

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.2.21>

Структурные изменения гистаминергических нейронов мозга крыс, перенесших антенатальную алкоголизацию

А.В. Заерко, Е.М. Федина, Э.В. Гусаковская, С.М. Зиматкин

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №2. – С. 21-28.

Structural changes in histaminergic neurons of the rats brain after antenatal alcoholization

A.V. Zaerko, K.M. Phedina, E.V. Husakouskaya, S.M. Zimatkin

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(2):21-28.

Резюме.

Цель – установление морфологических изменений гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса потомства крыс, потреблявших алкоголь в период беременности, в динамике постнатального онтогенеза.

Материал и методы. Исследование проведено на 12 беспородных белых крысах-самках, получавших на протяжении всего периода гестации 15 % раствор этанола, и их потомстве – 60 крысятах. Декапитация крысят осуществлялась на 5-е, 10-е, 20-е, 45-е и 90-е сутки после рождения. Предметом исследования являлась структура гистаминергических нейронов заднего гипоталамуса крысят на окрашенных по методу Ниссля микропрепаратах. Исследуемые параметры: минимальный и максимальный диаметры, периметр, площадь, объем нейронов, форм-фактор, фактор элонгации. Изучение готовых препаратов проводили с использованием светового микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия). Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc, США) непараметрическими методами.

Результаты. В ходе изучения морфологических изменений гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса выявлено, что в ранний период после рождения (5-10 сутки) происходит набухание нейронов, о чем свидетельствует увеличение минимального и максимального диаметров, периметра, площади и объема перикарионов. В то же время в поздние сроки (45-90 сутки) отмечено торможение роста и округление перикарионов исследуемых нейронов на основании уменьшения периметра, площади и объема перикарионов, а также наблюдаемое спустя 90 суток после рождения уменьшение максимального диаметра и фактора элонгации, увеличение форм-фактора. Заключение. Потребление алкоголя самками крыс на протяжении всей беременности нарушает структуру гистаминергических нейронов гипоталамуса их потомства, что подтверждает участие гистаминергической системы мозга в модуляции аддиктивных и токсических эффектов этанола. Выявленные нарушения могут сказываться на когнитивных, эмоциональных и поведенческих функциях головного мозга потомства, рожденного с фетальным алкогольным синдромом плода.

Ключевые слова: гипоталамус, гистаминергические нейроны, алкоголь, беременность, крысята, онтогенез.

Abstract.

Objectives. To assess morphological changes in the histaminergic neurons of the E2 nucleus of hypothalamus in the offspring of rats that were consuming alcohol during pregnancy in the dynamics of postnatal ontogenesis.

Material and methods. The research was carried out on 12 female outbred white rats that received 15 % ethanol solution throughout the entire gestation period and their offspring – 60 rat pups. Decapitation of rat pups was carried out on the 5th, 10th, 20th, 45th and 90th days after birth. The subject of the research was the structure of histaminergic neurons of the posterior hypothalamus of rat pups brain on micropreparations stained using the Nissl method. Studied parameters: minimum and maximum diameters, perimeter, area, volume of neurons, form factor, elongation factor. The micropreparations were examined using an Axioskop 2 plus light microscope (Zeiss, Germany). The obtained data were processed using the

Statistica 10.0 program for Windows (StatSoft Inc., USA) applying nonparametric methods.

Results. It has been revealed that in the early period after birth (days 5-10) swelling of histaminergic neurons of the E2 nucleus of hypothalamus occurs, as evidenced by an increase in the minimum and maximum diameters, perimeter, area and volume of perikaryons. At the same time, in the later period (45-90 days), inhibition of growth and rounding of the neurons perikaryons was noted based on a decrease in the perikaryon perimeter, area and volume, as well as a decrease in the maximum diameter and elongation factor, an increase in the form factor in 90 days after birth.

Conclusions. Alcohol consumption by female rats throughout pregnancy disrupts the structure of histaminergic neurons in the hypothalamus of their offspring, which confirms the participation of the histaminergic system of the brain in modulation of the addictive and toxic effects of ethanol. The identified disorders may affect the cognitive, emotional and behavioral functions of the brain of offspring born with fetal alcohol syndrome.

