

ПРЕНАТАЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ НА РАЗВИТИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

А.У. Кязимова, Э.А. Шадлинский, К.М. Ягубов, С.М. Бабаева
Азербайджанский медицинский университет,
1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова, д. 23

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кязимова Афак Улдускызы, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета. Тел: +7 (9450) 2152208. E-mail: Lordman74@mail.ru.

Шадлинский Элшан Азероглы, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета. Тел.: +994503318702. E-mail: Lordman74@mail.ru

Ягубов Камандар Мусаоглы, кандидат биологических наук, доцент кафедры фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета. Тел.: +994 516674320. E-mail: Lordman74@mail.ru

Бабаева Светлана Мамедкызы, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета. Тел.: +994 503617000. E-mail: Lordman74@mail.ru

Пrenатальное воздействие лекарственных средств на развитие мозга имеет важное значение; оно определяется по периодам беременности. Нейротрансмиттеры серьезно влияют на развитие нейронов, а также выполняют многочисленные мозговые функции. Дофамин регулирует клеточный цикл и дендритный рост, серотонин индуцирует клеточную пролиферацию и реакцию растущих аксонов, гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) активирует миграцию развивающихся нейронов, глутамат регулирует выживаемость предшественника олигодендроцитов. Серьезные дефекты в развитии мозга плода могут вызывать никотин и алкоголь. Тяжелый фенотип развивается у детей, подвергшихся воздействию кокаина в утробе матери. Потомство, подвергающееся воздействию метамфетамина или амфетамина, демонстрирует повышенный стресс, снижение успеваемости в школе, нарушения движения и низкий вес при рождении. Соматические заболевания, высокий стресс, недоедание и фармакологически некорректированные психические расстройства матери могут повысить риск инвалидности у детей. Сложности коррекции вышеуказанных проблем и выбор более безвредных препаратов во время беременности остаются весьма актуальными.

Ключевые слова: беременность, плод, лекарство, мозг, центральная нервная система.

Для цитирования: Кязимова А.У., Шадлинский Э.А., Ягубов К.М., Бабаева С.М. Пренатальное воздействие лекарственных веществ на развитие центральной нервной системы плода. Фармация, 2018; 67 (3): 26–29. DOI: 10.29296/25419218-2018-03-05.

Последствия пренатального воздействия лекарственных средств (ЛС) на развитие мозга сложны и определяются по периодам беременности, дозам препарата и путям их воздействия. Эти эффекты трудно оценить в клинических когортных анализах из-за множественных воздействий и трудностей при документировании моделей использования. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период беременности женщина в среднем принимает 5 фармакологических препаратов. Вследствие многосторонности фармакотерапии во время беременности трудно выявить препарат, который вызвал порок развития у плода [1–3].

Нейротрансмиттеры выполняют важную роль в координации развития нейронов и осуществлении многочисленных мозговых функций. Нейро-

тропные препараты, действующие транспортеры и другие компоненты нейротрансмиссии воздействуют во время пренатальных стадий развития мозга, хотя их функции экспрессии иногда сильно отличаются от их более типичных ролей поздней постнатальной жизни потомства [4]. На клинических когортах и на животных моделях изучалось пренатальное воздействие препарата в развивающемся мозге на мозговую структуру, а также на химическую структуру нейротрансмиттеров и нейроповеденческую функцию [5].

Современные методы *in vitro* и генетическая инженерия способствовали установлению соединений, которые идентифицируют нейротрансмиттеры в процессах нейроразвития. Так, дофамин регулирует клеточный цикл и дендритный

рост, серотонин индуцирует клеточную пролиферацию и реакцию растущих аксонов, ГАМК активирует миграцию развивающихся нейронов, глутамат регулирует выживаемость предшественника олигодендроцитов [6–9].

