

УДК 616-053.31:612.82]-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64125>

Серотонин и циклическая организация сна у здоровых доношенных новорожденных

© Н.А. Зверева, Ю.П. Милютина, И.И. Евсюкова

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

Актуальность. Рост психоневрологических заболеваний, обусловленных перинатальной патологией, указывает на необходимость изучения биохимических маркеров поражения мозга новорожденного для своевременной профилактики неблагоприятных последствий. Серотонин в раннем онтогенезе обеспечивает интенсивное развитие нейрональных структур и кортикальных сетей, участвующих в формировании циклической организации сна — тонкого критерия морфофункционального развития мозга.

Цель работы — изучить содержание серотонина у здоровых доношенных новорожденных в сопоставлении с количественной и качественной характеристикой электрополиграфической картины сна.

Материал и методы исследования. Обследовано 84 здоровых новорожденных, которые в зависимости от гестационного возраста разделены на три группы: первая — 37 нед. (20 чел.), вторая — 38 нед. (24 чел.), третья — 39–40 нед. (40 чел.). Содержание серотонина в богатой тромбоцитами плазме крови из вены пуповины и в тромбоцитарной взвеси, приготовленной из венозной крови, взятой у матерей и у детей в первые сутки жизни и повторно на 5-й день, определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимическим детектированием. Проводили количественный и качественный анализ электрополиграммы сна через 7–12 ч после рождения.

Результаты исследования. Содержание серотонина в богатой тромбоцитами плазме в пуповинной крови у детей в 2 раза ниже, чем в венозной крови матерей ($0,379 \pm 0,116$ против $0,756 \pm 0,200$ мкМ/л), но при этом между показателями существует высокая корреляционная связь ($r = 0,8$, $p < 0,05$). При гестационном возрасте 39–40 нед. уровень серотонина в богатой тромбоцитами плазме и в тромбоцитах венозной крови достоверно выше, чем у родившихся в 37 нед. У последних увеличение содержания серотонина в тромбоцитах продолжается после рождения (в первые сутки $0,539 \pm 0,149$ нМ/10⁹ Тг, а на 5-й день — $0,846 \pm 0,094$ нМ/10⁹ Тг; $p < 0,05$), тогда как показатели у родившихся на 39–40-й неделе гестации не меняются ($0,797 \pm 0,190$ и $0,749 \pm 0,142$ нМ/10⁹ Тг соответственно). Рост содержания серотонина в богатой тромбоцитами плазме и в тромбоцитах ребенка в период с 37-й до 39-й недели как во время внутриутробного развития, так и в первые дни жизни коррелирует с увеличением представленности ортодоксальной фазы сна.

Заключение. Общая закономерность изменений содержания серотонина и циклической организации сна в раннем неонатальном периоде у здоровых новорожденных указывает на возможность использования полученных нормативных значений серотонина в качестве биохимического маркера функционального развития мозга.

Ключевые слова: новорожденные; серотонин; тромбоциты; электрополиграмма сна.

Как цитировать:

Зверева Н.А., Милютина Ю.П., Евсюкова И.И. Серотонин и циклическая организация сна у здоровых доношенных новорожденных // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 1. С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64125>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64125>

Serotonin and cyclic sleep organization in healthy full-term newborns

© Natalia A. Zvereva, Yulia P. Milyutina, Inna I. Evsyukova

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

RELEVANCE: The growth of neuropsychiatric diseases caused by perinatal pathology indicates the need to study the biochemical markers of brain damage in the newborn for the timely prevention of adverse consequences. Serotonin in early ontogenesis provides intensive development of neuronal structures and cortical networks involved in the mechanisms of formation of cyclic sleep organization — a fine criterion of morphofunctional development of the brain.

AIM: The aim of the work is to study the content of serotonin in healthy full-term newborns in comparison with the quantitative and qualitative characteristics of the electropolygraphic sleep pattern.

MATERIAL AND METHODS: 84 healthy newborns were examined, which, depending on the gestational age, were divided into 3 groups: I — 37 weeks (20 people), II — 38 weeks (24 people), III — 39–40 weeks (40 people). The content of serotonin in platelet-rich plasma of blood from the umbilical cord vein and in platelet suspension prepared from venous blood taken from mothers and children on the first day of life and again on day 5 was determined by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. A quantitative and qualitative analysis of the sleep electropolygram was performed 7–12 hours after birth.

