

Потребление алкоголя во время беременности изменяет активность рецепторов дофамина и обмен моноаминов в мозге плодов и новорожденных крысят*

- ШАБАНОВ П.Д.** д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6; тел. (812)542-4397, 8-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru
- ЛЕБЕДЕВ А.А.** д.биол.н., профессор, старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, Россия, Санкт-Петербург, 197376, ул. акад. Павлова, 12, тел. (812)234-2735, e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru
- БЫЧКОВ Е.Р.** к.м.н., преподаватель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6; тел. (812)542-4397, e-mail: bychkov@mail.ru
- АЙРАПЕТОВ М.И.** соискатель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Россия, Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6; тел. (812)542-4397

Целью работы было одновременное изучение содержания основных медиаторов моноаминергической системы мозга, их метаболитов, активности катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и состояния разных подтипов рецепторов дофамина (D_1 , D_{2L} , D_{2S} , D_4 и D_5) в развивающемся мозге потомства крыс, матерей которых алкоголизировали во время беременности и в период кормления. Алкоголизация крыс в период беременности снижала активность исследованных моноаминергических систем мозга, что проявлялось уменьшением уровня норадреналина (НА) и дофамина (ДА) у алкоголизированных плодов, а также мРНК фермента метаболизма катехоламинов КОМТ в структурах переднего мозга на 17-й день пренатального развития. На 13-й день пренатального периода достоверных различий в этих показателях не отмечали. Параллельно регистрировали компенсаторную реакцию со стороны рецепторного аппарата, что выражалось увеличением содержания мРНК длинного и короткого сплайс-вариантов дофаминового рецептора D_2 типа. В постнатальный период (4–10–17 дней) наблюдали дальнейшее снижение активности системы ДА, в частности, уменьшение содержания диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и отношения ДОФУК/ДА в группе крысят, матери которых потребляли алкоголь во время беременности, но были переведены на потребление воды после рождения потомства (10–17-й дни). Компенсаторной реакции со стороны рецепторного аппарата системы ДА на этих сроках не наблюдали. Прекращение приема алкоголя кормящими самками способствует восстановлению уровня ДОФУК до нормальных значений на 17-й день постнатального развития. Активность системы серотонина (5-НТ) в постнатальный период развития у алкоголизированных крысят также была снижена, что проявлялось на самых ранних сроках постнатального развития (на 4-й день жизни). В дальнейшем показатели обмена серотонина восстанавливались. Следовательно, чувствительность систем дофамина и серотонина к действию алкоголя различна. Активность системы серотонина в большей степени изменяется на ранних сроках постнатального развития (4-й день), в то время как угнетение активности системы ДА было более выражено в более поздние сроки (10-й день жизни). Все изменения в активности моноаминергических систем восстанавливались к 17-му дню постнатального развития.

Ключевые слова: этанол, онтогенез, передний мозг, дофамин, норадреналин, серотонин, метаболизм, подтипы рецепторов, беременность, постнатальный период, алкоголизация, крысы

Введение

Известно, что потребление этанола беременными крысами (пренатальная нагрузка этанолом) вызывает истощение моноаминергических систем мозга у потомства [13, 23]. В частности, отмечается снижение содержания дофамина (ДА) в стриатуме и дофаминовых рецепторов D_1 -типа в коре головного мозга [15], снижение активности транспортера ДА в стриатуме [9], показано значительное уменьшение чис-

ла D_1 - и D_2 -рецепторов в мозге у крыс на разных сроках постнатального развития [10]. При алкоголизации матерей отмечается снижение числа сайтов обратного захвата НА в таламических ядрах мозга крысят, от них рожденных [17]. Параллельно уменьшается уровень серотонина, его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) и одного из подтипов рецепторов серотонина (5-НТ_{1A}) в мозге в пренатальный и постнатальный периоды развития у самок крыс, получавших алкоголь в период беременности [14].

* Поддержано грантом РФФИ №10-04-00473а.

