

В.И. Шилко, Ж.Л. Малахова, А.А. Бубнов

**ФЕТАЛЬНЫЙ АЛКОГОЛЬНЫЙ СИНДРОМ**

Уральская государственная медицинская академия

Современная статистика свидетельствует об увеличении числа женщин, больных алкоголизмом. В 80-е годы соотношение мужчин и женщин, больных алкоголизмом, было 9-10 : 1, в 2000г оно составило 5 : 1. К началу XXI века в РФ число больных алкоголизмом женщин, состоящих на учете, было 341 тыс., что составило 443,5 на 100 тыс. женского населения [1]. При такой динамике следует ожидать и увеличение частоты рождения детей с фетальным алкогольным синдромом.

Токсические эффекты внутриутробного воздействия этанола зависят, прежде всего, от момента и длительности его воздействия, режима алкоголизации, дозы этанола, а также генетического полиморфизма [2]. Существует мнение, что прием беременной примерно 15-30 мл этанола в день является пороговой дозой для негативного воздействия этанола на плод [3, 4]. В то же время Е. L. Abel [5] считает, что любое количество алкоголя, потребляемого во время беременности, представляет опасность для будущего ребенка.

В.Е Радзинский и соавторы [6], проведя опрос беременных женщин жительниц г. Москвы, показали, что среди беременных широко распространено употребление алкоголя – 41,6% являлись потребителями алкогольных напитков в той или иной мере, из них 0,21% составили категорию «сильнопьющих».

Средний возраст начала употребления алкоголя составляет, по данным Сашенко А.И. [7],  $15,7 \pm 0,3$  лет, при средней частоте его употребления – один раз в неделю. Важно, что почти половина (46,9%), умеренно употребляющих алкоголь до беременности, не отрицают его употребление во время беременности.

Фетальный алкогольный синдром плода (ФАС) впервые научно описан в 1968г французским ученым Лемье с соавторами [8], как результат злоупотребления алкоголем беременными женщинами. Также выделяют фетальный алкогольный спектр нарушений (ФАСН) – последствия, проявляющиеся на более поздних этапах жизни, в виде различных нарушений развития нервной системы и умственной неполноценностью [9].

Эпидемиологическая характеристика ФАС/ФАСН в некоторых наиболее завершенных исследованиях проведенных на Западе показывает частоту рождения детей с этими нарушениями от 0,23 до 7,4 при ФАС и от 7,0 до 40,5 на 1000 новорожденных при ФАСН [10-12].

Как и у всех взрослых индивидуумов, алкоголь вне зависимости от пути поступления быстро попадает в кровь беременной женщины. В крови спирты находятся преимущественно в свободном (не связанном с белками) состоянии и относительно равномерно распределяются между эритроцитами и плазмой. Время полувыведения из крови колеблется в пределах 12-16ч. Выделение из организма осуществляется с мочой и выдыхаемым воздухом.

В слизистой оболочке желудка осуществляется первый этап метаболизма алкоголя при участии желудочной фракции алкогольдегидрогеназы (АДГ). Активность желудочной АДГ зависит от возраста пациентки, приема ею лекарств [13]. Первый этап метаболизма алкоголя имеет большое значение, так как от этого зависит его количество, достигающее органов-мишеней. Из самого желудка этанол всасывается медленно, но при поступлении в верхние отделы тонкой кишки его всасывание ускоряется.

В первой стадии окисления алкоголей принимают участие четыре ферментных системы: АДГ, микросомальная этанолюксидирующая система (МЭОС), каталаза и ксантиоксидаза.

Алкогольдегидрогеназы ответственны за метаболизм основного количества принятого внутрь алкоголя. Они представляют собой наиболее древнее семейство ферментов, имеющееся у всех позвоночных, насекомых, многих водорослей и микробов.

