

BƏTNDAXİLİ İNKİŞAF LƏNGİMƏSİ İLƏ DOĞULAN UŞAQLARDA MƏRKƏZİ SİNİR SİSTEMİNİN ZƏDƏLƏNMƏSİNİN PATOFİZİYOLOJİ MEXANİZMLƏRİ

Qəhrəmanlı Şəbnəm Qəhrəman qızı

Elmi-Tədqiqat Mamalıq və Ginekologiya İnstitutu, Bakı, Azərbaycan

Açar sözlər: *bətn daxili inkişaf ləngiməsi, mərkəzi sinir sistemi, patofizioloji mexanizmlər*

Bətn daxili inkişafın ləngiməsi (BDİL) ilə doğulan uşaqların mərkəzi sinir sisteminin (MSS) zədələnmə mexanizmləri kifayət qədər mürəkkəb olmasına baxmayaraq tam öyrənilməyib. Bəzi alimlərin fikrinə görə, bu prosesin əsasında MSS-nin hipoksik-işemik zədələnməsi durur. Lakin, beynin müxtəlif bölgələri arasında qan dövranının seçici paylanması onu global işemizasiyadan qoruyur. Buna baxmayaraq cift çatışmazlığı ilə əlaqəli inkişaf ləngiməsi olan dölün nisbi hipoksiya şəraitində olması serebral perfuziyanı və beynə oksigenin çatdırılmasını pozur. Bu cür hemodinamik pozuntular hüceyrənin zədələnməsinə səbəb olan bir sıra ardıcıl biokimyəvi proseslərə yol açır [1]. Heyvanlar üzərində aparılan tədqiqatlar bu proseslərin ana bətnində hamiləlik boyu baş verməsini göstərsə də, son tədqiqatlar zədələyici mexanizmlərin neonatal/yeniyetmə dövründə təsirinin davam etməsinə dəlalət edir [2].

BDİL olan döllərdə MSS-nin əsas "ağressiya nöqtələrinə" beyində struktur dəyişikliklər, koqnitiv funksiyalara cavabdeh olan şöbələrdə girifikasiyanın pozulması, boz maddənin incəlməsi, serebral perfuziyanın regional dəyişiklikləri hesabına beynin qorunma mexanizmi, neyro-iltihab, oksidləşdirici stress və apoptoz aiddir [3-6].

Dölün bətn daxili inkişaf ləngiməsi zamanı MSS-də baş verən struktur-morfoloji dəyişikliklər. Cift çatışmazlığı, hestasiya yaşı, dölün inkişaf ləngiməsinin başlanğıc dövrü və onun ağırlıq dərəcəsi MSS-də baş verən struktur və funksional dəyişiklikləri modulyasiya edən əsas amillərdir. Beyində baş verən ilk struktur dəyişikliklər barəsində məlumat dölün inkişaf mərhələsində aparılan maqnit-rezonans tomoqrafiya (MRT) vasitəsi ilə əldə olunur. İnkişaf ləngiməsi olan döldə MRT beyin həcmnin azalmasını, kortikal bükülmənin (cortical folding) və beyin morfologiyasının dəyişməsinə əks etdirir.

Arthurs və digərləri ağır dərəcəli inkişaf ləngiməsi olan döllərdə BDİL olmayanlara nisbətən beynin bəzi hissələrində diffuziya vurğulu görüntülərdə daha aşağı dəyərlər göstərmişlər ki, buda anormal

yetkinlik profilinə uyğun gəlir. Doğuşdan sonra da MRT müayinəsi BDİL olan körpələrdə əsasən kortikal boz maddənin həcmnin kiçilməsi hesabına azalmış kəllədaxili həcm müəyyən edir. Xüsusilə, boz maddə həcmində kiçilmə neyron hüceyrələrinin sayının azalması, sinapsların formalaşmasında dəyişikliklər və/və ya hüceyrə miqrasiyasının pozulması ilə əlaqələndirilir və nəticə etibarilə girifikasiyanın sadələşməsinə səbəb olur [7].

