

УДК 616.89-008.441.13:918.33

*П. А. СУХОДОЛЬСКІЙ, Д. Н. ПУХОВ, С. М. ЗИМАТКІН*

## **ДИНАМИКА МОРФОЛОГІЧЕСІХ НАРУШЕНИЙ В МОЗЖЕЧКЕ КРЫС ПОСЛЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АНТЕНАТАЛЬНОЙ АЛКОГОЛИЗАЦІИ**

*Гродненскій государственный медицинский университет,  
Гродно, Беларусь, e-mail: paul.sukhadolski@gmail.com*

Антенатальная алкоголизация вызывает разнообразные структурные нарушения коры мозжечка, большинство из которых сохраняется на протяжении длительного времени. Наиболее выраженные изменения (увеличение толщины слоев коры мозжечка, уменьшение количества клеток Пуркинье, а также изменение их хроматофилии в сторону преобладания патологических форм клеток при снижении количества нормальных форм) наблюдаются в период поздней стадии дифференцировки и фолиации мозжечка – на 20-е сутки постнатального развития. К 45-м суткам постнатального развития морфологическая картина мозжечка отчасти нормализуется, при этом уменьшаются размеры перикарионов клеток Пуркинье и сохраняется увеличенная толщина коры.

*Ключевые слова:* мозжечок, развитие, алкоголь, алкогольный синдром плода.

*P. A. SUKHADOLSKI, D. N. PUKHOU, S. M. ZIMATKIN*

## **DYNAMICS OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE RAT CEREBELLUM AFTER CHRONIC PRENATAL ALCOHOL EXPOSURE**

*Grodno State Medical University, Grodno, Belarus, e-mail: paul.sukhadolski@gmail.com*

Prenatal exposure to ethanol leads to various structural abnormalities in the developing cerebellum, some of them remain for a long time. The most substantial changes, such as cortex layers thickening, reduction of Purkinje cell count and changes of the cell chromatophilia, take place during the period of differentiation of Purkinje cells and foliation of cerebellum – on the 20th day of postnatal life. To the age of 45 days the histological picture tends to normalize, though some parameters remain abnormal: the area of Purkinje cells decreases and the thickness of the cerebellar cortex remains increased.

*Keywords:* cerebellum, development, alcohol, fetal alcohol syndrome.

**Введение.** Губительное воздействие этанола на плод известно давно. В 1968 г. для описания симптомокомплекса тяжелых нарушений, вызванных пренатальной алкоголизацией, был предложен термин «фетальный алкогольный синдром» (FAS) [1, 2]. Дальнейшее изучение этой проблемы позволило более детально изучить возникающие нарушения и выявить более широкий спектр нарушений – «спектр фетальных нарушений алкогольной природы» (FASD), включающий анатомические, поведенческие, психические и неврологические нарушения разной степени тяжести [3]. Как известно, антенатальное воздействие алкоголя по большей части направлено на развивающуюся ЦНС, нарушая формирование высшей нервной деятельности. Так, лица с FASD, как правило, отстают в развитии, у них нарушены социальные аспекты поведения, снижены математические навыки, нарушена координация движений [4–8].

Единый механизм антенатального действия алкоголя на ЦНС пока не сформулирован, так как, скорее всего, воздействие осуществляется комплексно, вовлекая многие механизмы и метаболические пути развивающейся ткани. Так, биохимические и иммуногистохимические исследования выявили нарушения нейротрофики [9], окислительный стресс в результате действия алкоголя и его метаболитов [10, 11], нарушение миграции и созревания нервных клеток [12–14], повреждения генной регуляции [15–17], изменения в нейропередаче и медиаторной реактивности [18–22].

Влияние пренатальной и ранней постнатальной алкоголизации на развитие мозжечка в ранние сроки изучалось многими авторами [23–27], однако сведения о более поздних сроках, а также о динамике возникающих изменений отрывочны и противоречивы [12, 28, 29].

