполагает, что вычислительная машина для EVC присутствует уже на очень раннем этапе развития. Кроме того, было показано, что младенцы применяют эти знания к своим собственным действиям и решают, когда и как прикладывать усилия (Lucca et al. 2020), в результате чего младенцы систематически и рационально различались в том, когда, и насколько сильно они старались, основываясь на типе социальных доказательств и их собственном текущем опыте выполнения задачи

- С точки зрения изучения влияния вознаграждения на когнитивный контроль, имеются обширные доказательства того, что использование денежных, а также социальных стимулов модулирует производительность задач когнитивного контроля у детей в возрасте от 4 лет и надежно в детстве и подростковом возрасте (Fischer et al. 2018, Padmanabhan et al. 2011).

- Хотя способность контролировать собственную производительность, по-видимому, присутствует уже у младенцев (Goupil & Kouider 2016, Goupil et al. 2016), было показано, что 5-летние дети могут испытывать трудности с ее спонтанным использованием, но могут, если их к этому поощрять (O'Leary & Sloutsky 2017). Недавнее исследование изучало степень чувствительности 4–5-летних детей к когнитивным затратам и вероятности вознаграждения при принятии решений (Wang & Bonawitz 2023). Используя простую задачу по счету, которая требовала от детей подсчитать две величины, сравнить их величину и выбрать большую из двух, авторы показывают, что дети решают отказаться от большего (настойчивее проявляют меньше), когда задача требует большего когнитивного контроля и даже больше, когда вероятность вознаграждения низкая. Эти результаты показывают, что способность учитывать и оценивать затраты на когнитивный контроль и интегрировать их с вероятностью вознаграждения формируется к 4 годам.

# Критические (сенситивные) периоды раннего онтогенеза

- Основной феномен был впервые выявлен в исследованиях в области эмбриологии [Stockard CR: Developmental rate and structural expression: an experimental study of twins,'double monsters' and single deformities, and the interaction among embryonic organs during their origin and development. American Journal of Anatomy 1921; 28(2):115–277.], где наблюдалось, что эффект воздействия токсичных веществ на развивающиеся эмбрионы систематически менялся в зависимости от времени воздействия.
- Эти общие последствия (таледомид) привели исследователей к логическому выводу, что биологические системы были широко податливы в самом начале жизни, и что по мере созревания организма и упорядочивания этих систем по форме и функциям они становились менее уязвимыми к воздействию окружающей среды.

- Импринтинг (Лоренц)

утверждения Лоренца, что развитие этих сильных социальных связей может быть сформировано только в течение очень короткого периода времени во время развития детенышей: как только запечатление произошло, его нельзя отменить [Klopfer PH: Stimulus preferences and imprinting. Science 1967; 156(3780):1394–1396], и что неимпринтированные организмы не могли запечатлеть своих родителей после этого периода.

-

- эффекты воздействия в этот ранний период жизни были заявлены как необратимые и невосстановимые, что привело к обозначению периода как критического. Однако большая часть литературы, которая появилась сразу после этих первоначальных заявлений, продемонстрировала существенную обратимость и гибкость [Salzen EA, Meyer CC: Imprinting: Reversal of a preference established during the critical period. *Nature* 1967; 215(5102):785] в импринтинге. Таким образом, хотя ранний период жизни может представлять повышенную податливость или пластичность, период может не быть таким жестко связанным или существенным, как это было первоначально обозначено, что делает термин чувствительный период более подходящим (Burghardt GM, Hess EH: Food imprinting in the snapping turtle, *Chelydra serpentina*. *Science* 1966; 151(3706):108–109]

- Хьюбел и Визел использовали методы для измерения активности отдельных нейронов в зрительной коре кошки, картировали реакцию этих нейронов на различные зрительные стимулы, а затем пытались картировать созревание этой нейронной активности от рождения до взрослой жизни. Хотя некоторые нейроны в зрительной коре были предназначены с рождения для обработки определенных типов входных данных (например, принятие от одного или обоих глаз или реагирование на горизонтальные или вертикальные полосы), они также определили путем тщательного экспериментирования, что судьба многих клеток в коре определялась как количеством, так и качеством постнатального входного сигнала [Wiesel TN, Hubel DH: Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. Journal of neurophysiology 1965; 28(6):1029–1040]

- период, в течение которого этот входной сигнал был получен, был ограничен первыми 4–7 неделями жизни. Подобно импринтингу, восстановление нормального зрения после лишения входного сигнала в течение этого периода жизни первоначально было ограничено [Wiesel TN, Hubel DH: Extent of recovery from the effects of visual deprivation in kittens. *Journal of neurophysiology* 1965; 28(6):1060–1072], что предполагает, что это было еще одним явным проявлением настоящего «критического» периода.

