

Промени в мозъчните невротрансмитерни рецептори при фетален алкохол синдром

Кристина Хадживанова

Changes of Brain Neurotransmitter Receptors in Fetal Alcohol Syndrome: Maternal alcohol consumption during pregnancy can cause serious birth defects, of which fetal alcohol syndrome (FAS) is the most devastating. Individuals with FAS suffer from changes in brain structure, cognitive impairments, and behavior problems. FAS is currently recognized as the most common known cause of mental retardation, affecting from 1 to 7 per 1000 live-born infants. The effects of maternal alcohol consumption on the brain neurotransmitter receptors in offspring are reviewed.

Key words: *Fetal alcohol syndrome, alcohol, CNS effects, brain, neurotransmitter receptors*

ВЪВЕДЕНИЕ

Въпреки че вредното действие на алкохола върху зародиша е известно още от древността, едва през 70-те години на 20-ти век са описани малформациите на деца, родени от майки-алкохолички, които Jones & Smith означават с термина фетален алкохол синдром (ФАС) [12]. ФАС се характеризира със забавен растеж, аномалии в чертите на лицето, ЦНС, ставите и сърцето. Индивидите с ФАС се отличават с: намалено внимание, затруднения в обучението и паметта, хиперактивност, импулсивност, нарушена социална комуникация. Въздействието на алкохола върху фетуса води и до увреждания, при които характерните за ФАС особености в чертите на лицето липсват, но когнитивните и поведенческите нарушения са налице [30]. Смята се, че ФАС и другите фетално алкохолни заболявания засягат от 1 до 7 деца на 1000 новородени и са една от най-честите причини за умствена недостатъчност. Алкохолът има пряко токсично действие върху развиващия се ембрион, особено върху клетките, от които се развиват зъбнолицевите структури. Характерни за ФАС са микроцефалия и структурни аномалии в мозъчни области като: базалните ганглии, хипокампа, corpus callosum, която вероятно са в основата на невропсихичните нарушения при ФАС [30]. Заедно с това при ФАС и при близките до него състояния настъпват промени в мозъчните невротрансмитерни системи и рецептори.

ПРОМЕНИ В РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА МОЗЪЧНИТЕ НЕВРОТРАНСМИТЕРИ ДОПАМИН, НОРАДРЕНАЛИН И СЕРТОНИН

Началните изследвания върху неврохимичните промени в мозъка на опитни животни с модел на ФАС са насочени към изследване на нивото, синтеза и разхода (turnover) на мозъчните биогенни амини и рецепторите им. В кората на 35-дневни плъхове, получавали пренатално алкохол чрез майките си, се наблюдава намаление на допамина и метаболита хомованилова киселина [25]. Намаление на съдържанието на допамина се открива и в друга мозъчна структура - медиалния базален хипоталамус [2]. При други опити с плъхове, получавали пренатално алкохол, се установяват промени както в стриатума: 40% намаление на допамина (при 19-дневни плъхове), 25% намаление на местата за обратно поемане (re-uptake) на допамина (при 35-дневни плъхове) и 20% намаление на допаминовите D1 рецептори (при 19- и 35-дневни плъхове), така и в кората - 40% намаление на допаминовите D1 места в кората (при 19-дневни плъхове) [5]. Намаление на допаминовите рецептори в стриатума се наблюдава и при плъхове с перинатално прилаган етанол [19]. Съдържанието на допамин и серотонин е понижено в мозъците на фетуси на плъхове, получавали алкохол от 1-вия до 20-ия ден на бременността [20]. Намаление на допаминовите D2 рецептори се установява в дорзалния и вентралния стриатум на плъхове, чиито майки са интубирани с етанол

(3 g/kg тегло) от 8-ия до 20-ия ден на бременността [24]. Въвеждането на етанол (0,5 или 4,0 g/kg тегло) по време на вътреутробното и постнаталното развитие води до намаление на допаминовите рецептори както в хипокампа (D2 рецептори с 32% и на D1 рецептори с 25%), така и в стриатума (D2 рецептори с 30% и на D1 рецептори с 52%) [1]. При пълхове, получавали пренатално и постнатално етанол, нивото на норадrenalина е повишено в хипокампа, докато в хипоталамуса е повишено само при женски, но не и при мъжки пълхове [29]. В хипокампа на пълхове с модел на ФАС броят на бета-адренергичните рецептори е намален [31]. При друг опит с пълхове, получавали ниска доза алкохол (1 g/kg тегло) пре- и постнатално, афинитетът на бета-адренергичните рецептори е увеличен само в хипокампа [10].