Цель настоящего исследования – изучение динамики постнатального морфогенеза мозжечка крыс в норме и после антенатальной алкоголизации.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проводили на беспородных белых крысах и их потомстве. Все действия над животными были регламентированы на заседании комиссии по биомедицинской этике УО ГрГМУ (протокол протокол № 7 от 05.12.13) и соответствовали положениям, предусмотренным Европейской конвенцией и существующим проектом Закона Республики Беларусь «Об обращении с животными». Для опытов было отобрано 16 крыс-самок массой  $200 \pm 20$  г. Оплодотворение производили естественным путем, подсаживая самца в клетку с самками. Выявление беременности определяли по наличию сперматозоидов в вагинальном мазке. Беременные самки были разделены на две группы: «Контроль» и «Алкоголь». Все животные содержались в стандартных условиях, в индивидуальных клетках, имели свободный доступ к сухому корму, обогащенному творогом, и питью. Животные группы «Алкоголь» в качестве единственного источника питья получали 15 %-ный раствор этанола в питьевой воде на протяжении всей беременности. Среднее потребление этанола на протяжении беременности составило 3,6 г/кг/сут, что, по версии ВОЗ [30], превышает границу «тяжелое пьянство» для человека и является достаточной дозой для проявления нарушений плода [31–33].

Потомство крыс обеих групп выводили из эксперимента путем мгновенной декапитации в возрасте 5, 10, 20 и 45 дней после рождения (далее – ДПР). Образцы мозжечка фиксировали в жидкости Карнума, дегидратировали и заключали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 7 мкм окрашивали толуидиновым синим по методу Нисселя, и микроскопировали дольки IV–V паравермальной области мозжечка. Анализировали толщину коры, молекулярного и внутреннего зернистого слоя данной области, количество клеток Пуркинье на единицу длины извилины, а также их площадь. Для определения развития белого вещества в дольках IV–V оценивали его площадь относительно общей площади долек. Популяцию клеток Пуркинье определяли количественно, а также по степени хроматофилии перикарионов: нормохромные, гипохромные, гиперхромные и гиперхромные сморщеные нейроны [34, 35].

Статистический анализ полученных цифровых данных проводили в программе Statistica, результаты представлены в виде медианы (нижняя квартиль; верхняя квартиль), достоверность различий по U-критерию Манна–Уитни принималась при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение. Толщина коры и развитие белого вещества.** На протяжении всего исследуемого периода толщина коры мозжечка у животных обеих групп закономерно увеличивалась. У животных контрольной группы максимальные темпы прироста толщины коры наблюдались в период с 5-х по 20-е сутки постнатального развития, что совпадает с периодом усиленной пролиферацией корзинчатых, звездчатых клеток и клеток-зерен, ростом дендритов клеток Пуркинье и развитием глии [36]. В период с 10-х по 20-е сутки активно увеличивалась толщина молекулярного слоя, что связано с активным дендритогенезом клеток Пуркинье. Относительное содержание белого вещества в дольках мозжечка в период с 10-х по 20-е сутки уменьшалось во всех группах, а в период с 20-х по 45-е сутки имела место тенденция к увеличению их количества. У животных группы «Алкоголь» наблюдали сходную картину, однако возрастные изменения проявлялись более выраженно. Так, толщина коры мозжечка в группе «Алкоголь» в период с 10-х по 45-е сутки была достоверно выше, чем в контроле. Аналогичная тенденция выявлена в молекулярном и внутреннем зернистом слоях, толщина которых в группе «Алкоголь» была достоверно выше, чем в контроле (табл. 1). Увеличение толщины коры мозжечка после антенатальной алкоголизации можно объяснить нарушением регуляции дендритогенеза из-за алкогольного поражения клеток Гольджи–Бергмана, осуществляющих контроль и ограничение роста дендритов [12]. Развитие же белого вещества под действием алкоголя было достоверно угнетено лишь на 10-е сутки и составило 8 % против 18 % в контроле. Анализ развития белого вещества на 5-е сутки не проводили по причине недостаточного развития долек мозжечка.

