



СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© О.Р. Григорян¹, Ю.С. Абсатарова^{1*}, Р.К. Михеев^{1,2}, Е.Н. Андреева^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия

В статье представлен обзор литературы о морфофункциональных изменениях плаценты у пациенток с сахарным диабетом 1, 2 типа и гестационным сахарным диабетом. Отражены особенности патогенеза различных аномалий фетоплацентарного комплекса в зависимости от типа диабета, его влияние на формирование сосудистого русла плаценты. Отражены механизмы развития нарушений формирования плаценты, патологии сосудистого русла, роль гипергликемии и гиперинсулинемии в созревании ворсин, увеличении веса плаценты, перинатальных исходах. Обсуждаемые аномалии оказывают значимое влияние на фетоплацентарный комплекс, выступая в роли эпигенетических факторов, формируя среду для плода, что в дальнейшем может отрицательно сказаться на здоровье будущего ребенка. Они приводят к неблагоприятным перинатальным исходам, в том числе, высокой детской заболеваемости и смертности.

Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2016 по 2020 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 2001 года.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: плацента; аутоиммунные заболевания; сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; гестационный сахарный диабет; гипоксия плода.

COMPARATIVE MORPHOFUNCTIONAL ANALYSIS OF THE STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX IN DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW)

© Olga R. Grigoryan¹, Yulia S. Absatarova^{1*}, Robert K. Mikheev^{1,2}, Elena N. Andreeva^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

This article reviews the literature on placental morphofunctional changes in placenta of patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and gestational diabetes mellitus. The detailed analysis of features of pathogenesis of various abnormalities of the fetoplacental complex depending on the type of diabetes, its influence on the formation of the placental vascular bed. The analysis of mechanisms of development of placenta formation disorders, pathologies of placental vascular bed, the role of hyperglycemia and hyperinsulinemia in villous maturation, placental weight gain, perinatal outcomes. The discussed anomalies have a significant impact on the fetoplacental complex, acting as epigenetic factors, forming the environment for the fetus, which may later affect the health of the unborn child. They lead to adverse perinatal outcomes, including high infant morbidity and mortality.

Literature search was performed in Russian (eLibrary, CyberLeninka.ru) and international (PubMed, Cochrane Library) databases in Russian and English languages. The free access to the full text of the articles was in priority. The selection of sources was prioritized for the period from 2016 to 2020. However, due to the lack of knowledge of the chosen topic, the selection of sources was dated from 2001.

KEYWORDS: placenta; autoimmune diseases; type 1 diabetes mellitus; type 2 diabetes mellitus; gestational diabetes mellitus; fetal hypoxia.

ВВЕДЕНИЕ

Рост и развитие плода как подготовка человека к адаптации, выживанию и репродукции являются результатом взаимодействий всех компонентов высокоэффективной и интегрированной системы факторов роста и гормонов — фетоплацентарного комплекса, состоящего из различных органов и систем, которые по отдельности не обладают необходимыми возможностями.

Он включает в себя эмбриональный, плацентарный и материнский компоненты.

Формирование плаценты — уникального органа, участвующего в обмене между матерью и плодом, имеет важное значение для успешного завершения беременности. Плацента быстро развивается в течение первых недель беременности, изменяя свою структуру и функцию, которая включает множество задач — от физиологической адаптации матери до иммунологического принятия, питания

и поддержки развивающегося эмбриона. Плацентарные ворсины, омываемые материнской кровью, представляют собой транспортные единицы, которые доставляют питательные вещества и кислород развивающемуся плоду и очищают его от продуктов распада. В течение 9 месяцев беременности эти структуры претерпевают морфологические изменения. Мезенхимальные ворсины на ранних этапах беременности преобразуются в высоко васкуляризованные образования, эффективно извлекающие вещества из материнского кровотока и обеспечивающие адекватное питание во время быстрого роста плода [1].

