

Д. П. МУСЕРИДЗЕ¹, Ц. С. ЦАЙШВИЛИ¹, И. К. СВАНИДЗЕ¹,
Н. С. ГЕДЕВАНИШВИЛИ¹, Е. В. ДИДИМОВА¹, Н. Н. ГВИНАДЗЕ¹,
Л. Г. ГЕГЕНАВА¹

ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ТОЛУОЛОМ НА ПРОСТРАНСТВЕННОЕ ПОВЕДЕНИЕ И ОБУЧЕНИЕ КРЫС НА РАННИХ ЭТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

Поступила 01.02.10

Ингаляционная интоксикация толуолом (500 ppm) белых беспородных крысят на ранних этапах постнатального развития (до P30) значительно подавляла реализацию аурикулоназоцефального рефлекса во временном интервале до прозрения животных (постнатальные дни P7–P13). В дальнейшем (P15, P21) отмечались снижение мотивационного уровня и расстройство процессов обучения при тестировании в водном коридоре. Результаты тестирования пассивного избегания после интоксикации толуолом в интервале P30 свидетельствовали о заметном снижении способности к консолидации следов памяти у интоксигированных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: толуол, пространственное поведение, обучение.

ВВЕДЕНИЕ

Толуол представляет собой весьма распространенный индустриальный токсикант. Одновременно толуол является легкодоступным и дешевым галлюциногенным веществом, используемым токсикоманами, в число которых могут входить прежде всего дети и подростки, а в настоящее время – даже беременные женщины. Известно, что интоксикация толуолом в первую очередь поражает ЦНС, вызывая серьезные структурные и функциональные изменения.

Развивающийся мозг характеризуется большей уязвимостью по отношению к нейротоксинам, в том числе и к толуолу, чем мозг взрослых. При воздействии подобных агентов даже в небольших дозах и в случаях кратковременной интоксикации могут возникать перманентные нарушения в нейронных цепях различных мозговых структур, неизбежно отражающиеся в нейроповеденческих расстройствах [1–4].

Толуол оказывает негативные влияния на морфологию и метаболизм нейронов ЦНС, а также на поведенческую активность экспериментальных животных. Интоксикация толуолом в пренатальный период вызывает у подобного потомства задержку развития ЦНС, уменьшение размера и массы головного мозга, деструктивные изменения в кортикальных и субкортикальных структурах, уменьшение размеров нервных клеток, распад миелиновых оболочек, обширный глиоз [5–10]. Толуол, обладая липофильными свойствами, быстро распространяется в тканях и органах, повреждает биологические мембраны и влияет на стабильность белков, липидов и хроматина [11, 12]. Согласно данным последних лет, ведущим фактором нейротоксического влияния толуола на ЦНС является его воздействие на нейротрансмиттерные и рецепторные системы мозга [1, 3, 13]. Обнаружено, что интоксикация толуолом вызывает задержку процессов обучения, дефицит когнитивной функции [14–19]. Несмотря на относительно многочисленные исследования, ряд аспектов нейротоксических эффектов толуола выяснен не до конца [14].

В предыдущих исследованиях мы изучали пренатальное влияние толуола, исследуя потомство самок крыс, подвергнутых ингаляционной интоксикации этим агентом. При изучении влияния 500 ppm толуола на основные процессы раннего нейро-

¹ Институт физиологии им. И. С. Бериташвили АН Грузии, Тбилиси (Грузия).

Эл. почта: dianamuseridze@yahoo.com (Д. П. Мусеридзе);
igor-svanidze@mail.ru (И. К. Сванидзе);
lali_gegenava@mail.ru (Л. Г. Гегенава);
nin_got@yahoo.com (Н. Н. Гвинадзе).

генеза в мозгу потомства самок, испытавших подобную интоксикацию, были выявлены отчетливое подавление пролиферативных и миграционных процессов и интенсивная гибель нервных клеток в корковых и подкорковых структурах двигательной и лимбической систем, наблюдавшиеся на ранних этапах постнатальной жизни (дни постнатального периода P3, P7, P15, P21 и P30) [10, 19–22].