Таблица 1. Толщина коры и развитие белого вещества мозжечка крыс после антенатальной алкоголизации

Показатель		5-е сутки	10-е сутки	20-е сутки	45-е сутки
Толщина коры, мкм	Контроль	78,6 (72,4; 87,7)	137,6 (109,8; 176,2)	226,2 (200,7; 252,3)	275,9 (259,9; 294,8)
	Алкоголь	84,8 (74,3; 97,5)	176,8* (153,2; 195,8)	261,4* (225,5; 315,2)	302,0* (270,7; 333,1)
Молекулярный слой, мкм	Контроль	15,1 (11,8; 17,6)	22,1 (18,5; 37,9)	88,8 (81,1; 117,6)	132,2 (121,4; 144,1)
	Алкоголь	14,5 (11,7; 16,6)	28,7* (24,2; 32,6)	105,4* (97,7; 117,6)	146,7* (132,4; 176,2)
Внутренний зернистый слой, мкм	Контроль	23,4 (20,4; 27,8)	43,9 (30,9; 99,5)	111,8 (100,8; 144,0)	122,8 (110,2; 135,2)
	Алкоголь	23,4 (21,4; 29,6)	78,5* (65,2; 92,7)	135,7 (108,1; 166,3)	132,0* (118,3; 162,7)
Развитие белого вещества, %	Контроль	Нет данных	18,0 (17; 24)	4,8 (4,2; 5,4)	5,8 (5,6; 6,3)
	Алкоголь	Нет данных	8,0* (6; 8)	4,5 (3,9; 5,0)	6,4 (5,9; 7,2)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

**Клетки Пуркинье.** Развитие клеток Пуркинье у крысы продолжается преимущественно с 14-х суток внутриутробного и до 15-х суток постнатального периода [36]. В этом временном промежутке можно выделить несколько последовательных этапов: с 13-х суток до рождения проходят пролиферация и нейрогенез, формирование нейронов из нейробластов, а с рождения до 9–10-х суток наблюдается интенсивная дифференцировка клеток Пуркинье и дендритогенез, связанный с фолиацией (формированием слоев коры мозжечка) и развитием клеток-зерен [36, 37]. До окончания процесса фолиации изучение клеток Пуркинье связано с определенными сложностями, а именно с отсутствием выраженного слоя Пуркинье и нехарактерной морфологией перикарионов нейронов. По этим причинам исследования популяции и морфометрии клеток Пуркинье на 5-е сутки постнатального развития нами не проводились.

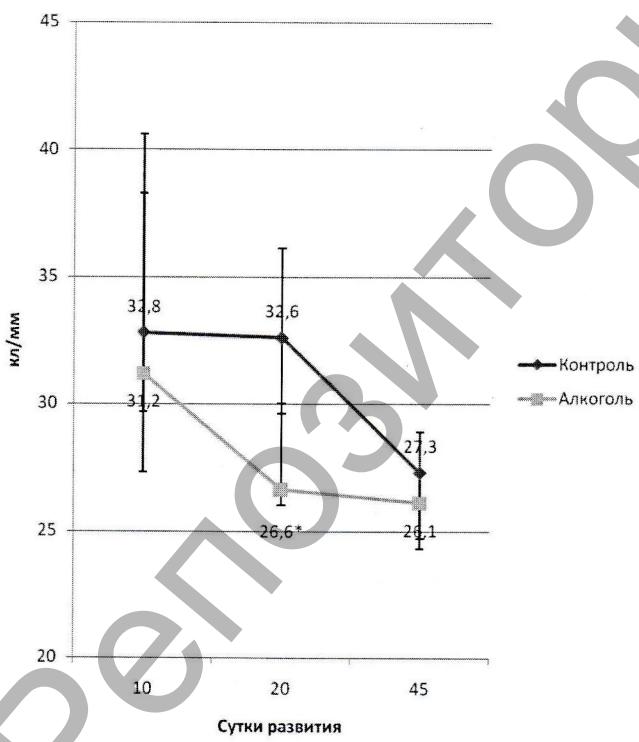


Рис. 1. Изменение количества клеток Пуркинье на миллиметр длины извилины. \* – изменения достоверны по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ )

На протяжении изучаемого периода количество клеток Пуркинье на единице длины извилины в обеих группах снижалось, что объясняется быстрым развитием нейроглии,ростом дендритов, увеличением объема и площади поверхности мозжечка при относительно стабильном общем числе нейронов. Однако плотность расположения клеток в группе «Алкоголь» снижалась гораздо более резко, что позволяет предположить о наличии такого дополнительного фактора, как гибель клеток (рис. 1). Также следует отметить, что в коре

мозжечка после антенатальной алкоголизации на всех сроках развития наблюдалась так называемые «области выпадения» – участки коры с сильно сниженным, вплоть до полного отсутствия, количеством клеток Пуркинье (рис. 2).