BDİL olan insan beyin görüntülərinə analogi olaraq BDİL-nin heyvan modellərində motor və vizual korteksin, hipokampın, bazal qanqliya və beyinciğin həcmnin azalması boz maddənin morfoloji dəyişikliklərinə səbəb olmuşdur [8,9]. Həcm itkisi, qismən, hipokamp da daxil olmaqla, bir sıra beyin bölgələrində neyron itkisi ilə izah olunur [10], və hipokampın sağ qalan neyronlarının dendritlərinin morfologiyasında seçici dəyişikliklər baş verir. Bundan əlavə, inkişafdan qalmış körpələrdə BDİL olmayanlara nisbətən ağ maddənin miyelinizasiyasında, bazal qanqliyaların inkişaf profilində də dəyişikliklər müşahidə olunur. Diffuzion MRT vasitəsi ilə inkişaf ləngiməsi olan döllərin beyində ümumi neyron şəbəkəsinin mürəkkəbliyi və neyronal əlaqələrin azalması, həm global, həm də lokal aksonal zəncirlərin zəif inkişafı təyin edilmişdir. BDİL ilə vaxtından əvvəl doğulan uşaqlarda, vaxtından əvvəl doğulan lakin inkişaf ləngiməsi olmayanlara nisbətən geniş diapozonlu kortiko-bazal qanqlionar (talamokortikal) əlaqələrdə azalma müşahidə olunur [11]. Bu isə BDİL-nin sinir ötürücülüyyəinə mənfi təsirini əks etdirir. Ötürücülüyyənin və beyindaxili əlaqələrin bu cür pozulmaları, BDİL ilə doğulan uşaqlarda məktəb yaşlarında müşahidə olunan neyrodavranış pozuntuları, o cümlədən hiperaktivlik və zəif idrak qabiliyyəti ilə əlaqələndirilir.

Ümumilikdə, inkişaf ləngiməsi olan döl beyində neyronal və oliqodendroqliar proseslərinin tənzimlənməsində baş verən disbalans proliferasiya, differensiasiya və apoptoz kimi vacib inkişaf proseslərinə mənfi təsir göstərir [12].

Bətdaxili inkişafın ləngiməsi zamanı MSS-də baş verən hemodinamik dəyişikliklər. Beyin orqanizmin ən ali integrativ mərkəzidir və qeyri-qənaətbəxş şəraitdə onun funksiyalarının saxlanması dölnün normal fəaliyyətinin təmin edilməsində mühüm rol oynayır. Buna bağlı olaraq bətdaxili hipoksiya şəraitində döln orqanizmində qan dövranının yenidən qurulması (məkrəzləşməsi) baş verir ki, bu da həyati vacib orqanların, o cümlədən baş beyinin qanla təchizatının güclənməsini təmin edir ("brain sparing"). "Brain sparing" fenomeni beyni normal inkişaf və funksional fəaliyyəti üçün zəruri qida maddələri və oksigen ilə təmin edən bir mexanizmdir. Oksigen və qida maddələrinin çatışmazlığı şəraitində beyin üçün kifayət qədər substratın daxil olması onun zədələnməsinə səbəb ola bilər. Bu kimi hallarda orqanizm kompensator olaraq serebral qan dövranını tənzimləyir — beyin damarlarının genişlənməsi (vazodilatasiya) hesabına qan axını artır. Nəticədə, beynin həyati vacib maddələrlə – oksigen və enerji mənbələri ilə təminatı güclənir ki, bu da onun struktur və funksional tamlığının qorunmasına xidmət edir [13].

Hal hazırda "brain sparing" fenomeninin müəyyən edilməsi orta beyin arteriyasında (OBA) pulsasiya indeksinin (Pİ) təyini əsasında aparılır. Halbuki son illərin tədqiqatları göstərir ki, inkişaf ləngiməsi olan döllərdə "brain sparing" effekti ön beyin arteriyasında (ÖBA) daha erkən baş verir. Döllərin əksər hissəsində OBA Pİ 5 persentildən aşağı olduğu halda OBA Pİ normal hədudlarda olmuşdur [14]. ÖBA-da ilkin vazodilatasiya əsasən hərəkəti və koqnitiv funksiyalara (o cümlədən nitq və yaddaş) cavabdeh olan alın və temporal payların qan dövranını qoruyur. Lakin davamlı və dərinləşən hipoksiya alın payında qan dövranının zəifləməsinə, OBA isə pulsasiya indeksinin azalmasına və bununlada bazal qanqliyalar, daxili kapsula və nuclei caudatum istiqamətində qan dövranının güclənməsinə səbəb olur. Nəfəsalma, ürək yığılmaları, arterial təzyiq kimi həyati vacib funksiyaların beyin sapı tərəfindən tənzimlənməsini və onun daxili kapsulasının ağ maddəsindən keçən yollar vasitəsi ilə bazal qanqliyalar ilə birbaşa olan əlaqəsini nəzərə alsaq, aydın olur ki, bu cür qan təchizatı dölnün sağ qalmasını təmin edən bir mexanizmdir. İsbat olunub ki, BDİL-nin həm erkən, həm də gec formalarında bu cür dəyişikliklər, qeyri-qənaətbəxş perinatal nəticələrə səbəb ola bilər. Proqressivləşən hipoksiya şəraitində serebral hemodinamik reaksiyanın 2 komponenti ayırd edilir: beynin müdafiəsinə yönəlmiş olan baş beynin qan dövranının

güclənməsi ("brain sparing") və çoxalmış qan həcmi ilə onun zədələnməsinin baş verməsi (dekompensasiya mərhələsi) [15]. Bununla yanaşı bu döllərin baş beyinin damarlarında vazoreaktivliyin itməsi onların maksimal dilyatasiyaya uğramasına və sonradan oksigenin konsentrasiyasının dəyişməsinə cavab reaksiyası verməməsinə gətirib çıxarır. Həmilə qadının hiperoksigenasiyası fonunda inkişaf ləngiməsi olan döllərdə standart dopplerometriya müayinəsində qan dövranında müqavimətin artmaması serebrovaskulyar reqlyasiyanın pozulma hipotezasını təsdiqləyir [16].

