

ЭМБРИОГЕНЕЗ НЕЙРОРЕЦЕПТОРНОЙ И НЕЙРОИММУННОЙ СИСТЕМ ЧЕЛОВЕКА ПРИ НЕОНАТАЛЬНОМ ВЛИЯНИИ АЛКОГОЛЯ И ГИПОКСИИ НА ПЛОД

© 2019 г. Т. В. Шушпанова^{1*}, А. В. Солонский¹, А. С. Кудренко², Н. А. Бохан¹

*E-mail: mental@tnimc.ru

¹НИИ психического здоровья «Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

²ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Омск, Россия

Поступила: 17.03.2019. Принята: 05.04.2019

Алкоголь и тканевая гипоксия на ранних стадиях эмбрионального развития оказывает модифицирующее влияние на формирование нейроиммунной и нейромедиаторной систем развивающегося мозга: микроглию, ГАМК_A-рецепторную систему, их функциональную и медиаторную активность.

Ключевые слова: микроглия, эмбрион, нейрон, рецептор

DOI: 10.31857/S102872210007010-6

Адрес: 634009 Томск, пер. Кооперативный, д. 5, ФГБНУ «Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт психического здоровья, лаборатория клинической психонейроиммунологии и нейробиологии. Шушпанова Тамара Владимировна.

Тел./факс: +7(3822) 723209, +7923 440 33 20 (моб.).

E-mail: mental@tnimc.ru

Авторы:

Шушпанова Т. В., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, Научно-исследовательский институт психического здоровья «Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

Солонский А. В., д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической психонейроиммунологии и нейробиологии, Научно-исследовательский институт психического здоровья «Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия;

Кудренко А. С., к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики, группа цитологического скрининга, ГОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Омск, Россия;

Бохан Н. А., д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий отделением аддиктивных состояний Научно-исследовательский институт психического здоровья «Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Эмбриональный период развития головного мозга человека связан с формированием нервных и глиальных клеток, их контактами взаимосвязей, организацией сложнейших функций головного мозга. Доказана роль ранних этапов пре- и постнатального периодов онтогенеза в развитии мозга. Механизмы, ответственные за развитие эффектов алкоголя и, связанной с этим, гипоксией плода в развивающемся мозге человека, включают клеточную пролиферацию и миграцию, синаптогенез, синаптическую пластичность и развитие рецепторных систем мозга. ГАМК и нейрональные ГАМК_A- и бензодиазепиновые рецепторы появляются на ранних стадиях эмбриогенеза, оказывают влияние на дифференциацию и рост нейрональных клеток в этот период. Медиаторы и модуляторы важны для роста и развития нервных клеток и нейрональных сетей в мозге эмбриона и плода. Пренатальный и неонатальный стресс (гипоксия), а также алкоголь, различные лекарственные средства нарушают процессы развития и вызывают долгосрочные поведенческие эффекты

в дальнейшем [1–3]. В патогенезе нейротоксического, гипоксически-ишемического перинатального поражения ЦНС ключевые события развиваются стадийно, характеризуется определенными клеточно-молекулярными событиями: нарушение электровозбудимости нейронов, окислительный стресс, гиперпродукция цитокинов и хемокинов, изменение секреции и рецепции нейротрансмиттеров, развитие апоптоза и некроза [1, 2, 4]. Направленная регуляция каждого из этих процессов составляет основу современной стратегии нейропротекции при перинатальном поражении ЦНС. ЦНС обладает автономной нейроиммунной системой, состоящей из клеток микроглии с функцией мононуклеарных фагоцитов. Клетки микроглии являются опорными и сателлитными клетками для нейронов, которые при антигенной стимуляции активируются и превращаются в фагоцитирующие макрофаги [4, 5]. Понимание молекулярно-клеточных механизмов повреждения нейрональных и глиальных клеток, межклеточных взаимодействий в развивающемся мозге, позволит найти принципиально новые подходы к диагностике и лечению данной патологии.

Цель данного исследования состояла в изучении нейроиммунной и нейрорецепторной систем развивающегося мозга человека при неонатальном влиянии алкоголя и гипоксии на плод.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материал исследования – аутопсийный головной мозг 26 эмбрионов и плодов 7–12 недель развития, полученных от женщин, страдающих алкоголизмом, 30 детей обоего пола, погибших ante-, intra- и постнатально в течение первых 2-х месяцев жизни.