RESULTS: The content of serotonin in platelet-rich plasma in umbilical cord blood in children does not depend on the method of birth, is 2 times lower than in the venous blood of mothers (0.379 ± 0.116 microns/l, versus 0.756 ± 0.200 microns/l, but there is a high correlation between the indicators ($r = 0.8$, $p < 0.05$). At the gestational age of 39–40 weeks, the level of serotonin in platelet-rich plasma and in venous blood platelets is significantly higher than in those born at 37 weeks. In the latter, the increase in the content of serotonin in platelets continues after birth (at day 1, 0.539 ± 0.149 nM/ 10^9 Tr, and on day 5 — 0.846 ± 0.094 nM/ 10^9 Tr; $p < 0.05$), whereas the indicators for those born at 39–40 weeks of pregnancy. They do not change (0.797 ± 0.190 nM/ 10^9 Tr and 0.749 ± 0.142 nM/ 10^9 Tr, respectively). A significant increase in the content of serotonin in the platelet-rich plasma and in the platelets of the child in the period from 37 to 39 weeks, both during intrauterine development and in the first days of life, correlates with an increase in the representation of the orthodox phase in the sleep cycle.

CONCLUSION: The general pattern of changes in serotonin content and cyclic sleep organization in the early neonatal period in healthy newborns, depending on gestational age, indicates the possibility of using the obtained standard values of serotonin as a biochemical marker of functional brain development.

Keywords: newborns; serotonin; platelets; electropolygram; sleep.

To cite this article:

Zvereva NA, Milyutina YuP, Evsyukova II. Serotonin and cyclic sleep organization in healthy full-term newborns. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):69–76. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64125>

Рост неврологических и психических заболеваний, связанных с воздействием неблагоприятных факторов в раннем онтогенезе, указывает на необходимость изучения биохимических маркеров нарушений функционального развития мозга у новорожденных для разработки методов ранней диагностики и профилактики долгосрочных последствий [1–3]. Экспериментальные и клинические исследования определили роль дисфункции серотонинергической системы мозга в патогенезе таких патологий, как аутизм, шизофрения, агрессивное поведение [4–6]. Серотонин участвует в процессах дифференцировки и миграции нейронов, формировании межнейронных связей, становлении нейроэндокринных функций, моторного, пищевого, эмоционального поведения, процессов памяти, обучения [7]. Экспрессия серотониновых рецепторов на ранних стадиях развития мозговых структур в зрительной и моторной коре в перинатальный период в 1,5–2 раза выше, чем у взрослых, их полиморфизм лежит в основе полифункциональности серотонина [8]. Известна роль серотонина в формировании в раннем онтогенезе циклической организации сна, количественная и качественная характеристика электрополиграфической картины которого является тонким индикатором и универсальным критерием тяжести перинатального поражения мозга ребенка [9]. Именно поэтому комплексная оценка состояния серотонинергической системы мозга и циклической организации сна новорожденного позволит определить наличие и степень нарушений, обусловленных перинатальной патологией. Наиболее доступной и адекватной для выявления соответствующих сдвигов на уровне мозга является модель серотониновой системы тромбоцитов периферической крови человека [10]. Представленные в литературе единичные сведения, касающиеся содержания серотонина у новорожденных, противоречивы, поскольку авторы использовали различные методы его определения, нередко без учета гестационного возраста, клинического состояния и времени, прошедшего с момента рождения [11–15].

Цель настоящей работы — изучить содержание серотонина у здоровых доношенных новорожденных в сопоставлении с количественной и качественной характеристикой электрополиграфической картины сна.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 84 здоровых доношенных новорожденных от здоровых матерей, у которых беременность протекала без осложнений и по результатам гистологического исследования плацент не выявлено патологии. Путем операции планового кесарева сечения родились 47 детей, показанием к которому явились неполноценность рубца на матке или высокая степень миопии, а остальные — через естественные родовые пути.

Средняя масса тела детей — $3375,00 \pm 49,67$ г, рост — $50,84 \pm 0,23$ см, оценка по шкале Апгар — 8–9 баллов.

Максимальная убыль массы тела составила $5,91 \pm 0,21$ %, масса восстанавливалась к 7–10-му дню жизни. В зависимости от гестационного возраста дети были разделены на три группы: первая группа — 37 нед. (20 чел.), вторая — 38 нед. (24 чел.), третья группа — 39–40 нед. (40 чел.). Морфометрические показатели детей между группами существенно не различались.

Электрополиграфическое исследование через 7–12 ч после рождения включало одновременное выполнение электроэнцефалографии (ЭЭГ) (биполярные лобно-теменные, теменно-затылочные и межтеменные отведения), электрокардиограммы во втором стандартном отведении, электроокулограммы, оценку дыхания и двигательной активности ребенка. Продолжительность регистрации — 1,5–2 ч. Для записи электрополиграммы использовали электроэнцефалограф фирмы «Мицар» (Россия). Проводили количественный и качественный анализ электрополиграммы сна согласно принятой методике, выделяя ортодоксальную фазу — спокойный (NREM) сон, парадоксальную — активный (REM) сон и недифференцированное состояние. Циклом сна считали время от начала первой до начала второй ортодоксальной фазы. При отсутствии корреляций между ЭЭГ, вегетативными показателями и поведенческой картиной сна выделяли недифференцированный активированный и недифференцированный малоактивированный сон. Для недифференцированного активированного сна характерна монотонная полиморфная медленноволновая высокоамплитудная активность на ЭЭГ в сочетании с высоким уровнем генерализованной двигательной активности, нерегулярным дыханием, вариабельным сердечным ритмом и быстрыми движениями глаз. Для недифференцированного малоактивированного сна характерны монотонная полиморфная преимущественно низкоамплитудная активность на ЭЭГ, почти полное отсутствие двигательной активности и быстрых движений глаз, регулярное дыхание, монотонный сердечный ритм.