У человека существуют три основных гена, кодирующих АДГ: АДГ1, АДГ2 и АДГ3. Локусы АДГ2 и АДГ3 полиморфны [14-16]. Полиморфизм на локусе АДГ2, вероятнее всего, приводит к значительным различиям в метаболизме этанола. Изофермент АДГβ1 (аллель АДГ2\*1) чаще встречается у европейцев, АДГβ2 (аллель АДГ2\*2) – у лиц азиатского происхождения.

У аллеля АДГ2\*2 – так называемого «атипичного аллеля» – активность в 3–6 раз выше, чем у других аллелей. Другой аллель (АДГ-β3 - АДГ2\*3) в сравнении со всеми изоформами АДГ1 обладает значительно большей способностью и максимальной скоростью окисления этанола. Аллель АДГ2\*3 обнаруживается у афро-американцев с частотой 15–20%. McCaver D.G. [17] предполагает, что этот аллель обладает защитными свойствами от токсического действия алкоголя. Автор изучал полиморфизм гена АДГ2 и частоту врожденных дефектов у афро-американских новорожденных, матери которых употребляли алкоголь до и во время беременности. По результатам проведенного исследования ментальный статус новорожденных не отличался от такового в группе контроля (непьющие женщины) при наличии аллеля АДГ2\*3 как у пьющей матери, так и у ребенка. Напротив отсутствие этого аллеля в группе пьющих матерей и их новорожденных сочеталось со сниженным индексом умственного развития у детей. Это обстоятельство дало основание предположить, что аллель АДГ2\*3 обладает защитными свойствами от токсического действия алкоголя.

На следующем этапе, как известно, окисление этанола АДГ приводит к продукции ацетальдегида – высокотоксичного соединения. Ацетальдегид метаболизируется преимущественно никотинамидадениндинуклеотидзависимыми АДДГ. Далее высокотоксичный ацетальдегид также в NAD-зависимой реакции превращается в митохондриях с помощью АДДГ

в уксусную кислоту. Образующаяся уксусная кислота поступает в кровь и далее во внепеченочных тканях при участии ацетил-коэнзим-А- синтетазы превращается в ацетил-КоА, который поступает в цикл Кребса, или цикл жирных кислот, используется в синтезе холестерина либо окисляется до углекислого газа. Подтвердить прием женщиной алкоголя во время беременности помогает определение эфиров жирных кислот (продуктов метаболизма этанола) в меконии и волосах ребенка [18, 19].

Важно указать, что у плода до шести месяцев АДГ не вырабатывается, его продукция печенью начинается только со второй половины беременности, а в первые годы жизни вырабатывается в незначительном количестве.

Этанол независимо от сроков беременности, быстро проходит через плацентарный барьер. При этом его концентрация в крови плода соответствует таковой в крови матери. Этанол длительно циркулирует в крови и тканях плода и новорожденного в неизменном виде, поскольку не происходит его разрушения в печени.

Кроме того, не только печень, но и эмбриональные ткани не имеют достаточно зрелых ферментных систем способных метаболизировать алкоголь.

Второй по значимости для метаболизма спиртов является МЭОС, в функционировании которой участвуют кислород, флавопротеид, НАДФ и цитохром P450. Оба ферментативных пути – АДГ и МЭОС – генерируют токсический метаболит этанола – ацетальдегид, обладающий способностью образования белковых комплексов. Это приводит к активации ферментов, уменьшению репарации ДНК, продукции антител, истощению глутатиона, митохондриальной токсичности, нарушению утилизации кислорода и повышенному синтезу коллагена [20, 21]. Все это в общепатологическом плане выражается замедлении роста и развития плода.

