

© И. И. Евсюкова, А. В. Арутюнян,
Д. С. Додхоев, О. В. Ковальчук-
Ковалевская

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

МЕХАНИЗМЫ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ЦНС РЕБЕНКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК: 618.36-008.64]:618.29:612.8-007.12

■ Установлены объективные клинические (оценка постурального, активного, пассивного тонуса и рефлекторных реакций), нейрофизиологические (количественная и качественная оценка циклической организации сна) и биохимические критерии (определение уровня экскреции с мочой 6-сульфатоксимелатонина (6-SOMT), а также активности мозгового изофермента креатинкиназы — СК-ВВ), использование которых позволяет выделить среди новорожденных с ЗВУР нуждающихся в ранней терапии и последующей реабилитации на первом году жизни с целью оптимизации функционального развития ЦНС.

■ **Ключевые слова:** хроническая плацентарная недостаточность; ЗВУР; ЦНС; свободнорадикальное окисление; мелатонин.

В последние годы отмечается значительный рост числа новорожденных детей, имеющих задержку внутриутробного развития (ЗВУР) вследствие осложнения беременности хронической плацентарной недостаточностью [3, 8]. Возникающие при этом иммунные, трофические, эндокринные, а также метаболические нарушения функций плаценты, связанные, в первую очередь, с активацией свободнорадикального окисления (СРО), оказывают на плод повреждающее воздействие [12, 13, 15, 18]. Известно, что при наличии у ребенка ЗВУР значительно затруднен процесс постнатальной адаптации, нарушено становление функций нервной, сердечно-сосудистой и других функциональных систем организма, высока частота неврологических расстройств не только в перинатальном периоде, но и в последующие годы жизни [4, 11, 20]. В связи с этим актуальной проблемой является изучение патогенеза задержки формирования функций ЦНС у детей с ЗВУР с целью разработки адекватных подходов к их профилактике, терапии и оптимальной реабилитации.

Известно, что в морфофункциональном развитии мозга ребенка значительную роль играют пептидные гормоны и биогенные амины [11, 19, 28]. Однако имеющиеся в литературе сведения, касающиеся их продукции при хронической плацентарной недостаточности и, в частности, мощного антиоксиданта и нейромодулятора мелатонина, немногочисленны, а онтогенетические аспекты подобного влияния практически не изучены [9].

Цель исследования

Выяснить роль возникающих у ребенка в условиях гипоксии при хронической плацентарной недостаточности изменений состояния системы свободнорадикального окисления / антиоксидантной защиты (СРО/АОЗ) и продукции мелатонина в генезе задержки функционального развития ЦНС.

Материал и методы исследований

Проведена оценка ранней неонатальной адаптации, состояния постурального, пассивного, активного тонуса и рефлекторных реакций у 115 новорожденных детей, причиной ЗВУР которых явилось осложнение беременности хронической плацентарной недостаточностью. Дети родились при сроке ≥ 36 недель. Известно, что к этому времени завершаются процессы формирования циклической организации поведенческих состояний и позотонических реакций, что создает возможность объективной оценки соответствия функциональной зрелости ЦНС гестационному возрасту ребенка. Были сформированы следующие группы: I группа — 39 пар мать–ребенок (дети с симметричной формой ЗВУР); II группа — 52 пары (дети

с асимметричной формой ЗВУР, гипотрофия III степени); III группа — 24 пары (дети с асимметричной формой ЗВУР, гипотрофия I–II степени). Контрольную группу составили 50 матерей и их здоровые доношенные новорожденные дети. В исследование не включали детей с пороками развития и стигмами дизэмбриогенеза, с внутриутробной инфекцией, а также родившихся от матерей с сахарным диабетом.

Характер и степень ЗВУР определяли согласно общепринятой классификации с помощью центильных таблиц (Дементьева Г. М., 1981). Соответствие развития тонических и рефлекторных реакций должным для данного гестационного возраста определяли в 1–3-и сутки и в динамике на 10–14-е сутки с помощью таблиц С. Amiel-Tisson (1974) и S. A. Dargassies (1974). Наряду с этим на 5–6-й день жизни проводили оценку формирования циклической организации сна на основании электрополиграфических исследований с помощью электроэнцефалографа фирмы «Мицар» (Россия). Характеристику частотно-амплитудного спектра ЭЭГ и мощность колебаний оценивали с помощью программного обеспечения «ЭЭГ-2000» («Мицар», Россия).