Следует отметить, что изменения активности моноаминергических систем мозга и поведения крыс, чьих матерей алкоголизировали во время беременности, могут зависеть от линии экспериментальных животных и величины алкогольной нагрузки во время беременности. Так, потомство крыс линии ТНА (Tokai High Avoider) в большей степени реагировало на пренатальную алкогольную нагрузку в сравнении с крысами линии Вистар [16]. В этой работе показано, что уровень алкогольной нагрузки может разнонаправленно влиять на обмен моноаминов в мозге. В частности, потребление матерями питьевого раствора с 10%- и 20%-ным содержанием алкоголя увеличивало концентрацию НА, ДА и 5-НТ и снижало уровень метаболитов ДА — ДОФУК и гомованилиновой кислот в структурах мозга новорожденных крысят. В то же время потребление 5%-ного раствора алкоголя вызывало противоположные изменения в содержании моноаминов и их метаболитов в мозге потомства [16]. Сходные результаты по влиянию величины алкогольной нагрузки на обмен ДА у потомства были получены в экспериментах на приматах. Так, низкая концентрация этанола в плазме самок-макак в период беременности (от 0 до 249 мг/дл) увеличивала содержание ДА в стриатуме у потомства, тогда как более высокие концентрации этанола в крови (в диапазоне от 260 до 540 мг/дл) снижали уровень ДА в стриатуме [12].

Учитывая неоднозначность изменений моноаминергических систем мозга крысят, рожденных от алкоголизированных во время беременности матерей, целью настоящей работы стало одновременное изучение содержания основных медиаторов моноаминергической системы мозга (ДА, НА, 5-НТ), их метаболитов, активности КОМТ и состояния разных подтипов рецепторов ДА в развивающемся мозге потомства крыс (в пре- и ранний постнатальный периоды), матерей которых алкоголизировали во время беременности и в период кормления.

Методы исследования

Опыты выполнены на 44 взрослых крысах самцах и самках линии Вистар массой 200—220 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область), 49 плодах крыс и 116 крысятах в возрасте 4, 10 и 17 дней жизни (всего 209 крыс). Животных содержали в стандартных пластмассовых клетках в условиях вивария при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00—20.00 при температуре $22 \pm 2^\circ\text{C}$. Все опыты проведены в осенне-зимний период.

Процедура алкоголизации

18 самок крыс начиная с 1-го дня до окончания беременности (21—22-й день) подвергали полунасильственной алкоголизации 15%-ным раствором этанола в качестве единственного источника жидкости при свободном доступе к брикетированному сухому корму. Половину животных после рождения ими детенышей переводили на водный режим, вторую половину крыс продолжали алкоголизировать до 17-го дня постнатального развития крысят. Контролем служили 17 самок крыс, содержащихся на обычном водном режиме. Детеныши, рожденные от них, служили контролем крыс, матери которых были подвергнуты алкоголизации.

Биохимические исследования

Беременных крыс на 13-й и 17-й дни гестации декантировали, извлекали плоды, у них выделяли мозг на холоду, немедленно замораживали в жидком азоте и хранили при температуре 70° до проведения анализа. Аналогично выделяли мозг у крысят в возрасте 4, 10 и 17 дней жизни. Содержание моноаминов (ДА, НА, 5-НТ), их метаболитов (ДОФУК, ГВК, 5-ГИУК), активность мРНК рецепторов ДА (D_1 , D_{2L} , D_{2S} , D_4 и D_5) и КОМТ определяли в структурах переднего мозга крысят (секцию производили на уровне среднего мозга, отсекая нижележащие отделы мозга и мозжечок по линии проекции мозжечка на нижележащие структуры).

Анализ мРНК рецепторов ДА и КОМТ проводили методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [3]. РНК выделяли методом фенол-хлороформной экстракции с последующей обработкой ДНКазой. Чистую РНК хранили в 75%-ном этиловом спирте при 20° . Для анализа пробы выравнивали по концентрации РНК. Обратную транскрипцию проводили с использованием фермента М-MuLV обратной транскриптазы. Полимеразную цепную реакцию выполняли с использованием РНК-полимеразы и специфических праймеров (табл. 1).

Продукты амплификации разделяли электрофорезом в 1,5%-ном агарозном геле в присутствии бромистого этидия. Гели фотографировали, а оптическую плотность специфических бендов измеряли в программе ScanImage. Для статистической обработки плотность специфических бендов рецепторов ДА и КОМТ соотносили с плотностью бендов β -актина.