Содержание серотонина определяли в богатой тромбоцитами плазме (БТП) крови из вены пуповины после рождения ребенка (64 пробы), а также в тромбоцитарной взвеси, приготовленной из венозной крови (72 пробы), взятой в первые сутки жизни, и у 19 детей повторно на 5-й день. Уровень серотонина в БТП и тромбоцитарной взвеси венозной крови был определен у 9 матерей перед операцией кесарева сечения при сроке беременности 39–40 нед.

Из крови путем центрифугирования готовили БТП, в ней подсчитывали количество тромбоцитов. Затем из БТП получали тромбоцитарную взвесь. О содержании серотонина в тромбоцитах судили по показателю, полученному в результате деления количества серотонина в тромбоцитарной взвеси на число тромбоцитов.

Количество серотонина определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)

с электрохимическим детектированием. Хроматографический анализ выполняли на колонке Reprosil 80 ODS-2 (100×4 мм, 3 мкм, Dr.MaischGmbH, Германия), а детектирование — на аналитической ячейке модели 5100A Coulochem II (ESA, США) при потенциале +0,65 В.

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6 (StatsoftInc, США). Методы описательной статистики включали среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратичное отклонение (σ) и среднюю ошибку средней величины (m). Достоверность различий между средними величинами параметров определяли с помощью U -критерия Манна – Уитни. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что у здоровых доношенных детей в первые сутки жизни существует четкая дифференциация фаз сна. Ортодоксальная фаза начинается, как правило, после парадоксальной. В этот период на ЭЭГ группы генерализованных высокоамплитудных колебаний чередуются с участками сравнительно уплощенной электроэнцефалографической кривой. Медленные волны составляют 20,2 % общего числа волн, доминируют колебания с частотой 4–6 в секунду и амплитудой до 40 мкВ. Двигательная активность снижена, занимает лишь 7,3 % продолжительности фазы. Генерализованные реакции регистрируются один раз за две минуты фазы и длятся в среднем $9,6 \pm 1,9$ с, локальные движения отсутствуют. Переход из ортодоксальной в парадоксальную фазу сна происходит быстро: в течение 20–30 с на ЭЭГ уменьшается амплитуда медленных волн, нарушается регулярность дыхания, возникают резкое шевеление ребенка, иногда кратковременное пробуждение, а вслед за этим появляются отчетливая ЭЭГ-картина парадоксальной фазы сна, нерегулярное дыхание, сердечный ритм и окуломоторная активность. Суммарный период двигательной активности составляет 33,6 % продолжительности фазы, причем 81,7 % времени всех движений занимают генерализованные реакции со средней продолжительностью $29,5 \pm 4,3$ с. Локальные

движения головы, рук, ног и мимические, являющиеся типичным феноменом парадоксальной фазы сна, регистрируют так же часто, как генерализованные, но длятся они $3,8 \pm 0,3$ с. С увеличением гестационного возраста возрастает представленность ортодоксальной фазы сна (табл. 1).

Содержание серотонина в БТП у новорожденных не зависит от способа рождения, что послужило основанием для объединения данных в каждой группе (табл. 2). Из таблицы видно, что у родившихся при сроке 39–40 нед. содержание серотонина достоверно выше, чем у детей, родившихся на сроке 37 нед. У 9 матерей детей третьей группы уровень серотонина в БТП венозной крови составил $0,756 \pm 0,200$ мкМ/л, а в БТП пуповинной крови, взятой после рождения у их детей, был в 2 раза меньше — $0,379 \pm 0,116$ мкМ/л, но при этом между показателями существовала высокая корреляционная связь ($r = 0,8$; $p < 0,05$).

В тромбоцитах наиболее высокие значения серотонина отмечены у родившихся естественным путем при сроке беременности 39 нед. (табл. 3). Именно к этому сроку внутриутробного развития в тромбоцитах отчетливо возрастал его уровень по сравнению с таковым в 37 и 38 нед. Содержание серотонина в тромбоцитах матерей третьей группы и в первые сутки жизни их детей составляло $1,849 \pm 0,334$ и $0,718 \pm 0,198$ нМ/10⁹ Тг соответственно ($p < 0,01$), при этом корреляционная связь отсутствовала ($r = 0,5$; $p > 0,05$).