Beləliklə, kompensator adaptiv mexanizmlərin tədricən tükənməsi fonunda hemodinamik mərkəzləşmə inkişaf edən fetal beyni hipoksik zədələnmədən tam şəkildə mühafizə edə bilmir, bu isə mərkəzi sinir sisteminin yetkinliyini pozaraq müxtəlif dərəcəli neyroinkşaf pozuntularının formalaşmasına zəmin yarada bilər.

Bətdaxili inkişafın ləngiməsi zamanı baş beyində neyroiltihab. BDİL zamanı baş beyinin zədələnməsinə səbəb olan vacib mexanizmlərdən biri – neyroiltihabdır. Neyroiltihab bir sıra prosesləri əhatə edərək aktivləşmiş mikroqliyanın çoxalması, proiltihabi sitokinlərin (İL-1 β , TNF- α) miqdarının artması, əksiltihabi sitokinlərin azalması və astroqliozla səciyyələnir [17]. Proiltihabi sitokinlərin daimi aktivləşməsi və toplanması baş beyinin zədələnmədən sonra bərpaşını, oliqodendroqliositlərin yetişməsinə əngəlləyir, neyronların regenerasiyasını məhətdləşdirir, sinapsların əmələ gəlməsini ləngidir [18]. BDİL-nin heyvani modellərində astroqlioz və mikroqliyanın aktivləşməsi mielinizasiyanın ləngiməsi və ağ maddənin zədələnməsi ilə sıx əlaqələndirilir [19]. BDİL olan yenidoğulanların baş beyində yerli iltihabi prosesin olması barədə məlumat mövcud olsada, sistemli iltihabın dolayı olaraq baş beynin zədələnməsində rolu maraqlı doğurur. McElrath və həmmüəliflər öz tədqiqatlarında BDİL olan körpələrdə qanda proiltihabi sitokinlərin yüksək konsentrasiyasının sinir sisteminin anomal inkişafı və daha ağır nevroloji nəticələrlə əlaqəsini nümayiş etdirmişlər. Beləki, normal şəraitdə hematoensefalitik bəyər (HEB) beyni zərərli sistemli toksinlərdən qoruyur. BDİL olan yenidoğulanlarda HEB-in keçiriciliyinin pozulması baş beynin sistemli iltihabi mediatorları ilə infiltrasiyasına və neyroiltib reaksiyanın daha da dərinləşməsinə səbəb olur [20]. Analoji olaraq HEB-in zədələnməsi beyindən iltihabi hüceyrələrin qana keçməsinə və sistemli reaksiyaların güclənməsinə gətirib çıxarır. Tam aydın deyil neyroiltihab BDİL

olan uşaqlarda baş beyinin zədələnməsinin bir başa səbəbidir və ya bu proses ikincili olaraq hüceyrələrin zədələnməsi nəticəsində inkişaf edir. BDİL olan yenidoğulanlarda beyin zədəsini minimuma endirmək üçün həm pro-, həm də əksiltihabi sitokin reaksiyalarının tədqiqi vacibdir. Bu istiqamətdə əsas diqqət proiltihabi sitokinlərin mənfi təsirlərinə yönəlsə də, məs, əksiltihabi sitokinlərin aktivləşməsinə təsir etməklə beyinin müdafiəsini təmin etmək olar [21].