Определение моноаминов и их метаболитов проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией. Пробы мозга гомогенизировали в пяти объемах $0,1\text{ M HClO}_4$ и центрифугировали при 10000 г в течение 10 мин. Надосадочную жидкость в количестве 20—60 мкл наносили на аналитическую колонку Zorbax C18. Норадреналин, дофамин, серотонин, а также 3,4-диоксифенилуксусную, 5-гидро-

Праймеры мРНК разных подтипов рецепторов дофамина и катехол-О-метилтрансферазы

Ген	Праймеры		Длина ампликона
	Прямой	Обратный	
DRD ₁	5' CAGTCCATGCCAAGAATTGC 3'	5' AATCGATGCAGAATGGCTGG 3'	225
DRD ₂	5' ACTGTGACACAAGGTTGAGC 3'	5' TACAGTCCTTGGAGATGGAG 3'	D _{2L} длинный (404) D _{2S} короткий (317)
DRD ₄	5' CTACTCAGGGTCCCCTCTTC 3'	5' GATCTTGGCGCCTCTCTTTC 3'	189
DRD ₅	5' AGTCGTGGAGCCTATGAACC 3'	5' GCGTCGTGGAGAGATTTGA 3'	517
COMT	5' TGCCTACGTGCAGCAGA 3'	5' ACTGTCCCTTGCAGCAGC 3'	466
β-actin	5' GAAGATCCTGACCGAGCGTG 3'	5' AGCACTGTGTTGGCATAGAG 3'	327

ксииндолуксусную кислоты разделяли с использованием в качестве подвижной фазы 0,1 М цитратно-фосфатного буфера, содержащего 0,3 мМ октансульфоната натрия, 0,1 мМ ЭДТА и 10%-ного ацетонитрила (рН 3,2). Определение моноаминов и их метаболитов осуществляли на стеклотлудеродном электроде при потенциале +0,7В против Ag/AgCl электрода сравнения. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,8 мл/мин [21].

Статистическую обработку полученных данных проводили методом однофакторного дисперсионного анализа с последующим множественным межгрупповым сравнением по критерию Ньюмана—Кейлса.

Результаты и их обсуждение

Влияние алкоголизации матерей на обмен моноаминов в мозге плодов в пренатальный период

Алкоголизация крыс в период беременности вызывала снижение активности всех трех (НА, ДА, 5-НТ) исследованных моноаминергических систем мозга. Это проявлялось снижением уровня НА с $0,0247 \pm 0,0022$ нг/мг ткани в контроле (потребляли воду) до $0,0113 \pm 0,0051$ нг/мг ткани у алкоголизированных плодов ($p < 0,05$) и в меньшей степени ДА — с $0,0187 \pm 0,0077$ нг/мг ткани в контроле до $0,0131 \pm 0,0027$ нг/мг ткани у алкоголизированных плодов (рис. 1), а также мРНК фермента метаболизма катехоламинов КОМТ ($84,85 \pm 1,04$ отн. ед. в контроле до $80,65 \pm 1,05$ отн. ед. у алкоголизированных плодов, $p < 0,05$) в структурах переднего мозга на 17-й день пренатального развития. На 13-й день пренатального периода достоверных различий в этих показателях не отмечали. В ответ на снижение активности пресинаптического отдела системы ДА отмечали развитие компенсаторной реакции со стороны рецепторного аппарата, что выражалось увеличением содержания мРНК длинного (с $58,23 \pm 0,26$ отн. ед. в контроле до $65,40 \pm 0,67$ отн. ед. у алкоголизированных плодов, $p < 0,001$) и короткого (с $57,48 \pm 0,33$ отн. ед. в контроле до $64,48 \pm 0,65$ отн. ед. у алкоголизированных плодов, $p < 0,001$) сплайс-вариантов дофаминового ре-

цептора D₂-типа. Как и в случае с содержанием НА и ДА, на 13-й день пренатального периода достоверных различий этих показателей у алкоголизированных и неалкоголизированных плодов не наблюдали. Это, по-видимому, позволяет сохранять активность системы ДА мозга плода на физиологическом уровне.

