



ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ И САХАРНОГО ДИАБЕТА МАТЕРИ НА РАЗВИТИЕ МОЗГА РЕБЕНКА (МЕХАНИЗМЫ И ПРОФИЛАКТИКА)

© И.И. Евсюкова

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

Для цитирования: Евсюкова И.И. Влияние ожирения и сахарного диабета матери на развитие мозга ребенка (механизмы и профилактика) // Журнал акушерства и женских болезней. – 2020. – Т. 69. – № 3. – С. 33–38. <https://doi.org/10.17816/JOWD69333-38>

Поступила: 14.04.2020

Одобрена: 21.05.2020

Принята: 08.06.2020

- В обзоре представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующие о высокой частоте нервно-психических заболеваний и механизмах неблагоприятных воздействий в период внутриутробного развития, определяющих долгосрочные последствия у потомства матерей, страдающих ожирением и/или сахарным диабетом. Рассмотрены подходы к профилактике на этапе планирования и в процессе беременности.
- Ключевые слова:** ожирение; сахарный диабет; ребенок; мозг; развитие; механизмы.

THE IMPACT OF MATERNAL OBESITY AND DIABETES ON FETAL BRAIN DEVELOPMENT (MECHANISMS AND PREVENTION)

© I.I. Evsyukova

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

For citation: Evsyukova I.I. The impact of maternal obesity and diabetes on fetal brain development (mechanisms and prevention). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2020;69(3):33-38. <https://doi.org/10.17816/JOWD69333-38>

Received: April 14, 2020

Revised: May 21, 2020

Accepted: June 8, 2020

- The review presents the results of clinical and experimental studies that indicate a high frequency of neuropsychiatric diseases and mechanisms of adverse effects during intrauterine development, determining long-term effects in offspring of obese and / or diabetic mothers. Approaches to prevention in the planning stage and during pregnancy are also discussed in the review.
- Keywords:** obesity; diabetes; child; brain; development; mechanisms.

Рост частоты ожирения и сахарного диабета у пациентов репродуктивного возраста вызывает серьезную обеспокоенность в мире, поскольку данная патология матери определяет не только высокую перинатальную заболеваемость и смертность, но и развитие у потомства в последующие годы жизни нервно-психических расстройств [1–3]. Особое внимание исследователей привлечено к изучению неблагоприятных последствий гестационного сахарного диабета, осложняющего течение беременности у женщин с избыточной массой тела или ожирением [4, 5], количество которых среди лиц репродуктивного возраста в США увеличилось до 70 %, а в Европе достигает 20–27 % [6]. Одновременно в мире наблюдается рост заболеваний нервной системы у детей и подростков [3, 7], поэтому выяснение механизмов, лежащих в основе их

развития, и разработка мер профилактики являются актуальной проблемой [8, 9].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований показали, что у потомства женщин с ожирением в 3,6 раза повышен риск нарушения когнитивного развития [10], в 2,8 раза — риск синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [11, 12], значительно снижен показатель уровня интеллекта — IQ [9, 13, 14]. Установлена связь частоты аутизма с величиной индекса массы тела матери [15–17], а также между материнским ожирением и развитием у потомства агрессивного поведения, тревожных, депрессивных состояний и шизофрении [18–22].

Подобные результаты получены и при изучении влияния сахарного диабета на развитие центральной нервной системы потомства.

Описаны нарушения когнитивных функций, речевого, психомоторного развития, обращено внимание на высокую частоту синдрома дефицита внимания с гиперактивностью, шизофрении [23–26], особенно при осложнении беременности сахарным диабетом [27, 28]. Подчеркивается, что при недостаточном контроле гликемии у потомства в большей степени выражены нарушения речевого и интеллектуального развития [29]. Следовательно, при наличии у беременной и ожирения, и сахарного диабета существенно возрастает неблагоприятное влияние окружающей среды на развертывание генетической информации и развитие мозга, что может иметь долгосрочные последствия.