В ходе настоящей работы мы изучали некоторые поведенческие реакции и характеристики процессов обучения и памяти у потомков интактных самок крыс после непосредственного хронического воздействия толуола на таких животных в течение первого месяца постнатальной жизни.

МЕТОДИКА

Опыты проводились на двух группах детенышей беспородных белых крыс на ранних этапах их постнатального развития (P7–P30). Крысята группы 1 были контрольными (интактными), а животные экспериментальной группы 2 ежедневно подвергались интоксикации толуолом путем ингаляции его паров (500 ppm). Для выявления токсических эффектов толуола у интактных и экспериментальных животных в дни P7, P15, P21 и P30 измерялась масса тела и изучались следующие поведенческие показатели.

Особенности передвижения в пространстве животных групп 1 и 2. В период до прозрения (дни P7 и P13) крысенок извлекали из гнезда и клали на гладкую поверхность. Животные начинали двигаться по направлению к муляжу матери (теплому баллону, завернутому в ткань с запахом матери). Расстояние до муляжа для P7 и P13 соответственно составляло 8 и 12 см. Наблюдала за характером передвижения и регистрировали время достижения муляжа (пять тестов в день с интервалами 10 мин).

После прозрения (P15 и P21) исследовали траекторию и скорость плавания крысенок в водном коридоре с видимой платформой в конце. Размеры коридора составляли 60 × 10 см для P15 и 100 × 10 см для P21 (пять тестов в день). В рамках этого теста регистрировали время достижения платформы.

Особенности консолидации следов памяти. Животных групп 1 и 2 в день P30 подвергали тесту пассивного избегания (ПИ), используя стандартную камеру из двух отсеков. Пол в темном отсеке был электрифицирован, и при вхождении в него

животные получали болевое раздражение конечностей (20 мА в течение 20 с). Уровень сохранности реакции ПИ проверяли через 24 и 48 ч. Если через эти интервалы времени животное при ретестировании в течение 10 мин не заходило в темную камеру, считали, что реакция ПИ сохранена. Учитывали количество животных групп 1 и 2, успешно выполнивших задачу, а также измеряли латентный период первых показателей перемещений, направленных на вхождение в темный отсек.

Полученные числовые показатели обрабатывались статистически с применением *t*-критерия Фишера – Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты сравнения массы тела животных групп 1 и 2 показали, что крысята, находящиеся под воздействием толуола (P15 и P21), по физическому развитию существенно отставали от интактных животных того же возраста ($P < 0.01$). Ко дню P30 эти различия несколько сглаживались, но только у пяти животных масса тела соответствовала контрольному уровню (рис. 1).

Известно, что незрелые крысята, воспринимающие тепловые и обонятельные раздражители, уже с четвертого-пятого дня могут ползать, преимущественно путем вращательных движений тела.

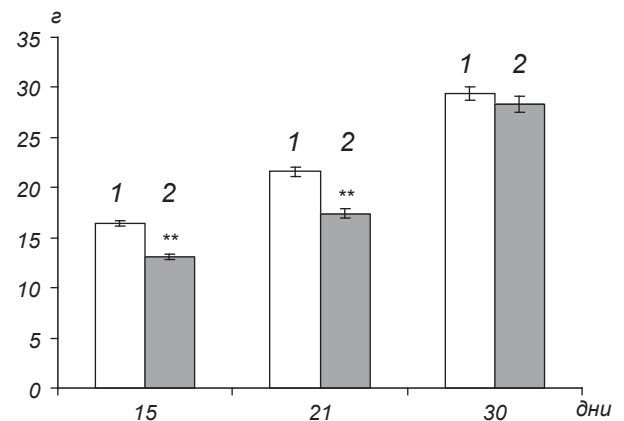
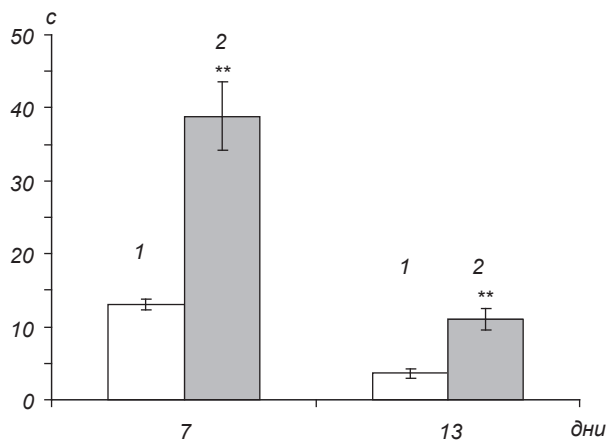