Влияние алкоголизации матерей на обмен моноаминов в мозге плодов в ранний постнатальный период

В постнатальный период отмечали дальнейшее снижение активности системы ДА, в частности уменьшение содержания ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в группе крысят, матери которых потребляли алкоголь во время беременности, но были переведены на потребление воды после рождения потомства (группа «отмена алкоголизации»), в сравнении с контрольной группой на 10-й день постнатального периода, и снижением содержания ДОФУК и отношения ДОФУК/ДА в группе продолжающих алкоголизироваться крыс (группа «алкоголизация») на 17-й день постнатального периода (рис. 2). Несмотря на снижение активности пресинаптического отдела ДА системы мозга в постнатальный период, компенсаторной реакции со стороны рецепторного аппарата системы ДА на этих сроках не наблюдали (табл. 2). Прекращение приема алкоголя кормящими самками способствует восстановлению уровня ДОФУК до нормальных значений на 17-й день постнатального развития, что сви-

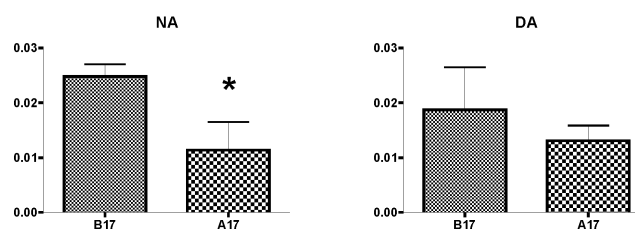


Рис. 1. Влияние алкоголизации матерей крыс на содержание дофамина (DA) и норадреналина (NA) в переднем мозге плодов крысят на 17-й день беременности: по оси ординат — содержание медиатора (нг/мг ткани); по оси абсцисс — группы крыс: В — контроль (получавшие воду); А — алкоголизация матерей во время беременности; * — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе

Таблица 2

Влияния алкоголизации матерей крыс на содержание мРНК рецепторов дофамина и катехол-О-метилтрансферазы в структурах переднего мозга рожденных от них крысят в ранний постнатальный период

	D ₁	D _{2L}	D _{2S}	D ₄	D ₅	КОМТ
4-й день жизни						
Контроль (потребляли воду)	42,08±0,13	75,52±0,29	59,88±0,29	81,15±0,28	98,73±0,84	97,20±0,16
Алкоголизация во время беременности и кормления	44,18±0,95	75,08±0,52	59,55±0,36	80,43±0,37	98,23±0,60	96,08±0,55
Отмена алкоголя после рождения детенышей	44,33±1,01	75,83±0,40	60,28±0,34	81,95±1,24	99,15±0,18	97,63±0,92
10-й день жизни						
Контроль (потребляли воду)	53,55±2,15	110,8±0,83	73,93±0,91	84,05±0,52	109,4±0,47	107,6±1,65
Алкоголизация во время беременности и кормления	52,88±2,31	111,2±1,06	74,10±1,14	85,35±0,43	110,2±1,21	108,0±1,74
Отмена алкоголя после рождения детенышей	53,43±1,37	111,1±1,412	74,28±1,68	85,00±1,08	108,2±0,99	107,8±1,39
17-й день жизни						
Контроль (потребляли воду)	53,75±2,23	125,2±0,97	83,53±0,69	89,25±1,11	109,2±1,91	103,7±2,66
Алкоголизация во время беременности и кормления	50,80±3,63	124,8±1,05	83,83±0,70	87,98±0,91	107,1±1,64	89,25±0,78*
Отмена алкоголя после рождения детенышей	48,68±1,75	125,9±1,09	83,98±0,98	88,70±0,59	107,3±1,84	104,2±2,80

Примечание. * — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе. Данные нормализованы по отношению к β -актину и выражены в относительных единицах

