

УДК [612.014.46:612.11:577.175.3/.7]:612.08

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-2-149-157

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ СТРЕССОРНЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ У ПАССИВНО КУРИВШИХ КРЫС И ИХ ПОТОМСТВА В ГНЕЗДОВОЙ ПЕРИОД

Пушкарева Л. А., Кузьмичева Н. А., Филиппова Ю. В., Смолягин А. И.,

Мирошниченко И. В.

*ФГБОУ ВО “Оренбургский государственный медицинский университет” Минздрава РФ,
Оренбург, Россия
E-mail: pushkarevamila@mail.ru*

Дана оценка содержания стрессорных гормонов в сыворотке крови у пассивно куривших крыс на 20 день беременности и их потомства в гнездовой период. Экспериментальные исследования были проведены на крысах Вистар (46 половозрелых крыс Вистар и 58 крысят). Определение гормонов проведено методом ИФА у взрослых крыс – на 20 сутки беременности, а у крысят контрольной и опытных групп на 2, 7, 14, 21 дни от рождения. У беременных крыс выявлены более высокие уровни изученных гормонов, что соответствует литературным данным. Пассивное курение способствовало повышению содержанию КРФ у небеременных и особенно у беременных крыс, но не изменяло количество АКТГ и КС. Уровень гормонов у крысят в гнездовой период, от куривших и некуривших самок, зависел от возраста животных. Пассивное курение самок в период беременности приводит к развитию стрессорной реакции у их крысят в ранние сроки перинатального развития.

Ключевые слова: крысы, пассивное курение, крысята, гормоны.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на активную пропаганду, проводимую в России и направленную на отказ от курения по-прежнему актуальной является проблема курения особенно среди молодежи. В настоящее время известно более 4200 веществ, входящих в состав табачного дыма, который при активном курении пагубно влияет на различные системы организма [1]. Менее изучено пассивное табакокурение, вред от которого особенно значим для организма матери и плода, что выражалось в нейроэндокринных изменениях у крыс и приводило к задержке внутриутробного развития плода [2, 1]. Пассивное курение у женщин и экспериментальных животных рассматривается как стрессорная реакция организма в реализации которой участвует как гипоталамо-гипофизарно-адренортикальная (ГТАКС), так и иммунная система [3, 4].

В литературе имеются указания на то, что стрессирование беременных самок, особенно в последнюю треть гестации, вызывает у их взрослых потомков женского пола выраженную модификацию активности нейроэндокринных систем и, прежде всего ГТАКС с изменением не только ее функциональной активности, но и

чувствительности к регуляторным сигналам во всех звеньях [5, 6]. В результате у потомства у матерей, переживших стресс во время беременности, могут наблюдаться нарушения нейроэндокринной и иммунной систем. Несмотря на достаточное количество исследований посвященных отдельным механизмам влияния пассивного курения на экспериментальных животных и их потомства была выполнена серия работ по комплексному изучению физиологических, морфологических и иммунологических параметров особенно у крысят рожденных от пассивно куривших самок [7, 8]

Данные исследования могут способствовать раскрытию углубленных механизмов нарушений ГПАКС у крысят на данной экспериментальной модели. Одним из разделов этого направления может являться комплекс изучения изменений стрессорных гормонов в крови у пассивно куривших крыс и их потомства. В ранее проведенных исследованиях выявлены изменения параметров иммунной системы как у пассивно куривших крыс, так и их потомства [8]. Учитывая тесные связи эндокринной и иммунной систем, представляет интерес определение уровня стрессорных гормонов у пассивно куривших крыс перед родами и их потомства.

Цель работы: дать оценку содержания стрессреализующих гормонов в сыворотке крови у пассивно куривших крыс на 20 день беременности и их потомства в гнездовой период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования были проведены на крысах Вистар (46 половозрелых крыс Вистар и 58 крысят). В 1-ю контрольную группу вошли 10 некуривших небеременных крыс; во 2-ю - 6 контрольных некуривших беременных крыс; в 3-ю опытную группу – 9 небеременных куривших крыс; в 4-ю опытную группу – 6 беременных куривших крыс. 5-ю контрольную группу составили 28 крысят, родившихся от некуривших самок; в 6-ю опытную группу вошли 30 крысят, родившихся от куривших самок