В период с 20-х по 45-е сутки скорость снижения плотности клеток группе «Алкоголь» снижалась, в то время как в группе «Контроль», наоборот, росла, что, в конечном итоге, приводило к примерно равным показателям плотности расположения клеток на 45-е сутки. Предположительно это связано, с одной стороны, с замедлением роста мозжечка [38, 39], а с другой стороны – со снижением темпов гибели клеток в период с 20-х по 45-е сутки в группе «Алкоголь». В пользу этого предположения говорит распределение клеток Пуркинье по степени хроматофилии цитоплазмы. Так, в период с 20-х по 45-е сутки в группе «Алкоголь» отмечали снижение количества гиперхромных сморщеных нейронов с 3,2 до 1,1 кл/мм, что совпадало с таковым в группе «Контроль» на 45-е сутки (1,0 кл/мм), в то время как количество нормохромных клеток Пуркинье в группе «Алкоголь» с 10-х по 45-е сутки сохранялось на одном уровне.

В целом динамика популяции клеток Пуркинье по хроматофилии цитоплазмы подчинялась определенным закономерностям: на 10-е сутки постнатального развития отмечалась повышенное количество гиперхромных, отличающихся повышенной метаболической активностью и гиперхромных сморщенных нейронов (гибнущих клеток); в последующие сроки превалировали умеренно-активные формы нейронов – нормохромные и гипохромные (табл. 2) [35]. Алкоголь-индуцированные изменения в популяции клеток Пуркинье были наиболее выражены на 20-е сутки постнатального развития и характеризовались снижением доли нормохромных и гипохромных нейронов и повышенной долей гиперхромных сморщенных нейронов.

Таблица 2. Количество клеток Пуркинье разной хроматофильности (на 1 мл длины извилины)

Клетки		10-е сутки	20-е сутки	45-е сутки
Общее к-во	Контроль	32,8 (29,7; 38,3)	32,6 (29,6; 36,1)	27,3 (24,3; 28,9)
	Алкоголь	31,2 (27,3; 40,6)	26,6* (26,0; 30,0)	26,1 (24,7; 27,2)
Нормохромные	Контроль	15,4 (10,3; 19,9)	23,1 (18,7; 24,0)	19,7 (15,8; 20,2)
	Алкоголь	15,8 (11,4; 18,4)	15,6* (14,2; 16,1)	14,6 (13,0; 15,1)
Гипохромные	Контроль	0 (0; 0)	7,6 (6,5; 8,9)	4,3 (4,1; 4,4)
	Алкоголь	0 (0; 2,8)	5,2* (3,7; 5,3)	4,1 (3,4; 4,8)
Гиперхромные	Контроль	14,0 (13,4; 14,3)	3,0 (2,6; 5,0)	3,8 (3,5; 3,9)
	Алкоголь	14,4 (10,5; 16,6)	4,2 (2,2; 6,6)	5,0 (4,4; 5,6)
Сморщеные	Контроль	3,6 (0,9; 4,3)	0,4 (0,3; 1,1)	1,0 (0,8; 1,4)
	Алкоголь	2,2 (0,5; 4,3)	3,2* (2,0; 3,9)	1,1 (0,7; 3,7)