Известно, что при ожирении и гестационном сахарном диабете наблюдается совокупность гормональных и метаболических нарушений в единой функциональной системе «мать – плацента – плод» [30]. У беременной отмечаются гиперлептинемия, гиперинсулинемия и гипергликемия вследствие инсулинорезистентности [31, 32]. Изменен липидный спектр сыворотки крови: повышено содержание триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности и снижено липопротеинов высокой плотности [33]. Гипергликемия, гиперлипидемия, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность способствуют активации синтеза свободных радикалов кислорода в митохондриальной цепи, увеличению продукции окиси азота, ухудшению электронной транспортной системы и митохондриальной проницаемости, что ведет к развитию митохондриальной дисфункции — ведущего фактора в инициации патологических процессов практически во всех функциональных системах организма (нервной, иммунной, эндокринной и др.) [34].

В результате окислительной модификации белков нарушается функция клеточных мембран, рецепторов, ферментов, внутриклеточных структур, в частности эндоплазматического ретикулума, и развивается эндотелиальная дисфункция [35]. Окислительный стресс эндоплазматического ретикулума ведет к активации воспалительного ответа, индуцируя секрецию интерлейкинов (IL-1 α , IL-1 β , IL-6) в жировой ткани [36]. Совокупность патологических процессов в организме беременной негативно влияет на морфофункциональное формирование плаценты. Нарушение ее трофической, метаболической, эндокринной и транспортной функций лежит в основе программирования перинатальной и отдаленной патологии потомства [37].

В раннем онтогенезе мозг ребенка претерпевает значительные изменения как в структурной, так и в функциональной организации, включая в антенатальном периоде процессы нейруляции, клеточной пролиферации и миграции, а в постнатальном — синаптогенез, увеличение в размере и сложности строения дендритического дерева большинства нейронов. Миелинизация нейронных отростков и окончаний также начинается с рождения. Окружающая среда и генетический аппарат взаимодействуют на всех стадиях развития мозга. Экспрессия генов в клетках мозга может меняться в определенных пределах селективным включением или выключением участков ДНК. У новорожденных от матерей с ожирением и диабетом установлены изменения экспрессии генов, вовлеченных в регуляцию развития мозговых структур, воспаления и иммунной сигнализации, углеводного, липидного гомеостаза и окислительного стресса [38, 39]. Эпигенетические изменения под воздействием неблагоприятных факторов окружающей среды определяют последствия перинатальных мозговых повреждений, что интенсивно изучается в области нейробиологии на животных.

Экспериментальные исследования показали, что у потомства матерей с ожирением и у больных сахарным диабетом в гиппокампе увеличено перекисное окисление липидов, нарушены пролиферация нейронов, формирование нейронных сетей [40], подавлена активность рецепторов к инсулину и инсулиноподобному фактору роста [41], снижен объем коры головного мозга [42]. Окислительный стресс в мозге персистирует в последующие месяцы жизни, что влияет на перестройку хроматина в ядрах клеток и лежит в основе нарушений когнитивного развития, повышенной возбудимости, судорожного синдрома и депрессии [43].

При ожирении и гестационном сахарном диабете в крови матерей, в плаценте и у плода повышено содержание провоспалительных цитокинов [44, 45], что нарушает микроциркуляцию и оксигенацию мозговых структур, активирует продукцию клетками микроглии цитокинов и свободных радикалов, подавляет созревание олигодендроцитов и процесс миелинизации, ведет к активации перекисного окисления и повреждению нейрональных структур [46–48]. В последующем у ребенка происходит задержка когнитивного развития и возникают аутистические расстройства [49]. Результаты многочисленных экспериментальных исследований

подтвердили, что у потомства самок с ожирением выражено нейрональное и системное воспаление, отмечаются дефицит внимания, гиперактивность, нарушение познавательной способности [50, 51].

