

УДК 618.36:614.1:613.81

РОЛЬ АЛКОГОЛЯ В РАЗВИТИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПЛАЦЕНТЫ**Щеголев А.И., Туманова У.Н.**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Употребление алкоголя во время беременности приводит к нарушениям развития плаценты и плода. В основе токсического действия алкоголя на ткани плода лежат особенности его фармакокинетики и метаболизма в плаценте. Метаболизм этанола в тканях плаценты, плода и новорожденного осуществляется посредством одних и тех же ферментов. Имеющаяся в плаценте единственная изоформа алкогольдегидрогеназы практически не участвует в окислительном метаболизме этанола, вследствие чего он беспрепятственно проникает в кровотоки плода. Под действием этанола и ацетальдегида отмечается угнетение адгезии, миграции и пролиферации трофобласта, а также нарушение процессов ремоделирования спиральных артерий матки. В плацентах родильниц, употреблявших алкоголь во время беременности, чаще отмечаются признаки хориоамнионита и виллита, межворсинковый тромбоз и инфаркт ворсинок. Этанол обладает выраженным сосудосуживающим эффектом на сосуды пуповины, при этом пуповинные артерии реагируют на более низкие концентрации этанола и характеризуются большей степенью сократимости по сравнению с веной. Алкоголь-индуцированное снижение маточно-плацентарного кровотока приводит к уменьшению массы плаценты. Повышение перфузионного давления в сосудах плаценты способствует нарушению транспорта кислорода и развитию ацидоза плода.

Ключевые слова: алкоголь, алкогольный синдром плода, беременность, плацента, пуповина

THE ROLE OF ALCOHOL IN THE OCCURRENCE OF DAMAGE TO THE PLACENTES**Shchegolev A.I., Tumanova U.N.**

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Healthcare of Russian Federation, Moscow, e-mail: ashegolev@oparina4.ru

Alcohol consumption during pregnancy leads to impaired development of the placenta and fetus. The metabolism of ethanol in tissues of the placenta, fetus and newborn is carried out by means of the same enzymes. The only isoform of alcohol dehydrogenase available in the placenta practically does not participate in the oxidative metabolism of ethanol, so that it freely penetrates into the fetal blood flow. Under the influence of ethanol and acetaldehyde observed in the inhibition of adhesion, migration and proliferation of the trophoblast, as well as a violation of the processes of remodeling of the spiral arteries of the uterus. The signs of chorioamnionitis and villitis, intervillous thrombosis and villous infarct are more often noted in the placentas of the puerperas who used alcohol during pregnancy. Ethanol has a pronounced vasoconstrictor effect on the blood vessels of the umbilical cord, while umbilical arteries respond to a lower concentration of ethanol and characterized by a greater degree of contractility in comparison than the vein. Alcohol induced decrease in uteroplacental blood flow leads to decrease in the mass of the placenta. The increase in perfusion pressure in the vessels of the placenta promotes the violation of oxygen transport and the development of acidosis of the fetus.

Keywords: alcohol, fetal alcohol syndrome, pregnancy, placenta, umbilical cord

Злоупотребление алкоголем закономерно приводит к нарушениям структуры и функции всех без исключения органов и тканей. Особо печальным моментом является употребление алкоголя беременными женщинами. По данным американских исследователей [1], распространенность употребления алкоголя женщинами детородного возраста составляла 54,6% в США в 2001 году. Более того в США ежегодно наблюдается порядка 4 миллионов беременных женщин, из них 40% принимали алкоголь во время беременности и порядка 3–5% злоупотребляли им на протяжении всей беременности [1]. Результатом употребления алкоголя во время беременности является развитие так называемого алко-

гольного синдрома плода, частота развития которого варьирует от 3 до 7 на 1000 живорожденных [2]. В этой связи актуальной проблемой считается выяснение особенностей воздействия алкоголя на плаценту как орган, регулирующий рост и развитие плода.

Цель работы: анализ данных литературы об особенностях алкогольного повреждения плаценты.