У детей, имеющих гестационный возраст 37–38 нед., увеличение содержания серотонина в тромбоцитах продолжалось и после рождения (в первые сутки — $0,539 \pm 0,149$ нМ/10⁹ Тг, а на 5-й день — $0,846 \pm 0,094$ нМ/10⁹ Тг; $p < 0,05$), тогда как показатели у родившихся на 39–40-й неделе существенно не менялись ($0,797 \pm 0,190$ и $0,749 \pm 0,142$ нМ/10⁹ Тг соответственно).

Таким образом, в период с 37-й до 39-й недели значительно увеличивается содержание серотонина в БТП и тромбоцитах ребенка как во время внутриутробного развития, так и после рождения в первые дни жизни, что совпадает с изменением ортодоксальной фазы в цикле сна. Подобная динамика отмечена при сопоставлении содержания серотонина у недоношенных

Таблица 1. Продолжительность фаз и цикла сна у детей различного гестационного возраста

Группа	Фаза сна, с		Цикл сна, с
	ортодоксальная	парадоксальная	
Первая ($n = 6$)	$17,00 \pm 0,78$	$25,25 \pm 0,76$	$40,50 \pm 1,44$
Вторая ($n = 12$)	$20,80 \pm 0,96$	$31,40 \pm 5,33$	$52,0 \pm 5,47$
Третья ($n = 19$)	$21,26 \pm 0,68$	$29,4 \pm 4,06$	$51,9 \pm 4,23$
p_1	0,03	>0,05	>0,05
p_2	0,01	>0,05	>0,05
p_3	>0,05	>0,05	>0,05

Примечание. Достоверность различий показателей между первой и второй группами — p_1 , первой и третьей — p_2 , второй и третьей — p_3 .

Таблица 2. Содержание серотонина в богатой тромбоцитами плазме у новорожденных различного гестационного возраста, появившихся на свет с помощью операции кесарева сечения (А) и естественным путем (В), мкмоль/л

Подгруппа	Группа			Достоверность различий $P_1 P_2 P_3$
	первая (n = 18)	вторая (n = 19)	третья (n = 27)	
А (n = 41)	0,253 ± 0,044 n = 15	0,431 ± 0,080 n = 15	0,561 ± 0,139 (n = 11)	>0,05 <0,05 >0,05
В (n = 23)	0,399 ± 0,204 (n = 3)	0,476 ± 0,084 (n = 4)	0,484 ± 0,089 (n = 16)	>0,05 >0,05 >0,05
<i>p</i>	>0,5	>0,5	>0,5	
А + В (n = 64)	0,277 ± 0,048 n = 18	0,440 ± 0,065 (n = 19)	0,516 ± 0,076 (n = 27)	>0,05 <0,05 >0,05

Примечание. Достоверность различий: *p* — между подгруппами А и В; p_1 — между первой и второй группами; p_2 — первой и третьей; p_3 — второй и третьей.

Таблица 3. Содержание серотонина в тромбоцитах венозной крови у новорожденных различного гестационного возраста, появившихся на свет с помощью операции кесарева сечения (А) и естественным путем (В), нмоль/10⁹ Тг

Подгруппа	Группа			Достоверность различий $P_1 P_2 P_3$
	первая (n = 14)	вторая (n = 20)	третья (n = 38)	
А (n = 40)	0,481 ± 0,163 (n = 11)	0,417 ± 0,097 (n = 15)	0,668 ± 0,140 (n = 14)	>0,05 <0,05 >0,05
В (n = 32)	0,402 ± 0,059 (n = 3)	0,519 ± 0,107 (n = 5)	0,886 ± 0,082 (n = 24)	>0,05 >0,05 >0,05
<i>p</i>	0,5	0,5	0,01	
А + В (n = 72)	0,464 ± 0,127 (n = 14)	0,483 ± 0,076 (n = 20)	0,806 ± 0,074 (n = 38)	>0,05 = 0,01 = 0,01

Примечание. Достоверность различий показателей между первой и второй группами — p_1 , первой и третьей — p_2 , второй и третьей — p_3 .

и доношенных новорожденных [16, 17]. Ряд исследователей указывают на высокий уровень серотонина у детей в первые недели, месяцы и годы жизни [15, 18] в связи с созреванием участвующих в его синтезе ферментов [13], а также повышением продукции энтерохромаффинными клетками кишечника [19].

