

49. Spandri P., Gangemi M., Nardelli C. B. et al. // Clin. exp. Obstet. Gynec.— 1984.— Vol. 11.— P. 49—54.
50. Strauss J. S., Pocki P. E. // J. invest. Derm.— 1961.— Vol. 36.— P. 293—298.

51. Vetter H., Appenheimer M., Lucas R. // Horm. Res.— 1977.— Vol. 8, N 1.— P. 23—28.
52. Young R. L. // Fertil. and Steril.— 1987.— Vol. 48, N 2.— P. 223—228.

Поступила 16.08.91

© Э. С. МАХМУДОВ, В. А. ХОДЖИМАТОВ, 1992

УДК 618.2:612.015.32

Э. С. Махмудов, В. А. Ходжиматов

ОБМЕН ГЛЮКОЗЫ И ЗАЧАТИЕ

Институт физиологии АН Узбекистана, Ташкент

Рождение полноценного жизнеспособного потомства находится в прямой зависимости от состояния материнского организма. Начиная с самых ранних периодов беременности многие факторы внешней и внутренней среды оказывают влияние на внутриутробное развитие плода. Успешное завершение беременности и рождение здорового потомства возможны при сбалансированности обмена веществ и удовлетворении всех потребностей материнского организма. В этом процессе большую роль играют углеводы, и в частности глюкоза, которая интенсивно используется внутриутробно развивающимся эмбрионом. Дефицит ее в организме матери может затормозить развитие и даже вызвать раннюю гибель потомства. Поэтому, учитывая важность глюкозы для развивающегося организма, в настоящем обзоре обсуждаются вопросы, связанные с ее обменом и регуляцией в процессе беременности.

Глюкоза является одним из основных энергетических субстратов. В свободном виде она всегда присутствует в крови и тканевых жидкостях организма. Концентрация ее в периферической крови относится к константным показателям, у здорового человека в состоянии относительного покоя ее величина составляет 4,5—5,5 ммоль/л, а общее количество глюкозы в организме составляет приблизительно 20 г [11]. В процессе эволюции сформировалась сложная система регуляции глюкозы в крови [4].

Глюкоза, поступающая в организм с пищей, может резервироваться в виде гликогена или использоваться для быстрого образования энергии, необходимой клеткам и тканям. Окисление глюкозы в тканях высших организмов сопровождается освобождением химической энергии, аккумулированной в форме АТФ. В процессе анаэробного распада глюкозы образуются 2—3 молекулы, а при аэробном, наиболее выгодном пути окисления, 38—39 молекул АТФ [2]. Использование глюкозы в организме зависит от скорости ее накопления в виде гликогена в мышцах и печени [8]. Гликоген печени по мере надобности быстро распадается с высвобождением глюкозы. Обмен углеводов может изменяться не более чем на 30 % при различных функциональных напряжениях организма человека и животных [6, 8]. Это касается и беременности, в процессе которой наступает глубокая перестройка метаболических процессов в организме. Изменения, возникающие в организме матери, начиная с самых ранних сроков беременности, отражаются и на внутриутробно развивающемся потомстве, ибо между ними устанавливается тесная взаимосвязь [12, 13].

С наступлением беременности в крови животных нарастает уровень ряда гормонов (прогестерона, эстрадиола), усиливается кровоснабжение репродуктивных органов и существенно перестраивается обмен веществ в сторону накопления в организме матери жира [40]. Одновременно активируется и обмен углеводов. Внутривенное введение беременным ^{14}C -аланина, ^{14}C -глицина или ^{14}C -пирувата приводит к усиленному образованию ^{14}C -глюкозы в срезах печени [19]. О высокой интенсивности обмена глюкозы свидетельствуют и другие работы. Например, у крыс линии Rattus — Rattus во время беременности содержание гликогена в печени, скелетных мышцах и матке снижается, в то время как концентрация глюкозы в крови возрастает. Последняя используется для покрытия энергетических потребностей развивающихся эмбрионов [49]. Эксперименты, проведенные на беременных овцах, показали, что при нормогликемических состояниях скорость выработки глюкозы в 2 раза выше, чем у овец с гипогликемией. В матке крольчих утилизация глюкозы крови при беременности увеличивается [26].

