

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 616.89-008.441.13:618.33

Поступила в редакцию 17.07.2017

Received 17.07.2017

С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ ГИППОКАМПА ПРИ АНТЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ

Аннотация. В обзоре обобщены данные литературы о морфофункциональных нарушениях гиппокампа, возникающих под воздействием антенатальной алкоголизации. Гиппокамп находится в глубине больших полушарий головного мозга, входит в состав височной доли и относится к обонятельному мозгу. Он состоит из плотно упакованных в ленточную структуру клеток, которые расположены вдоль медиальных стенок нижних рогов боковых желудочков мозга. Одна из классификаций относит гиппокамп вместе с обонятельной корой к древней коре (архикортекс), а другая – к старой (палеокортекс). Пренатальная алкоголизация приводит к развитию ряда специфических нарушений в организме плода, объединяемых в понятие «фетальный алкогольный синдром» (ФАС), входящий в «спектр нарушений плода, вызванных алкоголем» (fetal alcohol spectrum disorders, FASD). Гиппокамп является одной из областей мозга, наиболее уязвимых к воздействию этанола. В литературе имеются многочисленные сведения о разнообразных морфологических нарушениях в гиппокампе людей и животных, перенесших антенатальное воздействие алкоголя: от анатомических до субклеточных и молекулярных. Эти нарушения могут лежать в основе аномалий развития мозга, неврологических, поведенческих и психических расстройств, наблюдаемых при воздействии алкоголя на плод.

Ключевые слова: антенатальная алкоголизация, гиппокамп

Для цитирования: Зиматкин, С. М. Морфофункциональные нарушения гиппокампа при антенатальной алкоголизации / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. мед. навук. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 119–125.

S. M. Zimatkin, E. I. Bon

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

MORPHOFUNCTIONAL DISORDERS IN THE HIPPOCAMPUS AT ANTENATAL ALCOHOLIZATION

Abstract. The review summarizes the literature data on hippocampus morphofunctional disorders that which arise under the action of antenatal alcoholization. The hippocampus is located deep in the cerebral hemispheres, is part of the temporal lobe, belongs to the olfactory brain and consists of tightly packed cells in the ribbon structure that extend along the medial walls of the lower horns of the lateral ventricles of the brain in the anteroposterior direction. One of the classifications refers the hippocampus along with the olfactory cortex to the ancient cortex (archicortex), and the other – to the old (paleocortex). Prenatal alcoholization leads to the fact that a number of specific disorders develop in the fetus. They are integrated into the concept of the fetal alcohol syndrome (FAS) entering the “fetal alcohol spectrum disorders” (FASD). The hippocampus is one of the regions of the brain most vulnerable to the ethanol effects. The literature contains numerous data on various morphological disorders in the hippocampus of people and animals who have suffered from the antenatal alcoholization: from anatomical to subcellular and molecular. They can underlie brain abnormalities, neurological, behavioral and psychiatric disorders observed when the fetus is exposed to alcohol.

Keywords: antenatal alcoholization, hippocampus

For citation: Zimatkin S. M., Bon E. I. Morphofunctional disorders in the hippocampus at antenatal alcoholization. *Vesti Natsyunal'nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2018, vol. 15, no. 1, pp. 119–125 (in Russian).

Гиппокамп находится в глубине больших полушарий головного мозга, входит в состав височной доли и относится к обонятельному мозгу. Одна из классификаций относит гиппокамп вместе с обонятельной корой к древней коре (архикортекс), а другая – к старой (палеокортекс) [1]. Гиппокамп является одной из областей мозга, наиболее уязвимых к воздействию этанола. В литературе имеются многочисленные сведения о разнообразных морфологических нарушениях в гиппокампе людей и животных, перенесших антенатальное воздействие алкоголя: от анатомических до субклеточных и молекулярных. Пагубные последствия пренатального

воздействия алкоголя на развивающийся гиппокамп включают также когнитивные и поведенческие дефекты [2–7].