Рис. 1. Масса тела животных контрольной и экспериментальной (подвергнутой интоксикации толуолом) групп (1 и 2 соответственно).

Под диаграммой указаны дни постнатального развития. Представлены средние значения массы ± ошибка среднего. Двумя звездочками указаны случаи достоверных межгрупповых различий с $P < 0.01$.

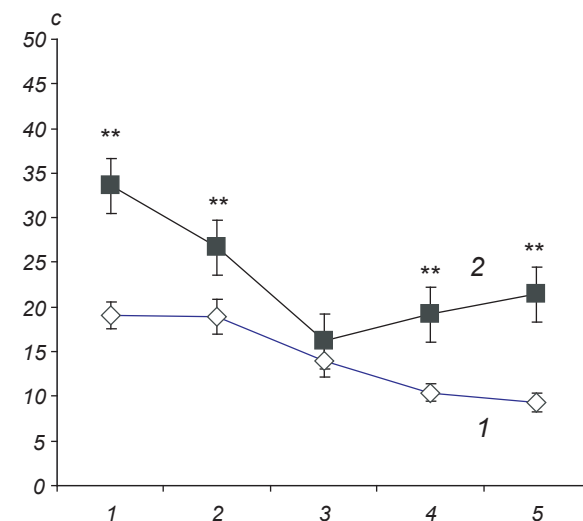
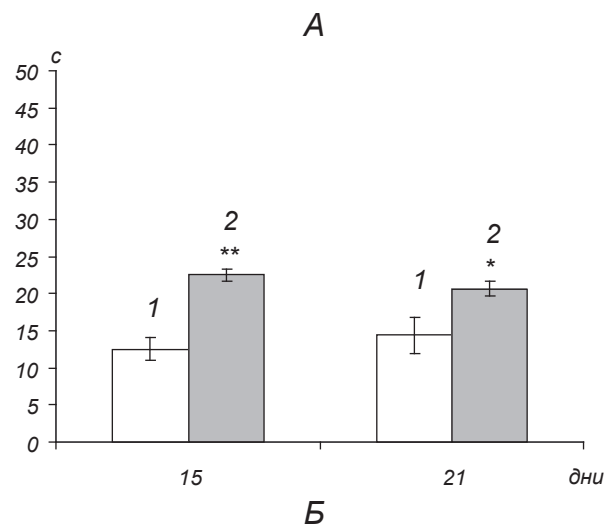
Рис. 1. Маса тіла тварин контрольної та експериментальної (яку піддавали інтоксикації толуолом) груп (1 і 2 відповідно).



Р и с. 2. Время достижения крысятами раннего возраста цели – муляжа матери (с). Обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 2. Час досягнення щурятами раннього віку цілі – муляжу матері (с).

