

Фетальный алкогольный синдром: клинико-экспериментальные сопоставления

ШИЛКО В.И.

д.м.н., профессор, зав.кафедрой детских болезней лечебного факультета
ГОУ ВПО «УГМА» Росздравица

МАЛАХОВА Ж.Л.

к.м.н., доцент кафедры детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «УГМА» Росздравица

БУБНОВ А.А.

ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета ГОУ ВПО «УГМА» Росздравица

БАЗАРНЫЙ В.В.

д.м.н., профессор, главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории
ГОУ ВПО «УГМА» Росздравица

КЛЕЙН А.В.

к.м.н., старший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории
ГОУ ВПО «УГМА» Росздравица

Статья посвящена клинико-экспериментальным сопоставлениям антенатального воздействия алкоголя на центральную нервную систему развивающегося организма ребенка. С этой целью нами проведен эксперимент на крысах стадного разведения линии Вистар, алкоголизованных в течение месяца до беременности и во время беременности. У полученного потомства в возрасте одного месяца для светооптического исследования брали головной мозг. Также проанализирован уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у животных во время беременности методом гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа.

Ключевые слова: дети, алкогольные эффекты плода, факторы роста, моделирование синдромов

Введение

Неблагополучно протекающая беременность и роды оказывают часто более пагубное воздействие на нервную систему и психику человека, чем эндо- и экзогенные факторы в постнатальном периоде. Среди факторов, нарушающих оптимальность течения беременности и закономерно влияющих на формирование разнообразных девиаций у плода и ребенка, наряду с соматическими и инфекционными заболеваниями беременной особое место занимают токсические воздействия, в том числе употребление женщиной алкоголя во время беременности. Развернутая клиническая картина, возникающая у плода вследствие внутриутробного воздействия алкоголя, носит название *фетального алкогольного синдрома* (ФАС) [3]. В настоящее время диагностика ФАС базируется на документировании трех лицевых отклонений (сглаженный носогубный желобок, тонкая кайма верхней губы, короткая глазная щель), наличии дефицита веса и роста, доказательствах структурно-функциональных отклонений со стороны центральной нервной системы, данных об употреблении матерью алкоголя во время беременности [2].

Большинство детей с ФАС имеет задержку физического, нервно-психического развития, гиперактивны, гиперактивны. У них наблюдаются снижение мышечного тонуса, нарушения сна, снижена концентрация внимания, устные навыки лучше, чем интеллектуальные, замедлено развитие моторных, познавательных, речевых навыков, отмечаются трудности перехода от одной деятельности к другой, они не «чувствуют»

опасность (не обучаются социально). Бедная моторная координация может приводить к частым травмам. Нередко наблюдается высокая терпимость к боли. В школьном возрасте замедлен рост, проявляются трудности в общении. По данным литературы, именно ФАС занимает лидирующую позицию в списке известных причин задержки умственного развития [6].

В настоящее время широким фронтом ведутся исследования по разработке и анализу морфо-анатомических и биохимических данных с целью ранней диагностики и профилактики феномена ФАС. В этот же ряд следует отнести экспериментальные работы.

Цель исследования: оценить внутриутробное воздействие алкоголя на развитие цитоморфологической структуры центральной нервной системы у экспериментальных животных.

Материал и методы исследования

Исследования проводились в осенне-зимний период на 26 крысах стадного разведения линии Вистар в возрасте 1—2 мес., массой 280—300 г. Животные содержались при комнатной температуре в условиях свободного доступа к пище. Они были разделены на две группы: 1 — основная (13 животных, получавших вместо воды в течение 1 мес. до беременности и в течение всей беременности 15%-ный раствор спирта), 2 — контрольная (13 интактных крыс). У полученного потомства (по 11 животных каждой группы) в возрасте одного месяца для светооптического исследования брали головной мозг, который помещали в 5%-ный нейтральный формалин в объемном соотношении не менее 1:10. По-

сле фиксации вырезали блоки мозгового вещества из конвексимальной коры сенсомоторной зоны, гипоталамической области и мозжечка. Проводилась заливка материала в парафин. Применялась окраска гематоксилином-эозином, по Ван Гизон и по Нисслию.