Структурно-магнитно-резонансная томография выявила у детей с FASD в возрасте от 9 до 15 лет снижение размеров гиппокампа. При этом наблюдалась корреляция между выявленной аномалией и дефицитом когнитивных функций (обучения и памяти). Кроме того, снижение (по сравнению с контрольной группой) размеров гиппокампа не нивелировалось с возрастом, что указывает на необратимость нарушений, вызванных пренатальной алкоголизацией [8].

Нейроны поля СА3 гиппокампа генерируют возбуждающие импульсы (так называемые волны SPW). Пренатальное воздействие этанола приводит к увеличению амплитуды SPW-волн. Оценка активности пирамидных нейронов СА3, генерирующих SPW-волны, выявила повышение активности клеток, что сопровождалось дисбалансом возбуждающей/тормозящей синаптической активности с преобладанием процессов гипервозбудимости нейронов [9].

Морфологические нарушения. Для изучения влияния антенатального воздействия этанола на нейрогенез гиппокампа крыс разделили на две группы. Животные 1-й группы получали 20 %-ный раствор сахарозы, а животные 2-й – 15 %-ный раствор этанола в течение беременности. Забор материала осуществляли на 3-и, 7, 15, 21, 30-е сутки после рождения. На срезах мозга, окрашенных крезильовым фиолетовым, определяли число нейронов полей СА1, СА2 и СА3 гиппокампа и подсчитывали пролиферативную активность клеток. Наблюдалось снижение количества нейронов в поле зрения во все сроки исследования, а также снижение их пролиферативной активности на 3-и, 7-е и 15-е сутки постнатального развития. После посева культуры тканей коры мозга 1–3-суточных животных в питательную среду, содержащую этанол, миграция глио- и нейробластов была слабо выражена, а периметр эксплантата состоял лишь из малого числа глиальных клеток [10].

Ингаляционное воздействие этанола на крысят в возрасте с 10-х по 15-е сутки постнатального развития привело к значительному снижению количества пирамидных нейронов в полях СА1, СА2 и СА3 гиппокампа [11].

Для оценки нейрогенеза и морфологических характеристик нейронов гиппокампа в постнатальном периоде беременным крысам внутрижелудочно вводили этанол в дозе 6 г/кг/сут в период с 7-х по 21-е сутки беременности. Забор материала у потомства производили на 1, 10, 30 и 60-е сутки постнатального онтогенеза. На 30-е сутки после рождения в зубчатой извилине гиппокампа обнаружено снижение числа гранулярных нейронов [12].

Уменьшение размеров мозга при FASD связано как со снижением пролиферации клеток в развивающейся ЦНС, так и с апоптозом постмитотических нейронов. Для изучения долговременных последствий воздействия алкоголя на клеточную пролиферацию и нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа у крыс в период развития, эквивалентного третьему триместру беременности у человека, проводили следующий эксперимент. На 4–9-е сутки после рождения крыскам давали этанол в молочной смеси, общая доза составила 5,25 г/кг/сут. В период с 30-х по 50-е сутки после рождения через сутки вводили маркер пролиферирующих клеток BrdU. Забор мозга для перфузии и изучения цитогенеза и нейрогенеза в зубчатой извилине гиппокампа осуществляли на 50-е и 80-е сутки после рождения, чтобы оценить выживаемость клеток. Срезы гиппокампа подвергали иммуноокрашиванию для выявления BrdU, маркера пролиферирующих клеток, Ki67, эндогенного маркера пролиферации, и NeuN, маркера зрелых нейронов. На 50-е и 80-е сутки после рождения в зубчатой извилине гиппокампа значительно сократилось число зрелых нейронов. Кроме того, сократилось количество новых нейронов, которые образовались между 30-ми и 50-ми сутками. Эти наблюдения показывают, что раннее постнатальное воздействие алкоголя способствует возникновению дефектов ЦНС в зрелом возрасте [5].

Нарушения, вызванные пренатальной алкоголизацией в полях СА1 и СА3 (данные поля гиппокампа связаны волокнами Шаффера – аксонами пирамидных нейронов СА3) гиппокампа обезьян носят долгосрочный характер и сохраняются в подростковом возрасте (2 года). Потребление алкоголя во время беременности приводит к апоптозу нейронов и прогрессирующему уменьшению объема гиппокампа [13].