Съдържанието на серотонина и метаболита 5-хидрокси-индол-оцетна киселина са понижени в кората, мозъчния ствол и малкия мозък на 19- и 35-дневни пълхове, получавали пренатално алкохол [25]. В мозъчната кора на 19- и 35-дневни пълхове – поколение на майки, получавали алкохол през бременността, се наблюдава както намалено съдържание на серотонин и 5-хидрокси-индол-оцетна киселина, така и намаление на броя на местата за обратно поемане на серотонина и на пресинаптичните 5-HT1 рецептори, докато броят на 5-HT2 рецепторите не се променя [25]. Пренаталният алкохол уврежда 5-HT1A рецепторите във фронталната и париеталната кора и латералния септум на пълхове, като между 19-ия и 35-ия ден след раждането броят на 5-HT1A рецепторите в тези области не нараства както при контролните животни [13]. Освен това при 19-дневни пълхове, получавали етанол пренатално, броят на 5-HT1A рецепторите е увеличен само в *gyrus dentatus* на хипокампа. Третирването на майките с 5-HT1A агониста буспирон предотвратява аномалиите в 5-HT1A рецепторите, предизвикани от пренаталния етанол. При друг опит пълхове, получавали етанол пренатално чрез майките си и постнатално чрез интубация, нивото на серотонина е понижено в хипоталамуса [29]. Експозицията на алкохол по време на феталното развитие води до промени в броя на свързващите места за серотонинови преносители в различни мозъчни области: броят им е увеличен в мозъчната кора, хипокампа, латералното ядро на амигдалата и в дорзалното рафе ядро, а намален – в медиалното ядро на амигдалата, в дорзалното и вентромедиалното ядро на хипоталамуса [32]. Приемането на етанол от бременни пълхове потиска синтеза на серотонин и експресията на триптофан-хидроксилазата в дорзалното рафе ядро на поколението, като ефектът е по-ясно изразен при 5-седмични отколкото при 3-седмични пълхове [14].

ПРОМЕНИ В РЕЦЕПТОРИТЕ ЗА МОЗЪЧНИТЕ НЕВРОТРАНСМИТЕРИ АЦЕТИЛХОЛИН, ГАМК И ГЛУТАМАТ

В мозъчни клетки от фетуси на пълхове, третирани с етанол през бременността, активността на ензима холин-ацетил-трансфераза е по-висока в сравнение с клетки от контролни нетретирани пълхове [23], докато в хипокампа на пълхове с модел на ФАС броят на мускариновите рецептори не се променя [31]. При друго изследване се наблюдава понижение на афинитета на мускариновите ацетилхолинови рецептори само в хипокампа [10]. При опити *in vitro* е установено, че ниски концентрации на етанол (10 - 100 mM) инхибират стимулираната от ацетилхолин (чрез активиране на m3 мускаринови рецептори) пролиферация на астроглиални клетки [3]. Авторите допускат, че потиснатата пролиферация на астроглията е възможна причина за наблюдаваната микроцефалия при ФАС. Вътреутробното и постнаталното приемане на етанол (0,5 или 4,0 g/kg тегло) води до увеличение на мускариновите рецептори в хипокампа с 40% и в стриатума с 42% [1].

При пълхове, получавали алкохол пре- и постнатално, се наблюдава увеличение на съдържанието на γ -амино-маслената киселина (ГАМК) във фронталната кора, олфакторните булби, амигдалата и *colliculus*, но намаление - в

таламуса, понса, хипокампа и малкия мозък [16]. В мозъците на фетуси на плъхове, получавали етанол пренатално от 1-вия до 20-ия ден на бременността, съдържанието на ГАМК също е повишено [20]. В мембрани от мозъчна кора на 14-дневни плъхове, приемали пренатално алкохол, свързането на ³H-диазепам е намалено с 11% [15]. При други опити се наблюдава повишение на броя на бензодиазепиновите рецептори в мозъчната кора на плъхове с ФАС [9]. При по-скорошни изследвания е демонстрирано, че ГАМК_{B1} рецепторите участват във вътреклетъчните ефекти на етанола по време на вътреутробното развитие [17], а под действие на етанола в мозъка на фетус на плъх се наблюдава намаление на иРНК за ГАМК_{B1} рецепторите, като ефектът е по-значителен в кората и по-слабо изразен в средния мозък [18].

