

РОЛЬ ОТСУТСТВИЯ ЦИРКАДНОГО РИТМА МАТЕРИНСКОГО МЕЛАТОНИНА В ГЕНЕЗЕ РАННЕГО СКАЧКА РОСТА У ДЕТЕЙ

© И.И. Евсюкова, Э.К. Айламазян

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Евсюкова И.И., Айламазян Э.К. Роль отсутствия циркадного ритма материнского мелатонина в генезе раннего скачка роста у детей // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 1. – С. 87–94. <https://doi.org/10.17816/JOWD69187-94>

Поступила: 19.12.2019

Одобрена: 16.01.2020

Принята: 10.02.2020

В обзоре представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, показавших, что отсутствие циркадианной продукции мелатонина у беременной, связанное с имеющейся у нее патологией (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, гестоз, хроническая плацентарная недостаточность и т. п.), не только приводит к задержке становления ритмической активности специфических генов плода, но и лежит в основе дерегуляции метаболических процессов в организме ребенка и программирования патологии в последующие годы жизни. Значение этого фактора в патофизиологических механизмах скачка роста уже в первые месяцы жизни определяет новый подход к оценке риска ожирения и обуславливает необходимость изучения последствий нарушения развития мозга и других функциональных систем у плодов, родившихся ранее 26-й недели беременности и вследствие этого лишенных материнского мелатонина — ключевой сигнальной молекулы, направляющей и координирующей генетический процесс развития в самый критический период раннего онтогенеза.

Ключевые слова: мелатонин; циркадный ритм; беременность; плод; программирование; ожирение.

ROLE OF THE MATERNAL MELATONIN CIRCADIAN RHYTHM ABSENCE IN EARLY CATCH-UP GROWTH IN CHILDREN

© I.I. Evsyukova, E.K. Ailamazyan

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Evsyukova II, Ailamazyan EK. Role of the maternal melatonin circadian rhythm absence in early catch-up growth in children. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(1):87-94. <https://doi.org/10.17816/JOWD69187-94>

Received: December 19, 2019

Revised: January 16, 2020

Accepted: February 10, 2020

The review presents the results of experimental and clinical studies, according to which the absence of circadian melatonin production in pregnant women associated with the pathologies they have (obesity, diabetes mellitus, metabolic syndrome, pregnancy complicated by gestosis and chronic placental insufficiency, etc.) disrupts the genetic process of organizing the rhythmic activity of genes of the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and melatonin production in the pineal gland of the fetus, leading to dysregulation of metabolic processes in the child's body after birth and programming pathology in following life. The significance of this factor in the pathophysiological mechanisms of catch-up growth during the first months of life determines a new approach to assessing the risk of obesity and necessitates learning the consequences of impaired development of the brain and other functional systems in fetuses that are born earlier than the 26th week of pregnancy and are thereby deprived of maternal melatonin, a key signaling molecule that directs and coordinates the genetic development process, during the most critical period of early ontogenesis.

Keywords: melatonin; circadian rhythm; pregnancy; fetus; programming; obesity.

Анализ причин повышения частоты развития ожирения у детей показал связь с избыточной прибавкой массы тела именно в первые месяцы жизни. Это явление получило название «ранний скачок роста» (catch-up growth) [1–4]. Было установлено, что избыточная прибавка массы наблюдается у детей, внутриутробное развитие которых протекало в неблагоприятных условиях — при наличии у матерей ожирения, сахарного диабета, метаболического синдрома, хронических заболеваний трех и более функциональных систем (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, иммунной системы и т. п.), а также в случае осложнения беременности хронической плацентарной недостаточностью, преэклампсией, гестационным сахарным диабетом [5–7]. При этом у одних детей уже при рождении масса тела была значительно выше должной для данного гестационного возраста, тогда как у других, напротив, масса тела отставала от роста, то есть наблюдалась асимметричная форма задержки внутриутробного развития [8–10]. Вместе с тем у всех детей отмечено появление висцерального ожирения уже в первые месяцы жизни [11–13], а в последующие годы — сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома, патологии сердечно-сосудистой и нервной систем [14–16].