Известно, что воспалительные изменения в жировой ткани и скелетных мышцах плода способствуют инсулинорезистентности и избыточной продукции инсулина поджелудочной железой [52]. Рецепторы к инсулину значительно экспрессированы в коре и гиппокампе, а синаптическая инсулиновая сигнализация играет ключевую роль в процессах обучения и памяти [53, 54]. В эксперименте при ожирении и гиперинсулинемии у матери в гиппокампе плода наблюдали подавление экспрессии генов инсулиновых рецепторов и транспортеров глюкозы, что оказывало неблагоприятное влияние на функциональное развитие центральной нервной системы [55].

Гиперлептинемия и лептинорезистентность у беременных с ожирением и гестационным сахарным диабетом также являются значимым неблагоприятным фактором в чувствительный период развития мозга плода, поскольку наблюдаемое при этом подавление экспрессии генов рецепторов лептина в коре, таламусе, гипоталамусе нарушает дифференциацию нейронов, синаптическую пластичность и программирует задержку психомоторного развития ребенка [56, 57].

В условиях повышенного уровня провоспалительных цитокинов в мозге плодов отмечено снижение плотности серотониновых аксонов, что негативно отражалось на нейрональной миграции, кортикальном нейрогенезе, способствовало апоптозу нейронов и в конечном счете приводило к гиперактивности, тревожному состоянию потомства экспериментальных животных [55, 58].

При материнском ожирении и гестационном сахарном диабете нарушено не только развитие серотонинергической, но и допаминергической системы мозга плода, участвующей в регуляции различных форм поведения, в том числе и пищевого [59–62]. У человека, как известно, нарушение допаминовой сигнализации выявлено в генезе шизофрении, аутизма, синдрома гиперактивности и расстройств пищевого поведения [63]. Следует отметить, что способность к восстановлению и развитию нарушенных функций у потомства снижена в связи с подавленной экспрессией гена мозгового фактора роста нервов (BDNF)

в коре и гиппокампе [64, 65]. Как показали результаты экспериментальных исследований, это приводит к дефициту пространственной памяти и неспособности к обучению не только в первые недели жизни, но и у взрослых животных [66].

Полученные в последнее десятилетие данные о влиянии ожирения и сахарного диабета матери на развитие мозга ребенка и механизмах, определяющих неблагоприятные последствия, привлекли внимание исследователей к разработке методов профилактики и ранней диагностики патологии центральной нервной системы. Установлено, что исключение высокожировой диеты во время беременности и лактации вместе с физической нагрузкой способствовало нормальному развитию нейронов гиппокампа, улучшало синаптическую пластичность и обучение [67]. По данным исследований, пренатальное введение мелатонина препятствует развитию воспалительного процесса в мозге плодов беременных крыс с индуцированным воспалением [68] и мелатонин и его метаболиты активируют репаративные процессы и рост аксонов, что предотвращает в последующем развитие неврологических расстройств [69]. Мелатонин в условиях окислительного стресса уменьшал повреждение, вызванное гипоксией, улучшал созревание олигодендроглии и подавлял активацию микроглии, что способствовало нормализации процесса миелинизации у новорожденных животных [70]. Кроме того, в условиях гипергликемии при диабетической беременности у мышей он стимулировал пролиферацию стволовых клеток, подавлял апоптоз, предотвращал пороки развития головного и спинного мозга [71], что позволило авторам рекомендовать использование мелатонина в клинической практике с целью репрограммирования нарушений развития мозга в перинатальный период жизни ребенка [72]. Серьезным основанием является отсутствие при ожирении и диабете циркадного ритма материнского мелатонина, играющего ключевую роль в развитии мозга плода и в его защите от неблагоприятных влияний окружающей среды [73].

Таким образом, профилактика нервно-психических заболеваний у потомства женщин с ожирением и/или сахарным диабетом должна быть проведена еще на этапе планирования семьи и направлена на нормализацию сна, метаболизма, антиоксидантного статуса организма в сочетании с постоянным контролем гликемии, выявлением и лечением сопутствующей

патологии, с индивидуальным подбором диеты и двигательной активности [74]. До достижения необходимых показателей здоровья рекомендовано применение специфических методов контрацепции [75]. Строгий контроль за состоянием гликемии, использование фолиевой кислоты, антиоксидантов, витаминов, полиненасыщенных жирных кислот во время беременности, профилактика гипоксии плода в родах, гипогликемии новорожденного и грудное вскармливание обеспечивают условия для нормального развития мозга детей больных матерей [76].