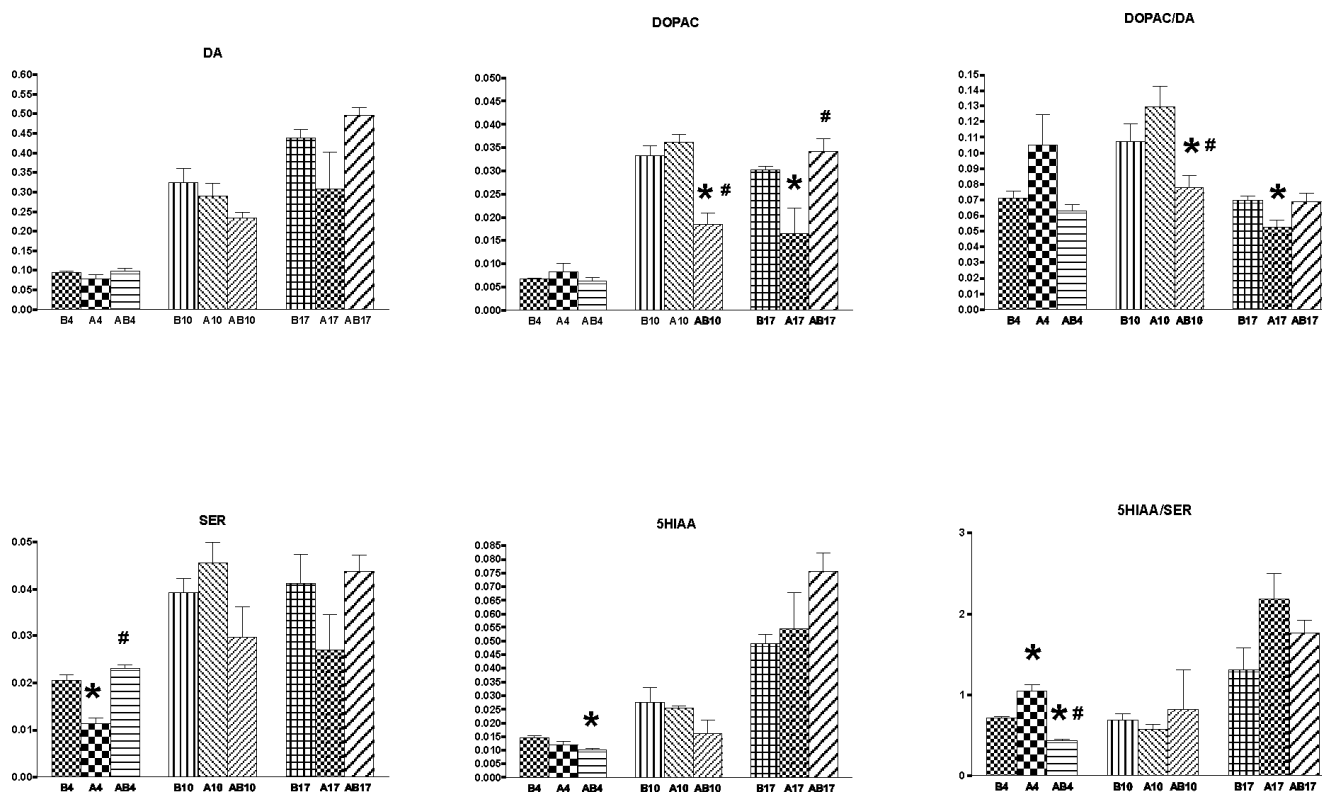


Рис. 2. Влияние алкоголизации матерей крыс на показатели метаболизма дофамина и серотонина в переднем мозге рожденных от них крысят в возрасте 4–10–17 дней:

по оси ординат — содержание медиатора или метаболита (нг/мг ткани), отношение метаболит/медиатор, безразмерная величина; по оси абсцисс — группы крыс: В — контроль (получавшие воду); А — алкоголизация матерей во время беременности и в период кормления, АВ — отмена алкоголизации после рождения детенышей; 4, 10, 17 — дни постнатального периода; DA — дофамин; DOPAC — диоксифенилуксусная кислота; DOPAC/DA — отношение содержания диоксифенилуксусная кислота/дофамин; SER — серотонин; 5-HIAA — 5-гидроксииндолуксусная кислота; 5-HIAA/SER — отношение содержания 5-гидроксииндолуксусная кислота/серотонин; * — $p < 0,05$ по отношению к контрольной группе; # — $p < 0,05$ по отношению к группе алкоголизированных крыс

детельствует о возможной нормализации активности системы ДА после прекращения алкоголизации.