Одним из основных этапов формирования плаценты является развитие ее высокоструктурированной и специализированной сети кровеносных сосудов, которое идет путем васкулогенеза (синтез кровеносных сосудов *de novo* начинается в конце 3-й недели беременности) и ангиогенеза (образование кровеносных сосудов из уже существующих, начинается в конце 4-й недели беременности). При васкулогенезе задействованы плюрипотентные стволовые клетки мезенхимы, с последующей дифференцировкой в эндотелиальные клетки, после чего запускается ангиогенез, включающий пролиферацию, миграцию и созревание эндотелиальных клеток матери и плода. Выделяют две стадии ангиогенеза: ветвящийся ангиогенез с образованием плотной сети петлевых капилляров и неветвящийся ангиогенез с образованием более длинных капилляров [2]. Обширная реконструкция сосудов и стабилизация сосудистого русла происходят во второй половине беременности, и фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС) принимает в этом непосредственное участие. Вазодилатация в ответ на ФРЭС опосредуется продукцией оксида азота и простагландина-12 (простациклина) путем стимуляции эндотелиального рецептора ФРЭС-1 (flt-1) и рецептора ФРЭС-2 (Flk-1/KDR) [3, 4]. ФРЭС индуцирует рост эндотелиальных клеток сосудов, уменьшает апоптоз и увеличивает проницаемость [5]. При этом гипоксия является прямым стимулятором для экспрессии матричных РНК (мРНК) ФРЭС-А [4]. К другим стимулирующим факторам относят фактор роста фибробластов [6], инсулиноподобный фактор роста-1, тромбоцитарный фактор роста и воспалительные цитокины (интерлейкин-1 α и интерлейкин-6), инсулин и гликемию [4, 7–9].

Цель настоящего обзора состояла в анализе и структурировании информации о влиянии сахарного диабета

на формирование плаценты. Поиск литературы проводили в отечественных (eLibrary, CyberLeninka.ru) и международных (PubMed, Cochrane Library) базах данных на русском и английском языках по ключевым словам. Приоритетным являлся свободный доступ к полному тексту статей. Выбор источников был приоритетен периодом с 2016 по 2020 гг. Однако с учетом недостаточной изученности выбранной темы выбор источников датировался с 2001 г.

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА ФОРМИРОВАНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА

Гипергликемия, которая лежит в основе патогенеза сахарного диабета 1 и 2 типов (СД1 и СД2), а также гестационного сахарного диабета (ГСД), оказывает серьезное влияние на развитие и течение беременности. СД1 — это хроническое аутоиммунное заболевание, которое приводит к разрушению β -клеток поджелудочной железы, секретирующих инсулин, и вызывает абсолютный дефицит инсулина. СД2 обусловлен резистентностью к инсулину с относительной его недостаточностью. ГСД встречается только во время беременности и вызван нарушением углеводного обмена и чувствительности тканей к инсулину. Наличие диабета у матери, наряду с ожирением, увеличивает риск развития ожирения и СД2 у потомства в более позднем возрасте [10–12]. Женщины, рожденные от такой беременности, могут забеременеть, когда уже имеют избыточный вес или страдают ожирением, что, в свою очередь, увеличивает риски для следующего поколения. Этот непрерывный цикл способствует развитию ожирения и эпидемии СД2, которая наблюдается во всем мире [13]. Беременные женщины с диабетом, диагностированным до зачатия, подвержены риску врожденных пороков у плода, гипертензивных расстройств (хроническая артериальная гипертензия и преэклампсия), нарушений роста плода и внутриутробной гибели плода [14]. Пациентки с ГСД имеют высокие риски развития гипертензии, нарушений развития плода [15]. Для всех пациенток характерны высокие показатели оперативного родоразрешения и недоношенности [15, 16].

При сахарном диабете часто встречаются такие аномалии плаценты, как повышенная частота незрелости ворсин, увеличение массы плаценты и усиление ангиогенеза (табл. 1) [17, 18].

Таблица 1. Изменения плаценты при сахарном диабете 1 и 2 типов и гестационном сахарном диабете по сравнению с группой контроля (здоровые женщины)

Патология плаценты	СД 1 типа	СД 2 типа	ГСД
Вес	Увеличение веса плаценты [39, 41]		Увеличение веса плаценты [39, 42, 47]
Степень зрелости ворсин	Увеличение частоты незрелых ворсин [23]		
Ангиогенез	Увеличение количества капилляров в терминальных ворсинах [23, 25]. Большая общая длина капилляров плода [23, 25]		
Объем и площадь поверхности паренхиматозной ткани	Увеличение объема паренхиматозной ткани [25]		
Материнские сосуды (первичные и вторичные сосудистые поражения)	Увеличение частоты возникновения ядросодержащих эритроцитов плода, фибриноидного некроза, незрелости ворсин и хорангиоза [3]		Увеличение частоты фибриноидного некроза и хорангиоза [20]