На основании изучения различных механизмов, определяющих программирование данной патологии и ее неблагоприятных последствий [17–20], предложено несколько гипотез, объясняющих этиопатогенез скачка роста и его влияние на последующее развитие. Так, согласно гипотезе «экономного фенотипа» в условиях недостаточного поступления питательных веществ адаптивный ответ плода направлен на оптимизацию роста и развития таких органов, как сердце, мозг, в ущерб висцеральным (печень, поджелудочная железа и др.), что в период адаптации ребенка к новым условиям окружающей среды ведет к морфофункциональным изменениям последних, способствует нарушению метаболических процессов и избыточному накоплению жировой ткани [21, 22]. Другие гипотезы касаются роли сахарного диабета, избыточного питания и высокожировой диеты беременной в развитии гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии и повышении уровня кортизола у плода с последующей модуляцией метаболического ответа нейронов гипоталамуса [23–26]. Считают, что скачок роста свя-

зан с избыточным потреблением белка (early protein hypothesis) в раннем постнатальном периоде. Высокий уровень белка в рационе младенца приводит к повышению концентрации инсулиногенных аминокислот в плазме крови, которые стимулируют продукцию инсулиноподобного фактора роста и инсулина, что и ведет к ожирению. Отсутствие грудного вскармливания и повышенный уровень белка при искусственном вскармливании рассматривают как высокий риск развития ожирения [8].

Таким образом, именно в перинатальном периоде нарушение генетической программы развития гормональных и метаболических регуляторных механизмов функциональных систем ребенка определяет развитие ожирения в раннем детстве, причем основными механизмами формирования данной патологии являются оксидативный стресс, эпигенетическая регуляция, глюкокортикоидный эффект, а также участие нейроактивных стероидов, соматолактогенов и родственных им пептидов, а именно инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1) и окситоцина [27–29]. При этом в каждом предполагаемом механизме представлена роль гормона мелатонина, отсутствие или недостаток которого способствует прогрессированию ожирения. Так, мелатонин, будучи поглотителем свободных радикалов кислорода, самым мощным антиоксидантом и активатором других антиоксидантов (каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы), предотвращает развитие оксидативного стресса и митохондриальной дисфункции в системе мать – плацента – плод [30–32]. Он подавляет активность нейрональной и индуцибельной синтаз оксида азота и генерацию высокотоксичного пероксинитрита, но индуцирует активность эндотелиальной синтазы и тем самым способствует улучшению маточно-плацентарного кровообращения [33]. Благодаря присутствию G-протеин-связанных рецепторов в тканях плода мелатонин оказывает прямой модулирующий эффект на продукцию кортизола в надпочечниках и на липолиз в бурой жировой ткани [34]. Установлена патофизиологическая связь между мелатонином и функционированием гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [35]. Известно, что тяжелый оксидативный стресс может существенно изменить экспрессию генов, участвующих в контроле энергетического гомеостаза организма [36].

Исследования подтверждают влияние нарушений гомеостаза у матери и в плаценте на развитие эпигенетических процессов (метилирование ДНК, модификация гистона и др.) в перинатальном периоде. Так, установлены особенности экспрессии генов, участвующих в контроле дифференцировки и функционирования клеток жировой ткани, печени, а также гипоталамических нейропептидов и глюкокортикоидных рецепторов в генезе скачка роста [37–41]. Эпигенетические модификации структуры гистона (H3K4) инсулиноподобного ростового фактора в печени ведут к повышению в крови оставших в развитии плодов уровня ИФР-1, что предопределяет у них скачок роста в первые месяцы жизни [42, 43]. Вместе с тем именно мелатонин играет ключевую роль в защите от эпигенетических изменений экспрессии генов, включая контролирующие часовые (clock-controlled) гены, которые участвуют в регуляции циркадных ритмов метаболических процессов [44, 45]. Таким образом, при низкой продукции мелатонина в единой системе мать – плацента – плод становится возможным неблагоприятное воздействие того или иного фактора в критические периоды развития плода, что приводит к «программированию» метаболических нарушений.

