

С. М. Зиматкин и Е. И. Бонь

ВЛИЯНИЕ АЛКОГОЛЯ НА РАЗВИВАЮЩИЙСЯ МОЗГ

Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. — проф. С. М. Зиматкин), Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь

В обзоре обобщены данные литературы о влиянии алкоголя на развивающийся головной мозг человека и животных. Приведены сведения о нейровизуальных, гистологических, клеточных и молекулярно-генетических нарушениях в мозгу при фетальном алкогольном синдроме и воздействии алкоголя в раннем постнатальном периоде. Описаны структурные аномалии развития различных отделов мозга, нарушения нейрогенеза и апоптоз нейронов, изменения их метаболизма, рецепторов, системы вторичных посредников. Антенатальное воздействие алкоголя вызывает значительные, разнообразные и долговременные нарушения головного мозга на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях, которые могут лежать в основе наблюдаемых неврологических, поведенческих и психических расстройств.

Ключевые слова: *головной мозг, фетальный алкогольный синдром, морфологические нарушения*

Воздействие алкоголя во время беременности приводит к развитию специфических нарушений в развивающемся организме, объединяемых в понятие фетальный алкогольный синдром (ФАС), входящий в «спектр аномалий плода, вызванных алкоголем» (fetal alcohol spectrum disorders, FASD) [61]. Целью настоящего обзора явились систематизация и анализ опубликованных данных о разнообразных морфологических нарушениях в мозгу людей и животных, перенёсших антенатальное воздействие алкоголя: от анатомических до субклеточных и молекулярных.

Нарушения нейровизуальных параметров

После пренатального воздействия алкоголя нейровизуализация с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявляет сокращение объема мозга и дезорганизацию ЦНС у детей. При этом обнаруживаются структурные аномалии мозолистого тела, мозжечка, хвостатого ядра и гиппокампа. Выявлено региональное увеличение толщины коры и объема серого вещества наряду с уменьшением объема и дезорганизацией белого вещества [22, 58, 62]. У детей с ФАС установлено утолщение коры в лобной, затылочной и височной долях головного мозга [37]. Однако другие авторы указывают на тяжелую степень церебральной атрофии особенно в лобно-теменной области у детей с ФАС. При этом боковые и III желудочки мозга увеличиваются [34, 57]. У таких детей утолщение лобной коры коррели-

рует с уменьшением ширины глазной щели [84]. В другом исследовании обнаружено, что уменьшение глазных щелей связано с сокращением объема подкорковых ядер вентральной части промежуточного мозга, а более низкие показатели IQ связаны с меньшим объемом базальных ганглиев и дисморфией лица [64]. Пока не ясно, является ли дисморфия лица следствием нарушений в мозгу или эти изменения развиваются параллельно, вследствие прямого повреждающего действия алкоголя на развитие лица (мышц, нервов, костей черепа).

При обследовании 17 детей с диагнозом ФАС (средний возраст 13 лет) с помощью МРТ у 10 из них была выявлена гипоплазия червя мозжечка, у 5 — гипоплазия полушарий мозжечка. Данные морфологические аномалии отмечены даже у тех детей, которые подвергались воздействию алкоголя только в течение I триместра беременности [21, 62]. У детей с FASD с помощью МРТ выявлены диффузные нарушения белого вещества ножки мозжечка [69], а также аномалии мозолистого тела, особенно его задних областей, нарушения межполушарных функциональных взаимодействий, которые коррелируют с дефицитом визуально-двигательных навыков, дефектами речи и исполнительным функционированием [83].

У детей 6–17 лет с FASD было обнаружено значительное сокращение объема внутримозгового пространства (7,6%), общего объема белого вещества (8,6%), коры мозга (7,8%) и подкор-

Сведения об авторах:

Зиматкин Сергей Михайлович (e-mail: zimatkin@grsmu.by), *Бонь Елизавета Игоревна*, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 230015, Гродно, ул. Горького, 80

ковых ядер (13,1%). Объем всех 6 подкорковых ядер мозга был значительно сокращен (хвостатое тело — на 16%, а бледный шар — на 18%) [56]. У людей, имевших в анамнезе антенатальное воздействие алкоголя, наблюдалось значительное снижение объема серого и белого вещества поясной извилины. Была выявлена корреляция между объемом серого вещества поясной извилины и результатами теста WISC-III, определяющего дефицит внимания [25].

Нейропатологические аномалии при антенатальном воздействии алкоголя включают микроцефалию, глионейрональные гетеротопии, агенезию мозолистого тела, дисгенезию мозжечка и ствола мозга. МРТ у детей, подростков и взрослых с классическим ФАС выявила высокую частоту аномалий средней линии мозга [71].

МРТ и магнитно-резонансная микроскопия (МРМ) дают беспрецедентные возможности для определения полного спектра воздействий этанола на развивающийся мозг. У 17-суточных плодов мыши, матери которых получали этанол в дозировке 2,8 г/кг на 8-е сутки беременности с помощью МРМ и 3D-сегментации наблюдали сокращение объема всех областей мозга, за исключением гипофиза, и увеличение объема желудочков. Непропорциональное региональное сокращение объема было наиболее выражено в правом полушарии и достигало максимальных величин в обонятельной луковице, гиппокампе и мозжечке. Однако область перегородки и гипофиз были непропорционально велики [59]. У половозрелого потомства мышей, получавших 10% раствор этанола в течение всей беременности, с помощью МРТ высокого разрешения самое значительное уменьшение объема вещества мозга обнаружено в обонятельных луковицах. Также сокращенным было количество предшественников нейронов — в субэпендимной зоне и новых клеток в обонятельных луковицах в течение первых нескольких недель постнатального периода развития. Пренатальное воздействие алкоголя приводит к нарушениям распознавания запахов, которые сохраняются в зрелом возрасте [18].

Таким образом, антенатальное воздействие алкоголя вызывает значительные визуальные изменения многих отделов и структур головного мозга человека и экспериментальных животных. Выраженность и превалирование их в структурах мозга в разных исследованиях значительно различаются, что, по-видимому, зависит от дозы и сроков воздействия алкоголя, а также сроков самого исследования [18, 59]. Трудно объяснить выявляемое после антенатальной алкоголизации утолщение коры большого мозга, которая при

гистологических исследованиях обычно истончена.

Гистологические изменения в мозгу

Этанол оказывает негативное влияние на процессы формирования нервной трубки у зародыша крыс. Беременным животным с 7-х (до нейруляции) или 8-х (нейруляция) суток развития зародышей давали жидкую пищу, содержащую этанол. У 60% зародышей на 13-е сутки и у 20% на 15-е сутки было обнаружено нарушение формирования диэнцефальных пузырьков. На 13-е и 15-е сутки формирование нервной трубки не было завершено, оно завершилось только на 18-е сутки [85, 86].