- Эти выводы, полученные на кошке, были в значительной степени подтверждены на приматах [Harwerth RS, Smith III EL, Crawford M, von Noorden GK: Behavioral studies of the sensitive periods of development of visual functions in monkeys. Behavioural brain research 1990; 41(3):179–198] , и было обнаружено, что исследования людей, лишенных различного визуального входного сигнала, в целом соответствуют принципам, изложенным в этой работе [Lewis TL, Maurer D: Effects of early pattern deprivation on visual development. Optometry and Vision Science 2009; 86(6):640–646. (слуховые импланты)]

- С момента возникновения этого основополагающего направления исследований в области биоповеденческого развития были изучены многочисленные уточнения в выделении конкретных механизмов, лежащих в основе ранней пластичности системы, и процессов, которые приводят эту пластичность к концу [Lewis TL, Maurer D: Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children. *Developmental Psychobiology: The Journal of the International Society or Developmental Psychobiology* 2005; 46(3):163–183].
- Например, ясно, что это чувствительный период, а не критический период, поскольку некоторый уровень восстановления зрительной функции может быть достигнут после окончания периода [Mitchell DE, Cynader M, Anthony Movshon J: Recovery from the effects of monocular deprivation in kittens. *Journal of Comparative Neurology* 1977; 176(1):53–63]. Кроме того, движения глаз играют важную роль в нейронной обработке, которая способствует выделению нейронов для визуальных входов [Freeman R, Bonds A: Cortical plasticity in monocularly deprived immobilized kittens depends on eye movement. *Science* 1979; 206(4422):1093–1095, и как начало, так и окончательный конец чувствительного периода запускаются инициацией зрительного входа [Cynader M, Berman N, Hein A: Recovery of function in cat visual cortex following prolonged deprivation. *Experimental Brain Research* 1976; 25(2):139–156].

- В соответствии с общими принципами ранней пластичности, было обнаружено, что ранние нарушения в нормальном ходе сенсорного воздействия изменяют порядок, в котором развиваются сенсорные системы, и в котором сенсорные предпочтения или приоритеты выражаются в постнатальной жизни [Lickliter R: Prenatal visual experience alters postnatal sensory dominance hierarchy in bobwhite quail chicks. *Infant Behavior and Development* 1994; 17(2):185–193].
- Обсуждается наличие критического периода для формирования языка

# Общие положения

- Во-первых, принципы, касающиеся ранней уязвимости организмов к выраженному внешнему воздействию компромиссу, кажутся надежными и прочными; раннее травмирование приведет к серьезным и обширным эффектам, тогда как более поздний ущерб будет, как правило, менее серьезным и более специфически локализованным.
- Во-вторых, в поведенческой сфере, где бы «критический» период изначально ни был описан, включая утверждения об абсолютной необратимости или невозможности восстановления после лишения, последующие работы в целом показали, что некоторая степень восстановления возможна при особых условиях или с помощью целевых корректирующих действий. Организмы могут быть как относительно более уязвимыми к родительской депривации, так и относительно лучше способны извлекать пользу из улучшения окружающей среды на ранних этапах жизни, но, вероятно, лучше характеризовать эти ранние периоды податливости как чувствительные периоды, а не как действительно критические периоды [Bailey DB Jr, Bruer JT, Symons FJ, Lichtman JW: Critical thinking about critical periods: Paul H Brookes Publishing; 2001.].