Для неонатального периода характерны отчетливые проявления аурикулоназоцефального рефлекса (АНЦ). Удаленный из гнезда крысенок воспроизводит нюхательные движения, вертит головой, открывает и закрывает рот – ищет мать. Результаты изучения особенностей передвижения в пространстве животных групп 1 и 2 показали, что как в день P7, так и в день P13 экспериментальные животные группы 2, передвигаясь в основном ротационными движениями, добирались до муляжа достоверно быстрее, чем контрольные ($P < 0.01$). И в P7, и в P13 разница между временами достижения была практически трехкратной. Несмотря на увеличение расстояния передвижения от 8 до 12 см, время достижения цели, определяемое в P13, в обеих группах значительно уменьшалось (рис. 2). Животные группы 1 в первых же пробах обнаруживали интенсивную поисковую активность; у них проявлялся ярко выраженный эффект научения (особенно при тестировании в P13). Контрольные крысята уже с третьей пробы без предварительной поисковой деятельности быстро направлялись к муляжу, интенсивно обнюхивали его и контактировали с ним, стараясь найти сосок. В отличие от крысят контрольной группы, у большинства экспериментальных животных группы 2 АНЦ-рефлекс был выражен слабо. Для интоксигированных крысят были характерны вздрагивание, замирание, тремор и возвращение к месту старта; перемещения посред-



Р и с. 3. Время достижения крысятами платформы (с) в тесте плавания в водном коридоре.

А – диаграммы средних значений по группам. Одной звездочкой указан случай достоверного различия с $P < 0.05$. *Б* – динамика времени достижения платформы (с) во время сессий, состоящих из пяти проб. Тестирование в P21. По оси абсцисс – номер пробы; по оси ординат – время, с. Обозначения те же, что и на рис. 1.

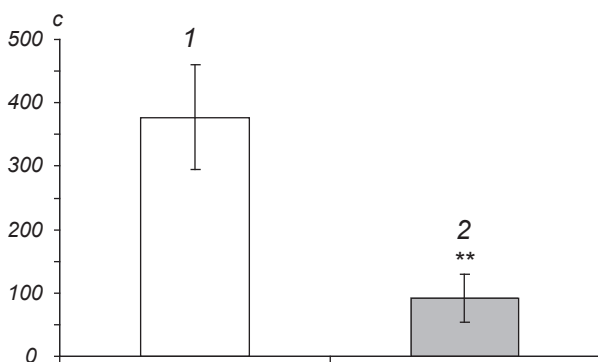
Р и с. 3. Час досягнення щурятами платформи (с) у тесті плавання у водному коридорі.

ством ротационных движений часто не наблюдалось.

Известно, что после прозрения ведущую роль в пространственном поведении крыс начинает играть зрительный анализатор. Со дня P10 передвижения в пространстве уже в основном носят прямолинейный или близкий к такому характер [23]. Резуль-

таты тестирования прозревших животных (P15 и P21) в водном коридоре показали, что для достижения платформы животные группы 2 затрачивали в среднем гораздо больше времени, чем интактные, причем в оба указанных срока ($P < 0.01$). В день P15 разница была практически двукратной, а в P21 она составляла около 45 % (рис. 3, А). Для животных группы 2 были характерны задержка на старте, удерживание на поверхности воды на одном месте, возвращение назад несмотря на то, что платформа находится в пределах видимости. Животные группы 1 улучшали значения времени достижения цели от пробы к пробе; у них был ярко выражен эффект научения (особенно в P21). В последних двух пробах теста они без задержки подплывали к платформе и поднимались на нее (Б). Ухудшение показателей достижения цели у животных группы 2 не было связано с ухудшением у них способности к плаванию как таковой. В некоторых пробах они, аналогично крысам группы 1, и в день P15, и в день P21 достигали платформы за наименьший промежуток времени.

Результаты, полученные с использованием теста ПИ в P30, показали, что у экспериментальных животных существенно нарушалась способность к консолидации следов памяти. При ретестировании через 24 ч только одна крыса контрольной группы ($n = 7$) вошла в темный отсек тест-камеры на 3-ю мин опыта, в то время как среди крысят экспериментальной группы ($n = 5$) в темный отсек, в котором накануне они получали болевое раздражение,



Р и с. 4. Латентный период (с) вхождения в темный отсек тест-камеры при тестировании через 48 ч после выработки реакции пассивного избегания. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Р и с. 4. Латентний період (с) входування до темного відсіку тест-камери при тестуванні через 48 год після вироблення реакції пасивного уникання.