В основе токсического действия алкоголя на ткани плода лежат особенности его фармакокинетики и метаболизма в плаценте. Согласно данным R. Waltman и E.S. Iniquez [3], уже через 1 минуту после появления алкоголя в крови беременной его можно обнаружить и у плода. Несмотря на

то, что увеличение концентрации алкоголя в крови плода происходит медленнее по сравнению с кровью беременной, в итоге они становятся практически одинаковыми [4]. Вместе с тем в момент родов концентрация алкоголя в крови у новорожденных может даже превышать таковую у родильниц [4].

При изучении процессов выведения алкоголя из организма было установлено, что средние значения скорости элиминации алкоголя из крови женщины составляют 0,010 г на дл в час, а из крови новорожденного – 0,0083 г на дл в час [5]. В результате сравнительного анализа скорости элиминации алкоголя в паре мать – новорожденный последние характеризовались в 2 раза большей вариацией значений скорости элиминации алкоголя из крови по сравнению с родильницами [5].

Метаболизм этанола в тканях плаценты, плода и новорожденного осуществляется посредством одних и тех же ферментов. В целом его метаболизм происходит окислительными и неокислительными путями. Окислительный путь является основным способом метаболизма этанола в печени и осуществляется при помощи трех ферментных систем: алкогольдегидрогеназы, цитохром P4502E1 и каталазы.

Под действием алкогольдегидрогеназы в печени обычного человека метаболизируется порядка 90–95% алкоголя (этанола). Немаловажно, что у матерей, рожавших детей с признаками алкогольного синдрома, были более высокие концентрации алкоголя в крови и более выраженный полиморфизм алкогольдегидрогеназы. При этом их масса тела была меньше, а масса новорожденного, наоборот, больше показателей контрольной группы. По мнению S. Gemma с соавт. [6] полиморфизм генов алкогольдегидрогеназы может играть важную роль в развитии алкогольного синдрома плода, в частности наличие аллели АДГ2*2 в организме матери или плода способствует протективному действию. Оставшиеся 5–10% алкоголя катализируются в печени при помощи системы цитохрома P4502E1 (CYP2E1). Активация последней (от 4 до 10 раз) в печени отмечается при употреблении больших количеств алкоголя или при длительном его приеме. В плаценте также происходит активация изоформы CYP2E1 под действием алкоголя, при этом CYP2E1 обладает более высокой аффинностью к этанолу по сравнению с плацентарной алкогольдегидрогеназой. Именно поэтому плацентарная форма цитохрома CYP2E1 рассматривается в качестве основного фермента, метаболизирующего пренатально

поступивший алкоголь [6]. Третьему окислительному ферменту – каталазе принадлежит минимальная роль в метаболизме этанола *in vivo*.

Неокислительный путь метаболизма этанола связан с образованием этиловых эфиров жирных кислот, он также играет незначительную роль в элиминации алкоголя по сравнению с окислительными путями.

Наряду с метаболизмом небольшое количество алкоголя выводится через кожу (порядка 0,1%), легкие (от 0,7% до 8% в зависимости от его концентрации в организме) и почки (от 0,3% до 10%) [6, 7].

У беременных прохождение алкоголя через плаценту является первым этапом пренатального алкогольного поражения плода. Благодаря своим химическим особенностям молекулы этанола обладают быстрой диффузией через различные биологические мембраны, включая структуры плаценты, и распространением в жидкие среды организма. Вследствие этого через 1 час концентрация алкоголя в крови плода приближается и через 2 часа соответствует таковому уровню у беременной [4].

Хорошо известно, что плацента участвует в различных видах метаболизма, однако алкоголь практически не окисляется и поэтому концентрация его почти не уменьшается при прохождении через плаценту. W. Jelski и M. Szmitkowski [8] установлено, что в ткани плаценты человека присутствует только одна изоформа алкогольдегидрогеназы, относящаяся к III классу и характеризующаяся более низкими показателями аффинности и уровня метаболизма этанола по сравнению с изоформами других классов. Так, скорость окисления этанола в плаценте составляет 45,6 ммоль в 1 час в 1 грамме ткани, в печени же она достигает 178 ммоль в 1 час в 1 грамме, что в 3900 раз больше [9]. Наряду с этим в клетках плаценты зарегистрирована активность синтазы этиловых эфиров жирных кислот, однако она также лишь в минимальной мере участвует в неокислительном метаболизме алкоголя [10].