Примечание. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

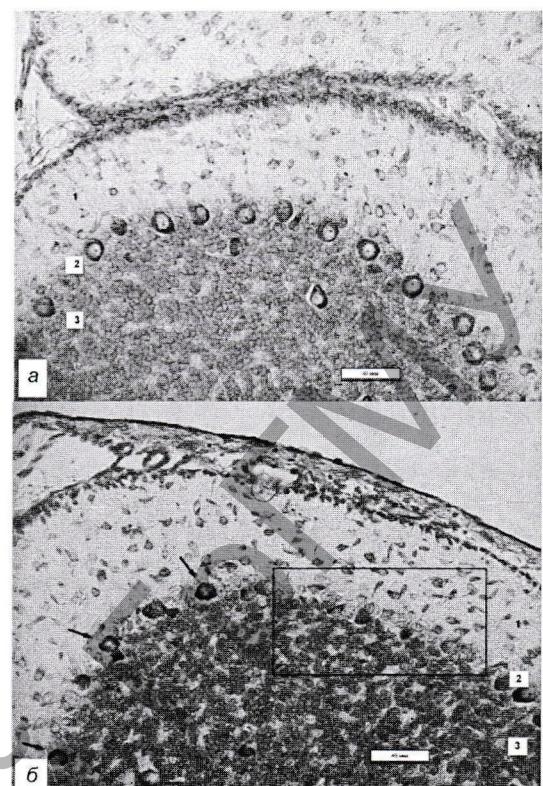


Рис. 2. Участок V дольки мозжечка в норме (а) и после антенатальной алкоголизации (б) на 20-е сутки развития: 1 – молекулярный слой, 2 – слой клеток Пуркинье, 3 – зернистый слой. Стрелками указаны гиперхромные сморщенные клетки Пуркинье, рамкой выделена область выпадения клеток Пуркинье. Микрофотография.  $\times 20$

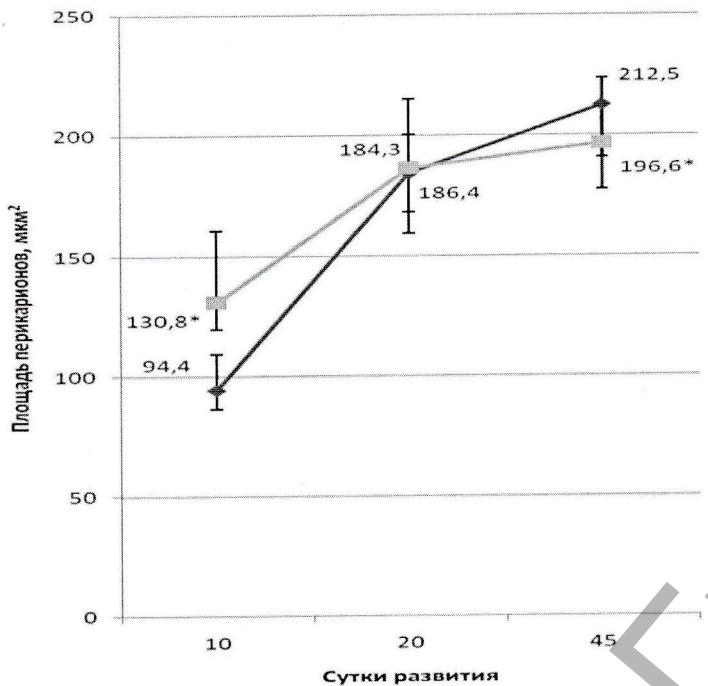


Рис. 3. Динамика площади перикарионов клеток Пуркинье. \* – достоверное отличие от контроля ( $p < 0,05$ )

Площадь клеток Пуркинье в постнатальном онтогенезе у контрольных животных постепенно увеличивалась (рис. 3). Клетки группы «Алкоголь» первоначально, на 10-е сутки развития, были значительно больше, чем в контрольной группе, однако на 20-е сутки их размеры сравнялись, а на 45-е сутки отмечалось снижение средней площади клеток Пуркинье группы «Алкоголь». Предположительно это связано с токсическим набуханием нейронов в ранние сроки развития [40], а впоследствии – с инволюцией клеток в результате метаболических нарушений [41].

**Заключение.** Антенатальная алкоголизация вызывает разнообразные структурные нарушения развития коры мозжечка, большинство из которых сохраняется на протяжении длительного времени. Наиболее выраженные изменения (увеличение толщины слоев коры мозжечка, уменьшение количества клеток Пуркинье, а также изменение их хроматофилии в сторону преобладания патологических форм клеток при снижении количества нормальных форм) наблюдаются в период поздней стадии дифференцировки и фолиации мозжечка – на 20-е сутки постнатального развития. К 45-м суткам постнатального развития морфологическая картина мозжечка отчасти нормализуется, при этом уменьшаются размеры перикарионов клеток Пуркинье и сохраняется увеличенная толщина коры.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (проект М15М-057).

