

УДК 612.017.1:599.323.4:612.65

УЛЬТРАДИАННЫЕ РИТМЫ СИНТЕЗА БЕЛКА В ПЛАЗМЕ КРОВИ МОЛОДЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Ирина Семеновна Рожкова, кандидат медицинских наук, доцент, Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, polyris@list.ru

Давид Львович Теплый, доктор биологических наук, профессор, Астраханский государственный университет, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, пл. Шаумяна, 1, dima.teplyi@yandex.ru

Исследованы особенности ультрадианных ритмов синтеза белка в плазме крови крыс молодых животных в норме и при хронической интоксикации. В ходе эксперимента проведено сравнение активности синтеза общего белка, альбуминов и глобулинов плазмы крови. Выявленные нами колебания содержания общего белка, альбумина и глобулинов могут быть охарактеризованы как ультрадианные с периодами от 20 до 30 минут. В условиях эксперимента наиболее выраженные изменения в ритмических колебаниях синтеза белков плазмы крови зарегистрированы при токсическом воздействии у молодых животных.

Ключевые слова: ультрадианные ритмы, плазма крови, крысы, хроническая интоксикация, синтез белка

ULTRADIAN RHYTHMS OF PROTEIN SYNTHESIS IN BLOOD PLASMA OF YOUNG ANIMALS IN THE CONDITIONS OF CHRONIC INTOXICATION

Roskova Irina S., Ph.D. (Medicine), Associate Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, polyris@list.ru

Tepliy David L., D.Sc. (Biology), Professor, Astrakhan State University, 1 Shaumyana Sq., Astrakhan, 414000, Russian Federation, dima.teplyi@yandex.ru

The features of the ultradian rhythms of protein synthesis in the blood plasma of young animals of rats in normal and chronic intoxication. In the course of the experiment compared the activity of total protein synthesis, albumin and globulins of blood plasma. We identified fluctuations total protein, albumin and globulin can be characterized as ultradian with periods of 20 to 30 minutes. Under experimental conditions, the most expressed changes in the rhythmic oscillations of the synthesis of plasma proteins account with toxic effects in young animals.

Keywords: ultradian rhythms, plasma blood, rats, chronic intoxication, of protein synthesis

Хронобиологический подход в онтогенетических исследованиях приобретает все большее значение в настоящее время. Это связано с тем, что на протяжении всего эволюционного развития происходило не только непрерывное усложнение структуры живых систем, но и совершенствование их временной организации [2].

Околочасовые и суточные ритмы отличаются от всех прочих биологических ритмов тем, что они в наибольшей степени эндогенны и не соответствуют ни одному из известных пока циклов внешней среды [16]. Тем не менее, они ведут себя как регуляторные осцилляторы, и их следует рассматривать как важнейший компонент временной организации тканей. Эти биологические ритмы тесно связаны со спецификой клеточного обмена и, следовательно, могут служить маркером клеточных и тканевых функций [14; 15; 17; 18] как в норме, так и при воздействии стрессорных антропогенных факторов [9; 12; 20].

Сероводород, являющийся составной частью природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ), обладает высокой токсичностью для всего живого [1; 3]. Благодаря высокой проницаемости гистогематических барьеров для сероводорода и образованию низкорастворимых сульфидов, угнетаются ферменты, нарушается кислотно-щелочное равновесие [4; 8; 11].

Ингибируя электронный транспорт в митохондриях путем формирования прочной связи с железом в молекулах цитохромоксидаз, сероводород вызывает острую тканевую гипоксию [5; 7].

Выраженность защитных реакций организма на внешние воздействия во многом зависит от морфофункционального состояния тканей [10; 19]. При хронической интоксикации серосодержащие поллютанты проявляют свое действие и в объеме циркулирующей крови, нарушая обменные процессы между микроциркуляторным руслом и клетками [13]. В связи с этим ультрадианные ритмы могут служить не только надежным маркером морфологической зрелости, но и функциональной активности ткани, а также позволяют выявить выраженный токсический эффект.

Анализ литературных источников показывает, что сведений о реакции ультрадианных ритмов общего белка, альбумина и глобулинов плазмы крови крыс в норме и при хронической интоксикации серосодержащего газа практически нет.

Учитывая вышеизложенное, целью данной работы стало изучение особенностей ультрадианных ритмов синтеза белка в плазме крови крыс-самцов молодых животных в норме и при хроническом воздействии серосодержащего природного газа Астраханского газоконденсатного месторождения (АГКМ).