У человека и животных в период беременности содержание глюкозы в крови и гликогена в печени существенно

снижается [26, 27, 54]. В одном из последних обзоров [41], посвященном метаболизму глюкозы, указывается, что у разных видов животных в поздние сроки беременности происходит снижение уровня глюкозы в крови при одновременном увеличении в ней концентрации инсулина, а в печени гликогена. Предполагается, что в период беременности глюкоза используется в первую очередь для удовлетворения энергетических потребностей плода, что же касается тканей матери, то в них происходит перестройка метаболизма в сторону использования в качестве источника энергии свободных жирных кислот [44].

Нами также проведено определение содержания глюкозы в крови крыс в разные периоды беременности в условиях относительного температурного комфорта и на фоне воздействия высокой окружающей температуры. Эксперименты показали, что, начиная с ранних сроков беременности, уровень глюкозы в крови снижается, но особенно резко после гипертермических воздействий на организм. В этих условиях скармливание глюкозы или ее внутривенное введение беременным животным улучшают углеводный обмен, повышают воспроизводительную функцию и жизнеспособность потомства [1, 9]. Эстрогены, введенные в ранние сроки беременности, стимулируют поступление глюкозы в полость матки и тем самым способствуют имплантации бластоцисты [45]. Вопрос об использовании глюкозы оплодотворенной яйцеклеткой в доимплантационном периоде остается спорным.

Имеются данные, что значительная часть глюкозы у эмбрионов свиный до 8-й клеточной стадии развития обменивается по пентозофосфатному пути, а начиная с 8-й клеточной стадии до бластоцисты по гликолитическому пути [23]. В то же время на мышиных оплодотворенных яйцеклетках установлено, что глюкоза предпочтительно утилизируется в период имплантации и не используется до формирования бластоцисты. Однако на человеческих зародышах показано, что до стадии бластоцисты они используют глюкозу, другие эндогенные источники и возможно гликоген. Установлен факт влияния глюкозы на имплантацию у овец и крыс [1, 3].

В наших исследованиях также показано, что скармливание крысам в период имплантации глюкозы из расчета 1 г на 100 г массы сопровождается повышением рождаемости крыс на 20 % по сравнению с контрольными животными [10]. Аналогичную закономерность наблюдали и другие исследователи, вводившие в рацион беременных крыс нарастающие количества углеводов [37]. Положительное влияние избытка углеводов следует объяснить повышением их метаболизма в эндометрии матки, что создает благоприятные условия для имплантации бластоцисты, которая в свою очередь начинает активно утилизировать глюкозу [18].

Интересно отметить, что на адгезивной стадии имплантации обнаруживаются изменения в продукции D-галактозы и N-ацетилгалактозы. Введение в просвет одного рога беременной матки мыши в предимплантационный период X-D-N-ацетилгалактозиламинидазы, β -галактозидазы или α -галактозидазы или лактальбумина предотвращает этот процесс у одних мышей и задерживает эмбриональное развитие у других.

Следовательно, нарушение метаболизма D-галактозы мешает процессу имплантации и тормозит активность децидуальных клеток [21]. Также показано, что нарушение метаболизма углеводов, и в частности глюкозы, приводит к бесплодию. Из этого следует, что глюкоза в материнском организме является важным энергетическим субстратом, не только поддерживающим репродуктивную функцию, но и обеспечивающим метаболические потребности внутриутробно

развивающегося эмбриона [41]. Использованию глюкозы способствует и ее свободное прохождение через плаценту путем облегченной диффузии [16]. Причем по мере внутриутробного развития потребность плода в энергетических субстратах возрастает, поэтому у беременных животных повышаются объем распределения глюкозы, ее ассимиляция и скорость распределения между легко- и труднообмениваемой фракциями [17]. О существенном значении глюкозы, содержащейся в крови матери, для роста и развития плода свидетельствуют эксперименты с перевязкой одного рога крысиной матки в период беременности. При этом уровень сахара в крови у матери не изменяется, в то время как у плода он достоверно снижается, а рост и развитие плода в перевязанном роге тормозятся [49]. Кроме глюкозы, зародыш или плод используют лактат, пируват и другие компоненты гликолиза и цикла лимонной кислоты. Кстати, в эмбриональной ткани активность ферментов анаэробного распада углеводов превалирует над активностью ферментов аэробного окисления. Этот путь превращения углеводов остается весьма активным во многих тканях новорожденного и ребенка 1-го месяца жизни [2].

