

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ ПРИ ЗАДЕРЖКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ДОНОШЕННОГО РЕБЕНКА: РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА И МЕЛАТОНИНА

© 2022 г. И. И. Евсюкова*

ФГБНУ Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: eevs@yandex.ru

Поступила в редакцию 19.03.2021 г.

После доработки 10.10.2021 г.

Принята к публикации 21.10.2021 г.

В обзоре представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие о высокой частоте структурных и функциональных нарушений развития мозга и механизмах, определяющих долгосрочные неблагоприятные последствия у детей, родившихся с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР). Рассмотрена ключевая роль материнского мелатонина и его циркадного ритма в защите от повреждения, вызванного окислительным стрессом и воспалением при осложнениях беременности. Разработка специфических биомаркеров ранней диагностики повреждения мозга при ЗВУР ребенка и методов ранней нейропротекции позволит с новых позиций подойти к профилактике психоневрологических последствий.

Ключевые слова: новорожденные, ЗВУР, мозг, психоневрологические последствия, механизм, мелатонин.

DOI: 10.31857/S0131164622030055

Рост числа новорожденных с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) вызывает серьезную обеспокоенность в мире, поскольку для них характерны не только высокая перинатальная заболеваемость и смертность, но и неблагоприятные психоневрологические последствия [1–3]. В последние годы многочисленные исследования посвящены изучению состояния здоровья детей, родившихся по разным причинам “маловесными для гестационного возраста” (*SGA*) [4, 5]. Однако среди них недостаточно внимания уделено категории доношенных детей, имеющих ЗВУР при осложнении беременности плацентарной недостаточностью [6–8]. Частота данной патологии составляет 3–9% в развитых странах [9, 10], но в 6 раз больше в развивающихся [11, 12]. В России согласно методическим материалам “Оценка физического развития детей и подростков” (приказ МЗ РФ от 21.11.2017 № 15-2/10/2-8090) диагностируют асимметричную форму ЗВУР при массе тела ниже 10-го перцентиля для данного гестационного возраста и симметричную форму (гипопластический тип) – при отставании массы и роста ребенка. Число детей с ЗВУР среди доношенных новорожденных составляет от 3 до 24% [13].

Причины и последствия ЗВУР у доношенных детей

В качестве причины ЗВУР рассматривается широкий спектр плодных, материнских и плацентарных факторов [14]. Степень антенатального повреждения генетической программы морфофункционального развития мозговых структур у большинства (70–80%) доношенных новорожденных с асимметричной формой ЗВУР зависит от длительности и тяжести плацентарной недостаточности [11, 12, 15, 16]. Нарушение плацентации и маточно-плацентарного кровообращения, окислительный стресс и воспаление при материнском ожирении, осложнении беременности преэклампсией, гестационным диабетом ведут к хронической гипоксии плода. В ответ запускаются компенсаторные сердечно-сосудистые механизмы и происходит перераспределение крови от периферии к мозгу, что обеспечивает доставку в мозг кислорода и нутриентов – сберегающий мозг эффект (“*brain sparing effect*”) [17–19]. Однако, способствуя выживанию, он не играет защитной роли для развития мозга, напротив, при наличии “*brain sparing effect*” у детей есть большая степень выраженности неврологических последствий [6, 20, 21]. В ответ на гипоксию наблюдается дилатация передней мозговой артерии, а при продолжительной и тяжелой гипоксии – средней

мозговой артерии. Избыточная перфузия крови распространяется в глубокие слои серого вещества мозга, что ведет к структурным и функциональным нарушениям [6, 22]. Отмечено, что новорожденные дети с ЗВУР имеют меньший общий объем головного мозга и извилин его коры, массы серого вещества, сниженное содержание клеток и миелина [23]. У них задерживается рост дендритов клеток гиппокампа, формирование межнейронных связей в моторной, зрительной областях коры головного мозга, нарушен процесс миелинизации аксонов [24, 25]. Результаты наших исследований показали, что у доношенных новорожденных с ЗВУР нарушено формирование циклической организации сна, особенно выражены качественные изменения парадоксальной фазы, что сочетается со значительным отставанием формирования пассивного, постурального, активного тонуса и врожденных рефлекторных реакций [26]. В раннем детстве у данного контингента детей исследователи отмечают задержку психомоторного и речевого развития, аутизм, дефицит внимания и нарушение эмоционально-поведенческой сферы [27–30], в школьные годы – проблемы с обучением [31–35], а в старшем возрасте – низкий IQ, когнитивные расстройства, тревожность, агрессивность [36–39].