Beynin normal inkişafı və fəaliyyəti üçün onun yüksək enerji tələbatını təmin edən adekvat damar şəbəkəsinə və hüceyrələr arasındakı yüksək inteqrasiya olunmuş kommunikasiya sisteminə malik olması vacibdir. Neyrovaskulyar vahid (NVV) astrositlər və perisitlərlə sıx əlaqədə olan və bazal lamina membranı ilə əhatə olunmuş endotelial hüceyrələrdən ibarətdir. BDİL olan qoyun dölündə və yenidoğulan quzularda beyin damarlarının inkişafında dəyişikliklər müşahidə olunur: xroniki hipoksemiya nisbətən gec başladığında kapillyar damarların ölçüsündə artım baş versə də, beyin qabığındakı damarların sayı dəyişmir. Bununla yanaşı, BDİL olan quzularda beyin ağ maddəsində damar sıxlığının azalması, həmçinin endotelial hüceyrələrin proliferasiyasının ləngiməsi müşahidə olunur. Nevropatoloji vəziyyətlərdə iltihab HEB rolunu yerinə yetirən və MSS-nin çoxhüceyrəli bir bölməsi olan NVV-in disfunksiyasının əsas mediatorudur. NVV beyni uzun müddətli patoloji təsirə malik olan toksik maddələrdən qoruyur. BDİL-nin heyvan modellərində aparılan son tədqiqatlar onların beyinə NVV-in pozulması ilə müştərək olan iltihab reaksiya və immun hüceyrə infiltrasiyasının təsirini nümayiş etdirmişlər. BDİL olan yenidoğulanlarda astrositlərin terminal artımları və qan damarları arasında qarşılıqlı əlaqənin itməsi endotelial hüceyrələrin sayında azalma ilə müşayiət olunur. Perivaskulyar boşluqda aktivləşmiş mikroqliya ilə yanaşı, plazma zülalının sızması, NVV-in struktur çatışmazlığından xəbər verir. İltihab əleyhinə preparatlarla (ibuprofen, melatonin) müalicə iltihabi prosesləri azaltmaqla yanaşı, glial-damar əlaqəsinin və NVV-in bərpasına səbəb olmuşdur ki, buda həmin preparatların təsirindən sağlam beyin mikromühitinin yaranmasına dəlalət edir. NVV-in zədələnməsi erkən neyroiltihabi reaksiyaları şiddətləndirərək biləcəyindən həm NVV-in, həm də iltihab yollarının erkən hədəflənməsi, BDİL olan yenidoğulanlarda terapevtik yanaşma kimi qəbul oluna bilər [22, 23].

Bətdaxili inkişafın ləngiməsi zamanı baş beyində oksidləşdirici stress və apoptoz. Son onillikdə tədqiqatçıların söyləri BDİL zamanı beyində baş

verən struktur və funksional pozuntuların molekulyar mexanizmlərinin tədqiqinə yönəlmişdir. Müəyyən edilmişdir ki, hipoksiya-işemiya şəraitində ilkin mərhələ hüceyrə zədələnməsi və enerji ehtiyatlarının tükənməsi ilə səciyyələnir. Oksidativ stressin güclənməsi, proiltihabi sitokinlərin yüksək səviyyədə sintezi ilə səciyyələnən birinci mərhələ apoptozla xarakterizə olunan ikinci mərhələ ilə müşayiət olunur. Bu proseslər, öz növbəsində, astrositlərin yetişməsinin ləngiməsinin, mikroqliyanın aktivləşməsinin, ağ maddənin zədələnməsinin və HEB-in tamlığının pozulmasının əsasını təşkil edir [24].

Oksidləşdirici fosforlaşma prosesi nəticəsində mitoxondrilərdə reaktiv oksigen və azot oksid radikalları formalaşır ki, bu proses müxtəlif antioksidantlar (superoksid dismutaza, qlutatyon peroksidaza, katalaza, E vitamini və s.) vasitəsi ilə tənzimlənir [25]. Hipoksiya, iltihab, işemiya şəraitində antioksidantların yetərsiz sintezi fonunda sərbəst radikalların, xüsusilə superoksid anionlarının, hidroperoksidlərin və hidroksil radikallarının həddindən artıq yaranması mitoxondrilərə güclü toksik təsir göstərir, onların disfunksiyasına səbəb olur ki, bu da öz növbəsində daha güclü oksidativ stressin yaranmasına və hüceyrə ölümünə gətirib çıxarır.

Medline, Embase mənbələrinin məlumatlarına (1996-2024-cü illər) əsaslanan sistematik icmal və metaanaliz göbək ciyəsi qanında oksidativ stress biomarkerləri və BDİL arasındakı əlaqənin təhlilini aparmışdır. Oksidativ statusu müəyyən edən 39 müxtəlif biomarkerdən BDİL ilə ən tutarlı assosiasiya total oksidant/antioksidant statusu, katalaza (CAT), qlutatyon (GSH), işemik albumin (IMA) və nüvəli eritrositlər (NRBC) ilə müşahidə olunmuşdur. Reaktiv oksigen və reaktiv azot növləri (ROS/RNS), onların yaranmasında iştirak edən amillər, antioksidant fermentlər, qeyri fermentativ antioksidantlar və oksidativ stressin məhsulları ilə BDİL arasında dəqiq bir əlaqə müəyyən edilməmişdir: bəzi tədqiqatlarda müsbət assosiasiyalar müşahidə edildiyi halda, digər tədqiqatlarda mənfi və ya heç bir əlaqə qeydə alınmamışdır [26].