Клиническое состояние детей оценивали при рождении и в течение раннего неонатального периода в сопоставлении с результатами инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ, нейросонография, рентгенография), лабораторных, микробиологических и вирусологических исследований, включавших выявление грамотрицательной и грамположительной флоры, микоплазм, хламидий, вирусов простого герпеса и цитомегалии.

Проводили гистологическое исследование последствий и определение экспрессии мелатонина в плацентах методом непрямой иммунофлюоресценции с применением специфической антисыворотки к мелатонину и кроличьей люминесцентной сыворотки (CID tech. Res. Inc., Канада).

Изучали состояние свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у 73 детей основной и у 50 новорожденных контрольной группы на основании определения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) и общей антиокислительной активности (ОАА) кровью методом хемилюминесценции. Антирадикальную активность (АРА) крови определяли, используя стабильные радикалы 1,2-дифенилпикрилгидразила. Забор крови для исследований проводили в первые 6 часов жизни ребенка.

С целью выяснения степени нарушений целостности биомембран нейронов вследствие хронической гипоксии определяли активность мозгового изофермента креатинкиназы с помощью поликлональных антител к М-СК мономеру фер-

мента («Konelab», Финляндия). Забор крови проводили в первые 6 часов жизни ребенка.

Продукцию мелатонина у детей оценивали на основании определения уровня экскреции 6-сульфатоксимелатонина (основного метаболита мелатонина) в моче в дневное (9:00–21:00) и ночное (21:00–9:00) время в 1 и на 10-е сутки жизни иммуноферментным методом («DRG Instruments GmbH», Германия).

Достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью t-критерия Стьюдента, а для независимых и малых выборок использовали критерий U (непараметрический критерий Манна–Уитни), для сравнения относительных величин — критерий F (точный критерий Фишера). Корреляционный анализ проводили с использованием параметрического критерия Пирсона, а для малых выборок — непараметрического критерия Спирмана. Статистическую обработку материала проводили с помощью программных пакетов «Microsoft Office 2003», «SPSS 13.0».

Результаты исследований и обсуждение

Результаты исследований показали, что при наличии у беременной сочетания патологии нервной, эндокринной и иммунной систем наблюдается формирование хронической плацентарной недостаточности. Это дает основание полагать, что у данного контингента женщин имеется неполноценность диффузной нейроиммунноэндокринной системы (ДНИЭС), состояние которой определяет не только наступление беременности, но и морфофункциональное развитие плаценты и плода [1, 2, 16]. Классические пептидные гормоны (хориональный гонадотропин, пролактин, кортикотропный рилизинг-гормон, лептин, соматостатин, эндотелины), белки-мессенджеры (синцитин, эндоглин, цитокин), биогенные амины (серотонин, мелатонин, гистамин, катехоламины), внутри- и межклеточные сигнальные молекулы (цитокины, нейропептиды, интегрины, хемокины, шапероны и многие другие) регулируют функцию плаценты и тем самым влияют на процесс морфофункционального развития плода. Одним из наиболее изученных биогенных аминов ДНИЭС является мелатонин. В плаценте при нормальном ее развитии он продуцируется и депонируется в структурных элементах ворсинчатого хориона: синцитиотрофобласте, синцитиокапиллярных мембранах, синцитиальных узлах, единичных клетках стромы и в эндотелии сосудов [10, 16]. Оказалось, что экспрессия мелатонина в плаценте возрастает при хронической плацентарной недостаточности, причем достоверное увеличение площади экспрессии наблюдается при субкомпенсированной плацентар-

ной недостаточности и наличии у ребенка ЗВУР ($14,43 \pm 0,79\%$ по сравнению с $9,38 \pm 1,32\%$ в контроле, $p=0,006$). Наряду с этим возрастает оптическая плотность свечения ($2,6$ усл. ед. по сравнению с $1,66$ усл. ед. при компенсированной форме хронической плацентарной недостаточности ($p=0,04$) и $1,34$ усл. ед. в контроле ($p=0,03$), что свидетельствует о значительном накоплении мелатонина на единице площади.