Литература

- Damm P, Houshmand-Oeregaard A, Kelstrup L, et al. Gestational diabetes mellitus and long-term consequences for mother and offspring: a view from Denmark. *Diabetologia*. 2016;59(7):1396-1399. <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3985-5>.
- Connolly N, Anixt J, Manning P, et al. Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder-an analysis of electronic medical records and linked birth data. *Autism Res*. 2016;9(8):829-837. <https://doi.org/10.1002/aur.1586>.
- Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat. Diagn*. 2017;37(1):95-110. <https://doi.org/10.1002/pd.4932>.
- Ferrara A. Increasing prevalence of gestational diabetes mellitus: a public health perspective. *Diabetes Care*. 2007;30 Suppl 2:S141-S146. <https://doi.org/10.2337/dc07-s206>.
- Gabbay-Benziv R, Baschat AA. Gestational diabetes as one of the "great obstetrical syndromes" – the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):150-155. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.025>.
- Devlieger R, Benhalima K, Damm P, et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward? A scientific paper commissioned by the European board and college of obstetrics and gynecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016;201:203-208. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.04.005>.
- Olfson M, Blanco C, Wang S, et al. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry*. 2014;71(1):81-90. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3074>.
- Morris G, Fernandes BS, Puri BK, et al. Leaky brain in neurological and psychiatric disorders: drivers and consequences. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(10):924-948. <https://doi.org/10.1177/0004867418796955>.
- Huang L, Yu X, Keim S, et al. Maternal obesity pre-pregnancy and child neurodevelopment in the collaborative perinatal project. *Int J Epidemiol*. 2014;43(3):783-792. <https://doi.org/10.1093/ije/dyu030>.
- Tanda R, Salsberry PJ, Reagan PB, Fang MZ. The impact of pre-pregnancy obesity on children's cognitive test scores. *Matern Child Health J*. 2013;17(2):222-229. <https://doi.org/10.1007/s10995-012-0964-4>.
- Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51(2):134-143. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02133.x>.
- Buss C, Entringer S, Davis EP, et al. Impaired executive function mediates the association between maternal pre-pregnancy body mass index and child ADHD symptoms. *PLoS One*. 2012;7(6):e37758. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037758>.
- Basatemur E, Gardiner J, Williams C, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and child cognition: a longitudinal cohort study. *Pediatrics*. 2013;131(1):56-63. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0788>.
- Bliddal M, Olsen J, Stovring H, et al. Maternal pre-pregnancy BMI and intelligence quotient (IQ) in 5-year-old children: a cohort based study. *PLoS One*. 2014;9(4):e94498. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094498>.
- Krakowiak P, Walker CK, Bremer AA, et al. Maternal metabolic conditions and risk for autism and other neurodevelopmental disorders. *Pediatrics*. 2012;129(5):e1121-1128. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-2583>.
- Bilder DA, Bakian AV, Viskochil J, et al. Maternal prenatal weight gain and autism spectrum disorders. *Pediatrics*. 2013;132(5):e1276-1283. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1188>.
- Gardner RM, Lee BK, Magnusson C, et al. Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: results from a Swedish total population and discordant sibling study. *Int J Epidemiol*. 2015;44(3):870-883. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv081>.
- Antonioni EE, Fowler T, Reed K, et al. Maternal pre-pregnancy weight and externalizing behavior problems in preschool children: a UK-based twin study. *BMJ Open*. 2014;4(4):e005974. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005974>.
- Lieshout RJ. Role of maternal adiposity prior to and during pregnancy in cognitive and psychiatric problems in offspring. *Nutr Rev*. 2020;71 Suppl 1:95-101. <https://doi.org/10.1111/nure.12059>.
- Schaefer CA, Brown AS, Wyatt RJ, et al. Maternal pre-pregnant body mass and risk of schizophrenia in adult offspring. *Schizophr Bull*. 2000;26(2):275-286. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033452>.
- Kawai M, Minabe Y, Takagai S, et al. Poor maternal care and high maternal body mass index in pregnancy as a risk factor for schizophrenia in offspring. *Acta Psychiatr Scand*. 2004;110(4):257-263. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2004.0380.x>.
- Marmorstein NR, Iacono WG. Associations between depression and obesity in parents and their late-adolescent offspring: a community-based study. *Psychosom Med*. 2016;78(7):861-866. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000334>.
- Харитоновна Л.А., Папышева О.В., Катайш Г.А., и др. Состояние здоровья детей от матерей с сахарным диабетом // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – Т. 63. – № 3. – С. 26–31. [Kharitonova LA, Papysheva OV, Kataysh GA, et al. The state of health of children born to mothers with diabetes mellitus. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2018;63(3):26-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-3-26-31>.