Keywords: *hypothalamus, histaminergic neurons, alcohol, pregnancy, rat pups, ontogenesis.*

Введение

Потребление алкоголя является широко распространенным явлением во всем мире, его хроническое употребление оказывает пагубное влияние на здоровье человека, приводя к развитию физических и психических нарушений [1, 2], что обусловлено токсическими и кумулятивными эффектами этанола. В последнее время наблюдается рост показателей заболеваемости алкоголизмом и смертности от него, что указывает на приоритетность этой проблемы в области мирового общественного здравоохранения [3].

Не теряет актуальности проблема потребления спиртных напитков женщинами фертильного возраста [4]. При употреблении эквивалентного количества алкоголя у женщин достигается его более высокая концентрация в крови, по сравнению со значением показателя у представительниц мужского пола, что во многом определяется меньшим содержанием воды в организме и меньшей массой тела женщин. В свою очередь, достаточно актуальной является проблема злоупотребления алкоголем среди беременных женщин в связи с антенатальным влиянием этанола, обладающего способностью проходить через плацентарный барьер [5], на процесс закладки внутренних органов с формированием аномалий развития, объединенных в понятие «алкогольный синдром плода» [6]. Распространенность алкогольного синдрома плода широко варьируется: от 0,1 % в регионе Восточного Средиземноморья до 11% в Южной Африке, при значении среднемирового показателя, равном 0,8% [7].

Первичными и наиболее серьезными нарушениями при алкогольном синдроме плода являются изменения со стороны головного мозга, проявляющиеся в виде когнитивных и поведен-

ческих девиаций [4, 6]. Особая чувствительность центральной нервной системы к токсическому действию алкоголя [1, 4, 8, 9] объясняется нарушением под влиянием этанола и его метаболитов проницаемости мембранных каналов, возбудимости нейронов и функций нейроглии, структуры хроматина, экспрессии генов и синтеза белка [10]. Потребление этанола изменяет функционирование глутаматергической, ГАМК-ергической, серотонинергической, дофаминергической нейромедиаторных систем головного мозга [8].

Одной из малоизученных нейромедиаторных систем является группа нейронов гипоталамуса, продуцирующих гистамин. Перикарионы гистаминергических нейронов в мозге млекопитающих располагаются в туберомамиллярных ядрах, находящихся в задней части гипоталамуса, где эти нейроны сгруппированы в пять парных скоплений E1–E5 [11], из которых наиболее крупное представлено ядром E2. Гистамин обладает множеством физиологических эффектов: антигипнотическим, анальгетическим, гипотермическим; повышает двигательную и половую активность, подавляет аппетит, усиливает чувство жажды, повышает сосудистый тонус, активизирует гликогенолиз и энергообразование. В свою очередь, установлено участие гистамина как центрального нейромедиатора в развитии рассеянного склероза и болезни Альцгеймера, в формировании влечения и толерантности к этанолу как ключевых звеньев патогенеза алкоголизма [12].

Учитывая множество физиологических эффектов гистамина, его участие в метаболизме этанола и механизмах развития патологии центральной нервной системы, формирование которой наиболее активно идет на 10-18 неделе внутриутробного развития, является актуальным

изучение морфологических изменений гистаминергических нейронов гипоталамуса у потомства, рожденного от матерей, злоупотребляющих алкоголем, а также проведение соответствующих экспериментальных исследований на животных.

Целью выполненного исследования явилось установление морфологических изменений гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса потомства крыс, потреблявших алкоголь в период беременности, в динамике постнатального онтогенеза.

Материал и методы

В процессе проведения исследования использовали 12 беспородных белых крыс-самок (масса тела животных: 230 ± 20 г) и полученное от них потомство. Крысы-самки взяты из вивария Гродненского государственного медицинского университета. Животные содержались в стандартных условиях [13] с соблюдением принципов биоэтики и требований Директивы Европейского Парламента и Совета № 2010/63/EU от 22.09.2010 о защите животных, используемых для научных целей [14].