Многочисленные экспериментальные исследования подтвердили наличие структурной и функциональной патологии мозга у плодов с ЗВУР. Так, у ягнят, внутриутробное развитие которых проходило в условиях хронической гипоксии и привело к ЗВУР, выявлено повреждение аксонов [6], значительное снижение числа кровеносных сосудов в субкортикальных зонах мозга. Редукция периваскулярных астроцитов и экстра сосудистый альбумин в паренхиме мозга свидетельствовали о нарушении нейро-васкулярных контактов, повышенной проницаемости гемато-энцефалического барьера и повреждении белого вещества мозга [40]. Отмечены: задержка созревания олигодендроцитов, роста и миелинизации аксонов, астроглиоз и воспаление [41, 42], а в зонах клеточной пролиферации снижение экспрессии анти-апоптотических протеинов (Bcl-2), но повышение иммунореактивности про-апоптотического p53 [43]. Уменьшены объем гиппокампа, мозжечка и число в них нейронов, изменена морфология дендритов и структура нейронных сетей, нарушена миграция нейронов в ткани мозга [44–46]. Все выявленные структурные изменения определяли долгосрочные неблагоприятные последствия: отставание развития моторных реакций, нарушение краткосрочной памяти, тревожность, агрессивность [47–49].

Механизмы программирования психоневрологических расстройств

В последнее десятилетие усилия исследователей направлены на выяснение молекулярных механизмов, запускающих развитие структурных и функциональных нарушений мозга у потомства при задержке внутриутробного развития. Установлено, что в условиях гипоксии-ишемии начальная фаза клеточного поражения и истощения энергетических резервов сопровождается второй фазой, характеризующейся выраженным оксидативным стрессом, высокой продукцией провоспалительных цитокинов и апоптозом, что лежит в основе подавления созревания астроцитов, активации микроглии, повреждения белого вещества и целостности гемато-энцефалического барьера [50, 51]. Формирование реактивных радикалов кислорода и оксида азота происходит во время процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях и контролируется различными компонентами антиоксидантной защиты (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза, витамин E и др.) [52]. В условиях гипоксии, воспаления, ишемии при недостаточной продукции антиоксидантов избыточное образование свободных радикалов, особенно супероксидных анионов, гидроперекисей и гидроксильных радикалов, высоко токсично для самих митохондрий, ведет к их дисфункции, что, в свою очередь, способствует еще большему оксидативному стрессу и клеточной смерти [53]. Мозг ребенка в критический период интенсивного аксонального и дендритного роста, глиальной дифференциации, пролиферации, миелинизации, активного васкулогенеза особенно подвержен оксидативному стрессу в связи с высоким потреблением кислорода, повышенным уровнем внутриклеточного свободного железа и полиненасыщенных жирных кислот в нейрональных мембранах при низком содержании энзиматических антиоксидантов [54–57]. В результате происходят глубокие морфологические и метаболические изменения, проявляющиеся в уменьшении объема и веса мозга, в повышении апоптоза нейронов коры, снижении количества пролиферирующих клеток, числа зрелых олигодендроцитов, нейротрофинов, в нейровоспалении с реактивным астроглиозом [42, 58, 59]. Пренатальная гипоксия и оксидативный стресс нарушают функционирование холинергических систем в мозжечке, гиппокампе и коре головного мозга [60]. Отмечена корреляция между ранней реактивностью холинергических структур к гипоксическим воздействиям и отсроченной гибелью нейронов [61].

Ведущую роль в поражении мозга при задержке внутриутробного развития играет взаимосвязь оксидативного стресса и воспаления [62]. Воспалительный процесс является источником избы-

точного образования свободных радикалов с последующим повреждением клеточных компонентов и формированием эндотелиальной дисфункции. Провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию NO синтазы, образование пероксинитрита и апоптоз. Показано, что у новорожденных с перинатальной гипоксией/ишемией в цереброспинальной жидкости повышена концентрация провоспалительного цитокина ИЛ-6 и снижена активность антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы [55]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, нейрональных протеинов (“*long pentraxins*”) и реактивных радикалов кислорода, вызывая активацию микроглиальных клеток, возбуждающих аминокислот, энергетическое истощение и апоптоз, ведет к поражению головного мозга и неблагоприятным последствиям [63]. В условиях повышенного уровня провоспалительных цитокинов в мозге плодов было отмечено снижение плотности серотониновых аксонов, что негативно отразилось на нейрональной миграции, кортикальном нейрогенезе, способствовало апоптозу нейронов и, в конечном итоге, приводило к гиперактивности, тревожному состоянию потомства экспериментальных животных [64].