Исследования с меченой глюкозой показали, что значительная ее часть у плода окисляется в пентозофосфатном цикле. Глюкоза действует на специфический рецептор, активирующий аденилатциклазу, ведет к увеличению уровня аденозинмонофосфата, усиливает процессы трансформации энергии, аккумуляированной в макроэргических связях. Образуемая при этом энергия используется для нужд интенсивно растущего организма [15]. Начиная с 16-го дня внутриутробной жизни плод использует глюкозу и для синтеза гликогена [39]. Гепатоциты 18-дневных плодов способны интенсивно синтезировать гликоген, содержание которого при наличии следовых количеств инсулина повышается почти в 3 раза [42]. В этой связи представляется важным обсудить степень участия гормонов, в частности инсулина и глюкагона, в регуляции углеводного обмена в период беременности. Преобладающим числом исследований показано увеличение содержания инсулина в крови здоровых беременных женщин и животных [14, 27], что сопровождается снижением утилизации глюкозы инсулинчувствительными тканями матери, а ее использование развивающимся плодом постепенно увеличивается. Возникающий дисбаланс между утилизацией углеводов и их гормональной регуляцией у беременных животных характеризуется резкими колебаниями концентрации глюкозы в крови.

Уровень глюкозы в крови заметно нарастает сразу после еды и резко снижается у голодных животных. Нестабильность концентрации глюкозы в крови поддерживается плацентарным лактогеном и прогестероном, которые снижают чувствительность периферических тканей к инсулину и соответственно утилизацию в них углеводов [47, 51]. В адипоцитах беременных крыс снижаются поступление, превращение и окисление стимулируемой инсулином глюкозы [52]. В то же время инсулин и инсулиноподобные факторы роста повышают утилизацию глюкозы, образование лактата, CO_2 и накопление гликогена в тканях изолированной плаценты человека [49]. Считается, что гликоген-содержащие клетки выполняют защитную роль и дают возможность совместного существования клеток материнского и зародышевого происхождения внутри плаценты в течение беременности [5].

Помимо влияния на углеводный обмен, инсулин стимулирует образование инсулиноподобного ростового фактора I и оба гормона оказывают анаболическое действие на плод [30]. При этом циркулирующий в крови матери инсулин не проникает через плаценту, но от его секреции зависит содержание глюкозы в крови матери и поступление к плоду и, следовательно, состояние углеводного питания последнего, определяющего внутриутробное развитие [4, 16, 31, 48, 51]. В этом процессе ведущую роль также играют плацентарные гормоны — плацентарный лактоген и хорионический гонадотропин [2]. Плацентарный лактоген обладает широким спектром действия: соматотропным, лактогенным, лютеотропным, а также потенцирует хорионический гонадотропин [35].

В то же время избыток инсулина может отрицательно влиять на развитие плода. Так, при введении инсулина крысам на 5—7-й день беременности двукратно в течение дня у 12-дневных эмбрионов, извлеченных методом кесарева сечения, обнаруживались пороки развития [20]. Повышение уровня инсулина в амниотической жидкости на ранних стадиях беременности может свидетельствовать о высокой степени риска аномалий развития плода [14].

В наших экспериментах введение крысам на 5—7-й день беременности возрастающих доз инсулина сопровождалось дозозависимым снижением числа родивших животных и ко-

личества особей в помете. Вскрытие 10 крыс с 10-дневной беременностью, которым на 5—7-й день после спаривания вводили инсулин из расчета 0,25 ЕД на 100 г массы, показало, что у 2 самок в матке развивалось по 4 эмбриона, а у всех остальных животных этот орган был увеличен и диффузно гиперемирован. В нем отсутствовали признаки имплантации. У 6 из 10 забытых контрольных беременных крыс в обоих рогах матки было обнаружено от 8 до 13 развивающихся эмбрионов, у 4 особей этот орган остался таким же, как у вергинных самок [10].

Следовательно, инсулин, введенный животным в ранние сроки беременности, вызывая гипогликемию, тормозит метаболические процессы в эндометрии матки, играет роль антагониста эстрадиола и прогестерона, которые в ранний внутриутробный период оказывают трофическое влияние на зародыш [4].