вошли четверо животных (задержка вхождения в среднем составляла 40 с). Таким образом, критерий обучаемости ПИ в группах 1 и 2 соответствовал 85.7 и 20.0 %. Ретестирование, проведенное через 48 ч, еще раз подтвердило, что контрольные животные гораздо лучше осваивали тест ПИ. Задержки попыток вхождения в темный отсек в этих двух группах достоверно различались ($P < 0.05$), соответствуя для групп 1 и 2 в среднем 377 ± 82 и 92 ± 37 с (рис. 4).

Следует упомянуть, что пол в освещенном отсеке камеры для тестирования ПИ был разделен на квадраты и мы параллельно наблюдали показатели эмоционального фона и поисковую активность животных. Крысы группы 2 после первого входа в темный отсек с задержкой менее 10 мин затем многократно входили в него, активно исследовали внешнюю среду, часто выходили на освещенный центр «светлого» отсека. Это свидетельствовало о подавлении реакции страха у таких животных и аномальном сохранении ориентировочного рефлекса, который у животных контрольной группы 1 эффективно угасался. Животные последней группы активно обследовали среду только в течение первых 2–3 мин после начала опыта, остальное время оставаясь у стенки освещенного отсека.

ОБСУЖДЕНИЕ

Многими исследователями было показано [24, 25], что степень патологических изменений после воздействия веществ, влияющих на ЦНС развивающихся животных, существенно зависит от стадии развития мозга во время периода интоксикации.

Временной интервал, в течение которого проявлялась интоксикация толуолом (первый месяц постнатальной жизни крыс), включал в себя период уникальной чувствительности (BGS) ЦНС. Именно в пределах этого периода происходит интенсивная реорганизация синаптических сетей и многих центральных транзиттерных систем [1, 26, 27]. В работах, в которых изучалось влияние толуола на пре- и постнатальное развитие животных [15, 18, 28], было обнаружено, что пренатальная интоксикация на уровне 8000–12000 ppm существенно влияет на массу тела потомства, полученного от интоксигированных беременных самок, и значительно повышает частоту неонатальных уродств и случаев гибели животных. Эти изменения особенно выражены до определенной стадии постнаталь-

ного развития (у крыс – максимум до P16) [1, 7, 8, 29]. Полученные нами данные показали, что постнатальное воздействие толуола даже в значительно меньших дозах также оказывает интенсивное негативное влияние на развитие животных, значительно уменьшает их массу, увеличивает число летальных исходов, особенно в пределах дней P25–P30. До конца эксперимента (P30) в наших условиях выживали только животные с наибольшей массой тела.

Применяемая нами ингаляционная интоксикация, видимо, способствует снижению массы тела через влияние токсиканта на обонятельную систему и ее центральные структуры, что приводит к ограничению потребления пищи. Мы обнаружили ранее, что после воздействия толуола в дозировке 500 ppm число митральных и гранулярных клеток в обонятельных луковицах снижалось; сокращалось также количество пирамидных нейронов в обонятельной коре, причем на всех стадиях исследованного интервала постнатального развития (P3, P7, P15, P21 и P30). Особенно чувствительными к толуоловой интоксикации оказались пирамидные нейроны обонятельной коры на стадии, соответствующей P7; число (плотность) данных клеток по сравнению с контролем в это время было меньшим на 50 % [20]. Очевидно, высокая чувствительность обонятельной системы к толуолу особенно сильно влияет на реализацию АНЦ-рефлекса в тестах с «одорантным» муляжом матери, обеспечивая снижение умения незрелых крысят быстро находить мать в первые дни после рождения. Для интактных крысят, не подвергнутых химическому или какому-либо другому вмешательству извне до дня P10, характерны интенсивные ротационные движения тела, имеющие очевидное адаптивное значение – они помогают крысятам на этой стадии не отлучаться далеко от гнезда [23]. В наших экспериментах крысятами, которые подвергались воздействию толуола, такая двигательная стратегия для решения данной пространственной задачи почти не применялась.