Известно, что начиная с эмбрионального периода развития и до рождения ребенок получает в возрастающих дозах материнский серотонин [20, 21]. Из крови матери тромбоциты доставляют серотонин в межворсинчатое пространство, где он выделяется путем экзоцитоза и захватывается трофобластом, через синцитиотрофобласт поступает в ворсины хориона, далее в цитотрофобласт и капилляры плодовой части плаценты, причем транспортеры в синцитиотрофобласте контролируют количество передаваемого серотонина [22]. Серотонин — главный продукт метаболизма триптофана и в самой плаценте, в этом процессе участвуют ферменты триптофангидроксилаза 1 и 2 (ТНН1, ТНН2) [23, 24]. Многочисленные экспериментальные исследования показали, что плацента служит главным источником серотонина в период раннего развития переднего мозга плода [25]. В I и в начале II триместра беременности экзогенный серотонин из плаценты обуславливает

кортикальный нейрогенез, миграцию и запуск аксональных путей, модулируя нейрональное развитие мозга еще до начала продукции мозгового серотонина. Рецепторы, транспортеры и ферменты для его синтеза уже имеются до развития серотониновой иннервации в мозге [26]. Серотонинергические нейроны в мозге плода появляются первоначально в стволе, преимущественно в дорзальном и медиальном ядрах шва, а к 15-й неделе их проекции наблюдаются в коре и гиппокампе [27]. Начиная со II триместра беременности происходит сдвиг в сторону влияния эндогенного мозгового серотонина из дорзальных нейронов шва, но доставка плацентарного серотонина продолжается [26].

Согласно результатам наших исследований содержание серотонина у новорожденного в БТП и в самих тромбоцитах хотя и ниже в 2 раза, чем у матери, но при этом прямо зависит от уровня в ее крови. Быстрое увеличение (к 5-му дню жизни) содержания серотонина в тромбоцитах детей, родившихся ранее 39-й недели гестации, возможно, связано с активацией у них серотонинергической системы мозга в результате воздействия новых факторов окружающей среды. Известно, что мозговой серотонин в первые дни жизни свободно проходит через гематоэнцефалический барьер и является значимым источником

серотонина в периферической крови [28]. Повышение продукции мозгового серотонина обеспечивает в этот короткий период онтогенеза интенсивное развитие нейрональных структур и кортикальных сетей, особенно сенсомоторной коры, среднего мозга, таламуса и дорзальных ядер шва мозгового ствола, которые вовлечены в механизмы регуляции цикла бодрствование – сон [29]. Именно серотонин, благодаря разнообразию его синтезирующих клеток, высокому ветвлению их аксонов и огромному количеству различных видов рецепторов (не менее 15 типов и подтипов), играет важную роль и в регуляции бодрствования, и в запуске ортодоксальной фазы сна [30].

Наши исследования показали, что одновременно с возрастанием содержания серотонина у родившихся на 37-й неделе детей увеличивается продолжительность ортодоксальной фазы сна, во время которой происходит гомеостатическое регулирование и синхронизация межсистемных взаимодействий, что оптимизирует