Uşaq beyni qlial hüceyrələrin differensiasiya və proliferasiyası, mielinizasiya, eləcə də aktiv vaskulogenez, akson və dendritlərin intensiv inkişafı ilə xarakterizə olunan kritik dövrdə oksidativ stressə qarşı yüksək həssaslıq nümayiş etdirir. Bu dövrdə oksigenə olan yüksək tələbat, hüceyrədaxili sərbəst dəmirin miqdarının artması və neyron membranlarında çoxsaylı doymamış yağ turşularının mövcudluğu fo-

nunda enzimatik antioksidant sistemlərinin yetərsizliyi oksidativ zədələnmə riskini daha da artırır [27, 28]. Yenidoğulanın beyninin yağ turşuları və dəmir baxımından zəngin olması həmdə reaktiv oksigen növlərinin (RON) yaranmasında aparıcı rol oynayır. RON-nin yaranması mitoxondrilərdə əhəmiyyətli dəyişikliklərə səbəb olur — bu, işemik aclıq, funksional pozulmalar və gecikmiş neyron ölümü ilə nəticələnir [29]. Azot oksid sintazı (NOS) vasitəsilə beyinə qan axınının kompensator şəkildə artması MSS-nin reperfüzion zədələnməsinə səbəb olur. Nəticədə beyində dərin morfoloji və metabolik dəyişikliklər baş verir ki, bunlar da beynin həcmi və çəkisinin azalması, beyin qabığındakı neyronların apoptozunun artması, proliferasiya qabiliyyətinə malik hüceyrələrin, yetkin oliqodendrositlərin və neyrotrofinlərin miqdarının azalması, eləcə də reaktiv astroglia ilə müşayiət olunan neyroiltihabi proseslərlə özünü göstərir [30, 31]. Prenatal hipoksiya və oksidativ stress beyincikdə, hipokampda və böyük beyin qabığında xolinerqik sistemlərin fəaliyyətini pozur [32]. Tədqiqatlar göstərir ki, xolinerqik strukturların hipoksik təsirlərə qarşı erkən reaktivliyi ilə neyronların gecikmiş degenerasiyası və ölümü arasında əhəmiyyətli korrelyasiya mövcuddur [33]. Bətdaxili inkişafın ləngiməsi zamanı baş beyin zədələnməsində oksidləşdirici stressin iltihabi proseslə olan qarşılıqlı əlaqəsi aparıcı rol oynayır [34]. İltihabi proses hüceyrə komponentlərinin zədələnməsinə və endotelial disfunksiyanın formalaşmasına səbəb olan sərbəst radikalların mənbəyidir. Proiltihabi sitokinlər NO sintazının ekspressiyasını induksiya edərək peroksinitritin əmələ gəlməsinə və apoptoza səbəb olurlar. Perinatal hipoksiya/işemiyaya məruz qalan yenidoğulanların onurğa-beyin mayesində proiltihabi sitokin IL-6 konsentrasiyasının artması və antioksidant xüsusiyyətlərə malik olan qlutatyon peroksidaza fermentinin aktivliyinin azalması göstərilmişdir [35]. Proiltihabi sitokinlərin, neyronal proteinlərin ("long pentraxins") və oksigenin reaktiv radikallarının aşırı sintezi mikroqliya hüceyrələrinin, eksaytotoksik amin turşularının miqdarını artıraraq, energetik tükənmə və apoptozu aktivləşdirərək MSS-nin zədələnməsinə və qeyri-qənaətbəxş nəticələrə səbəb olur [36]. BDİL ilə doğulan uşaqlarda oksidativ stresin,

neyroiltihabın, aksonal zədələnmənin və hipomiyelinizasiyanın səbəblərindən biri melatonin çatışmazlığıdır. DNT-nin metilləşməsinə və histonların modifikasiyasına nəzarət edərək melatonin müxtəlif patologiyaların proqramlaşmasına səbəb olan gen ekspressiyasında baş verə biləcək dəyişikliklərin qarşısını alır [37]. Qeyri-qənaətbəxş şəraitdə melatonin ciftə və döldə inkişaf edən oksidativ və nitrativ stressi dəyandırır, dölyanı mayədə və ananın qanında proiltihabi sitokinlərin istehsalını inhibə edir, əksiltihabi sitokinlərin sintezini stimullaşdırır, yenidoğulanın beyində isə iltihabın və neyronların ölümün qarşısını alır. Lakin BDİL ilə fəsadlaşan hamiləliklərdə fizioloji hamiləlikdən fərqli olaraq hipofizar melatonin sintezinin artması baş vermir, cift üzərində isə melatonin reseptorlarının ekspressiyası zəifləyir və qabarıq oksidativ stress baş verir [38-41]. Oksidativ stress hipoksik-işemik ensefalopatiya (HİE) üçün "həssaslıq pəncərəsi" yaradır: beyində mikroqliyanın aktivləşməsi, azot oksidinin (NO), qlutamatın və ROS-un səviyyəsinin artması ilə güclü iltihabi sitokinlərin ekspressiyası baş verir. Bu isə neyron apoptozuna, mikrovaskulyar qan axınının azalmasına və beyin zədələnməsinin ağırlaşmasına səbəb olur [42]. Sitokin istehsalı nə qədər yüksəkdirsə, HİE də bir o qədər ağır keçir. Enerji ehtiyatları əhəmiyyətli dərəcədə azaldıqda, apoptoz prosesi sitoxrom-C/kaspaza-3 kaskadının aktivləşməsi ilə başlayır [43]; apoptoz mitoxondrial disfunksiyadan əvvəl baş verə bilər və bu zaman nüvə faktoru kappa-B (NF-κB) signal yolu aktivləşir. Enerji tamamilə tükəndikdə isə nekrotik hüceyrə ölümü baş verir [44].