Активность системы 5-НТ в постнатальный период развития у алкоголизированных крысят также была снижена. В большей степени эти изменения проявлялись на самых ранних сроках постнатального развития (на 4-й день жизни). Именно в эти сроки регистрировали снижение уровня 5-НТ в структурах переднего мозга в группе алкоголизированных крыс в сравнении с контрольными животными, а также снижение уровня метаболита 5-ГИУК и отношения 5-ГИУК/5-НТ в группе животных с отменой алкоголизации (рис. 2). Вместе с тем, на 4-й день постнатального периода отношение 5-ГИУК/5-НТ в группе алкоголизированных крыс в сравнении с контролем (потребляли воду) было умеренно повышенным, и это может свидетельствовать об активации метаболизма 5-НТ у этих животных. Однако следует отметить, что эти изменения в большей степени были связаны со снижением уровня 5-НТ в мозге, тогда как содержание 5-ГИУК имело лишь тенденцию к снижению в мозге этой группы животных. Кроме того, на 4-й день постнатального периода отмечали увеличение уровня 5-НТ в группе с отменой алкоголизации в сравнении с группой животных, которые продолжали получать алкоголь. Данные изменения в уровне 5-НТ могут быть связаны как с увеличением синтеза 5-НТ после прекращения приема алкоголя, так и со снижением секреции 5-НТ в синаптическую щель [14].

Интересно отметить разную выраженность изменений со стороны системы ДА и системы 5-НТ на разных сроках постнатального развития. Активность системы 5-НТ в большей степени изменялась на 4-й день постнатального развития, в то время как угнетение активности системы ДА было более выражено в более поздние сроки, в частности на 10-й день постнатального периода. Со стороны системы НА можно говорить лишь о тенденции к снижению уровня НА у алкоголизированных крыс на 17-й день постнатального периода.

При сравнении групп животных, алкоголизированных в период беременности и кормления (пре- и постнатальный период) и только в период беременности (отмена этанола после рождения детенышей), следует отметить тенденцию к нормализации функционирования моноаминергических систем мозга (ДА, НА и 5-НТ), в большей степени выраженную в случае отмены алкоголя в постнатальном периоде. Так, восстановление уровня 5-НТ до нормальных значений отмечали уже на 4-й день после отмены алкоголя (т.е. в ранние сроки постнатального периода), а содержания ДОФУК и мРНК фермента метаболизма катехоламинов КОМТ в структурах переднего мозга — лишь на 17-й день постнатального периода (позд-

ние сроки постнатального периода). Это хорошо согласуется с полученными ранее данными, что введение нейротоксинов 6-гидроксидофамина и 5,7-дигидрокситриптамина, избирательно нарушающих дофаминергическую и серотонинергическую нейромедиацию соответственно крысам в пренатальный (13-й и 17-й дни беременности) и ранний постнатальный период (4—10—17-й дни жизни), по-разному влияет на эмоциональное поведение и обмен моноаминов в головном мозге [5, 6]. Показано, что последствия пренатального введения 6-гидроксидофамина крысам были значительно более выражены и сохранялись до 17-го дня постнатального периода, тогда как после введения 5,7-дигидрокситриптамина отмечали компенсацию нарушений уже к 4—10-му дню жизни [5]. Данные опыты подтверждают предположение, что система ДА более значима для эмоционального поведения, сопряженного с потреблением этанола, чем система 5-НТ [1, 2, 4, 18, 24]. Обе эти системы реагируют даже на низкие дозы алкоголя [11]. Вместе с тем, последствия алкоголизации, даже непродолжительной, в большей степени сказываются именно на системе ДА [22]. Дофаминергическая система ответственна за эмоционально-мотивационные ответы нервной системы [2, 7, 8], она обеспечивает гедонистический компонент поведения [2, 8], его метаболические и эндокринные составляющие [22], наконец, она контролирует готовность к употреблению алкоголя и психостимуляторов [9, 19, 20]. Действительно, в наших опытах продемонстрировано, что алкоголизация крыс в период гестации и кормления негативно сказывается на всех моноаминергических системах мозга, но продолжительнее всего на системе ДА.