Когда крысам заменяли воду на 15% этиловый спирт на весь период беременности, макроскопические исследования мозга у плодов и новорожденных выявили гиперемию мягкой оболочки головного мозга, различные типы нарушений нейроорганогенеза, лептоменингеальные гетеротопии и микроцефалию в 6 случаях из 24 (25%) [29].

На 14-е и 18-е сутки внутриутробного развития у плодов мышей были обнаружены следующие аномалии: отсутствие обонятельных луковиц, дефекты медиальной септальной области и коры большого мозга, соединение боковых желудочков и уменьшение толщины стенок желудочков [67]. Этанол индуцирует у грызунов апоптоз нейронов, нейродегенеративные изменения и долгосрочные поведенческие отклонения, характерные для FASD [81]. На 18-е сутки развития у плодов снижены масса мозга, численность клеток и содержание в нем ДНК и РНК [82].

Воздействие умеренными дозами алкоголя в период антенатального развития приводит к замедлению роста мозга, снижению его массы у новорожденных крысят, выраженность которого варьирует у животных разных линий [78, 82]. У эмбрионов и плодов человека на 5–12-й неделе развития, полученных от злоупотреблявших алкоголем матерей, были обнаружены нарушения развития полушарий мозга, ультраструктурные изменения нейро- и глиобластов. При этом выраженность патологии головного мозга зависела от тяжести злоупотребления этанолом во время беременности [7, 8].

Одной из ключевых особенностей экспериментального алкогольного синдрома плода является микроцефалия. При этом кора большого мозга особенно чувствительна к пренатальному воздействию этанола. Ее общая масса уменьшается, она становится тоньше и содержит меньше нейронов и клеток глии [50, 52]. Этанол вызывает истончение сенсомоторной коры головного мозга

у крыс, которые подвергались его воздействию внутриутробно [53]. Эти данные противоречат результатам МРТ, свидетельствующим об утолщении коры мозга в большинстве отделов (за исключением поясной извилины). Для их объяснения можно предположить, что при антенатальной алкоголизации происходят отёк, накопление воды, набухание серого вещества, что выявляется при МРТ как утолщение коры. Нужно учитывать и то, что при обезвоживании и уплотнении образцов мозга в процессе изготовления гистологических препаратов может произойти уменьшение толщины коры мозга.

На крысах исследовали изменения строения дендритов нейронов в медиальной префронтальной коре мозга (MPFC) при антенатальной алкоголизации. Установлено, что воздействие этанола не влияло на количество нейронов или глиоцитов в MPFC, но изменило ветвление дендритов по продольной оси [43]. Пренатальное воздействие алкоголя вызывало уменьшение числа и размеров пирамидных нейронов в коре мозга у животных, снижение в них содержания белка и недоразвитие цитоплазмы [7, 17, 35, 41]. При этом в сенсомоторной коре у крысят наблюдались признаки задержки развития нейронов и их дендритов, деструктивные и дистрофические изменения клеток (кариоцитоз, хроматолиз, появление «клеток-теней»). Эти нарушения коррелируют с угнетением способности крыс к обучению. Данные изменения обратимы и уменьшаются к 2-месячному возрасту [1, 2, 15]. В коре мозга у плода под воздействием алкоголя происходят массовое разрушение нейронов и их митохондрий, инволюционные изменения в дендритах, нарушение пролиферации глии [29]. Сходные нарушения были обнаружены в хвостатом ядре мозга крыс на 21-е и 30-е сутки после рождения [16].

В многолетних систематических исследованиях Э.Н. Поповой изучены постнатальные изменения ультраструктуры сенсомоторной коры у потомства крыс, подвергавшихся умеренной алкоголизации во время беременности. Обнаружены 3 категории ультраструктурных изменений: задержка созревания корковых структур, их деструктивные изменения и репаративные процессы, динамика которых меняется в постнатальном онтогенезе. Высказана гипотеза о важной роли гипоксически-ишемического фактора в патогенезе алкогольных поражений мозга у потомства [12]. В нейронах сенсомоторной коры мозга крыс пренатальное воздействие этанола вызывало задержку созревания нейронов и их дендритов, дистрофические и деструктивные изменения, повреждение ядра и комплекса Гольджи, набухание митохондрий

и проявления репаративного, компенсаторно-приспособительного характера, которые нарастают к 60-м суткам после рождения [11, 12]. Это противоречит описанным выше данным об обратимости нейрогистологических нарушений после антенатальной алкоголизации у крыс [1, 2, 15].

В другом исследовании изучено влияние этанола на размножение клеток в двух пролиферативных зонах неокортекса: вентрикулярной (VZ) и субвентрикулярной зоне (SZ). С 5-х до 21-х суток беременности крыс кормили жидкой пищей, содержащей 6,7% этанола. Беременным крысам делали инъекции бромдезоксипуридина (BrdU). После иммуногистохимической обработки определяли соотношение клеток, меченных BrdU, в каждой пролиферативной зоне. В VZ у потомства под воздействием этанола длительность общего клеточного цикла возрастала, однако длительность S-фазы и фазы роста оставалась прежней. В противоположность этому в SZ происходило замедление фазы роста, а продолжительность полного цикла и S-фазы не изменялись. Эти различия могут лежать в основе нарушений нейрогенеза [51].

Упорядоченная миграция нейробластов необходима для развития слоистых структур, таких как кора большого мозга. Для определения воздействия этанола на процессы миграции нейронов крыс кормили жидкой пищей, содержащей 6,6% этанола, с 6-х по 21-е сутки беременности. Было выявлено, что этанол вызывает задержку миграции нейронов на 2 сут у эмбрионов на 13-е сутки развития. У плодов на 21-е сутки развития миграция задерживалась на 4–6 сут, и часто эти нейроны заканчивали миграцию в эктопических местах. Этанол значительно снижал темпы миграции, и клетки в постмитотической фазе оставались в пролиферативных зонах. Таким образом, миграция молодых нейронов была глубоко изменена пренатальным воздействием этанола. Такие задержки могут привести к десинхронизации развития коры и нарушениям функций ЦНС [50, 52].

Этанол меняет скорость деления клеток, уменьшает плотность расположения синапсов в молекулярном слое коры, индуцирует преждевременную трансформацию радиальных глиоцитов в астроциты, в результате чего нарушается миграция молодых нейронов к своему месту в мозгу [10, 39].