В то же время мы посчитали небезынтересным проанализировать уровень трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) у животных двух групп данного эксперимента во время беременности (9—12-й день беременности). Для определения TGF- $\beta 1$ использовали метод гетерогенного твердофазного иммуноферментного анализа (тест-система Bender MedSystems, Австрия). Учет результатов производился с использованием фотометра STAT FAX.

Статистическая обработка фактического материала осуществлялась на персональном компьютере при помощи программы Microsoft[®] Excel 2002 (10.3506.2625), в приложении Microsoft Office 2002, используя метод альтернативного варьирования с определением t-критерия [1].

Результаты исследования и их обсуждение

Даже при визуальной оценке у части животных наблюдались пороки развития глаз, ушей, черепа. В 1-й опытной группе были найдены выраженные изменения. Кора имела очаги разрежения нервных клеток, чередовавшихся по выраженности и распространенности (рис. 1). Участки разрежения 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 хроматолита в средних слоях, и пикнотические изменения в верхних слоях.

В ядрах гипоталамуса (рис. 2) также отмечалось разрежение нервных клеток и их дистрофические изменения. Преобладали гиперхроматоз и пикнотические изменения, а также субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул.

В мозжечке (рис. 3) имело место истончение извилин. В зернистом слое наблюдались полосы разрежения и резкое уменьшение количества корзинчатых клеток. Сохраненные клетки располагались на разных уровнях и неравномерно. В них преобладали гиперхроматоз и пикнотические изменения.

При гистологическом исследовании тканей мозга в контрольной группе животных не удалось отметить каких-либо существенных отклонений от нормы. В коре была сохранена четкая стратификация нервных клеток, отмечался легкий периваскулярный отек в виде непостоянного расширения пространства Вирхова—Роден—Снесарева. Это явление, по-видимому, следует рассматривать как результат острой гипоксии, связанной с эвтаназией животных. В ядрах гипоталамической

области нервные клетки располагались равномерно, в их цитоплазме можно было увидеть светлые секреторные гранулы, свидетельствующие о сохранности нейрокринии. В коре мозжечка зернистый слой был хорошо выражен, корзинчатые нейроны (клетки Пуркинье) располагались на одном уровне по границе зернистого слоя и белого вещества. Они имели округлые очертания цитоплазмы, четко выраженное ядро и ядрышко.

При сопоставлении полученных данных патологоанатомического характера с показателями TGF- $\beta 1$ нами было отмечено повышение концентрации в опытной группе $M = 187,9$ нг/мл (в контрольной $M = 129,7$ нг/мл), $t = 2,68$, $p < 0,02$. Как известно, TGF- $\beta 1$ участвует в регуляции роста клеток, их дифференцировке и апоптозе, начиная с оплодотворения клетки.

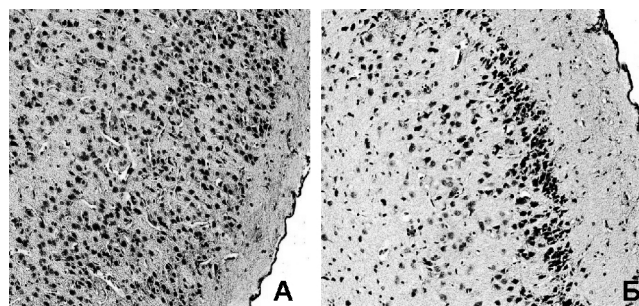


Рис. 1. Морфологическая характеристика коры больших полушарий: А — контрольная группа; Б — основная группа

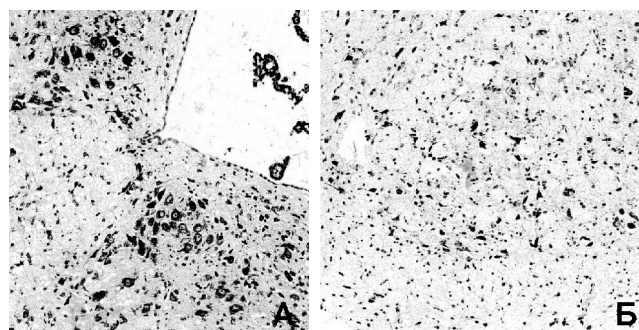


Рис. 2. Морфологическая характеристика ядер гипоталамуса: А — контрольная группа; Б — основная группа