Во время гестации самки крыс из экспериментальной группы пили только 15% раствор этанола, в отличие от контрольной группы, которая пила воду. После родов всем самкам давали пить исключительно воду. На 5, 10, 20, 45 и 90 день после рождения у 60 крысят была проведена декапитация, после чего из их мозга вырезали гипоталамус и замораживали его в парах жидкого азота с последующим погружением в него. Затем на криостате Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Германия) производили серийные фронтальные срезы задней части гипоталамуса толщиной 12 мкм. С целью оценки строения гистаминергических нейронов окраску срезов производили 0,1% водным раствором тионина (по методу Ниссля). Исследуемое ядро E2 гистаминергической нейромедиаторной системы головного мозга крысят идентифицировали с помощью соответствующих топографических схем [15].

Используя микроскоп Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), цифровую видеокамеру Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программу компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США), при разных увеличениях микроскопа изучали готовые препараты, проводили их микрофотографирование и морфоме-

трию. Достаточный объем выборки для последующего статистического анализа результатов в каждой экспериментальной группе обеспечивался за счет оценки 120-150 нейронов исследуемого ядра E2 гипоталамуса. Количественная оценка формы и размеров гистаминергических нейронов производилась после обведения курсором контуров перикарионов нейронов на окрашенных микропрепаратах путем определения таких параметров, как минимальный и максимальный диаметр, периметр, площадь, объем нейронов, форм-фактор (показатель неровности контура клетки и ее сферичности, $4\pi S/P^2$) и фактор элонгации (показатель сферичности, D_{\max}/D_{\min}).

Обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft Inc, США, серийный номер AXAR207F394425FA-Q). Статистический анализ проводили непараметрическими методами вследствие использования в эксперименте малых выборок, не всегда имевших нормальное распределение. Исследуемые показатели были представлены с использованием стандартных параметров описательной статистики, обозначенных как «Me (LQ; UQ)», где «Me» обозначает медиану, а «LQ» и «UQ» указывают на верхнюю и нижнюю границы нижнего и верхнего квартилей соответственно [16]. Для сравнения данных показателей между группами использовался двусторонний непарный критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U test) [17] для независимых выборок. Статистическая значимость различий между группами устанавливалась при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$), где «р» является критическим значением уровня значимости.

Результаты

Исследование показало, что у пятисуточного потомства крыс, матери которых употребляли алкоголь во время беременности, по сравнению с потомством из контрольной группы наблюдаются значительные морфологические изменения в перикарионах гистаминергических нейронов гипоталамуса. Эти изменения включают увеличение минимального и максимального диаметров, периметра, площади и объема на 37,11% ($p=0,02$), 36,32% ($p=0,006$), 27,22% ($p=0,001$), 46,09% ($p=0,001$) и 76,58% ($p=0,0002$) соответственно (табл.).

Аналогичные изменения были зафиксированы и у десятисуточного потомства эксперименталь-

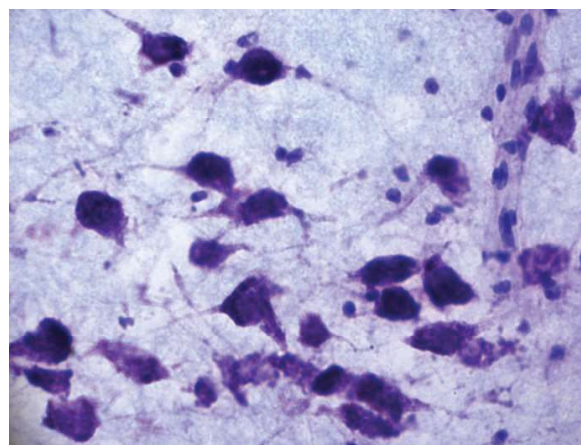
Таблица – Показатели размеров и формы перикарионов гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса крыс в динамике постнатального развития в норме (К) и после антенатальной алкоголизации (О), окраска по методу Ниссля (Me (LQ; UQ))