Увеличение представленности мелатонина, коррелирующее с тяжестью плацентарной недостаточности, является компенсаторной реакцией в условиях возникающего при плацентарной недостаточности дисбаланса системы СРО/АОЗ. Известно, что мелатонин является мощным поглотителем свободных радикалов, активирует глутатионпероксидазу в хорионе и регулирует активность NO-синтаз [14, 23, 28]. Увеличение экспрессии мелатонина в плаценте при хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности, сочетающееся с наличием ЗВУР плода, может быть обусловлено повышением его синтеза мелатонинпродуцирующими клетками, а также, возможно, переносом этого гормона в плаценту из организма матери и плода. Известно, что при наличии хронической плацентарной недостаточности и синдрома задержки внутриутробного развития плода в крови беременных содержание мелатонина снижено [21, 23]. У новорожденных детей с тяжелой степенью ЗВУР значительно снижено содержание мелатонина в тромбоцитах, которые в норме вырабатывают до 40% внеэпифизарного мелатонина и переносят его в нужное место в нужное время [10,17]. Благодаря повышенному содержанию мелатонина в плаценте создаются условия для поддержания ее функции и сохранения жизнеспособности внутриутробного плода. Однако при этом у ребенка нарушается генетическая программа морфофункционального развития, что проявляется не только в остановке роста и массы, но и в отставании формирования функций ЦНС.

Оценка постурального, пассивного и активного тонуса, а также рефлекторных реакций выявила их отставание у 80% детей, имеющих симметричную и у 30% детей с асимметричной формой ЗВУР III степени, причем только у них наблюдалась прогностически неблагоприятная диссоциированная задержка развития тонических и рефлекторных реакций.

Нами установлено, что у детей с ЗВУР даже при нормальном состоянии тонических и рефлекторных реакций наблюдается укорочение длительности ортодоксальной ($14,0 \pm 1,9$ по сравнению с $27,3 \pm 1,9$ мин. в контрольной группе, $p=0,04$) и парадоксальной ($23,6 \pm 0,5$ по сравнению с $36,1 \pm 2,3$ мин. в контрольной группе, $p=0,0004$) фаз сна, но соотноше-

ние между ними, как и у здоровых новорожденных, сохраняется с преимущественной представленностью парадоксальной фазы.

Однако наблюдаются существенные качественные изменения сна. Так, во время ортодоксальной фазы на ЭЭГ отмечается снижение амплитуды дельта-волн ($22,4 \pm 0,4$ мкВ против $34,0 \pm 2,1$ мкВ в норме, $p<0,001$) и тета-волн ($10,9 \pm 0,04$ мкВ против $16,1 \pm 0,9$ мкВ, $p<0,001$), появление приливов альфа-волн, наблюдаются частые пробуждения ребенка. В период парадоксального сна, напротив, слабо выражена десинхронизация ЭЭГ. Так, амплитуда дельта, тета- и альфа-волн в теменно-затылочных отведениях значительно превышает характерную для здоровых доношенных новорожденных детей (дельта-волны — $55,7 \pm 4,6$ мкВ против $27,5 \pm 1,6$ мкВ в норме, $p<0,001$; тета-волны — $24,0 \pm 2,1$ против $15,9 \pm 0,7$ в норме, $p<0,01$). Высока частота глазодвигательных реакций и обусловленных ими активаций. В то же время общая двигательная активность выражена в меньшей степени и составляет всего 6,4% от общей длительности фазы, тогда как в норме — 12%.

При наличии у ребенка ЗВУР и диссоциированного отставания тонических и рефлекторных реакций циклическая организация сна отсутствует. Регистрируются фрагменты сна, близкие по характеру вегетативных и двигательных реакций ортодоксальному или парадоксальному сну, однако при этом нет корреляции с биоэлектрической активностью мозга. Недифференцированный сон часто прерывается криком и пробуждениями ребенка.