Мелатонин синтезируется в эпифизе, эндокринная функция которого зависит от светового режима. Световая информация от ганглиозных клеток сетчатки через ретино-гипоталамический тракт поступает в супрахиазматические ядра (СХЯ) гипоталамуса, которые являются генераторами циркадного ритма или биологическими часами. Оттуда сигналы идут в верхние цервикальные ганглии и затем по симпатическим норадренергическим путям достигают эпифиза, где и синтезируется мелатонин. Свет угнетает продукцию и секрецию мелатонина, поэтому его максимальный уровень в крови человека наблюдается ночью, а минимальный — в дневные часы. Суточный ритм продукции мелатонина служит маркером нормальной работы циркадной регуляции эндогенных биоритмов и их синхронизации [46]. Экстрапинеальный мелатонин обнаружен во всех органах и клетках [47]. Мелатонин синтезируется из аминокислоты триптофана, которая путем гидроксирования (фермент триптофангидроксилаза) и декарбоксилирования (фермент 5-окситриптофандекарбоксилаза) превращается в серотонин. С помощью

ферментов N-ацетилтрансферазы и оксииндол-O-метилтрансферазы из серотонина образуется мелатонин. Из пинеалоцитов эпифиза мелатонин выделяется в кровь и спинно-мозговую жидкость, а мелатонин, секретируемый в других клетках организма, попадает в кровь в незначительных количествах, оказывая в местах его синтеза паракринное и аутокринное влияние [48]. Мелатонин через связывание с рецепторами выполняет регулирующие функции во всех тканях и клетках. У человека определены два типа мембранных рецепторов (MT1 и MT2) и их хромосомная локализация (хромосомы 4q35 и 11q21-22), а также ядерные рецепторы (ROR α) [49].

Мелатонин участвует в процессах морфофункционального развития плаценты и сохранения ее нейроиммуноэндокринной функции, направленной на становление жизненно важных функциональных систем плода. В процессе физиологически протекающей беременности циркадианные колебания MT увеличиваются в 5–10 раз, и содержание гормона в сыворотке крови достигает максимальных значений перед родами [50, 51]. Установлено, что материнский MT запускает генетический процесс морфологического и функционального развития эпифиза плода и циркадианное функционирование СХЯ. Благодаря этому уже с 26-й недели внутриутробного развития именно в ночное время суток материнский эпифизарный мелатонин включает циркадные ритмы клоков-генов, участвующих в регуляции метаболических процессов и жизнедеятельности функциональных систем плода [52]. Это обеспечивает постнатальную адаптацию к новым условиям окружающей среды и интеграцию эндогенных биоритмов функциональных систем ребенка в циркадную систему, регулирующую собственными СХЯ в зависимости от изменения освещенности [53]. Отсутствие подобного воздействия материнского мелатонина у детей, родившихся ранее 26-й недели, очевидно, определяет высокую заболеваемость и последующую инвалидизацию.

Необходимо подчеркнуть, что при всех перечисленных выше заболеваниях и осложнениях беременности у женщин, дети которых предрасположены к ожирению, в ночное время суток уровень мелатонина в крови не повышается [30, 54–57]. Экспериментальные исследования показали, что в подобной ситуации и у потомства также наблюдается низкая продукция эпифизарного мелатонина,

отсутствует его циркадианный ритм не только при рождении, но и в последующей жизни, что определяет раннюю реализацию метаболического программирования [58–60]. Формирование циркадианного ритма продукции эпифизарного мелатонина в норме продолжается ускоренными темпами в первые дни и недели жизни, а материнское влияние на этот процесс осуществляется через грудное вскармливание. Известно, что в грудном молоке содержится более 60 биологически активных факторов, причем концентрация соматотропного гормона, пролактина, ИФР-1, инсулина, лептина, релаксина, эпидермального фактора роста в грудном молоке выше, чем в периферической крови матери [61–64]. У здоровых матерей в грудном молоке, особенно в молозиве, выявлены высокие уровни триптофана и мелатонина, подверженные циркадным изменениям [65, 66]. Именно поэтому четкий суточный ритм продукции мелатонина формируется на фоне грудного вскармливания уже к концу второго месяца жизни, чему способствует и соблюдение режима кормления [50].