Амфетамин и метамфетамин являются психостимуляторами, которые нацелены на моноаминергическую систему. Оба эти препарата блокируют обратный захват моноаминов и деградацию этих нейротрансмиттеров [10]. Потомство, подвергшееся в период пренатального развития воздействию метамфетамина или амфетамина, демонстрирует снижение возбуждения, повышенный стресс, ухудшение успеваемости в школе, нарушения движения и низкий вес при рождении [11].

На экспериментальных моделях животных определяли специфические нейроразвивающие последствия пренатального воздействия амфетамина и метамфетамина. Так, нейрокогнитивное тестирование показало, что у этих детей нарушается долгосрочная пространственная и вербальная память, а также визуальная двигательная активность [12]. По нейровизуализации определили, что объем стриатума, гиппокампа и количество дофаминовых D_2 -рецепторов уменьшается [13]. Крысы, подвергшиеся воздействию метамфетамина, при рождении имели низкий вес и дефицит в развитии визуальной системы, нарушения двигательных функций, дефициты в специфических функциях обучения и увеличение рефлекса испуга [14]. Нарушения сенсорно-двигательных функций передаются даже последующему поколению [15, 16]. Таким образом, можно сделать вывод, что пренатальное воздействие амфетамина или метамфетамина впоследствии приводит к нарушениям в поведении, обусловленным сложными клеточно-молекулярными корнями.

Кокаин также является психостимулятором и предотвращает обратный захват внеклеточных моноаминов в пресинаптической клетке, что объясняет избыточное накопление нейротрансмиттеров в синаптической щели, которые связываются с моноаминергическими, предпочтительно дофаминергическими, рецепторами. В результате происходит стимуляция дофаминовых рецепторов. Дофаминовая система развивается на ранней стадии беременности у всех видов позвоночных. Поэтому она чувствительна к экзогенным факторам. У детей, подвергшихся воздействию кокаина в утробе матери, развивается очень тяжелый фенотип [17]. У них в позднем постнатальном периоде развития обнаруживаются разрушения эмоциональной

сферы и когнитивных функций. Такие дети более склонны к асоциальному поведению. У них чаще развивается синдром внезапной детской смерти (СВДС). Для описания детей, пренатально подвергшихся воздействию кокаина, был введен термин «крек-младенец». На экспериментальных моделях животных было обнаружено, что пренатальное воздействие кокаина приводит к клеточным и молекулярным изменениям, что впоследствии выражается в виде постоянных поведенческих расстройств [5]. На внутривенной модели пренатального воздействия кокаина у кроликов были показаны специфические изменения в содержании ГАМК в коре мозга, морфологические изменения в пирамидальных клетках, уменьшающих связи дофаминергического рецептора $D1$ с родственным ему G-белком, тип G_s [18]. II триместр беременности может быть особенно уязвимым периодом для плода. Полученные данные соответствуют результатам клинического исследования детей, подвергавшихся пренатальному воздействию кокаина [19].

Никотин, связываясь с N-ацетилхолиновыми рецепторами (n AChRs), активирует их и через лиганд-ионные каналы широко экспрессируется в нервной системе плода. Проведенные исследования доказали: постоянное курение и воздействие вторичного дыма могут быть тератогенными, что сказывается на снижении веса при рождении. Также возможно увеличение риска преждевременных родов и отклонений развития плода, которые могут способствовать поведенческим нарушениям [20]. У потомства, подвергавшегося воздействию никотина, отмечается дефицит внимания, гиперактивность, асоциальность и нарушение зрения [21]. Экспериментальные исследования на животных убедительно доказали, что никотин отрицательно воздействует на нервную систему плода [22]. Также отмечено, что никотин оказывает сильное нейроповеденческое действие, включая изменение двигательной активности, тревогу и нарушения познавательной активности у потомков. Пренатальное воздействие никотина нарушает когнитивные функции как у животных, так и у детей [23]. Никотин ингибирует ароматизирующий фермент, участвующий в синтезе эстрогенов в плаценте, который может влиять на сексуальную дифференциацию мужчин [24].