Список литературы

1. Лебедев А.А., Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Структурные изменения в мезокортиколимбической дофаминергической системе мозга при длительной алкоголизации крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2008. — Т. 146, №12. — С. 698—700.
2. Шабанов П.Д. Психофармакология. — СПб.: Н-Л, 2008. — 384 с.
3. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Экспрессия мРНК кортиколиберина и вазопрессина в гипоталамусе и миндале крыс при введении наркотиков // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2008. — Т. 146, №9. — С. 292—296.
4. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. Угнетение самостимуляции латерального гипоталамуса опиатами и опиоидами, вводимыми в центральное ядро миндалины у крыс // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2010. — Т. 97, №2. — С. 180—188.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Последствия внутриамниотического введения 6-гидроксидофамина беременным крысам, оцененные по поведенческим показателям у взрослого потомства // Психофармакол. и биол. наркол. — 2002. — Т. 2, №1—2. — С. 265—271.
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Стрельцов В.Ф. Гормональные механизмы подкрепления. — СПб.: Н-Л, 2008. — 208 с.

8. Шабанов П.Д., Сапронов Н.С. Психонейроэндокринология. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 984 с.
9. Barbier E., Houchi H., Warnault V., Pierrefiche O., Daoust M., Naassila M. Effects of prenatal and postnatal maternal ethanol on offspring response to alcohol and psychostimulants in Long Evans rats // *Neuroscience*. — 2009. — Vol. 161, №2. — P. 427—440.
10. Carneiro L.M., Diogenes J.P., Vasconcelos S.M., Aragao G.F., Noronha E.C., Gomes P.B., Viana G.S. Behavioral and neurochemical effects on rat offspring after prenatal exposure to ethanol // *Neurotoxicol. Teratol.* — 2005. — Vol. 27, №4. — P. 585—592.
11. Chotro M.G., Arias C. Exposure to low and moderate doses of alcohol on late gestation modifies infantile response to and preference for alcohol in rats // *Ann. Ist. Super. Sanita.* — 2006. — Vol. 42, №1. — P. 22—30.
12. Clarren S.K., Astley S.J., Bowden D.M., Lai H., Milam A.H., Rudeen P.K., Shoemaker W.J. Neuroanatomic and neurochemical abnormalities in nonhuman primate infants exposed to weekly doses of ethanol during gestation // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1990. — Vol. 14, №5. — P. 674—683.
13. Cooper J.D., Rudeen P.K. Alterations in regional catecholamine content and turnover in the male rat brain in response to in utero ethanol exposure // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1988. — Vol. 12, №2. — P. 282—285.
14. Druse M.J., Kuo A., Tajuddin N. Effects of in utero ethanol exposure on the developing serotonergic system // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1991. — Vol. 15, №4. — P. 678—684.
15. Druse M.J., Tajuddin N., Kuo A., Connerty M. Effects of in utero ethanol exposure on the developing dopaminergic system in rats // *J. Neurosci. Res.* 1990. — Vol. 27, №2. — P. 233—240.
16. Furuya H., Aikawa H., Yoshida T., Okazaki I. Effects of ethyl alcohol administration to THA rat dams during their gestation period on learning behavior and on levels of monoamines and metabolites in the brain of pups after birth // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1996. — Vol. 20, №9, Suppl. — 305A—310A.
17. Gillespie R.A., Eriksen J., Hao H.L., Druse M.J. Effects of maternal ethanol consumption and buspirone treatment on dopamine and norepinephrine reuptake sites and D1 receptors in offspring // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1997. — Vol. 21, №3. — P. 452—459.
18. Guerri C., Baziner A., Riley E.P. Foetal alcohol spectrum disorders and alterations in brain and behaviour // *Alcohol Alcoholism*. — 2009. — Vol. 44, №2. — P. 108—114.
19. Koob G.F. Dynamics of neuronal circuits in addiction: reward, anti-reward, and emotional memory // *Pharmacopsychiatry*. — 2009. — Vol. 42. — Suppl. 1. — P. S32—S41.
20. Koob G.F. Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction // *Neuropharmacology*. — 2009. — Vol. 56, Suppl. 1. — P. 18—31.
21. Krasnova I.N., Bychkov E.R., Lioudyno V.I., Zubareva O.E., Dambinova S.A. Intracerebroventricular administration of substance P increases dopamine content in the brain of 6-hydroxydopamine-lesioned rats // *Neuroscience*. — 2000. — Vol. 295, №1, Suppl. — P. 113—114.
22. Chotro M.G., Chotro M.G., Chotro M.G., Rivier C. Role of various neurotransmitters in mediating the long-term endocrine consequences of prenatal alcohol exposure // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2008. — Vol. 1144. — P. 176—188.
23. Rathbun W., Druse M.J. Dopamine, serotonin, and acid metabolites in brain regions from the developing offspring of ethanol-treated rats // *J. Neurochem.* — 1985. — Vol. 44, №1. — P. 57—62.
24. Riley E.P., McGee C.L. Fetal alcohol spectrum disorders: An overview with emphasis on changes in brain and behavior // *Exp. Biol. Med.* — 2005. — Vol. 230. — P. 357—365.