Материалы и методы исследований

Объектом исследования служили 90 самцов беспородных белых крыс, которых содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Животные были разделены на две группы – контрольную и опытную. Экспериментальные животные подвергались воздействию природного газа АГКМ, содержащего сероводород в концентрации $90 \pm 4 \text{ мг/м}^3$ в течение 6 недель по 4 ч в день (понедельник – пятница). Концентрация сероводорода в затравочной камере производства Московского института профзаболеваний и гигиены труда им. Эрисмана измерялась индикаторными трубками фирмы “Auer” – Berlin (West).

Интактные животные находились также по 4 ч в герметически закрытой затравочной камере, что и опытные, но без присутствия серосодержащего газа. Для осуществления хронобиологических исследований опытных и интактных животных забивали через каждые 20 минут в течение трех часов после прекращения момента затравки. Наркотизация животных осуществлялась этаминалом натрия (внутрибрюшинно в дозе 5 мг на 100 г массы тела), после чего осуществляли декапитацию и производили забор крови.

Определение общего белка в плазме крови регистрировали с помощью биуретового метода. Для этого производилось смешивание 5 мл рабочего раствора биуретового реактива и 0,1 мл сыворотки крови. Через 30 минут, используя спектрофотометр “Baekman” (США) производили измерения при длине волны 500–560 нм против холостой пробы. Холостая проба готовилась смешиванием: 0,1 мл 154 ммоль/л раствора хлорида натрия и 5 мл рабочего биуретового реактива, далее обрабатывалась как опытная проба. Расчеты производились по выстроенному калибровочному графику.

Определение содержания альбумина в плазме крови осуществлялось унифицированным методом [6], основанном на взаимодействии альбумина с бромкрезоловым зеленым в слабокислой среде в присутствии детергента с последующим образованием окрашенного комплекса синего цвета. Измерения проводили на спектрофотометре “Baekman” (США) при длине волны 630–690 нм против холостой пробы. Холостая проба готовилась так же, как и опытная, но вместо сыворотки добавляли 0,1 мл воды. Расчеты производились по выстроенному калибровочному графику.

Материалы исследования были обработаны статистически с использованием компьютерной программ “Microsoft Excel” и «Косинор-анализ».

Результаты исследований и их обсуждение

Выявленные нами колебания содержания общего белка, альбумина и глобулинов могут быть охарактеризованы как окологосударственные с периодами от 20 до 30 минут. Как показал анализ кинетической кривой (рис. 1), содержание общего белка в плазме

крови у молодых интактных животных в среднем составило 66,29 г/л с амплитудой колебания около 8 % от среднего. За время наблюдения отмечается два достоверных пика метаболической активности – на 80 и 160 минутах. На хронограмме (рис. 2) представлена динамика содержания альбуминов и глобулинов в плазме крови у молодых интактных животных. Среднее содержание глобулинов составляет 36,64 г/л. На протяжении 60 минут наблюдения кинетическая кривая носит монотонный характер. На 80-й минуте происходит достоверное снижение глобулинов на 15,5 %, а затем к 100-й минуте наблюдения вновь происходит увеличение содержания этого показателя на 16,25 %. На 160-й минуте регистрируется достоверное снижение этой группы белков на 33,4 %. Амплитуда колебательных процессов содержания глобулинов в плазме крови составила 20,9 % от среднего значения.

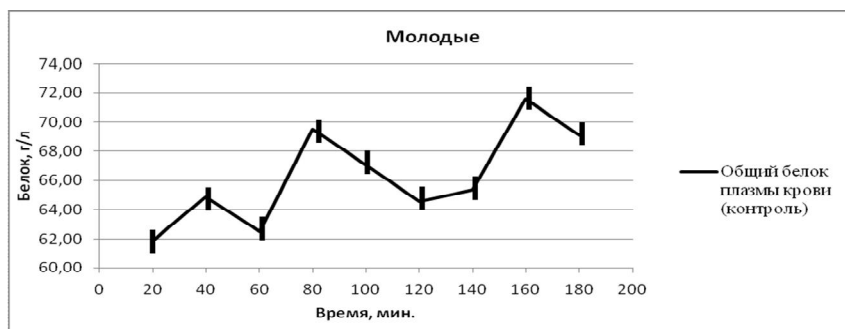


Рис. 1. Общий белок плазмы крови у молодых интактных животных

На хронограмме (рис. 2) выявлен окологоризонтальный ритм содержания альбумина в плазме крови с амплитудой 42,04 % от среднего. Анализ кинетической кривой показал, что колебания метаболической активности этого белка находятся в противофазе по сравнению с ритмическими колебаниями глобулина. Нами зарегистрировано два достоверных пика метаболической активности на 80-й и 160-й минутах. Среднее содержание альбумина составило 29,64 г/л.