Сосудистые изменения могут нарушить функцию плаценты и поставить под угрозу исход беременности. СД приводит к атеросклерозу, который ухудшает маточно-плацентарный кровоток, способствует образованию множественных синцитиальных узелков (их количество отражает выраженность ишемии плаценты и нарушений ее кровоснабжения) и ускоряет отложение фибрина вокруг ворсин хориона [19–21]. Тяжелая гипоксия приводит к дегенерации ворсин, несмотря на стимуляцию ФРЭС [3]. В плацентах от пациенток с СД экспрессия ФРЭС более выражена по сравнению с плацентами от здоровых женщин [22]. Колебания в экспрессии ФРЭС могут способствовать развитию различных гистопатологических изменений в диабетических плацентах: незрелость ворсин, повышенная васкуляризация, разрастание гиповаскулярных ворсин, синцитиальных узелков в ворсинах, увеличение объема паренхиматозной ткани, увеличение количества капилляров в терминальных ворсинках и увеличение объема трофобласта [23–25].

Нормогликемия и строгие целевые показатели при ГСД не всегда гарантируют защиту от развития сосудистых патологий (хотя это и позволяет обеспечить профилактику метаболических и сердечно-сосудистых нарушений у плода в будущем [26, 27]): имеющиеся метаболические нарушения тормозят реактивность сосудов плаценты и пуповины [28]. При ГСД плод получает избыточное количество питательных веществ — феномен, который зависит от тонуса фетоплацентарных сосудов и кровотока. Поскольку в дистальном сегменте пуповины и плаценте отсутствует иннервация, локальная регуляция тонуса сосудов является результатом синтеза, высвобождения и биологической активности эндотелиальных вазодилататоров и вазоконстрикторов [28–30]. При ГСД развивается выраженная дилатация фетоплацентарных сосудов на фоне повышенной концентрации эндогенного нуклеотида аденозина (мощный вазодилататор) в крови пупочной вены, а также на фоне измененной экспрессии рецепторов к инсулину и аденозину в эндотелии [31]. Возможно, у женщин с ГСД происходит нарушение в обмене аденозина (поглощение, высвобождение, метаболизм) микро- и макрососудистым эндотелием фетоплацентарного комплекса [32].

На фоне ГСД активируются различные стрессорные сигналы, нарушающие функцию эндоплазматического ретикула (ЭР) [8]. Это запускает стресс ЭР — дезадаптивную реакцию, приводящую к перегрузке ЭР и нарушению его функции, которая заключается в синтезе и переработке секреторных и мембранных белков, биосинтезе липидов и накоплении кальция [33]. Инсулин непосредственно участвует в запуске стресса ЭР, что манифестирует развитием резистентности к инсулину [34]. Дезадаптация ЭР коррелирует с активацией воспалительного ответа, индуцирующего секрецию интерлейкина-1 α и -1 β в жировой ткани беременных, страдающих ожирением или ГСД. Поскольку интерлейкин-1 β вносит большой вклад в патофизиологию ожирения при беременности и ГСД, ингибирование его синтеза, индуцированного стрессом ЭР, может быть потенциальным терапевтическим подходом для снижения риска гестационных осложнений, вызванных ожирением матери и ГСД, в том числе для улучшения чувствительности к инсулину [35].

СД1 и СД2 могут нарушать процесс как васкулогенеза, так и ангиогенеза, в отличие от ГСД, который имеет выраженный негативный эффект на поздних этапах беременности и в меньшей степени влияет на васкулогенез [36]. Это приводит к увеличению ветвления и площади поверхности ворсинчатых капилляров за счет гипоксии плаценты в результате фетальной гипергликемии [4]. Последняя, в свою очередь, вызывает гиперинсулинемию плода, чрезмерно активируя внутриутробный метаболизм, ведущий к увеличению потребности в кислороде [37]. Вероятно, что гипоксия плода способствует экспрессии ангиогенных факторов во время физиологического плацентарного ангиогенеза в I триместре беременности, когда уровень кислорода снижается [4]. Поскольку уровень фактора роста фибробластов-2 также регулируется гипоксией и повышается как в плаценте, так и в пуповинной крови при беременности, протекающей на фоне ГСД, этот фактор роста выступает в качестве кандидата гиперваскуляризации плаценты [38].

