

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>

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

血清素与健康足月新生儿的周期性睡眠组织

© 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

研究现实性。围产期病理引起的神经精神疾病的发展表明需要研究新生儿脑损伤的生化标志,以便及时预防不良后果。血清素在个体发育的早期阶段提供了神经元结构和大脑皮质网络的密集发育。它们参与睡眠的周期性组织的形成,这是大脑形态功能发育的一个微妙标准。

本工作目的为研究健康足月新生儿的血清素含量,并将其与睡眠电描记术的定量和定性特征进行比较。

材料与研究方法。以检查84名健康的新生儿,根据胎龄将其分为三组:第一组-37周(20人),第二组-38周(24人),第三组-39-40周(40人)。用高效液相色谱-电化学检测法测定出生后第一天和第五天的脐带静脉富含血小板的血浆和由母婴静脉血制备的血小板悬浮液中的血清素含量。出生后7-12小时进行了睡眠电描记图的定量和定性分析。

研究成果。儿童脐带血中富含血小板的血浆中的血清素含量比母亲的静脉血中的血清素含量低2倍(0.379 ± 0.116 对 $0.756 \pm 0.200 \mu\text{M/L}$),但各项指标之间具有高度相关性($r = 0.8$, $p < 0.05$)。在胎龄为39-40周时,富含血小板的血浆和静脉血小板中的血清素水平显著高于37周出生时的血清素。在后者中,血小板的血清素含量在出生后继续增加(第一天为 $0.539 \pm 0.149 \text{ nM}/10^9 \text{ Tr}$,第五天为 $0.846 \pm 0.094 \text{ nM}/10^9 \text{ Tr}$; $p < 0.05$),而在妊娠39-40周时出生的婴儿的指标没有变化(分别为 0.797 ± 0.190 和 $0.749 \pm 0.142 \text{ nM}/10^9 \text{ Tr}$)。在胎儿宫内发育和出生后最初几天的第37周至39周之间,富含血小板的血浆和婴儿血小板中的血清素含量增加,与正相睡眠阶段的表示增加有关。

结论。健康新生婴儿新生儿早期血清素含量变化和睡眠的周期性组织的一般规律性表明,有可能使用获得的血清素标准值作为大脑功能发育的生化指标。

关键词: 婴儿, 血清素, 血小板, 睡眠电描记图。

引用本文:

Zvereva NA, Milyutina YuP, Evsyukova II. 血清素与健康足月新生儿的周期性睡眠组织. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2021;70(1):69-76. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD64125>

收稿日期: 2020年12月4日

审稿日期: 2021年2月2日

出版时间: 2021年2月22日

与在早期本体发育中接触不良因素有关的神经和精神疾病的发展表明,需要研究新生儿脑功能发育受损的生化标志物,以便开发出早期诊断和预防长期后果的方法[1-3]实验和临床研究已确定大脑的血清素能系统功能障碍在自闭症,精神分裂症和攻击行为等病理中的作用[4-6]。血清素参与神经元的分化和迁移过程,神经元间连接的形成,神经内分泌功能的形成,运动,饮食,情绪性行为,记忆过程,学习[7]。在围产期大脑发育的早期阶段,血清素受体在视觉皮层和运动皮层的表达是成人的1.5~2倍;其多态性是血清素多功能的基础[8]。血清素在早期个体发育中在睡眠的周期性组织形成中的作用是已知的,其电子照相图谱的定量和定性特征是儿童围生期脑损伤严重程度的微妙指标和通用标准[9]。因此,对新生儿的大脑血清素激活系统和睡眠的周期性组织进行综合评估,就有可能确定围产期病理引起的异常的存在和程度。最容易获得并足以在大脑水平上检测相应的转变的是人的外周血血小板的血清素系统模型[10]。文献中关于新生儿血清素含量的个别信息是矛盾的,因为作者使用各种方法进行测定,通常未考虑胎龄,临床状况和出生后经过的时间[11-15]。

本工作目的为研究健康足月新生儿的血清素含量,并将其与睡眠电描记术的定量和定性特征进行比较。

材料与方 法

检查了84名健康母亲的健康足月新生儿,这些母亲妊娠过程中未出现并发症,并且根据胎盘的组织学检查结果,未发现任何病理。通过计划剖宫产术出生了47名儿童,其适应症为子宫上疤痕的不健全或高度近视,其余的是通过自然产道出生的。