#### Список использованной литературы

1. Jones, K. L. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy / K. L. Jones, D. W. Smith // Lancet. – 1973. – Vol. 2. – P. 999–1001.
2. Lemoine, P. Les enfants de parent alcoolique: anomalie observes a propos de 127 cas / P. Lemoine // Ouest Med. – 1968. – Vol. 21. – P. 476–482.
3. Fetal alcohol spectrum disorders / N. Dorrie [et al.] // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. – 2014. – Vol. 23 (10). – P. 863–875.
4. Зиматкин, С. М. Алкогольный синдром плода / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь. – Минск: Новое знание, 2014. – 240 с.
5. Fine motor skills in children with prenatal alcohol exposure or fetal alcohol spectrum disorder / R. Doney [et al.] // J. Dev. Behav. Pediatr. – 2014. – Vol. 35 (9). – P. 598–609.
6. Neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome: clinical findings / H. Carmichael Olson [et al.] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1998. – Vol. 22. – P. 1998–2012.

7. Adnams, C. M. Patterns of cognitive-motor development in children with fetal alcohol syndrome from community in South Africa / C. M. Adnams // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25. – P. 557–562.
8. Whaley, S. E. Comparison of the adaptive functioning of children prenatally exposed to alcohol to a nonexposed clinical sample / S. E. Whaley, Mj. O'Connor, B. Gunderson // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2001. – Vol. 25. – P. 1018–1024.
9. Ethanol exposure affects trophic factor activity and responsiveness in chick embryo / M. B. Heaton [et al.] // *Alcohol*. – 1992. – Vol. 9. – P. 161–166.
10. Anxiety- and depression-like behaviors are accompanied by an increase in oxidative stress in a rat model of fetal alcohol spectrum disorders: protective effects of voluntary physical exercise / P. S. Brocardo [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 62. – P. 16–18.
11. The expression of antioxidant enzymes in a mouse model of fetal alcohol syndrome / N. Drever [et al.] // *J. Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 206. – P. 19–22.
12. Abnormalities of cerebellar foliation in rats prenatally exposed to ethanol / H. Sakata-Haga [et al.] // *Acta Neuropathol.* – 2001. – Vol. 102 (1). – P. 36–40.
13. Effects of prenatal ethanol exposure on rat brain radial glia and neuroblast migration / M. P. Aronne [et al.] // *Exp. Neurol.* – 2011. – Vol. 229. – P. 364–371.
14. Ethanol-induced disturbances of gliogenesis and neurogenesis in the developing murine brain: an *in vitro* and *in vivo* immunohistochemical and ultrastructural study / P. Gressens [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 219–226.
15. Alcohol exposure decreases CREB binding protein expression and histone activity in the developing cerebellum / W. Guo [et al.] // *Plos One*. – 2011. – Vol. 6 (5). – P. e19351.
16. Balaraman, S. Opposing actions of ethanol and nicotine on microRNAs are mediated by nicotinic acetylcholine receptors in fetal cerebral cortical-derived neural progenitor cells / S. Balaraman, U. H. Winzer-Serhan, R. C. Miranda // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2012. – Vol. 36 (10). – P. 1669–1677.
17. Miranda, R. C. MicroRNA and fetal brain development: implications for ethanol teratology during the second trimester period of neurogenesis / R. C. Miranda // *Front Genet.* – 2012. – Vol. 3. – P. 77.
18. Marinelli, R. W. A microdialysis profile of Met-enkephalin release in the rat nucleus accumbens following alcohol administration / R. W. Marinelli // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2005. – Vol. 29. – P. 1821–1828.
19. Detering, N. Comparative effect of ethanol and malnutrition on the developing of catecholamine neurons: a long-lasting effects in the hypothalamus / N. Detering, R. Collins, R. L. Hawkins // *J. Neurochem.* – 1981. – Vol. 6. – P. 2094–2096.
20. Detering, N. The effect of ethanol on developing catecholamine neurons. Alcohol and aldehyde metabolizing systems / N. Detering, R. Collins, R. L. Hawkins // IV NY Plenum Press. – 1980. – P. 721–727.
21. Impact of ethanol on the developing GABAergic system / R. N. Isayama [et al.] // *Anat. Rec. (Hoboken)*. – 2009. – Vol. 292. – P. 1922–1939.
22. Lugo, J. N. Jr. Perinatal alcohol exposure alters met-enkephalin levels of male and female rats / J. N. Lugo Jr, M. A. Wilson, S. J. Kelly // *Neurotoxicol Teratol.* – 2006. – Vol. 28. – P. 4–41.
23. Bonthius, D. J. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats: increased brain damage with binge exposure / D. J. Bonthius, J. R. West // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 1990. – Vol. 14 (1). – P. 107–118.
24. Cragg, B. Natural loss of Purkinje cells during development and increased loss with alcohol / B. Cragg, S. Philips // *Brain Res.* – 1985. – Vol. 325 (1–2). – P. 151–160.
25. Goodlett, C. R. Binge neonatal alcohol intubations induce dose-dependent loss of Purkinje cells / C. R. Goodlett, A. D. Pearlman, K. R. Lundahl // *Neurotoxicol Teratol.* – 1998. – Vol. 20 (3). – P. 285–292.
26. 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 (1). – P. 49–57.
27. Neonatal alcohol-induced region-dependent changes in rat brain neurochemistry measured by high-resolution magnetic field resonance spectroscopy / S. K. O'Leary-Moore [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2008. – Vol. 32 (10). – P. 1697–1707.
28. Neonatal ethanol produces cerebellar deep nuclear cell loss and correlated disruption of eyeblink conditioning in adult rats / J. T. Green [et al.] // *Brain Res.* – 2002. – Vol. 956 (2). – P. 302–311.
29. Prenatal ethanol exposure and cerebellar development in rats / E. J. Nathaniel [et al.] // *Exp. Neurol.* – 1986. – Vol. 93 (3). – P. 601–609.
30. Global status report on alcohol and health / WHO. – Geneva: WHO, 2014. – 392 p.
31. Ерохова, З. Н. Особенности состояния детей раннего возраста с внутриутробной субклинической алкогольной интоксикацией / З. Н. Ерохова, Ю. А. Боженов // *Рос. Вестн. перинатологии и педиатрии*. – 1997. – Т. 42 (1). – С. 70–74.
32. Москаленко, В. Д. Дети больных алкоголизмом (возраст от 0 до 18 лет) / В. Д. Москаленко. – М.: Медицина и правоохранение, 1990. – 68 с.
33. Alcohol and pregnancy: an epidemiologic survey of the alcoholic habits of pregnant women in the metropolitan area of Naples: a three experience / F. Scotto de Tella [et al.] // *Alcología*. – 1995. – Vol. 7 (2). – P. 119–128.
34. Калимуллина, Л. Б. К вопросу о «темных» и «светлых» клетках / Л. Б. Калимуллина // *Морфология*. – 2002. – Т. 122 (4). – С. 75–80.
35. Einarsen, L. Variation in the basophilia of nerve cells associated with increased cell activity and functional stress / L. Einarsen, E. Krogh // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1955. – Vol. 18. – P. 1–12.