Для выяснения молекулярных механизмов нарушения этанолом миграции нейронов изучали транскрипционный фактор Pax6, отвечающий за процессы радиальной миграции нейро- и глиобластов в развивающейся коре. Самок крыс за 1 мес до спаривания, во время беременности и в период

лактации кормили жидкой пищей с добавлением 5,9% раствора этанола. Кору большого мозга крыс на 12-е сутки эмбриогенеза и на 3-и сутки после рождения исследовали иммуногистохимически, проводя выявление виментина, нестина, S-100b и Рах6. В результате воздействия этанола на развивающийся мозг были обнаружены задержка миграции нейронов, снижение числа нейробластов, а также — содержание виментина, нестина, S-100b и Рах6 [21].

У потомства крыс, получавших вместо воды в течение 1 мес до беременности и в течение всей беременности 15% раствор этанола, были обнаружены изменения в коре мозга: очаги разрежения нервных клеток локализовались преимущественно в средних слоях коры, но встречались единичные зоны разрежения, которые шли через все слои. Дистрофические изменения нейронов были выражены, главным образом, в виде хроматолиза в средних слоях и пикнотических изменений в верхних слоях коры [10].

При внутриутробной алкоголизации значительно замедляются и нарушаются процессы миелинизации во всех волокнистых трактах мозга [63, 65].

Стадия развития мозга у новорожденных грызунов, которые находятся на пике синаптогенеза, эквивалентна III триместру беременности у человека. На 7-е сутки после рождения мышам вводили этанол (20%, 2,5 г/кг в виде инъекций). Через 3 мес у мышей, которые подверглись воздействию этанола, была выявлена массовая гибель клеток, наиболее выраженная в коре большого мозга, умеренно — в дорсальной части гиппокампа и слабо — в обонятельной луковице [81].

Макакам на различных стадиях беременности (с 105-х по 155-е сутки) предоставляли доступ к алкоголю на 8 ч ежедневно. В мозгу плодов наблюдалось 60-кратное увеличение апоптотически измененных клеток по сравнению с контролем. Предполагается, что многие из нейропатологических изменений и долгосрочных психоневрологических нарушений FASD можно объяснить апоптогенным действием алкоголя на мозг плода [36]. В другом опыте макакам давали этанол 1 раз в неделю (1,8 г/кг массы тела) со 2-й по 19-ю неделю беременности. У плода, подвергшегося пренатальному воздействию этанола, были выявлены микроцефалия, отсутствие обонятельных луковиц, зрительных нервов и хиазмы, расширение бокового желудочка мозга, теменно-затылочная грыжа, дисплазия мозжечка [68]. В 3-м исследовании этанол вводили макакам перорально, 1 раз в неделю в дозах 0, 0,3, 0,6, 1,2, 1,8, 2,5 или 4,1 г/кг с 1-й недели беременности или в дозах

2,5, 3,3 или 4,1 г/кг с 5-й недели. Концентрация этанола в плазме крови матери колебалась от 24 ± 6 мг/дл при 0,3 г/кг до 549 ± 71 мг/дл при 4,1 г/кг. Микрофтальмия и снижение количества ганглиозных клеток сетчатки было отмечено у 3 из 26 животных, матери которых были подвергнуты воздействию этанола [30].

Для изучения влияния антенатального воздействия этанола на нейрогенез корковых и подкорковых структур лимбической системы крысы-самки получали 15% раствор этанола в течение беременности. Материал у их потомства брали на 3-, 7-, 15-, 21-, 30-е сутки после рождения. В культуре клеток лимбической коры, растущей на питательной среде, содержащей этанол, миграция глио- и нейробластов ослаблена, а периметр эксплантата состоял из малого числа глиальных клеток. Снижение числа нейронов было обнаружено в энторинальной коре, поясной извилине, аммоновом роге и зубчатой извилине гиппокампа, супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса, в латеральном и медиальном ядрах прозрачной перегородки, в срединном ядре сосцевидного тела [14].

Гиппокамп является одной из областей мозга, наиболее чувствительной к воздействию этанола. Исследования с использованием морфометрических методов показали, что пренатальное воздействие этанола нарушает развитие зубчатой извилины. Данная аномалия может привести к различным нарушениям поведения у потомства [42, 48, 49]. Для изучения долговременных последствий воздействия алкоголя на клеточную пролиферацию и нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа у крыс в период развития, эквивалентного III триместру беременности у человека, проводили следующий эксперимент. На 4–9-е сутки после рождения крысятам давали этанол в молочной смеси (общая доза 5,25 г/кг в сутки). Маркер пролиферирующих клеток BrdU вводили через день в период с 30-х по 50-е сутки после рождения. Материал для изучения цитогенеза и нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа брали на 50-е и 80-е сутки после рождения, чтобы оценить выживаемость клеток. Проводили иммуногистохимические реакции для выявления BrdU Ki67 — эндогенного маркера пролиферации и NeuN — маркера зрелых нейронов. В эти сроки исследования в зубчатой извилине гиппокампа значительно сокращалось число зрелых нейронов. Кроме того, уменьшалось количество новых нейронов, которые образовались в промежуток между 30-ми и 50-ми сутками. Эти наблюдения показали, как раннее постнатальное воздействие

алкоголя способствует возникновению дефектов ЦНС в зрелом возрасте [42].

Этанол давали животным в периоды, эквивалентные I, II и III триместрам беременности у человека. Когда крысы достигли зрелого возраста, у них проводили стереологическую оценку общего количества пирамидных и зернистых нейронов в полях СА1 и СА3 гиппокампа и зубчатой извилины. Полученные результаты свидетельствуют о том, что поле СА1 очень восприимчиво к воздействию этанола в раннем неонатальном периоде и во всех трех триместрах беременности, а поле СА3 и зубчатая извилина более устойчивы к воздействию этанола во все рассмотренные периоды развития гиппокампа [46, 47, 74]. Антенатальная алкоголизация нарушает клеточный цикл, замедляет развитие, дифференцировку и миграцию нейронов двигательной коры мозга крыс [9, 20, 50].

В результате другого исследования было выяснено, в какой степени развивающаяся зрительная система уязвима для апоптогенных эффектов этанола. Крысам и мышам после рождения подкожно инъецировали этанол разово или двумя дозами в 1 день с промежутком в 2 ч. Ганглиозные клетки сетчатки, нейроны латерального колена тела, верхних холмиков пластинки крыши среднего мозга и зрительной коры показали высокую чувствительность к апоптогенному действию этанола. Пик чувствительности ганглиозных клеток приходится на период с 1-х по 4-е сутки после рождения, а других нейронов — с 4-х по 7-е сутки. Концентрации алкоголя в крови около 120 мг/дл было достаточно, чтобы активировать программу клеточной гибели в зрительных нейронах [32, 33, 72].