Оксидативный стресс путем изменения метилирования цитозинных нуклеотидов ДНК, активности малых регуляторных и интерферирующих РНК [57, 65, 66] влияет на экспрессию генов, что сопровождается дисрегуляцией процессов дифференцировки и развития клеток и, в конечном итоге, приводит к уменьшению их числа, необратимым морфо-функциональным изменениям, лежащим в основе нарушений когнитивного развития, повышенной возбудимости, судорожного синдрома, депрессии и аутистических расстройств [67–70].

Наряду с эпигенетическими существенную роль играют гормональные механизмы, которые сами могут запускать эпигенетическое программирование [71, 72]. Так, пренатальное увеличение глюкокортикоидов у плодов с ЗВУР изменяет экспрессию гена глюкокортикоидных рецепторов в структурах мозга (гипоталамус, гиппокамп, лимбическая система), что нарушает реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс и формирует патологический фенотип реагирования, способствующий развитию в старшем возрасте нервно-психических расстройств [73].

Полученные в последнее десятилетие данные о механизмах, определяющих неблагоприятные последствия, показали, что только благодаря материнскому мелатонину генетическая программа развития системы “мать-плацента-плод” защищена от эпигенетического повреждения [74]. Осуществляя контроль метилирования ДНК и модификации гистонов, мелатонин предупре-

ждает изменения экспрессии генов, имеющих непосредственное отношение к программированию патологий [75–77]. При наличии неблагоприятных факторов окружающей среды мелатонин препятствует развитию оксидативного и нитративного стресса в плаценте и у плода [78, 79], подавляет продукцию провоспалительных и стимулирует противовоспалительных цитокинов в материнской сыворотке, амниотической жидкости, а в мозге ребенка предотвращает развитие воспаления и гибель нейронов [80–82]. Нейропротекторное действие мелатонина проявляется и в снижении продукции в клетках глии оксида азота, его токсичных метаболитов, ингибирующих компоненты митохондриальной дыхательной цепи, а также в стимуляции функциональной активности астроцитов, участвующих в развитии нейронов и синапсов [83]. Гормон регулирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста и оксида азота, которые, как известно, участвуют в регуляции сосудистой проницаемости и метаболизма мозговой ткани [84, 85].