Мелатонин, являясь ключевым регулятором углеводного и жирового обмена, контролирует дифференцировку адипоцитов, липогенез, липолиз, захват жирных кислот и глюкозы, а также влияние инсулина и запасы энергии, одновременно осуществляет циркадную организацию метаболизма в мышцах, жировой ткани, печени, поджелудочной железе [67]. Связываясь со специфическими ядерными рецепторами (ROR α /RZR), мелатонин контролирует клеточный рост и дифференциацию клеток [68], что открывает широкие возможности его участия в эпигенетической модификации ДНК и гистонов, имеющей непосредственное отношение к развитию различных патологий.

Задержка генетического процесса становления циркадианного ритма продукции мелатонина ведет к десинхронизации метаболических процессов, нарушению энергетического обмена и избыточной прибавке массы тела [63, 69, 70]. Кроме того, у матерей с низкой продукцией мелатонина, как правило, снижена лактация, и большинство из них вынуждены докармливать ребенка молочными смесями, в которых уровень белка превышает его содержание в материнском молоке, что способствует еще большему скачку роста. С учетом патофизиологического механизма программирования и развития ожирения детям этих матерей не-

обходимо использовать смеси с уровнем белка, близким к таковому в женском молоке, обогащенные альфа-лактальбумином с высоким содержанием триптофана и, кроме того, включающие олигосахариды. Последние значительно оптимизируют формирование микрофлоры кишечника, активно участвующей в синтезе и метаболизме мелатонина [71, 72]. В последние годы внимание исследователей привлечено к изучению в эксперименте эффекта применения мелатонина во время беременности и в постнатальном онтогенезе с целью репрограммирования развития патологий [73–75], что позволит определить объективные критерии риска и разработать методы профилактики патологических процессов.

Заключение

Таким образом, отсутствие циркадианной продукции мелатонина у беременной, связанное с имеющейся у нее патологией (ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром, гестоз, хроническая плацентарная недостаточность и т. п.), не только приводит к задержке становления ритмической активности специфических генов плода, но и лежит в основе дерегуляции метаболических процессов в организме ребенка и программирования патологии в последующие годы жизни. Значение этого фактора в патофизиологических механизмах скачка роста уже в первые месяцы жизни определяет новый подход к оценке риска ожирения и вызывает необходимость изучения последствий нарушения развития мозга и других функциональных систем у плодов, родившихся ранее 26-й недели беременности и тем самым лишенных материнского мелатонина — ключевой сигнальной молекулы, направляющей и координирующей генетический процесс развития в самый критический период раннего онтогенеза.

Литература

1. Bauman A, Rutter H, Baur L. Too little, too slowly: international perspectives on childhood obesity. *Public Health Res Pract.* 2019;29(1). pii:2911901. <https://doi.org/10.17061/phrp2911901>.
2. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):12157-12164. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29786>.
3. Okada T, Takahashi S, Nagano N, et al. Early postnatal alteration of body composition in preterm and small-for-