Для изучения последствий длительной антенатальной алкоголизации крысы получали этанол в периоды, эквивалентные первому, второму и третьему триместрам беременности у челове-

ка. Был произведен подсчет общего количества пирамидных и зернистых нейронов в полях CA1, CA3 и зубчатой извилине гиппокампа потомства крыс на 40-е сутки после рождения. Полученные результаты свидетельствуют, что область CA1 наиболее чувствительна к пренатальному воздействию этанола, в то время как поле CA3 и зубчатая извилина оказались более устойчивы к эффектам этанола [14–16].

Пренатальное воздействие этанола приводит к снижению относительного количества нейронов гиппокампа и нарушению их морфологии. Зубчатая извилина (DG) гиппокампа является одной из немногих областей мозга, где нейрогенез продолжается в постнатальном периоде. По-видимому, данный процесс имеет функциональное значение и эти нейроны играют важную роль в процессах обучения и памяти. Однако антенатальное воздействие этанола нарушает постнатальный нейрогенез в зубчатой извилине, что влечет за собой изменения функций гиппокампа [17, 18].

Тератогены, такие как алкоголь, активируют микроглию, резидентные иммунные клетки головного мозга, что может способствовать развитию дефицита когнитивных функций у людей с нарушениями спектра нарушений плода, вызванных алкоголем (FASD). Исследовался микроглиальный ответ головного мозга крыс через 24 ч после воздействия алкоголя в дозе 5,25 г/кг/сут на 4–9-е сутки после рождения. На 10-е сутки постнатального онтогенеза производили подсчет клеток микроглии в полях гиппокампа CA1, CA3 и зубчатой извилине (DG), а также анализировали экспрессию про- и противовоспалительных генов гиппокампа. Выявленное значительное снижение количества микроглии в CA1, CA3 и DG по сравнению с контролем указывает на то, что микроглия перешла в активированное состояние после воздействия этанола. Кроме того, у животных, подвергшихся воздействию алкоголя, был повышен уровень провоспалительных цитокинов IL-1, TNF- α , CD11b, CCL4 и противовоспалительного цитокина TGF- β . Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие алкоголя индуцирует нейроиммунный ответ, потенциально способствуя долгосрочным изменениям когнитивной сферы и иммунной системы [19].

Пренатальное воздействие алкоголя вызывает многие неврологические и поведенческие расстройства, включая депрессию и тревогу, связанные с измененным метаболизмом серотонина (5-гидрокситриптамина, 5-НТ). У крыс в течение первых 2 недель после рождения (что эквивалентно третьему триместру беременности у человека) 5-НТ нейроны претерпевают значительные функциональные изменения, и их аксоны достигают целевых областей в переднем мозге (например, в коре и гиппокампе). Для изучения воздействия этанола на передачу сигналов 5-НТ-нейронов гиппокампа крысят получали этанол ингаляционно в период со 2-х по 12-е сутки после рождения. Забор материала осуществляли на 13–15-е сутки постнатального онтогенеза. У контрольных животных применение антагониста GABA α /глицинового рецептора, пикротоксина, вызывало активацию возбуждающих постсинаптических потенциалов. Однако этот эффект отсутствовал у животных, подвергнутых воздействию этанола. Результаты исследований показывают, что 5-НТ1A-рецепторы играют важную роль в развитии гиппокампа, а их ингибирование этанолом является одним из патогенетических звеньев развития алкогольного синдрома плода [20].

После перорального введения крысятам с 4-х по 9-е сутки после рождения (период, эквивалентный третьему триместру беременности у человека) раствора этанола в дозе 5,25 мг/кг/сут наблюдалось значительное снижение плотности мускариновых рецепторов M(1) в дорсальном гиппокампе. Эти данные свидетельствуют о том, что пренатальное воздействие алкоголя вызывает долговременные нарушения холинергической системы гиппокампа [21].