Показатель	К	О
5 сутки		
Минимальный диаметр, мкм	7,60 (7,22; 8,59)	10,42 (8,66; 11,02)*
Максимальный диаметр, мкм	12,72 (12,63; 13,51)	17,34 (14,82; 17,61)**
Периметр, мкм	36,19 (34,90; 37,28)	46,04 (43,86; 47,10)**
Площадь, мкм ²	79,84 (72,35; 82,61)	116,64 (110,04; 141,99)**
Объем, мкм ³	536,78 (463,09; 564,92)	947,86 (868,56; 1273,03)***
Форм-фактор	0,79 (0,74; 0,80)	0,75 (0,69; 0,81)
Фактор элонгации	1,61 (1,50; 1,65)	1,61 (1,53; 2,04)
10 сутки		
Минимальный диаметр, мкм	11,22 (10,60; 11,37)	12,83 (11,63; 13,75)*
Максимальный диаметр, мкм	19,18 (18,53; 20,67)	23,05 (21,56; 23,26)**
Периметр, мкм	52,75 (51,12; 54,65)	62,53 (58,26; 64,68)**
Площадь, мкм ²	162,05 (144,56; 163,66)	216,76 (190,23; 246,55)**
Объем, мкм ³	1552,13 (1307,81; 1575,39)	2401,26 (1974,13; 2912,85)**
Форм-фактор	0,74 (0,70; 0,75)	0,75 (0,69; 0,77)
Фактор элонгации	1,85 (1,68; 1,98)	1,83 (1,72; 1,88)
20 сутки		
Минимальный диаметр, мкм	11,50 (11,16; 12,16)	11,98 (10,89; 12,91)
Максимальный диаметр, мкм	19,65 (19,46; 20,17)	20,13 (19,31; 22,38)
Периметр, мкм	54,44 (52,38; 56,38)	56,24 (55,52; 63,39)
Площадь, мкм ²	175,94 (164,05; 185,45)	184,67 (172,87; 227,64)
Объем, мкм ³	1755,91 (1580,95; 900,19)	1890,34 (1710,22; 2584,27)
Форм-фактор	0,78 (0,75; 0,80)	0,71 (0,69; 0,72)*
Фактор элонгации	1,63 (1,60; 1,81)	1,78 (1,73; 1,81)
45 сутки		
Минимальный диаметр, мкм	11,94 (11,87; 13,33)	11,23 (10,81; 11,24)
Максимальный диаметр, мкм	20,31 (19,97; 21,73)	18,20 (17,70; 19,56)
Периметр, мкм	62,20 (61,09; 63,02)	51,44 (50,55; 52,72)*
Площадь, мкм ²	199,28 (181,40; 214,14)	148,07 (142,48; 149,29)*
Объем, мкм ³	2116,75 (1838,36; 2357,87)	1355,73 (1279; 1372,52)*
Форм-фактор	0,68 (0,68; 0,70)	0,74 (0,73; 0,75)
Фактор элонгации	1,63 (1,59; 1,73)	1,60 (1,58; 1,71)
90 сутки		
Минимальный диаметр, мкм	14,08 (13,62; 14,54)	13,32 (12,60; 14,17)
Максимальный диаметр, мкм	25,22 (23,85; 28,14)	20,03 (19,45; 24,37)*
Периметр, мкм	69,29 (64,38; 71,49)	57,56 (56,15; 64,27)*
Площадь, мкм ²	272,96 (254,75; 284,67)	200,96 (195,87; 241,39)*
Объем, мкм ³	3393,30 (3059,46; 3613,89)	2166,64 (2062,65; 2823,29)*
Форм-фактор	0,73 (0,70; 0,76)	0,79 (0,71; 0,83)*
Фактор элонгации	1,71 (1,67; 1,99)	1,45 (1,38; 1,94)*

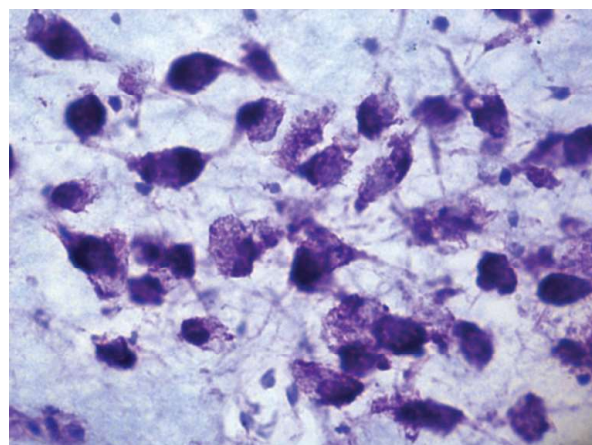
ной группы, где минимальный и максимальный диаметры, периметр, площадь и объем увеличились на 14,35% (p=0,0184), 20,18% (p=0,0047), 18,54% (p=0,0047), 33,76% (p=0,0015) и 54,71% (p=0,0015) соответственно (рис. А, Б, табл.).