Алкоголь пересекает плацентарный барьер на всех периодах беременности и может сильно воздействовать на многочисленные клеточные процессы. В экспериментах на животных, подвергавшихся пренатальному воздействию этилового спирта, было подтверждено увеличение числа слу-

чаев врожденных дефектов и неврологической дисфункции [25]. Этиловый спирт – фармакологический депрессант, угнетающий центральную нервную систему (ЦНС), блокирующий активность ионотропного рецептора глутамата, селективно связывающего N-метил-D-аспартат (NMDA) и увеличивающий ГАМК-ергическую активность. В результате этого снижается кортикальная и субкортикальная активность [26]. Клинически доказаны негативные нейродеструктивные последствия пренатального воздействия алкоголя на плод. Они включают синдром фетального алкоголя, который характеризуется дефицитом роста, черепно-лицевой аномалией и повреждением ЦНС. Пренатальное воздействие алкоголя может вызвать интеллектуальные нарушения вплоть до инвалидности, неспособность к обучению, дефицит внимания и нарушения развития моторики – гиперактивность [27]. Воздействие алкоголя во всех периодах гестации обуславливает большую вероятность развития тератогенных эффектов [25]. Имеются данные, что на фоне алкоголя уменьшается объем и размер нейронов спинного и головного мозга, двигательных нейронов, повреждение гиппокампа, ускоряется гибель нейронов и снижается миелинизация нервных волокон. Алкоголь действует непосредственно на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось плода и матери. Модуляция этой оси во время развития может изменять ее реакцию к более поздним стрессорам, что в последствии проявляется в поведенческих, когнитивных и клеточных изменениях в постнатальном периоде развития [27].

Серьезный научный интерес вызывают сердечные аномалии у детей, которые подвергались внутриутробному воздействию антидепрессантов [25]. Экспериментальные исследования на животных доказали связь серотонина с развитием мозга и периферических органов. Серотониновые рецепторы экспрессируются в мозге в начале пренатального развития и участвуют в модифицировании дендритной и аксональной дифференцировке [7, 28]. Вследствие ранних постнатальных нарушений передачи серотонина у крыс возможно усиление тревожного поведения и снижение способности к обучению. Несмотря на убедительность полученных экспериментальных данных на животных, некоторые клинические исследования не свидетельствуют о повышенном риске врожденных дефектов [16, 17, 21, 29].