- gestational-age infants: implications of catch-up fat. *Pediatr Res.* 2015;77(1-2):136-142. <https://doi.org/10.1038/pr.2014.164>.
4. Cho WK, Suh BK. Catch-up growth and catch-up fat in children born small for gestational age. *Korean J Pediatr.* 2016;59(1):1-7. <https://doi.org/10.3345/kjp.2016.59.1.1>.
 5. Tran BX, Dang KA, Le HT, et al. Global evolution of obesity research in children and youths: setting priorities for interventions and policies. *Obes Facts.* 2019;12(2):137-139. <https://doi.org/10.1159/000497121>.
 6. Whitaker RC, Dietz WH. Role of the prenatal environment in the development of obesity. *J Pediatr.* 1998;132(5):768-776. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(98\)70302-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(98)70302-6).
 7. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res.* 2003;11(4):496-506. <https://doi.org/10.1038/oby.2003.69>.
 8. Hales CN, Ozanne SE. The dangerous road of catch-up growth. *J Physiology.* 2003;547(1):5-10. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.024406>.
 9. Tappy L. Adiposity in children born small for gestational age. *Int J Obes. (Lond).* 2010;34(7):1230. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803517>.
 10. Hediger ML, Overpeck MD, McGlynn A, et al. Growth and fatness at three to six years of age of children born small or large-for-gestational age. *Pediatrics.* 1999;104(3):e33. <https://doi.org/10.1542/peds.104.3.e33>.
 11. Kinra S, Baumer JH, Davey Smith G. Early growth and childhood obesity: a historical cohort study. *Arch Dis Child.* 2005;90(11):1122-1127. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.066712>.
 12. Mierzynski R, Dluski D, Darmochwal-Kolarz D, et al. Intrauterine growth retardation as a risk factor of postnatal metabolic disorders. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(7):587-596. <https://doi.org/10.2174/1389201017666160301104323>.
 13. Mericq V, Martinez-Aguayo A, Uauy R, et al. Long-term metabolic risk among children born premature or small for gestational age. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(10):50-62. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.127>.
 14. Longo S, Bollani L, Decembrino L, et al. Short-term and long-term sequelae in intrauterine growth retardation (IUGR). *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(3):222-225. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.715006>.
 15. Voerman E, Santos S, Inskip H, et al. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes. *JAMA.* 2019;321(17):1702-1715. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.3820>.
 16. Hong YH, Chung SC. Small for gestational age and obesity related comorbidities. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2018;23(1):4-8. <https://doi.org/10.6065/apem.2018.23.1.4>.
 17. Koontz MB, Gunzler DD, Presley L, Catalano PM. Longitudinal changes in infant body composition: association with childhood obesity. *Pediatr Obes.* 2014;9(6):e141-e144. <https://doi.org/10.1111/ijpo.253>.
 18. Druet C, Stettler N, Sharp S, et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(1):19-26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2011.01213>.
 19. Zhou J, Dang S, Zeng L, et al. Rapid infancy weight gain and 7- to 9-year childhood obesity risk: a prospective cohort study in rural western China. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(16):e3425. <https://doi.org/10.1097/0000000000003425>.
 20. Koletzko B, Shamir R, Truck D, Phillip M. (ed). Nutrition and Growth: Yearbook 2019. World Rev Nutr Diet. Vol. 119. Basel: Karger; 2019. P. 119-137. <https://doi.org/10.1159/000494312>.
 21. Hales CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull.* 2001;60:5-20. <https://doi.org/10.1093/bmb/60.1.5>.
 22. Grino M. Prenatal nutritional programming of central obesity and the metabolic syndrome: role of adipose tissue glucocorticoid metabolism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;289:R1233-R1235. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00542.2005>.
 23. Trandafir LM, Temneanu OR. Pre- and post-natal risk and determination of factors for child obesity. *J Med Life.* 2016;9(4):386-391. <https://doi.org/10.22336/jml.2016.0412>.
 24. Hellmuth C, Lindsay KL, Uhi O, et al. Maternal metabolomic profile and fetal programming of offspring adiposity: identification of potentially protective lipid metabolites. *Mol Nutr Food Res.* 2019;63(1):e1700889. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201700889>.
 25. Page KC, Malik RE, Ripple JA, Anday EK. Maternal and postweaning diet interaction alters hypothalamic gene expression and modulates response to a high-fat diet in male offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2009;297(4):R1049-1057. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90585.2008>.
 26. Desai M, Ross MG. Fetal programming of adipose tissue: effects of IUGR and maternal obesity/high fat diet. *Semin Reprod Med.* 2011;29(3):237-245. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1275517>.
 27. McMullen S, Langley-Evans SC, Gambling L, et al. A common cause for a common phenotype: the gatekeeper hypothesis in fetal programming. *Med Hypotheses.* 2012;78(1):88-94. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.09.047>.
 28. Cottrell EC, Seckl JR. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease. *Front Behav Neurosci.* 2009;3:19. <https://doi.org/10.3389/neuro.08.019.2009>.