Отсутствие циклической организации сна у доношенных новорожденных детей рассматривается как свидетельство функциональной незрелости ЦНС или следствие повреждающего воздействия гипоксии на развивающийся мозг [9]. Можно полагать, что отмеченные нами изменения продолжительности цикла сна обусловлены особенностями обмена биогенных аминов — серотонина и норадреналина [24]. В то же время наличие диссоциации тонических и рефлекторных реакций в сочетании с отсутствием циклической организации сна указывает на поражение мозговых структур на клеточном и субклеточном уровнях.

Известно, что одним из основных повреждающих воздействий в условиях длительной гипоксии является активация СРО [6, 22]. Результаты наших исследований показали, что при субкомпенсированной хронической плацентарной недостаточности и наличии у ребенка симметричной или тяжелой асимметричной формы ЗВУР (гипотрофия III степени) наблюдается снижение антирадикальной активности (АРА) и увеличение общей антиокислительной активности (ОАА)

Таблица 1

Показатели процессов ПОЛ, АРА и ОАА в первый день жизни у детей с различной степенью ЗВУР

Группы	Показатели	ПОЛ (отн. ед.)	АРА (мкМ)	ОАА (отн. ед.)
Симм. ЗВУР + Асимм. ЗВУР (гипотрофия III) n = 29		10,0 ± 0,1	845,9 ± 16,0***	0,296 ± 0,03*
Асимм ЗВУР (гипотрофия I–II) n = 11		9,4 ± 1,3	938,6 ± 33,3	0,221 ± 0,02
Здоровые дети n = 50		10,5 ± 0,6	945,0 ± 19,1	0,223 ± 0,01
Примечание: достоверность различий показателей с таковыми у детей контрольной группы: * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$.				

(табл. 1). Корреляционная связь этих показателей с интенсивностью ПОЛ отсутствуют.

Поскольку мелатонин является мощным поглотителем свободных радикалов [27], представлялось важным выяснить уровень его продукции в организме ребенка. Кроме того известно, что мелатонин, обладая нейромодуляторными свойствами, играет большую роль в формировании синаптических связей, а, следовательно, и в развитии функций ЦНС, в том числе и в становлении циклической организации сна [14, 17, 28]. Это особенно важно в связи с тем, что у новорожденных еще не сформирован нормальный циркадианный ритм мелатонина, несмотря на то, что по данным ряда авторов шишковидная железа плода продуцирует его, начиная с 14 недель гестации [7]. Вследствие этого pineальная железа новорожденного вряд ли может осуществлять контроль над основным осциллятором биоритмов организма, расположенным в супрахиазматических ядрах гипоталамуса.

Результаты проведенных нами исследований выявили низкий уровень экскреции с мочой 6-COMT как в первые сутки, так и на 10-й день жизни. Так, в первые сутки жизни его дневная и ночная экскреция составила соответственно 4, 5 ± 1,0 нг/л и 3, 6 ± 1,1 нг/л, тогда как у здоровых новорожденных — 14, 1 ± 2,2 нг/л и 7,7 ± 1,7 нг/л ($p < 0,01$). На десятый день жизни экскреция 6-COMT в дневное время у детей с ЗВУР составила 1, 4 ± 0,2 нг/л по сравнению с 12, 9 ± 1,7 в норме ($p < 0,01$), а ночью — 1,3 ± 0,2 нг/л по сравнению с 4,3 ± 1,1 нг/л в норме ($p < 0,01$). В отличие от здоровых новорожденных, у которых продукция мелатонина в дневное время суток выше, чем ночью, у детей с ЗВУР суточный ритм отсутствует, продукция мелатонина одинаково низкая в дневные и ночные часы.

Индивидуальный анализ показал, что наиболее низкие показатели уровня экскреции 6-COMT с мочой отмечаются в тех случаях, когда задержка морфологического развития сочетается с отставанием формирования тонических и рефлекторных реакций ЦНС ($r = 0,67$, $p < 0,001$). При этом чем он ниже, тем меньше антирадикальная активность крови ($r = 0,74$, $p < 0,05$).