Особенности сосудистого русла в диабетических и нормальных плацентах были изучены с помощью компьютерной томографии (КТ) в работе Thunbo M. и соавт. [39]. Проанализирован объем фетоплацентарного сосудистого пространства с помощью послеродовой КТ-ангиографии плацент с контрастом при нормальной беременности (27 беременностей) и при осложнениях у пациенток с СД1 (25 беременностей), с ГСД на диете (8 беременностей) и ГСД на инсулинотерапии (9 беременностей), а также проведено гистологическое исследование плацент. Коэффициент объема фетоплацентарных сосудов/вес плаценты (КОФС/ВП) и коэффициент объема фетоплацентарных сосудов/вес при рождении (КОФС/ВПР) в основных группах сравнивали с группой контроля с поправкой на гестационный возраст при рождении. При нормальной беременности объем фетоплацентарного сосудистого русла увеличивался с увеличением срока беременности, веса плаценты и веса при рождении. При беременностях с СД1 и ГСД на инсулинотерапии вес плаценты с поправкой на гестационный возраст и вес при рождении оказались выше по сравнению с нормальной беременностью ($p < 0,05$). Отношение КОФС/ВПР было значительно снижено при беременностях с СД1 и ГСД на инсулинотерапии по сравнению с нормальными беременностями ($p = 0,003$ и $p = 0,009$ соответственно), в том числе было зарегистрировано более низкое отношение КОФС/ВП. Несмотря на большую плаценту, макросомный плод снабжает относительно маленький объем фетоплацентарных сосудов. Эти данные могут объяснить, почему у плодов от беременности при СД на инсулинотерапии наблюдается повышенная уязвимость к внутриутробной и интранатальной асфиксии. Гистологическое исследование подтвердило, что патология плаценты преимущественно наблюдается при беременностях, осложненных инсулинозависимым диабетом [39].

Поражения плаценты, развивающиеся при сахарном диабете, делят на материнские (инфаркты, ретроплацентарное кровоизлияние, гипоплазия ворсин, ускоренное созревание ворсин, децидуальная артериопатия) и фетальные (тромбоз, хорангиоз и хорангиоматоз) согласно Амстердамской классификации [40]. Whittington J.R. и соавт. проанализировали ретроспективную когорту

пациенток с догестационным диабетом (48 пациенток с СД1 и 140 женщин с СД2) и ГСД (296 пациенток) в сравнении с группой контроля (106 участниц) [41]. Было обнаружено, что ускоренное созревание ворсин [отношение шансов (ОШ) 8,45, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–62,95] и увеличение массы плаценты [ОШ 3,131, 95% ДИ 1,585–6,293] были значительно выше в плацентах от женщин с СД, при этом тромботические осложнения в них встречались реже по сравнению со здоровыми участницами после поправки на гипертензию. Ускоренное созревание ворсин — патология плаценты, которая свидетельствует о гипоксемии и часто наблюдается при беременности, осложненной гипертензивными расстройствами. Тромботические поражения сосудов плода ассоциируются с преэклампсией (ПЭ), задержкой внутриутробного развития и мужским полом. В группе ГСД плацентарные нарушения не отличались от группы контроля после поправки на гипертонические расстройства, что свидетельствует о роли гипертонии в развитии данных осложнений при указанном типе диабета. В группе диабета ускоренное созревание ворсин было связано с гипертонией ($p=0,0102$), ПЭ ($p<0,0001$) и неблагоприятными перинатальными исходами: преждевременным разрывом плодных оболочек ($p<0,0175$), низким весом при рождении ($p=0,0023$) и более низкими баллами по шкале Апгар ($p<0,0001$). Гликемический контроль как в I, так и в III триместре не оказывал статистически значимого влияния на ускоренное созревание ворсинок ($p=0,06$), что можно объяснить небольшой выборкой [41].