Как только алкоголь попадает в системную циркуляцию плода, он начинает метаболизироваться посредством тех же систем, что и во взрослом организме. Основным ферментом, осуществляющим метаболизм этанола у плода, также является алкогольдегидрогеназа печени. Однако обнаруживается она лишь на втором месяце гестации, при этом метаболическая ее активность составляет от 5% до 10% взрослого человека [11].

Изоформа CYP2E1 цитохрома P450 отсутствовала у плодов на сроке 10 недель ге-

станции и определялась на сроках 19, 23 и 24 недели [12]. Концентрация же ее в 2–4 раза меньше по сравнению с показателями печени взрослого человека (0,2–0,4 нмоль на 1 мг против 0,4–0,8 нмоль на 1 мг), а скорость окисления составляет 12–27% [13]. То есть способность плода метаболизировать этанол настолько мала, что эта функция практически целиком лежит на организме беременной женщины.

В связи с этим алкоголь, попавший в кровотоки плода, в неизменном виде выделяется через легкие и с мочой в околоплодную жидкость. Так, по данным [14], в околоплодных водах алкоголь появлялся через 15–45 минут после приема его беременной женщиной в дозе 0,3 г на кг массы тела. Через 3,5 часа после приема алкоголя последний не обнаруживался в крови беременной, но определялся в амниотической жидкости. На основании проведенных исследований авторы рассчитали, что средняя скорость снижения концентрации алкоголя в крови беременной составляла $0,15 \pm 0,01$ мг на мл в час, а в околоплодной жидкости – $0,08 \pm 0,03$ мг на мл в час [14].

J. Idanpaan-Heikkilä с соавт. [4] установили, что концентрация алкоголя в околоплодной жидкости достигала 50% от его уровня в крови беременной женщины. В более позднем исследовании [15], основанном на анализе шести беременных женщин на сроке гестации 16–18 недель после перорального приема алкоголя в дозе 300 мг на кг массы тела, было показано, что концентрации алкоголя в крови женщин и амниотической жидкости были одинаковыми. Уровень алкоголя в амниотической жидкости был на 16% ниже соответствующих показателей крови беременной только в первые 3,5 часа после его приема [15].

Такая своеобразная и длительная циркуляция алкоголя в плаценте и теле плода, несомненно, сказывается на морфофункциональном состоянии элементов последа и тканей плода. Прежде всего, следует отметить, что сосуды пуповины очень чувствительны к воздействию этанола. При изучении изолированных сегментов пуповины В.М. Altura с соавт. из [16] установили, что этанол в дозе 50–85 мг/дл обладает выраженным сосудосуживающим эффектом на сосуды пуповины в течение 60 минут. При этом пуповинные артерии реагировали на более низкие концентрации этанола и характеризовались большей степенью сократимости по сравнению с пуповинной веной. Итогом сосудосуживающего эффекта алкоголя является повышение плодно-плацентарного сосудистого давления и перфузионного давления в плаценте. Так, увеличение

дозы этанола с 10 мМ до 70 мМ сопровождалось повышением перфузионного давления с 4 мм рт ст до 10 мм рт ст. Следует добавить, что повышение перфузионного давления в сосудах плаценты способствует нарушению транспорта кислорода и развитию ацидоза плода.

Минимальная концентрация сосудосуживающего эффекта этанола в отношении пуповинных сосудов, по данным R.T. Savoy-Moore с соавт. [17], составляет от 0,01% до 0,001%, что соответствует дозе в один «дринк» (drink, 14 г 96% этилового спирта). В то же время в клинических условиях при проведении доплерографии было показано отсутствие значимого изменения кровотока в сосудах пуповины у беременных после употребления одного «дринка» [18].

Одновременно с сосудосуживающим воздействием этанол приводит к активации эндотелиальной синтазы оксида азота и, соответственно, увеличению продукции оксида азота. Подобные изменения носят явно компенсаторно-приспособительный характер, поскольку эндотелиальная синтаза оксида азота и сам оксид азота участвуют в нормализации острых сосудосуживающих эффектов.