адаптацию и дальнейшее развитие мозга ребенка [31]. Подобные изменения структуры сна отмечены и у плодов в последние 2–3 нед. внутриутробного развития, что, по мнению авторов, определяет оптимальную регуляцию сердечной деятельности и дыхания в процессе рождения и адаптации в новых условиях окружающей среды [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка содержания серотонина у здоровых доношенных новорожденных в сопоставлении с количественной и качественной характеристикой электрополиграфической картины сна позволила установить общую закономерность их изменений в раннем неонатальном периоде в зависимости от гестационного возраста, что указывает на возможность использования нормативных значений серотонина как биохимического маркера нарушений функционального развития мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Huang L., Yu X., Keim S. et al. Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project // *Int. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 43. No. 3. P. 783–792. doi: 10.1093/ije/dyu030
- Van Lieshout R.J., Voruganti L.P. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms // *J. Psychiatry Neurosci.* 2008. Vol. 33. No. 5. P. 395–404.
- Olfson M., Blanco C., Wang S., Laje G., Correll C.U. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians // *JAMA Psychiatry.* 2014. Vol. 71. No. 1. P. 81–90. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3074
- Jenkins T.A., Nguyen J.C., Polglaze K.E., Bertrand P.P. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the Gut-Brain Axis // *Nutrients.* 2016. Vol. 8. No. 1. P. 56. doi: 10.3390/nu8010056
- Edlow A.G. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring // *Prenat. Diagn.* 2017. Vol. 37. No. 1. P. 95–110. doi: 10.1002/pd.4932
- Kepser L.J., Homberg J.R. The neurodevelopmental effects of serotonin: a behavioural perspective // *Behav. Brain Res.* 2015. Vol. 277. P. 3–13. doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.022
- Uzbekov M.G., Murphy S., Rose S.P. Ontogenesis of serotonin 'receptors' in different regions of rat brain // *Brain Res.* 1979. Vol. 168. No. 1. P. 195–199. doi: 10.1016/0006-8993(79)90139-2
- Попова Н.К., Куликов А.В. Многообразие серотонинергических рецепторов как основа полифункциональности серотонина // *Успехи функциональной нейрохимии: сборник статей.* Санкт-Петербург, 2003. С. 56–73.
- Евсюкова И.И. Формирование циклической организации сна в раннем онтогенезе при различных условиях внутриутробного развития ребенка // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова.* 2013. Т. 99. № 2. С. 166–174.
- Oreland L., Hallman J. Blood platelets as a peripheral marker for the central serotonin system // *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift.* 1989. Vol. 43. Suppl. 20. P. 43–51. doi: 10.3109/08039488909100833
- Tu J.B., Wong C.Y. Serotonin metabolism in normal and abnormal infants during the perinatal period // *Biol. Neonate.* 1976. Vol. 29. No. 3–4. P. 187–193. doi: 10.1159/000240863
- Berman J.L., Justice P., Hsia D.Y. The metabolism of 5-hydroxytryptamin (serotonin) in the newborn // *J. Pediatr.* 1965. Vol. 67. No. 4. P. 603–608. doi: 10.1016/s0022-3476(65)80431-0
- Hazra M., Benson S., Sandler M. Blood 5-hydroxytryptamine levels in the newborn // *Arch. Dis. Child.* 1965. Vol. 40. No. 213. P. 513–515. doi: 10.1136/adc.40.213.513
- Anderson G.M., Czarkowski K., Ravski N., Epperson C.N. Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability, and effect of *in utero* exposure to selective serotonin reuptake inhibitors // *Pediatr. Res.* 2004. Vol. 56. No. 3. P. 418–422. doi: 10.1203/01.PDR.0000136278.23672.A0
- Flachaire E., Beney C., Berthier A. et al. Determination of reference values for serotonin concentration in platelets of healthy newborns, children, adults, and elderly subjects by HPLC with electrochemical detection // *Clin. Chem.* 1990. Vol. 36. No. 12. P. 2117–2120. doi: 10.1093/clinchem/36.12.2117
- Клименко Т.М., Кварацхелия Т.М., Водяницкая С.В. Изменения в легких и катехоламиновый статус при спинальной родовой травме у новорожденных // *Здоровье ребенка.* 2007. № 3(6). С. 41–43.
- Шейбак Л.Н., Каткова Е.В. Серотонин и его производные в сыворотке пуповинной крови недоношенных новорожденных детей // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2010. Т. 55. № 4. С. 27–30.
- De Villard R., Flachaire E., Laujin A. et al. Etude de la concentration en sérotonine plaquettaire chez les enfants de moins de 5 ans [Platelet serotonin concentration in children under 5 years of age] // *Pediatric.* 1991. Vol. 46. No. 12. P. 813–816.
- Mashige F., Matsushima Y., Kanazawa H. et al. Acidic catecholamine metabolites and 5-hydroxyindoleacetic acid in urine: the influence of diet // *Ann. Clin. Biochem.* 1996. Vol. 33. Pt. 1. P. 43–49. doi: 10.1177/000456329603300106

20. Field T., Diego M., Hernandez-Reif M. et al. Prenatal serotonin and neonatal outcome: brief report // *Infant. Behav. Dev.* 2008. Vol. 31. No. 2. P. 316–320. doi: 10.1016/j.infbeh.2007.12.009

21. Rosenfeld C.S. Placental serotonin signaling, pregnancy outcomes, and regulation of fetal brain development // *Biol. Reprod.* 2020. Vol. 102. No. 3. P. 532–538. doi: 10.1093/biolre/ioz204

22. Kliman H.J., Quaratella S.B., Setaro A.C. et al. Pathway of maternal serotonin to the human embryo and fetus // *Endocrinology.* 2018. Vol. 159. No. 4. P. 1609–1629. doi: 10.1210/en.2017-03025

23. Laurent L., Derooy K., St-Pierre J., Côté F., Sanderson J.T., Vaillancourt C. Human placenta expresses both peripheral and neuronal isoform of tryptophan hydroxylase // *Biochimie.* 2017. Vol. 140. No. 159–165. doi: 10.1016/j.biochi.2017.07.008

24. Ranzil S., Walker D.W., Borg A.J., Wallace E.M., Ebeling P.R., Murthi P. The relationship between the placental serotonin pathway and fetal growth restriction // *Biochimie.* 2019. Vol. 161. P. 80–87. doi: 10.1016/j.biochi.2018.12.016

25. Bonnin A., Goeden N., Chen K. et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain // *Nature.* 2011. Vol. 472. No. 7343. P. 347–350. doi: 10.1038/nature09972

26. Bonnin A., Levitt P. Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental pro-

gramming of the brain // *Neuroscience.* 2011. Vol. 197. P. 1–7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.10.005