Однако у беременных с пре- и гестационным диабетом, гипертензионным синдромом [86], ожирением [87] при развитии преэклампсии отсутствует характерное для неосложненной беременности значительное повышение содержания эпифизарного мелатонина и его циркадный ритм [88–90]. При этом в плаценте снижена экспрессия рецепторов к мелатонину и нарушен его синтез [91], наблюдается выраженный оксидативный стресс [92] и увеличение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1b, TNF- α , ИЛ-6) [93]. Лишение в пренатальном онтогенезе влияния материнского мелатонина – ключевой молекулы, направляющей и координирующей генетический процесс морфофункционального развития плода, определяет программирование перинатальной и отдаленной патологии [74, 94–97].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты клинических и экспериментальных исследований причин и механизмов отсроченных нервно-психических заболеваний при задержке внутриутробного развития ребенка указывают на необходимость своевременной реализации первичных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение данной патологии. Разработка специфических биомаркеров ранней диагностики повреждения мозга плода и методов нейропротекции в раннем онтогенезе, в частности, с использованием мелатонина, позволит с новых позиций подойти к решению этой важнейшей проблемы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Malhotra A., Allison B.J., Castillo-Melendez M. et al.* Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact // *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2019. V. 10. Article 55.
2. *Wang Y., Fu W., Liu J.* Neurodevelopment in children with intrauterine growth restriction: adverse effects and interventions // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2016. V. 29. № 4. P. 660.
3. *Armengaud J.B., Zyzdoreczyk C., Siddeek B. et al.* Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood // *Reprod. Toxicol.* 2021. V. 99. P. 168.
4. *Leitner Y., Fattal-Valevski A., Geva R. et al.* Neurodevelopmental outcome of children with intrauterine growth retardation: a longitudinal, 10-year prospective study // *J. Child. Neurol.* 2007. V. 22. № 5. P. 580.
5. *Saenger P., Czernichow P., Hughes I., Reiter E.O.* Small for Gestational Age: Short Stature and Beyond // *Endocrin. Rev.* 2007. V. 28. № 2. P. 219.
6. *Miller S.L., Huppi P.S., Mallard C.* The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 4. P. 807.
7. *Figueras F., Gardosi J.* Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. V. 204. № 4. P. 288.
8. *Krishna R.G., Bhat B.* Molecular mechanisms of intrauterine growth restriction // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2018. V. 31. № 19. P. 2634.
9. *Romo A., Carceller R., Tobajas J.* Intrauterine growth retardation (IUGR): epidemiology and etiology // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2009. V. 6. Suppl 3. P. 332.
10. *Nasiri K., Moodie E.E.M., Abenhaim H.A.* To What Extent Is the Association Between Race/Ethnicity and Fetal Growth Restriction Explained by Adequacy of Prenatal Care? A Mediation Analysis of a Retrospectively Selected Cohort // *Am. J. Epidemiol.* 2020. V. 189. № 11. P. 1360.
11. *Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C. et al.* Fetal growth restriction: current knowledge // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. V. 295. № 5. P. 1061.
12. *Sharma D., Shastri S., Sharma P.* Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects // *Clin. Med. Insights. Pediatr.* 2016. V. 10. P. 67.