Вместе с тем в модельных системах по перфузии ворсин плаценты человека было показано, что воздействие этанола приводит к увеличению в 2,5–3 раза активности эндотелиальной синтазы оксида азота в синцитиотрофобласте терминальных ворсин [19]. При этом содержание оксида азота в перфузионном растворе не увеличилось, а, наоборот, понизилось. Выявленное снижение оксида азота связано, по мнению авторов [19], с участием его в нейтрализации кислородных радикалов, образующихся вследствие параллельно развившегося окислительного стресса в ворсинах плаценты. Подобные расстройства взаимодействия между активностью синтазы оксида азота и концентрацией оксида азота могут явиться причиной нарушений внутриплацентарного кровотока и последующего снижения поступления питательных веществ к плоду.

Говоря о нарушениях ангиогенеза в плаценте, необходимо остановиться на исследованиях, проведенных Lescuer с соавт. [20]. В экспериментах на мышах и при изучении родильниц авторы установили уменьшение размеров и ворсин и проходящих в них капилляров в случаях употребления алкоголя во время беременности. В основе алкоголь-индуцированного снижения степени васкуляризации ворсин лежит, по мнению авторов [20], выявленное ими нарушение баланса между экспрессией плацентарного

фактора роста и экспрессией рецепторов R1 и R2 сосудисто-эндотелиального фактора роста в эндотелиоцитах капилляров и синцитиотрофобласте ворсин. Примечательно, что нарушения соотношения проангиогенных и антиангиогенных факторов в структурах плаценты является существенным звеном патогенеза гестационных гипертензивных расстройств, включая преэклампсию [21, 22].

Помимо нарушений ангиогенеза этанол и ацетальдегид в клинически значимых концентрациях оказывают неблагоприятное воздействие и на функции трофобласта. Так, добавление в культуру клеток этанола в дозе 20 mM или ацетальдегида в дозе 40 μ M приводило к снижению уровня пролиферации клеток цитотрофобласта и не влияло на процессы пролиферации стромальных клеток [23]. Одновременно с этим регистрировалось существенное торможение миграции клеток под действием этанола в дозе 20 mM или ацетальдегида в дозах 20 μ M и 40 μ M [23]. В экспериментах на крысах, употреблявших алкоголь, дополнительно было показано дозозависимое уменьшение количества клеток инвазивного трофобласта и снижение степени их адгезии [24]. В плацентах мышей, имевших для питья свободный доступ к 0,5% раствору этанола, отмечались нарушения строения ворсин, некроз и уменьшение слоя цитотрофобласта, а также разрастание соединительнотканых септ [25].

Закономерно, что вышеуказанные изменения инвазивного трофобласта ведут к уменьшению его инвазии и нарушению процессов трансформации спиральных артерий матки, приводящих в свою очередь в дальнейшем к снижению маточно-плацентарного кровотока. Видимо, поэтому злоупотребление алкоголем во время беременности приводит к снижению массы плаценты. Согласно данным M. Kaminski с соавт. [26], средняя масса плаценты была снижена на 4% (589 г против 611 г, $p < 0,01$). В работе S. Andersson с соавт. [27], средняя масса (526 г) плаценты у женщин, употреблявших алкоголь, была ниже на 19% (127 г) по сравнению с показателями контрольной группы (653 г, $p < 0,005$). Необходимо также добавить, что средняя масса плаценты в случаях развития алкогольного синдрома плода была на 18% меньше по сравнению с таковой у женщин, употреблявших алкоголь во время беременности, но в отсутствие алкогольного синдрома плода (621 г против 506 г) [28].

Примечательно, что у беременных, участвовавших в программе лечения от алкоголя, отмечалось снижение массы плаценты

и тела новорожденного, а также более частое (12,9% против 1,3%) рождение ребенка с массой малой для гестационного срока и наличие патологии в плодных оболочках по сравнению с показателями контрольной группы [29].