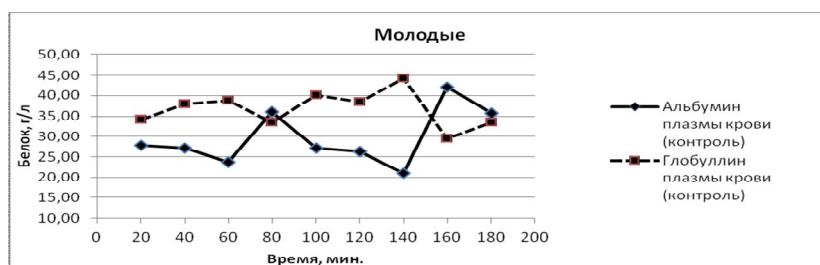


Рис. 2. Динамика содержания альбуминов и глобулинов в плазме крови у молодых интактных животных

Наиболее выраженные изменения в окологоризонтальных ритмических колебаниях содержания общего белка в плазме крови у молодых животных зарегистрированы при токсическом воздействии. Так, при хроническом воздействии природного сероводород содержащего газа АГКМ, в концентрации 90 мг/м³ происходит достоверное снижение содержания общего белка на 10,17 % до 60-й минуты. Затем за время наблюдения отмечается два достоверных пика его метаболической активности на 80-й и 160-й минуте на 17,3 и 12 % соответственно (рис. 3). Амплитуда колебательных процессов общего белка составила 8,52 % от среднего значения.



Рис. 3. Ритмические колебания содержания общего белка в плазме крови у молодых животных при воздействии природного сероводородсодержащего газа АГКМ в концентрации 90 мг/м^3

На хронограмме (рис. 4) характер кинетической кривой глобулинов, более сглаженный по сравнению с контролем. Среднее содержание этой группы белков составляет $19,26 \text{ г/л}$, амплитуда колебаний соответствует $5,4 \%$ от среднего значения.

При анализе хронограммы (рис. 4) зарегистрировано два достоверных пика снижения метаболической активности альбумина на 60-й и 140-й минуте, а также два пика усиления метаболической активности этого белка на 80-й и 160-й минутах наблюдения. Амплитуда колебательных процессов синтеза альбумина составила около 13% от среднего значения.

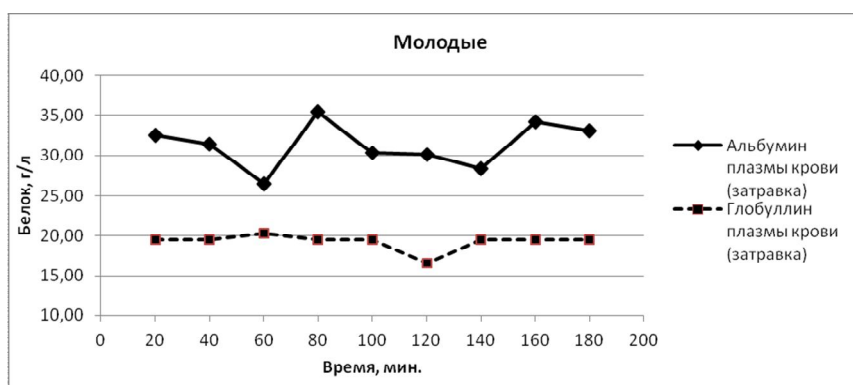


Рис. 4. Динамика содержания альбуминов и глобулинов в плазме крови у молодых животных при хроническом воздействии природного сероводородсодержащего газа АГКМ, в концентрации 90 мг/м^3

Таким образом, на представленных хронограммах нами зарегистрировано сохранение ритмичности содержания общего белка и альбумина в плазме крови у молодых животных при хронической интоксикации природного газа АГКМ. Однако происходит сглаживание кинетической кривой глобулинов, которое возможно связано с низким уровнем резистентности этой группы белков к экзогенным воздействиям токсиканта. Также при хронической интоксикации в плазме крови у молодых животных отмечено снижение содержания общего белка на $15,7 \text{ г/л}$ и возрастание метаболической активности альбумина на $1,69 \text{ г/л}$ от среднего. При этом амплитуда колебательных процессов альбумина снижается на $29,05 \%$ от среднего значения, а у группы глобулинов приобретает линейный характер на протяжении 60 минут наблюдения. Очевидно, что изменение ритмичности альбумина связано с транспортной функцией этого белка

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что изменение колебательного процесса, возникающее при различных физиологических состояниях и токсическом воздействии, имеет адаптивный характер, обеспечивая оптимальное

функционирование ткани и органа. Модификация окологасовых ритмических процессов в основном касается амплитуды колебаний, практически не изменяет период окологасового ритма и имеет обратимый характер.