儿童的平均体重为 3375.00 ± 49.67 克,身高 -50.84 ± 0.23 厘米,阿普伽新生儿评分8-9分。最大的体重损耗为 $5.91 \pm 0.21\%$,体重在生命的第7-10天恢复了。根据胎龄将其分为三组:第一组-37周(20人),第二组-38周(24人),第三组-39-40周(40人)。三组之间儿童的形态测量指标无显著差异。

出生后7至12个小时的心电图检查包括同步进行脑电图(EEG)(双极额颞,顶叶和后脑以及顶间导联),第二标准导联的心电图,

眼电图,儿童呼吸和运动活动的评估。记录时间为1.5-2小时。俄罗斯公司Mitsar的脑电图仪用于记录脑电图。根据公认的方法对睡眠电描记图进行了定量和定性分析,其中标出了正相睡眠-非快速动眼睡眠(NREM),异相睡眠-快速动眼期(REM)和未分化状态。睡眠周期为从第一正相阶段的开始到第二正向阶段的开始的时间。在脑电图,植物性参数和睡眠行为之间不存在相关性的情况下,区分未分化的激活和未分化的低激活睡眠。未分化的活化睡眠的特征是在脑电图上出现单调的多态性慢波高振幅活动,并伴有高水平的全身动作活动,呼吸不规则,心律不稳定,眼球动作快速。未分化的低激活睡眠的特征是在脑电图中单调,多态性,主要表现为低振幅活动,几乎完全没有动作活动和快速的眼球动作,稳定的呼吸,单调的心律。

孩子出生后,在脐静脉血高浓度血小板血浆(PRP)中测定血清素的含量(64个样品)以及从静脉血制备的血小板悬浮液(在生命的第一天采血,72个样品),并在第五天重复从19名而用采血。在剖腹产前妊娠39-40周的9位母亲中测定了PRP中的血清素以及静脉血小板悬浮液水平。

通过离心分离从血液中制备PRP,并在其中计数血小板的数目。然后,从PRP获得血小板悬浮液。用血小板悬浮液中血清素的含量除以血小板数量来判断血小板的含量。

通过具有电化学检测的高效液相色谱法(HPLC)测定血清素含量。色谱分析在Reprosil 80 ODS-2色谱柱(100×4 mm, 3 μm, Dr.Maisch GmbH, 德国)上进行,检测在5100A Coulochem II型分析仪(美国ESA)上进行,电位为+0.65伏特。

使用Statistica 6程序(StartSoftInk, USA)进行统计分析。描述性统计方法包括算术平均值(M),均方差(σ)和平均值的平均误差(m)。使用曼-惠特尼U检验确定参数平均值之间差异的准确性。解消统计假设的可靠性的临界级设为 ≤ 0.05 。

结果与讨论

研究表明,在健康的足月婴儿出生后的第一天,睡眠阶段就有明显区别。正相阶段通常在异相阶段之后开始。在此期间,在脑电图上,几组广泛性高振幅振荡与脑电描记曲线相对扁平的部分交替。慢波占总波数的20.2%,以每秒4-6的频率和高达 $40 \mu V$

的振幅的振荡为主。运动活动降低, 仅占相持续时间的7.3%。该阶段每两分钟记录一次广义反应, 平均持续 9.6 ± 1.9 s, 没有局部运动。从正相睡眠到异相睡眠阶段的转变很快: 在20-30秒内, 在脑电图上慢波的振幅减小, 呼吸的规律性受到干扰, 儿童的动作剧烈, 有时会短期苏醒, 然后出现异相睡眠的清晰脑电图, 显示出睡眠的自相矛盾阶段, 不规则的呼吸, 心脏节律和眼球活动。运动活动的总时间为相持续时间的33.6%, 所有运动时间的81.7%被广义反应占据, 平均持续时间为 29.5 ± 4.3 秒。头部, 手臂, 腿部和模仿动作的局部运动是睡眠异相阶段的典型现象, 其记录的时间通常与广义的相同, 但持续时间

为 3.8 ± 0.3 秒。随着胎龄的增加, 正相睡眠阶段有所增加(表1)。

新生儿PRP中的血清素含量与出生方式无关, 这是将每一组数据合并的依据(表2)。从该表可以看出, 在39-40周龄出生婴儿的血清素含量明显高于在37周龄出生的婴儿。第三组儿童的9名母亲的静脉血PRP中的血清素水平为 $0.756 \pm 0.200 \mu\text{M/L}$, 而孩子出生之后脐带血中PRP的血清素水平降低了2倍 $-0.379 \pm 0.116 \mu\text{M/L}$, 但同时指标之间存在高度相关性($r = 0.8$; $p < 0.05$)。

