
ОБЗОРНЫЕ
И ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

МАРКЕРЫ НЕЙРООНТОГЕНЕЗА В ГИПОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ К СТРЕССУ
ПЕРИОД: СРАВНЕНИЕ У ЛАБОРАТОРНЫХ ГРЫЗУНОВ И ЧЕЛОВЕКА

© 2023 г. А. О. Манолова¹*, Н. В. Гуляева¹

¹Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*E-mail: anna.manolova@ihna.ru

Поступила в редакцию 28.08.2023 г.

После доработки 04.09.2023 г.

Принята к публикации 05.09.2023 г.

В настоящее время не вызывает сомнений, что целый ряд заболеваний психоневрологического спектра ассоциированы со стрессом в детском возрасте. Для изучения механизмов раннего стресса используют различные модели на лабораторных грызунах, позволяющие получить данные о механизмах патогенеза психопатологий, которые невозможно исследовать на людях. Для успешной трансляции данных необходимо, в частности, сравнение процессов нейроонтогенеза в момент предъявления воздействия и последующие периоды. В литературе немало сравнительных исследований, касающихся развития нейронов и нейрональных сетей, а также изменений гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В последние годы достоверно показано, что важным участником как развития мозга, так и его реакции на стресс являются глиальные клетки. Подкрепляется мнение о том, что именно микроглия и астроциты представляют наиболее перспективные мишени для терапевтического воздействия при стресс-зависимых заболеваниях. Тем не менее, до сих пор отсутствуют сравнительные аналитические исследования, охватывающие как стресс-реализующие системы, так и нейрональные и глиальные маркеры развития. Данный обзор, заполняющий этот пробел, может дать новый ракурс для рассмотрения проблем моделирования детского стресса и трансляции полученных данных. Представленный анализ суммирован в сравнительной схеме основных событий нейроонтогенеза лабораторных грызунов и человека в гипочувствительный к стрессу период, эта схема дополняет существующее представление о соответствии этапов развития мозга у лабораторных грызунов и человека. Представленные данные позволяют наметить точки роста и ставят новые вопросы перед исследователями стресса в раннем онтогенезе.

Ключевые слова: детский стресс, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось, гипочувствительный к стрессу период, микроглия, астроглия

DOI: 10.31857/S0869813923090078, EDN: ORQDAW

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени разработано множество моделей стресса в раннем онтогенезе на животных. Спектр психических и неврологических заболеваний, моделируемых путем воздействия в раннем возрасте, очень широк: от аутизма и шизофрении до депрессии и болезни Альцгеймера. При этом в разных работах, как правило,

Список использованных сокращений: АКТГ – адрено-кортико-тропный гормон; ГД – гестационный день; ГСП – гипочувствительный к стрессу период; КРФ – кортикотропин рилизинг фактор; НБ – неделя беременности; ПД – постнатальный день.

исследуют влияние стресса изолированно на нейроны и/или связи между ними [1], на различные типы глиальных клеток: астроглию [2, 3], микроглию [4–6], олигодендроциты [7]. При этом очень редко рассматривают взаимодействие различных типов клеток между собой, как это сделано в работах [8, 9].

Сравнение изменений маркеров развития различных систем, а также изменения в их соотношении, вызванные экспериментальным воздействием, необходимо для понимания более полной картины последствий экспериментального воздействия. Несомненно, что при трансляции в клинику данных, полученных на животных моделях, необходимо по возможности убедиться, будут ли эти соотношения сходными с таковыми для человека, чтобы можно было предполагать, что вызванные экспериментальным воздействием изменения отражают ситуацию в клинике. Принято считать, что последовательность событий в развитии нейронов одинакова для всех млекопитающих и основные различия касаются только временных масштабов [10, 11]. При этом с 70-х годов, на основании данных Dobbing и Sands по измерению массы развивающегося мозга, сложилось представление о том, что первая постнатальная неделя жизни лабораторных грызунов соответствует развитию мозга в третьем триместре у человека [12]. Это соответствие показано для развития нейронов и, в целом, оно хорошо соблюдается [10]. Учитывая взаимовлияние разных типов клеток ЦНС, в том числе и во время их развития, несомненно необходимо проверить это соответствие и для основных типов глиальных клеток (микроглии, астроцитов, олигодендроцитов). Однако до настоящего времени не было опубликовано аналитических обзорных данных, охватывающих развитие всех трех типов глиальных клеток в раннем постнатальном онтогенезе, тем более в сравнении с развитием нейронов. В связи с этим, основной целью этого обзора является попытка совмещения на одной временной шкале развития нейронов и глиальных клеток для лабораторных грызунов и для человека с целью сравнения этих соответствующих видовых шкал.

В развитии лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси важным этапом является гипочувствительный к стрессу период (ГСП), и в большинстве моделей детского стресса стрессирующее воздействие предъясняется именно в этот период, в связи с чем в данном обзоре основное внимание уделено развитию в ГСП. Объем данных по развитию каждого из типов клеток огромен, и в одном обзоре невозможно подробно рассмотреть все данные, поэтому, в основном, собрана информация по неокортексу и гиппокампу, использованы только некоторые, наиболее изученные маркеры развития и события клеточного онтогенеза. Каждый раздел данного обзора в дальнейшем необходимо будет значительно дополнить и провести более детальный анализ в рамках соответствующих самостоятельных работ. Этот обзор призван впервые создать целостное представление о соответствии развития разных типов клеток ЦНС в период раннего онтогенеза.

1. РАЗВИТИЕ НЕЙРОНОВ И ИХ СВЯЗЕЙ

Последовательность основных стадий развития мозга в ходе онтогенеза консервативна среди млекопитающих и достаточно подробно описана [13, 14]. На основе этих описаний создаются математические модели, позволяющие соотносить созревание мозга различных видов млекопитающих (в первую очередь лабораторных грызунов и приматов, в том числе человека) [15, 16]. Существуют также он-лайн базы данных, созданные именно для сравнительного анализа развития мозга разных видов млекопитающих: www.translatingtime.org, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8361683/>. Зачастую добавление в математическую модель новых событий нейронального онтогенеза приводит к смещению установленных ранее соответствий. При этом во всех работах отмечается сложность сопоставления развития в постнатальном пери-

оде по сравнению с пренатальным периодом, поскольку в постнатальном периоде развитие существенно зависит от афферентации как сенсорного входа извне (окружающая среда) [17–20], так и собственной двигательной активности организма [21–23]. Тем не менее, многие этапы развития мозга, проходящие у грызунов в раннем постнатальном периоде, у человека и высших приматов происходят пренатально. Изначально это предположили Dobbing и Sands [12]. Эти авторы сравнивали скорость изменения веса мозга во время развития у 7 видов млекопитающих, оценивая возраст максимального скачка роста мозга, который они определили как максимальное увеличение отношения веса развивающегося мозга к весу взрослого (зрелого) мозга. Оказалось, что для крыс такой скачок роста мозга приходится на конец первой постнатальной недели (ПД7), а у людей – примерно на день рождения [12]. Это основанное на довольно грубом измерении (только один и при этом макроскопический параметр) представление существовало несколько десятилетий, прежде чем стали появляться сравнительные анализы и модели, учитывающие более тонкие структурные изменения. Тем не менее, более современные исследования в большинстве своем подтверждают это представление, при этом углубляя и уточняя его. Сравнения развития различных видов проводятся по определенным ключевым событиям нейронального онтогенеза, таким как нейрогенез, массивный апоптоз, синаптогенез, элиминация синапсов, миелинизация. Очевидно, что для различных структур мозга эти события происходят в различные временные интервалы. Ниже рассмотрено сравнение этих процессов (для более детального рассмотрения можно обратиться к [10, 24]).

По нейрогенезу сопоставление сроков дает следующую картину. У грызунов нейрогенез в большинстве корковых и подкорковых структур начинается в гестационный день (ГД) 9.5 и заканчивается к 15 постнатальному дню (ПД) [25] (если не принимать во внимание активность нейрогенных ниш взрослого мозга). У людей нейрогенез в отделах коры происходит преимущественно во время эмбрионального развития, но может продолжаться до 2.5-летнего возраста [26, 27]. В гиппокампе пик нейрогенеза у грызунов отмечается в период ГД 14–17 [10], а у людей на 9-й неделе беременности (ГД60) [13]. Важно учитывать, что пирамидные слои аммонова рога гиппокампа развиваются раньше гранулярного слоя зубчатой фасции. Так, на момент рождения у грызунов большинство пирамидных нейронов гиппокампа уже существуют, в то время как в зубчатой фасции присутствует только около 15% гранулярных нейронов [28], а у приматов (макак-резусов) к моменту рождения появляется около 80% гранулярных нейронов [29]. У человека максимальное число гранулярных нейронов зубчатой фасции достигается пренатально, примерно на 34-й неделе беременности [30, 31], в то время как у грызунов максимум наблюдается постнатально, к концу 1-го месяца [32].