Токсическое действие этилового спирта и ацетальдегида связано:

- с накоплением кислых продуктов, что в свою очередь ведет к сдвигу рН в кислую сторону, весьма неблагоприятную для метаболических процессов в целом;
- гипогликемией;
- замедлением глюконеогенеза, который является главным источником питания нейронов головного мозга;
- нарушением процессов энергообразования в клетках ЦНС и внутренних органах;
- мембранотоксическим действием, которое обусловлено способностью целой молекулы спирта внедряться в липидный бислой, нарушать структуру фосфолипидов и изменять текучесть клеточных мембран, что в свою очередь нарушает интенсивность синтетических процессов в медиаторных системах;
- снижением в плазме крови ионов  $Zn^{++}$  и  $Mg^{++}$ , увеличением концентрации кортизола, в результате чего резко активируются процессы перекисного окисления липидов, развивается апоптоз нейронов;
- нарушением  $NAD^+$  -зависимых реакций клеточного дыхания, т.е. нарушается синтез АТФ, акти-

визируется гликолиз и формируется метаболический ацидоз;

- значительным снижением поступления в организм различных пищевых веществ (белков, витаминов, микроэлементов и др.), т.к. алкоголь обладает высокой энергетической ценностью;

- развитием состояний, обнаруживающим большое сходство с гипоксией разного генеза (не менее 15% циркулирующего ацетальдегида связано с гемоглобином; ацетальдегидные аддукты гемоглобина обладают малым сродством к кислороду);

- угнетением механизмов белкового синтеза, нарушением процессов тканевой репарации и развитием дистрофических процессов в разных органах [22-25].

Существует два основных подхода к изучению патогенеза алкогольной эмбриофетопатии. Первый подход предусматривает изучение тератогенного воздействия алкоголя на нервные клетки эмбриона и плода [26-28]. Второй – возможную роль аутоиммунного компонента в патогенезе алкогольной эмбриофетопатии [29].

Хронический алкоголизм матери, бесспорно, является тератогенным фактором. Механизм тератогенного воздействия алкоголя зависит от стадии внутриутробного развития [30], на которой было это воздействие. В эксперименте ход кривой повреждаемости зародышей крысы при использовании различных воздействий имеет волнистый характер с двумя пиками высокой повреждаемости. Первый пик приходится на начальные стадии развития, когда зародыш только еще продвигается по яйцеводу (1-5 дни после оплодотворения), второй пик совпадает со стадиями развития, когда зародыши вступают в период основного органогенеза (10-15 дни развития). У человека основной органогенез охватывает период с 3 по 8 недели после зачатия. Воздействия в более поздние сроки эмбриогенеза могут вызывать мелкие дефекты типа полидактилии, аномалий ушной раковины и др., а также проявиться в виде отдельных функциональных нарушений деятельности органов, биохимических сдвигов, поведенческих отклонений от нормы, выявляемых после рождения. Таким образом, употребление алкоголя беременной в первые 4 недели беременности вызывает цитотоксический эффект, что определяет высокий риск гибели плода. Большую опасность для плода представляет употребление алкогольных напитков в первые 3-7 недель беременности. Воздействие алкоголя в этот период вызывает задержку клеточной миграции (в частности, нейронов из зародышевого слоя), нарушение пролиферации нейронов, структурную дезорганизацию ЦНС.

О связи между количеством систематически употребляемого этанола и риском внутриутробного поражения плода различные авторы приводят противоречивые данные. Leiber считает, что критическое количество этанола, необходимое для возникновения ФАС, составляет 60,0 - 80,0 г абсолютного алкоголя в сутки, а Streissguth [31-33] – 30,0г.

П.В. Веггейн и Л. Лейстнер [34] считают, что концентрация ацетальдегида в организме зависит не только от количества употребляемого алкоголя и от скорости его выделения, но и от активности фермен-

тов АДГ и ацетальдегиддегидрогеназы. При снижении способности организма будущей матери разлагать ацетальдегид вследствие низкой активности ацетальдегиддегидрогеназы даже самые малые количества алкоголя могут принести плоду вред. Как отмечает С.Л. Кузнецов [35] у пьющих беременных алкоголь более длительно определяется в амниотической жидкости, чем в крови. Тем самым в организме плода создается «резервуар» для алкоголя, который и будет определять длительное неблагоприятное воздействие на него.