29. Thompson LP, Al-Hasan Y. Impact of oxidative stress in fetal programming. *J Pregnancy*. 2012;2012:582748. <https://doi.org/10.1155/2012/582748>.
30. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Ma S. Obesity and metabolic syndrome: association with chronodisruption, sleep deprivation, and melatonin suppression. *Ann Med*. 2012;44(6):564-577. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.586365>.
31. Arutjunyan AV, Evsyukova II, Polyakova VO. The role of melatonin in morphofunctional development of the brain in early ontogeny. *Neurochem J*. 2019;13(3):240-248. <https://doi.org/10.1134/S1819712419030036>.
32. Richter HG, Hansell JA, Raut SM, Giussani DA. Melatonin improves placental efficiency and birth weight and increases the placental expression of antioxidant enzymes in undernourished pregnancy. *J Pineal Res*. 2009;46(4):357-364. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.200900671.x>.
33. Hracsko Z, Hermes E, Ferencz A, et al. Endothelial nitric oxide synthase is up-regulated in the umbilical cord in pregnancies complicated with intrauterine growth retardation. *In Vivo*. 2009;23(5):727-732.
34. Torres-Farfan C, Valenzuela FJ, Mondaca M, et al. Evidence of a role for melatonin in fetal sheep physiology: direct actions of melatonin on fetal cerebral artery, brown adipose tissue and adrenal gland. *J Physiol*. 2008;586(16):4017-4027. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.154351>.
35. Wu TH, Kuo HC, Lin IC, et al. Melatonin prevents neonatal dexamethasone induced programmed hypertension: histone deacetylase inhibition. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014;144(Pt B):253-259. <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2014.07.008>.
36. Levin BE. Metabolic imprinting: critical impact of the perinatal environment on the regulation of energy homeostasis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006;361(1471):1107-1121. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1851>.
37. Bol VV, Delattre AI, Reusens B, et al. Forced catch-up growth after fetal protein restriction alters the adipose tissue gene expression program leading to obesity in adult mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009;297(2):R291-299. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.90497.2008>.
38. Classidy FC, Charalambous M. Genomic imprinting, growth and maternal-fetal interactions. *J Exp Biol*. 2018;221(Suppl 1). pii: jeb164517. <https://doi.org/10.1242/jeb.164517>.
39. Hajj N, Pliushch G, Schneider E, et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2013;62(4):1320-1328. <https://doi.org/10.2337/ab12-0289>.
40. Peng Y, Yu S, Li H, et al. MicroRNAs: emerging roles in adipogenesis and obesity. *Cell Signal*. 2014;26(9):1888-1896. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2014.05.006>.
41. Stevens A, Begum G, White A. Epigenetic changes in the hypothalamic pro-opiomelanocortin gene: A mechanism linking maternal undernutrition to obesity in the offspring? *Eur J Pharmacol*. 2011;660(1):194-201. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2010.10.111>.
42. Tosh DN, Fu Q, Callaway CW, et al. Epigenetics of programmed obesity: alteration in IUGR rat hepatic IGF1 mRNA expression and histone structure in rapid vs delayed postnatal catch-up growth. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2010;299(5):G1023-G1029. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00052.2010>.
43. Rustogi D, Yadav S, Ramji S, Misha TK. Growth patterns in small for gestational age babies and correlation with insulin-like growth factor-1 levels. *Indian Pediatr*. 2018;55(11):975-978. <https://doi.org/10.1007/s13312-018-1422-1>.
44. Mazzoccoli G, Paziienza V, Vinciguerra M. Clock genes and clock-controlled genes in the regulation of metabolic rhythms. *Chronobiol Intern*. 2012;29(3):227-251. <https://doi.org/10.3109/07420528.2012.658127>.
45. Korkmaz A, Reiter RJ. Epigenetic regulation: a new research area for melatonin? *J Pineal Res*. 2008;44(1):41-44. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00509.x>.
46. Анисимов В.Н. Мелатонин (роль в организме, применение в клинике). – СПб.: Система, 2007. – 40 с. [Anisimov VN. Melatonin (rol' v organizme, primeneniye v klinike). Saint Petersburg: Sistema; 2007. 40 p. (In Russ.)]
47. Kvetnoy IM. Extrpineal melatonin: location and role within diffuse neuroendocrine system. *Histochem J*. 1999;31(1):1-12. <https://doi.org/10.1023/a:1003431122334>.
48. Reiter RJ, Tan DX, Korkmaz A, Rosales-Corral SA. Melatonin and stable circadian rhythm optimize maternal, placental and fetal physiology. *Hum Reprod Update*. 2014;20(2):293-307. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt054>.
49. Dubocovich ML. Melatonin receptors: role on sleep and circadian rhythm regulation. *Sleep Med*. 2007;8(Suppl 3):34-42. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.007>.
50. Евсюкова И.И., Кветной И.М. Мелатонин и циркадианные ритмы в системе мать – плацента – плод // Молекулярная медицина. – 2018. – Т. 16. – № 6. – С. 9–13. [Evsyukova II, Kvetnoy IM. Melatonin and circadian rhythms in the system mother-placenta-fetus. *Molekuliarnaya meditsina*. 2018;16(6):9-13. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2018-06-02>.
51. Voiculescu SE, Zugouropoulos N, Zahiu CD, Zagrean AM. Role melatonin in embryo fetal development. *J Med Life*. 2014;7(4):488-492.
52. Sagrillo-Fagundes L, Assuncao Salustiano EV, Yen PW, et al. Melatonin in pregnancy: effects on brain development and CNS programming disorders. *Curr Pharm Des*.