Сравнение 20-суточного потомства крыс, потреблявших алкоголь в период беременности, и

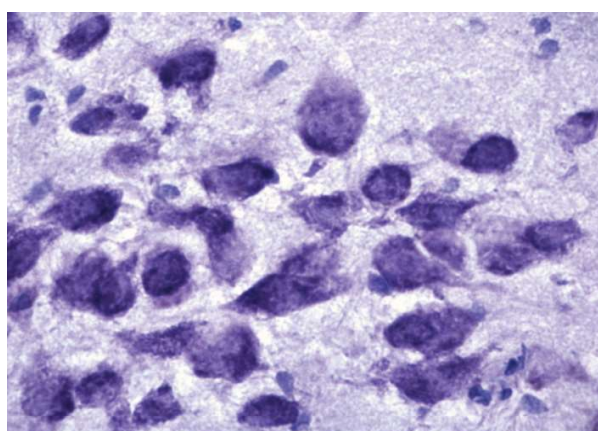
контрольной группы животных не выявило наличия статистически достоверных изменений таких исследованных показателей перикарионов гистаминергических нейронов, как их минимальный и максимальный диаметры, периметр, площадь и объем (табл.). При этом в опытной группе животных наблюдается уменьшение форм-фактора



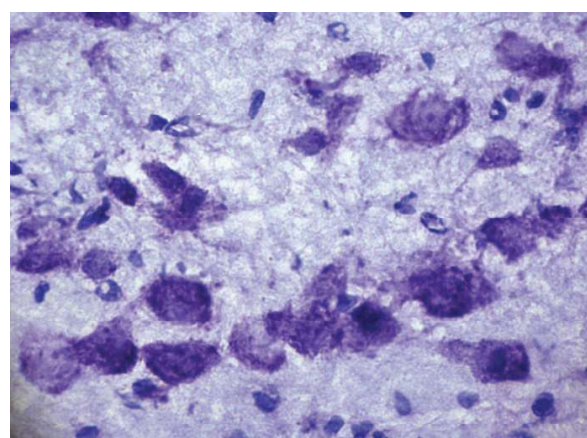
А



Б



В



Г

Рисунок – Гистаминергические нейроны ядра E2 гипоталамуса на 10-е (А, Б) и 90-е (В, Г) сутки постнатального развития крыс: А, В – контрольная группа, Б, Г – опытная группа животных. Окраска по методу Ниссля. Цифровая микрофотография. Увеличение 400

(на 8,97% при $p=0,0133$), что свидетельствует об уменьшении сферичности тел гистаминергических нейронов у крыс, развивавшихся в условиях антенатальной алкоголизации.

На 45-е сутки после рождения у потомства крыс опытной группы отмечаются значительные гистологические нарушения в структуре гистаминергических нейронов ядра E2 гипоталамуса. Так, периметр, площадь и объем перикарионов гистаминергических нейронов у опытных животных меньше аналогичных показателей данной группы нейронов контроля на 17,30% ($p=0,037$), 25,70% ($p=0,012$) и 35,95% ($p=0,037$) соответственно. Кроме того, в опытной группе наблюдается тенденция к уменьшению максимального диаметра (на 10,39% при $p=0,06$) и возрастанию форм-фактора (на 8,82% при $p=0,06$) (табл.) что, возможно, свидетельствует о некотором увеличе-

нии сферичности гистаминергических нейронов опытных животных.