ALCOHOL INTAKE DURING THE PREGNANCY CHANGES ACTIVITY OF DOPAMINE RECEPTORS AND MONOAMINES TURNOVER IN THE BRAIN OF RAT FETUS AND OFFSPRING

SHABANOV P.D.

Doctor of Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, Russia, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6; phone/fax: 007-812-542-4397, 007-921-900-1951, e-mail: pdshabanov@mail.ru

LEBEDEV A.A.

Doctor of Biol. Sci. (Physiology), Professor, Senior Researcher, I.P. Pavlov Dept. of Physiology, Research Institute of Experimental Medicine, NWB RAMS, Russia, St.Petersburg, 197376, Acad. Pavlov street, 12, phone: 007-812-234-2735, e-mail: aalebedev-iem@rambler.ru

BYCHKOV E.R.

PhD (Pathophysiology), Assistant Professor, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, Russia, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6; phone/fax: 007-812-542-4397, e-mail: bychkov@mail.ru

AIRAPETOV M.I.

Post-graduate Fellow, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, Russia, St.Petersburg, Acad. Lebedev street, 6; phone/fax: 007-812-542-4397

The purpose of the paper was the simultaneous study of the main neurotransmitter of monoaminergic system of the brain, their metabolites, activity of catechol-O-methyltransferase (COMT) and the state of different subtypes of dopamine (DA) receptors (D₁, D_{2L}, D_{2S}, D₄ и D₅) in the developing brain of offspring from mothers alcoholized in gestation and feeding periods. Alcoholization of rats during gestation period decreased activity of all monoaminergic systems studied, that performed with reduction of noradrenaline and DA level in alcoholized fetus as well as of mPNA of COMT, an enzyme of catecholamine metabolism, in the structures of the forebrain on 17th day of prenatal development. No significant changes in these indices were observed on 13th day of prenatal period. The compensatory response from the receptor apparatus was registered, that was performed by parallel increase of the contents of both long and short splice variants of D₂ DA receptor. In postnatal period (4—10—17 days), the further decrease of the DA system activity was observed, in particular, reduction of DOPAC level and DOPAC/DA ratio in rat pups, mothers of which intake alcohol in the gestation period with withdrawal it after birth of offspring (10—17th days). There was no any compensatory reaction from the receptor apparatus at these stages. The withdrawal of alcohol in feeding mothers recovered DOPAC level up to normal indices on the 17th day of postnatal development. The serotonin system activity was also reduced in alcoholized pups in the postnatal period and was registered in the early stages (on 4th day of life). In further, the serotonin metabolism indices were recovered. Therefore, the sensitivity of both DA and serotonin systems to exposure of alcohol are different. The serotonin system activity is changing on early stages of development in the most degree (4th day), whereas the inhibition of the DA system activity is registered on the late stages (10th day of life). Nevertheless, all changes in the monoaminergic system activity are recovered up to 17th day of postnatal development.

Key words: ethanol, ontogeny, forebrain, dopamine, noradrenaline, serotonin, metabolism, subtypes of receptors, gestation, postnatal period, alcoholization, rats