Список литературы

1. **Боев В. М.** Сернистые соединения природного газа и их действие на организм / В. М. Боев, Н. П. Сетко. – Москва : Медицина, 2001. – 216 с.
2. **Бродский, В. Я.** Окологасовые метаболические ритмы / В. Я. Бродский // Биохимия. – 2014. – Т. 79, вып. 6. – С. 621–634.
3. **Доценко Ю. И.** Гигиена труда при переработке природного газа с высоким содержанием сероводорода / Ю. И. Доценко, В. Г. Сердюков // Астраханский медицинский журнал. – 2007. – Т. 2, № 2. – С. 71.
4. **Дубинина Е. Е.** Роль активных форм кислорода в качестве сигнальных молекул в метаболизме тканей при состояниях стресса / Е. Е. Дубинина // Вопросы медицинской химии. – 2001. – Т. 47, вып. 6. – С. 561–581.
5. **Мажитова М. В.** Свободнорадикальные процессы и антиоксидантная защита разных отделов центральной нервной системы на этапах постнатального онтогенеза белых крыс в норме и при действии промышленных серосодержащих поллютантов / М. В. Мажитова. – Астрахань, 2012. – 44 с.
6. **Меньшиков В. В.** Методические указания по применению унифицированных клинических лабораторных методов исследований / В. В. Меньшиков. – Москва, 1973. – С. 45–47.
7. **Полунин И. Н.** Токсический отек легких при остром отравлении сероводородсодержащим газом / И. Н. Полунин, Р. И. Асфандияров, Н. Н. Тризно. – Астрахань, 1999. – 219 с.
8. **Рожкова И. С.** Онтогенетические особенности показателей свободнорадикальных процессов плазмы крови крыс / И. С. Рожкова, Д. Л. Теплый, Б. В. Фельдман // Астраханский медицинский журнал. – 2013. – Т. 8, № 1. – С. 209–211.
9. **Рожкова И. С.** Анализ морфофизиологических изменений тимуса при хронической интоксикации и введении антиоксидантов / И. С. Рожкова, Д. Л. Теплый, Б. В. Фельдман // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 4. – С. 73–78.
10. **Саноцкий И. В.** Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм / И. В. Саноцкий, В. Н. Фоменко. – Москва : Медицина. – 1979. – 232 с.
11. **Теплый Д. Л.** Особенности морфологической картины сыворотки крови мышей разных возрастных групп при экспериментальном стрессе / Д. Л. Теплый, Н. А. Аюпова // Естественные науки. – 2005. – № 10. – С. 47–50.
12. **Юшков Б. Г.** Система крови и экстремальные воздействия на организм / Б. Г. Юшков, В. Г. Климин, М. В. Северин. – Екатеринбург : УрО РАН, 1999. – 199 с.
13. **Ярошинская А. П.** Функционально-морфологическое состояние плазмы крови и эритроцитов человека в юношеском, взрослом и зрелом возрастах в норме и в условиях воздействия серосодержащих поллютантов / А. П. Ярошинская. – Астрахань, 2011. – 34 с.
14. **Brodsky V. Y.** Ganglioside-mediated metabolic synchronization of protein synthesis activity in cultured hepatocytes / V. Y. Brodsky, N. V. Nechaeva, N. D. Zvezdina et al. // Cell Biology International. – 2000. – № 24. – P. 211–222.
15. **Brodsky V. Y.** Loss of hepatocyte co-operative activity after inhibition of ganglioside GM1 synthesis and shedding / V. Y. Brodsky, N. V. Nechaeva, N. D. Zvezdina et al. // Cell Biology International. – 2003. – № 27. – P. 935–942.
16. **Brodsky V. Y.** Rhythm of protein synthesis and other circadian oscillations / V. Y. Brodsky, D. Lloyd, E. Rossi. // Ultradian rhythms in life processes. – L. : Springer. – 1992. – P. 23–40.
17. **Brodsky V. Y.** Single short-term signal that enhances cooperative activity of old rat hepatocytes acts for several days / V. Y. Brodsky, N. D. Zvezdina, N. V. Nechaeva et al. // Cell Biology International. – 2005. – № 29. – P. 971–975.
18. **Brodsky V. Y.** Small cooperative activity of old rat hepatocytes may depend on composition of the intercellular medium / V. Y. Brodsky, N. V. Nechaeva, N. D. Zvezdina et al. // Cell Biology International. – 2004. – № 28. – P. 311–316.
19. **Schulber D.** Oxidative glutamate toxicity can be a component of the excitotoxicity cascade / D. Schulber, D. Piasecki // J. Neurosci. – 2001. – Vol. 21, № 19. – P. 7455–7462.
20. **Selye H.** The nature of stress / H. Selye // Basal Facts. – 1985. – Vol. 7 (1). – P. 3–11.