Особое значение в патогенезе ФАС имеют различные патологические изменения в плаценте. Установлено, что у женщин употребляющих алкоголь, беременность протекает на фоне первичной недостаточности плаценты и ее ложа в матке, реализующихся в 90,6% случаев в гипоксический синдром, 15,6% - задержку развития плода, 9,4% - в антенатальную гибель плода [7]. Происходит снижение массы плаценты и плодно-плацентарного коэффициента, возникают инфаркты плаценты и межворсинчатые тромбы, нарушается микроциркуляция в спиральных артериях. Результатом деструктивно-пролиферативных изменений в плаценте является нарушение основных ее функций, часто проявляющееся хронической фетоплацентарной недостаточностью.

Этанол повышает проницаемость плацентарного барьера для других веществ, которые могут оказать неблагоприятное воздействие на плод.

Анализируя другой подход в изучении патогенеза алкогольной эмбриофетопатии, следует остановиться на работах Elizabeth J., Kovacs Ph. D., Messingham A.N., показавших нарушение хемотаксиса и образования макрофагов, выработке антител к собственным тканям организма у злоупотребляющих алкоголем людей [36].

Разрушение мозговой ткани при хроническом алкоголизме II и III степени приводит к освобождению мозговых протеинов (антигенов)-S-100 и развитию аутоиммунного ответа. Есть вероятность того, что у женщин, страдающих хроническим алкоголизмом, во время беременности иммунный ответ на S-100 может быть причиной нарушения развития мозга плода. В настоящее время доказана тропность S-100 к тем нейронам, которые доходят в периоде интенсивной организации [37]. Иммунное воздействие на мозговые антигены (S-100) ведет к неблагоприятному влиянию на развитие мозга плода. В этой связи иммунный ответ на S-100 у беременных женщин может служить маркером риска развития ФАС.

Анатомической основой ФАС является дигенез головного мозга, признаки которого обнаруживаются уже у плодов 5-15 недель развития [38]. К наиболее типичным изменениям относятся нарушения формирования стенок мозга, отклонения в развитии корковой пластинки с аплазией, замедлением развития и реже – в сочетании с гиперплазией отдельных участков этих структур. Достаточно характерным для этих случаев является также формирование стенок мозга с чрезмерным складкообразованием и сращением отдельных их участков с образованием различных вариантов порэнцефалий и кист; достаточно типичной является и гетеротопия нервных элементов и их

групп. Описанные изменения в целом были обозначены как «нарушения общей конструкции мозга».

Многие авторы считают, что основным в механизме повреждающего действия алкоголя на развивающийся мозг является нарушение миграции нейронов и глиальных элементов, что приводит к гетеротопии их в белом веществе, мозговых оболочках, изменению строения слоев коры полушарий мозга, а также к гипоплазии его некоторых отделов – мозолистого тела, мозжечка [39-41].

В эксперименте у новорожденных животных, подвергшихся воздействию этанола, отмечаются повреждение и разрежение нервных клеток в различных отделах головного мозга и уменьшение веса последнего [42, 43].

Начиная с 18 недели беременности, спиртные напитки вызывают у плода состояние алкогольной зависимости. В таких случаях дети рождаются признаками абстинентного синдрома, подобного тому, какой бывает у взрослых в состоянии похмелья.

Этанол накапливается в грудном молоке и активно выводится молочными железами. Концентрация алкоголя в молоке обычно превышает на 10% его концентрацию в плазме крови [44].

По клиническим проявлениям ФАС все симптомы можно разделить на три основные группы: отставание в физическом развитии, дисморфизм лицевого черепа и нарушения со стороны центральной нервной системы [45, 46].

Главным клиническим проявлением ФАС считают несоответствие роста и развития детей их возрасту. По данным Негтманн Л. выявлена четкая корреляция между массой, длиной тела и окружностью головы новорожденных и воздействием алкоголя в первые 2 месяца беременности. При этом пренатальная задержка больше касается длины тела, чем его массы. Средние показатели массы и длины тела новорожденных с ФАС составляют 2260г и 45-46см, что на 1200г и 5см соответственно меньше в сравнении со здоровыми детьми. Низкие показатели веса и роста встречаются у 98% детей с ФАС, микроцефалия – в 84%. Отличительной особенностью задержки роста, вызванной приемом алкоголя во время беременности, является то, что рост не восполняется в младенческом и детском возрасте.