На последующих этапах развития (P15 и P21) мы обнаружили, что экспериментальные животные не осваивали удовлетворительно моторную задачу достижения видимой платформы в водном коридоре, причем соответствующие временные показатели во время тестирования не улучшались. В то же время эти животные не выявляли дефицита умения плавать как такового. Другие исследователи также сообщали, что способность к плаванию у половозре-

лых крыс в экспериментах в резервуаре Морриса в результате как пренатальной, так и постнатальной интоксикации толуолом не ухудшается [15–17, 19].

Известно [19], что пренатальная интоксикация крыс толуолом (1200 ppm) влияет на онтогенетическое совершенствование рефлексов и нормальное развитие поведенческих реакций потомков в пределах периода P4–P21 и на когнитивные показатели поведения половозрелого потомства в резервуаре Морриса. Авторы отмечали у интоксцированных животных заметные нарушения рабочей памяти и ухудшение показателей в ходе начального этапа обучения.

В проведенных нами экспериментах были выявлены значительные расстройства когнитивной функции в тесте ПИ у крыс в интервале P30 (после месячного воздействия толуолом). Замедление процессов обучения в водном коридоре и в тесте ПИ, вероятно, является результатом снижения уровня мотиваций, ослабления исследовательской активности и блокирования реакции страха после хронического воздействия толуола в первый месяц постнатальной жизни.

Ранее мы обнаружили, что эффекты воздействия толуола (600 ppm в течение 40 дней) на различных этапах постнатального онтогенеза крыс (P30 и P60) проявляли известную специфику в отношении процесса обучения. Оказалось, что на этапе P30 подобные крысы отличались гиперактивностью в открытом поле. Интоксикация тормозила выработку моторного ответа в резервуаре Морриса; для обучения этим крысятам требовалось семь дней, тогда как животные контрольной группы осваивали такую задачу и достигали стандартного уровня за три дня. В то же время показатели обучения животных после воздействия толуола в пределах P60 не отличались значимо от показателей контрольной группы [19]; иными словами, отмечались известные признаки адаптации к действию токсиканта.

В последнее время в исследованиях влияния толуола на нейротрансмиттерные системы мозга было установлено, что наблюдаемые нарушения проявляют отчетливую временную зависимость [1, 3]. Например, под влиянием толуола в пределах BGS (P4–P9), но не во время подросткового периода (P25–P30) снижалась выраженность поведенческих ответов, вызванных введением никотина у половозрелых экспериментальных крыс (P56–P60) [3].

Полученные нами результаты согласуются и с данными морфометрических исследований, полученными нами ранее. Согласно этим наблюдени-

ям, постнатальная интоксикация толуолом в дозе 500 ppm вызывает отчетливое подавление процессов пролиферации и миграции клеток ЦНС, гибель нейронов в большинстве корковых и подкорковых структур двигательной и лимбической систем на ранних этапах постнатального развития (от P3 до P30) [10, 20, 21]. Массивная гибель клеток обуславливала деструктивные изменения в ходе формирования структур мозга и, как следствие, разрушение нервных путей, целостность которых является определяющим фактором для реализации многих поведенческих реакций, а также процессов обучения и памяти.

С учетом полученных нами результатов и данных литературы можно сделать вывод о наличии в пределах первого месяца постнатального развития крыс интервала особо высокой чувствительности к интоксикации толуолом. В этот период воздействие толуола даже в относительно малых дозах может оказывать существенное влияние на нейрогенез в развивающемся мозгу и вызывать интенсивные расстройства поведенческих реакций и процессов обучения и формирования памяти.