В последно време голяма част от изследванията върху опитни животни с модел на ФАС са насочени към ролята на глутамата и глутаматните рецептори. При плъхове, чиито майки са получавали етанол по време на бременността, йонотропните N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматни рецептори са намалени (19 - 29%) в областта на *gyrus dentatus*, CA1 полето и субикулума на дорзалния хипокамп, но не и в области като: вентралния хипокамп, постериорната кора, латералната енторинална кора и малкия мозък [26]. Глутаматните NMDA рецептори са особено чувствителни към увреждания през последната трета от вътреутробното развитие, тъй като при плъхове, чиито майки получават етанол само през третата част на вътреутробното развитие, е налице същото намаление на глутаматните рецептори както при приемане на етанол през цялата бременност [27]. Особено значителни са промените в глутаматните рецептори в хипокампа – мозъчна област, играеща важна роля в процесите на обучението. В хипокампа на плъхове с пренатална експозиция на етанол броят на глутаматните NMDA рецептори е намален, докато броят на йонотропните куискалатни и каинатни глутаматни рецептори не е променен [21]. В хипокампа на мишки с експериментален модел на ФАС се наблюдава променена експресия на субединиците на глутаматните NMDA рецептори, което е вероятна причина за нарушените когнитивните функции при ФАС [28]. Други автори предполагат, че повишената експресия на NR2A субединиците на глутаматните NMDA рецептори в хипокампа на 10-дневни плъхове на майки, получавали алкохол през бременността и лактацията, е в резултат на прекъсването на алкохола [22]. Експозицията на етанол по време на вътреутробното развитие намалява с 36% броя на глутаматните mGluR5 рецептори в *gyrus dentatus* на поколението – вероятно поради увреждане на сглобяването и транспорта на тези рецептори [6, 11]. Като следствие, функционалната недостатъчност на NMDA рецепторите повлиява продължителната потенциация (*long-term potentiation*) в хипокампа, която е основен молекулен механизъм при процесите на обучение и памет.

МЕХАНИЗЪМ НА НЕВРОТЕРАТОГЕННОТО ДЕЙСТВИЕ НА ЕТАНОЛА

В основата на ФАС и сходните с него заболявания е тератогенният ефект на алкохола. Алкохолът лесно преминава през плацентата, забавя растежа на фетуса и на клетките, като инхибира транспорта на глюкоза, витамин В₆ и аминокиселини през плацентата и потиска синтеза на ДНК и белтъците [12, 30]. По-ранни хипотези предполагат, че тератогенното действие на пренаталния алкохол е резултат от повишени концентрации на ретинола в мозъка на зародиша [8]. Според други етанолът взаимодейства с важни регулатори на зародишното развитие като клетъчния адхезионен фактор L1, ензимите алкохол-дехидрогеназа и каталаза [7]. В последно време преобладават данните и становището, че в действието на етанола участват лиганд-контролирани йонни канали като ГАМК_A и глутаматните NMDA рецептори [4]. Мозъкът е най-чувствителен по време на синаптогенезата, която при гризачите протича постнатално, но при хората продължава от шестия месец от

вътреутробното развитие до няколко години след раждането. Дори кратка експозиция на зародиша на етанол води до активиране на невроналната апоптоза (клетъчна смърт), до загуба на милиони неврони, намаление на мозъчната маса и на мозъчната кора [4]. Активирането на невроналната апоптоза е резултат от потискане на глутаматните NMDA рецептори или активиране на ГАМК_A рецепторите под действие на алкохола. Фармакологични средства като бензодиазепини, барбитурати, антиконвулсанти, анестетици, които антагонизират NMDA рецепторите или активират ГАМК_A рецепторите, също увреждат развиващата се нервна система на зародиша и предизвикват ефекти, подобни на ФАС [4].

В заключение може да се обобщи, че пренаталният алкохол води до трайни промени в мозъчните невротрансмитерни системи на поколението. Най-често авторите свързват промените в допаминергичната невротрансмисия с характерната за ФАС хиперактивност, а измененията в холинергичната и глутаматната невротрансмисия с когнитивните нарушения, характерни за индивидите с ФАС. Установените неврохимични изменения са основа за разработването на средства за корекция на когнитивния дефицит при ФАС.