Позднее, после образования плаценты, инсулин свое влияние на плод, как отмечалось выше, опосредует через изменения содержания питательных веществ, главным образом глюкозы, в крови матери [33, 43]. Глюкагон, так же как инсулин, включается в регуляцию углеводного обмена. Его секреция активируется при понижении уровня глюкозы в крови. Этот гормон стимулирует фосфофорилазу печени, способствует распаду гликогена в ней и выходу глюкозы в кровь. Сведения о его регулирующем влиянии в периоды беременности и внутриутробного развития плода немногочисленны. Установлено, что в развивающейся поджелудочной железе плода глюкагон появляется на 12,5-й день внутриутробного развития [40] и, видимо, играет определенную регуляторную роль уже пренатально. В то же время глюкагон матери не проникает в плод, о чем свидетельствуют опыты на беременных овцах [46]. К концу беременности в крови женщин повышается уровень глюкагона на фоне низких концентраций инсулина и гормона роста [29]. При длительном введении глюкозы самкам крыс в последние дни беременности содержание глюкагона в крови у них снижается при некотором нарастании уровня инсулина [38]. Введение глюкагона извне поздним зародышам вызывает увеличение глюкозо-6-фосфатазной активности и снижение гликогена в печени [25]. Кроме того, показано, что глюкагон, вводимый зародышам крысы, активирует у них ключевой фермент глюконеогенеза — фосфоенолпируваткарбокскиназу, а также превращение в глюкозу лактата и некоторых аминокислот [28, 34]. В поздний зародышевый период повышается отношение инсулин/глюкагон, которое находится в соответствии с гликемическим гомеостазом плода, поддерживаемым за счет поступления глюкозы из материнского организма [54].

Исследования на млекопитающих животных показали, что одной из функций глюкагона в пренатальном периоде развития является индукция синтеза ферментов печени, в том числе глюкозо-6-фосфатазы, которые участвуют в регуляции обмена глюкозы в период беременности [4].

Таким образом, изложенные выше факты свидетельствуют о серьезных изменениях углеводного обмена, возникающих у животных в период беременности. В самом начале этого периода глюкоза стимулирует процесс имплантации. По мере увеличения сроков беременности в материнском организме усиливается синтез углеводов, но их окисление тканями снижается. Уровень глюкозы в крови беременных животных становится нестабильным и колеблется в широком диапазоне в ответ на различные воздействия. Введенные в полость беременной матки препараты, блокирующие обмен углеводов, а также нарушение кровоснабжения одного из рогов этого органа предотвращают процесс имплантации или развитие эмбрионов. Повышение концентрации глюкозы в крови беременных самок способствует увеличению числа особей в помете и улучшению их жизнеспособности.

Согласно данным литературы, после оплодотворения в местах предполагаемой имплантации зародыша повышается потребление кислорода, поэтому вероятной всего глюкоза, сукцинат, пируват, лактат, ацетат повышают в эндометрии матки энергетические проценты и тем самым увеличивают число мест имплантации и последующее развитие эмбриона [32, 36, 40, 53].

Этот процесс является довольно сложным и до конца не исследованным. Регуляция обмена глюкозы в материнском организме и стимуляция ростовых процессов плода осуществляются инсулином, инсулиноподобным ростовым фактором I и другими ростовыми факторами. Инсулиноподобный ростовый фактор I стимулирует утилизацию глюкозы, образование лактата, CO_2 и накопление гликогена в ткани изолированной плаценты человека [22, 54]. В то же время большие дозы инсулина, введенные в ранние сроки беременности, блокируют имплантацию, а позже нарушают

процесс внутриутробного развития. Глюкагон также участвует в обмене углеводов у беременной матери и плода. В плане дальнейшего изучения физиологических механизмов обмена углеводов перспективными могут быть исследования, направленные на изучение следующих вопросов:

- а) молекулярные механизмы действия глюкозы на плод и децидуальную оболочку матки в ранние сроки беременности;
- б) механизмы отрицательного действия инсулина в период эмбриогенеза на развивающийся эмбрион;
- в) участие глюкагона в регуляции обмена глюкозы в процессе беременности;
- г) механизмы взаимоотношения инсулина с основными гормонами беременности (прогестероном и эстрогенами).