В результате сравнительного анализа было показано, что частота выявления материнского хориоамнионита, плодного васкулита и виллита была значимо выше при морфологическом исследовании плацент родильниц, употреблявших алкоголь в дозе 5 и более «дранков» в неделю [30]. У женщин, употреблявших алкоголь во время беременности, чаще наблюдался межворсинковый тромбоз и инфаркт ворсинок. При этом в 23% наблюдениях алкогольного синдрома плода в плаценте имелись признаки виллита [30].

Весьма перспективным следует считать исследование M.J. Rosenberg с соавт. [31], направленное на исследование генов плаценты крыс, употреблявших алкоголь. При анализе экспрессии 28000 генов было установлено, что экспрессия 304 генов в плаценте крыс, употреблявших алкоголь, была изменена в 2 и более раз по сравнению с показателями контрольной группы. Для 76% таких генов экспрессия была снижена. Гены с измененной экспрессией были ассоциированы с развитием центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, скелетной и хрящевой ткани, морфогенезом внутренних органов, иммунологических реакций, эндокринной функции. На основании проведенного исследования авторы рекомендуют проведение определения экспрессии генов в ткани плаценты в качестве маркеров употребления алкоголя беременными женщинами и развития алкогольных поражений у плода [31].

Таким образом, проведенный анализ данных литературы убедительно доказывает, что употребление алкоголя во время беременности приводит к нарушениям развития плаценты и плода. В основе токсического действия алкоголя на ткани плода лежат особенности его фармакокинетики и метаболизма в плаценте. Имеющаяся в плаценте единственная изоформа алкогольдегидрогеназы практически не участвует в окислительном метаболизме этанола, вследствие чего он беспрепятственно проникает в кровоток плода. Под действием этанола и ацетальдегида отмечается угнетение процессов адгезии, миграции и пролиферации трофобласта, а также нарушение ремоделирования спиральных артерий матки. В плацентах родильниц, употреблявших алкоголь во время беременности, чаще отмечаются признаки хориоамнионита и виллита, меж-

ворсинковый тромбоз и инфаркт ворсинок. Алкоголь-индуцированное снижение маточно-плацентарного кровотока приводит к уменьшению массы плаценты.