После установки беременности, самки с 1 по 20 сутки содержались в вентилируемых со скоростью 95 м³/час герметичных камерах ($V = 0,374 \text{ м}^3$), при этом животные экспериментальной группы 5 дней в неделю подвергались фумигации сигаретным дымом, полученным от 1 тлеющей сигареты, каждые 60 минут, с 9-00 до 17-00 местного времени. Концентрация твёрдых взвешенных частиц в воздухе при фумигации составляла 1 мг/м³. Гермокамеры, в которых содержались самки контрольной группы, вентилировались только атмосферным воздухом. В течение всего срока эксперимента животные контрольных и опытных групп получали стандартное питание, имели постоянный доступ к свежей воде. Определение гормонов проведено у взрослых крыс – на 20 сутки беременности, а у крысят контрольной и опытных групп на 2, 7, 14, 21 дни от рождения. При выборе возраста крысят для определения уровня гормонов учитывали данные о критических периодах развития, на которые можно разделить ранний перинатальный период [9].

Уровни циркулирующих гормонов, кортикотропин-рилизинг фактора (КРФ), адренкортикотропного гормона (АКТГ), кортикостерона (КС) определяли в

сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем Mouse/Rat CRF-HS ELISA (YanaiharaInstituteInc.), Mouse/RatCorticosterone EIA (Immunodiagnosticssystem), RatAdrenocorticotrophicHormone EIA (RayBiotechLife). У крысят в качестве исходного (контрольного) уровня использовались гормональные показатели животных от некуривших крыс на 2 день от рождения.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ «Statistika 10.0 forWindows». Учитывая отсутствие нормального распределения, количественные показатели описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). Группы сравнивали, применяя непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные данные в таблице 1 показали существенное увеличение количества гормонов в сыворотке крови у беременных крыс по сравнению с интактными небеременными животными как в контроле, так и в опыте.

Таблица 1
Содержание гормонов (нг/мл) в крови у небеременных и беременных крыс, подвергнутых пассивному курению (Me Q(25;75))

		Небеременные крысы	Беременные 20 день крысы
КРФ	Контроль	0,006 (0,003;0,008)	0,015 (0,011;0,016)
	Опыт	0,014 (0,002;0,015)	0,043* (0,036;0,048)
АКТГ	Контроль	0,167 (0,143;0,230)	0,220 (0,185;0,285)
	Опыт	0,180 (0,150;0,210)	0,200 (0,178;0,260)
КС	Контроль	222,250 (191;238,700)	340* (315;357,500)
	опыт	227,3 (207,900;285,700)	337,5* (324,150;338,930)

Примечание: Жирным – обозначены достоверные отличия ($p < 0,05$) показателей: в опыте и контроле; * – у небеременных и беременных животных.

Установлено, что уровень КРФ у куривших крыс в 2,3 раза превышал аналогичный показатель у интактных животных. У беременных куривших крыс содержание КРФ достоверно (в 2,9 раза) было выше по сравнению с уровнем у некуривших беременных самок. Несмотря на увеличение количества КРФ у куривших беременных и небеременных животных, содержание АКТГ и КС

существенно не изменилось по отношению аналогичных показателей у контрольных крыс.

Таким образом, у беременных крыс выявлены более высокие уровни изученных гормонов, что соответствует литературным данным [12]. Пассивное курение способствовало повышению содержанию КРФ у небеременных и особенно у беременных крыс, но не изменяло количество АКТГ и КС.

В таблице 2 представлена динамика гормональных показателей крысят, родившихся от контрольных или подвергнутых пассивному курению самок.

Оценивая полученные данные, необходимо отметить, что по мере взросления контрольных и опытных животных у них увеличивается количество КРФ и КС. Установлено тенденция к повышению содержания КРФ у контрольных и опытных крысят, в гнездовой период, с наибольшим уровнем на 21 день. Напротив, максимальное количество АКТГ наблюдалось у контрольных и опытных животных на 2 день от рождения, а затем оно снижалось с минимумом на 21 день. Важно подчеркнуть увеличение количества АКТГ (в 1,74 раза) на 2 день у опытных крысят по сравнению с аналогичным уровнем в контроле. В гнездовой период содержание КС у контрольных и опытных крысят было минимальным на 7 день от рождения и максимальным на 21 день. Вместе с тем, количество КС в сыворотке крови у опытных крысят на 2 и 21 дни было существенно увеличено по сравнению с аналогичным уровнем у контрольных животных.