- учитывая, что данные свидетельствуют о том, что ранние вмешательства будут относительно (а не абсолютно) более эффективными, чем более поздние вмешательства, существует очевидная ценность в понимании этих принципов развития.
- Скотт и коллеги [Scott JP, Stewart JM, De Ghett VJ: Critical periods in the organization of systems. Developmental Psychobiology 1974; 7(6):489–513] предложили одну характеристику этих явлений в развитии, отметив, что критические/чувствительные периоды просто представляют собой периоды быстрого развития внутри систем, так что улучшение или лишение в течение этих периодов возникающего и быстрого созревания могут соответственно принести либо существенную пользу, либо нанести существенный ущерб вовлеченным системам. Если в развитии существуют качественно различные стадии пластиичности, то их необходимо определить с точки зрения конкретной вовлеченной системы, а также с точки зрения начала и окончания периода и конкретных входов, которые, как предполагается, улучшают или нарушают нормальное развитие.

- Понятие программирование питания является популярным среди сообщества ученых-диетологов; поиск по фразе в Google Scholar<sup>TM</sup> в конце 2019 года дал более 190 000 записей. Это понятие возникло в результате комплексного эпидемиологического исследования голландской голодной зимы [48], когда нехватка продовольствия, вызванная погодой, плохим урожаем, войной и нацистским эмбарго на транспортировку продовольствия в некоторые районы Нидерландов, ограничила потребление беременными женщинами всего 400–800 калориями в день. Это ограниченное потребление привело к значительному увеличению частоты ишемической болезни сердца у потомства, матери которых подвергались ограниченному потреблению пищи на ранней стадии беременности, маркеров снижения функции почек среди тех, кто подвергался воздействию в середине беременности, и ограничения роста на протяжении всей жизни среди тех, кто подвергался воздействию на поздней стадии беременности (Schut L C, Dutch Hunger Winter и эволюционные истоки здоровья и болезней. PNAS 2010; 107:16757–16758).

- Гипотеза Баркера была выведена из наблюдений в Великобритании, которые показали, что непропорциональный рост плода в середине и конце беременности запрограммировал более позднюю ишемическую болезнь сердца у потомства. Гипотеза о фетальном происхождении взрослых болезней расширилась до гипотезы механизмов развития [Gillman MW: Developmental origins of health and disease. N Engl J Med 2005; 353(17):1848–1850.], представления о том, что, влияя на эпигенетические процессы, метаболические установки или ранний воспалительный статус, пренатальное питание каким-то образом «программирует» плод или неадаптивно готовит плод к среде, которая вызовет ожирение/тучность [Symonds ME, Mendez MA, Meltzer HM, Koletzko B, Godfrey K, Forsyth S, van der Beek EM: Early Life Nutritional Programming of Obesity: Mother-Child Cohort Studies. Annals of Nutritionand Metabolism 2013; 62(2):137–145.

- Явным следствием гипотезы Баркера является то, что ранняя часть жизни в некотором роде особенна в своей податливости или способности к осуществлению долгосрочных изменений в организме. Такие исследования предполагают, что они выявляют явление критического периода, поскольку именно ранние стадии развития организма служат причинным механизмом для эффективности воздействия. Более того, представление о том, что организм «запограммирован», исходит из того факта, что результаты, связанные с фетальными состояниями, простираются далеко в будущее и представляют собой состояние здоровья и нейрологического развития во взрослом возрасте Ключевым моментом в оригинальном исследовании Баркера было то, что для наблюдательного исследования оно контролировало довольно хорошо время лишения. Например, последующие вторичные анализы отметили, что эффекты варьировались в зависимости от гестационного состояния плода [Roseboom TJ, van der Meulen JHP, Ravelli ACJ, Osmond C, Barker DJP, Bleker OP: Effects of Prenatal Exposure to the Dutch Famine on Adult Disease in Later Life: An Overview. *Twin Research* 2001; 4(5):293–298.]; недоедание на ранней стадии беременности было связано с более высоким риском ишемической болезни сердца и ускоренным когнитивным старением [de Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ: Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2010; 107(39):16881–16886], воздействие в середине беременности имело повышенную распространенность бронхиальных заболеваний, а воздействие в конце/середине беременности было связано с более слабым метаболизмом глюкозы.