References

1. Boev V. M. *Sernistye soedineniya prirodnogo gaza i ikh dejstvie na organizm* [Sulphur compounds of natural gas and their effect on the body]. Moscow, Meditsina Publ., 2001, p. 216.
2. Brodsky V. Y. *Ultradiannyye metabolicheskie ritmy* [Ultradian metabolic rhythms]. *Biohimiya* [Biochemistry], 2014, vol. 79, no. 6, pp. 621–634.
3. Dotsenko Y. I., Serdyukov V. G. *Gigiena truda pri pererabotke prirodnogo gaza s vysokim soderzhaniem serovodoroda* [Occupational hygiene in the processing of natural gas with a high content of hydrogen sulphide]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2007, vol. 2, no. 2, p. 71.
4. Dubinina, E.E. *Rol aktivnykh form kisloroda v kachestve signalnykh molekul v metabolizme tkaney pri sostoyaniyakh stressa* [Role of reactive oxygen species as signaling molecules in the metabolism of the tissues in states of stress]. *Voprosy meditsinskoj khimii* [Questions of medical chemistry], 2001, vol. 47, no. 6, pp. 561–581.
5. Mazhitova M. V. *Svobodnoradikalnye protsessy i antioksidantnaya zashchita raznykh otdelov tsentralnoy nervnoy sistemy na etapakh postnatalnogo ontogeneza belykh krysov v norme i pri deystvii promyshlennykh serosoderzhashchikh pollyutantov* [Free radical processes and antioxidant protection of different parts of central nervous system at the stages of postnatal ontogenesis in white rats in norm and under the influence of industrial pollutants containing sulphur]. Astrakhan, 2012, 44 p.
6. Menshikov V. V. *Metodicheskie ukazaniya po primeniyu unificirovannykh klinicheskikh laboratornykh metodov issledovaniy* [Guidelines for the use of standardized clinical laboratory testing methods]. Moscow, 1973, pp. 45–47.
7. Polunin I. N., Asfandijarov R. I., Trizno N. N. *Toksicheskiy otek legkikh pri ostrom otravlenii serovodorodsoderzhashchim gazom* [Toxic pulmonary edema in acute poisoning with hydrogen sulfide gas]. Astrakhan, 1999, 219 p.
8. Rozhkova I. S., Teply D. L., Feldman B. V. *Ontogeneticheskie osobennosti pokazateley svobodnoradikalnykh protsessov plazmy krovi krysov* [Ontogenetic peculiarities of free radical processes indicator of blood plasma of rats]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2013, vol. 8, no. 1, pp. 209–211.
9. Rozhkova I. S., Teply D. L., Feldman B. V. *Analiz morfofiziologicheskikh izmeneniy timusa pri khronicheskoy intoksikatsii i vvedenii antioksidantov* [The analysis of morphophysiological changes of thymus at chronic intoxication and administration of antioxidants]. *Astrahanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 4, pp. 73–78.
10. Sanotskiy I. V., Fomenko V. N. *Otdalennyye posledstviya vliyaniya khimicheskikh soedineniy na organism* [The long-term effects of exposure to chemicals on the body]. Moscow, Medicina Publ., 1979, 232 p.
11. Teply D. L., Ayupova N. A. *Osobennosti morfologicheskoy kartiny syvorotki krovi myshey raznykh vozrastnykh grupp pri eksperimentalnom stresse* [Features of a morphological picture of serum of blood of mice of different age groups at an experimental stress]. *Yestestvennye nauki* [Natural Sciences], 2005, no. 10, pp. 47–50.
12. Yushkov B. G. *Sistema krovi i ekstremalnye vozdeystviya na organism* [Blood system and extreme effects on the body]. Ekaterinburg, Ural Branch of RAS Publ., 1999, p. 199.
13. Yaroshinskay A. P. *Funktsionalno-morfologicheskoe sostoyanie plazmy krovi i eritrotsitov cheloveka v yunosheskom, vzrosлом i zreлом vozrastakh v norme i v usloviyakh vozdeystviya serosoderzhashchikh pollyutantov* [Functional and morphological state of human erythrocytes and blood plasma in the youth, adult and middle age in norm and under conditions of sulfur pollutants]. Astrakhan, 2011, p. 34/
14. Brodsky V. Y., Nechaeva N.V., Zvezdina N.D. et al. *Ganglioside-mediated metabolic synchronization of protein synthesis activity in cultured hepatocytes*. *Cell Biology International*, 2000, no. 24, pp. 211–222.
15. Brodsky V.Y., Nechaeva N.V., Zvezdina N.D. et al. *Loss of hepatocyte cooperative activity after inhibition of ganglioside GM1 synthesis and shedding*. *Cell Biology International*, 2003, no. 27, pp. 935–942.
16. Brodsky V. Y., Lloyd D., Rossi E. *Rhythm of protein synthesis and other circadian oscillations*. *Ultradian rhythms in life processes*. London, Springer Science & Business Media, 1992, pp. 23–40.
17. Brodsky V. Y., Zvezdina N. D., Nechaeva N. V. et al. *Single short-term signal that enhances cooperative activity of old rat hepatocytes acts for several days*. *Cell Biology International*, 2005, no. 29, pp. 971–975.