Таблица 2
Уровни гормонов (нг/мл) у крысят, родившихся от куривших и некуривших
крыс Вистар
(Ме Q(25;75))

		2 день	7 день	14 день	21 день
КРФ	Контроль	0,002 (0,002;0,004)	0,010* (0,007;0,012)	0,008* (0,007;0,009)	0,024* (0,010;0,060)
	Опыт	0,003 (0,002;0,006)	0,009* (0,004;0,010)	0,007 (0,005;0,009)	0,022* (0,020;0,030)
АКТГ	Контроль	0,167 (0,090;0,210)	0,145 (0,110;0,160)	0,135 (0,120;0,160)	0,100 (0,070;0,140)
	Опыт	0,290 (0,180;0,380)	0,155 (0,150;0,180)	0,170 (0,140;0,200)	0,100* (0,090;0,130)
КС	Контроль	71,060 (55;121,800)	18,640* (17,490;20,540)	62,760 (49,440;74,350)	233,600* (212,950;250,730)
	Опыт	116,900 (97,200;136,10)	31,810* (23,670;38,750)	52,150 (48,815;55,658)	312,200* (225,250;399,880)

Примечание: Жирным – обозначены достоверные отличия ($p < 0,05$) показателей: в опыте и контроле; * – обозначены достоверные отличия ($p < 0,05$) показателей крысят в контрольной и опытной группе на 2 день от рождения по сравнению с аналогичными параметрами на 7, 14, 21 дни.

Таким образом, уровень гормонов у крысят в гнездовой период, от куривших и некуривших самок, зависел от возраста животных. В частности, секреция КРФ имела тенденцию к повышению по мере взросления крысят опытной и контрольной групп с максимумом на 21 день. При этом не выявлено существенных отличий содержания КРФ у опытных и контрольных животных во все сроки наблюдения. Напротив, уровень АКТГ был максимальным на 2 день, а затем снижался и становился минимальным к 21 дню наблюдения. Важно подчеркнуть, более высокую секрецию АКТГ у крысят опытной группы на 2 день. Количество КС носило волнообразный характер со снижением на 7, 14 дни и резким повышением на 21 день. При этом количество КС у опытных крыс на 2 и 21 дни достоверно превышало аналогичный показатель у контрольных крысят. Полученные результаты свидетельствовали о разнообразной динамике изученных гормонов у крысят в гнездовой период, родившихся от пассивно куривших самок.

Оценивая в целом результаты содержания гормонов у пассивно куривших крыс и их потомства, можно сделать следующие выводы. Во-первых, содержание КРФ в сыворотке крови беременных крыс, подвергнутых пассивному курению было более высоким, чем у некуривших беременных животных. Во-вторых, в ранние сроки после рождения (2 день) увеличен уровень АКТГ и КС у крысят родившихся от пассивно куривших самок. В-третьих, выявлено достоверное повышение КС на 21 день у крысят от куривших животных. Все вышеизложенное свидетельствовало в пользу повышения содержания стрессорных гормонов у крысят, родившихся от пассивно куривших самок.

Обсуждая полученные результаты, необходимо отметить, что химические вещества и экологические токсиканты табачного дыма, воздействующие на развивающийся мозг в эмбриональном периоде, нарушают нормальный онтогенез нервных клеток и нейромедиаторных систем мозга с последующим развитием поведенческих нарушений, а также изменений гормонального профиля [13]. Никотин оказывает острое нейрофизиологическое воздействие, в том числе обладает возможностью активации ГГАС и тем самым рассматривается как стрессорный фактор [12]. Известно, что КРФ, секретирующийся паравентрикулярными ядрами гипоталамуса инициируется физическим и эмоциональным стрессом. В свою очередь, он является основным стимулятором синтеза и продукции АКТГ, который увеличивает секрецию КС. Вместе с тем, оценка продукции КРФ, АКТГ и КС крайне затруднена из-за множества факторов, влияющих на их активность [3]. В литературе имеются разноречивые данные по содержанию вышеуказанных стрессорных гормонов у крыс и их потомства при воздействии никотина [14, 15]