在胎龄为39周的自然出生者中观察到血小板中血清素的最高值(表3)。与37和38周时相比, 就到产前发育这时期, 明显增加血小板

表1 不同胎龄儿童的睡眠阶段和周期的持续时间

组类型	睡眠阶段, 秒		睡眠周期, 秒
	正相	异相	
第一组 ($n = 6$)	17.00 ± 0.78	25.25 ± 0.76	40.50 ± 1.44
第二组 ($n = 12$)	20.80 ± 0.96	31.40 ± 5.33	52.0 ± 5.47
第三组 ($n = 19$)	21.26 ± 0.68	29.4 ± 4.06	51.9 ± 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

注: 第一组和第二组之间的指标差异的确实性- p_1 , 第一组和第三组- p_2 , 第二组和第三组- p_3 。

表2 剖宫产(A)和自然(B)出生的不同胎龄新生儿的富含血小板血浆中血清素的含量, $\mu\text{mol/L}$

分组	组类型			第三组 $p_1 p_2 p_3$
	第一组 ($n = 18$)	第二组 ($n = 19$)	第三组 ($n = 27$)	
A ($n = 41$)	0.253 ± 0.044 $n = 15$	0.431 ± 0.080 $n = 15$	0.561 ± 0.139 $(n = 11)$	>0.05 <0.05 >0.05
B ($n = 23$)	0.399 ± 0.204 $(n = 3)$	0.476 ± 0.084 $(n = 4)$	0.484 ± 0.089 $(n = 16)$	>0.05 >0.05 >0.05
p	>0.5	>0.5	>0.5	
A + B $(n = 64)$	0.277 ± 0.048 $n = 18$	0.440 ± 0.065 $(n = 19)$	0.516 ± 0.076 $(n = 27)$	>0.05 <0.05 >0.05

注: 差异的确实性: p -子组A和B之间; p_1 -在第一和第二组之间; p_2 -第一和第三; p_3 -第二和第三。

表3 剖宫产(A)和自然(B)出生的不同胎龄新生儿静脉血小板中血清素的含量, $\text{nmol}/10^9 \text{ Tr}$

分组	组类型			差异的确实性 $p_1 p_2 p_3$
	第一组 ($n = 14$)	第二组 ($n = 20$)	第三组 ($n = 38$)	
A ($n = 40$)	0.481 ± 0.163 $(n = 11)$	0.417 ± 0.097 $(n = 15)$	0.668 ± 0.140 $(n = 14)$	>0.05 <0.05 >0.05
B ($n = 32$)	0.402 ± 0.059 $(n = 3)$	0.519 ± 0.107 $(n = 5)$	0.886 ± 0.082 $(n = 24)$	>0.05 >0.05 >0.05
p	0.5	0.5	0.01	
A + B $(n = 72)$	0.464 ± 0.127 $(n = 14)$	0.483 ± 0.076 $(n = 20)$	0.806 ± 0.074 $(n = 38)$	>0.05 = 0.01 = 0.01

注: 第一组和第二组之间的指标差异的确实性- p_1 , 第一组和第三组- p_2 , 第二组和第三组- p_3 。

板水平。第三组母亲及其儿童出生后第一天的血小板中血清素含量分别为 1.849 ± 0.334 和 0.718 ± 0.198 nM/ 10^9 Tr ($p < 0.01$), 但无相关性 ($r = 0.5$; $p > 0.05$)。

在胎龄为37-38周的儿童中, 出生后血小板中血清素的含量持续增加(第一天 -0.539 ± 0.149 nM/ 10^9 Tr, 第五天 -0.846 ± 0.094 nM/ 10^9 Tr); $p < 0.05$), 而在39-40周出生者的指数未显着变化(分别为 0.797 ± 0.190 和 0.749 ± 0.142 nM/ 10^9 Tr)。

因此, 在第37周到第39周期间, 儿童的PRP和血小板中的血清素含量在子宫内发育过程中以及出生后第一天出生后均显着增加, 这与睡眠周期正相阶段的变化相吻合。在比较早产儿和足月儿中血清素含量时, 观察到了类似的情况[16, 17]。一些研究人员指出, 由于参与其合成的酶[13]的成熟以及肠道肠嗜铬细胞的产生增加[19], 儿童在生命的最初几周, 几个月和几年[15, 18]中血清素水平较高。