Список литературы

- Floyd R.L., Sidhu J.S. Monitoring prenatal alcohol exposure // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* – 2004. – V. 127. – С. – P. 3–9.
- May P.A., Gossage J.P., Kalberg W.O. et al. Prevalence and epidemiologic characteristics of FASD from various research methods with an emphasis on recent in-school studies // *Dev. Disabil. Res. Rev.* – 2009. – V.15. – P. 176–192.
- Waltman R., Iniquez E.S. Placental transfer of ethanol and its elimination at term // *Obstet. Gy-necol.* – 1972. – V.40. – P. 180–185.
- Idanpaan-Heikkila J., Jouppila P., Akerblom H.K. et al. Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus, and newborn infant // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1972. – V.112. – P. 387–393.
- Burd L., Blair J., Dropps K. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn // *J. Perinatol.* – 2012. – V.32. – P. 652–659.
- Gemma S., Vichi S., Testai E. Metabolic and genetic factors contributing to alcohol induced effects and fetal alcohol syndrome // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2007. – V.31. – P. 221–229.
- Dossevi L., Marfaing-Jallat P., Campfield L.A. et al. Blood removal and renal elimination of a constant dose of ethanol as a function of volumes and concentrations of solutions administered to rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 1983. – V. 18. – P. 333–339.
- Jelski W., Szmikowski M. Alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the cancer diseases // *Clin. Chim. Acta.* – 2008. – V. 395. – P. 1–5.
- Karl P.I., Gordon B.H., Lieber C.S. et al. Acetaldehyde production and transfer by the perfused human placental cotyledon // *Science.* – 1988. – V. 242. – P. 273–275.
- Bearer C.F., Santiago L.M., O'riordan M.A., Buck K., Lee S.C., Singer L.T. Fatty acid ethyl esters: quantitative biomarkers for maternal alcohol consumption // *J. Pediatr.* – 2005. – V. 146(6). – P. 824–830.
- Pikkarainen P.H. Metabolism of ethanol and acetaldehyde in perfused human fetal liver // *Life Sci.* – 1971. – V. 10. – P. 1359–1364.
- Hakkola J., Pelkonen O., Pasanen M. et al. Xenobiotic-metabolizing cytochrome P450 enzymes in the human fetoplacental unit: role in intrauterine toxicity // *Crit. Rev. Toxicol.* – 1998. – V.28. – P. 35–72.
- Carpenter S.P., Lasker J.M., Raucy J.L. Expression, induction, and catalytic activity of the ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) in human fetal liver and hepatocytes // *Mol. Pharmacol.* – 1996. – V.49. – P. 260–268.
- Brien J.F., Loomis C.W., Tranmer J. et al. Disposition of ethanol in human maternal venous blood and amniotic fluid // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1983. – V.146. – P. 181–186.
- Nava-Ocampo A.A., Velazquez-Armenta Y., Brien J.F. et al. Elimination kinetics of ethanol in pregnant women // *Reprod. Toxicol.* – 2004. – V.18. – P. 613–617.
- Altura B.M., Altura B.T., Carella A. et al. Alcohol produces spasms of human umbilical blood vessels: Relationship to fetal alcohol syndrome (FAS) // *Eur. J. Pharmacol.* – 1982. – V.86. – P. 311–312.
- Savoy-Moore R.T., Dombrowski M.P., Cheng A. et al. Low dose alcohol contracts the human umbilical artery in vitro // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1989. – V.13. – P. 40–42.
- Erskine R.L., Ritchie J.W. The effect of maternal consumption of alcohol on human umbilical artery blood flow // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – V.154. – P. 318–321.
- Kay H.H., Grindle K.M., Magness R.R. Ethanol exposure induces oxidative stress and impairs nitric oxide availability in the human placental villi: A possible mechanism of toxicity // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – V.182. – P. 682–688.
- Lecuyer M., Laquerrière A., Bekri S. PLGF, a placental marker of fetal brain defects after in utero alcohol exposure // *Acta Neuropathol. Commun.* – 2017. – V.5. – P. 44.
- Павлов К.А., Дубова Е.А., Щеголев А.И. Фетоплацентарный ангиогенез при нормальной беременности: роль плацентарного фактора роста и ангиопоэтинов // *Акушерство и гинекология.* – 2010. – № 6. – С. 10–15.
- Дубова Е.А., Павлов К.А., Ляпин В.М. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы в ворсинах плаценты беременных с преэклампсией // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2012. – № 12. – С. 761–765.
- Lui S., Jones R.L., Robinson N.J. et al. Detrimental effects of ethanol and its metabolite acetaldehyde, on first trimester human placental cell turnover and function // *PLoS ONE.* – 2014. – V.9. – P. e87328.
- Gundogan F., Gilligan J., Qi W. et al. Dose effect of gestational ethanol exposure on placentation and fetal growth // *Placenta.* – 2015. – V.36. – P. 523–530.
- Болотникова Н.И., Курьянова Н.Н., Шелудько В.В. Влияние этанола на строение плаценты белых мышей // *Вестник АГТУ* – 2005. – № 3. – С. 219–221.
- Kaminski M., Rumeau C., Schwartz D. Alcohol consumption in pregnant women and the outcome of pregnancy // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1978. – V.2. – P. 155–163.
- Andersson S., Halmesmaki E., Koivusalo M. et al. Placental alcohol metabolism in chronic alcohol abuse // *Biol. Neonate.* – 1989. – V.56. – P. 90–93.
- Niemela O., Halmesmaki E., Ylikorkala O. Hemoglobin-acetaldehyde adducts are elevated in women carrying alcohol-damaged fetuses // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 1991. – V.15. – P. 1007–1010.
- Hollstedt C., Dahlgren L., Rydberg U. Outcome of pregnancy in women treated at an alcohol clinic // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1983. – V.67. – P. 236–248.
- Baldwin V.J., MacLeod P.M., Benirschke K. Placental findings in alcohol abuse in pregnancy // *Birth. Defects. Orig. Artic. Ser.* – 1982. – V.18. – P. 89–94.
- Rosenberg M.J., Wolff C.R., El-Emawy A. et al. Effects of moderate drinking during pregnancy on placental gene expression // *Alcohol.* – 2010. – V.44. – P. 673–690.