При этом необходимо учитывать, что в первые сутки после рождения крысят выявлены в крови высокие уровни АКТГ и КС, которые начинают снижаться в течение первой недели жизни, но к концу второй недели и особенно третьей уровень быстро увеличивается и достигает пределов характерных для взрослых крыс [13]. Выявленное в работе увеличение КРФ у пассивно куривших беременных крыс может объяснить высокий уровень АКТГ и КС у крысят на 2 день, родившихся от пассивно куривших самок. Основой высокого уровня КС в ранние сроки от рождения может быть пренатальный стресс, основным механизмом

которого является проникновение стрессорных гормонов самок через плаценту в организм плода. В свою очередь, увеличение КС к 21 дню обусловлено возможно функциональным созреванием коры надпочечников [13]. Выявленные изменения ГГАКС у плодов могут лежать в основе ранее полученных данных у крысят от пассивно куривших крыс: о торможении физиологических показателей (индексы соматического и сенсомоторного развития), морфологических параметров (задержка темпов дифференцировки лимфоидных органов, формирование проапоптотической доминанты тимоцитов), иммунологических нарушений (снижение массы тимуса, количества тимоцитов и миелокариоцитов) [7, 8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работе дана оценка негативного влияния пассивного курения у крыс на уровень стрессреализующих гормонов у самок и их потомства. В ответ на стрессорное воздействие табачного дыма выявлен дисбаланс секреции КРФ, АКТГ и КС особенно у опытных крысят. Важно отметить увеличение АКТГ и КС в ранние сроки у крысят от пассивно куривших самок. Установлено повышение КС у опытных крысят на 21 сутки наблюдения, которое совпадает по срокам с увеличением уровня КРФ. Предложенная модель пассивного курения представляет интерес для анализа физиологических тестов и в первую очередь оценки результатов соматического и сенсомоторного развития, которое зависит от уровня стрессреализующих гормонов [16]. Пренатальное воздействие никотина индуцирует нейроэндокринные метаболические изменения, связанные с гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью у плодов крыс, вызывая внутриутробную задержку, что может быть связано с чрезмерным воздействием материнских глюкокортикоидов (ГК) и с активированным метаболизмом ГК в различных тканях плода [17].

Учитывая все известные сведения о негативном воздействии табачного дыма на мать и пренатальном воздействии на плод дальнейшее исследование никотина и других компонентов табачного дыма на поведение, иммунную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось остается актуальной задачей и требует дальнейшего изучения.

Список литературы

1. Радзинский В. Е. Табакокурение и беременность / В. Е. Радзинский, С. Д. Семятов, Г. Ф. Тотчиев, Е. А. Шишкин // Вестник РУДН, серия Медицина. – 2009. – №7. – С. 334–340.
2. Корнеев Г. И. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса крыс на фоне табачной интоксикации / Г. И. Корнеев, Л. В. Лизурчик, О. Ю. Сипайлова, С. В. Лебедев, Е. В. Шейда // Вестник ОГУ – 2014. – №6 (167) – С. 67–71.
3. Фролов Б. А. Физиология и патология нейроэндокринной регуляции / Б. А. Фролов. – М.: Медицина, 2006. – 320 с.
4. Brunton P. J. Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation / P. J. Brunton, J. A. Russell, A. J. Douglas // J Neuroendocrinol. – 2008. – 20(6). – P. 764–76.
5. Darnaudéry M. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress / M. Darnaudéry, S. Maccary // Brain Res. Rev. – 2008. – Vol. 57. – P. 571–585.
6. Худавердян Д. Н. Влияние психоэмоционального стресса на содержание адренокортикотропного гормона и кортизола в крови беременных крыс и их потомства / Д. Н. Худавердян, М. Ю. Сароян,