У детей, подвергшихся воздействию адреностимуляторов в поздний период беременности, могут чаще наблюдаться нарушения способности к обучению и нейропсихиатрические расстройства [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экспериментальные и клинические исследования однозначно показывают, что употребление лекарственных препаратов во время беременности можно рассматривать как риск для здорового развития плода. Соматические заболевания, высокий стресс, недоедание и фармакологически некорректируемые психические расстройства матери могут повысить риск инвалидности у потомства. Для беременных женщин, которые злоупотребляют наркотиками до зачатия, отмена этих препаратов после зачатия не предотвращает риск развития плода. Фармакотерапия беременных с психическими и неврологическими расстройствами может отрицательно сказаться на развитии мозга плода и впоследствии стать причиной поведенческих расстройств. Однако отказ от фармакотерапии может привести к высокому риску как для матери, так и для плода. Сложности взаимосвязи матери и плода, коррекция вышеуказанных проблем и выбор более безвредных препаратов во время беременности остаются актуальными.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зайцева О.Е. Применение кофеина в период беременности и перинатальные риски. Молодой ученый, 2013; 4: 649–55. [Zaitseva O.E. Application of caffeine during pregnancy and perinatal risks. Molodoy ucheny, 2013; 4: 649–55 (in Russian)].
2. Доклад ВОЗ о состоянии здравоохранения в Европе: «Курс на благополучие». ВОЗ, 2012; 2: 32. [WHO report on the state of health in Europe: «A course for well-being». WHO, 2012; 2: 32 (in Russian)].
3. Шер С.А. Тератогенное воздействие лекарственных средств на организм будущего ребенка на этапе внутриутробного развития. Педиатрическая фармакология, 2011; 6 (8): 57–9. [Cher C.A. Teratogenic effects of medicines on the future child's organism at the stage of intrauterine development. *Pediatricheskaya farmakologiya*, 2011; 6 (8): 57–9 (in Russian)].
4. Goldman-Rakic P., Lidow M., Gallager D. Overlap of dopaminergic, adrenergic, and serotonergic receptors and complementarity of their subtypes in primate prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 1990; 10: 2125–38.
5. Salzwedel A., Grewen K., Vachet C. et al. Prenatal drug exposure affects neonatal brain functional connectivity. *J. Neurosci.*, 2015; 35(14): 5860–9.
6. Reisoli E., De Lucchini S., Nardi I. Serotonin 2B receptor signaling is required for craniofacial morphogenesis and jaw joint formation in *Xenopus*. *Development*, 2010; 137(17): 2927–37.
7. Bonnin A., Torii M., Wang L. et al. Serotonin modulates the response of embryonic thalamocortical axons to netrin-1. *Nat Neurosci.*, 2007; 10: 588–97.
8. Hachem L., Mothe A., Tator C. Glutamate Increases In Vitro Survival and Proliferation and Attenuates Oxidative Stress-Induced Cell Death in Adult Spinal Cord-Derived Neural Stem/Progenitor Cells via Non-NMDA Ionotropic Glutamate Receptors. *Stem Cells and Development*, 2016; 25 (16): 1223–33.
9. Song Z., Yu S., Mohamad O. Optogenetic stimulation of glutamatergic neuronal activity in the striatum enhances neurogenesis in the subventricular zone of normal and stroke mice. *Neurobiol. Dis.*, 2017; 98: 9–24.

10. Jablonski S., Graham D., Vorhees C. Effects of Neonatal Methamphetamine and Stress on Brain Monoamines and Corticosterone in Prewaning Rats. *Neurotox Res.*, 2017; 31(2): 269–82.
11. Smith L. Prenatal methamphetamine use and neonatal neurobehavioral outcome. *Neurotoxicol Teratol.*, 2008; 30: 20–8.
12. Rwedi-Bettschen D., Platt D. Detrimental effects of self-administered methamphetamine during pregnancy on offspring development in the rat. *Drug Alcohol Depend.*, 2017; 1: 171–7.
13. Chang L., Alicata D., Ernst T. et al. Structural and metabolic brain changes in the striatum associated with methamphetamine abuse. *Addiction.*, 2007; 101: 16–32.
14. Melo P., Moreno V., Vazquez S. et al. Myelination changes in the rat optic nerve after prenatal exposure to methamphetamine. *Brain Res.*, 2006; 1106: 21–9.
15. Eze N., Smith L., La Gasse L. School-Aged Outcomes following Prenatal Methamphetamine Exposure: 7.5-Year Follow-Up from the Infant Development, Environment, and Lifestyle Study. *J. Pediatr.*, 2016; 170: 34–8.
16. Smith L., Diaz S., La Gasse L. Developmental and behavioral consequences of prenatal methamphetamine exposure: A review of the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) study. *Neurotoxicol Teratol.*, 2015; 51: 35–44.
17. Ren J., Malanga C., Tabit E. Neuropathological consequences of prenatal cocaine exposure in the mouse. *Int. J. Dev. Neurosci.*, 2004; 22: 309–20.
18. Friedman E., Yadin E., Wang H. Effect of prenatal cocaine on dopamine receptor-G protein coupling in mesocortical regions of the rabbit brain. *Neuroscience*, 1996; 70: 739–47.
19. Grewen K., Burchinal M., Vachet C. et al. Prenatal cocaine effects on brain structure in early infancy. *Neuroimage.*, 2014; 101:114–23.
20. Hollins K. Consequences of antenatal mental health problems for child health and development. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 2007; 19: 568–72.
21. Tiesler C., Heinrich J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *Eur. Child. Adolesc. Psychiatry.*, 2014; 23(10): 913–29.
22. Paz R., Barsness B., Martenson T. et al. Behavioral teratogenicity induced by nonforced maternal nicotine consumption. *Neuropsychopharmacology*, 2007; 32: 693–9.
23. Liang K. Neonatal nicotine exposure impairs nicotinic enhancement of central auditory processing and auditory learning in adult rats. *Eur. J. Neurosci.*, 2006; 24: 857–66.
24. Fried P., James D., Watkinson B. Growth and pubertal milestones during adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol.*, 2001; 23: 431–6.
25. Snow M., Keiver K. Prenatal ethanol exposure disrupts the histological stages of fetal bone development. *Bone.*, 2007; 41: 181–7.
26. Nakamichi N. Functional glutamate signaling in neural progenitor cells. *Yakugaku Zasshi.*, 2011; 131(9): 1311–6.
27. Kim P., Choi C., Park J. Chronic exposure to ethanol of male mice before mating produces attention deficit hyperactivity disorder-like phenotype along with epigenetic dysregulation of dopamine transporter expression in mouse offspring. *J. Neurosci. Res.*, 2014; 92(5): 658–70.
28. Teissier A., Soiza-Reilly M., Gaspar P. Refining the Role of 5-HT in Postnatal Development of Brain Circuits. *Front. Cell. Neurosci.*, 2017; 11: 139.
29. Maschi S. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. *Bjog.*, 2008; 115: 283–9.
30. Zerrate M. Neuroinflammation and behavioral abnormalities after neonatal terbutaline treatment in rats: implications for autism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007; 322: 16–22.