Другим важным событием нейронального онтогенеза в развитии мозга является формирование синапсов. Первые исследования синаптогенеза в развивающемся мозге человека были проведены Huttenlocher и соавт. [33]. Авторы продемонстрировали, что синаптогенез начинается около 20-й недели эмбриогенеза. Значительное повышение числа новых синапсов происходит после рождения, особенно в первые постнатальные месяцы, и 50% взрослого уровня синаптической плотности достигаются примерно к двум годам. Последующие работы подтверждали эти данные [34] и уточняли временные периоды синаптогенеза для различных структур: в первичной зрительной коре пик синаптической плотности приходится на возраст 8–12 мес. [35], а в префронтальной коре на возраст 2–4 года [27]. Для гиппокампа характерны следующие базовые временные точки: появление синапсов на дистальных участках дендритов пирамидных нейронов поля СА3 – 3–7-й постнатальные месяцы; появление синапсов на проксимальных частях дендритов пирамидных нейронов поля СА3 – при рождении; созревание синапсов пирамидных

нейронов поля СА3 — в возрасте 3–5 лет [30]; плотность синапсов в молекулярном слое зубчатой фасции достигает уровня взрослого мозга на 7–10-й постнатальные месяцы [36]. При этом в префронтальной коре синаптогенез может идти вплоть до подросткового возраста [37].

У грызунов критический период синаптогенеза происходит в первые 3 постнатальные недели с пиком на 2-й неделе. Так, синаптическая плотность соматосенсорной коры у крыс и мышей довольно низкая в первую постнатальную неделю, начинает нарастать с ПД10 и достигает взрослого уровня к ПД30 [38, 39]. В молекулярном слое зубчатой фасции до ПД4 число синапсов составляет менее 1% от взрослого уровня, а уровень плотности синапсов, близкий к уровню во взрослом мозге, достигается к ПД25 [40]. Начало увеличения числа синапсов на дендритах пирамидных нейронов поля СА3 гиппокампа соответствует ПД7–9, а уровень, характерный для взрослого мозга, достигается к ПД21 [41]. Одним из маркеров окончания периода синаптогенеза является созревание перинейрональных сетей, окружающих тела и начальные сегменты отростков тормозных нейронов. Перинейрональные сети представляют собой внеклеточный матрикс, состоящий из хондроитинсульфата, гиалуриновой кислоты и протеогликанов (в частности агрекана). Показано, что в коре мозга крыс созревание перинейрональных сетей заканчивается к ПД14–26 [42]. В работе [43] показано, что у человека агрекан начинает экспрессироваться в префронтальной коре через 2 мес. после рождения, а в гиппокампе — не раньше, чем в 2 года. Примерно к 8-ми годам перинейрональные сети приобретают вид, неотличимый от перинейрональных сетей взрослого мозга. В другой работе показано, что в возрасте от 12 до 25 лет у человека перинейрональные сети почти не изменяются, и это косвенно подтверждает представление о том, что созревание перинейрональных сетей заканчивается раньше 12 лет [44].

Важным событием нейронального онтогенеза является сдвиг в сигналинге ГАМКергической системы. Активация рецепторов ГАМК в незрелом мозге запускает деполяризацию и возбуждение, в то время как во взрослом мозге реализуется тормозная роль ГАМК-сигналинга [45]. Опосредованное ГАМК возбуждение в незрелом мозге считают важным во многих процессах, происходящих при развитии, включая дифференцировку нейронов и ветвление дендритного дерева [45, 46]. В основе происходящего при развитии функционального изменения ГАМКергической системы лежит градиент внутри- и внеклеточной концентрации хлорид-анионов. В развивающемся мозге внутриклеточная концентрация этих ионов выше за счет специфических транспортеров, включающих NKCC1 (Na–K–Cl котранспортер, осуществляющий импорт хлорида) и KCC2 (K–Cl котранспортер, осуществляющий экспорт хлорида) [47]. Экспрессия NKCC1 достаточно высока во время эмбриогенеза и в раннем постнатальном периоде, а активность KCC2 в это время минимальна, в результате чего хлорид-анион накапливается в незрелых нейронах. Экспрессия KCC2 увеличивается к концу второй постнатальной недели в коре мозга крыс [46, 48], а у людей примерно через 40 недель после зачатия [49].

Таким образом, по таким показателям, как нейрогенез и экспрессия транспортеров хлорид-анионов, развитие мозга приматов, и в частности человека, в третьем триместре беременности, действительно, соответствует примерно ПД1–ПД7–10 у лабораторных грызунов. При этом значительная часть синаптогенеза в коре у обеих этих групп млекопитающих проходит в постнатальном периоде (рис. 1).

2. СОЗРЕВАНИЕ ДРУГИХ ТИПОВ КЛЕТОК

Принципиально важно, что для нормального созревания нейронов необходима соответствующая среда. Эту среду в значительной степени формируют глиальные клетки: микроглия и астроглия. Поэтапное созревание нейронов и их связей ассо-

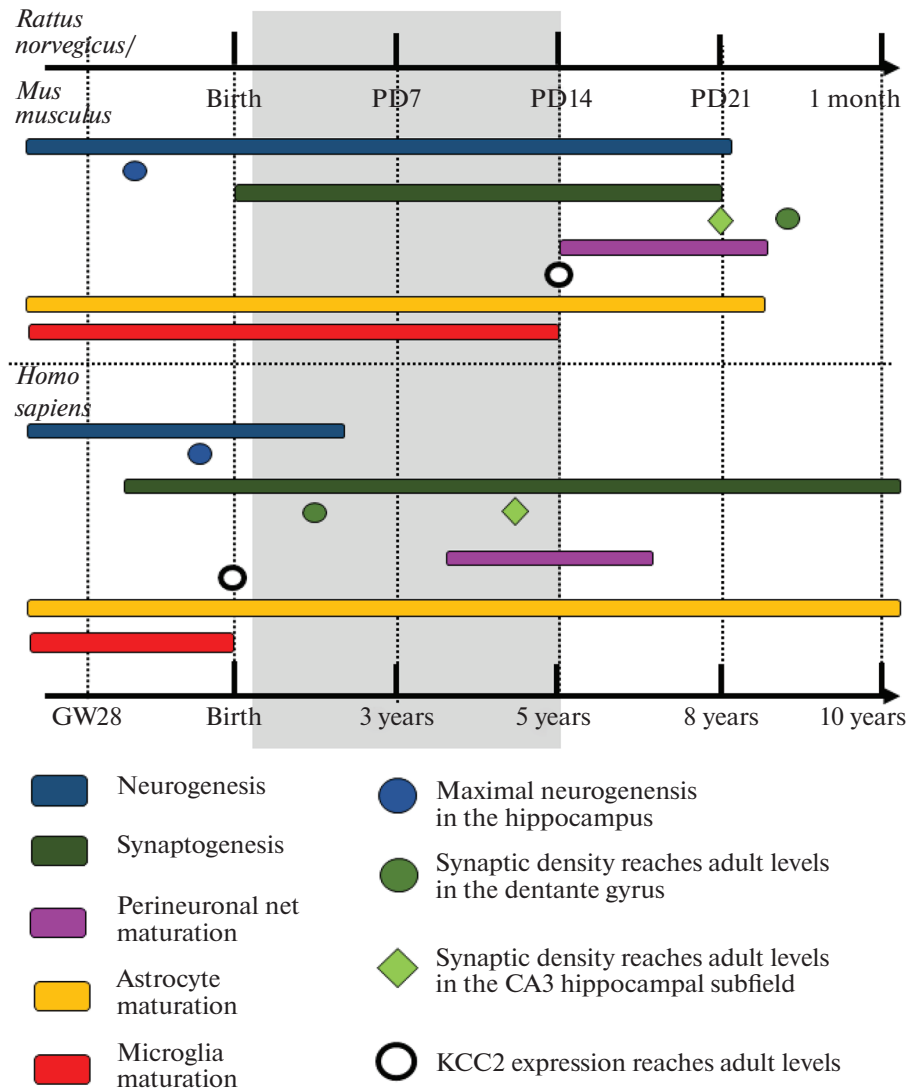


Рис. 1. Сравнение основных событий нейроонтогенеза лабораторных грызунов и человека в гипочувствительный к стрессу период (ГСП) (по данным, представленным в работах [10, 30, 42, 43, 48, 49, 56, 61, 62, 67, 68, 82]). Поскольку соответствие шкал возрастов довольно условное, эти шкалы нормированы именно по ГСП. Как у грызунов, так и у человека в ГСП проходят синаптогенез и созревание астроцитов, что соответствует предположению об ассоциации ГСП с усиленной адаптацией к условиям внешней среды в раннем онтогенезе. При этом основная волна нейрогенеза и переключение транспортеров хлорид-ионов на тормозных нейронах у человека происходит до ГСП, в то время как у грызунов идет во время ГСП. Обращает на себя внимание, что созревание микроглии происходит у человека, в основном, до рождения, в то время как у грызунов последние стадии созревания микроглии идут именно в ГСП. Способность зрелой микроглии к активации у взрослых программируется у незрелой микроглии глюкокортикоидами. Потенциально более высокая подверженность микроглии активации может быть ассоциирована с повышенным риском развития психоневрологических заболеваний. Поэтому созревание микроглии у лабораторных грызунов и человека на разном “глюкокортикоидном фоне” вызывает вопросы, как к правомерности трансляции данных модельных экспериментов в клинику, так и к самой постановке модельных экспериментов. ГСП выделен серым фоном. ПД – постнатальный день; KCC2 – K–Cl котранспортер.