- А. Д. Худавердян, А. А. Арутюнян // Медицинская наука Армении НАН РА – 2014. – Т. LIV, №3. – С. 39–44.
7. Михайлова И. В. Оценка физиологических и морфологических параметров у крысят, родившихся от пассивно куривших самок. Сообщение 2 / И. В. Михайлова, А. А. Стадников, Л. А. Пушкарева, А. А. Исенгулова, Н. А. Кузьмичева, О. В. Ширшов, В. В. Тихонов, И. В. Мирошниченко // Российский иммунологический журнал. – 2019. – Т. 13(22), №2. – С. 411–413.
 8. Кузьмичева Н. А. Воздействие пассивного курения на иммунологические параметры крыс Вистар и их потомства / Н. А. Кузьмичева, И. В. Михайлова, И. Н. Чайникова, Л. А. Пушкарева, Ю. В. Филиппова, А. И. Смолягин // Российский иммунологический журнал. – 2021. – Т. 24, №2. – С. 215–220.
 9. Сашков В. А. Возрастные и половые особенности поведения и уровня стероидных гормонов в мозге у крыс в неонатальном и раннем постнатальном периоде развития / В. А. Сашков, Н. Б. Сельверова, И. В. Ермакова // Новые исследования. – 2008. – Т. 1, №14-1. – С. 52–62.
 10. Шмагель К. В. Иммунитет беременной женщины / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев. – М. : Медицинская книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 226 с.
 11. Сташина Е. В. Нейроповеденческие эффекты холинергических веществ в пренатальном периоде / Е. В. Сташина, Н. А. Гаврилов, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15, №3. – С. 5–21.
 12. Кубасов Р. В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды / Р. В. Кубасов // Вестник РАМН. – 2014. – С. 102–109.
 13. Шаляпина В. Г. Основы нейроэндокринологии / В. Г. Шаляпина, П. Д. Шабанов (Под ред.). – СПб. Элби-СПб, 2005. – 472 с.
 14. Liu Y. Protective effect of electro-acupuncture at maternal different points on perinatal nicotine exposure-induced pulmonary dysplasia in offspring based on HPA axis and signal transduction pathway / Y. Liu, B. Ji, G. Zhao, H. Su, Y. Ge, J. Dai, Y. Lu, R. Sakurai, V. K. Rehan // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2018. – 505(2). – P. 586–592.
 15. Dai J. Developmental Timing Determines the Protective Effect of Maternal Electroacupuncture on Perinatal Nicotine Exposure-Induced Offspring Lung Phenotype. / J. Dai, B. Ji, G. Zhao, Y. Lu, Y. Liu, Q. Mou, R. Sakurai, Y. Xie, Q. Zhang, S. Xu & V. K. Rehan // BioMed research international. – 2020.
 16. Рыбникова Е. А. Неостриатные механизмы реализации эффектов кортиколиберина на поведение и гормональные функции крыс / Е. А. Рыбникова. – Санкт-Петербург, 2000. – С. 169
 17. Lu Y. Comparison of Protective Effects of Electroacupuncture at ST 36 and LU 5 on Pulmonary and Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis Changes in Perinatal Nicotine-Exposed Rats / Y. Lu, B. Ji, G. Zhao, J. Dai, R. Sakurai, Y. Liu, Q. Mou, Y. Xie, Q. Zhang, S. Xu & V. K. Rehan // BioMed research international. – 2020.

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE CONTENT OF STRESS HORMONES IN THE BLOOD OF PASSIVE SMOKING RATS AND THEIR OFFSPRING DURING THE BREEDING SEASON

Pushkareva L. A., Kuzmicheva N. A., Filippova Yu. V., Smolyagin A. I., Miroshnichenko I. V.

*Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia
E-mail: pushkarevamil@mail.ru*

The assessment of the content of stress hormones in the blood serum of passive smoking rats on the 20th day of pregnancy and their offspring during lactation is given. Experimental studies were conducted on Wistar rats (46 sexually mature Wistar rats and

58 baby rats). The determination of hormones was carried out by the ELISA method in adult rats — on the 20th day of pregnancy, and in rats of the control and experimental groups – on 2, 7, 14, 21 days from birth. Passive smoking contributed to an increase in the content of CRF in non-pregnant and especially in pregnant rats, but did not change the amount of ACTH and CS. Hormone levels in baby rats during lactation, both in smoking and non-smoking females, depended on the age of the animals. In baby rats, the level of CRF at 7, 14, 21 days from birth increased significantly and reached a maximum at 21 days in the groups of control and experimental animals. On the contrary, in control and experimental rats, the content of ACTH was highest on the 2nd day from birth, and then decreased by the 21st day. It is important to note a significant increase in the level of ACTH in the early stages in rats born from passive smoking females. In addition, a significant increase in CS was detected in experimental rats on the 21st day of observation, which coincides with an increase in CRF levels. Passive smoking of females during pregnancy leads to the development of a stress reaction in their baby rats in the early stages of postnatal development. The proposed model of passive smoking is of interest for analyzing physiological tests and, first of all, evaluating the results of somatic and sensorimotor development, which depends on the level of stress-releasing hormones. Prenatal nicotine exposure induces neuroendocrine metabolic changes associated with the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in rat fetuses, causing intrauterine delay, which may be due to excessive exposure to maternal glucocorticoids (HA) and activated HA metabolism in various fetal tissues.