Поступила 22 января 2018 г.

RENATAL EFFECTS OF DRUGS ON THE DEVELOPMENT OF THE FETAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM

A.U. Kyazimova

E. A. Shadlinsky,

K. M. Yagubov,

S.M. Babaeva

Azerbaijan Medical University; 23, Bakikhanov St., Baku 1022, Azerbaijan

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Kyazimova Afak Ulduskyzy – Candidate of Medical Sciences, assistant of the Department of pharmacology of the Azerbaijan Medical University. Tel.: +7 (9450) 2152208. E-mail: Lordman74@mail.ru

Shadlinsky Elshan Azerogly, candidate of biological sciences, associate professor of the Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University. Tel.: +994503318702. E-mail: Lordman74@mail.ru

Yagubov Kamandar Musaogly, candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University. Tel.: +994 506674320. E-mail: Lordman74@mail.ru

Babaeva Svetlana Mamedkyzy, candidate of Biological Sciences, head teacher of the Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University. Tel.: +994 503617000. E-mail: Lordman74@mail.ru

SUMMARY

The prenatal effects of drugs on brain development are of great importance; drug exposure is determined by the periods of pregnancy. Neurotransmitters seriously affect the development of neurons and perform numerous brain functions. Dopamine regulates cell cycle and dendritic growth; serotonin induces cell proliferation and the response of growing axons; gamma-aminobutyric acid activates the migration of developing neurons; glutamate regulates the survival of oligodendrocyte precursor. Nicotine and alcohol can cause serious fetal brain abnormalities. Children exposed to cocaine in utero develop a severe phenotype. The offspring exposed to methamphetamine or amphetamine show increased stress, lower scholastic achievement levels, movement disorders, and low birth weight. Maternal somatic diseases, high stress, malnutrition, and pharmacologically non-correctable mental disorders can increase the risk of disability in children. Difficulties in correcting the above problems and the choice of safer drugs during pregnancy remain a very urgent problem of medicine.

Key words: pregnancy, fetus, medication, brain, central nervous system.

For citation: Kyazimova A.U., Shadlinsky E.A., Yagubov K.M., Babaeva S.M. Prenatal effects of drugs on the development of the fetal central nervous system. *Farmatsiya*, 2018; 67 (3): 26–29. DOI: 10.29296/25419218-2018-03-05