- 2016;22(8):978-986. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104624>.
53. Serón-Ferré M, Mendez N, Abarzua-Catalan L, et al. Circadian rhythms in the fetus. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;349(1):68-75. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.07.039>.
54. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., Ярмолинская М.И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – № 1. – С. 85–91. [Aulamazyan EK, Evsyukova II, Yarmolinskaya MI. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2017;67(1):85-91. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD67185-91>.
55. Forrestel AC, Miedlich SU, Yurcheshen M, et al. Chronomedicine and type 2 diabetes: shining some light on melatonin. *Diabetologia.* 2017;60(5):808-822. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4175-1>.
56. 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;30(11):666-671. <https://doi.org/10.1038/jhh.2016.37>.
57. 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;53(4):417-425. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2012.01012.x>.
58. Kennaway DJ. Programming of the fetal suprachiasmatic nucleus and subsequent adult rhythmicity. *Trends Endocrinol Metab.* 2002;13(9):398-402. [https://doi.org/10.1016/S1043-2760\(02\)00692-6](https://doi.org/10.1016/S1043-2760(02)00692-6).
59. Chen YC, Sheen JM, Tiao MM, et al. Role of melatonin in fetal programming in compromised pregnancies. *Int J Mol Sci.* 2013;14(3):5380-5401. <https://doi.org/10.3390/ijms14035380>.
60. Mendez N, Halabi D, Spichiger C, et al. Gestational chronodisruption impairs circadian physiology in rat male offspring, increasing the risk of chronic disease. *Endocrinology.* 2016;157(12):4654-4668. <https://doi.org/10.1210/en.2016-1282>.
61. Bagnell CA, Bartol FF. Relaxin and the “Milky-Way”: the lactocrine hypothesis and maternal programming of development. *Mol Cell Endocrinol.* 2019;487:18-23. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.01.003>.
62. Ellsworth L, Harman E, Padmanabhan V, Gregg B. Lactation programming of glucose homeostasis: a window of opportunity. *Reproduction.* 2018;156(2):R23-R42. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0780>.
63. Daniels KM, Farmer C, Jimenez-Flores R, Rijnkels M. Lactation biology symposium: the long-term impact of epigenetics and maternal influence on the neonate through milk-borne factors and nutrient status. *J Anim Sci.* 2013;91(2):673-675. <https://doi.org/10.2527/jas.2013-6237>.
64. Grunewald M, Hellmuth C, Kirchberg FF, et al. Variation and interdependencies of human milk macronutrients, fatty acids, adiponectin, insulin, and IGF-II in the European PreventCD cohort. *Nutrients.* 2019;11(9). pii: E2034. <https://doi.org/10.3390/nu11092034>.
65. Molad M, Ashkenazi L, Gover A, et al. Melatonin stability in human milk. *Breastfeed Med.* 2019;14(9):680-682. <https://doi.org/10.1089/bfm.2019.0088>.
66. Illnerova H, Buresova M, Presl J. Melatonin rhythm in human milk. *J Clin Endocrin Metab.* 1993;77(3):838-841. <https://doi.org/10.1210/jcem.77.3.8370707>.