Известно, что продукция биогенных аминов и других пептидов в раннем онтогенезе человека существенно превышает таковую в последующие пе-

риоды его жизни [9]. Вероятно, снижение продукции мелатонина в организме новорожденного при тяжелой форме ЗВУР связано прежде всего с возрастанием его потребления в условиях истощения других антиоксидантов [25, 26, 28]. Вместе с тем большую роль играет обусловленное длительным воздействием гипоксии нарушение рецепторного аппарата клеток, что может вести к нарушению захвата серотонина и синтеза мелатонина в клетках ДННЭС. Не исключена возможность поступления материнского мелатонина в кровоток плода через плацентарный барьер, а также переноса мелатонина в плаценту тромбоцитами плода [7].

При недостатке мелатонина в крови повышается активность циклооксигеназы в тромбоцитах и продукция тромбоксана B_2 , что способствует повышению их функциональной активности [17]. Кроме того, повышается активность NO-синтазы и снижается уровень глутатионпероксидазы, что приводит к избыточному образованию свободных радикалов, повышению пероксинитрита и ПОЛ [7, 25]. Это способствует вазоконстрикции, тромбообразованию, повышению вязкости крови и ведет к нарушению микроциркуляции в тканях и органах, возникновению ишемических поражений. Все эти факторы лежат в основе нарушения постнатальной адаптации данного контингента детей. Результаты наших исследований показали, что большинство новорожденных имели неврологические нарушения в виде синдрома повышенной возбудимости (нарушение сна и двигательной активности до 3–4-го дня жизни, тремор конечностей и подбородка, оживленные физиологические рефлексы). Среди новорожденных детей I и II групп эти нарушения наблюдались чаще: (82,0 ± 6, 1% и 61,5 ± 6,8%, $p < 0,05$) по сравнению с 29,2 ± 9,3% в III группе ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Несмотря на проводимую терапию неврологические нарушения сохранялись до 7–10-го дня жизни. По данным ультразвукового исследования у ряда детей длительно до 8 дня жизни наблюдалась гиперэхогенность перивентрикулярных зон мозга.

Поскольку в основе выявленных патологических состояний могут лежать изменения на клеточном уровне, мы изучили активность мозгового и сердечного изоферментов креатинкиназы у новорожденных детей с ЗВУР.

Таблица 2

Показатели активности общей креатинкиназы (СК) и ее мозгового (СК-ВВ) изофермента у новорожденных детей с различными формами ЗВУР

Показатели Группы	Общая СК (ед./л)	СК-ВВ (ед./л)
Симметричная ЗВУР	709,6 ± 196,4	12,1 ± 2,8
Асимметричная ЗВУР	669,9 ± 205,9	11,2 ± 3,3
Контрольная группа	480,3 ± 77,7	8,2 ± 0,7

Результаты наших исследований показали, что активность мозгового изофермента креатинкиназы имеет тенденцию к повышению у всех детей основной группы (табл. 2).

Значительное (более, чем в 2 раза) повышение активности мозгового изофермента креатинкиназы наблюдается в случае наличия у ребенка выраженной задержки формирования тонических и рефлекторных реакций, а также циклической организации сна ($20,9 \pm 3,6$ ед./л против $8,2 \pm 0,7$ ед./л в норме, $p=0,005$), что свидетельствует о нарушении целостности биологических мембран нейронов [5].

Таким образом, на основании результатов комплексных клинических обследований матери и но-

ворожденного ребенка в сопоставлении с данными гистологического исследования плаценты и экспрессии в ней мелатонина, а также исследований состояния ПОЛ, ОАА, АРА, нейроспецифического изофермента креатинкиназы в сопоставлении с экскрецией 6-СОМТ в организме ребенка, механизм задержки формирования функций ЦНС при хронической плацентарной недостаточности можно представить следующим образом (схема 1).

Наличие у женщин патологии нескольких функциональных систем организма (в первую очередь нервной, эндокринной, иммунной и т. д.) свидетельствует о нарушении состояния ДНИЭС организма. В условиях недостаточности ДНИЭС создаются предпосылки для нарушения нормального развития и функционирования плаценты. Неблагоприятное воздействие окружающей среды, равно как осложнение беременности гестозом и/или активация хронических воспалительных заболеваний инициируют, раннее формирование хронической плацентарной недостаточности. В физиологических условиях по мере прогрессирования беременности происходит постепенное развитие компенсаторно-приспособительных реакций. При воздействии па-