В ходе изучения структурных изменений перикарионов гистаминергических нейронов гипоталамуса 90-суточных крыс, перенесших пренатальную алкоголизацию, обнаружено наличие отличий по следующим морфологическим параметрам: максимальный диаметр, периметр, площадь и объем перикарионов гистаминергических нейронов меньше на 20,58% ($p=0,0106$), 16,93% ($p=0,0176$), 26,38% ($p=0,0176$) и 36,15% ($p=0,0176$) соответственно (рис. В, Г, табл.). В опытной группе животных также наблюдается увеличение форм-фактора (на 8,22% при $p=0,0176$) и уменьшение фактора элонгации (на 15,2% при $p=0,0446$). Полученные данные свидетельствуют о том, что тела гистаминергических нейронов у крыс, перенесших антенатальную алкоголизацию, характе-

ризуются меньшими размерами и более округлой формой (рис., табл.).

Обсуждение

Нарушение морфологии перикарионов гистаминергических нейронов гипоталамуса потомства крыс, потреблявших алкоголь в период гестации, на 5- и 10-е сутки постнатального развития может указывать на токсическое набухание исследованных нервных клеток в условиях неблагоприятного воздействия этанола [18]. Отек цитоплазмы нейронов головного мозга может быть связан с токсическим отеком мозга. Следует отметить, что первичным фактором, вызывающим развитие токсического отека, является недостаток поступления кислорода и АТФ, что приводит к нарушению работы ионных насосов и избыточное поступление в клетку ионов Na^+ . А это вызывает повышение внутриклеточного осмотического давления и соответственно чрезмерное поступление в клетку воды. Это нарушает функцию нейронов и может приводить к их гибели.

Отсутствие достоверных изменений по минимальному и максимальному диаметрам, а также периметру, площади и объему перикарионов гистаминергических нейронов опытных крыс в возрасте 20 суток может указывать на исчезновение у исследуемых нервных клеток токсического набухания, сформировавшегося ранее в результате отека структур головного мозга крыс в ходе хронической пренатальной алкоголизации.

Уменьшение морфометрических показателей перикарионов гистаминергических нейронов мозга у опытных животных как на 45-е, так и на 90-е сутки постнатального периода, возможно, говорит о торможении их роста и свидетельствует о наличии долгосрочных нарушений структуры этих клеток после антенатальной алкоголизации. Можно предположить, что алкоголь, повреждая клеточные мембраны и другие компоненты клетки, влияет тем самым на механизмы, определяющие «программу развития» нейронов в постнатальном онтогенезе.

Заключение

Таким образом, хроническая антенатальная алкогольная интоксикация нарушает морфологию развивающихся гистаминергических нейронов гипоталамуса крыс. В ранний период после

рождения (с 5-х по 10-е сутки) нейроны опытной группы набухают, в то время, как в более поздние сроки постнатального развития животных (45-90 сутки) происходит торможение роста их тел. Выявленные изменения являются весомым доказательством высокой чувствительности гистаминергических нейронов головного мозга к пренатальному воздействию этанола и служат подтверждением того, что гистаминергическая нейромедиаторная система мозга принимает участие в модуляции токсических и аддиктивных эффектов алкоголя. Изменения структуры исследованных нервных клеток могут сказываться на когнитивных, эмоциональных и поведенческих функциях головного мозга, что и наблюдается у детей, рожденных с фетальным алкогольным синдромом плода.

Результаты проведенного исследования указывают на значительный риск повреждений головного мозга плода при потреблении матерями алкоголя во время беременности.

Понимание этих рисков и последствий важно для общественного здоровья с точки зрения разработки стратегий профилактики и лечения, направленных на снижение вреда от алкоголя для беременных женщин и их детей. Исследования в данной области, как правило, служат основой для медицинских работников при разработке рекомендаций о важности воздержания от распития алкогольных напитков во время беременности.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках Гранта БРФФИ «Наука М» на тему «Нарушения развития гистаминергических нейронов мозга у потомства крыс, потреблявших алкоголь во время беременности».

Sources of financing. The research was carried out within the frames of the grant from the Belarusian Foundation for Basic Research «Science M» on the topic «Disturbances in the development of histaminergic neurons of the brain in the offspring of rats that consumed alcohol during pregnancy».