Молекулярно-генетические нарушения. Негативные последствия пренатальной алкоголизации могут быть опосредованы изменением молекул микроРНК, которые служат отрицательными регуляторами трансляции генов. Крысятам вводили 5,25 г/кг/сут этанола путем интубации на 4–9-е сутки после рождения. Экспрессию микроРНК оценивали с помощью метода Taq Man Human Micro RNA Panel. Этанол значительно увеличивал дисперсию экспрессии микроРНК [22].

Эпигенетические изменения и нарушения экспрессии генов лежат в основе формирования спектра нарушений плода, вызванных алкоголем (fetal alcohol spectrum disorders, FASD). Мышам вводили физиологический раствор или этанол на 4-е и 7-е сутки после рождения. На 70-е сутки постнатального онтогенеза им были имплантированы в гиппокамп микрочипы экспрессии генов, микрочипы иммунопреципитации метилированной ДНК, H3K4me3 и H3K27me3 хромати-

новые иммунопреципитационные микрочипы. В результате были обнаружены изменения метилирования и уровней экспрессии генов окислительного стресса: экспрессии транскрипционного фактора каспазы Casp3 и Wnt Tcf7l2, дифференцированное метилирование ДНК в промоторе Асса1-тиолазы [23].

Через 10 недель после введения 7-суточным крысам раствора этанола производили забор ткани гиппокампа, а экспрессию генов анализировали с использованием микрочипов. Наблюдалось уменьшение количества нейронов в коре гиппокампа, а также двукратное снижение экспрессии 1548 генов и двукратное увеличение экспрессии 974 генов по сравнению с контролем. Многие из этих генов были связаны с сигнальной трансдукцией, синаптогенезом и формированием клеточной мембраны [24].

Потребление алкоголя во время беременности вызывает нарушения синаптической пластичности гиппокампа. На молекулярном уровне алкоголь повреждает рецепторные белки и разрушает гормоны, необходимые для нейрональной сигнализации и синаптической пластичности [25].

Для изучения механизмов алкоголь-индуцированного нейроапоптоза использовали сфингомиелин-синтазу-2. Апоптоз нейронов гиппокампа пренатально алкоголизированных крыс исследовали иммуногистохимически и методом TUNEL. Экспрессию активированных каспаз 8 и 3 в гиппокампе выявляли с помощью Вестерн-блот анализа. Установлено увеличение экспрессии активированных каспаз 8 и 3 в тканях гиппокампа, что согласуется с результатами TUNEL-анализа и иммуноцитохимии. Механизм апоптоза, вероятно, заключается в накоплении церамида, а увеличение количества активированных каспаз 8 и 3 способствует алкоголь-индуцированному нейроапоптозу [26].

Употребление алкоголя во время беременности изменяет экспрессию генов, которые участвуют в развитии гиппокампа. Анализ данных, полученных с помощью микрочипов, показал изменение уровней экспрессии генов *Noval*, *Ntng1*, *Gal*, *Neurog2*, *Neurod2*, *Fezf2* и нарушение сигнального пути кальция в гиппокампе [27].

Незрелые и зрелые ткани головного мозга проявляют дифференциальную чувствительность к токсическим эффектам этанола. Культуры срезов гиппокампов 2- и 10-суточных крыс экспонировали в течение 7 сут в растворе этанола (100–300 мМ) *in vitro*. Затем срезы анализировали с помощью флуоресцентной микроскопии, Вестерн-блот анализа, электрофизиологических и электронно-микроскопических методов. Воздействие этанола вызвало повреждение пирамидных нейронов поля СА1 гиппокампа в большей степени у 10-суточных крыс. В срезах гиппокампа 10-суточных крыс наблюдалось значительное увеличение экспрессии пре- и постсинаптических белков, что связано с развитием синапсов. Инкубация в среде с этанолом в течение 7 сут индуцировала заметное снижение уровней экспрессии GluA1, GluA2 и синаптофизина. Воздействие этанола вызвало значительное снижение частоты возбуждающего постсинаптического тока в пирамидных нейронах поля СА1 гиппокампа 2-суточных крыс. Электронная микроскопия выявила дезорганизацию цитоскелета нейронов гиппокампа 2-суточных крыс. Эти результаты указывают на то, что воздействие этанола индуцирует нарушение возбуждающей синаптической передачи и синаптогенеза гиппокампа в целом [28].