Вклад в изучение особенностей весовых показателей плаценты и их взаимосвязь с ГСД внесли и российские ученые. В работе И.В. Бариновой и соавт. были проанализированы показатели массы 2208 плацент, полученных при поздних абортах и родах. На основании зарегистрированных данных исследователями были разработаны перцентильные значения массы плаценты, определена диагностическая ценность числового показателя массы плаценты при ГСД [42]. В группе пациенток, беременность которых протекала на фоне ГСД, медиана распределения массы этого органа оказалась статистически значимо выше, чем у всех остальных обследованных женщин, при этом результаты гистологического исследования подтвердили множественные патологические изменения в изучаемых тканях.

Точные механизмы, объясняющие увеличение массы плаценты при диабете, остаются неясными. Данные литературы свидетельствуют о повышении иммунореактивности маркеров клеточной пролиферации: ядерного антигена пролиферирующих клеток (вспомогательный фактор репарационной ДНК-полимеразы, участвующей в репликации хромосомной ДНК) и Ki-67 (ядерный белок, который связан с клеточной пролиферацией) в цитотрофобластах ворсинок, синцитиотрофобласте, стромальных клетках и эндотелиальных клетках в диабетических плацентах [43]. Кроме того, в диабетических плацентах наблюдается большее число ворсин цитотрофобласта и ядер синцитиотрофобласта, чем в нормальных плацентах. Эти изменения могут способствовать увеличению размера плаценты [43].

Увеличение массы плаценты при беременности с ГСД может быть вызвано нарушением регуляции гибели клеток трофобласта. Апоптоз (запрограммированная гибель

клеток) и аутофагия (катаболический процесс, включающий инвагинацию и деградацию цитоплазматических компонентов через лизосомальный путь) являются биологическими процессами, которые играют важную роль в развитии и гомеостазе тканей [44]. Аутофагия и апоптоз часто ко-активируются в ответ на стресс, и оба вовлечены в различные физиологические или патологические процессы, включая клеточную дифференцировку и гибель клеток. Они участвуют в развитии плаценты человека, а их усиление наблюдается при осложнениях беременности, таких как ПЭ и задержка роста плода, в результате объем плаценты уменьшается [44]. Существенную роль в регуляции аутофагии и апоптоза играют белки семейства Bcl-2 [45].

Hung T.H. и соавт. сравнили плаценты от женщин с ГСД, беременность которых закончилась рождением крупного плода или плода с нормальным весом, и плаценты здоровых участниц [46]. В результате было обнаружено, что плаценты женщин с ГСД и крупным плодом имели больший вес, меньше аутофагических и апоптотических изменений, но больше пролиферирующих клеток (повышенная иммунореактивность Ki-67). Эти изменения были связаны с увеличением Bcl-xL (антиапоптотический белок) и снижением уровня Bak (проапоптотический белок). При этом в плацентах у женщин с ГСД и нормальным весом плода не найдено различий в уровнях аутофагии, апоптоза, пролиферации, уровня белков семейства Bcl-2 в сравнении с плацентами здоровых женщин. Используя первичные клетки цитотрофобласта в качестве модели, авторы продемонстрировали, что повышение концентрации глюкозы в культуральной среде было связано со снижением аутофагических и апоптотических процессов по сравнению со стандартными условиями культивирования. Гипергликемия также приводила к более высоким уровням Bcl-xL и более низким уровням Bak и Bad (проапоптотический белок), чем при стандартных условиях культивирования [46]. Это подтверждает факт, что женщины с ГСД с плохим гликемическим контролем чаще имеют крупных детей или макросомию, так как гипергликемия матери способствует развитию гиперинсулинемии плода и его чрезмерному росту [47].