13. *Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохиной Е.В., Белоцерковцевой Л.Д.* Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская тактика. М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2013. 120 с. *Strizhakov A.N., Ignatko I.V., Timokhina E.V., Belotserkovtseva L.D.* [Intrauterine fetal growth restriction: pathogenesis, diagnostic, management, obstetric tactics.] М.: "GEOTAR-media", 2013. 120 p.
14. *Dall'Asta A., Brunelli V., Prefumo F.* Early onset fetal growth restriction // *Matern. Health Neonatol. Perinatol.* 2017. V. 3. P. 2.
15. *Figueras F., Gratacos E.* Update on the diagnosis and classification on fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. V. 36. № 2. P. 86.
16. *Игнатко И.В., Денисова Ю.В., Филиппова Ю.А., Дубинин А.О.* Дифференциальная диагностика ранней и поздней форм синдрома задержки развития плода // *Уральский мед. журн.* 2020. № 12(195). С. 91.
17. *Giussani D.A.* The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms // *J. Physiol.* 2016. V. 594. № 5. P. 1215.
18. *Poudel R., McMillen I.C., Dunn S.L. et al.* Impact of chronic hypoxemia on blood flow to the brain, heart, and adrenal gland in the late-gestation IUGR sheep fetus // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. V. 308. № 3. P. 151.
19. *Cohen E., Baerts W., van Bel F.* Brain-sparing in intrauterine growth restriction: Considerations for the neonatologist // *Neonatology.* 2015. V. 108. № 4. P. 269.
20. *Murray E., Fernandes M., Fazal M. et al.* Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review // *BJOG.* 2015. V. 122. № 8. P. 1062.
21. *Zhu M.Y., Milligan N., Keating S. et al.* The hemodynamics of late-onset intrauterine growth restriction by MRI // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. V. 214. № 3. P. 367.
22. *Samuelsen G.B., Pakkenberg B., Bogdanovic N. et al.* Severe cell reduction in the future brain cortex in human growth-restricted fetuses and infants // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007. V. 197. № 1. P. 56.
23. *Dubois J., Benders M., Borradori-Tolsa C. et al.* Primary cortical folding in the human newborn: an early marker of later functional development // *Brain.* 2008. V. 131. № 8. P. 2028.
24. *Dieni S., Rees S.* Dendritic morphology is altered in hippocampal neurons following prenatal compromise // *J. Neurobiol.* 2003. V. 55. № 1. P. 41.
25. *Damodaram M.S., Story L., Eixarch E. et al.* Fetal volumetry using magnetic resonance imaging in intrauterine growth restriction // *Early Hum. Dev.* 2012. V. 88. Supl. 1. P. 35.
26. *Евсюкова И.И., Ковальчук (Ковалевская) О.В., Маслянюк Н.А., Додхоев Д.С.* Особенности циклической организации сна и продукции мелатонина у доношенных новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития // *Физиология человека.* 2013. Т. 39. № 6. С. 63. *Evsyukova I.I., Koval'chuk Kovalevskaya O.V., Maslyanyuk N.A., Dodkhoev D.S.* Features of Cyclic Sleep Organization and Melatonin Production in Full Term Newborns with Intrauterine Growth Retardation // *Human Physiology.* 2013. V. 39. № 6. P. 617.
27. *Eixarch E., Meler E., Iraola A. et al.* Neurodevelopmental outcome in 2-year-old infants who were small-for-gestational age term fetuses with cerebral blood flow redistribution // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2008. V. 32. № 7. P. 894.
28. *Rosa S.J., Steegers E.A., Verburg B.O. et al.* What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population // *Am. J. Epidemiol.* 2008. V. 168. № 10. P. 1145.
29. *Hartkopf J., Schleger F., Keune J. et al.* Impact of Intrauterine Growth Restriction on Cognitive and Motor