В мозжечке в результате антенатальной алкоголизации имело место истончение извилин, в зернистом слое наблюдались полосы разрежения нейронов и резкое уменьшение количества корзинчатых клеток. Сохранные клетки располагались на разных уровнях и неравномерно. В них преобладали гиперхроматоз и пикнотические изменения [10]. В мозжечке чувствительность к этанолу клеток Пуркинье зависит от степени их зрелости: более зрелые клетки Пуркинье при воздействии алкоголя являются более уязвимыми [26]. Количественный анализ показал, что наиболее выраженное снижение плотности расположения клеток Пуркинье в задней верхней извилине мозжечка наблюдается у детенышей, чьи матери потребляли этанол во время беременности, а не в период лактации [45]. Исследования, проведенные на крысах и овцах, согласуются с данными о том, что пренатальное воздействие этанола в I триместре беременности поражает

клетки Пуркинье неселективно, в то время как воздействие в течение III триместра выборочно поражает постмитотические клетки Пуркинье в конкретных регионах червя мозжечка в уязвимый период дифференциации и синаптогенеза [60, 66].

У крыс, получавших вместо воды в течение 1 мес до беременности и в течение всей беременности 15% раствор этанола, были обнаружены изменения в коре мозга: очаги разрежения нервных клеток локализовались преимущественно в средних слоях коры, но встречались единичные зоны разрежения, которые шли через все слои. Были выражены дистрофические изменения нейронов, главным образом, в виде хроматолиза в средних слоях и пикнотических изменений в верхних слоях [10].

Когда крысам-самкам давали жидкую пищу, содержащую 20% этанол за 2 нед до спаривания и вплоть до завершения вскармливания, то у их потомства на 27-е сутки после рождения было обнаружено значительное уменьшение размеров клеток Пуркинье, толщина молекулярного и зернистого слоев мозжечка была снижена [28, 38, 44]. Мышей B6D2F1 кормили жидкой пищей, содержащей 25% этанола с 12-х по 17-е сутки после зачатия. В течение этого времени половина из них прошли 2 ежедневных 1-часовых периода стрессового воздействия. В результате у потомства 2-й группы были выявлены дефекты развития мозжечковых трактов [79].

Морфологические изменения нейронов и глии мезокортико-лимбической дофаминергической системы изучали у потомства крыс, которые в течение 5 мес, в том числе в период спаривания и беременности, употребляли 15% раствор этанола. Материал брали в момент рождения, а также на 5-, 10-е и 61-е сутки после рождения. На 61-е сутки было установлено, что в результате апоптоза нейронов возросла интенсивность нейроно-глиальных взаимодействий и увеличилось число олигодендроцитов [4]. Эти данные особенно интересны в связи с тем, что в основе наследственного алкоголизма лежит недостаточность мезокортико-лимбической дофаминергической системы.

В головном мозгу у крыс, подвергавшихся антенатальной алкоголизации, максимум изменений отмечался в гипоталамической области, с чем, вероятно, следует связать значительное отставание в физическом развитии у потомства этих крыс [10]. В ядрах гипоталамуса у потомства крыс, получавших вместо воды в течение 1 мес до беременности и в течение всей беременности 15% раствор этанола, отмечались разрежение нервных клеток и их дистрофические измене-

ния. Преобладали гиперхроматоз и пикнотические изменения, а также субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул. Выявлены нейроны с повышенной электронной плотностью цитоплазмы, гомогенизированным хроматином, нечеткими границами цитоплазмы и редуцированной системой эндоплазматической сети, имевшей вид мелких, неравномерно расположенных цистерн [10].

Таким образом, антенатальное или раннее постнатальное воздействие этанола на развивающийся организм вызывает значительные и разнообразие гистологические изменения во многих структурах мозга, зависящие от дозы и сроков воздействия этанола.

Активность альдегиддегидрогеназы в структурах развивающегося мозга и её изменения при антенатальной алкоголизации

Считают, что нарушения в мозгу при антенатальном воздействии алкоголя опосредуются его первым и наиболее токсичным метаболитом, ацетальдегидом (АА) [5]. Нами проведено сравнительное гистохимическое исследование активности основного ацетальдегидоксилирующего фермента, альдегиддегидрогеназы (АльДГ) в структурах мозга крыс в онтогенезе: на 14-, 17-, 22-е сутки антенатального и 1-, 5-, 10-, 20-, 40-, 60-е сутки, через 6 мес постнатального развития [6]. Установлено, что активность АльДГ с АА в качестве субстрата в барьерных структурах ЦНС (эпендимоциты сосудистых сплетений, эпендимоциты, выстилающие желудочки мозга) в антенатальном периоде составляет лишь 10–30% от таковой у взрослых животных. Затем она постепенно возрастает: составляя на 10-е сутки после рождения 40–45% и значимо отличаясь от дефинитивного уровня (в этот период в коре мозга впервые начинают выявляться на фоне нервной ткани кровеносные капилляры), которого достигает лишь к 40-м суткам.

В нейронах различных отделов мозга активность АльДГ, вплоть до 10-х суток постнатального развития, значимо отличаясь от таковой у взрослых животных, составляет 45–70%, затем резко возрастает и уже на 20-е сутки в большинстве структур приближается к контрольным показателям (80–95%). В теменной коре мозга активность АльДГ также достигает таковой у взрослых животных к 20-м суткам постнатального онтогенеза, резко (в 2,5 раза) возрастая с 10-х по 20-е сутки. В стриатуме она достигает дефинитивного уровня только к 40-м суткам. В большинстве изученных структур показатель активности АльДГ довольно низок и равен при-

мерно половине такового у взрослых животных, вплоть до 10-х суток постнатального развития [6]. Низкая активность АльДГ в структурах мозга у плода объясняет и причину высокой чувствительности развивающегося мозга к повреждающему действию АА [70].

Установленная динамика альдегидоксилирующей способности мозга, по-видимому, связана с изменениями метаболизма и функции, процессами пролиферации и дифференцировки изученных структур в различные периоды формирования ЦНС [6]. Важная роль АльДГ в защите развивающегося организма от алкогольных повреждений подтверждена в работе, в результате которой установлено потенцирование эмбриотоксического и тератогенного действия этанола при его совместном применении с ингибитором АльДГ — метранидозолом [3].