Применение иммуногистохимического маркера пролиферации Ki67 позволило установить, что пренатальное воздействие этанола подавляет пролиферативную активность стволовых клеток головного мозга, локализующихся в зубчатой извилине гиппокампа. Данные клетки являются предшественниками нейронов и астроглии [29, 30].

Таким образом, антенатальное воздействие алкоголя вызывает значительные и разнообразные нарушения структур гиппокампа на органном, тканевом, клеточном и субклеточном уровне, а именно: значительное снижение количества нейронов, нарушение синаптической активности и синаптогенеза в целом, изменение метилирования ДНК и экспрессии генов, а также подавление пролиферативной активности стволовых клеток головного мозга.

Перечисленные выше дефекты могут лежать в основе наблюдаемых при алкогольном синдроме плода аномалий развития мозга, неврологических, поведенческих и психических расстройств.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Частная физиология нервной системы / редкол. : П. Г. Костюк (отв. ред.) [и др.]. – Л. : Наука, Ленингр. отд-ние, 1983. – 734 с.
2. Зиматкин, С. М. Алкогольный синдром плода / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь. – Минск : Новое знание, 2014. – 207 с.
3. Effects of alcohol exposure during early life on neuron numbers in the rat hippocampus. I. Hilus neurons and granule cells / T. Miki [et al.] // *Hippocampus*. – 2003. – Vol. 13, N 3. – P. 388–398.
4. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development / T. Miki [et al.] // *Congenit. Anom.* – 2008. – Vol. 48, N 3. – P. 110–117.
5. Persistent impairment of hippocampal neurogenesis in young adult rats following early postnatal alcohol exposure / A. Y. Klintsova [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol. 31, N 12. – P. 2073–2082.
6. Exercise and environment as an intervention for neonatal alcohol effects on hippocampal adult neurogenesis and learning / G. F. Hamilton [et al.] // *Neuroscience*. – 2014. – Vol. 265. – P. 274–290.
7. Hippocampal abnormalities in youth with alcohol-related neurodevelopmental disorder / J. Dudek [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2014. – Vol. 20, N 2. – P. 181–191.
8. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal volume, verbal learning, and verbal and spatial recall in late childhood / K. A. Willoughby [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* – 2008. – Vol. 14, N 6. – P. 1022–1033.
9. Hippocampal hyperexcitability in fetal alcohol spectrum disorder: Pathological sharp waves and excitatory/inhibitory synaptic imbalance / M. Krawczyk [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2016. – Vol. 280. – P. 70–79.
10. Нарушение нейрогенеза корковых и подкорковых структур лимбической системы головного мозга крыс при формировании плодного алкогольного синдрома / И. К. Сванидзе [и др.] // *Морфология*. – 2012. – № 2. – С. 18–22.
11. Neurons in the hilus region of the rat hippocampus are depleted in number by exposure to alcohol during early postnatal life / T. Miki [et al.] // *Hippocampus*. – 2000. – Vol. 10, N 3. – P. 284–295.
12. Examination of age-dependent effects of fetal ethanol exposure on behavior, hippocampal cell counts, and doublecortin immunoreactivity in rats / B. Elibol-Can [et al.] // *DevNeurobiol.* – 2014. – Vol. 74, N 5. – P. 498–513.
13. Hippocampal neuron populations are reduced in vervet monkeys with fetal alcohol exposure / M. W. Burke [et al.] // *DevPsychobiol.* – 2015. – Vol. 57, N 4. – P. 470–485.
14. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus / D. J. Livy [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 2003. – Vol. 25, N 4. – P. 447–458.
15. Maier, S. E. Regional differences in cell loss associated with binge-like alcohol exposure during the first two trimesters equivalent in the rat / S. E. Maier, J. R. West // *Alcohol*. – 2001. – Vol. 23, N 1. – P. 49–57.
16. Tran, T. D. Critical periods for ethanol-induced cell loss in the hippocampal formation / T. D. Tran, S. J. Kelly // *Neurotoxicol. Teratology*. – 2003. – Vol. 25, N 5. – P. 519–528.
17. Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models / J. Gil-Mohapel [et al.] // *Brain Res. Rev.* – 2010. – Vol. 64, N 2. – P. 288–303.
18. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development / T. Miki [et al.] // *Congenit Anom (Kyoto)*. – 2008. – Vol. 48, N 3. – P. 110–117.
19. Neonatal binge alcohol exposure increases microglial activation in the developing rat hippocampus / K. E. Boschen [et al.] // *Neuroscience*. – 2016. – Vol. 324. – P. 355–366.
20. Morton, R. A. Third trimester equivalent alcohol exposure reduces modulation of glutamatergic synaptic transmission by 5-HT_{1A} receptors in the rat hippocampal CA3 region / R. A. Morton, C. F. Valenzuela // *Front. Neuroscience*. – 2016. – Vol. 10. – P. 266.
21. Monk, B. R. The effects of perinatal choline supplementation on hippocampal cholinergic development in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt / B. R. Monk, F. M. Leslie, J. D. Thomas // *Hippocampus*. – 2012. – Vol. 22, N 8. – P. 1750–1757.
22. Postnatal choline supplementation selectively attenuates hippocampal microRNA alterations associated with developmental alcohol exposure / S. Balaraman [et al.] // *Alcohol*. – 2017. – Vol. 60. – P. 159–167.
23. Alteration of gene expression, DNA methylation, and histone methylation in free radical scavenging networks in adult mouse hippocampus following fetal alcohol exposure / E. J. Chater-Diehl [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, N 5. – e015483.
24. Effects of postnatal alcohol exposure on hippocampal gene expression and learning in adult mice / D. H. Lee [et al.] // *Genes Genet Syst.* – 2016. – Vol. 90, N 6. – P. 335–342.
25. Effects of pre-natal alcohol exposure on hippocampal synaptic plasticity: Sex, age and methodological considerations / C. J. Fontaine [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2016. – Vol. 64. – P. 12–34.
26. Prenatal alcohol exposure inducing the apoptosis of mossy cells in hippocampus of SMS2^{-/-} mice / L. Wang [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 40, N 3. – P. 975–982.
27. Ethanol-related alterations in gene expression patterns in the developing murine hippocampus / C. Mandal [et al.] // *Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai)*. – 2015. – Vol. 47, N 8. – P. 581–587.
28. Ethanol toxicity during brain development: alterations of excitatory synaptic transmission in immature organotypic hippocampal slice cultures / E. Gerace [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2016. – Vol. 40, N 4. – P. 706–716.
29. Alcohol alters DNA methylation patterns and inhibits neural stem cell differentiation / F. Zhou [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2011. – Vol. 35, N 4. – P. 735–746.
30. Hippocampal cell proliferation is reduced following prenatal ethanol exposure but can be rescued with voluntary exercise / V. A. Redila [et al.] // *Hippocampus*. – 2006. – Vol. 16, N 3. – P. 305–311.