цировано с поэтапным созреванием глиальных клеток. Клетки микроглии не только фагоцитируют апоптотирующие нейроны, но и выделяют разнообразные факторы, способствующие выживанию нейронов и прорастанию аксонов [50, 51]. В свою очередь, нейроны зависимо от их активности влияют на состояние микроглиальных клеток [52]. Одним из механизмов такого влияния может быть выделение нейронами фракталкина (хемокина CX3CL1) [53, 54]. Созревание астроцитов также происходит параллельно с созреванием нейрональных сетей, и при этом осуществляют взаимодействие этих типов клеток. Например, астроциты секреторируют компоненты внеклеточного матрикса тромбоспондины, протеогликаны глипиканы и многие другие молекулы, необходимые для синаптогенеза [55], при этом само развитие/созревание астроцитов зависит от активности нейронов [56]. Неудивительно, что проводятся исследования взаимодействия трех типов клеток (нейронов, астроцитов и микроглии) [57]. Получены данные о влиянии уже зрелых микроглиоцитов на процесс миелинизации: не влияя на созревание олигодендроглии само по себе, микроглия регулирует степень миелинизации, выделяя трансформирующий фактор роста бета (TGFbeta) [58]. Ниже проведено сравнение периодов созревания каждого типа глиальных клеток у лабораторных грызунов и у человека. Более развернутое описание созревания микроглии и астроцитов описано и проанализировано в нашей недавней работе [59].

2.1. Микроглия

В период массивного апоптоза нейронов микроглия в развивающемся мозге еще не зрелая (так называемая “пре-микроглия” [60]). Пре-микроглия отличается от микроглии во взрослом мозге формой, паттерном экспрессии генов, набором белков. Этот период, в котором микроглия находится в переходной форме, у грызунов продолжается с ГД14 по ПД9 [60]. Несмотря на то, что, как считают, основная функция пре-микроглии – фагоцитоз апоптотирующих нейронов (и эта функция сохраняется у зрелой микроглии), эта форма микроглии отличается от амебoidalной микроглии взрослого мозга, появляющейся в патологических условиях: пре-микроглия лишь незначительно секреторирует провоспалительные цитокины, и профиль экспрессии ее генов значительно отличается от такового активированной микроглии взрослого мозга [61, 62]. У грызунов этот этап созревания микроглии заканчивается к концу первой постнатальной недели. Изменяется форма клеток, паттерн экспрессии генов и одной из основных функций микроглии становится фагоцитоз синапсов (synapse pruning) [63]. К концу второй постнатальной недели паттерн экспрессии генов микроглии фактически не отличается от такового у микроглии во взрослом мозге [62]. Однако время созревания микроглии различается в разных структурах. Так, например, в гиппокампе микроглия аммонова рога (полей CA1 и CA3) созревает раньше, чем в зубчатой фасции [64], а в преоптическом ядре гипоталамуса в ПД2 идет уже прунинг синапсов микроглией, требующий более зрелой формы клеток [65]. В течение первых двух постнатальных недель параллельно с созреванием происходит увеличение числа клеток [66]. У людей, предположительно, стадия пре-микроглии начинается со второй половины беременности: в это время заканчивается миграция клеток микроглии и начинается трансформация морфологии клеток – клетки принимают более зрелую, рамифицированную форму [67]. К 35-й неделе беременности клетки микроглии человеческого плода уже имеют морфологию, полностью сходную с таковой микроглии во взрослом мозге [68]. Стадия пре-микроглии идет параллельно с массивным нейрогенезом, сопровождающимся значительным апоптозом. У грызунов созревание микроглии и окончание массивного нейрогенеза совпадают по времени (ПД14–15), а у людей созревание микроглии заканчивается несколько раньше окончания массивного

ванного нейрогенеза [68–70], хотя для того, чтобы с уверенностью можно было это утверждать, необходимо уточнение данных по структурам. Интересно, что и созревание иммунной системы человека (и высших приматов) считается завершенным на 40-й неделе беременности [71], т.е. по срокам этот период совпадает с созреванием микроглии.

Как и у лабораторных грызунов, у людей период синаптогенеза связан с увеличением числа клеток и качественными изменениями микроглии. Так, показано, что у людей число микроглиоцитов во фронтальной коре (поле 6) нарастает с рождения и достигает максимума в период 3–7 лет, после чего начинает снижаться [72]. Авторы считают, что повышение плотности микроглиоцитов происходит параллельно со снижением числа пирамидных нейронов и может быть связано с фагоцитированием апоптотических телец. Исследование [73] показало, что гиппокампальную микроглию по свойствам транскриптома можно разделить на 5 подпопуляций. Одна из них соответствует большинству клеток во взрослом гиппокампе, и доля клеток этого типа от общего числа микроглиальных клеток увеличивается с возрастом, не прекращая увеличиваться даже после пубертатного периода. Клетки этого типа экспрессируют белок комплекса гистосовместимости II CD83, цитокин CCL2 и транскрипционный фактор EGR3, а сам тип клеток связывают с мониторингом окружения и определяют как “специфичный для человека основной гомеостатический подтип с небольшой степенью активации”. Доля клеток другой подпопуляции, экспрессирующих гликопротеин внеклеточного матрикса секретруемый фосфопротеин 1 (SPP1) и триггерный рецептор миелоидных клеток 2 (TREM2, трансмембранный метаболитный рецептор, ассоциированный с активацией кальций-зависимых киназ внутри клетки, связанный с фагоцитирующей функцией микроглии) уменьшается с возрастом, начиная с раннего детского, а после подросткового составляет лишь малую часть всей популяции. Этот тип клеток ассоциируют с аутофагией и нейровоспалительным ответом. Другие подпопуляции по паттерну экспрессируемых ими генов связывают с ремоделированием аксонов и синапсов, а также с дифференцировкой глии и миелинизацией. Число клеток этих типов не меняется с возрастом. Таким образом, у людей изменения микроглии более пролонгированы, чем у лабораторных грызунов, у которых не обнаружено развития микроглиальных клеток позднее ПД14 [61, 62].

2.2. Астроглия

Синаптогенез является следующей ключевой стадией развития нейронов после пролиферации и апоптоза. В этом процессе принимают активное участие как микроглия, так и астроциты. У грызунов в коре мозга этот процесс активно происходит на протяжении 2 и 3 постнатальных недель. Активная пролиферация астроцитов идет на первой постнатальной неделе [74], когда астроциты участвуют в формировании гемато-энцефалического барьера [75]. Также на первой неделе астроциты начинают экспрессировать рецепторы и транспортеры глутамата (транспортер возбуждающих аминокислот 1, EAAT-1, и транспортер глутамата 1, GLT-1) [76, 77]. В период ПД14–26 в неокортексе происходит созревание протоплазматических астроцитов и обволакивание синапсов концевыми пластинками астроцитов [56]. Тромбоспондины, глипиканы и другие молекулы, секретируемые астроцитами в этот период, необходимы для формирования возбуждающих путей, которое в это время идет особенно активно [55, 78]. Параллельно происходит созревание самих астроцитов, а также связей между ними [79, 80]. Если у грызунов массивированный астроцитогенез следует за нейрогенезом, то у людей нейрогенез и глиогенез, по всей видимости, существенно перекрываются по времени [81, 82]. У грызунов дифференцировка астроцитов из клеток-предшественников идет, в основном, постна-