Beləliklə, BDİL zamanı baş beyin zədələnməsinin patofizioloji mexanizmlərinin öyrənilməsinə yönəlmiş klinik və eksperimental tədqiqatlar bu patologiyanın metabolik, hemodinamik və neyroiltihabi proseslərin qarşılıqlı təsiri altında formalaşmasını və bu problemin qarşısının alınmasına yönəlmiş ilkin profilaktik və müalicəvi tədbirlərin vaxtında həyata keçirilməsinin vacibliyini göstərir. Döl beyninin zədələnməsinin erkən diaqnostikası üçün spesifik biomarkerlərin və erkən ontogenez dövründə neyroteksiya metodlarının işlənilib hazırlanması bu mühüm problemin həllinə yeni baxış bucağından yanaşmağa imkan verəcək.

SUMMARY

Pathophysiological mechanisms of central nervous system damage in children born with intrauterine growth restriction

Gahramanli Shabnam Gahraman
Scientific Research Institute of Obstetrics and
Gynecology, Baku, Azerbaijan

Keywords: *intrauterine growth restriction, central nervous system, pathophysiological mechanisms*

In this article presented the information concerning clinical and experimental studies aimed at studying the pathophysiological mechanisms of brain damage during intrauterine growth restriction (IUGR) show that this pathology is formed under the interaction of metabolic, hemodynamic and neuro-inflammatory processes and the importance of timely implementation of primary preventive and therapeutic measures aimed at preventing this problem. The development of specific biomarkers for early diagnosis of fetal brain damage and methods of neuroprotection in the early ontogenesis period will allow us to approach the solution of this important problem from a new perspective.

РЕЗЮМЕ

Патофизиологические механизмы поражения центральной нервной системы у детей, рожденных с задержкой внутриутробного развития

Гахраманлы Шабнам Гахраман кызы
Научно-исследовательский Институт
Акушерства и Гинекологии, Баку, Азербайджан

Ключевые слова: *задержка внутриутробного развития плода, центральная нервная система, патофизиологические механизмы*

В представленной статье представлены данные клинических и экспериментальных исследований, направленных на изучение патофизиологических механизмов поражения головного мозга при задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР). Они показывают, что данная патология формируется в условиях взаимодействия метаболических, гемодинамических и нейровоспалительных процессов, а также важность своевременного проведения первичных профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение данной проблемы. Разработка специфических биомаркеров для ранней диагностики фетального поражения головного мозга и методов нейропротекции в раннем периоде онтогенеза позволит по-новому подойти к решению этой важной проблемы.

ƏDƏBİYYAT

1. Юсенко С.Р., Нагорнева С.В., Коган И.Ю. Изменение мозговой гемодинамики плода при задержке его роста. Российский вестникакушера-гинеколога. 2024;24(3):36–41. <https://doi.org/10.17116/rosakush20242403136>
2. Wixey JA, Chand KK, Pham L, Colditz PB, Bjorkman SB. Therapeutic potential to reduce brain injury in growth restricted newborns J Physiol, 2018, 596(23):5675-5686. doi: 10.1113/JP275428.
3. Briana DD., Malamitsi-Puchner A. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. Metabolism. 2018; 81: 45-51. <https://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.019>.
4. Marosi K., Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. Trends Endocrinol. Metab. 2014; 25(2): 89-98. <https://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2013.10.006>.
5. Massaro AN., Wu Y.W., Bammler TK., Comstock B., Mathur A., McKinstry RC. et al. Plasma biomarkers of brain injury in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. J. Pediatr. 2018; 194: 67-75. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.10.060>.
6. Pathare-Ingawale P., Chavan-Gautam P. The balance between cell survival and death in the placenta: Do neurotrophins have a role? Syst. Biol. Reprod. Med. 2022; 68(1): 3-12. <https://dx.doi.org/10.1080/19396368.2021.1980132>.

