

Солонский А.В., Потанов А.В., Шумилова С.Н.

**ВЛИЯНИЕ ВНУТРИУТРОБНОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА
МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОБЛАСТОВ ГОЛОВНОГО
МОЗГА ЭМБРИОНОВ ЧЕЛОВЕКА**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Сибирский государственный медицинский университет»*

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Томск, Российская Федерация

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский
национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
Томский научно-исследовательский институт психического здоровья», Томск,
Российская Федерация*

*В ходе исследования коры головного мозга эмбрионов и плодов человека, развивавшихся в
условиях хронической пренатальной алкогольной интоксикации, был выявлен ряд
морфометрических особенностей развития нейробластов. С увеличением срока гестации
отмечается отрицательная динамика темпов дифференцировки нейробластов а также
снижение темпов прироста клеток в ткани, развивавшейся в условиях хронической
внутриутробной алкогольной интоксикации.*

Ключевые слова: алкоголь, головной мозг, нейробласты, внутриутробное развитие.

Solonskii A. V., Potapov A. V., Shumilova S. N.

**INFLUENCE OF INTRAUTERINE ALCOHOL INTOXICATION
ON MORPHOMETRIC PARAMETERS
OF HUMAN EMBRYO BRAIN NEUROBLASTS**

Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences

Tomsk, Russia

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

*During the study of the cerebral cortex of human embryos and fetuses that developed under
conditions of chronic prenatal alcohol intoxication, a number of morphometric features of the
development of neuroblasts were revealed. With an increase in the gestation period, there is a negative
dynamics in the rate of differentiation of neuroblasts, as well as a decrease in the rate of cell growth in
the tissue that developed under conditions of chronic intrauterine alcohol intoxication.*

Keywords: alcohol, brain, neuroblasts, intrauterine development.

Гистологическая структура коры головного мозга (ГМ) человека изучена достаточно полно. Еще в 19-ом веке Рамон-и-Кахаль в своих трудах создал теоретическую базу для развития всей нейробиологии. В течение последних лет наибольший интерес вызывает изучение внутриутробного развития ГМ в нормальных условиях, а также под влиянием различных повреждающих факторов.

В настоящий момент в Российской Федерации наиболее широко распространенным тератогеном является этиловый спирт, входящий в состав алкогольных напитков. Потребителями являются все группы населения, в том числе и женщины в период беременности [1]. Таким образом, изучение влияния этанола на внутриутробное развитие мозга является приоритетным.

К эффектам хронической внутриутробной алкогольной интоксикации относятся макроскопические дефекты развития мозга: уменьшение объема ГМ вплоть до микроцефалии, дефекты гирификации, гидроцефалия, субарахноидальные кровоизлияния, гетеротопии, голопрозэнцефалия, лиссэнцефалия и другие [2,3,4]. Кроме того, значительные морфологические изменения происходят на тканевом уровне. Результаты многих исследований свидетельствуют о нарушении миграции нейробластов и, как следствие, нарушении стратификации коры ГМ и гетеротопию ее нейронных популяций [5,6]. Также в ряде работ выявлено усиление апоптоза и общее снижение количества нервных клеток [6,7].

Тем не менее, большинство работ соответствующей тематики направлены на решение частных задач и не дают полного описания тех изменений, которые происходят с нейробластами под воздействием хронической внутриутробной алкогольной интоксикации.

Таким образом, целью настоящего исследования является оценка степени влияния внутриутробной алкогольной интоксикации на морфометрические показатели нейробластов коры ГМ эмбрионов и плодов человека на разных сроках внутриутробного развития.

Объектом исследования являлась сенсомоторная кора ГМ эмбрионов и плодов человека, полученных в ходе операций по искусственному прерыванию беременности. Все процедуры были выполнены с учетом требований этического комитета и письменного согласия участниц. Материал получен от женщин 25-41-

летнего возраста. В зависимости от анамнеза матери (наличия или отсутствия диагноза «Алкоголизм I-II стадии»), а также срока внутриутробного развития было сформировано четыре группы. Первые две группы включали материал, полученный от соматически и психически здоровых женщин: Контроль1 (K1) – 8-9 недель развития; Контроль2 (K2) – 10-11 недель развития. Следующие две группы включали женщин, страдающих алкоголизмом (анамнез заболевания 3-13 лет): Алкоголь1 (A1) – 8-9 недель развития; Алкоголь2 (A2) – 10-11 недель развития. Всего было получено 26 образцов ГМ.