Keywords: rats, passive smoking, baby rats, hormones.

References

1. Radzinsky V. E., Semyatov S. D., Totchiev G. F., Shishkin E. A. Tobacco smoking and pregnancy. *Bulletin of the RUDN, Medicine series*, **7**, 334 (2009).
2. Korneev G. I., Lizurchik L. V., Sipailova O. Yu., Lebedev S. V., Sheida E. V. Morphofunctional changes in the fetoplacental complex of erys against the background of tobacco intoxication. *Bulletin of OSU*, **6** (167), 67 (2014).
3. Frolov B. A. *Physiology and pathology of neuroendocrine regulation*, 320 (Moskva: Medicine, 2006).
4. Brunton P. J., Russell J. A., Douglas A. J. Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation. *J Neuroendocrinol* **20**(6), 764 (2008).
5. Darnaudéry M., Maccary S. Epigenetic programming of the stress response in male and female rats by prenatal restraint stress. *Brain Res. Rev.* **57**, 571 (2008).
6. Khudaverdyan D. N. Influence of psychoemotional stress on the content of adrenocorticotrophic hormone and cortisol in the blood of pregnant rats and their offspring. *Medical Science of Armenia NAS RA*, **T. LIV**(3) 39(2014).
7. Mikhailova I. V., Stadnikov A. A., Pushkareva L. A., Isengulova A. A., Kuzmicheva N. A., Shirshov O. V., Tikhonov V. V., Miroshnicenko I.V. Evaluation of physiological and morphological parameters in rats born from passively smoking females. Message 2. *Russian Immunological Journal*, **13**(22), **2**, 411(2019).
8. Kuzmicheva N. A., Mikhailova I. V., Chaynikova I. N., Pushkareva L. A., Filippova Yu. V., Smolyagin A. I. The effect of passive smoking on the immunological parameters of Wistar rats and their offspring. *Russian Immunological Journal*, **24** (2), 215 (2021).
9. Sashkov V. A., Selverova N. B., Ermakova I. V. Age and sex characteristics of behavior and the level of steroid hormones in the brain of rats in the neonatal and early postnatal period of development. *New studies*. **1**(14-1), 52 (2008).

10. Shmagel K. V., Chereshev V. A. *Immunity of a pregnant woman*. 226 (M.: Medical book, N.Novgorod: Publishing House of NGMA, 2003).
11. Stashina E. V., Gavrilov N. A., Shabanov P. D. Neurobehavioral effects of cholinergic substances in the prenatal period. *Reviews on clinical pharmacology of drug therapy*. **15(3)**, 5 (2017).
12. Kubasov R. V. Hormonal changes in response to extreme environmental factors. *Bulletin of the Russian Academy of Sciences*. 102 (2014).
13. Chaliapina V. G., Shabanov P.D. (Ed.) *Fundamentals of neuroendocrinology* 472 (SPb.Albi-SPb, 2005).
14. Liu Y., Ji B., Zhao G., H. Su, Ge Y, Dai J, Lu Y., Sakurai R, Rehan V. K. Protective effect of electroacupuncture at maternal different points on perinatal nicotine exposure-induced pulmonary dysplasia in offspring based on HPA axis and signal transduction. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **505(2)**, 586 (2018).
15. Dai J., Ji B., Zhao G., Lu Y., Liu Y., Mou Q., Sakurai R., Xie Y., Zhang Q., Xu S. & Rehan V. K. Developmental Timing Determines the Protective Effect of Maternal Electroacupuncture on Perinatal Nicotine Exposure-Induced Offspring Lung Phenotype. *BioMed research international*. (2020).
16. Rybnikova E. A. *Neostriatic mechanisms of the effects of corticoliberin on the behavior and hormonal functions of rats*. 169 (Santk-Petersburg, 2000).
17. Lu Y., Ji B., Zhao G., Dai J., Sakurai R., Liu Y., Mou Q., Xie Y., Zhang Q., Xu S., & Rehan V. K. Comparison of Protective Effects of Electroacupuncture at ST 36 and LU 5 on Pulmonary and Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis Changes in Perinatal Nicotine-Exposed Rats. *BioMed research international* (2020).