7. Miller SL, Huppi PS, Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome. *J Physiol*, 2016 Feb 15;594(4):807-23. doi: 10.1113/JP271402.
8. Lodygensky GA, Seghier ML, Warfield SK, Tolsa CB, et al. Intrauterine growth restriction affects the preterm infant's hippocampus. *Pediatr Res*, 2008, 63, 438–443.
9. Mallard C, Loeliger M, Copolov D & Rees S. Reduced number of neurons in the hippocampus and the cerebellum in the postnatal guinea-pig following intrauterine growth-restriction. *Neuroscience*, 2000, 100, 327–333.
10. Fung CM. Effects of intrauterine growth restriction on embryonic hippocampal dentate gyrus neurogenesis and postnatal critical period of synaptic plasticity that govern learning and memory function. *Front. Neurosci*, 2023, 17:1092357. doi: 10.3389/fnins.2023.1092357.
11. Meijerink L, van Ooijen IM, Alderliesten T, Terstappen F et al. Fetal brain development in fetal growth restriction using MRI: a systematic review. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2025, 25:208, <https://doi.org/10.1186/s12884-024-07124-4>.
12. Tsikouras P, Antsaklis P, Nikolettos K, Kotanidou S. et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Fetal Growth Restriction (FGR). *J. Pers. Med.* 2024, 14, 698. <https://doi.org/10.3390/jpm14070698>.
13. Benítez-Marín, M.J.; Marín-Clavijo, J.; Blanco-Elena, J.A.; Jiménez-López, J.; González-Mesa, E. Brain Sparing Effect on Neurodevelopment in Children with Intrauterine Growth Restriction: A Systematic Review. *Children* 2021, 8, 745. <https://doi.org/10.3390/children8090745>.
14. Kiatsuda D, MD¹, Saksiriwuttho P, MD¹, Komwilaisak R, MD¹, Ratanasiri T, MD¹. Reference Values of the Anterior Cerebral Artery Doppler Indices in Normal Fetuses. *J Med Assoc Thai* 2019;102(5):595-600.
15. Richter AE, Salavati S, Kooi EMW, Heijer AEd, et al. Fetal Brain-Sparing, Postnatal Cerebral Oxygenation, and Neurodevelopment at 4 Years of Age Following Fetal Growth Restriction. *Front. Pediatr*, 2020, 8:225. doi: 10.3389/fped.2020.00225.
16. Khatib N, Thaler I, Beloosesky R, Dabaja H, et al. The effect of maternal hyperoxygenation on fetal circulatory system in normal growth and IUGR fetuses. What we can learn from this impact. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2017, 31(7), 914–918. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1301925>
17. Dixey JA, Chand KK, Colditz PB, Bjorkman ST. Review: Neuroinflammation in intrauterine growth restriction. *Placenta*, 2017, Vol 54, p. 117-124
18. Камилова Т.А., Голота А.С., Вологжанин Д.А., Шнейдер О.В., Щербак С.Г. Биомаркеры детского церебрального паралича. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(3):301–317. DOI:<https://doi.org/10.36425/rehab79386>
19. Wixey JA, Lee KM, Miller SM, Goasdoué K et al. Neuropathology in intrauterine growth restricted newborn piglets is associated with glial activation and proinflammatory status in the brain. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16:5 <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1392-1>.
20. Castillo-Melendez M, Yawno T, Allison BJ, Jenkin G et al. Cerebrovascular adaptations to chronic hypoxia in the growth restricted lamb. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 2015, Volume 45, Issue 1, p: 55-65.
21. Misan, N.; Michalak, S.; Kapska, K.; Osztynowicz, K.; Ropacka-Lesiak, M. Blood-Brain Barrier Disintegration in Growth-Restricted Fetuses with Brain Sparing Effect. *Int. J. Mol. Sci.* 2022, 23, 12349. <https://doi.org/10.3390/ijms232012349>.
22. Chand KK, Miller SM, Cowin GJ, Lipsa Mohanty L et al. Neurovascular Unit Alterations in the Growth-Restricted Newborn Are Improved Following Ibuprofen Treatment. *Mol Neurobiol* 59, 1018–1040 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02654-w>.
23. Castillo-Melendez M, Yawno T, Sutherland A, et al. Effects of antenatal melatonin treatment on the cerebral vasculature in an ovine model of fetal growth restriction. *Dev Neurosci*. 2017;39(1-4):323-337.
24. Feenstra, M.E.; Bourgonje, M.F.; Bourgonje, A.R.; Schoots, M.H. et al. Systemic Oxidative Stress in Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction Associates with Concomitant Pre-Eclampsia, Not with Severity of Fetal Growth Restriction. *Antioxidants* 2024, 13, 46. <https://doi.org/10.3390/antiox13010046>.