- Не составит большого труда экстраполировать это на идею о том, что раннее питание, распространяющееся в постнатальный период, также может вызывать программные эффекты; действительно, этот случай был сделан для ряда различных функций [Patel MS, Srinivasan M: Metabolic Programming in the Immediate Postnatal Life. Annals of Nutrition and Metabolism 2011; 58(suppl 2)(Suppl. 2):18–28], и этот аргумент приобретает вес, учитывая то, что известно о постнатальном развитии центральной нервной системы и потенциальном влиянии определенных питательных веществ на мозг и поведенческую функцию [Colombo J: Recent advances in infant cognition: Implications for long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation studies. Lipids 2001; 36(9):919–926]

- Испытание DIAMOND [Colombo J, Carlson SE, Cheatham CL, Shaddy DJ, Kerling EH, Thodosoff JM, Gustafson KM, Brez C: Long-term effects of LCPUFA supplementation on childhood cognitive outcomes. Am J Clin Nutr 2013; 98(2):403–412.] включало постнатальное добавление четырех доз докозагексаеновой кислоты (ДГК), но с постоянным уровнем арахидоновой кислоты (АРК) по сравнению с плацебо. Испытание KUDOS [Carlson SE, Colombo J, Gajewski BJ, Gustafson KM, Mundy D, Yeast J, Georgieff MK, Markley LA, Kerling EH, Shaddy DJ: DHA supplementation and pregnancy outcomes. Am J Clin Nutr 2013; 97(4):808–815] включало пренатальное добавление одной дозы ДГК, снова по сравнению с плацебо. постнатальное дополнение может оказывать более всеобъемлющее долгосрочное положительное воздействие на нейрокогнитивные способности младенцев [Lepping RJ, Honea RA, Martin LE, Liao K, Choi I-Y, Lee P, Papa VB, Brooks WM, Shaddy DJ, Carlson SE et al.: Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the first year of life affects brain function, structure, and metabolism at age nine years. Developmental Psychobiology 2019; 61(1):5–16], чем пренатальное дополнение.

- «сенситивный период» как период времени (или этап жизни), в котором опыт формирует черту в большей степени, чем тот же опыт в другие периоды времени (Fawcett and Frankenhuys, 2015).
- В эволюционных моделях организмы могут наследовать свои априорные данные от своих далеких предков (например, через гены), от своих непосредственных предков (например, через родительские эффекты, эпигенетические факторы) или комбинацию того и другого (Dall et al., 2005, 2015;). Организмы обновляют свои априорные данные на основе сигналов, которые они выбирают в течение своей жизни — оптимальном способе обновления — принимая решения, которые влияют на их фенотипы. Эти решения и их фенотипические последствия освещают эволюцию сенситивных периодов.

- депривация какпродлевает чувствительные периоды , но может ускорить синаптическое сокращение и ограничить миелинизацию, уменьшая толщину коры и целостность белого вещества (McLaughlin et al., 2017); у нечеловекообразных приматов приводит к неиспользованию нейронов и неэффективной обработке (Scott et al., 2007). В целом, воздействие неблагоприятного опыта на мозг является сложным и разнообразны, поскольку они являются результатом множества процессов (Galv an, 2010;

- эволюционное моделирование предсказывает, при прочих равных условиях, что если дети с разными внутриутробными предположениями о качестве будущей жизни подвергаются воздействию одного и того же сигнала, те, чьи предположения и внешняя информация согласуются, изменяют свои фенотипы меньше, чем те, у кого нет такого согласования (Stamps and Frankenhuys, 2016).

- дети, чья среда соответствует среде их родителей, будут иметь более короткие сенситивные периоды, чем дети, которые развиваются в среде, отличной от среды их родителей. Аналогично, мы могли бы ожидать, что люди, которые имеют более последовательный опыт (например, все безопасные сигналы против некоторых безопасных сигналов и некоторых опасных сигналов) или более надежные сигналы (например, экстремальный опыт, который происходит только в экстремальных условиях), будут быстрее снижать свою неопределенность и, следовательно, терять свою пластичность раньше, чем люди, которые имеют менее последовательный опыт или которые пробуют менее надежные сигналы (Frankenhuis and Panchanathan, 2011a, 2011b; Panchanathan and Frankenhuis, 2016).

- для организмов адаптивно подгонять свои траектории развития на основе сигналов ранней жизни, поскольку эти сигналы предсказывают будущие условия окружающей среды (Belsky et al., 1991; Ellis et al., 2009). Например, если ранние условия суровые, это может обеспечить «прогноз погоды» о вероятных будущих условиях, к которым организм может адаптироваться (например, путем размножения в более молодом возрасте).