Еще одним патогенетическим механизмом развития эндотелиальной дисфункции сосудов плаценты и ПЭ на фоне ГСД может быть воздействие микроРНК – трансляционных репрессоров, регулирующих экспрессию генов. Взаимосвязь hsa-miR-4532, hsa-miR-34c-5p, hsa-miR-193b-5p и риска развития ПЭ и ГСД была отражена в работе В.С. Пакина и соавт., в которой были зарегистрированы статистически значимые различия в экспрессии hsa-miR-45a ($p<0,0001$) при ПЭ, развившейся на фоне ГСД, в сравнении с таковой без ГСД. Изменения в содержании микроРНК в плаценте, возможно, являются потенциальными маркерами нарушенной инвазии трофобласта и гиперкоагуляции, активирующихся при ПЭ [48]. Скорость роста плаценты наибольшая в I триместре – периоде, который является самым критическим в формировании этого органа. На ранних этапах развития она проявляет большую пластичность, чем позднее во время беременности. Поскольку в I триместре инсулиновые рецепторы в основном расположены на поверхности синцитиотрофобласта,

высокий уровень инсулина может напрямую регулировать рост плаценты [13]. Метаболические события на ранних сроках влияют на формирование плаценты, ее рост и развитие, важную роль в которых играет материнский инсулин, однако механизм, с помощью которого глюкоза/инсулин могут активировать ранний рост плаценты, остается неясным. Возможно, стимулирующим фактором является слияние цитотрофобласта с синцитиотрофобластом, что приводит к увеличению трофобласта, ответственного за транспорт питательных веществ к плоду. Инсулин посредством активации протеинкиназы-В синцитиотрофобласта индуцирует матриксную металлопротеиназу-14 (ММР14) — фермент, расположенный на поверхности цитотрофобласта. ММР14 участвует в процессе слияния и активируется во время беременности с СД1, так как уровни ММР14 коррелируют со средней суточной дозой инсулина — косвенным показателем уровня циркулирующего инсулина в I триместре [49].

Внеклеточная гипергликемия активирует митохондриальную активность в клетках, усиливая образование активных форм кислорода (АФК), поэтому дисфункция митохондрий может способствовать дезадаптации плаценты при диабете и ожирении. Известно, что некоторые гены, регулирующие метаболизм митохондрий, подавляются в трофобласте женщин с ожирением в I триместре по сравнению с женщинами без ожирения [50]. Исследования митохондриальной дисфункции *in vitro* затруднительны, так как при этом обычно используют 21% кислорода, что создает состояние гипероксии, которое, вероятно, подавляет механизмы клеточной антиоксидантной защиты [51]. Но когда трофобласт в I триместре инкубировали при более низком, физиологическом, напряжении кислорода, гипергликемия повышала уровни АФК и не зависела от митохондриальной активности, что свидетельствует о немитохондриальной генерации окислителей [51]. Изменения в напряжении кислорода в межворсинчатом пространстве являются физиологическим ответом на ремоделирование спиральных артерий в децидуальной оболочке и ключевым фактором раннего развития плаценты [49]. Любые изменения в ремоделировании спиральных артерий, провоцируемые материнским диабетом и/или ожирением, будут влиять на концентрацию кислорода, доставляемого в межворсинчатое пространство, и менять его напряжение, вызывая адаптацию плаценты [49].

Фетальная гипергликемия на ранних сроках, а также повышенная концентрация других активаторов секреции инсулина (лейцин и аргинин) стимулируют поджелудочную железу плода. Как результат возникает гиперинсулинемия плода, которая усиливает градиент концентрации глюкозы в крови матери и плода с последующим увеличением потока глюкозы к плоду («фетальная кража глюкозы») [52]. Ранняя гиперинсулинемия плода считается ключевым фактором липогенеза, который способствует чрезмерному накоплению жировой ткани и увеличению массы плода [53]. Потенциальный вклад могут оказывать материнские липиды, в частности триглицериды, которые гидролизуются на поверхности синцитиотрофобласта эндотелиальной липазой с выделением свободных жирных кислот [54].

Высокая концентрация материнских триглицеридов часто связана с диабетом и ожирением, что приводит к повышению концентрации свободных жирных кислот на материнской стороне плаценты. Эти жирные кислоты поглощаются синцитиотрофобластом и после переектерификации (обмена радикалами) хранятся в виде липидных капель. При избыточном накоплении материнских жирных кислот они поступают в кровоток плода. Доля жирных кислот материнского происхождения в общем пуле жирных кислот плода неизвестна, но общий трансплацентарный перенос невелик (2–3%) [55].