25. D'Angelo G., Chimenz R., Reiter R.J., Gitto E. Use of Melatonin in Oxidative Stress Related Neonatal Diseases // *Antioxidant* (Basel). 2020. V. 9. № 6. P. 477.
26. Blok, E. L., Burger, R. J., Bergeijk, J. E. V., Bourgonje, A. R., Goor, H. V., Ganzevoort, W., & Gordijn, S. J. (2024). Oxidative stress biomarkers for fetal growth restriction in umbilical cord blood: A scoping review. *Placenta*, 154, 88-109. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2024.06.018>
27. Solevag A.L., Schmolzer G.M., Cheung P.Y. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia // *Free Radic. Biol. Med.*, 2019. V. 142. P. 113.,
28. Chiarello D.I, Abada C, Rojas D, Toledo F et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1866 (2020) 165354.
29. Zhao M, Zhu P, Fujino M, Zhuang J et al. Oxidative Stress in Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Molecular Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, 17, 2078.
30. Alves de Alencar Rocha A.K., Allison B.J., Yawno T. et al. Early-versus Late-Onset Fetal Growth Restriction Differentially Affects the Development of the Fetal Sheep // *Dev. Neurosci.* 2017. V. 39. № 1–4. P. 141.
31. Korkmaz A., Rosales-Corral S., Reiter R.J. Gene regulation by melatonin linked to epigenetic phenomena // *Gene*. 2012. V. 503. № 1. P. 1
32. Морозова А.Ю., Арутюнян А.В., Морозова П.Ю. и др. Влияние пренатальной гипоксии на активность растворимых форм холинэстераз в структурах головного мозга и сыворотке крови крыс в раннем онтогенезе. *Журн. эволюц. биохим. физиол.* 2020. Т. 56. № 6. С. 485.
33. Захарова Е.И., Свинов М.М., Германова Э.Н. и др. Механизмы вовлечения холинэргических систем в процессах морфофункциональной реорганизации неокортекса и гиппокампа в условиях гипоксии мозга / *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты* // Под ред. Лукьяновой Л.Д., Ушакова И.Б. М., 2004. 268 с.
34. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. Roles of activated microglia in hypoxia induced neuroinflammation in the developing brain and the retina. *J. Neuroimmun. Pharmacol.*, 2013. V. 8. № 1. P. 66.
35. Vasiljevic B, Maglajlic-Djukic S, Gojnic M. et al. New insights into the pathogenesis of perinatal hypoxicischemic brain injury. *Pediatr. Int.*, 2011. V. 53. № 4. P. 454.
36. Huang V, Roem J, Ng DK, Schwartz JM Exploratory factor analysis yields grouping of brain injury biomarkers significantly associated with outcomes in neonatal and pediatric ECMO. *Scientific Reports*, 2024, 14:10790.
37. Galano A., Tan D.X., Reiter R.J. et al. Melatonin: A Versatile Protector against Oxidative DNA Damage. *Molecules*, 2018. V. 23. № 3. P. 530.
38. Ireland K.E., Maloyan A., Myatt L. Melatonin Improves Mitochondrial Respiration in Syncytiotrophoblasts From Placentas of Obese Women // *Reprod. Sci.* 2018. V. 25. № 1. P. 120.
39. Chitimis D.M., Popescu M.R., Voiculescu S.E. et al. Melatonin's Impact on Antioxidative and Anti-Inflammatory Reprogramming in Homeostasis and Disease. *Biomolecules*, 2020. V. 10. № 9. P. 1211.
40. Tarocco A., Caroccia N., Morciano G. et al. Melatonin as a master regulator of cell death and inflammation: molecular mechanisms and clinical implications for newborn care. *Cell. Death. Dis.*, 2019. V. 10. № 4. P. 317.
41. Евсюкова И. И. Церебральные нарушения и последствия при задержке внутриутробного развития доношенного ребенка: роль окислительного стресса и мелатонина. *Физиология человека*, 2022, том 48, № 3, с. 120–126.
42. Qin X, Cheng J, Zhong Y, Mahgoub O.K et al. Mechanism and Treatment Related to Oxidative Stress in Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Front. Mol. Neurosci.*, 2019, 12, 88.
43. Rompis J, Murdono D, Daud D, Wilar, R.; Hatta, M.; Umboh, A. Role of Caspase-3 Level in Perinatal Asphyxia. *Iran. J. Neonatol.* 2021, 12, 1–7.
44. Notarbartolo V, Badiane B.A, Angileri V.M, Piro E, Giuffrè M. Antioxidant Therapy in Neonatal Hypoxic Ischemic Encephalopathy: Adjuvant or Future Alternative to Therapeutic Hypothermia? *Metabolites* 2024, 14, 630. <https://doi.org/10.3390/metabo14110630>.