ЛИТЕРАТУРА

- [1]. Carneiro, L.M., J.P. Diógenes, S.M. Vasconcelos, G.F. Aragão, E.C. Noronha, P.B. Gomes, Viana, G.S. (2005). Behavioral and neurochemical effects on rat offspring after prenatal exposure to ethanol. *GS Neurotoxicol Teratol* 27, 585 - 592.
- [2]. Cooper, J.D. and P.K. Rudeen (1988). Alterations in regional catecholamine content and turnover in the male rat brain in response to in utero ethanol exposure. *Alcohol Clin Exp Res* 12, 282 - 285.
- [3]. [Costa, L.G.](#) and M. [Guizzetti](#) (2002). Inhibition of muscarinic receptor-induced proliferation of astroglial cells by ethanol: mechanisms and implications for the fetal alcohol syndrome. [Neurotoxicology](#) 23, 685 - 691.
- [4]. Davies, M. (2003). The role of GABAA receptors in mediating the effects of alcohol in the central nervous system. [J Psychiatry Neurosci](#) 28, 263 - 274.
- [5]. Druse, M.J., N. Tajuddin, A. Kuo, M. Connerty (1990). Effects of in utero ethanol exposure on the developing dopaminergic system in rats. *J Neurosci Res* 27, 233 - 240.
- [6]. Galindo, R., S. Frausto, C. Wolff, K.K. Caldwell, N.I. Perrone-Bizzozero, D.D. Savage (2004). Prenatal ethanol exposure reduces mGluR5 receptor number and function in the dentate gyrus of adult offspring. *Alcohol Clin Exp Res* 28, 1587 - 1597.
- [7]. Goodlett, C.R., K.H. Horn, Z.C. Zhou (2005). Alcohol teratogenesis: mechanisms of damage and strategies for intervention. *Exp Biol Med (Maywood)* 230, 394 - 406.
- [8]. Grummer, M. A., R.D. Zachman (1995). Prenatal ethanol consumption alters the expression of cellular retinol binding protein and retinoic acid receptor mRNA in fetal rat embryo and brain. *Alcohol Clin Exp Res* 19, 1376 - 1281.
- [9]. Hadjiivanova, K., V.D. Petkov, V.V. Petkov (1990). Changes in the benzodiazepine receptors in rats exposed prenatally and during lactation to ethanol action. *Compt rend Acad bulg Sci* 43, 93 - 96.
- [10]. Hadjiivanova, K., V.D. Petkov, L. Alova, V.V. Petkov, Y. Vaglenova (1991). Changes in brain muscarinic and beta-adrenoreceptors of the offspring of ethanol-consuming mothers (experiments on rats). *Acta Physiol Pharmacol Bulg* 17, 91 - 98.
- [11]. Hughes, P.D., W.R. Wilson, S.W. Leslie (2001). Effect of gestational ethanol exposure on the NMDA receptor complex in rat forebrain: from gene transcription to cell surface. *Brain Res Dev Brain Res* 129, 135 - 145.
- [12]. Jones, K.L. and D.W. Smith (1973). Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet* 2, 999 - 1001.