18. Brodsky V. Y., Nechaeva N. V., Zvezdina N. D. et al. Small cooperative activity of old rat hepatocytes may depend on composition of the intercellular medium. *Cell Biology International*, 2004, no. 28, pp. 311–316.
19. Schulber D., Piasecki D. Oxidative glutamate toxicity can be a component of the excitotoxicity cascade. *J. Neurosci.*, 2001, vol. 21, no. 19, pp. 7455–7462.
20. Selye H. The nature of stress. *Basal Facts*, 1985, vol. 7 (1), pp. 3–11.

ВЛИЯНИЕ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Ольга Геннадьевна Тишкова, кандидат медицинских наук, ассистент, Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, tishkov2003@mail.ru

Людмила Васильевна Дикарева, доктор медицинских наук, Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России, Российская Федерация, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121, dikarevalv@mail.ru

В последние годы увеличилось количество исследований, посвященных влиянию различных социальных и психологических факторов риска, ухудшающих репродуктивный потенциал женщин и исходы беременности. Возраст является важным фактором риска в развитии осложнений беременности, а на фоне употребления табака, алкоголя, кофе, неправильного питания становится решающими для здоровья женщин и плода. Растет количество женщин, испытывающих тревогу, подверженных стрессу в течение всей беременности, а вопросы дородовой психокоррекции в настоящее время становятся актуальными в практической медицине. Настоящая статья посвящена обзору систематических исследований за последние 5 лет о взаимосвязи поведенческих и психологических факторов с осложнениями и потерями беременности. Представленные в статье данные помогут практикующим врачам более глубоко взглянуть на проблемы, решение которых становится приоритетной задачей врачей многих специальностей.

Ключевые слова: беременность, табакокурение, алкоголь, кофеин, возраст, депрессия

THE INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL AND SOCIAL FACTOR ON THE COURSE AND OUTCOME OF PREGNANCY (LITERATURE REVIEW)

Tishkova Olga G., Ph.D. (Medicine), Assistant, Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, tishkov2003@mail.ru

Dikareva Lyudmila V., D.Sc. (Medicine), Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia, 121 Bakinskaya Str., Astrakhan, 414000, Russian Federation, dikarevalv@mail.ru

For the last few years the number of researches concerning the influence of different social and psychological risk factors worsening the reproductive capacity of women and pregnancy outcomes has been increased. Age is an important risk factor in the development of complications of pregnancy and it becomes critical for the health of a woman and the fetus because of the use of tobacco, alcohol, coffee and malnutrition. The number of women experiencing anxiety and those who have stress susceptibility during the pregnancy is being increased and prenatal psychological questions are becoming relevant in the practice of medicine at present. This article presents the review of systematic researches for the last five years, the relationship of behavioral and psychological factors with pregnancy complications and loss. The presented data in the article will help clinicians more deeply to look at the problem the solution of which is becoming a priority of doctors of many specialities.

Keywords: pregnancy, tobaccosmoking, alcohol, caffeine, age, depression