В I группу вошли дети 28–37 недель, умершие ante- и интранатально, во II группу вошли дети, погибшие ante- и интранатально при сроках внутриутробного развития 38–42 недели, III группа включала в себя детей со сроком развития 28–37 недель, умерших в течение первых суток жизни. Основным заболеванием у детей указанных групп являлась асфиксия плода и новорожденного. Все дети на протяжении внутриутробного развития испытывали гипоксию вследствие хронической плацентарной недостаточности. Образцы взяты из области коры большого мозга левого и правого полушарий: предцентральной и постцентральной извилин. Основными методами исследований послужили: фиксация мозга, окраска гематоксилином и эозином, тионином

по Нисслию, электронная микроскопия, цитометрия, вариационно-статистический метод. Радиорецепторные исследования свойств бензодиазепиновых рецепторов (БЗДР) проводили с использованием связывания [³H]флунизтазема ([³H]ФНЗ) с синапсомембранной фракцией мембран ткани коры большого мозга исследуемых эмбрионов и плодов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении аутопсийного материала коры головного мозга 7–12-недельных эмбрионов, развивающихся в условиях пренатальной алкоголизации установлено снижение площади нейробластов в контрольном материале по сравнению с исследуемой группой. Установлено достоверное снижение площади глиобластов в основной группе по сравнению с контрольной. При анализе численной плотности на 1 мм² клеток мозга, развивающихся в условиях алкоголизации, выявлено снижение показателя для нейробластов и глиобластов в основной группе в сравнении с контрольной. Отмечено наличие значительных по площади участков выпадения нейронов в микроколлонках формирующейся коры головного мозга. При анализе глио-нейронального индекса выявлено увеличение количества глиальных клеток – глиобластов, по сравнению с популяцией нейронов, однако размер глиальных клеток под влиянием алкоголя достоверно меньше в сравнении с контролем.

В аутопсийном материале коры большого мозга плодов и новорожденных детей, умерших от гипоксии, отмечали признаки дисциркуляторных изменений, внеклеточного отека, выраженную пролиферацию глии, широкий камбиальный слой, выпадение нейронов и очаги некроза у ante- и интранатально умерших плодов при сроке гестации 28–37 недель. В группе ante- и интранатально умерших плодов со сроком гестации 38–42 недель и в группе новорожденных детей 1-го дня жизни в коре большого мозга наблюдались признаки отека, выпадения нейронов во всех исследуемых нами случаях, отмечались очаги активной пролиферации глии, некроза, наличие широкого камбиального слоя. В группе, включавшей новорожденных детей 1-х суток жизни (ранний неонатальный период) со сроком гестации 38–42 недели и новорожденных детей 2–7 дней жизни (ранний неонатальный период, срок гестации 38–42 недели), и у детей с продолжительностью жизни от 8 дней до 2-х месяцев (поздний период новорожден-

ности и период младенчества, срок гестации 38–42 недели), в коре большого мозга реже выявлялся широкий камбиальный слой; признаки отека, выпадение нейронов, активная пролиферация глии и очаги некроза были обнаружены во всех случаях. Во всех исследуемых случаях при перинатальном влиянии алкоголя и гипоксии нами выявлена активная пролиферация во фракции глиальных клеток по отношению к сниженному числу нейробластов и нейронов.

Изучение свойств БЗДР коры головного мозга человека при разных стадиях гестации (срок развития 8–12 недель) показало, что плотность мест связывания [³H]ФНЗ в ткани мозга была выше при неонатальном влиянии алкоголя на плод на всех исследуемых сроках развития эмбрионов и плодов по сравнению с контрольной группой. Отмечалось снижение аффинности рецепторов или их сродства к селективному лиганду в головном мозге эмбрионов и плодов под влиянием алкоголизации матери. В исследуемой и контрольной группах плотность БЗДР повышалась с увеличением срока развития эмбрионов, в то же время отмечалось снижение аффинности рецепторов. Анализ Скэтчарда выявил, что повышение связывания [³H]ФНЗ с БЗДР мембранной фракции мозга эмбрионов под влиянием алкоголизации матери может быть обусловлено изменением рецепторной аффинности и функциональной активности БЗДР, сопряженных с ГАМКА-рецепторами. Влияние алкоголя на плод вызывает нейроадаптивные изменения БЗДР и ГАМКА-рецепторов, приводящие к изменениям функциональной активности нейроиммунной системы головного мозга. Алкоголь и тканевая гипоксия на ранних стадиях эмбрионального развития оказывает модифицирующее влияние на формирование нейрональных и глиальных клеток, нейромедиаторных