67. Szewczyk-Golec K, Wozniak A, Reiter RJ. Inter-relationships of the chronobiotic, melatonin, with leptin and adiponectin: implications for obesity. *J Pineal Res.* 2015;59(3):277-291. <https://doi.org/10.1111/jpi.12257>.
68. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, et al. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res.* 2014;56(4):371-381. <https://doi.org/10.1111/jpi.12137>.
69. De Souza CA, Gallo CC, de Camargo LS, et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res.* 2019;66(2):e12549. <https://doi.org/10.1111/jpi.12549>.
70. Cipolla-Neto J, Amaral FG. Melatonin as a hormone: new physiological and clinical insights. *Endocr Rev.* 2018;39(6):990-1028. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00084>.
71. Yin J, Li Y, Han H, et al. Melatonin reprogramming of gut microbiota improves lipid dysmetabolism in high-fat diet-fed mice. *J Pineal Res.* 2018;65(4):e12524 <https://doi.org/10.1111/jpi.12524>.
72. Xu P, Wang J, Hong F, et al. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res.* 2017;62(4). <https://doi.org/10.1111/jpi.12399>.
73. Tain YL, Huang LT, Hsu CN. Developmental programming of adult disease: reprogramming by melatonin? *Int J Mol Sci.* 2017;18(2). pii: 426. <https://doi.org/10.3390/ijms.18020426>.
74. Cisternas CD, Compagnucci MV, Conti NR, et al. Protective effect of maternal prenatal melatonin administration rat pups born to mothers submitted to constant light during gestation. *Braz J Med Biol Res.* 2010; 43(9):874-882. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x20100075000083>.
75. Baxi DB, Singh PK, Vachhrajani KD, Ramachandran AV. Neonatal corticosterone programs for thrifty phenotype adult diabetic manifestations and oxidative stress: Countering effect of melatonin as a deprogrammer. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(9):1574-1585. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.648235>.

■ Информация об авторах (*Information about the authors*)

Инна Ивановна Евсюкова — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения физиологии и патологии новорожденных. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>. РИНЦ Author ID: 520074.
E-mail: eevs@yandex.ru.

Эдуард Карнович Айламазян — д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, научный руководитель отдела акушерства и перинатологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. <https://orcid.org/0000-0002-9848-0860>. SPIN-код: 9911-1160. РИНЦ Author ID: 80774.
E-mail: iagmail@ott.ru.

Inna I. Evsyukova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Leading Researcher. The Department of Physiology and Pathology of the Newborn, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>. RSCI Author ID: 520074.
E-mail: eevs@yandex.ru.

Eduard K. Ailamazyan — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director. The Department of Obstetrics and Perinatology, the Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. <https://orcid.org/0000-0002-9848-0860>. SPIN-code: 9911-1160. RSCI Author ID: 80774. **E-mail:** iagmail@ott.ru.