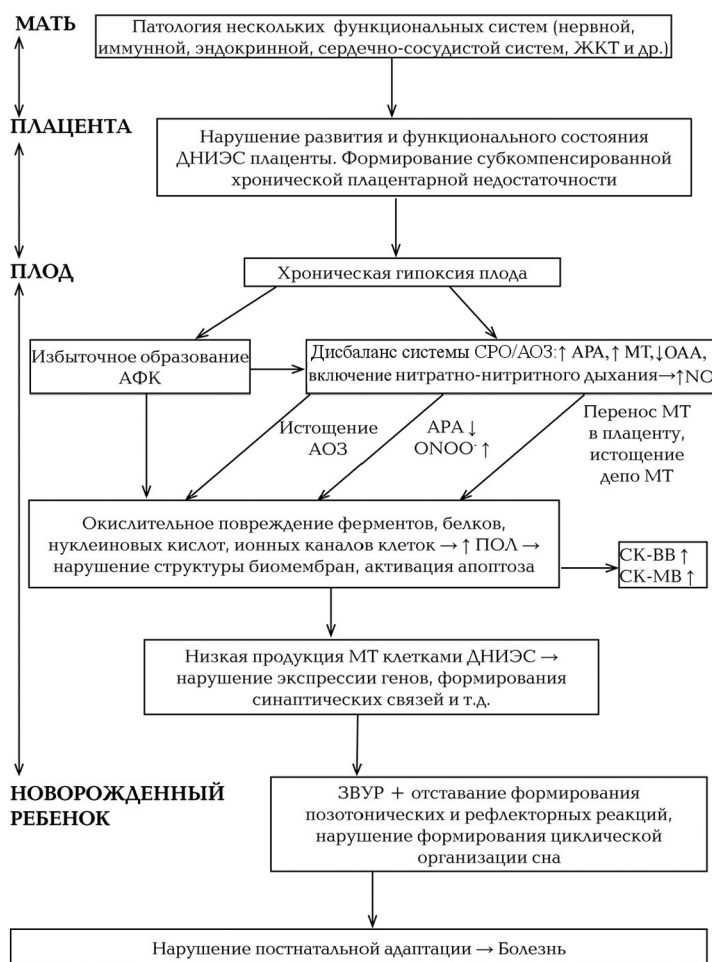


Схема 1. Механизм задержки формирования функций ЗВУР при хронической плацентарной недостаточности

тологических факторов, прежде всего, возникают морфологические изменения, направленные на обеспечение гемодинамических приспособительных реакций в системе мать—плацента—плод. Однако при нарушении закономерного морфофункционального созревания плаценты затрудняется развитие адекватной компенсаторной реакции плацентарного барьера, что служит основанием для срыва адаптационных механизмов фетоплацентарной системы. В результате нарушается транспортная, трофическая, эндокринная и метаболическая функции плаценты, т. е. формируется субкомпенсированная хроническая плацентарная недостаточность с характерным для нее синдромом задержки внутриутробного развития плода. В условиях длительной хронической гипоксии в организме плода происходит активация процессов свободнорадикального окисления. Одновременно активируются компенсаторно-приспособительные процессы, направленные на использование в этих условиях филогенетически древних механизмов антиоксидантной защиты. В первую очередь активируются нитритредуктазные системы, связанные с гемсодержащими белками. Дефицит кислорода является сигналом для перехода на нитратно-нитритное дыхание, в условиях которого увеличивается продукция оксида азота, который выступает как регулятор и ограничитель окислительных реакций. Однако в условиях продолжающейся гипоксии расход низкомолекулярных антиоксидантов, взаимодействующих с органическими радикалами и блокирующих цепные окислительные реакции, превышает их биосинтез, что приводит к истощению антирадикальной активности и активации перекисного окисления липидов. Следствием этого является окислительное повреждение ферментов, белков, нуклеиновых кислот, ионных каналов клетки. Наряду с этим нарушаются процессы захвата и высвобождения серотонина и снижается продукция мелатонина тромбоцитами и другими клетками ДНИЭС.