Благодарности. Авторы выражают благодарность рецензентам статьи.

Acknowledgements. The authors express their gratitude to anonymous reviewers of the article.

Литература

1. Hendriks, H. F. J. Alcohol and human health: what is the evidence? / H. F. J. Hendriks // *Annu Rev. Food. Sci.*

- Technol. 2020 Mar. Vol. 11. P. 1–21.
2. Global, regional and age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: asystematic analysis for the global burden of disease study / Causes of Death Collaborators // *Lancet*. 2017 Sep. Vol. 390, N 10100. P. 1151–1210.
3. Alcohol-related brain damage: report from a medical council on alcohol symposium, June 2010 / A. D. Thomson [et al.] // *Alcohol*. 2012 Mar-Apr. Vol. 47, N 2. P. 84–91.
4. Зиматкин, С. М. Нарушения в мозге при антенатальной алкоголизации : монография / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь. Гродно : ГрГМУ, 2017. 192 с.
5. Fetal alcohol spectrum disorders / S. Popova [et al.] // *Nat. Rev. Dis. Primers*. – 2023 Feb. Vol. 9, N 1. P. 11.
6. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders / H. E. Hoyme [et al.] // *Pediatrics*. 2016 Aug. Vol. 138, N 2. Art. e20154256.
7. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders in child care settings: a meta-analysis / S. Lange [et al.] // *Pediatrics*. 2013 Oct. Vol. 132, N 4. P. e980–e995.
8. Association between abnormal plasma metabolism and brain atrophy in alcohol-dependent patients / Z. Zhang [et al.] // *Front Mol. Neurosci*. 2022 Dec. Vol. 15. Art. 999938.
9. Age-related differences in the effect of chronic alcohol on cognition and the brain: a systematic review / L. Kuhns [et al.] // *Transl. Psychiatry*. 2022 Aug. Vol. 12, N 1. P. 345.
10. Alcohol and the brain: from genes to circuits / G. Egervari [et al.] // *Trends Neurosci*. 2021 Dec. Vol. 44, N 12. P. 1004–1015.
11. Зиматкин, С. М. Гистаминергические нейроны мозга / С. М. Зиматкин. Минск : Новое знание, 2015. 319 с.
12. Зиматкин, С. М. Алкоголь и гистаминергическая система мозга / С. М. Зиматкин, Е. М. Федина, Д. В. Павлова // *Новости мед.-биол. наук*. 2016. Т. 14, № 4. С. 64–70.
13. Каркищенко, Н. Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Н. Н. Каркищенко. Москва : Профиль-2С, 2010. 358 с.
14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: text with EEA relevance 20.10.2010 // *Official J. Eur. Union*. 2010 Oct. P. L276/33–L276/79.
15. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. 6th ed. London : Academic Press, 2007. 448 p.
16. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. Москва : МедиаСфера, 2003. 312 с.
17. Батин, Н. В. Компьютерный статистический анализ данных : учеб.-метод. пособие / Н. В. Батин. Минск : ИПНК НАН Беларуси, 2008. 160 с.
18. Заерко, А. В. Морфофункциональные показатели гистаминергических нейронов мозга 5-суточного потомства крысы, потреблявших этанол во время беременности / А. В. Заерко, Е. М. Федина // *Современные достижения молодых ученых в медицине 2019 [Электронный ресурс]* : сб. материалов VI Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, 29 нояб. 2019 г. Гродно : ГрГМУ, 2019. С. 106–109. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Загл. с этикетки диска.

Поступила 01.02.2024 г.

Принята в печать 22.04.2024 г.