- Development at 2 Years of Age // *Front. Physiol.* 2018. V. 9. P. 1278.
30. *Sacchi C., Marino C., Nosarti C. et al.* Association of Intrauterine Growth Restriction and Small for Gestational Age Status With Childhood Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2020. V. 174. № 8. P. 772.
 31. *Bellido-Gonzalez M., Diaz-Lopez M.A., Lopez-Criado S., Maldonado-Lozano J.* Cognitive Functioning and Academic Achievement in Children Aged 6–8 Years, Born at Term After Intrauterine Growth Restriction and Fetal Cerebral Redistribution // *J. Pediatr. Psychol.* 2017. V. 42. № 3. P. 345.
 32. *Korkalainen N., Partanen L., Rasanen L. et al.* Fetal hemodynamics and language skills in primary school-aged children with fetal growth restriction: A longitudinal study // *Early Hum. Dev.* 2019. V. 134. P. 34.
 33. *Partanen L., Korkalainen N., Mäkikallio K. et al.* Fetal growth restriction is associated with poor reading and spelling skills at eight years to 10 years of age // *Acta Paediatr.* 2018. V. 107. № 1. P. 79.
 34. *Ожегов А.М., Трубачев Е.А., Петрова И.Н.* Мозговая и сердечная гемодинамика у детей первого года жизни, родившихся с задержкой внутриутробного развития // *Детская больница.* 2012. Т. 48. № 2. С. 34. *Ozhegov A.M., Trubachev E.A., Petrova I.N.* [Cardio-cerebral hemodynamics in children of the first year of life born with intrauterine growth restriction] // *Detskaya bol'nitsa.* 2012. V. 48. № 2. P. 34.
 35. *Geva R., Eshel R., Leitner Y. et al.* Neuropsychological Outcome of Children With Intrauterine Growth Restriction: A 9-Year Prospective Study // *Pediatrics.* 2006. V. 118. № 1. P. 91.
 36. *Baschat A.A.* Neurodevelopment after fetal growth restriction // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. V. 36. № 2. P. 136.
 37. *Pels A., Knaven O.C., Wijnberg-Williams B.J. et al.* Neurodevelopmental outcomes at five years after early-onset fetal growth restriction: Analyses in a Dutch subgroup participating in a European management trial // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2019. V. 234. P. 63.
 38. *Vollmer B., Edmonds C.J.* School Age Neurological and Cognitive Outcomes of Fetal Growth Retardation or Small for Gestational Age Birth Weight // *Front. Endocrin.* 2019. V. 10. P. 186.
 39. *Arcangeli T., Thilaganathan B., Hooper R. et al.* Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2012. V. 40. № 3. P. 267.
 40. *Castillo-Melendez M., Yawno T., Allison B. et al.* Cerebrovascular adaptations to chronic hypoxia in the growth restricted lamb // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2015. V. 45. P. 55.
 41. *Tolcos M., Petratos S., Hirst J.J. et al.* Blocked, delayed, or obstructed: What causes poor white matter development in intrauterine growth restricted infants? // *Prog. Neurobiol.* 2017. V. 154. P. 62.
 42. *Alves de Alencar Rocha A.K., Allison B.J., Yawno T. et al.* Early-versus Late-Onset Fetal Growth Restriction Differentially Affects the Development of the Fetal Sheep // *Dev. Neurosci.* 2017. V. 39. № 1–4. P. 141.
 43. *Uysal A., Oktem G., Yilmaz O. et al.* Quantitative immunohistochemical analysis of nitric oxide synthases and apoptosis regulator proteins in the fetal rat brain following maternal uterine artery ligation // *Int. J. Neurosci.* 2008. V. 118. № 6. P. 891.
 44. *Lister J.P., Blatt G.J., De Bassio W.A. et al.* Effect of prenatal protein malnutrition on numbers of neurons in the principal cell layers of the adult rat hippocampal formation // *Hippocampus.* 2005. V. 15. № 3. P. 393.
 45. *Mallard C., Loeliger M., Copolov D., Rees S.* Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth restriction // *Neuroscience.* 2000. V. 100. № 2. P. 327.
 46. *Sasaki J., Fukami E., Mimura S. et al.* Abnormal cerebral neuronal migration in a rat model of intrauterine growth retardation induced by synthetic thromboxane A(2) // *Early Hum. Dev.* 2000. V. 58. № 2. P. 91.
 47. *Basiliou A., Yager J., Fehlings M.G.* Neurological outcomes of animal models of uterine artery ligation and relevance to human intrauterine growth restriction: a systematic review // *Dev. Med. Child. Neurol.* 2015. V. 57. № 5. P. 420.
 48. *Batalle D., Munoz-Moreno E., Arbat-Plana A.* Long-term reorganization of structural brain networks in a rabbit model of intrauterine growth restriction // *Neuroimage.* 2014. V. 100. P. 24.
 49. *Туманова Н.Л., Васильев Д.С., Дубровская Н.М., Журавин И.А.* Ультраструктурные изменения в сенсомоторной коре при отставании развития двигательного поведения в раннем онтогенезе крыс, перенесших пренатальную гипоксию // *Цитология.* 2018. Т. 60. № 5. С. 390. *Tumanova N.L., Vasiliev D.S., Dubrovskaya N.M., Zhuravin I.A.* Ultrastructural alterations in the sensorimotor cortex upon delayed development of motor behavior in early ontogenesis of rats exposed to prenatal hypoxia // *Cell and Tissue Biology.* 2018. V. 12. № 5. P. 419.
 50. *Hsiao E.Y., Patterson P.H.* Placental regulation of maternal-fetal interactions and brain development // *Dev. Neurobiol.* 2012. V. 72. № 10. P. 1317.
 51. *Perez M., Robbins M.E., Revhaug C., Saugstad O.D.* Oxygen Radical Disease in the Newborn, Revisited: Oxidative Stress and Disease in the Newborn Period // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 142. P. 61.
 52. *D'Angelo G., Chimenz R., Reiter R.J., Gitto E.* Use of Melatonin in Oxidative Stress Related Neonatal Diseases // *Antioxidant (Basel).* 2020. V. 9. № 6. P. 477.
 53. *Lemasters J.J., Qian T., He L. et al.* Role of mitochondrial inner membrane permeabilization in necrotic cell death, apoptosis, and autophagy // *Antioxid. Redox Signal.* 2002. V. 4. № 5. P. 769.
 54. *Solevag A.L., Schmolzer G.M., Cheung P.Y.* Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia // *Free Radic. Biol. Med.* 2019. V. 142. P. 113.
 55. *Vasiljevic B., Maglajlic-Djukic S., Gojnic M. et al.* New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxic-ischemic brain injury // *Pediatr. Int.* 2011. V. 53. № 4. P. 454.
 56. *Back S.A.* Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into