24. Cordero MA, Garcia LB, Blanque RR, et al. [Maternal diabetes mellitus and its impact on child neurodevelopment: systemic review. (In Spanish)]. *Nutr Hosp*. 2015;32(6):2484-2495. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.6.10069>.
25. Towpik I, Wender-Ozegowska E. [Is diabetes mellitus worth treating? (In Polish)]. *Ginekol Pol*. 2014;85(3):220-225. <https://doi.org/10.17772/gp/1717>.
26. Krzeczowski JE, Boylan K, Arbuckle TE, et al. Neurodevelopment in 3-4 year old children exposed to maternal hyperglycemia or adiposity *in utero*. *Early Hum Dev*. 2018;125:8-16. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.08.005>.
27. Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(5):395-404.
28. Dionne G, Boivin M, Srguin JR, et al. Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1073-1079. <https://doi.org/10.1542/peds.007-3028>.
29. Perna R, Loughan AR, Le J, Tyson K. Gestational diabetes: long-term central nervous system developmental and cognitive sequelae. *Appl Neuropsychol Child*. 2015;4(3):217-220. <https://doi.org/10.1080/21622965.2013.874951>.
30. Евсюкова И.И. Молекулярные механизмы функционирования системы «мать – плацента – плод» при ожирении и гестационном сахарном диабете // Молекулярная медицина. – 2020. – Т. 18. – № 1. – С. 11–15. [Evsyukova II. Molecular mechanisms of the functioning system mother-placenta-fetus in women with obesity and gestational diabetes mellitus. *Molekulyarnaya meditsina*. 2020;18(1):11-15. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-01-02>.
31. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, et al. Plasma resistin, adiponectin and leptin level in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol*. 2003;149(4):331-335. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1490331>.
32. Sobrevia L, Salsoso R, Fuenzalida B, et al. Insulin is a key modulator of fetoplacental endothelium metabolic disturbances in gestational diabetes mellitus. *Front Physiol*. 2016;7:119. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00119>.
33. Montelongo A, Lasuncion MA, Pallardo E, Herrera E. Longitudinal study of plasma lipoproteins and hormones during pregnancy in normal and diabetic women. *Diabetes*. 1992;41(12):1651-1659. <https://doi.org/10.2337/diab.41.12.1651>.
34. Sharafati-Chaleshtori R, Shirzad H, Rafiean-Kopaei M, Soltani A. Melatonin and human mitochondrial diseases. *J Res Med Sci*. 2017;22(2):1-11. <https://doi.org/10.4103/1735-1995.199092>.
35. Lenna S, Han R, Trojanowska M. Endoplasmic reticulum stress and endothelial dysfunction. *IUBMB Life*. 2014;66(8):530-537. <https://doi.org/10.1002/jub.1292>.
36. Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress is increased in adipose tissue of women with gestational diabetes. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122633. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122633>.
37. Bronson SL, Bale TL. The placenta as a mediator of stress effects on neurodevelopmental reprogramming. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(1):207-218. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.231>.