тально, в то время как у людей зрелые, полностью дифференцированные астроциты присутствуют уже в первой половине беременности [83]. Тем не менее, и у людей, и у грызунов значимое увеличение плотности популяции астроцитов в коре происходит постнатально. Так, показано, что плотность популяции астроцитов возрастает в неокортексе (поля 6 и 17) почти в 2 раза у грудных детей по сравнению с плодами второй половины беременности, а затем постепенно снижается к юношескому возрасту, причем снижение составляет около 15% [84]. Если во взрослом мозге мышей соотношение астроцитов к нейронам составляет 1 : 3, то у людей оно 1 : 1.4 [85]. Но различие астроцитов в мозге грызунов и людей не ограничивается их относительным количеством: опубликованы работы о качественных различиях, и полученные данные показывают, что астроциты людей как морфологически [86], так и функционально отличны от астроцитов грызунов [87]. Сравнительный анализ транскриптомов астроцитов мыши и человека показал, что в астроцитах человека повышена экспрессия гена вовлеченного в метаболизм жирных кислот аполипопротеина С-II (APOC2), а также генов ферментов альфа-амилазы 2В (AMY2B) и кинуринаминотрансферазы 2 (AADAT), участвующих соответственно в метаболизме гликогена и возбуждающей трансмиссии, опосредованной трансаминазой [88]. В то же время в астроцитах мыши наиболее высока экспрессия генов, вовлеченных в митохондриальное дыхание [89]. Для человеческих астроцитов характерна повышенная секреция внеклеточных факторов и элементов внеклеточного матрикса [89]. Например, когда ближе к окончанию периода массивированного синаптогенеза снижается секреция астроцитами тромбоспондинов TSP1 и TSP2, начинается секреция TSP4 [78], который считается ответственным за поддержание синаптогенеза во взрослом мозге. При этом показано, что в мозге человека экспрессия TSP4 значимо выше, чем экспрессия во взрослом мозге других видов, включая низших нечеловекообразных приматов [90]. Таким образом, как и в случае с микроглией, развитие астроцитов сопровождается развитием нейрональных сетей. Однако, несмотря на это сходство с развитием астроцитов у лабораторных грызунов, специализация астроцитов человека и выполняемые ими функции значительно шире, и развитие астроцитов более пролонгировано. Учитывая перечисленные выше факты, сравнение периодов развития таких эволюционно неконсервативных клеток представляется довольно сложным, и это по крайней мере должно быть учтено при интерпретации данных на лабораторных животных с трансляцией на человека.

2.3. Олигодендроциты и миелинизация

Миелинизация является одним из важных нейрональных событий онтогенеза. Несмотря на то, что некоторые процессы миелинизации уже идут в ГСП, наиболее активно миелинизация происходит уже после него. Так, у грызунов пик миелинизации приходится примерно на ПД20 [91], а у людей — на 17 лет [92]. Несомненно, стрессорирующие воздействия в более ранний период влияют на процесс миелинизации в соответствующих возрастах, но такое влияние может осуществляться путем регуляции созревания олигодендроцитов, а также опосредованно путем изменения состояния микроглии и астроцитов. У крыс в возрасте с ПД0 по ПД7 в неокортексе и гиппокампе возрастает число предшественников олигодендроцитов (OPC, oligodendrocyte precursor cells) [93], а с ПД7 по ПД11 примерно в 2.5 раза увеличивается число пре-олигодендроцитов (немиелинизирующих, митотически активных предшественников олигодендроцитов) [94]. У людей пре-олигодендроциты преобладают в популяции (с учетом всех клеток, относящихся к разным типам олигодендроцитов) в период с 18-й по 28-ю неделю после зачатия, а в период 28–40 нед преобладают уже незрелые олигодендроциты (постмитотические, миелинизирующие)

[95, 96]. В постнатальном периоде в гиппокампе процент предшественников олигодендроцитов и пре-олигодендроцитов, экспрессирующих транскрипционный фактор, связанный с экспрессией ренина, SOX-6, снижается от примерно 35% от всей популяции олигодендроцитов у новорожденных до 20% у подростков и далее остается неизменным до взрослого возраста [73]. Таким образом, у крыс идет активная пролиферация предшественников олигодендроцитов и дифференцировка пре-олигодендроцитов в ранний постнатальный период, в то время как у человека эти процессы, в основном, проходят пренатально, но процесс дифференцировки олигодендроцитов в гиппокампе проходит в постнатальный период.

3. СРАВНЕНИЕ ГИПОЧУВСТВИТЕЛЬНОГО К СТРЕССУ ПЕРИОДА

Известно, что в первые две недели жизни у грызунов функционирование системы стресс-реакции значительно отличается от такового у взрослых животных: уровень циркулирующих глюкокортикоидов низкий, и отсутствует повышение уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортикостерона в ответ на ряд стрессирующих воздействий [97]. Предполагается, что в этот период происходит формирование обратных связей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [98]. Важно, что для развития (в том числе деления и дифференцировки клеток) необходим определенный уровень глюкокортикоидов. Несмотря на то, что высокий их уровень подавляет развитие, глюкокортикоиды необходимы для регуляции экспрессии глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, необходимой для миелинизации [99]. Определенный уровень глюкокортикоидов необходим также для оптимального баланса нейротрансмиттеров в верхнем шейном ганглии [100]. Если предполагать, что такой относительно низкий и стабильный уровень глюкокортикоидов необходим для тех процессов нейроонтогенеза, которые происходят у крыс в ПД2–14, то аналогичную стабилизацию кортизола на некотором невысоком уровне можно было бы ожидать у людей во второй половине третьего триместра и до 6 месяцев–года. Однако в третьем триместре у плода наблюдают повышение секреции кортизола [101, 102]. Примерно с 34–35-й недели беременности снижается уровень фермента 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы типа 2 (11beta-HSD-2) [103, 104], инактивирующей в ходе беременности кортизол матери. Предполагается, что увеличение доли материнского кортизола на последних сроках беременности приводит к снижению секреции АКТГ плодом, что, в свою очередь, должно гарантировать своевременное созревание органов плода [105]. Возможно, что этот механизм отчасти является аналогом ГСП у грызунов (имея в виду часть этого периода с ПД2 по ПД7–10). При этом кажется логичным, что развитие гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (и тем более лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой) оси должно происходить постнатально, так как именно в постнатальный период значительно повышается количество стрессирующих стимулов и, следовательно, необходимость адаптации к ним. Действительно, показано, что у новорожденных постепенно снижается ответ на стрессирующий стимул в течение первого полугодия жизни [106], и вплоть до дошкольного возраста уровень кортизола у детей почти не повышается в ответ на стрессирующие стимулы [107]. При интерпретации этих данных следует учесть ряд экспериментальных ограничений. Во-первых, применяют неинвазивные методики определения кортизола у детей, как правило, используя в качестве биоматериала слюну, оценка кортизола в которой имеет ряд недостатков [108]. Во вторых, у детей сложно измерить уровень АКТГ (так как это требует взятия крови) и, тем более, кортикотропин рилизинг фактора (КРФ), оценка достоверного уровня которого требует в качестве биоматериала цереброспинальную жидкость. В-третьих, на уровень кортизола у детей влияет присутствие значимого взрослого во время стрессирующего воздействия: в отсутствие

значимого взрослого уровень кортизола поднимается на те стимулы, которые остаются незначимыми в его присутствии [107]. Важно, что у крыс в случае депривации кормящей самки также появляется увеличение уровня циркулирующих глюкокортикоидов в ответ на стрессирующее воздействие в ГСП [109]. В-четвертых, реакция на стресс существенно зависит от темперамента ребенка [110] и от семейной предыстории (например, наличия у матери депрессии на поздних сроках беременности или после родов) [111]. Тем не менее, период с 6 месяцев и до дошкольного возраста (4–6 лет) выделяется исследователями как период с отсутствием повышенного уровня кортизола в ответ на стрессирующее воздействие [107, 112]. В это время у детей идет развитие мозжечка (миграция клеток, дифференцировка и миелинизация), активны синаптогенез и миелинизация в соматосенсорной, слуховой и ассоциативной областях коры, а также параллельно с этими процессами идет глиогенез (не столько пролиферация, сколько созревание самих клеток, связей между ними и формирование миелиновых оболочек олигодендроцитами) [10]. До настоящего времени неясно, в какой степени отсутствие ответа стресс-реализующей системы связано с созреванием и ростом органов, в том числе ЦНС, а также с созреванием и стабилизацией самой системы стресс-реализации (лимбико-гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании стресса в детском возрасте необходимо учитывать то, что частую воздействие наносится во время ГСП. И у лабораторных грызунов, и у людей этот период является постнатальным: он начинается через небольшое время после рождения (у грызунов – в ПД2, у людей – с 6 мес.) и заканчивается раньше подросткового возраста (у грызунов – в ПД14, у людей – примерно в 4–6 лет). В данном обзоре был проведен анализ развития трех типов глиальных клеток (микроглии, астроцитов и олигодендроцитов) в ГСП в сравнении с развитием нейронов. Основные выводы этого анализа схематически суммированы на рис. 1. Сформировавшееся представление о том, что стабильный низкий уровень глюкокортикоидов необходим для адекватного развития нейрональных систем, представляется очень логичным и разумным, но непонятно, как увязать его с тем фактом, что на данный постнатальный период развития как у грызунов, так и у людей приходится различные ключевые события нейроонтогенеза, зависящие от глюкокортикоидов. Так, у грызунов ГСП совпадает с периодом массивного нейрогенеза, в то время как у людей массивный нейрогенез происходит пренатально, т.е. до ГСП. Взрослый уровень экспрессии КСС2 в мозге грызунов достигается к концу ГСП, при этом у людей он отмечается уже на момент рождения, т.е. также раньше ГСП. Синаптогенез и созревание астроцитов и у людей, и у грызунов начинается раньше ГСП и продолжается после него. В контексте стресса в раннем онтогенезе и связанных с ним психоневрологических заболеваний особое внимание обращает на себя тот факт, что у грызунов окончание ГСП совпадает с созреванием микроглии, а у людей созревание микроглии, в основном, происходит пренатально, в третьем триместре. Для микроглии показано “программирование” глюкокортикоидами, определяющее порог активации микроглии фактически на всю последующую жизнь. Следовательно, у грызунов микроглия созревает на фоне пониженного уровня циркулирующих глюкокортикоидов, в то время как у людей для периода созревания микроглии (третий триместр) показан повышенный уровень циркулирующих глюкокортикоидов. Иммунная система грызунов дозревает постнатально, и ее дозревание совпадает как с созреванием микроглии, так и с ГСП. У людей иммунная система считается зрелой к моменту рождения, т.е. ее созревание и созревание микроглии совпадают между собой, но не совпадают с ГСП. Учитывая важность