рецепторов, их функциональную активность. Нейропластические изменения, активация глии являются компенсаторной реакцией, направленной на адаптацию развивающегося мозга эмбриона и плода в условиях нейротоксичности и гипоксии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Morris S. A., Eaves D. W., Smith A. R., Nixon K.* Alcohol inhibition of neurogenesis: A mechanism of hippocampal neurodegeneration in an adolescent alcohol abuse model. *Hippocampus*. 2010, 20(5), 596–607.
2. *Shushpanova T. V., Solonskii A. V., Shushpanova O. V.* Molecular-Cellular Targets of the Pathogenetic Action of Ethanol in the Human Brain in Ontogenesis and the Possibility of Targeted Therapy Aimed at Correcting the Effect of Pathogenic Factors. In: *Drug addiction*. Edited by F. Zhao, co-edited by M. Li. London, United Kingdom: In tech Open. 2018, 73102. doi:10.5772/intechopen.73333
3. *Shushpanova T. V., Solonskii A. V., Bokhan N. A.* Cortical Synaptogenesis in the Human Brain in Conditions of Prenatal Alcoholization. *Autism – Open Access*. 2016, 6(2), 173–179. doi:10.4172/2165-7890.1000173
4. *Сепиашвили Р. И.* Иммунная система мозга и спинномозговой жидкости. *Аллергология и иммунология*. 2016, 16(1), 26–38. [*Sepiashvili R. I.* Immune system of the brain and spinal fluid. *Allergology and immunology*. 2016, 16(1), 26–38].
5. *Андросова Л. В., Симашкова Н. В., Шушпанова О. В., Отман И. Н., Ключник Т. П.* Возможности использования некоторых иммунологических показателей для оценки тяжести клинического состояния пациентов с начавшейся в детском возрасте шизофренией. *Журналне врологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2016, 2, 85–89. [*Androsova L. V., Simashkova N. V., Shushpanova O. V., Otman I. N., Klyushnik T. P.* Possibilities of using some immunological indicators to estimate the clinical condition of patients beginning in childhood schizophrenia. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii Imeni S. S. Korsakova*. 2016, 2, 85–89].

**EMBRIOGENESIS OF NEURORECEPTOR AND NEUROIMMUNE
SYSTEMS OF A HUMAN WITH NEONATAL INFLUENCE
OF ALCOHOL ON FETUS**

© 2019 T. V. Shushpanova^{1*}, A. V. Solonsky¹, A. S., Kudrenko²,
N. A. Bohan¹

**E-mail: mental@tnimc.ru*

¹*Mental Health Research Institute “Tomsk Scientific Research Medical Center
of Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russia;*

²*State educational institution of higher vocational education “Omsk State Medical Academy
of the Federal Agency for Health and Social Development”, Omsk, Russia*

Received: 17.03.2019. **Accepted:** 05.04.2019

Alcohol and tissue hypoxia in the early stages of embryonic development has a modifying effect on the formation of the neuroimmune and neurotransmitter systems of the developing brain: microglia, the GABA receptor system, their functional and mediator activity.

Key words: microglia, embryo, neuron, receptor

Authors:

Shushpanova T. V., ✉ PhD, M.D., Leading Researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology of Mental Health Research Institute “Tomsk Scientific Research Medical Center of Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russia.
E-mail: mental@tnimc.ru;

Solonsky A. V., PhD, M.D., Leading Researcher, Laboratory of Clinical Psychoneuroimmunology and Neurobiology of Mental Health Research Institute “Tomsk Scientific Research Medical Center of Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russia;

Kudrenko A. S., PhD, Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics Group of Cytological Screening State educational institution of higher vocational education “Omsk State Medical Academy of the Federal Agency for Health and Social Development”, Omsk, Russia;

Bokhan N. A., PhD, M.D., Academician of RASci., Head of Addictive Department of Mental Health Research Institute “Tomsk Scientific Research Medical Center of Russian Academy of Sciences”, Tomsk, Russia.