В другом исследовании выявлено, что антенатальное воздействие этанола приводит к значительным нарушениям развития альдегиддегидрогеназной системы мозга в зависимости от примененной дозы алкоголя. В дозе 4 г/кг в сутки он вызывает избирательную активацию АльДГ в ранние сроки постнатального развития (2–5-е сутки). К 2 мес после рождения активность фермента становится ниже нормы, а к 5 мес нормализуется, т. е. развивающийся мозг реагирует на хроническое воздействие этанола более значительной адаптационной активацией АльДГ по сравнению со зрелым мозгом. Эти изменения АльДГ избирательны в отношении ацетальдегидоксилирующей её активности, имеют распространённый и длительный характер: затрагивают большое число структур мозга и сохраняются долго после окончания алкоголизации. Это подтверждает повышенную пластичность и чувствительность развивающегося мозга к внешним воздействиям [5].

Клеточные и молекулярно-генетические нарушения

В конце I и начале II триместра антенатального онтогенеза человека из эмбриональных нервных стволовых клеток развиваются нейроны мозга, а этанол влияет на их созревание. Для алкоголя уязвимы также и микро-РНК (не кодирующие белок), которые управляют экспрессией генов [54]. Этанол разрушает регуляторные связи микро-РНК, которые важны для процесса созревания нервных клеток [23].

Этанол оказывает влияние на стволовые нервные клетки (NSC), клетки-предшественники глии (GCP) и клетки-предшественники нейронов (NCP). Эти клетки были изолированы во II триместре развития человека для позитивной селекции

с использованием магнитных микросфер, меченных антителами к CD133 (NSC), A2B5 (GCP) или PSA-NCAM (NCP). Равное число из трёх типов клеток подвергали воздействию раствора, содержащего 0 или 100 ммоль этанола, в течение 120 ч. Клеточные культуры были изучены с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии и Вестерн-блоттинга. Этанол способствовал формированию нейросфер NSC, GCP и NCP. В контроле GCP дифференцируются, а GCP и NCP формируют нейросферы, значительно меньшие по размеру, чем в среде с этанолом [77].

Одним из возможных механизмов формирования ФАС является воздействие алкоголя на систему возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров. Активирование одного из подтипов глутаматных рецепторов NMDA (N-methyl-D-aspartate) играет ключевую роль в процессе формирования синапсов. Алкоголь, блокируя NMDA-рецепторы, способствует развитию апоптотической нейродегенерации в переднем мозгу, что может быть причиной уменьшения массы мозга, различных психических нарушений, а также снижения способности к обучению у потомства [13]. Гиперактивность NMDA-рецепторов приводит к эксайтотоксической гибели клеток [75].

С помощью иммуногистохимических методов изучали рецепторы нейротрофина p75 (p75 NTR) в сенсомоторной коре 10- и 20-суточных крысят, подвергавшихся воздействию этанола в течение 1-й недели постнатальной жизни. В обеих возрастных группах количество p75 NTR-иммунореактивных нейронов было выше у подопытных животных по сравнению с таковым в контрольной группе [55, 73].

Развивающийся мозжечок особенно чувствителен к воздействию этанола. Этанол ингибирует рост аксонов нейронов зернистого слоя коры мозжечка. Рост аксонов в норме стимулируют Netrin-1, нейротрофический фактор глиальных клеток (GDNF) и адгезии L1, путем активации ФСК (Src киназы), сигнального белка Cas и выделения внеклеточной регулируемой киназы 1 и 2 (ERK1/2). Нейротрофический фактор (BDNF) стимулирует рост аксонов и активацию ERK1/2 без предварительной активации ФСК или Cas. Клинически значимая концентрация этанола ингибирует рост аксонов и активацию SFK-Cas-ERK1/2-пути, но не нарушает BDNF-индуцированный рост аксона или активацию ERK1/2. Эти результаты показывают, что ФСК, но не ERK1/2, является основной мишенью для этанолиндукцированного подавления роста аксона [27].

Крысам вводили этанол (2,5 г/кг в 0 и 2 ч) на 7-, 15-е и 20-е сутки после рождения. Для

оценки нейродегенерации использовали импрегнацию нитратом серебра, а иммуногистохимические методы применяли для обнаружения активированных каспаз-3, -8 и -9 через 2, 4, 6, 8, 12 и 24 ч после введения этанола. Результаты показали, что нейродегенерация в центральном расширении миндалевидного тела происходит на 7–15-е сутки постнатального развития, а в грушевидной коре — на 7-, 15-е и 20-е сутки. Была выявлена активация каспазы-3 и -9, но не каспазы-8. Сделано заключение, что развивающаяся лимбическая система мозга чувствительна к воздействию этанола, но каждый из ее элементов имеет свой период уязвимости в послеродовом периоде [24].

С помощью иммуногистохимических методов изучали 3 кальций-связывающих белка: кальбиндин D28k, кальретинин и парвальбумин в мозжечке 10-суточных крысят, подвергшихся пренатальному воздействию этанола. Число клеток, содержащих кальбиндин D28k и парвальбумин, снизилось во всех экспериментальных группах, в то время как содержание кальретинина возросло во вставочных нейронах [80].

Пренатальное воздействие этанола нарушает клеточный рост и дифференцировку астроцитарной глии, способствует снижению содержания глиофибрилярного кислого белка (маркер астроцитов) и экспрессии его гена [40, 76].

Полагают, что этанол снижает выживаемость нейронов и нарушает их функции двумя основными путями: 1) подавляет сигналы инсулина, необходимые для жизнеспособности, метаболизма, формирования синапсов и производства ацетилхолина; 2) функционирует как нейротоксин, вызывая окислительный стресс, повреждение ДНК и митохондриальную дисфункцию. Этанол угнетает сигналы инсулина опосредованно на уровне его рецепторов, нарушая связывание с рецептором, и повышает активность фосфатаз. В результате инсулиновая активация PI3K-Akt, которая выступает посредником обеспечения подвижности, энергетического обмена и пластичности нейронов, снижается. Следовательно, хроническое внутриутробное воздействие этанола приводит к состоянию инсулинорезистентности в ЦНС [31].

В процессе онтогенеза алкоголь вызывает дефекты многих молекулярных, нейрохимических и клеточных процессов, происходящих во время нормального развития мозга, нарушает функции нейроглии, изменяет регуляцию экспрессии генов и молекул, участвующих в межклеточных взаимодействиях, повышает образование свободных радикалов. Алкоголь действует на специфические белки мембраны рецепторов, например, GABA-A,

ионные каналы (Ca^{2+} -каналы L-типа) и сигнальные пути (например, РКА- и РКС-сигнализация). Эти эффекты могут лежать в основе широкого спектра поведенческих нарушений, вызываемых этанолом [19].