References

1. Particular physiology of the nervous system, in Kostyuk P. G. (ed.) [et al.]. Leningrad, Nauka, Leningradskoe otdelenie Publ., 1983. 734 p. (in Russian).
2. Zimatkin S. M., Bon' E. I. *Fetal alcohol syndrome*. Minsk, Novoe znanie Publ., 2014. 207 p. (in Russian).
3. Miki T., Harris S. J., Wilce P. A., Takeuchi Y., Bedi K. S. Effects of alcohol exposure during early life on neuron numbers in the rat hippocampus. Hilus neurons and granule cells. *Hippocampus*, 2003, vol. 13, no. 3, pp. 388–398. DOI: 10.1002/hipo.10072
4. Miki T., Simon J., Wilce P., Yoshiki T., Kuldip S. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenital Anatomy*, 2008, vol. 48, no. 3, pp. 110–117. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2008.00190.x
5. Klintsova A., Jennifer L., Lyngine H., Willie K., Charles R., William T. Persistent impairment of hippocampal neurogenesis in young adult rats following early postnatal alcohol exposure. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 2007, vol. 31, no. 12, pp. 2073–2082. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2007.00528.x
6. Hamilton G. F., Jablonski S. A., Schiffino F. L., St Cyr S. A., Stanton M. E., Klintsova A. Y. Exercise and environment as an intervention for neonatal alcohol effects on hippocampal adult neurogenesis and learning. *Neuroscience*, 2014, vol. 265, pp. 274–290. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.061
7. Dudek J., Skocic J., Sheard E., Rovet J. Hippocampal abnormalities in youth with alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2014, vol. 20, no. 2, pp. 181–191. DOI: 10.1017/S1355617713001343
8. Willoughby K. A., Sheard E. D., Nash K., Rovet J. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal volume, verbal learning, and verbal and spatial recall in late childhood. *Neuropsychology Social*, 2008, vol. 14, no. 6, pp. 1022–1033. DOI: 10.1017/S1355617708081368
9. Krawczyk M., Ramani M., Dian J., Florez C., Mylvaganam S., Brien J., Reynolds J., Kapur B., Zoidl G., Poulter M. O., Carlen P. L. Hippocampal hyperexcitability in fetal alcohol spectrum disorder: Pathological sharp waves and excitatory/inhibitory synaptic imbalance. *Experimental Neurology*, 2016, vol. 280, pp. 70–79. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.03.013
10. Svanidze I. K., Museridze D. P., Didimova E. V., Sanikidze T. V., Gegenava L. G., Gvinadze N. N. Violation of the neurogenesis of cortical and subcortical structures of the limbic system of rat brain during the formation of fetal alcohol syndrome. *Morfologiya [Morphology]*, 2012, no. 2, pp. 18–22 (in Russian).
11. Miki T., Harris S., Wilce P., Takeuchi Y., Bedi K. Neurons in the hilus region of the rat hippocampus are depleted in number by exposure to alcohol during early postnatal life. *Hippocampus*, 2000, vol. 10, no. 3, pp. 284–295. DOI: 10.1002/1098-1063(2000)10:3<284::AID-HIPO9>3.0.CO;2-K
12. Elibol-Can B., Dursun I., Telkes I., Kilic E., Canan S., Jakubowska-Dogru E. Examination of age-dependent effects of fetal ethanol exposure on behavior, hippocampal cell counts, and doublecortin immunoreactivity in rats. *Developmental Neurobiology*, 2014, vol. 74, no. 5, pp. 498–513. DOI: 10.1002/dneu.22143