References

1. Hendriks HFJ. Alcohol and human health: what is the evidence? *Annu Rev Food Sci Technol*. 2020 Mar;11:1-21. doi: 10.1146/annurev-food-032519-051827
2. Causes of Death Collaborators. Global, regional and age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: asystematic analysis for the global burden of disease study. *Lancet*. 2017 Sep;390(10100):1151-210. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32152-9
3. Thomson AD, Guerrini I, Bell D, Drummond C, Duka T, Field M, et al. Alcohol-related brain damage: report from a medical council on alcohol symposium, June 2010. *Alcohol*. 2012 Mar-Apr;47(2):84-91. doi: 10.1093/alcalc/ags009
4. Зиматкин SM, Bon EI. Brain abnormalities in antenatal alcoholization: monografiya. Grodno: GrGMU; 2017. 192 p. (In Russ.)
5. Popova S, Charness ME, Burd L, Crawford A, Hoyme HE, Mukherjee RAS, et al. Fetal alcohol spectrum disorders. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb;9(1):11. doi: 10.1038/s41572-023-00420-x
6. Hoyme HE, Kalberg WO, Elliott AJ, Blankenship J, Buckley D, Marais AS, et al. Updated clinical guidelines for diagnosing fetal alcohol spectrum disorders. *Pediatrics*. 2016 Aug;138(2):e20154256. doi: 10.1542/peds.2015-4256
7. Lange S, Shield K, Rehm J, Popova S. Prevalence of fetal alcohol spectrum disorders in child care settings: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2013 Oct;132(4):e980-95. doi: 10.1542/peds.2013-0066
8. Zhang Z, Zhang S, Huang J, Cao X, Hou C, Luo Z, et al. Association between abnormal plasma metabolism and brain atrophy in alcohol-dependent patients. *Front Mol Neurosci*. 2022 Dec;15:999938. doi: 10.3389/fnmol.2022.999938
9. Kuhns L, Kroon E, Lesscher H, Mies G, Cousijn J. Age-related differences in the effect of chronic alcohol on cognition and the brain: a systematic review. *Transl Psychiatry*. 2022 Aug;12(1):345. doi: 10.1038/s41398-022-02100-y
10. Egervari G, Siciliano CA, Whiteley EL, Ron D. Alcohol and the brain: from genes to circuits. *Trends Neurosci*. 2021 Dec;44(12):1004-15. doi: 10.1016/j.tins.2021.09.006 Epub 2021 Oct 23.
11. Зиматкин SM. Histaminergic neurons in the brain. Minsk, RB: Novoe znanie; 2015. 319 p. (In Russ.)
12. Зиматкин SM, Fedina EM, Pavlova DV. Alcohol and the histaminergic system of the brain. *Novosti Med-biol Nauk*. 2016;14(4):64-70. (In Russ.)
13. Karkishchenko NN. Guidelines for laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow, RF: Profil'-2S; 2010. 358 p. (In Russ.)
14. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and

- of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes: text with EEA relevance 20.10.2010. Official J Eur Union. 2010 Oct: L276/33-79.
15. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. London: Academic Press; 2007. 448 p.
16. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of STATISTICA application program package. Moscow, RF: MediaSfera; 2003. 312 p. (In Russ.)
17. Batin NV. Computerized statistical analysis of data: ucheb-
metod posobie. Minsk, RB: IPNK NAN Belarusi; 2008. 160 p. (In Russ.)
18. Zaerko AV, Fedina EM Morphofunctional indices of histaminergic neurons in the brain of 5-day-old offspring of rats consuming ethanol during pregnancy. V: Sovremennye dostizheniya molodykh uchenykh v meditsine 2019: sb materialov VI Resp nauch-prakt konf s mezhdunar uchastiem, 29 noyab, 2019 g. Grodno, RB: GrGMU; 2019. R. 106-9. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s etiketki diska. (In Russ.)

Submitted 01.02.2024

Accepted 22.04.2024

Сведения об авторах:

А.В. Заерко – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6155-040X>, e-mail: wersall_91@mail.ru – Заерко Анастасия Викторовна;
Е.М. Федина – к.б.н., доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-6093-3684>;
Э.В. Гусаковская – к.м.н., старший преподаватель кафедры патологической физиологии имени Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;
С.М. Зиматкин – д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Гродненский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>.

Information about authors:

A.V. Zaerko – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6155-040X>, E-mail: wersall_91@mail.ru – Anastasiya V. Zaerko;
K.M. Phedina – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-6093-3684>;
E.V. Husakouskaya – Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;
S.M. Zimatkin – Doctor of Biological Sciences, professor, head of the Chair of Histology, Cytology & Embryology, Grodno State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5728-2588>.