Таким образом, антенатальное воздействие алкоголя вызывает значительные и разнообразные нарушения структур мозга человека и животных на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровне. Они могут лежать в основе наблюдаемых при ФАС аномалий развития мозга, неврологических, поведенческих и психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхина Н.И. Влияние употребления алкоголя самцами и самками крыс на структуру головного мозга потомства. В кн.: Алкоголизм и наследственность: Материалы междунар. симпоз., М., Наука, 1986, с. 30–33.
2. Артюхина Н.И. и Ноздрачева Л.В. Нарушение структурно-функциональной организации митохондрий коры головного мозга белых крыс вследствие антенатальной алкогольной интоксикации. М., 1988, деп. в ВИНТИ 8.88, № 8475.
3. Бояджиева Н. Изучение влияния комбинированного применения метронидазола и алкоголя на развитие плода у крыс. Экспер. мед. морфол., 1986, № 2, с. 31–35.
4. Дробленков А.В. и Карелина Н.Р. Усиление запрограммированной гибели и дегенеративное изменение нейронов мезокортико-лимбической дофаминергической системы как возможная причина врожденной алкогольной зависимости. Морфология, 2012, т. 141, вып. 1, с. 16–22.
5. Зиматкин С.М. Альдегиддегидрогеназы мозга и их роль в патогенезе алкоголизма. Гродно, изд. ГрГМУ, 2008.
6. Зиматкин С.М. и Лис Р.Е. Активность альдегиддегидрогеназы мозга крысы в онтогенезе. Арх. анат., 1990, т. 98, вып. 5, с. 27–33.
7. Казакова П.Б. и Конокоитина Г.Ф. Гистологические и цитохимические изменения коры мозга потомства алкоголизированных животных. Журн. невропатол. и психиатр., 1987, № 12, с. 1862–1865.
8. Ковецкий Н.С., Солонский А.В. и Моховиков А.Н. Нейроморфологическое и электронно-микроскопическое исследование головного мозга эмбрионов, полученных от больных алкоголизмом матерей. В кн.: Алкоголизм. М., 1988, с. 76–80.
9. Коновалов Г.Н., Ковец Н.С., Солонский А.В. и Моховиков А.Н. Нарушения развития головного мозга эмбрионов, полученных от злоупотреблявших алкоголем матерей. Журн. невропатол. и психиатр., 1988, т. 88, № 7, с. 60–66.
10. Малахова Ж.Л. Клинико-патогенетические основы фетального алкогольного синдрома у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2012.
11. Попова Э.Н. Ультраструктура нейронов сенсомоторной коры у потомства крыс, получавших алкоголь во время беременности. Арх. анат., 1988, т. 94, вып. 3, с. 5–10.
12. Попова Э.Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство. М., Научный мир, 2010.
13. Разводовский Ю.Е. Медико-социальные аспекты алкоголизма. Гродно, изд. ГрГМУ, 2005.
14. Сванидзе И.К., Мусеридзе Д.П., Дидимова Е.В. и др. Нарушение нейрогенеза корковых и подкорковых структур лимбической системы головного мозга крыс при формировании плодного алкогольного синдрома. Морфология, 2012, т. 141, вып. 2, с. 18–22.
15. Смольникова Н.М., Скосырева А.М., Попова Э.Н. и Стрекалова С.Н. Антенатальное воздействие алкоголя на морфофункциональное развитие центральной нервной системы. Акуш. и гин., 1985, № 4, с. 61–64.
16. Фрумкина Л.Е. Влияние хронической алкогольной интоксикации на структурную организацию хвостатого ядра их потомства. Арх. анат., 1985, т. 88, вып. 3, с. 26–33.
17. Худоерков Р.М. и Цой Ю.Г. Влияние внутриутробной алкогольной интоксикации на постнатальное развитие нейронов коры головного мозга крыс (цитохимическое исследование). Сб. науч. трудов Ин-та мозга АМН СССР, 1987, № 16, с. 170–172.
18. Akers K.G., Kushner S.A., Leslie A.T. et al. Fetal alcohol exposure leads to abnormal olfactory bulb development and impaired odor discrimination in adult mice. Mol. Brain, 2011, v. 4, p. 29.
19. Alfonso-Loeches S. and Guerri C. Molecular and behavioral aspects of the actions of alcohol on the adult and developing brain. Crit. Rev. Clin. Lab. Sci., 2011, v. 48, p. 19–47.
20. Alvares M.R. and Stone D.I. Hypoploidy and hyperplasia in the developing brain exposed to alcohol in utero. Teratology, 1988, v. 3, p. 233–238.
21. Aronne M.P. Effects of prenatal ethanol exposure on rat brain radial glia and neuroblast migration. Exp. Neurol., 2011, v. 229, p. 364–371.
22. Autti-Rämö I., Autti T., Korkman M. et al. MRI findings in children with school problems who had been exposed prenatally to alcohol. Dev. Med. Child. Neurol., 2002, v. 44, № 2, p. 98–106.
23. Balaraman S., Winzer-Serhan U.H. and Miranda R.C. Opposing actions of ethanol and nicotine on microRNAs are mediated by nicotinic acetylcholine receptors in fetal cerebral cortical-derived neural progenitor cells. Alcohol. Clin. Exp. Res., 2012, v. 36, p. 1669–1677.
24. Balaszczuk V., Bender C., Pereno G.L. and Beltramino C.A. Alcohol-induced neuronal death in central extended amygdala and pyriform cortex during the postnatal period of the rat. Int. J. Dev. Neurosci., 2011, v. 29, № 7, p. 33–42.
25. Bjorkquist O.A., Fryer S.L., Reiss A.L. et al. Cingulate gyrus morphology in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. Psychiatry Res., 2010, v. 181, № 2, p. 101–107.
26. Bonthuis D.J. and West J.R. Permanent neuronal deficits in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. Teratology, 1991, v. 44, № 2, p. 147–163.
27. Chen S. and Charness M.E. Ethanol disrupts axon outgrowth stimulated by netrin-1, GDNF, and L1 by blocking their convergent activation of Src family kinase signaling. J. Neurochem., 2012, v. 123, p. 602–612.
28. Chen W.J., Berryhill E.C. and West J.R. Zinc supplementation does not attenuate alcohol-induced cerebellar Purkinje cell loss during the brain growth spurt period. Alcohol. Clin. Exp. Res., 2001, v. 25, p. 600–605.
29. Chikhladze R.T., Ramishvili N.S., Tsagareli Z.G. and Kikalishvili N.O. The spectrum of hemispherical cortex lesions in intrauterine alcoholic intoxication. Georgian Med. News, 2011, v. 192, p. 81–87.