38. Edlow AG, Hui L, Wick HC, et al. Assessing the fetal effects of maternal obesity via transcriptomic analysis of cord blood: a prospective case-control study. *BJOG*. 2016;123(2):180-189. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13795>.
39. Allard C, Desgagne V, Patenaude J, et al. Mendelian randomization supports causality between maternal hyperglycemia and epigenetic regulation of leptin gene in newborns. *Epigenetics*. 2015;10(4):342-351. <https://doi.org/10.1080/15592294.2015.1029700>.
40. Tozuka Y, Wada E, Wada K. Diet-induced obesity in female mice leads to peroxidized lipid accumulations and impairment of hippocampal neurogenesis during the early life of their offspring. *FASEB J*. 2009;23(6):1920-1934. <https://doi.org/10.1096/fj.08-124784>.
41. Hami J, Shojae F, Vafaei-Nezhad S, et al. Some of the experimental and clinical aspects of the effects of the maternal diabetes on developing hippocampus. *World J Diabetes*. 2015;6(3):412-422. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i3.412>.
42. Khaksar Z, Jelodar GA, Hematian H. Morphometric study of cerebrum in fetuses of diabetic mothers. *Iranian J Veterinary Res Shiraz University*. 2011;12(36):199-204.
43. White CL, Pistell PJ, Purpera MN, et al. Effects of high fat diet on Morris maze performance, oxidative stress, and inflammation in rats: contributions of maternal diet. *Neurobiol Dis*. 2009;35(1):3-13. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2009.04.002>.
44. Challier JC, Basu S, Bintein T, et al. Obesity in pregnancy stimulates macrophage accumulation and inflammation in the placenta. *Placenta*. 2008;29(3):274-281. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2007.12.010>.
45. Aye IL, Lager S, Ramirez VI, et al. Increasing maternal body mass index is associated with systemic inflammation in the mother and the activation of distinct placental inflammatory pathways. *Biol Reprod*. 2014;90(6):129. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.113.116186>.
46. Van der Burg JW, Sen S, Chomitz VR, et al. The role of systemic inflammation linking maternal BMI to neurodevelopment in children. *Pediatr Res*. 2016;79(1-1):3-12. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.179>.
47. Ogata J, Yamanishi H, Ishibashi-Ueda H. Review: role of cerebral vessels in ischaemic injury of the brain. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2011;37(1):40-55. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2010.01141.x>.
48. Feldhaus B, Dietzel ID, Heumann R, Berger R. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11(2):89-96. <https://doi.org/10.1016/j.jsig.2003.08.004>.
49. Goines PE, Croen LA, 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;2:13. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-2-13>.
50. Bilbo SD, Tsang V. Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *FASEB J*. 2010;24(6):2104-2115. <https://doi.org/10.1096/fj.09-144014>.
51. Sullivan EL, Nousen EK, Chamblou KA. Maternal high fat diet consumption during the perinatal period programs offspring behavior. *Physiol Behav*. 2014;123:236-242. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.07.014>.