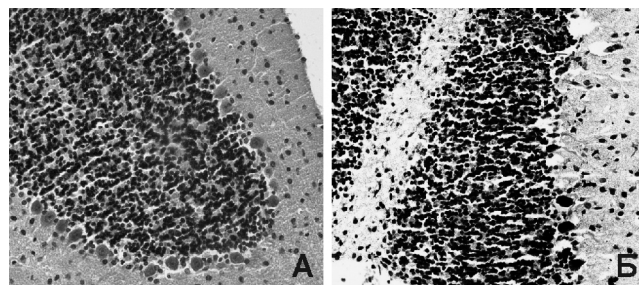


Рис. 3. Морфологическая характеристика мозжечка: А — контрольная группа; Б — основная группа

По данным ряда авторов, накопление этого фактора в крови [4] может быть связано с блокированием TGF- β 1-рецепторов развивающихся клеток алкогелем, в результате чего нарушаются рост клеток и их апоптоз.

Известно также, что алкоголь индуцирует преждевременную трансформацию радиальной астроглии в астроциты, в результате чего нарушается миграция молодых нейронов к своему месту в мозге [5].

Заключение

На основании проведенных нами экспериментальных исследований установлено высокое повреждающее действие алкоголя на клетки мозга потомства алкоголизованных до и во время беременности животных, а именно: разряжение нервных клеток и их дистрофические изменения в виде пикнотических нарушений и хроматолиза в коре, гипоталамусе и мозжечке, а также субтотальное снижение (иногда полное отсутствие) нейрокринных гранул.

Отмеченное в то же время повышение TGF- β 1 у беременных алкоголизованных самок может свидетельствовать о дефектности у них рецепторного аппарата клеток-мишеней, что может передаваться и потомству.

Таким образом, выявленные особенности экспрессии фактора роста TGF- β 1 сопоставимы с морфологическими изменениями в головном мозге, могут быть условно экстраполированы на подобные процессы, возникающие при алкоголизации у млекопитающих и человека (ФАС).

Список литературы

1. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований // Патология, физиология и экспериментальная терапия. — 1960. — №4. — С. 76—80.
2. Пальчик А.Б., Федорова Л.А., Легонькова С.В. Фетальный алкогольный синдром: Методические рекомендации. — СПб., 2006. — 24 с.
3. Шилко В.И., Малахова Ж.Л., Бубнов А.А., Сергеева Л.М. Фетальный алкогольный спектр нарушений среди воспитанников домов ребенка // Наркология. — 2008. — №11. — С. 53—56.
4. Bredensen D.E. Keeping neurons alive: The molecular control of apoptosis (Part 1, Part II) // The Neuroscientist. — 1996. — Vol. 2. — P. 181—190 (211 216), a,b.
5. Miller M.W., Robertson S. Prenatal exposure to ethanol alters the postnatal development and transformation of radial glia to astrocytes in the cortex // Journal of Comparative Neurology. — 1993. — Vol. 337 — P. 253—266.
6. Schonfeld A.M., Mattson S.N., Lang A.R., Delis D.S., Riley E.P. Verbal and nonverbal fluency in children with heavy prenatal alcohol exposure // J. Stud. Alcohol. — 2001. — Vol. 62. — P. 239—246 [Medline].

FETAL ALCOHOL SYNDROME: CLINICAL AND EXPERIMENTAL COMPARISON

SHILKO V.I., MALAKHOVA ZH.L., BUBNOV A.A., BAZARNIY V.V., KLEIN A.V.

This article is devoted to clinical-experimental antenatal comparisons effects of alcohol on the central nervous system of the developing child's body. To this end, we conducted an experiment on rats herd breeding Wistar, the rats were drunk alcohol in the month before pregnancy and during pregnancy. We obtained offspring at the age of one month for light optics' study took brain. Also analyzed the level of transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) in animals during pregnancy using a heterogeneous solid-phase ELISA analysis.

Key words: children, fetus, alcohol, alcohol effects of fetus, growth factors