Наиболее типичными проявлениями черепно-лицевого дисморфизма (по данным Негтманн Л. встречаются в 95%) являются: микрофтальмия и/или короткие пальцебразные щели, тонкая верхняя губа, сглаженность или отсутствие ямки верхней губы, «гипопластическая» верхняя челюсть, низкий лоб, низко посаженные уши, уплощенный затылок, что тесно связано с тератогенным эффектом этанола. Эти симптомы дисморфизма документируются методом краниофотометрии в двух проекциях с последующими сопоставлениями.

Примерно у 80-88% детей, родившихся с признаками ФАС, наблюдаются дефекты развития центральной нервной системы [47]: 89% имеют двигательную и умственную отсталость, 80% нарушения речевого развития, 72% - синдром гиперактивности с дефицитом внимания, 25% - проблемы со зрением, 20% - проблемы со слухом, 20% - нарушения сосания,

питания ребенка, 20% - проблемы в форме аутизма (познавательные, социальные).

В дальнейшем, средний уровень IQ пациентов составляет 65-70, что соответствует легкой степени нарушения, но здесь отмечается высокая индивидуальная вариабельность. Дети с наиболее выраженными морфологическими аномалиями и самыми низкими показателями роста обнаруживают также наиболее выраженный неврологический и интеллектуальный дефицит [48]. Также у детей с ФАС часто встречаются пороки развития других систем и органов [49].

Дети с ФАС часто обладают и положительными чертами и навыками, которые максимально необходимо использовать для поддержания «положительного» образа жизни: любопытство, любовь к животным, великодушие, лояльность, дружелюбие, привязанность... Они могут проявить себя в искусстве, музыке, механике, строительстве.

Таким образом, резюмируя приведенные выше литературные данные, можно сказать, что диагностика ФАС базируется на следующих подходах:

- документирование отличительных лицевых признаков;
- документирование задержки физического развития;
- документирование отклонений со стороны ЦНС;
- известность об употреблении алкоголя во время беременности способствует точности диагноза ФАС, но не обязательна при наличии всех вышеперечисленных признаков [50].