27. Zhou F.C., Sari Y., Zhang J.K. Expression of serotonin transporter protein in developing rat brain // *Brain Res. Dev. Brain Res.* 2000. Vol. 119. No. 1. P. 33–45. doi: 10.1016/s0165-3806(99)00152-2

28. Nasyrova D.I., Sapronova A.Y., Balbashev A.V. et al. Development of central and peripheral serotonin-producing systems in rats in ontogenesis // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2009. Vol. 45. No. 1. P. 78–85. doi: 10.1134/S0022093009010074

29. Peirano P., Algarín C., Uauy R. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development // *J. Pediatr.* 2003. Vol. 143. No. 4. Suppl. P. S70–S79. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00404-9

30. Ковальзон В.М. Основы сомнологии. Физиология и нейрохимия цикла бодрствование – сон. Москва, 2011.

31. Евсюкова И.И., Федорова М.В. Особенности кардиоинтервалограммы во время сна у новорожденных детей // *Физиология человека.* 2005. Т. 31. № 1. С. 33–38.

32. Poblano A., Haro R., Arteaga C. Neurophysiologic measurement of continuity in the sleep of fetuses during the last week of pregnancy and in newborns // *Int. J. Biol. Sci.* 2007. Vol. 4. No. 1. P. 23–28. doi: 10.7150/ijbs.4.23

REFERENCES

- Huang L, Yu X, Keim S, et al. Maternal prepregnancy obesity and child neurodevelopment in the Collaborative Perinatal Project. *Int J Epidemiol.* 2014;43(3):783–792. doi: 10.1093/ije/dyu030
- 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.
- Olfson M, Blanco C, Wang S, Laje G, Correll CU. National trends in the mental health care of children, adolescents, and adults by office-based physicians. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(1):81–90. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.3074
- Jenkins TA, Nguyen JC, Polglaze KE, Bertrand PP. Influence of tryptophan and serotonin on mood and cognition with a possible role of the Gut-Brain Axis. *Nutrients.* 2016;8(1):56. doi: 10.3390/nu8010056
- Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat Diagn.* 2017;37(1):95–110. doi: 10.1002/pd.4932
- Kepser LJ, Homberg JR. The neurodevelopmental effects of serotonin: a behavioural perspective. *Behav Brain Res.* 2015;277:3–13. doi: 10.1016/j.bbr.2014.05.022
- Uzbekov MG, Murphy S, Rose SP. Ontogenesis of serotonin 'receptors' in different regions of rat brain. *Brain Res.* 1979;168(1):195–199. doi: 10.1016/0006-8993(79)90139-2
- Popova NK, Kulikov AV. Mnogoobrazie serotoninergicheskikh receptorov kak osnova polifunkcional'nosti serotoninina. *Uspehi funkcional'noj nejrohimii: sbornik statej.* Saint Petersburg; 2003. P. 56–73. (In Russ.)
- Evsyukova II. The cyclic organization of sleep in early ontogenesis in different conditions of intrauterine fetus development. *Russian Journal of Physiology.* 2013;9(2):166–174. (In Russ.)
- Oreland L, Hallman J. Blood platelets as a peripheral marker for the central serotonin system. *Nordisk Psykiatrisk Tidsskrift.* 1989;43(Suppl. 20):43–51. doi: 10.3109/08039488909100833
- Tu JB, Wong CY. Serotonin metabolism in normal and abnormal infants during the perinatal period. *Biol Neonate.* 1976;29(3–4):187–193. doi: 10.1159/000240863
- Berman JL, Justice P, Hsia DY. The metabolism of 5-hydroxytryptamin (serotonin) in the newborn. *J Pediatr.* 1965;67(4):603–608. doi: 10.1016/s0022-3476(65)80431-0
- Hazra M, Benson S, Sandler M. Blood 5-hydroxytryptamine levels in the newborn. *Arch Dis Child.* 1965;40(213):513–515. doi: 10.1136/adc.40.213.513
- Anderson GM, Czarkowski K, Ravski N, Epperson CN. Platelet serotonin in newborns and infants: ontogeny, heritability, and effect of in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pediatr Res.* 2004;56(3):418–422. doi: 10.1203/01.PDR.0000136278.23672.A0
- Flachaire E, Beney C, Berthier A, et al. Determination of reference values for serotonin concentration in platelets of healthy newborns, children, adults, and elderly subjects by HPLC with electrochemical detection. *Clin Chem.* 1990;36(12):2117–2120. doi: 10.1093/clinchem/36.12.2117
- Klimenko T, Kvaratsheliya T, Vodjanitskaya S. Changes in lungs and catecholamine status in the case of spinal intranatal trauma in newborns. *Zdorovie rebenka.* 2007;3(6):41–43. (In Russ.)
- Sheibak LN, Katkova EV. Serotonin and its derivatives in the umbilical cord blood serum of premature newborn infants. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2010;55(4):27–30. (In Russ.)
- De Villard R, Flachaire E, Laujin A, et al. Etude de la concentration en sérotonine plaquettaire chez les enfants de moins de 5 ans [Platelet serotonin concentration in children under 5 years of age]. *Pediatrie.* 1991;46(12):813–816.
- Mashige F, Matsushima Y, Kanazawa H, et al. Acidic catecholamine metabolites and 5-hydroxyindoleacetic acid in urine: the influence of diet. *Ann Clin Biochem.* 1996;33(Pt 1):43–49. doi: 10.1177/000456329603300106