30. Clarren S.K., Astley S.J., Bowden D.M. et al. Neuroanatomic and neurochemical abnormalities in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during gestation. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1990, v. 14, № 5, p. 674–683.
31. De la Monte S.M. and Wands J.R. Role of central nervous system insulin resistance in fetal alcohol spectrum disorders. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.*, 2010, v. 17, № 3, p. 390–404.
32. Dikranian K., Qin Y.Q., Labruyere J. et al. Ethanol-induced neuroapoptosis in the developing rodent cerebellum and related brain stem structures. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 2005, v. 155, № 1, p. 1–13.
33. Dursun I., Jakubowska-Doğru E., van der List D. et al. Effects of early postnatal exposure to ethanol on retinal ganglion cell morphology and numbers of neurons in the dorsolateral geniculate in mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2011, v. 35, № 11, p. 2063–2074.
34. Elia M., Striano P., Fichera M. et al. 6q terminal deletion syndrome associated with a distinctive EEG and clinical pattern: a report of five cases. *Epilepsia*, 2006, v. 47, № 5, p. 830–838.
35. Fabregues I., Ferrer I. and Gairi J.M. Effects of prenatal exposure to ethanol on the maturation of the pyramidal neurons in the cerebral cortex of the guinea pig: a quantitative Golgi study. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.*, 1985, v. 2, p. 291–298.
36. Farber N.B., Creeley C.E. and Olney J.W. Alcohol-induced neuroapoptosis in the fetal macaque brain. *Neurobiol. Dis.*, 2010, v. 40, p. 200–206.
37. Fernández-Jaén A., Fernández-Mayoralas D.M., Quiñones Tapia D. et al. Cortical thickness in fetal alcohol syndrome and attention deficit disorder. *Pediatr. Neurol.*, 2011, v. 45, № 6, p. 387–391.
38. Ghimire S.R., Saxena A.K., Rai D. and Dhungel S. Effect of maternal alcohol consumption on cerebellum of rat pups: a histological study. *Nepal Med. Coll. J.*, 2009, v. 11, № 4, p. 268–271.
39. Gressens P., Lammens M., Picard J.J. and Evrard P. Ethanol-induced disturbances of gliogenesis and neuronogenesis in the developing murine brain: an in vitro and in vivo immunohistochemical and ultrastructural study. *Alcohol Alcohol.*, 1992, v. 27, № 3, p. 219–226.
40. Guerri C., Pascual M. and Renau-Piqueras J. Glia and fetal alcohol syndrome. *Neurotoxicology*, 2001, v. 22, p. 593–599.
41. Hammer R.P. and Sheibel A.B. Morphological evidence for a delay of neuronal maturation in fetal alcohol exposure. *Exp. Neurol.*, 1981, v. 74, p. 582–596.
42. Klintsova A.Y., Helfer J.L., Calizo L.H. et al. Persistent impairment of hippocampal neurogenesis in young adult rats following early postnatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, v. 31, № 12, p. 2073–2082.
43. Lawrence R.C., Otero N.K. and Kelly S.J. Selective effects of perinatal ethanol exposure in medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2012, v. 34, p. 128–135.
44. Lee Y., Rowe J., Eskue K. et al. Alcohol exposure on postnatal day 5 induces Purkinje cell loss and evidence of Purkinje cell degradation in lobule I of rat cerebellum. *Alcoholism*, 2008, v. 42, № 4, p. 295–302.
45. Lewandowska E., Stępień T., Wierzbica-Bobrowicz T. et al. Alcohol-induced changes in the developing cerebellum. Ultrastructural and quantitative analysis of neurons in the cerebellar cortex. *Folia Neuropathol.*, 2012, v. 50, № 4, p. 397–406.
46. Livy D.J., Miller E.K., Maier S.E. and West J.R. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2003, v. 25, № 4, p. 447–458.
47. Maier S.E. and West J.R. Regional differences in cell loss associated with binge-like alcohol exposure during the first two trimesters equivalent in the rat. *Alcoholism*, 2001, v. 23, № 1, p. 49–57.
48. Miki T.S., Harris J., Wilce P.A. et al. Effects of alcohol exposure during early life on neuron numbers in the rat hippocampus. I. Hilus neurons and granule cells. *Hippocampus*, 2003, v. 13, № 3, p. 388–398.
49. Miki T., Yokoyama T., Sumitani K. et al. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenit. Anom. (Kyoto)*, 2008, v. 48, № 3, p. 110–117.
50. Miller M.W. Effects of alcohol on the generation and migration of cerebral cortical neurons. *Science*, 1986, v. 233, p. 1308–1311.
51. Miller M.W. Migration of Cortical Neurons is Altered by Gestational Exposure to Ethanol. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1993, v. 17, p. 304–314.
52. Miller M.W. and Nowakowski R.S. Effect of prenatal exposure to ethanol on the cell cycle kinetics and growth fraction in the proliferative zones of fetal rat cerebral cortex. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 1991, v. 15, p. 229–232.
53. Minciacchi D., Granato A., Santarelli M. and Sbriccoli A. Modifications of thalamo-cortical circuitry in rats prenatally exposed to ethanol. *Neuroreport*, 1993, v. 4, № 4, p. 415–418.
54. Miranda R.C. MicroRNAs and fetal brain development: implications for ethanol teratology during the second trimester period of neurogenesis. *Front. Genet.*, 2012, v. 3, p. 70–77.
55. Moore D.B., Madorsky I., Paiva M. and Barrow Heaton M. Ethanol exposure alters neurotrophin receptor expression in the rat central nervous system: effects of neonatal exposure. *J. Neurobiol.*, 2004, v. 60, № 1, p. 114–126.
56. Nardelli A., Lebel C., Rasmussen C. et al. Extensive deep gray matter volume reductions in children and adolescents with fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2011, v. 35, № 8, p. 1404–1417.
57. Nokelainen P., Heiskala H., Raininko R. et al. Two brothers with macrocephaly, progressive cerebral atrophy and abnormal white matter, severe mental retardation, and Lennox-Gastaut spectrum type epilepsy: an inherited encephalopathy of childhood. *Am. J. Med. Genet.*, 2001, v. 103, № 3, p. 198–206.
58. Norman A.L., Crocker N., Mattson S.N. and Riley E.P. Neuroimaging and fetal alcohol spectrum disorders. *Dev. Disabil. Res. Rev.*, 2009, v. 15, № 3, p. 209–217.
59. Parnell S.E., O'Leary-Moore S.K., Godin E.A. et al. Magnetic resonance microscopy defines ethanol-induced brain abnormalities in prenatal mice: effects of acute insult on gestational day 8. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2009, v. 33, № 6, p. 1001–1011.
60. Ramadoss J., Lunde E.R., Chen W.J. et al. Temporal vulnerability of fetal cerebellar Purkinje cells to chronic binge alcohol exposure: ovine model. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2007, v. 31, p. 1738–1745.
61. Riley E.P., Infante M.A. and Warren K.R. Fetal alcohol spectrum disorders: an overview. *Neuropsychol. Rev.*, 2011, v. 21, p. 73–80.
62. Roebuck T.M., Mattson S.N. and Riley E.P. Interhemispheric transfer in children with heavy prenatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2002, v. 26, p. 1863–1871.
63. Rosman N.P. and Malone M.J. An experimental study of fetal alcohol syndrome. *Neurology*, 1976, v. 26, p. 365–366.