Вопросы терапии в настоящее время находятся в стадии разработки. Комплекс санирующих мероприятий сводится к ликвидации тканевой гипоксии, назначению энерготропной (метаболической) терапии [51]. В дальнейшем дети нуждаются в психолого-педагогической коррекции [37].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кошкина Е.А., Эпидемиология алкоголизма в России на современном этапе.-Психиатрия и психофармакотерапия. 2002, т.3, № 3.
2. West J.R. Acute and long term change in the cerebellum folowig dewelopmental exposure to ethanol. Alcohol and Alcoholism Supplement 2: 199-202,1998.
3. Polygenis D, Wharton S, Malmberg C et al. Moderate alcohol consumption during pregnancy and the incidence of fetal malformations: A meta-analysis, Neurotoxicology and Teratology,20,61-67,1998.
4. Poskitt E.M. Fetal Alcohol Syndrome, Alcohol and Alcoholism,19,150-165,1984/
5. Abel, E., Fetal Alcohol Abuse Syndrome, Plenum Press, New York, 1998.
6. Радзинский В.Е. Акушерство. Практикум в 3-х частях. Патологическое акушерство. Изд-во РУДН,2002.
7. Сащенко А.И., Фетоплацентарная система при алкоголизме и табакокурении. Автореф. канд.дисс., М., 2007.
8. Lemoine P., Harousseau H., Borteyru J.P., Menuet J.C. Children of alcoholic parents: abnormalities observed in 127 cases. Ouest Med. 8:476-482, 1968.
9. Mattson SN, Riley EP, Gramling L, Delis DS, Jonts KL, Neuropsychological comparison of alcohol-exposed children with or physical features of fetal alcohol syndrome/ Neuropsychology 12:146-153, 1998
10. Abel EL. An update on incidence of FAS: FAS is not an birth defect. Neurotoxicology & Teratology 1995; 17(4):437-443
11. Claren SK, Randels SP, Sanderson M, Fineman RM. Screening for fetal alcohol syndrome in primary schools: a feasibility study. Teratology 2001; 63(1):3-10
12. Wiess M, Cronk CE, Mahkom S, Glysch R, Zirbel S. The Wisconsin Fetal Alcohol Syndrome Screening Project. WMJ 2004; 103(5):53-60
13. Ethanol and Liver Mechanisms and Management/ Ed. By D.I.N. Sherman, V. Preedy, R.R. Watson.-N.Y.: Taylor & Francis, 2002.-689p.
14. Ткаченко В.В., Пфшенко С.З. О некоторых молекулярно-биологических и генетических аспектах алкоголизма// Обзор ВНИИМИ.-М., 1981.-156с.
15. Кершенгольц Б.М. Энзимологические механизмы устойчивости организма животных и человека к действию стрессирующих факторов (этанол, ацетальдегид).- Якутск.:изд. ЯНЦ СО РАН, 1987.-185с.
16. Oka moto K., Murawaki Y. et. al. Effect of ALDH2 and CYP2E1 gene polymorphisms on drinking behavior and alcoholic liver disease in Japanese male workers// Alcohol. Clin. Exp.Res.-2001.-Vol.25, № 6, suppl.- P. 19S-23S.
17. McCover D.G., Thomasson H.R., Martier S.S. et al. Alcohol dehydrogenase - 2\*3 allele protects against alcohol-related birth defect among African Americans// J.Pharmacol.Exp.Ther.-1997.- Vol. 283.- P.1095-1101.
18. Byrd well WC APCI-MS in lipid analysis. In: Advances in Lipid Methodology-Five, pp 171-253,2003.
19. Weintraub ST. Mass spectroscopy of lipids. Pract.Spectrosc.,8, 257-286,1999.
20. Успенский А.Е. Токсикологическая характеристика этанола.-Итоги науки и техники. Сер. Токсикол.- ВИНТИ.-М, 1984.-Т. 13.-С. 6-56.
21. Военная токсикология, радиология и медицинская защита: Учебник/ под ред. С.А. Куценко.-СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004.-528с.
22. Фридман Л.С., Флеминг Н.Ф., Робертс Д.Х., Хайман С.Е. Наркология: пер. с англ.- М., СПб.: «Издательство БИНОМ» - «Невский диалект»,1998.-318с.
23. Лужников Е.А.// Злоупотребление алкоголем в России и здоровье населения. Острые отравления этиловым алкоголем и его суррогатами. Соматическая патология при хронической алкогольной интоксикации.-М.-РАОЗ.2000.-с.53-61.
24. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика.- Ростов-на-Дону: Феникс, 2001.-383с.
25. Heaton MB, Moore DB, Paiva M, Madorsky I, Mayer J, Shaw G. The role of neurotrophic factors, apoptosis-related proteins, and endogenous antioxidants in the differential temporal vulnerability cere-