Избыточное потребление мелатонина в условиях снижения способности мелатонинпродуцирующих клеток к его воспроизводству, а также возможный переход мелатонина в плаценту приводят к низкому его уровню в организме ребенка. Создаются условия, в которых дефицит такого важного для развития ЦНС регулятора клеточной пролиферации и межклеточных взаимодействий, модулятора нейроиммунноэндокринных взаимоотношений ведет к задержке экспрессии генов и, как следствие, — задержке функционального развития ЦНС, интенсивность которого максимальна в перинатальный период онтогенеза. Задержка тонических и рефлекторных реакций и формирования такой важной для психомоторного развития ребенка функции, как циклическая организация сна, в частности парадок-

сальной фазы сна, влечет за собой нарушение осуществления при переходе в новые условия окружающей среды адекватных адаптивных реакций всех органов и систем, а также способствует возникновению расстройств гомеостаза.

Заключение

Полученные данные указывают на необходимость выявления среди детей с ЗВУР тех, кто имеет отставание функционального развития ЦНС. Установлены объективные клинические (оценка пострурального, активного, пассивного тонуса и рефлекторных реакций), нейрофизиологические (количественная и качественная оценка циклической организации сна) и биохимические критерии (определение уровня экскреции с мочой 6-СОМТ, а также активности мозгового изофермента креатинкиназы — СК-BB), использование которых позволяет выявить новорожденных, нуждающихся в ранней терапии и последующей реабилитации на первом году жизни с целью оптимизации функционального развития ЦНС.

Литература

1. Айламазян Э. К. Антенатальная диагностика и коррекция нарушений развития плода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 1999. — Т. 44, №3. — С. 6–11.
2. Айламазян Э. К., Кветной И. М. Молекулярная нейроиммунно-эндокринология: роль и значение в регуляции репродуктивной функции // Ж. акуш. жен. болезн. — 2003. — Т. LII, №4. — С. 4–11.
3. Баращев Ю. И. Гипоксическая энцефалопатия: гипотезы патогенеза церебральных расстройств и поиск методов лекарственной терапии // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2002. — Т. 47, №1. — С. 29–35.
4. Баращев Ю. И. Перинатальная неврология. — М.: Медицина, 2001. — 638 С.
5. Биохимические маркеры нарушения развития мозга / Арутюнян А. В. [и др.] // Нейрохимия. — 1966. — Т. 13, №3. — С. 187–103.
6. Бурлев В. А. Свободнорадикальное окисление в системе мать—плацента—плод при акушерской патологии: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. — М., 1992. — 50 с.
7. Дедов И. И., Дедов В. И. Биоритмы гормонов. — М.: Медицина, 1992. — 256 с.
8. Евсюкова И. И. Патогенез перинатальной патологии у новорожденных детей, развивавшихся в условиях хронической гипоксии при плацентарной недостаточности // Ж. акуш. жен. болезн. — 2004. — Т. 53, №2. — С. 26–29.
9. Евсюкова И. И. Формирование диффузной нейроэндокринной системы в онтогенезе человека // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 2006. — Т. 42, №1. — С. 3–10.
10. Пальцев М. А., Кветной И. М. Руководство по нейроиммунно-эндокринологии — М.: Медицина, 2006. — 384 с.
11. Пальчик А. Б., Шабалов Н. П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — СПб.: Питер, 2000. — 224 с.