состояния микроглии при развитии заболеваний психоневрологического спектра, тот факт, что ее развитие происходит у людей и на моделях у грызунов на разном фоне циркулирующих глюкокортикоидов, позволяет ставить вопрос о корректности прямой трансляции данных, полученных на моделях детского стресса с предъявлением воздействия в раннем постнатальном периоде. Необходимо дальнейшее исследование созревания микроглии у людей в постнатальном периоде с учетом различных маркеров конкретных структур мозга для того, чтобы можно было с уверенностью говорить о сравнении механизмов этиологии заболеваний, вызванных стрессом в раннем онтогенезе, у лабораторных грызунов и человека и корректно транслировать экспериментальные данные в клинику.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 23-25-00463).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы (А.О.М., Н.В.Г.), сбор данных (А.О.М.), анализ данных (А.О.М., Н.В.Г.), написание и редактирование манускрипта (А.О.М., Н.В.Г.).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Kronman H, Torres-Berrío A, Sidoli S, Issler O, Godino A, Ramakrishnan A, Mews P, Lardner CK, Parise EM, Walker DM, van der Zee YY, Browne CJ, Boyce BF, Neve R, Garcia BA, Shen L, Peña CJ, Nestler EJ* (2021) Long-term behavioral and cell-type-specific molecular effects of early life stress are mediated by H3K79me2 dynamics in medium spiny neurons. *Nat Neurosci* 24: 667–676. <https://doi.org/10.1038/s41593-021-00814-8>
2. *Abbink MR, Kotah JM, Hoeijmakers L, Mak A, Yvon-Durocher G, van der Gaag B, Lucassen PJ, Korosi A* (2020) Characterization of astrocytes throughout life in wildtype and APP/PS1 mice after early-life stress exposure. *J Neuroinflammation* 17: 91. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01762-z>
3. *Wu X, Li L, Zhou B, Wang J, Shao W* (2023) Connexin 43 regulates astrocyte dysfunction and cognitive deficits in early life stress-treated mice. *Exp Brain Res* 241: 1207–1214. <https://doi.org/10.1007/s00221-023-06587-9>
4. *Osborne BF, Turano A, Caulfield JI, Schwarz JM* (2019) Sex- and region-specific differences in microglia phenotype and characterization of the peripheral immune response following early-life infection in neonatal male and female rats. *Neurosci Lett* 692: 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.10.044>
5. *Bilbo SD* (2010) Early-life infection is a vulnerability factor for aging-related glial alterations and cognitive decline. *Neurobiol Learn Mem* 94: 57–64. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.04.001>
6. *Reemst K, Kracht L, Kotah JM, Rahimian R, van Irsen AAS, Congrains Sotomayor G, Verboon LN, Brouwer N, Simard S, Turecki G, Mechawar N, Kooistra SM, Eggen BJL, Korosi A* (2022) Early-life stress lastingly impacts microglial transcriptome and function under basal and immune-challenged conditions. *Transl Psychiatry* 12: 507. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02265-6>
7. *Breton JM, Barraza M, Hu KY, Frias SJ, Long KLP, Kaufer D* (2021) Juvenile exposure to acute traumatic stress leads to long-lasting alterations in grey matter myelination in adult female but not male rats. *Neurobiol Stress* 14: 100319. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100319>
8. *Bolton JL, Short AK, Othy S, Kooiker CL, Shao M, Gunn BG, Beck J, Bai X, Law SM, Savage JC, Lambert JJ, Belevi D, Tremblay M-È, Cahalan MD, Baram TZ* (2022) Early stress-induced impaired microglial pruning of excitatory synapses on immature CRH-expressing neurons provokes aberrant adult stress responses. *Cell Rep* 38: 110600. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110600>

9. *Teissier A, Le Magueresse C, Olusakin J, Andrade da Costa BLS, De Stasi AM, Bacci A, Imamura Kawasawa Y, Vaidya VA, Gaspar P* (2020) Early-life stress impairs postnatal oligodendrogenesis and adult emotional behaviour through activity-dependent mechanisms. *Mol Psychiatry* 25: 1159–1174.
<https://doi.org/10.1038/s41380-019-0493-2>
10. *Rice D, Barone S* (2000) Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environ Health Perspect* 108 Suppl 3: 511–533.
<https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
11. *Fung SJ, Webster MJ, Sivagnanasundaram S, Duncan C, Elashoff M, Weickert CS* (2010) Expression of interneuron markers in the dorsolateral prefrontal cortex of the developing human and in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 167: 1479–1488.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09060784>
12. *Dobbing J, Sands J* (1979) Comparative aspects of the brain growth spurt. *Early Hum Dev* 3: 79–83.
[https://doi.org/10.1016/0378-3782\(79\)90022-7](https://doi.org/10.1016/0378-3782(79)90022-7)
13. *Clancy B, Kersh B, Hyde J, Darlington RB, Anand KJS, Finlay BL* (2007) Web-based method for translating neurodevelopment from laboratory species to humans. *Neuroinformatics* 5: 79–94.
<https://doi.org/10.1385/ni:5:1:79>
14. *Molnár Z, Clowry G* (2012) Cerebral cortical development in rodents and primates. *Prog Brain Res* 195: 45–70.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53860-4.00003-9>
15. *Clancy B, Darlington RB, Finlay BL* (2001) Translating developmental time across mammalian species. *Neuroscience* 105: 7–17.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00171-3)
16. *Workman AD, Charvet CJ, Clancy B, Darlington RB, Finlay BL* (2013) Modeling transformations of neurodevelopmental sequences across mammalian species. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 33: 7368–7383.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5746-12.2013>
17. *Raevsky VV, Alexandrov LI, Vorobyeva AD, Golubeva TB, Korneeva EV, Kudriashov IE, Kudriashova IV, Pigareva ML, Sitnikova EYu, Stashkevitch IS* (1997) Sensory information—The major factor of ontogeny. *Neurosci Behav Physiol* 27: 455–461.
<https://doi.org/10.1007/BF02462947>
18. *Bengoetxea H, Ortuzar N, Bulnes S, Rico-Barrio I, Lafuente JV, Argandoña EG* (2012) Enriched and deprived sensory experience induces structural changes and rewires connectivity during the postnatal development of the brain. *Neural Plast* 2012: 305693.
<https://doi.org/10.1155/2012/305693>
19. *Henschke JU, Oelschlegel AM, Angenstein F, Ohl FW, Goldschmidt J, Kanold PO, Budinger E* (2018) Early sensory experience influences the development of multisensory thalamocortical and intracortical connections of primary sensory cortices. *Brain Struct Funct* 223: 1165–1190.
<https://doi.org/10.1007/s00429-017-1549-1>
20. *Hensch TK* (2005) Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nat Rev Neurosci* 6: 877–888.
<https://doi.org/10.1038/nrn1787>
21. *Sibinga MS, Friedman CJ, Steisel IM, Sinnamon HM* (1968) The effect of immobilization and sensory restriction on children with phenylketonuria. *Pediatr Res* 2: 371–377.
<https://doi.org/10.1203/00006450-196809000-00006>
22. *Baek S-S, Jun T-W, Kim K-J, Shin M-S, Kang S-Y, Kim C-J* (2012) Effects of postnatal treadmill exercise on apoptotic neuronal cell death and cell proliferation of maternal-separated rat pups. *Brain Dev* 34: 45–56.
<https://doi.org/10.1016/j.braindev.2011.01.011>
23. *Gomes da Silva S, Arida RM* (2015) Physical activity and brain development. *Expert Rev Neurother* 15: 1041–1051.
<https://doi.org/10.1586/14737175.2015.1077115>
24. *Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haesslein LJ* (2013) Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol* 106–107: 1–16.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
25. *Babikian T, Prins ML, Cai Y, Barkhoudarian G, Hartonian I, Hovda DA, Giza CC* (2010) Molecular and physiological responses to juvenile traumatic brain injury: focus on growth and metabolism. *Dev Neurosci* 32: 431–441.
<https://doi.org/10.1159/000320667>
26. *Herschkowitz N, Kagan J, Zilles K* (1997) Neurobiological bases of behavioral development in the first year. *Neuropediatrics* 28: 296–306.
<https://doi.org/10.1055/s-2007-973720>
27. *Lenroot RK, Giedd JN* (2006) Brain development in children and adolescents: insights from anatomical magnetic resonance imaging. *Neurosci Biobehav Rev* 30: 718–729.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>