- pathogenetic mechanisms // *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2006. V. 12. № 2. P. 129.
57. *Chiarello D.I., Abada C., Rojasa D. et al.* Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis. Dis.* 2020. V. 1866. № 2. P. 165354.
58. *Rodrigo J., Fernandez A.P., Serrano J.* The role of free radicals in cerebral hypoxia and ischemia // *Free Radic. Biol. Med.* 2005. V. 39. № 1. P. 26.
59. *Korkmaz A., Rosales-Corral S., Reiter R.J.* Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena // *Gene.* 2012. V. 503. № 1. P. 1.
60. *Морозова А.Ю., Арутюнян А.В., Морозова П.Ю. и др.* Влияние пренатальной гипоксии на активность растворимых форм холинэстераз в структурах головного мозга и сыворотке крови крыс в раннем онтогенезе // *Журн. эволюц. биохим. физиол.* 2020. Т. 56. № 6. С. 485.
61. *Захарова Е.И., Свинов М.М., Германова Э.Н. и др.* Механизмы вовлечения холинэргических систем в процессах морфофункциональной реорганизации неокортекса и гиппокампа в условиях гипоксии мозга / Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты // Под ред. Лукьяновой Л.Д., Ушакова И.Б. М., 2004. 268 с.
62. *Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A.* Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina // *J. Neuroimmun. Pharmacol.* 2013. V. 8. № 1. P. 66.
63. *Hossain M.A.* Hypoxic-Ischemic Injury in Neonatal Brain: Involvement of a Novel Neuronal Molecule in Neuronal Cell Death and Potential Target for Neuroprotection // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2008. V. 26. № 1. P. 93.
64. *Sullivan E.L., Grayson B., Takahashi D. et al.* Chronic consumption of a high-fat diet during pregnancy causes perturbations in the serotonergic system and increased anxiety-like behavior in nonhuman primate offspring // *J. Neurosci.* 2010. V. 30. № 10. P. 3826.
65. *Maltepe E., Bakardjiev A.I., Fisher S.J.* The placenta: transcriptional? Epigenetic? And physiological integration during development // *J. Clin. Invest.* 2010. V. 120. № 4. P. 1016.
66. *Jawahar M.C., Murgatroyd C., Harrison E.L., Baune B.T.* Epigenetic alterations following early postnatal stress: a review on novel aetiological mechanisms of common psychiatric disorders // *Clin. Epigenetics.* 2015. V. 7. P. 122.
67. *Liu J., Casaccia P.* Epigenetic regulation of oligodendrocyte identity // *Trends Neurosci.* 2010. V. 33. № 4. P. 193.
68. *van der Burg J.W., Sen S., Chomitz V.R. et al.* The role of systemic inflammation linking maternal BMI to neurodevelopment in children // *Pediatr. Res.* 2016. V. 79. № 1-1. P. 3.
69. *Ogata J., Yamanishi H., Ishibashi-Ueda H.* Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011. V. 37. № 1. P. 40.
70. *Goines P.E., Croen L.A., Braunschweig D. et al.* Increased midgestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study // *Mol. Autism.* 2011. V. 2. № 13. P. 1.
71. *McGowan P.O., Szyf M.* The epigenetics of social adversity in early life: implications for mental health outcomes // *Neurobiol. Dis.* 2010. V. 39. № 10. P. 66.
72. *Lesch K.P.* When the Serotonin Transporter Gene Meets Adversity: The Contribution of Animal Models to Understanding Epigenetic Mechanisms in Affective Disorders and Resilience // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2011. V. 7. P. 251.
73. *Bale T.L., Baram T.Z., Brown A.S. et al.* Early life programming and neurodevelopmental disorders // *Biol. Psychiatry.* 2010. V. 68. № 4. P. 314.
74. *Евсюкова И.И.* Роль мелатонина в пренатальном онтогенезе // *Журнал эволюц. биохим. физиол.* 2021. Т. 57. № 1. С. 33.
75. *Евсюкова И.И.* The role of melatonin in prenatal ontogenesis // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2021. V. 57. № 1. P. 33.
76. *Korkmaz A., Reiter R.J.* Epigenetic Regulation: A New Research Area for Melatonin // *J. Pineal Res.* 2008. V. 44. № 1. P. 41.
77. *Sharma R., Ottenhof T., Rzczkowska P.A., Niles L.P.* Epigenetic Targets for Melatonin: Induction of Histone H3 Hyperacetylation and Gene Expression in C17.2 Neural Stem Cells // *J. Pineal Res.* 2008. V. 45. № 3. P. 277.
78. *Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. et al.* Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage // *Molecules.* 2018. V. 23. № 3. P. 530.
79. *Ireland K.E., Maloyan A., Myatt L.* Melatonin Improves Mitochondrial Respiration in Syncytiotrophoblasts From Placentas of Obese Women // *Reprod. Sci.* 2018. V. 25. № 1. P. 120.
80. *Chitimus D.M., Popescu M.R., Voiculescu S.E. et al.* Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease // *Biomolecules.* 2020. V. 10. № 9. P. 1211.
81. *Carlioni C., Favrais G., Saliba E. et al.* Melatonin modulates neonatal brain inflammation through endoplasmic reticulum stress, autophagy, and miR-34a/silent information regulator 1 pathway // *J. Pineal Res.* 2016. V. 61. № 3. P. 370.
82. *Olivier P., Fontaine R.H., Loron G. et al.* Melatonin Promotes Oligodendroglial Maturation of Injured White Matter in Neonatal Rats // *PLoS One.* 2009. V. 4. № 9. P. 7128.
83. *Tarocco A., Caroccia N., Morciano G. et al.* Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care // *Cell. Death. Dis.* 2019. V. 10. № 4. P. 317.
84. *Arutjunyan A.V., Evsyukova I.I., Polyakova V.O.* The Role of Melatonin in Morphofunctional Development of the Brain in Early Ontogeny // *Neurochem. J.* 2019. V. 13. № 3. P. 240.
85. *Sivakumar J., Lu J., Ling E.A., Kaur C.* Vascular endothelial growth factor and nitric oxide production in response to hypoxia in the choroid plexus in neonatal brain // *Brain Pathology.* 2008. V. 18. № 1. P. 71.
86. *Kaur C., Sivakumar Y., Lu J. et al.* Melatonin attenuates hypoxia-induced ultrastructural changes and increased vascular permeability in the developing hippocampus // *Brain Pathology.* 2008. V. 18. № 4. P. 533.