Одними из важных участников имплантации и развития плаценты являются кисспептины, регулирующие инвазию трофобласта, при этом сам трофобласт синтезирует данные пептиды. Нарушение инвазии ассоциировано с ПЭ и СД [56]. Ключевую роль среди всех указанных пептидов играет кисспептин-1 (KISS1), который действует через рецептор кисспептина KISS1R в клетках трофобласта. Экспрессия мРНК KISS1 и KISS1R наиболее высока в I триместре беременности и снижается к концу гестации, т.е. активность этих пептидов связана с наиболее критическим периодом регуляции инвазии, поэтому нарушения в их экспрессии могут приводить к развитию неблагоприятных перинатальных исходов: задержке внутриутробного развития плода, преждевременным родам и ПЭ [57].

Karustin R.V. и соавт. исследовали экспрессию KISS1 и KISS1R при нормальной беременности, беременности при СД1, СД2, ГСД и беременности, осложненной ПЭ [58]. Самые высокие показатели экспрессии KISS1 были обнаружены в группах ПЭ (35,4%) и ГСД (33,2%). В случае СД уровни экспрессии KISS1 зависели от присутствия ПЭ и были выше по сравнению с СД без ПЭ и контрольными группами. Самая низкая экспрессия была обнаружена в контрольной группе (14,1%). Была обнаружена сильная прямая корреляционная связь между ПЭ и экспрессией KISS1 ($r=0,81$) и KISS1R ($r=0,56$), а также обратная корреляционная связь между KISS1 и низким весом при рождении ($r=-0,73$). Не зарегистрировано корреляций между экспрессией плацентарных KISS/KISS1R и весом плаценты или уровнем гликированного гемоглобина. Авторы сделали вывод, что повышенные уровни экспрессии KISS1 и KISS1R на фоне диабета могут принимать участие в нарушении формирования плаценты и приводить к развитию ПЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рост и созревание плода находятся под влиянием многокомпонентной системы фетоплацентарного комплекса с различными уровнями регулирования. Метаболический статус матери, наличие СД могут приводить к неблагоприятным перинатальным исходам. При этом СД1 с учетом аутоиммунного компонента, лежащего в основе его патогенеза, СД2 и ГСД, в основе которых лежит нарушенная чувствительность тканей к инсулину, оказывают различное влияние на фетоплацентарный комплекс, выступая в роли эпигенетических факторов, формируя среду для плода в зависимости от преобладающих внутриутробных условий, что в дальнейшем может отрицательно сказаться на здоровье будущего ребенка.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках гранта Российского научного фонда «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркёры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация» (Грант РНФ № 17-75-30035).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370(1663):20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066.
- Kaufmann P, Mayhew TM, Charnock-Jones DS. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. II. Changes during normal pregnancy. *Placenta*. 2004;25(2-3):114–126. doi: 10.1016/j.placenta.2003.10.009.
- Bhattacharjee D, Mondal SK, Garin P, et al. Histopathological study with immunohistochemical expression of vascular endothelial growth factor in placentas of hyperglycemic and diabetic women. *J Lab Physicians*. 2017;9(4):227–233. doi: 10.4103/JLPJLP_148_16.
- Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:145846. doi: 10.1155/2014/145846.
- Zhou Y, Bellinard V, Feng KT, et al. Human cytotrophoblasts promote endothelial survival and vascular remodeling through secretion of Ang2, PlGF, and VEGF-C. *Dev Biol*. 2003;263(1):114–125. doi: 10.1016/S0012-1606(03)00449-4.
- Poole TJ, Finkelstein EB, Cox CM. The role of FGF and VEGF in angioblast induction and migration during vascular development. *Dev Dyn*. 2001;220(1):1–17. doi: 10.1002/1097-0177(2000)9999:9999<::AID-DVDY1087>3.0.CO;2-2.
- Pietro L, Daher S, Rudge MV, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women. *Placenta*. 2010;31(9):770–780. doi: 10.1016/j.placenta.2010.07.003.
- Sobrevia L, Salsoso R, Fuenzalida B, et al. Insulin is a key modulator of fetoplacental endothelium metabolic disturbances in gestational diabetes mellitus. *Front Physiol*. 2016;7:119. doi: 10.3389/fphys.2016.00119.