- bellum to ethanol. Alcohol Clin Exp Res 27:657-669,2003.
26. Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM. On categorizations in analyses of alcohol teratogenesis. Environ Health Perspect 3:421-428, 2000.
  27. Riley EP, McGee CL, Sowell ER. Teratogenic effects of alcohol: a decade of brain imagin. Am J Med Genet C Semin Med Genet 127:35-41,2004.
  28. Peng Y, Yang P-N, Ng SSM, Wong OG, Liu J, He M-L, Kung H-F, Lin MCM. A critical role of Pax6 in alcohol-induced fetal microcephaly. Neurobiol Dis 16:370-376,2004.
  29. Ахмадеева Э.Н., Алехин Е.К., Хуссанова Н.Р. Алкогольный синдром плода// Интернет-центр БГМУ. Лекции БГМУ, 2005.
  30. Пучков В.Ф. Разработка проблем медицинской эмбриологии в ИЭМе// Российский биомедицинский журнал, т. 2, с. 308-313.
  31. Streissguth AP et. al. Moderate prenatal alcohol exposure: Effects on child IQ and learning problems at age 7,5 years. Alcoholism: Clinical and experimental research, 1990,14, pp.662-669.
  32. Streissguth AP et. al. Maternal drinking during pregnancy: Attention and short term memory in 14 year old offspring, a longitudinal prospective study. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 1994,18, pp.248-255.
  33. Streissguth AP et. al. Understanding the occurrence of secondary disabilities in clients with fetal alcohol syndrome (FAS) and fetal alcohol effects (FAE): Final Report. Seattle: University of Washington School of Medicine, Fetal Alcohol and Drug Unit.1996.
  34. Верхейн П.В., Лейстнер Л. Башкирский гос. мед. университет. Каф.фармакологии - <http://www.rbtl.ru/konkurs/timerbulatov/index.html>.
  35. Кузнецов С.Л., Пугачев М.К. Лекции по гистологии, цитологии и эмбриологии.Учебное пособие.,изд.МИА,2004,432с.
  36. Elizabeth J, Kovach PD. Influence of Alcohol and Gender on Immune Response,2003
  37. Мастокова Е.М., Грибанова Г.В., Московкина А.Г. Профилактика и коррекция нарушений психического развития детей при семейном алкоголизме. Пособие для психологов и педагогов, М.,изд. ВЛАДОС,2006.
  38. Орлова О.А. Самые страшные воры// Здоровье Вологодчины., № 5,6,2001.
  39. Claren SK, Smith DW. Fetal alcohol syndrome. New England Journal of Medicine: 298 (19): 1063-1067, 1978.
  40. Miller MW. Effect of pre- or postnatal exposure to ethanol on the total number of neurons in the principal sensory nucleus of the trigeminal nerve: cell proliferation and neuronal death. Alcohol Clin Exp Res 19: 1359-1363,1995.
  41. Rosett HL. A clinical perspective of the fetal alcohol syndrome. Alcoholism: Clinical and Experiment Research 4: 118,1980.
  42. Неврологические аспекты алкоголизма. Методические разработки по неврологии. Под ред. Л.Г.Ерохиной, Второй московский гос.мед.институт им. Н.И.Пирогова, М.,1998,16 с.
  43. Шамануров Ш.Ш. Поражение нервной системы у детей при алкогольных интоксикациях. Ташкент, Медицина,1987.
  44. Афанасьев В.В., Великова В.Д. Острые отравления токсическими спиртами. Учебно-методическое пособие.-СПб. Мед.академия последипломного образования,1995
  45. American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse and Committee on Children With Disabilities. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders.Pediatrics 2000; 106(2 Pt 1):358-361.
  46. Steinhausen HC, Willms J, Metzke CW, Spohr HL. Behavioural phenotype in foetal alcohol syndrome and foetal alcohol effects. Dev Med Child Neurol 2003; 45(3):179-182.
  47. Coles CD, Platzman KA et al. A comparison of children affected by prenatal alcohol exposure and attention deficit, hyperactivity disorder. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21 (1):150-161.
  48. Weinberg NZ. Cognitive and behavioural deficits associated with parental alcohol use, J Am Acad. Child Adolesc. Psychiatry,36,1177-1186,1997.
  49. Sterling K, Clarren MD and Susan J Astley. Ph.D., Diagnostic Guide for Fetal Alcohol Syndrome and Related Conditions, 1997.
  50. Chang G. Alcohol-screening instruments for pregnant women. Alcohol Res Health 2001;25 (3):204-209.
  51. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Рациональная коррекция метаболических нарушений у детей: энерготропная терапия// Российский вестник педиатрии и педиатрии., № 6, 2006, с. 79-87.