13. Burke M., Ptito M., Ervin F., Palmour R. Hippocampal neuron populations are reduced in vervet monkeys with fetal alcohol exposure. *Development Psychobiology*, 2015, vol. 57, no. 4, pp. 470–485. DOI: 10.1002/dev.21311
14. Livy D., Miller E., Maier S., West J. Fetal alcohol exposure and temporal vulnerability: effects of binge-like alcohol exposure on the developing rat hippocampus. *Neurotoxicology and Teratology*, 2003, vol. 25, no. 4, pp. 447–458.
15. Maier S. E. Regional differences in cell loss associated with binge-like alcohol exposure during the first two trimesters equivalent in the rat. *Alcohol*, 2001, vol. 23, no. 1, pp. 49–57.
16. Tran T. D. Critical periods for ethanol-induced cell loss in the hippocampal formation. *Neurotoxicology and Teratology*, 2003, vol. 25, no. 5, pp. 519–528.
17. Gil-Mohapel J., Boehme F., Kainer L., Christie B. Hippocampal cell loss and neurogenesis after fetal alcohol exposure: insights from different rodent models. *Brain Research Reviews*, 2010, vol. 64, no. 2, pp. 288–303. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.011
18. Miki T., Yokoyama T., Sumitani K., Kusaka T., Warita K., Matsumoto Y., Wang Z. Y., Wilce P. A., Bedi K. S., Itoh S., Takeuchi Y. Ethanol neurotoxicity and dentate gyrus development. *Congenital Anom (Kyoto)*, 2008, vol. 48, no. 3, pp. 110–117. DOI: 10.1111/j.1741-4520.2008.00190.x
19. Boschen K. E., Ruggiero M. J., Klintsova A. Y. Neonatal binge alcohol exposure increases microglial activation in the developing rat hippocampus. *Neuroscience*, 2016, vol. 324, pp. 355–366. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.033
20. Morton R. A., Valenzuela C. F. Third trimester equivalent alcohol exposure reduces modulation of glutamatergic synaptic transmission by 5-HT1A receptors in the rat hippocampal CA3 region. *Frontiers in Neuroscience*, 2016, vol. 10, p. 266. DOI: 10.3389/fnins.2016.00266
21. Monk B. R., Leslie F. M., Thomas J. D. The effects of perinatal choline supplementation on hippocampal cholinergic development in rats exposed to alcohol during the brain growth spurt. *Hippocampus*, 2012, vol. 22, no. 8, pp. 1750–1757. DOI: 10.1002/hipo.22009
22. Balaraman S., Idrus N. M., Miranda R. C., Thomas J. D. Postnatal choline supplementation selectively attenuates hippocampal microRNA alterations associated with developmental alcohol exposure. *Alcohol*, 2017, vol. 60, pp. 159–167. DOI: 10.1016/j.alcohol.2016.12.006
23. Chater-Diehl E. J., Laufer B. I., Castellani C. A., Alberry B. L., Singh S. M. Alteration of gene expression, DNA methylation, and histone methylation in free radical scavenging networks in adult mouse hippocampus following fetal alcohol exposure. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 5, e015483. DOI: 10.1371/journal.pone.0154836
24. Lee D. H., Moon J., Ryu J., Jeong J. Y., Roh G. S., Kim H. J., Cho G. J., Choi W. S., Kang S. S. Effects of postnatal alcohol exposure on hippocampal gene expression and learning in adult mice. *Genes & Genetic Systems*, 2016, vol. 90, no. 6, pp. 335–342. DOI: 10.1266/ggs.15-00026