Д. П. Мусеридзе¹, Ц. С. Цайшвили¹, И. К. Сванидзе¹,
Н. С. Гедеванішвили¹, С. В. Дідімова¹, Н. Н. Гвінадзе¹,
Л. Г. Гегенава¹

ВПЛИВ ІНТОКСИКАЦІЇ ТОЛУОЛОМ НА ПРОСТОРОВУ ПОВЕДІНКУ ТА НАВЧАННЯ ЩУРІВ НА РАННІХ ЕТАПАХ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗУ

¹Інститут фізіології ім. І. С. Беріташвілі АН Грузії, Тбілісі (Грузія).

Резюме

Інгаляційна інтоксикація толуолом (500 ppm) білих безпородних щурят на ранніх етапах постнатального розвитку (до P30) значно пригнічувала реалізацію аурикулоназоцефального рефлексу в часовому інтервалі до прозріння тварин (постнатальні дні P7–P13). У подальшому (P15, P21) відмічалися зниження мотиваційного рівня та розлад процесів навчання при тестуванні у водному коридорі. Результати тестування пасивного уникання після інтоксикації толуолом в інтервалі P30 свідчили про помітне зниження здатності до консолідації слідів пам'яті в інтоксикованих тварин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ch. L. Liu, Y. R. Lin, M. H. Chan, and H. H. Chen, "Effects of toluene exposure during brain growth spurt on GABA_A receptor-mediated functions in juvenile rats," *Toxicol. Sci.*, **95**, No. 2, 443-451 (2007).
2. P. Grandjean, "Effects of industrial chemicals on development of the nerve system-secondary publication," *Ugeskr. Leager*, **169**, No. 34, 2782-2784 (2007).
3. M. H. Chan, Y. Ch. Tang, and H. H. Chen, "Toluene exposure during the brain growth spurt reduced behavior responses to nicotine in young adult rats: A potential role for nicotine acetylcholine receptors in fetal solvent syndrome," *Toxicol. Sci.*, **101**, No. 2, 286-293 (2008).
4. M. Kalia, "Brain development: anatomy, connectivity. Adaptive plasticity, and toxicity," *Metabolism*, **57**, Suppl 2, 52-55 (2008).
5. N. Yamanouchi, S. Okada, K. Kodama, et al., "White matter changes caused by chronic solvent abuse," *AJNR Fm. J. Neuroradiol.*, **16**, No. 8, 1643-1649 (1995).
6. H. Saavedra, A. De Marinis, and M. Palestini, "Neuronal changes induced by chronic toluene exposure in the cat," *Arch. Ital. Biol.*, **134**, No. 3, 217-225 (1996).
7. S. M. Gospe Jr, S. S. Zhou, D. B. Saeed, and F. L. Zeman, "Development of a rat model of toluene-abuse embryopathy," *Pediat. Res.*, **40**, No. 1, 82-87 (1996).
8. S. M. Gospe and S. S. Zhou, "Prenatal exposure to toluene results in abnormal neurogenesis and migration in rat somatosensory cortex," *Pediat. Res.*, **47**, No. 3, 362-368 (2000).
9. G. Baydas, R. J. Reiter, Y. S. Nedzvetskii, et al., "Melatonin protects the central nervous system of rats against toluene-containing thinner intoxication by reducing reactive gliosis," *Toxicol. Lett.*, **137**, No. 3, 169-174 (2003).
10. И. К. Сванидзе, Д. П. Мусеридзе, Е. В. Дидимова и др., "Коррекция изменений, вызванных толуолом в корковых и подкорковых структурах головного мозга белых крыс", *Изв. РАН, Сер. Биол.*, **3**, 325-328 (2007).
11. Y. H. Ryu, J. D. Lee, P. H. Yoon, et al., "Cerebral perfusion impairment in a patient with toluene abuse," *Nuci Med.*, **39**, No. 4, 632-633 (1998).
12. K. Takebayashi, Y. Sekine, N. Takei, et al., "Metabolite alterations in basal ganglia associated with psychiatric symptoms of abstinent toluene users: a proton MRS study," *Neuropsychopharmacology*, **29**, No. 5, 1019-1026 (2004).
13. T. T. Win-Shwe, D. Mitsushima, D. Nakajima, et al., "Toluene induces rapid and reversible rise of hippocampal glutamate and taurine neurotransmitter levels in mice," *Toxicol. Lett.*, **168**, No. 1, 75-82 (2007).
14. T. T. Win-Shwe, S. Tsukahara, S. Ahmed, et al., "Athimic nude mice are insensitive to low-level toluene-induced up-regulation of memory-related gene expressions in the hippocampus," *Neurotoxicology*, **28**, No. 5, 957-964 (2007).
15. R. S. Hougaard, U. Hass, S. P. Lund, and L. Simonsen, "Effects of prenatal exposure to toluene on postnatal development and behavior in rats," *Neurotoxicol. Teratol.*, **21**, No. 3, 241-250 (1999).