36. Timetables of neurogenesis in the human brain based on experimentally determined patterns in the rat / S. A. Bayer [et al.] // Neurotoxicology. – 1993. – Vol. 14 (1). – P. 83–144.
37. Developing rat Purkinje cells are more vulnerable to alcohol-induced depletion during differentiation than during neurogenesis / B. L. Marcussen [et al.] // Alcohol. – 1994. – Vol. 11 (2). – P. 147–156.
38. Brain malformations related to prenatal exposure to ethanol / S. K. Clarren [et al.] // J. Pediatr. – 1978. – Vol. 92. – P. 64–67.
39. *Clarren, S. K. Neuropathology and fetal alcohol syndrome* / S. K. Clarren // *Alcohol and Brain Development* / ed.: J. R. West. – New York: Oxford University Press, 1986. – P. 158–166.
40. Бонь, Е. И. Динамика гистологических изменений в париетальной коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Нов. мед.-биол. наук (Морфология). – 2015. – Т. 11 (2). – С. 146–150.
41. Бонь, Е. И. Инволюция нейронов коры головного мозга потомства крыс, потреблявших алкоголь во время беременности / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Вес. НАН Беларуси. – 2016. – № 1. – С. 390–404.

*Поступила в редакцию 23.05.2016*

Репозиторий ГГМУ