52. Murabayashi N, Sugiyama T, Zhang L, et al. Maternal high-fat diets cause insulin resistance through inflammatory changes in fetal adipose tissue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(1):39-44. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.02.003>.
53. Cordner ZA, Tamashiro KL. Effects of high-fat diet exposure on learning and memory. *Physiol Behav.* 2015;152(pt B):363-371. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.06.008>.
54. Zhao WQ, Alkon DL. Role of insulin and insulin receptor in learning and memory. *Mol Cell Endocrinol.* 2001;177(1-2):125-134. [https://doi.org/10.1016/s0303-7207\(01\)00455-5](https://doi.org/10.1016/s0303-7207(01)00455-5).
55. Sullivan EL, 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;30(10):3826-3830. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5560-09.2010>.
56. Hauguel-de Mouzon S, Lepercq J, Catalano P. The known and unknown of leptin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1537-1545. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2005.06.064>.
57. Dodds L, Fell DB, Shea S, et al. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord.* 2011;41(7):891-902. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1114-8>.
58. Alonso-Alconada D, Alvarez A, Lacalle J, Hilario E. Histological study of the protective effect of melatonin on neural cells after neonatal hypoxia-ischemia. *Histol Histopathol.* 2012;27(6):771-783. <https://doi.org/10.14670/HH-27.771>.
59. Money KM, Barke TL, Serezani A, et al. Gestational diabetes exacerbates maternal immune activation effects in the developing brain. *Molecular Psychiatry.* 2018;23(9):1920-1928. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.191>.
60. Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, et al. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology.* 2010;151(10):4756-4764. <https://doi.org/10.1210/en.2010-0505>.
61. Naef L, Moquin L, Dal Bo G, et al. Maternal high-fat intake alters presynaptic regulation of dopamine in the nucleus accumbens and increases motivation for fat rewards in the offspring. *Neuroscience.* 2011;176:225-236. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.12.037>.
62. Naef L, Gratton A, Walker CD. Exposure to high fat during early development impairs adaptations in dopamine and neuroendocrine responses to repeated stress. *Stress.* 2013;16(5):540-548. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.805321>.
63. Sullivan EL, Riper KM, Lockard R, Valleau JC. Maternal high-fat diet programming of the neuroendocrine system and behavior. *Horm Behav.* 2015;76:153-161. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.04.008>.
64. Lu B, Nagappan G, Guan X, et al. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2013;14(6):401-416. <https://doi.org/10.1038/nrn3505>.
65. Molteni R, Barnard RJ, Ying Z, et al. A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. *Neuroscience.* 2002;112(4):803-814. [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(02\)00123-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(02)00123-9).
66. Page KC, Jones EK, Anday EK. Maternal and postweaning high-fat diets disturb hippocampal gene expression, learning, and memory function. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;306(8):R527-537. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00319.2013>.
67. Kang SS, Kurti A, Fair DA, Fryer JD. Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring. *J Neuroinflammation.* 2014;11:156. <https://doi.org/10.1186/s12974-014-0156-9>.
68. Carloni S, 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;61(3):370-380. <https://doi.org/10.1111/jpi.12354>.
69. Bouslama M, Renaud J, Oliver P, et al. Melatonin prevents learning disorders in brain-lesioned newborn mice. *Neuroscience.* 2007;150(3):712-719. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2007.09.030>.
70. Sagrillo-Fagundes L, Salustiano EMA, Yen PW. 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>.
71. Liu S, Guo Y, Yuan Q. Melatonin prevents neural tube defects in the offspring of diabetic pregnancy. *J Pineal Res.* 2015;59(4):508-517. <https://doi.org/10.1111/jpi.12282>.
72. Tain YL, Huang LT, Hsu CN. Developmental programming of adult disease: reprogramming by melatonin? *Int J Mol Sci.* 2017;18(2):426. <https://doi.org/10.3390/ijms18020426>.
73. Арутюнян А.В., Евсюкова И.И., Полякова В.О. Роль мелатонина в морфофункциональном развитии мозга в раннем онтогенезе // Нейрохимия. – 2019. – Т. 36. – № 3. – С. 208–217. [Arutyunyan AV, Evsyukova II, Polyakova VO. The role of melatonin in morphofunctional development of the brain in early ontogeny. *Neirohimia.* 2019;36(3):208-217. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.1134/S1027813319030038>.
74. Боровик Н.В., Главнова О.Б., Тиселько А.В., Суслова С.В. Планирование беременности у женщин с сахарным диабетом 2-го типа // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 25–31. [Borovik NV, Glavnova OB, Tisel'ko AV, Suslova SV. Pregnancy planning in women with diabetes mellitus type 2. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2017;66(4):25-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD66425-31>.
75. Kim SY, Deputy NP, Robbins CL. Diabetes during pregnancy: surveillance, preconception, care, and postpartum care. *J Womens Health (Larchmt).* 2018;27(5):536-541. <https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7052>.
76. Bolton JL, Bilbo SD. Development programming of brain and behavior by perinatal diet: focus on inflammatory mechanisms. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(3):307-320.

■ Информация об авторе (Information about the author)

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.

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.