Подготовка материала к исследованию включала фиксацию в 1,5% растворе глутаральдегида на 0,1 М натрий-фосфатном буфере с pH 7,3-7,4 с последующей дофиксацией в 1% растворе оксида осмия. Далее образцы обезвоживали в спиртах возрастающих концентраций и заливали в эпоксидные смолы (Araldite, США). Микроскопии подвергали полутонкие срезы (0,5-1 мкм), полученные с помощью ультратома «Ultracut-E» (Reichert, Австрия). Окрашивание проводили толуидиновым синим по общепринятой методике. Световую микроскопию осуществляли с использованием микроскопа AxioScope A1 (Carl Zeiss, Германия), для фотосъемки применяли цифровую камеру Canon G10.

Морфометрический анализ проводили с использованием программного обеспечения AxioVision 4.8 (Carl Zeiss, Германия). Измеряли диаметр и площадь нейробластов, а также производили подсчет их среднего клеток на 1 мм² среза. Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 10.0 с применением критерия Манна-Уитни (значимыми считали различия при P < 0,05).

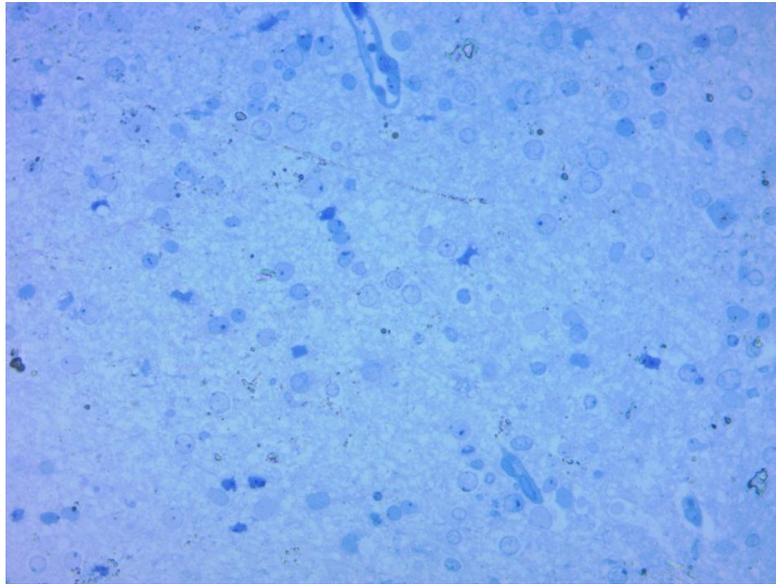


Рис. 1. Головной мозг эмбриона человека 8-9 недель развития, пренатальная алкогольная интоксикация, группа А1 (окраска по Нисслию, ув. 400х.).

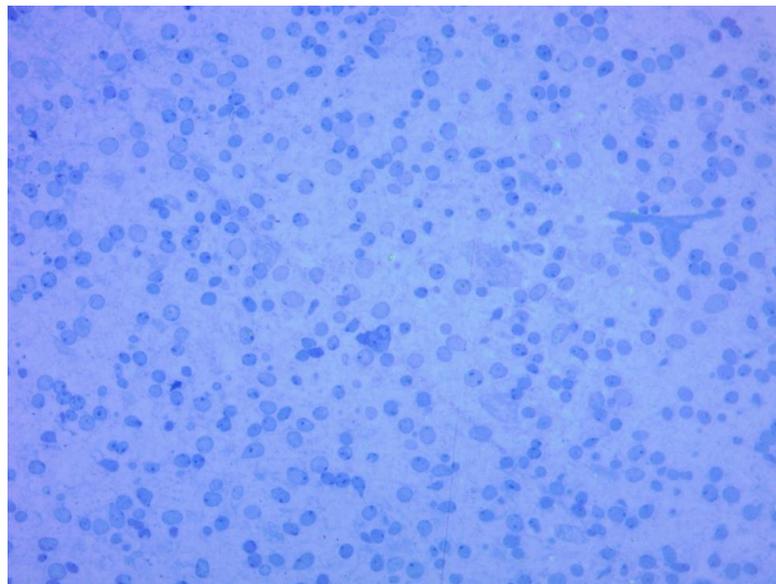


Рис. 2. Головной мозг плода человека 10-11 недель развития, пренатальная алкогольная интоксикация, группа А2 (окраска по Нисслию, ув. 400х.).