28. *Diamond A* (1990) Rate of maturation of the hippocampus and the developmental progression of children's performance on the delayed non-matching to sample and visual paired comparison tasks. *Ann N Y Acad Sci* 608: 394–426; discussion 426–433.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1990.tb48904.x>
29. *Rakic P, Nowakowski RS* (1981) The time of origin of neurons in the hippocampal region of the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 196: 99–128.
<https://doi.org/10.1002/cne.901960109>
30. *Seress L, Ribak CE* (1995) Postnatal development and synaptic connections of hilar mossy cells in the hippocampal dentate gyrus of rhesus monkeys. *J Comp Neurol* 355: 93–110.
<https://doi.org/10.1002/cne.903550111>
31. *Arnold SE, Trojanowski JQ* (1996) Human fetal hippocampal development: I. Cytoarchitecture, myeloarchitecture, and neuronal morphologic features. *J Comp Neurol* 367: 274–292.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960401\)367:2<274::AID-CNE9>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960401)367:2<274::AID-CNE9>3.0.CO;2-2)
32. *Bayer SA* (1980) Development of the hippocampal region in the rat I. Neurogenesis examined with 3H-thymidine autoradiography. *J Comp Neurol* 190: 87–114.
<https://doi.org/10.1002/cne.901900107>
33. *Huttenlocher PR* (1979) Synaptic density in human frontal cortex – developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 163: 195–205.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(79\)90349-4](https://doi.org/10.1016/0006-8993(79)90349-4)
34. *Huttenlocher PR, Dabholkar AS* (1997) Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 387: 167–178.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19971020\)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z)
35. *Huttenlocher PR, de Courten C, Garey LJ, Van der Loos H* (1982) Synaptogenesis in human visual cortex—evidence for synapse elimination during normal development. *Neurosci Lett* 33: 247–52.
[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(82\)90379-2](https://doi.org/10.1016/0304-3940(82)90379-2)
36. *Seress L, Abraham H* (2001) Pre- and postnatal morphological development of the human hippocampal formation. In: *Handbook of developmental cognitive neuroscience*. MIT press. 936.
37. *Uylings HBM, Van Eden CG* (1991) Chapter 3 Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. In: *Progress in Brain Research*. Elsevier. 31–62.
38. *De Felipe J, Marco P, Fairén A, Jones EG* (1997) Inhibitory synaptogenesis in mouse somatosensory cortex. *Cereb Cortex N Y N* 1991 7: 619–634.
<https://doi.org/10.1093/cercor/7.7.619>
39. *Micheva KD, Beaulieu C* (1996) Quantitative aspects of synaptogenesis in the rat barrel field cortex with special reference to GABA circuitry. *J Comp Neurol* 373: 340–354.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960923\)373:3<340::AID-CNE3>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960923)373:3<340::AID-CNE3>3.0.CO;2-2)
40. *Crain B, Cotman C, Taylor D, Lynch G* (1973) A quantitative electron microscopic study of synaptogenesis in the dentate gyrus of the rat. *Brain Res* 63: 195–204.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(73\)90088-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(73)90088-7)
41. *Ribak CE, Seress L, Amaral DG* (1985) The development, ultrastructure and synaptic connections of the mossy cells of the dentate gyrus. *J Neurocytol* 14: 835–857.
<https://doi.org/10.1007/BF01170832>
42. *Horii-Hayashi N, Sasagawa T, Matsunaga W, Nishi M* (2015) Development and Structural Variety of the Chondroitin Sulfate Proteoglycans-Contained Extracellular Matrix in the Mouse Brain. *Neural Plast* 2015: 256389.
<https://doi.org/10.1155/2015/256389>
43. *Rogers SL, Rankin-Gee E, Risbud RM, Porter BE, Marsh ED* (2018) Normal Development of the Perineuronal Net in Humans; In Patients with and without Epilepsy. *Neuroscience* 384: 350–360.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.05.039>
44. *Mauney SA, Athanas KM, Pantazopoulos H, Shaskan N, Passeri E, Berretta S, Woo T-UW* (2013) Developmental pattern of perineuronal nets in the human prefrontal cortex and their deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 74: 427–435.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.05.007>
45. *Ben-Ari Y, Khalilov I, Kahle KT, Cherubini E* (2012) The GABA excitatory/inhibitory shift in brain maturation and neurological disorders. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 18: 467–486.
<https://doi.org/10.1177/1073858412438697>
46. *Tyzio R, Holmes GL, Ben-Ari Y, Khazipov R* (2007) Timing of the developmental switch in GABA(A) mediated signaling from excitation to inhibition in CA3 rat hippocampus using gramicidin perforated patch and extracellular recordings. *Epilepsia* 48 Suppl 5: 96–105.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01295.x>

47. *Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K* (2009) Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron* 61: 820–838.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.03.003>
48. *Ben-Ari Y, Gaiarsa J-L, Tyzio R, Khazipov R* (2007) GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 87: 1215–1284.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00017.2006>
49. *Dzhala VI, Talos DM, Sdrulla DA, Brumback AC, Mathews GC, Benke TA, Delpire E, Jensen FE, Staley KJ* (2005) NKCC1 transporter facilitates seizures in the developing brain. *Nat Med* 11: 1205–1213.
<https://doi.org/10.1038/nm1301>
50. *Pont-Lezica L, Beumer W, Colasse S, Drexhage H, Versnel M, Bessis A* (2014) Microglia shape corpus callosum axon tract fasciculation: functional impact of prenatal inflammation. *Eur J Neurosci* 39: 1551–1557.
<https://doi.org/10.1111/ejn.12508>
51. *Ueno M, Fujita Y, Tanaka T, Nakamura Y, Kikuta J, Ishii M, Yamashita T* (2013) Layer V cortical neurons require microglial support for survival during postnatal development. *Nat Neurosci* 16: 543–551.
<https://doi.org/10.1038/nn.3358>
52. *Logiaco F, Xia P, Georgiev SV, Franconi C, Chang Y-J, Ugursu B, Sporbert A, Kühn R, Kettenmann H, Semtner M* (2021) Microglia sense neuronal activity via GABA in the early postnatal hippocampus. *Cell Rep* 37: 110128.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110128>
53. *Méndez-Salcido FA, Torres-Flores MI, Ordaz B, Peña-Ortega F* (2022) Abnormal innate and learned behavior induced by neuron-microglia miscommunication is related to CA3 reconfiguration. *Glia* 70: 1630–1651.
<https://doi.org/10.1002/glia.24185>
54. *Bertot C, Groc L, Avignone E* (2019) Role of CX3CR1 Signaling on the Maturation of GABAergic Transmission and Neuronal Network Activity in the Neonate Hippocampus. *Neuroscience* 406: 186–201.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.03.006>
55. *Clarke LE, Barres BA* (2013) Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci* 14: 311–321.
<https://doi.org/10.1038/nrn3484>
56. *Morel L, Higashimori H, Tolman M, Yang Y* (2014) VGluT1+ Neuronal Glutamatergic Signaling Regulates Postnatal Developmental Maturation of Cortical Protoplasmic Astroglia. *J Neurosci* 34: 10950–10962.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1167-14.2014>
57. *Lana D, Ugolini F, Nosi D, Wenk GL, Giovannini MG* (2021) The Emerging Role of the Interplay Among Astrocytes, Microglia, and Neurons in the Hippocampus in Health and Disease. *Front Aging Neurosci* 13: 651973.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.651973>
58. *McNamara NB, Munro DAD, Bestard-Cuche N, Uyeda A, Bogie JFJ, Hoffmann A, Holloway RK, Molina-Gonzalez I, Askew KE, Mitchell S, Mungall W, Dodds M, Dittmayer C, Moss J, Rose J, Szymkowiak S, Amann L, McColl BW, Prinz M, Spires-Jones TL, Stenzel W, Horsburgh K, Hendriks JJA, Pridans C, Muramatsu R, Williams A, Priller J, Miron VE* (2023) Microglia regulate central nervous system myelin growth and integrity. *Nature* 613: 120–129.
<https://doi.org/10.1038/s41586-022-05534-y>
59. *Aniol V, Manolova A, Gulyaeva N* (2022) Early Life Events and Maturation of the Dentate Gyrus: Implications for Neurons and Glial Cells. *Int J Mol Sci* 23.
<https://doi.org/10.3390/ijms23084261>
60. *Lenz KM, Nelson LH* (2018) Microglia and Beyond: Innate Immune Cells As Regulators of Brain Development and Behavioral Function. *Front Immunol* 9: 698.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00698>
61. *Bennett ML, Bennett FC, Liddelov SA, Ajami B, Zamanian JL, Fernhoff NB, Mulinyawe SB, Bohlen CJ, Adil A, Tucker A, Weissman IL, Chang EF, Li G, Grant GA, Hayden Gephart MG, Barres BA* (2016) New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113: E1738–E1746.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1525528113>
62. *Matcovitch-Natan O, Winter DR, Giladi A, Vargas Aguilar S, Spinrad A, Sarrazin S, Ben-Yehuda H, David E, Zelada González F, Perrin P, Keren-Shaul H, Gury M, Lara-Astaiso D, Thaiss CA, Cohen M, Bahar Halpern K, Baruch K, Deczkowska A, Lorenzo-Vivas E, Itzkovitz S, Elinav E, Sieweke MH, Schwartz M, Amit I* (2016) Microglia development follows a stepwise program to regulate brain homeostasis. *Science* 353: aad8670.
<https://doi.org/10.1126/science.aad8670>
63. *Paolicelli RC, Bolasco G, Pagani F, Maggi L, Scianni M, Panzanelli P, Giustetto M, Ferreira TA, Guiducci E, Dumas L, Ragozzino D, Gross CT* (2011) Synaptic pruning by microglia is necessary