20. Field T, Diego M, Hernandez-Reif M, et al. Prenatal serotonin and neonatal outcome: brief report. *Infant Behav Dev.* 2008;31(2):316–320. doi: 10.1016/j.infbeh.2007.12.009
21. Rosenfeld CS. Placental serotonin signaling, pregnancy outcomes, and regulation of fetal brain development. *Biol Reprod.* 2020;102(3):532–538. doi: 10.1093/biolre/ioz204
22. Kliman HJ, Quaratella SB, Setaro AC, et al. Pathway of maternal serotonin to the human embryo and fetus. *Endocrinology.* 2018;159(4):1609–1629. doi: 10.1210/en.2017-03025
23. Laurent L, Deroy K, St-Pierre J, Côté F, Sanderson JT, Vaillancourt C. Human placenta expresses both peripheral and neuronal isoform of tryptophan hydroxylase. *Biochimie.* 2017;140:159–165. doi: 10.1016/j.biochi.2017.07.008
24. Ranzil S, Walker DW, Borg AJ, Wallace EM, Ebeling PR, Murthi P. The relationship between the placental serotonin pathway and fetal growth restriction. *Biochimie.* 2019;161:80–87. doi: 10.1016/j.biochi.2018.12.016
25. Bonnin A, Goeden N, Chen K, et al. A transient placental source of serotonin for the fetal forebrain. *Nature.* 2011;472(7343):347–350. doi: 10.1038/nature09972
26. Bonnin A, Levitt P. Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. *Neuroscience.* 2011;197:1–7. doi: 10.1016/j.neuroscience.2011.10.005
27. Zhou FC, Sari Y, Zhang JK. Expression of serotonin transporter protein in developing rat brain. *Brain Res Dev Brain Res.* 2000;119(1):33–45. doi: 10.1016/s0165-3806(99)00152-2
28. Nasyrova DI, Saprionova AY, Balbashev AV, et al. Development of central and peripheral serotonin-producing systems in rats in ontogenesis. *J Evol Biochem Phys.* 2009;45(1):78–85. doi: 10.1134/S0022093009010074
29. Peirano P, Algarín C, Uauy R. Sleep-wake states and their regulatory mechanisms throughout early human development. *J Pediatr.* 2003;143(4 Suppl.):S70–S79. doi: 10.1067/s0022-3476(03)00404-9
30. Kovalson VM. Osnovi somnologii. Fiziologiya i neurochimiya zikla bodrstvovanie-son. Moscow; 2011. (In Russ.)
31. Evsyukova II, Kondrat'eva MV. Characteristics of the cardiointervalogram in newborns during sleep. *Human Physiology.* 2005;31(2):199–203. (In Russ.)
32. Poblano A, Haro R, Arteaga C. Neurophysiologic measurement of continuity in the sleep of fetuses during the last week of pregnancy and in newborns. *Int J Biol Sci.* 2007;4(1):23–28. doi: 10.7150/ijbs.4.23

ОБ АВТОРАХ

*Наталья Александровна Зверева;

адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,

Менделеевская линия, д. 3;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-1147>;

e-mail: tata-83@bk.ru

Юлия Павловна Милютинa, канд. биол. наук;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>;

eLibrary SPIN: 6449-5635; Scopus Author ID: 24824836300;

e-mail: milyutina1010@mail.ru

Инна Ивановна Евсюкова, д-р мед. наук, профессор;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>;

РИНЦ Author ID: 520074; e-mail: eevs@yandex.ru

AUTHORS INFO

*Natalia A. Zvereva, MD;

address: 3, Mendeleevskaya line,

Saint Petersburg, 199034, Russia;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1220-1147>;

e-mail: tata-83@bk.ru

Yulia P. Milyutina, PhD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1951-8312>;

eLibrary SPIN: 6449-5635; Scopus Author ID: 24824836300;

e-mail: milyutina1010@mail.ru

Inna I. Evsyukova, MD, PhD, DSci (Medicine), Professor;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4456-2198>;

RSCI Author ID: 520074; e-mail: eevs@yandex.ru