ЛИТЕРАТУРА

1. Алимхамедов А. А. // Съезд физиологов Узбекистана, 4-й: Тезисы науч. сообщений.— Ташкент, 1988.— С. 39.
2. Вельтищев Ю. Е., Ермолаев М. В., Аноненко В. А., Князев Ю. А. Обмен веществ у детей.— М., 1983.
3. Воробьев Н. Н. // Изв. АН СССР. Сер. биол.— 1985— № 1— С. 61—70.
4. Држевецкая И. А. Эндокринная система растущего организма.— М., 1987.
5. Зыбина Т. Г. // Цитология.— 1983.— Т. 30, № 10.— С. 1180.
6. Каминский Ю. Г., Косенко Е. А. Парадоксы углеводного обмена.— Пушкино, 1988.
7. Колесников С. И., Морозова Л. М. Генетико-физиологические взаимоотношения матери и плода.— Новосибирск, 1985.
8. Косенко Е. А., Каминский Ю. Г. Углеводный обмен, печень и алкоголь.— Пушкино, 1988.
9. Махмудов Э. С., Алимхамедов А. А., Рахимов К. Р., Садыков Б. А. Рекомендации по снижению яловости коров и сохранению молодняка крупного рогатого скота в условиях Узбекистана. Информ. сообщение № 442.— Ташкент, 1988.
10. Махмудов Э. С., Ахмеров Р. Н., Алимхамедов А. А., Бабаева Р. Н. Реакция беременной самки и ее потомства на введение глюкозы и инсулина. Депонир. в ВИНИТИ 29.03.91 № В 82 — В 71.
11. Рахимов К. Р., Демидова А. И. Углеводы и механизмы их усвоения.— Ташкент, 1986.
12. Репин В. С. // Успехи соврем. биол.— 1976.— Т. 81.— С. 106—125.
13. Репин В. С. Критические факторы химической регуляции развития.— М., 1980.
14. Шевченко Т. К., Абдуллаев Н. Х., Шамирзаев Н. Х. Беременность и сахарный диабет.— Ташкент, 1988.
15. Юдаев М. А., Афиногенова С. А., Булагов А. А. и др. Цит. по Воробьеву Н. Н. // Изв. АН СССР. Сер. биол.— 1985— № 1— С. 61—70.
16. Anand R. S., Languli S., Sperling M. A. // Amer. J. Physiol.— 1980.— Vol. 238, N 6.— P. 524—532.
17. Barz S., Jeige A., Mitzkat H. J. // Med. Klin.— 1985.— Bd 80, N 18.— S. 483—487.
18. Britta A., Mattson J. V., Rosenblum R. M. et al. // Diabetes.— 1988.— Vol. 37, N 5.— P. 585—589.
19. Buch L., Hornes P. J., Kuhl C. // Acta endocr. (Kbh.)— 1986.— Vol. 112, N 2.— P. 263—266.
20. Buchanan T. A., Schemmer J. K., Frenker N. // J. clin. Invest.— 1986.— Vol. 78, N 3.— P. 643—649.
21. Chovez D. J. // Europ. J. Cell Biol.— 1986.— Vol. 42, Suppl. 15.— P. 69.
22. Dieguez C., Page M. D., Peters T. R., Seaulon M. F. // J. roy. Coll. Phycns Lond.— 1988.— Vol. 22, N 2.— P. 84—91.