16. U. Hass, S. P. Lund, K. S. Hougaard, and L. Simonsen, "Developmental neurotoxicity after toluene inhalation exposure in rats," *Neurotoxicol. Teratol.*, **21**, No. 4, 349-357 (1999).
17. G. Baydas, F. Ozveren, M. Tuzcu, and A. Yasar, "Effects of thinner exposure on the expression pattern of neural cell adhesion molecules, level of lipid peroxidation in the brain and cognitive function in rats," *Eur. Pharmacol.*, **512**, Nos. 2/3, 181-189 (2005).
18. S. E. Bowen, J. C. Batis, M. H. Mohammadi, and J. H. Hannigan, "Abuse pattern of gestational toluene exposure and early postnatal development in rats," *Neurotoxicol. Teratol.*, **27**, No. 1, 105-116 (2005).
19. Л. Гелазония, М. Дашниани, Н. Джапаридзе и др., "Влияние толуола на процессы обучения крыс на разных этапах постнатального онтогенеза", *Изв. АН Грузии, Сер. Биол.*, **30**, № 5, 611-618 (2004).
20. Н. Джапаридзе, Л. Гелазония, Л. Гегенава, И. Сванидзе, "Развитие обонятельных луковиц в условиях пре- и постнатальной интоксикации толуолом", *Изв. АН Грузии, Сер. Биол.*, **29**, № 1/2, 235-241 (2003).
21. Д. Мусеридзе, Е. Дидимова, И. Брегвадзе и др., "Влияние толуола на постнатальное развитие структур двигательной системы белых крыс", *Изв. АН Грузии, Сер. Биол.*, **30**, № 4, 541-546 (2004).
22. L. Gelazonia, N. Japaridze, and I. Svanidze, "Pyramidal cell loss in hippocampus of young rats exposed to toluene," *Georg. Med. News*, **135**, June, 126-128 (2006).
23. Н. Гедеванишвили, М. Гугушвили, Г. Давлианидзе, З. Самадашвили, "Неонатальные особенности моторной ассиметрии у крыс", *Сообщ. АН Грузии*, **25**, № 1/6, Ж96-Ж104 (1999).
24. C. Ikonomidou, F. Bosch, M. Miksa, et al., "Blokade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain," *Science*, **283**, 70-74 (1999).
25. C. Ikonomidou, P. Bittigau, M. J. Ishimaru, and D. F. Wozniak, "Ethanol induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome," *Science*, **287**, 1056-1060 (2000).
26. J. Dobbing and A. Sands, "Comparative aspects of the brain growth spurt," *Early Yum. Dev.*, **3**, 79-83 (1979).
27. L. P. Spear, "The adolescent brain and age-related behavioral manifestations," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **24**, 417-463 (2000).
28. R. Thiel and I. Chahoud, "Postnatal development and behavior of Wistar rats after prenatal toluene exposure," *Arch. Toxicol.*, **71**, 258-265 (1997).
29. A. Ono, K. Sekita, K. Ohno, et al., "Reproductive and developmental toxicity studies of toluene. I. Teratogenicity study of inhalation exposure in pregnant rats," *J. Toxicol. Sci.*, **20**, No. 2, 109-134 (1995).