众所周知, 从胚胎发育到出生, 婴儿接受母体血清素的剂量增加[20, 21]。母亲血液中的血小板将血清素输送至绒毛间隙, 由胞吐作用分泌, 并由滋养层捕获。然后, 它通过合胞体滋养层进入绒毛膜绒毛, 然后进入胎盘胎儿部分的细胞滋养层和毛细血管。此外, 合胞体滋养层中的转运蛋白控制着血清素的传输量[22]。血清素是胎盘本身色氨酸代谢的主要产物; 该过程涉及色氨酸羟化酶1和2 (TPH1, TPH2) 酶[23, 24]。大量实验研究表明, 胎盘是胎儿前脑早期发育过程中血清素的主要来源[25]。在妊娠前三个月和妊娠中期开始时, 胎盘中的外源性血清素会引起皮质神经发生, 轴突途径的迁移和的启动, 甚至在开始生产脑部血清素之前就调制大脑的神经元发育。在大脑血清素神经支配发育之前, 其合成的受体、转运体和酶已经存在[26]。胎儿脑

中的血清素能神经元最初出现在躯干, 主要出现在背侧和内侧的中缝核。到15周时, 在皮层和海马体中可观察到其投射[27]。从妊娠中期开始, 缝合背神经元开始向内源性脑血清素的影响转移, 但胎盘血清素的递送仍在继续[26]。

根据我们的研究结果, 新生儿PRP和血小板本身中的血清素含量虽然比母亲低2倍, 但直接取决于其在母体血液中的水平。在妊娠第39周之前出生的儿童的血小板中血清素含量的快速增加(到生命的第5天)可能是由于其大脑血清素能系统因接触新的环境因素而被激活。众所周知, 生命初期的大脑血清素可以自由穿过血脑屏障, 并且是外周血中血清素的重要来源[28]。在这一短期个体发育, 脑血清素生成的增加, 保证了神经元结构和皮层网络的集约化发展, 尤其是脑中缝核的感觉运动皮层, 中脑, 丘脑和背核 - 它们参与了调节清醒-睡眠周期的机制[29]。血清素由于其合成细胞的多样性, 其轴突的高度分枝, 以及大量的不同受体类型(至少有15种类型和亚型), 在调节清醒和启动睡眠的正相阶段中都起着重要作用[30]。

我们的研究表明, 在37周龄出生的儿童中血清素含量增加的同时, 正相睡眠的持续时间也会增加, 在此期间, 体内稳态调节和系统间相互作用的同步发生, 从而优化了儿童大脑的适应性和进一步发育[31]。在胎儿宫内发育的最后2-3周也观察到类似的睡眠结构变化, 作者认为, 睡眠结构决定了胎儿出生时心脏活动和呼吸的最佳调节以及对新环境条件的适应[32]。

结论

通过对健康足月新生儿的血清素含量的估计与电图睡眠模式的定量和定性特征的比较, 可以确定其在新生儿早期时变化的一般规律性取决于胎龄, 这表明了将血清素标准值可作为脑功能发育障碍的生化标志。

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

6. 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

7. 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

8. Попова Н.К., Куликов А.В. Многообразие серотонинергических рецепторов как основа полифункциональности серотонина // Успехи функциональной нейробиологии: сборник статей. Санкт-Петербург, 2003. С. 56–73.

9. 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.

10. 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

11. 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

12. 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

13. 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

14. 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

15. 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

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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., Deroy 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 programming 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., Saponova 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

1. 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

2. 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.

3. 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

4. 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

5. Edlow AG. Maternal obesity and neurodevelopmental and psychiatric disorders in offspring. *Prenat Diagn.* 2017;37(1):95–110. doi: 10.1002/pd.4932

6. 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

7. 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
8. 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.)
9. 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.)
10. 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
11. 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 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
16. 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.)
17. Sheibak LN, Katkova EV. Serotonin and its derivatives in the umbilical cord blood serum of premature newborn infants. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii.* 2010;55(4):27–30. (In Russ.)
18. 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.
19. 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, Sapronova AY, Balbashev AV, et al. Development of central and peripheral serotonin-producing systems in rats in ontogenesis. *J Eval 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: 10.1016/s0022-3476(03)00404-9
30. Kovalson VM. Osnovi somnologii. Fiziologiya i neurokhimiya 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