23. Flood M. R., Wiebold J. L. // J. Reprod. Fertil.— 1988— Vol. 84, N 1.— P. 7—12.
24. Galt A. L., Hardy K., Winston R. M. Z., Leess H. I. // Hum. Reprod.— 1990.— Vol. 5, N 1.— P. 104—108.
25. Greengard O., Dowey H. K. // J. biol. Chem.— 1967.— Vol. 242— P. 2968—2991.
26. Gilbert M., Hauguel S., Bouisset M. // Amer. J. Physiol.— 1984.— Vol. 247, N 5— P. 574—580.
27. Gilbert M., Sparks J. W., Girard J., Battaglia J. C. // Biol. Neonat.— 1985.— Vol. 48, N 2— P. 90—99.
28. Girard J. R., Guillet J., Marty J. et al. // Diabetologia.— 1976.— Vol. 12, N 4.— P. 327—337.
29. Gonzalez-Willamer G., Argota-Espinosa R., Niz-Rames J. // Arch. invest. Med.— 1982.— Vol. 13, N 4.— P. 239—244.
30. Hainz E. T., Nguyen V. V., Fussgahet R. D. // Biol. Neonate.— 1982.— Vol. 41, N 5—6.— P. 240—245.
31. Hay W. W., Sparks J. W., Wilkening R. B. et al. // Amer. J. Physiol.— 1983.— Vol. 245, N 4.— P. E347—E350.
32. Horst C. J. G. // Cytobios.— 1986.— Vol. 45, N 181.— P. 85—95.
33. Itskovitz J., Hodgen G. D. // Psychoneuroendocrinology.— 1988.— N 1—2.— P. 155—170.
34. Jeung D., Oliver J. T. // Biochem. J.— 1968.— Vol. 108, N 2.— P. 325—327.
35. Josimovich J. B. // Comparative Aspects of Reproductive Failure.— Berlin, 1967.— P. 176—185.
36. Khurana N. K., Wales R. G. // Aust. J. biol. Sci.— 1987.— Vol. 40, N 4.— P. 389—395.
37. Koski K. G., Hill F. W., Harley L. S. // J. Nutr.— 1986.— Vol. 116, N 10.— P. 1922—1937.
38. Ktorra A., Nurjhan N., Girard J. R., Picon L. // Reprod. Nutr. Develop.— 1983.— Vol. 32, N 2.— P. 332—339.
39. Kozaric Z., Peternal P., Labunzija M. // Vet. Arch.— 1988.— Vol. 58, N 1— P. 33—39.
40. Leturgue A., Hauguel S., Ferra P., Girard J. // Biol. Neonat.— 1987.— Vol. 51, N 2.— P. 64—69.
41. Leturgue A., Revelli J. P., Hauguel S. et al. // Amer. J. Physiol.— 1987.— Vol. 253, N 6.— Pt 1.— P. 616—620.
42. Manuelle P., Buc H. A., Plas Ch. // Biochim. biophys. Acta. Molec. Cell Res.— 1987.— Vol. 298, N 3.— P. 332—340.
43. Milner R. D., Hill D. J. // Clin. Endocr.— 1984.— Vol. 21, N 4.— P. 415—433.
44. Naismith D. J., Richardson D. P., Pritchard A. E. // Brit. J. Nutr.— 1982.— Vol. 48.— P. 433—441.
45. Nilsson B. O., Ostensson C. G., Eide S., Hellestrom C. // Endocrinology.— 1980.— Vol. 76, N 1.— P. 82—93.
46. Nitzan M. // Isr. J. med. Sci.— 1981.— Vol. 17, N 5.— P. 378—380.
47. Pinget M., Gander R., Jacques C. et al. // Path. Biol.— 1982.— Vol. 30, N 1.— P. 43—48.
48. Rancin J. H. G., Sadarski G., Shanchan M. R. // J. Develop. Physiol.— 1986.— Vol. 8, N 4.— P. 247—253.
49. Singh V. H., Sabnis J. H. // Physiol. and Ecol.— 1986.— Vol. 11, N 2.— P. 95—97.
50. Sittanou K., Henrichs J., Teller W. A. // Acta endocr. (Kbh.)— 1988.— Vol. 117, Suppl. 287.— P. 55—56.
51. Sutter-Dub M. T., Dozey B., Vergnaud M. Th., Mades A. M. // Horm. Metab. Res.— 1984.— Vol. 13, N 3.— P. 181—184.
52. Toyoda N., Murata K., Sugiyama J. // Endocrinology.— 1985.— Vol. 116, N 3.— P. 998—1002.
53. Vilar R. C., Hicke Z. R. // Arch. invest. Med.— 1988.— Vol. 19, N 3.— P. 283—289.
54. Young A. A., Bogardus E., Stone K., Molt D. M. // Amer. J. Physiol.— 1988.— Vol. 254, N 2.— Pt 1.— P. 231—236.
55. Zorzano A., Josuncion M. A., Herrera E. // Metabolism.— 1986.— Vol. 35, N 4.— P. 297—303.