- for normal brain development. *Science* 333: 1456–1458.
<https://doi.org/10.1126/science.1202529>
64. *Stepanichev MY, Goryakina T, Manolova A, Lazareva N, Kvichanskii A, Tretyakova L, Volobueva M, Gulyaeva N* (2021) Neonatal proinflammatory challenge evokes a microglial response and affects the ratio between subtypes of GABAergic interneurons in the hippocampus of juvenile rats: sex-dependent and sex-independent effects. *Brain Struct Funct* 226: 563–574.
<https://doi.org/10.1007/s00429-020-02199-z>
 65. *Lenz KM, Nugent BM, Haliyur R, McCarthy MM* (2013) Microglia are essential to masculinization of brain and behavior. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 33: 2761–2772.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1268-12.2013>
 66. *Alliot F, Godin I, Pessac B* (1999) Microglia derive from progenitors, originating from the yolk sac, and which proliferate in the brain. *Brain Res Dev Brain Res* 117: 145–152.
[https://doi.org/10.1016/s0165-3806\(99\)00113-3](https://doi.org/10.1016/s0165-3806(99)00113-3)
 67. *Kostović I, Judas M* (2002) Correlation between the sequential ingrowth of afferents and transient patterns of cortical lamination in preterm infants. *Anat Rec* 267: 1–6.
<https://doi.org/10.1002/ar.10069>
 68. *Esiri MM, al Izzj MS, Reading MC* (1991) Macrophages, microglial cells, and HLA-DR antigens in fetal and infant brain. *J Clin Pathol* 44: 102–106.
<https://doi.org/10.1136/jcp.44.2.102>
 69. *Billiards SS, Haynes RL, Folkner RD, Trachtenberg FL, Liu LG, Volpe JJ, Kinney HC* (2006) Development of microglia in the cerebral white matter of the human fetus and infant. *J Comp Neurol* 497: 199–208.
<https://doi.org/10.1002/cne.20991>
 70. *Ambrose N, Rodriguez M, Waters KA, Machaalani R* (2020) Microglia in the human infant brain and factors that affect expression. *Brain Behav Immun – Health* 7: 100117.
<https://doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100117>
 71. *Burns-Naas LA, Hastings KL, Ladics GS, Makris SL, Parker GA, Holsapple MP* (2008) What's So Special about the Developing Immune System? *Int J Toxicol* 27: 223–254.
<https://doi.org/10.1080/10915810801978110>
 72. *Мальцева НВ, Волчегорский ИА, Шемяков СЕ* (2016) Возрастные изменения морфометрических характеристик нейронов, клеток микроглии и активность ферментов антиоксидантной защиты в коре головного мозга человека на начальных этапах постнатального онтогенеза. *Морфол введом* 24(1): 112–115. [*Maltseva NV, Volchegorskii IA, Shemyakov SE* (2016) Age changes of morphometric characteristics of neurons, microglia cells and antioxidant protection enzymes activity in human cortex at the initial stages of postnatal ontogenesis. *Morphol newsl* 24(1): 112–115. (In Russ)].
[https://doi.org/10.20340/mv-mn.2016.24\(1\)](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2016.24(1))
 73. *Su Y, Zhou Y, Bennett ML, Li S, Carceles-Cordon M, Lu L, Huh S, Jimenez-Cyrus D, Kennedy BC, Kessler SK, Viaeane AN, Helbig I, Gu X, Kleinman JE, Hyde TM, Weinberger DR, Nauen DW, Song H, Ming G-L* (2022) A single-cell transcriptome atlas of glial diversity in the human hippocampus across the postnatal lifespan. *Cell Stem Cell* 29: 1594–1610.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.stem.2022.09.010>
 74. *Ge W-P, Miyawaki A, Gage FH, Jan YN, Jan LY* (2012) Local generation of glia is a major astrocyte source in postnatal cortex. *Nature* 484: 376–380.
<https://doi.org/10.1038/nature10959>
 75. *Engelhardt B* (2003) Development of the blood-brain barrier. *Cell Tissue Res* 314: 119–129.
<https://doi.org/10.1007/s00441-003-0751-z>
 76. *Regan MR, Huang YH, Kim YS, Dykes-Hoberg MI, Jin L, Watkins AM, Bergles DE, Rothstein JD* (2007) Variations in Promoter Activity Reveal a Differential Expression and Physiology of Glutamate Transporters by Glia in the Developing and Mature CNS. *J Neurosci* 27: 6607–6619.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0790-07.2007>
 77. *Schools GP, Kimelberg HK* (1999) mGluR3 and mGluR5 are the predominant metabotropic glutamate receptor mRNAs expressed in hippocampal astrocytes acutely isolated from young rats. *J Neurosci Res* 58: 533–543.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-4547\(19991115\)58:4<533::AID-JNR6>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4547(19991115)58:4<533::AID-JNR6>3.0.CO;2-G)
 78. *Christopherson KS, Ullian EM, Stokes CCA, Mallowney CE, Hell JW, Agah A, Lawler J, Moshier DF, Bornstein P, Barres BA* (2005) Thrombospondins are astrocyte-secreted proteins that promote CNS synaptogenesis. *Cell* 120: 421–433.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.12.020>
 79. *Yamamoto T, Vukelic J, Hertzberg EL, Nagy JI* (1992) Differential anatomical and cellular patterns of connexin43 expression during postnatal development of rat brain. *Dev Brain Res* 66: 165–180.
[https://doi.org/10.1016/0165-3806\(92\)90077-A](https://doi.org/10.1016/0165-3806(92)90077-A)
 80. *Bushong EA, Martone ME, Ellisman MH* (2004) Maturation of astrocyte morphology and the establishment of astrocyte domains during postnatal hippocampal development. *Int J Dev*