12. Прокопенко В. М. Процессы свободнорадикального окисления в плаценте при преждевременных родах // Ж. акуш. жен. болезн. — 2000. — Т. 49, № 2. — С. 37–40.
13. Радзинский В. Е., Смалько П. Я. Биохимия плацентарной недостаточности. — М.: РУДН, 2001. — 273 с.
14. Райхлин И. Т., Кветной И. М. Мелатонин: внеэпифизарные источники гормона в норме и патологии // Нейробиологические аспекты современной эндокринологии. — М., 1991. — С. 46–50.
15. Рыжковский Б. Я. Развитие головного мозга в ранние периоды онтогенеза: последствия некоторых воздействий // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 37–43.
16. Сигнальные молекулы – маркеры зрелости плаценты / Кветной И. М. [и др.]. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 96 с.
17. Третьякова М. Б. Мелатонин и функциональная активность тромбоцитов у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития: автореф дис.... канд. мед. наук. — СПб., 2006. — 23 с.
18. Федорова М. В., Калайникова Е. П. Плацента и ее роль при беременности. — М.: Медицина, 1986. — 256 с.
19. Экспрессия биогенных аминов при плацентарной недостаточности / Аржанова О. Н. [и др.]. // Ж. акуш. жен. болезн. — 2006. — Т. LV, № 1. — С. 44–49.
20. De Bie H. M. A., Oostrom K. J., Delemarre-van de Waal. Brain Development, Intelligence and Cognitive Outcome IN Children Born Small for Gestational Age // Horm. Res. Paediatr. — 2010. — Vol. 73. — P. 6–14.
21. Diaz B., Diaz E., Colmenero. Maternal melatonin influences rates of somatic and reproductive organs postnatal development of male offspring // Neuroendocrinol. Lett. — 1999. — Vol. 20. — P. 69–76.
22. Hypoxia-induced Bax and Bcl-2 protein expression, caspase-9 activation, DNA fragmentation, and lipid peroxidation in mitochondria of the cerebral cortex of newborn piglets: the role of nitric oxide / Mishra O. P. [et al.]. // Neuroscience. — 2006. — Vol. 141, N 3. — P. 1339–1349.
23. Maternal-fetal transfer of melatonin in pregnant women near term / Okatani Y. [et al.]. // J. Pineal Res. — 1998. — Vol. 25, N. 3. — P. 129–134.
24. Melatonin levels during the first week of life and their relation with the antioxidant response in the perinatal period / Muñoz-Hoyos A. [et al.]. // Neonatology. — 2007. — Vol. 92, N 3. — P. 209–216.
25. Melatonin protects against pro-oxidant enzymes and reduces lipid peroxidation in distinct membranes induced by the hydroxyl and ascorbyl radicals and by peroxynitrite / Teixeira A. [et al.]. // Journal of Pineal Research. — 2003. — Vol. 35, N4. — P. 262–268.
26. Pardi G., Marconi A. M., Cetin I. Placental-fetal Interrelationship in IUGR Fetus – A Review // Placenta. — 2002. — Vol. 16. — P. 136–141.
27. Reiter R. J. Melatonin: clinical relevance // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. — 2003. — Vol. 17. — P. 273–285.
28. The role of melatonin in the human fetus / Thomas L. [et al.]. // Int. J. Mol. Med. — 1998. — Vol. 1, N 3. — P. 539–543.

Статья представлена Э. К. Айламазяном,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

INTRAUTERINE CENTRAL NERVOUS SYSTEM GROWTH RETARDATION MECHANISMS IN CHILDREN WITH CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY

Evsyukova I. I., Arutjunyan A. V., Dodkhoev D. S.,
Kovalchuk-Kovalevskaya O. V.

■ **Summary:** Objective clinical (the assessment of postural, active and inactive tonuses and of reflex phenomena), neurophysiological (the quantitative and qualitative assessment of periodic sleep structure) and biochemical tests (the determination of 6-sulphateoxymelatonin secretion and creatine kinase brain isoform activity) have been designed. These tests allow identifying among the new-born with intrauterine growth retardation those in need of early therapy and follow-up rehabilitation in the first year of life in order for the central nervous system functional development optimization.

■ **Key words:** chronic placental insufficiency; intrauterine growth retardation; central nervous system; free radical oxidation; melatonin.

■ Адреса авторов для переписки

Евсюкова Инна Ивановна — д. м. н., профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных детей.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Ковальчук-Ковалевская Ольга Владимировна — к. м. н., с. н. с. отделения физиологии и патологии новорожденных детей.

ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.

E-mail: kovkolga@yandex.ru.

Арутюнян Александр Вартанович — д. б. н., проф. рук. лаборатории биохимии. ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: arutjunyan@aa3703.spb.edu.

Evsyukova Inna Ivanovna — MD., professor head of the Department of Physiology and Pathology of newborns.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: iagmail@ott.ru.

Kovalchuk-Kovalevskaya Olga Vladimirovna — PhD, Department of Physiology and Pathology of newborns.

D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.

E-mail: kovkolga@yandex.ru.

Arutjunyan Alexandr Vartanovich — Dr. Sci., Head of the department of biochemistry. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, RAMS. 199034, Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3. **E-mail:** arutjunyan@aa3703.spb.edu.