25. Fontaine C. J., Patten A. R., Sickmann H. M., Helfer J. L., Christie B. R. Effects of prenatal alcohol exposure on hippocampal synaptic plasticity: Sex, age and methodological considerations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2016, vol. 64, pp. 12–34. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.02.014

26. Wang L., Wu L., Wang X., Deng J., Ma Z., Fan W., He W., Deng J. Prenatal alcohol exposure inducing the apoptosis of mossy cells in hippocampus of SMS2^{-/-} mice. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, vol. 40, no. 3, pp. 975–982. DOI: 10.1016/j.etap.2015.10.004

27. Mandal C., Park K. S., Jung K. H., Chai Y. G. Ethanol-related alterations in gene expression patterns in the developing murine hippocampus. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 2015, vol. 47, no. 8, pp. 581–587. DOI: 10.1093/abbs/gmv050

28. Gerace E., Landucci E., Totti A., Bani D., Guasti D., Baronti R., Moroni F., Mannaioni G., Pellegrini-Giampietro D. E. Ethanol toxicity during brain development: alterations of excitatory synaptic transmission in immature organotypic hippocampal slice cultures. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 2016, vol. 40, no. 4, pp. 706–716. DOI: 10.1111/acer.13006

29. Zhou F. C., Balaraman Y., Teng M., Liu Y., Singh R. P., Nephew K. P. Alcohol alters DNA methylation patterns and inhibits neural stem cell differentiation. *Alcohol Clinical Experimental Research*, 2011, vol. 35, no. 4, pp. 735–746. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2010.01391.x

30. Redila V. A., Olson A. K., Swann S. E., Mohades G., Webber A. J., Weinberg J., Christie B. R. Hippocampal cell proliferation is reduced following prenatal ethanol exposure but can be rescued with voluntary exercise. *Hippocampus*, 2006, vol. 16, no. 3, pp. 305–311. DOI: 10.1002/hipo.20164

Информация об авторах

Зиматкин Сергей Михайлович – д-р биол. наук, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: smzimatkin@mail.ru.

Бонь Елизавета Игоревна – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230015, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: kudyana@tut.by.

Information about the authors

Sergey M. Zimatkin – D. Sc. (Biol.), Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: smzimatkin@mail.ru.

Lizaveta I. Bon – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230015, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: kudyana@tut.by.