86. *Shimada M., Seki H., Samejima M. et al.* Salivary melatonin levels and sleep-wake rhythms in pregnant women with hypertensive and glucose metabolic disorders: A prospective analysis // *Biosci Trends*. 2016. V. 10. № 1. P. 34.
87. *Евсюкова И.И.* Молекулярные механизмы функционирования системы “мать—плацента—плод” при ожирении и гестационном сахарном диабете” // *Мол. мед.* 2020. Т. 18. № 1. С. 56.
88. *Bouchlariotou S., Liakopoulos V., Giannopoulou M. et al.* Melatonin secretion is impaired in women with preeclampsia and abnormal circadian blood pressure rhythm // *Ren. Fail.* 2014. V. 36. № 7. P. 1001.
89. *Shalal M.M., Kadhim I.M., Abbas N.S., Abdulsattar G.* Measuring of Plasma Melatonin Level in Patients with Preeclampsia // *J. Fac. Med. Baghdad*. 2017. V. 59. № 3. P. 234.
90. *Zeng K., Gao Y., Wan J. et al.* The reduction in circulating levels of melatonin may be associated with the development of preeclampsia // *J. Hum. Hypertens*. 2016. V. 30. № 11. P. 666.
91. *Lanoix D., Guerin P., Vaillancourt C.* Placental melatonin production and melatonin receptor expression are altered in preeclampsia: new insights into the role of this hormone in pregnancy // *J. Pineal Res.* 2012. V. 53. № 4. P. 417.
92. *Gupta S., Aziz N., Sekhon L. et al.* Lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. A systematic review // *Obstet. Gynecol. Survey*. 2009. V. 64. № 11. P. 750.
93. *Berbets A., Koval H., Barbe A. et al.* Melatonin decreases and cytokines increase in women with placental insufficiency // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2021. V. 34. № 3. P. 373.
94. *Ivanov D.O., Evsyukova I.I., Mazzoccoli G. et al.* The Role of Prenatal Melatonin in the Regulation of Childhood Obesity // *Biology*. 2020. V. 9. № 4. P. 72.
95. *Tain Y.-L., Huang L.-T., Hsu C.-N.* Developmental Programming of Adult Disease: Reprogramming by Melatonin? // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. V. 18. № 2. P. 426.
96. *Wilkinson D., Shepherd E., Wallace E.M.* Melatonin for women in pregnancy for neuroprotection of the fetus // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. V. 3. № 3. CDO10527.
97. *Sagrillo-Fagundes L., Assuncao Salustiano E.M., Ruano R. et al.* Melatonin modulates autophagy and inflammation protecting human placental trophoblast from hypoxia/reoxygenation // *J. Pineal Res.* 2018. V. 65. № 4. P. 12520.

Cerebral Disorders and Consequences of Delayed Intrauterine Development of a Full-Term Baby: the Role of Oxidative Stress and Melatonin

I. I. Evsyukova*

D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

**E-mail: eevs@yandex.ru*

The review presents the results of clinical and experimental studies that indicate a high frequency of structural and functional disorders of brain development and mechanisms that determine long-term adverse effects in children D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology (St. Petersburg, Russia) born with intrauterine development delay. The key role of maternal melatonin and its circadian rhythm in protecting against damage caused by oxidative stress and inflammation in pregnancy complications is considered. The development of specific biomarkers for the early diagnosis of brain damage in the case of a child's ASD and methods of early neuroprotection will allow us to approach the prevention of neuropsychiatric consequences from a new perspective.

Keywords: newborns, IUGR, brain, neuropsychiatric consequences, mechanism, melatonin.