64. Roussotte F.F., Sulik K.K., Mattson S.N. et al. Regional brain volume reductions relate to facial dysmorphology and neurocognitive function in fetal alcohol spectrum disorders. *Hum. Brain Mapp.*, 2012, v. 33, № 4, p. 920–937.
65. Samorajski T., Lancaster F. and Wiggins R.C. Fetal ethanol exposure: a morphometric analysis of myelination in the optic nerve. *Dev. Neurosci.*, 1986, v. 4, p. 369–374.
66. Sawant O.B., Lunde E.R., Washburn S.E. et al. Different patterns of regional Purkinje cell loss in the cerebellar vermis as a function of the timing of prenatal ethanol exposure in an ovine model. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2013, v. 35, p. 7–13.
67. Schambra U.B., Lauder J.M. and Petrusz P. Development of neurotransmitter systems in the mouse embryo following acute ethanol exposure: a histological and immunocytochemical study. *Dev. Neurosci.*, 1990, v. 8, p. 507–522.
68. Siebert J.R., Astley S.J. and Clarren S.K. Holoprosencephaly in a fetal macaque (*Macaca nemestrina*) following weekly exposure to ethanol. *Teratology*, 1991, v. 44, p. 29–36.
69. Spottiswoode B.S., Meintjes E.M., Anderson A.W. et al. Diffusion tensor imaging of the cerebellum and eyeblink conditioning in fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2011, v. 35, № 12, p. 2174–2183.
70. Sreenathan R.N., Padmanabhan R. and Singh S. Teratogenic effects of acetaldehyde in the rat. *Drug Alcohol. Depend.*, 1982, v. 9, p. 339–350.
71. Swayze V.W., Johnson V.P., Hanson J.W. et al. Magnetic resonance imaging of brain anomalies in fetal alcohol syndrome. *Pediatrics*, 1997, v. 99, p. 232–240.
72. Tenkova T., Young C. and Olney J.W. Ethanol-induced apoptosis in the developing visual system during synaptogenesis. *Inves. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 2003, v. 44, p. 2809–2817.
73. Toesca A., Giannetti S. and Granato A. Overexpression of the p75 neurotrophin receptor in the sensori-motor cortex of rats exposed to ethanol during early postnatal life. *Neurosci. Lett.*, 2003, v. 342, p. 89–92.
74. Tran T.D. and Kelly S.J. Critical periods for ethanol-induced cell loss in the hippocampal formation. *Neurotoxicol. Teratol.*, 2003, v. 25, № 5, p. 519–528.
75. Tsai G. and Coyle J.T. The role of glutamatergic neurotransmission in the pathophysiology of alcoholism. *Ann. Rev. Med.*, 1998, v. 49, p. 173–184.
76. Vallés S., Sancho-Tello M., Miñana R. et al. Glial fibrillary acidic protein expression in rat brain and in radial glia culture is delayed by prenatal ethanol exposure. *J. Neurochem.*, 1996, v. 67, № 6, p. 2425–2433.
77. Vangipuram S.D. and Lyman W.D. Ethanol alters cell fate of fetal human brain-derived stem and progenitor cells. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2010, v. 34, p. 1574–1583.
78. Wainright P. and Gagnon M. Moderate prenatal ethanol exposure interacts with strain in affecting brain development in BALB/c and C57BL/6 mice. *Exp. Neurol.*, 1985, v. 88, p. 84–94.
79. Ward G.R. and Wainwright P.E. Effects of prenatal stress and ethanol on cerebellar fiber tract maturation in B6D2F2 mice: an image analysis study. *Neurotoxicology*, 1991, v. 12, p. 665–676.
80. Wierzbica-Bobrowicz T., Lewandowska E., Stępień T. and Szpak G.M. Differential expression of calbindin D28k, calretinin and parvalbumin in the cerebellum of pups of ethanol-treated female rats. *Folia Neuropathol.*, 2011, v. 49, № 1, p. 47–55.
81. Wilson D.A., Peterson J., Basavaraj B.S. and Saito M. Local and regional network function in behaviorally relevant cortical circuits of adult mice following postnatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2011, v. 35, № 11, p. 1974–1984.
82. Woodson P. and Ritchey S. Effects of maternal alcohol consumption of fetal brain cell number and cell size. *Nutr. Repts. Int.*, 1979, v. 20, p. 225–228.
83. Wozniak J.R., Mueller B.A., Muetzel R.L. et al. Inter-hemispheric functional connectivity disruption in children with prenatal alcohol exposure. *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, 2011, v. 35, № 5, p. 849–861.
84. Yang Y., Roussotte F., Kan E. et al. Abnormal cortical thickness alterations in fetal alcohol spectrum disorders and their relationships with facial dysmorphology. *Cereb. Cortex*, 2012, v. 22, № 5, p. 1170–1179.
85. Zhou F.C., Sari Y., Powrozek T. et al. Moderate alcohol exposure compromises neural tube midline development in prenatal brain. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 2003, v. 144, № 1, p. 43–55.
86. Zhou F.C., Sari Y., Zhang J.K. et al. Prenatal alcohol exposure retards the migration and development of serotonin neurons in fetal C57BL mice. *Brain Res. Dev. Brain Res.*, 2001, v. 126, № 2, p. 147–155.

Поступила в редакцию 19.03.2013
Получена после доработки 01.11 2013

THE EFFECTS OF ALCOHOL ON THE DEVELOPING BRAIN

S.M. Zimatkin and Ye.I. Bon'

In the review the literature data on the effect of alcohol on the developing brain of human and animals are summarized. The information is presented on the neuroimaging, histological, cellular and molecular-genetic disturbances in the brain in fetal alcohol syndrome and following exposure to alcohol during the early postnatal period. The structural developmental abnormalities of the different parts of the brain, disorders of neurogenesis and neuronal apoptosis, changes in metabolism, receptors and secondary signals system of neurons are described. Prenatal alcohol exposure causes significant, various long-term disturbances of the brain structures at the organ, tissue, cellular and subcellular level, which may lay in the basis of the observed neurological, behavioral and mental disorders.

Key words: *brain, fetal alcohol syndrome, morphological disorders*

Department of Histology, Cytology and Embryology, Grodno State Medical University, Belarus