В ходе исследования было установлено, что нервная ткань, развивавшаяся в условиях хронической пренатальной алкогольной интоксикации, претерпевает ряд изменений, выявляемых при морфометрии. Как в контрольной, так и в основной группах отмечалось уменьшение средних размеров клеток по мере увеличения

внутриутробного возраста, характеризующееся преобладанием размеров нейробластов в подгруппах К1 и А1 над К2 и А2 соответственно. Тем не менее, несмотря на сходный тренд, размеры нейробластов, развивавшихся в условиях внутриутробной интоксикации, были значительно меньше – отмечалось достоверное преобладание средних площади и диаметра в группе К2 по сравнению с группой А2.

Кроме того, изменение показателей плотности распределения клеточных элементов на срезе носило следующий характер: на ранних сроках развития отмечалось значительное увеличение количества нейробластов в ткани, подвергавшейся воздействию этанола. Показатели А1 преобладали над К1. Тем не менее, с увеличением срока развития происходило изменение исследуемого показателя в сторону ткани, развивавшейся в нормальных условиях. Показатели К2 превышали значения в группе А2.

Таблица 1

Морфометрические показатели нейробластов в группах

Анализируемый показатель	Средняя площадь, мкм ²	Средний диаметр, мкм	Количество нейробластов на 1 мм ² ,
Контроль 1 (К1)	39,3	7,0	945
Контроль 2 (К2)	19,2	5,1	8295
Алкоголь 1 (А1)	35,2	6,5	1574
Алкоголь 2 (А2)	25,4	5,6	7790

Вывод. Пренатальная алкогольная интоксикация оказывает значительное влияние на морфометрические показатели нейробластов коры ГМ эмбрионов и плодов человека, что проявляется изменением размеров и количества исследуемых клеток. Изменения прогрессируют с увеличением срока развития.

Литература

1. Lebedeva-Nesevria N., Zhdanova-Zaplesvichko I.G., Rerke, V.I., Barg, A. (2017). ALCOHOL CONSUMPTION AS A FACTOR CAUSING RISKS FOR POPULATION HEALTH (RUSSIAN RESEARCH REVIEW). *Health Risk Analysis*. 147-160. 10.21668/health.risk/2017.4.15.
2. Jarmasz J.S., Basalah D.A., Chudley A.E., Del Bigio M.R.. Human brain abnormalities associated with prenatal alcohol exposure and fetal alcohol spectrum disorder. *J.Neuropathol.Exp.Neurol*. 2017;76:813–33. doi: 10.1093/jnen/nlx064.
3. Moore EM, Xia Y. Neurodevelopmental Trajectories Following Prenatal Alcohol Exposure. *Front.Hum.Neurosci*. 2022 Jan4;15:695855.
4. Kilpatrick L.A., Joshi S.H., O'Neill J., Kalender G., Dillon A., Best K.M., Narr K.L., Alger J.R., Levitt J.G., O'Connor M.J.. Cortical gyrification in children with attention deficit-hyperactivity disorder and prenatal alcohol exposure. *Drug Alcohol Depend*. 2021 Aug1;225:108817
5. Delatour L.C., Yeh P.W., Yeh H.H. Ethanol Exposure In Utero Disrupts Radial Migration and Pyramidal Cell Development in the Somatosensory Cortex. *Cereb.Cortex*. 2019 May 1;29(5):2125-2139.
6. Marguet F., Friocourt G., Brosolo M., Sauvestre F., Marcotelles P., Lesueur C., Marret S., Gonzalez B.J., Laquerrière A. Prenatal alcohol exposure is a leading cause of interneuronopathy in humans. *Acta.Neuropathol.Commun*. 2020 Nov 30;8(1):208. doi: 10.1186/s40478-020-01089-z. PMID: 33256853; PMCID: PMC7706035
7. Farber N.B., Creeley C.E., Olney J.W.. Alcohol-induced neuroapoptosis in the fetal macaque brain. *Neurobiol.Dis*. 2010 Oct;40(1):200-6. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2010.05.025>