- [13]. Kim, J.A., R.A. Gillespie, M.J. Druse (1997). Effects of maternal ethanol consumption and buspirone treatment on 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in offspring. *Alcohol Clin Exp Res* 21, 1169 - 1178.
- [14]. Kim, E.K., M.H. Lee, H. Kim, Y.J. Sim, M.S. Shin, S.J. Lee, H.Y. Yang, H.K. Chang, T.H. Lee, M.H. Jang, M.C. Shin, H.H. Lee, C.J. Kim (2005). Maternal ethanol administration inhibits 5-hydroxytryptamine synthesis and tryptophan hydroxylase expression in the dorsal raphe of rat offspring. *Brain Dev* 27, 472 - 476.
- [15]. Kruglikov, R.I., V.V. Zhulin (1990). The characteristics of higher nervous activity and of the brain benzodiazepine system in rats subjected to ethanol exposure in the prenatal period. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im I P Pavlova* 40, 481 - 489.
- [16]. Ledig, M., L. Ciesielski, S. Simler, J.G. Lorentz, P. Mandel (1988). Effect of pre- and postnatal alcohol consumption on GABA levels of various brain regions in the rat offspring. *Alcohol Alcohol* 23, 63 - 67.
- [17]. Lee, H.Y., S.P. Li, M.S. Park, Y.H. Bahk, B.C. Chung, M.O. Kim (2007). Ethanol's effect on intracellular signal pathways in prenatal rat cortical neurons is GABAB1 dependent. *Synapse* 61, 622 - 628.
- [18]. Li, S.P., J.H. Kim, M.S. Park, J.Y. Bahk, B.C. Chung, M.O. Kim (2005). Ethanol modulates the expression of GABA(B) receptor mRNAs in the prenatal rat brain in an age and area dependent manner. *Neuroscience* 134, 857 - 866.
- [19]. Lucchi, L., V. Covelli, V.V. Petkov, P.F. Spano, M. Trabucchi (1983). Effects of ethanol, given during pregnancy, on the offspring dopaminergic system. *Pharmacol Biochem Behav* 19, 567 - 570.
- [20]. Maier, S.E., W.J. Chen, J.R. West (1996). Prenatal binge-like alcohol exposure alters neurochemical profiles in fetal rat brain. *Pharmacol Biochem Behav* 55, 521 - 529.
- [21]. Martin, D., D.D. Savage, H.S. Swartzwelder (1992). Effects of prenatal ethanol exposure on hippocampal ionotropic-quisqualate and kainate receptors. *Alcohol Clin Exp Res* 16, 816 - 821.
- [22]. Nixon, K., P.D. Hughes, A. Amsel, S.W. Leslie (2004). NMDA receptor subunit expression after combined prenatal and postnatal exposure to ethanol. *Alcohol Clin Exp Res* 28, 105 - 112.
- [23]. Okonmah, A.D., J.W. Brown, L.M. Fishman, A. Carballeira, K.F. Soliman (1989). Influence of ethanol on fetal brain cholinergic enzyme activities. *Pharmacology* 39, 367 - 372.
- [24]. Randall, S. and J.H. Hannigan (1999). In utero alcohol and postnatal methylphenidate: locomotion and dopamine receptors. *Neurotoxicol Teratol* 21, 587 - 593.
- [25]. Rathbun, W. and M.J. Druse (1985). Dopamine, serotonin, and acid metabolites in brain regions from the developing offspring of ethanol-treated rats. *J Neurochem* 44, 57 - 62.
- [26]. Savage, D.D., C.Y. Montano, M.A. Otero, L.L. Paxton (1991). Prenatal ethanol exposure decreases hippocampal NMDA-sensitive [³H]-glutamate binding site density in 45-day-old rats. *Alcohol* 8, 193 - 201.
- [27]. Savage, D.D., S.A. Queen, C.F. Sanchez, L.L. Paxton, J.C. Mahoney, C.R. Goodlett, J.R. West (1992). Prenatal ethanol exposure during the last third of gestation in rat reduces hippocampal NMDA agonist binding site density in 45-day-old offspring. *Alcohol* 9, 37 - 41.
- [28]. Toso, L., S.H. Poggi, D. Abebe, R. Roberson, V. Dunlap, J. Park, C.Y. Spong (2005). N-methyl-D-aspartate subunit expression during mouse development altered by in utero alcohol exposure. *Am J Obstet Gynecol* 193, 1534 - 1539.
- [29]. Tran, T.D. and S.J. Kelly (1999). Alterations in hippocampal and hypothalamic monoaminergic neurotransmitter systems after alcohol exposure during all three trimester equivalents in adult rats. *J Neural Transm* 106, 773 - 786.
- [30]. Wattendorf, D.J. and M. Muenke (2005). Fetal alcohol spectrum disorders. *Am Fam Phys* 72, 279 - 282.

[31]. Wigal, S.B., A. Amsel, R.E. Wilcox (1990). Fetal ethanol exposure diminishes hippocampal beta-adrenergic receptor density while sparing muscarinic receptors during development. *Brain Res Dev Brain Res* 55, 161 - 169.

[32]. Zafar, H., S.G. Shelat, E. Redei, S. Tejani-Butt (2000). Fetal alcohol exposure alters serotonin transporter sites in rat brain. *Brain Res* 856, 184 - 192.

За контакти:

Доцент д-р Кристина Хаджииванова, доцент по биохимия в Лесотехнически Университет, Факултет по екология и опазване на околната среда; Катедра по патология на растенията и химия, бул. Климент Охридски 10, 1756 София, България

Докладът е рецензиран.