- Neurosci 22: 73–86.
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2003.12.008>
81. *Malik S, Vinukonda G, Vose LR, Diamond D, Bhimavarapu BBR, Hu F, Zia MT, Hevner R, Zecevic N, Ballabh P* (2013) Neurogenesis Continues in the Third Trimester of Pregnancy and Is Suppressed by Premature Birth. *J Neurosci* 33: 411–423.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4445-12.2013>
 82. *Degl'Innocenti E, Dell'Anno MT* (2023) Human and mouse cortical astrocytes: a comparative view from development to morphological and functional characterization. *Front Neuroanat* 17: 1130729.
<https://doi.org/10.3389/fnana.2023.1130729>
 83. *Sturrock RR* (1986) Postnatal ontogenesis of astrocytes. In: *Astrocytes Pt 1: Development, Morphology, and Regional Specialization of Astrocytes*. Elsevier. 2012. 394.
 84. *Мальцева НВ, Волчегорский ИА, Шемяков СЕ* (2015) Взаимосвязь активности моноаминоксидазы б и количества астроцитов в развивающемся мозге человека. *Морфол вестник* 4: 9–14. [*Maltseva NV, Volchegorskii IA, Shemyakov SE* (2015) Correlation of monoamine oxidase b activity and number of astrocytes in the developing human brain. *Morphol Newslett* 23(4): 9–14. (In Russ)].
[https://doi.org/10.20340/mv-mn.2015.0\(4\):9-14](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2015.0(4):9-14)
 85. *Nedergaard M, Ransom B, Goldman S* (2003) New roles for astrocytes: redefining the functional architecture of the brain. *Trends Neurosci* 26: 523–530.
<https://doi.org/10.1016/j.tins.2003.08.008>
 86. *Oberheim NA, Takano T, Han X, He W, Lin JHC, Wang F, Xu Q, Wyatt JD, Pilcher W, Ojemann JG, Ransom BR, Goldman SA, Nedergaard M* (2009) Uniquely Hominid Features of Adult Human Astrocytes. *J Neurosci* 29: 3276–3287.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4707-08.2009>
 87. *Vasile F, Dossi E, Rouach N* (2017) Human astrocytes: structure and functions in the healthy brain. *Brain Struct Funct* 222: 2017–2029.
<https://doi.org/10.1007/s00429-017-1383-5>
 88. *Zhang Y, Sloan SA, Clarke LE, Caneda C, Plaza CA, Blumenthal PD, Vogel H, Steinberg GK, Edwards MSB, Li G, Duncan JA, Cheshier SH, Shuer LM, Chang EF, Grant GA, Gephart MGH, Barres BA* (2016) Purification and Characterization of Progenitor and Mature Human Astrocytes Reveals Transcriptional and Functional Differences with Mouse. *Neuron* 89: 37–53.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.11.013>
 89. *Li J, Pan L, Pembroke WG, Rexach JE, Godoy MI, Condro MC, Avarado AG, Harteni M, Chen Y-W, Stiles L, Chen AY, Wanner IB, Yang X, Goldman SA, Geschwind DH, Kornblum HI, Zhang Y* (2021) Conservation and divergence of vulnerability and responses to stressors between human and mouse astrocytes. *Nat Commun* 12: 3958.
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-24232-3>
 90. *Preuss TM, Cáceres M, Oldham MC, Geschwind DH* (2004) Human brain evolution: insights from microarrays. *Nat Rev Genet* 5: 850–860.
<https://doi.org/10.1038/nrg1469>
 91. *Wiggins RC* (1986) Myelination: a critical stage in development. *Neurotoxicology* 7: 103–120.
 92. *Yeung MSY, Zdunek S, Bergmann O, Bernard S, Salehpour M, Alkass K, Perl S, Tisdale J, Posner G, Brundin L, Druid H, Frisén J* (2014) Dynamics of Oligodendrocyte Generation and Myelination in the Human Brain. *Cell* 159: 766–774.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2014.10.011>
 93. *Chen P, Cai W, Wang L, Deng Q* (2008) A morphological and electrophysiological study on the postnatal development of oligodendrocyte precursor cells in the rat brain. *Brain Res* 1243: 27–37.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.09.029>
 94. *Trapp BD, Nishiyama A, Cheng D, Macklin W* (1997) Differentiation and death of premyelinating oligodendrocytes in developing rodent brain. *J Cell Biol* 137: 459–468.
<https://doi.org/10.1083/jcb.137.2.459>
 95. *Craig A, Ling Luo N, Beardsley DJ, Wingate-Pearse N, Walker DW, Hohimer AR, Back SA* (2003) Quantitative analysis of perinatal rodent oligodendrocyte lineage progression and its correlation with human. *Exp Neurol* 181: 231–240.
[https://doi.org/10.1016/S0014-4886\(03\)00032-3](https://doi.org/10.1016/S0014-4886(03)00032-3)
 96. *Dean JM, Moravec MD, Grafe M, Abend N, Ren J, Gong X, Volpe JJ, Jensen FE, Hohimer AR, Back SA* (2011) Strain-specific differences in perinatal rodent oligodendrocyte lineage progression and its correlation with human. *Dev Neurosci* 33: 251–260.
<https://doi.org/10.1159/000327242>
 97. *M. Vázquez D* (1998) Stress and the developing limbic–hypothalamic–pituitary–adrenal axis. *Psychoneuroendocrinology* 23: 663–700.
[https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(98\)00029-8](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(98)00029-8)
 98. *Sapolsky R, Meaney M* (1986) Maturation of the adrenocortical stress response: Neuroendocrine control mechanisms and the stress hyporesponsive period. *Brain Res* 396: 65–76.
[https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(86\)80190-1](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(86)80190-1)

99. Kumar S, Cole R, Chiappelli F, de Vellis J (1989) Differential regulation of oligodendrocyte markers by glucocorticoids: post-transcriptional regulation of both proteolipid protein and myelin basic protein and transcriptional regulation of glycerol phosphate dehydrogenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86: 6807–6811.
<https://doi.org/10.1073/pnas.86.17.6807>
100. McLennan IS, Hill CE, Hendry IA (1980) Glucocorticosteroids modulate transmitter choice in developing superior cervical ganglion. *Nature* 283: 206–207.
<https://doi.org/10.1038/283206a0>
101. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS (1996) Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Perinat Med* 24: 243–251.
<https://doi.org/10.1515/jpme.1996.24.3.243>
102. Murphy BE (1982) Human fetal serum cortisol levels related to gestational age: evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise, independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 144: 276–282.
[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90579-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90579-8)
103. Schoof E, Girstl M, Frobenius W, Kirschbaum M, Repp R, Knerr I, Rascher W, Dötsch J (2001) Course of placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase mRNA expression during human gestation. *Eur J Endocrinol* 145: 187–192.
<https://doi.org/10.1530/eje.0.1450187>
104. Murphy VE, Clifton VL (2003) Alterations in human placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and 2 with gestational age and labour. *Placenta* 24: 739–744.
[https://doi.org/10.1016/s0143-4004\(03\)00103-6](https://doi.org/10.1016/s0143-4004(03)00103-6)
105. Howland MA, Sandman CA, Glynn LM (2017) Developmental origins of the human hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Expert Rev Endocrinol Metab* 12: 321–339.
<https://doi.org/10.1080/17446651.2017.1356222>
106. Jansen J, Beijers R, Riksen-Walraven M, de Weerth C (2010) Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology* 35: 329–338.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2009.07.008>
107. Gunnar MR, Donzella B (2002) Social regulation of the cortisol levels in early human development. *Psychoneuroendocrinology* 27: 199–220.
[https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00045-2](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00045-2)
108. Schwartz EB, Granger DA, Susman EJ, Gunnar MR, Laird B (1998) Assessing salivary cortisol in studies of child development. *Child Dev* 69: 1503–1513.
109. Kloet ER de, Oitzl MS (2003) Who cares for a stressed brain? The mother, the kid or both? *Neurobiol Aging* 24: S61–S65.
[https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(03\)00057-5](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(03)00057-5)
110. Davis EP, Donzella B, Krueger WK, Gunnar MR (1999) The start of a new school year: Individual differences in salivary cortisol response in relation to child temperament. *Dev Psychobiol* 35: 188–196.
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199911\)35:3<188::AID-DEV3>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199911)35:3<188::AID-DEV3>3.0.CO;2-K)
111. Hessel D, Dawson G, Frey K, Panagiotides H, Self H, Yamada E, Osterling J (1998) A longitudinal study of children of depressed mothers: psychobiological findings related to stress. In: Hann DM, Huffman LC, Lederhendler KK, Minecke D (Eds.) *Advancing Research on Developmental Plasticity: Integrating the Behavioral Sciences and the Neurosciences of Mental Health*. National Institutes of Mental Health. Bethesda. MD. 256.
112. Gunnar MR, Vazquez DM (2001) Low cortisol and a flattening of expected daytime rhythm: potential indices of risk in human development. *Dev Psychopathol* 13: 515–538.
<https://doi.org/10.1017/s0954579401003066>

Markers of Neuroontogenesis in the Stress-Hyporesponsive Period: Comparison of Laboratory Rodents and Humans

A. O. Manolova^a, *, and N. V. Gulyaeva^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

*e-mail: anna.manolova@ihna.ru

Nowadays there is a number of neuropsychiatric diseases that are considered to be associated with early life stress. Various models are used on laboratory rodents to elucidate the mechanisms of the pathogenesis of psychopathologies that cannot be studied in hu-

mans. For successful translation of data, it is necessary to compare the processes of neurogenesis at the moment of exposure and subsequent periods. There are many comparative studies concerning the development of neurons and neuronal networks, as well as changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. In recent years, it has been reliably shown that glial cells are an important participant in both brain development and its response to stress. The opinion that it is microglia and astrocytes that represent the most promising targets for therapeutic intervention in stress-related diseases is supported. However, there are still no comparative analytical studies covering both stress-realizing systems and neuronal and glial markers of development. This review fills this gap. Here we provide a new perspective for considering the problems of modeling childhood stress and translating the data obtained. The presented analysis, on the one hand, supplements the existing understanding of the correspondence between the stages of brain development in laboratory rodents and humans, and, on the other hand, marks points of growth and raises new questions for researchers of stress in early ontogenesis.

Keywords: early life stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, hyporesponsive stress period, microglia, astroglia