- Chang SC, Vivian Yang WC. Hyperglycemia induces altered expressions of angiogenesis associated molecules in the trophoblast. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:457971. doi: 10.1155/2013/457971.
- Crume TL, Ogden L, West NA, et al. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: the Exploring Perinatal Outcomes among Children (EPOCH) Study. *Diabetologia*. 2011;54(1):87–92. doi: 10.1007/s00125-010-1925-3.
- Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Lamichhane AP, et al. Association of intrauterine exposure to maternal diabetes and obesity with type 2 diabetes in youth: the SEARCH Case-Control Study. *Diabetes Care*. 2008;31(7):1422–1426. doi: 10.2337/dc07-2417.
- Dabelea D, Harrod CS. Role of developmental overnutrition in pediatric obesity and type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2013;71 Suppl 1:S62–S67. doi: 10.1111/nure.12061.
- Desoye G, Cervar-Zivkovic M. Diabetes mellitus, obesity, and the placenta. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(1):65–79. doi: 10.1016/j.ogc.2019.11.001.
- Ringholm L, Damm P, Mathiesen ER. Improving pregnancy outcomes in women with diabetes mellitus: modern management. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(7):406–416. doi: 10.1038/s41574-019-0197-3.
- Catalano PM, McIntyre HD, Cruickshank JK, et al. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome study: associations of GDM and obesity with pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):780–786. doi: 10.2337/dc11-1790.
- Mackin ST, Nelson SM, Kerssens JJ, et al. Diabetes and pregnancy: national trends over a 15-year period. *Diabetologia*. 2018;61(5):1081–1088. doi: 10.1007/s00125-017-4529-3.
- Higgins M, McAuliffe FM, Mooney EE. Clinical associations with a placental diagnosis of delayed villous maturation: a retrospective study. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(4):273–279. doi: 10.2350/10-07-0872-OA.1.
- Huynh J, Dawson D, Roberts D, et al. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(2):101–114. doi: 10.1016/j.placenta.2014.11.021.
- Xu L, Kanasaki K, Kitada M, Koya D. Diabetic angiopathy and angiogenic defects. *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2012;5(1):13. doi: 10.1186/1755-1536-5-13.
- Scifres CM, Parks WT, Feghali M, et al. Placental maternal vascular malperfusion and adverse pregnancy outcomes in gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2017;49:10–15. doi: 10.1016/j.placenta.2016.11.004.
- Abdelhalim NY, Shehata MH, Gadallah HN, et al. Morphological and ultrastructural changes in the placenta of the diabetic pregnant Egyptian women. *Acta Histochem*. 2018;120(5):490–503. doi: 10.1016/j.acthis.2018.05.008.
- Cetinkaya B, Ozmen A, Unek G, et al. Expressions of vegf, vegfr1, vegfr2 and akt in pregestational diabetic human placentas. *Placenta*. 2014;35(9):31. doi: 10.1016/j.placenta.2014.06.103.
- Jauniaux E, Burton GJ. Villous histomorphometry and placental bed biopsy investigation in Type I diabetic pregnancies. *Placenta*. 2006;27(4-5):468–474. doi: 10.1016/j.placenta.2005.04.010.
- Nelson SM, Coan PM, Burton GJ, et al. Placental structure in type 1 diabetes: relation to fetal insulin, leptin, and IGF-I. *Diabetes*. 2009;58(11):2634–2641. doi: 10.2337/db09-0739.
- Rudge MV, Lima CP, Damasceno DC, et al. Histopathological placental lesions in mild gestational hyperglycemia and diabetic women. *Diabetol Metab Syndr*. 2011;3(1):19. doi: 10.1186/1758-5996-3-19.
- Popova P, Vasilyeva L, Tkachuk A, et al. A Randomised, controlled study of different glycaemic targets during gestational diabetes treatment: effect on the level of adipokines in cord blood and ANGPTL4 expression in human umbilical vein endothelial cells. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:6481658. doi: 10.1155/2018/6481658.
- Popova PV, Vasileva LB, Tkachuk AS, et al. Association of tribbles homologue 1 gene expression in human umbilical vein endothelial cells with duration of intrauterine exposure to hyperglycaemia. *Genet Res (Camb)*. 2018;100:e3. doi: 10.1017/S0016672318000010.
- Sobrevia L, Abarzúa F, Nien JK, et al. Review: Differential placental macrovascular and microvascular endothelial dysfunction in gestational diabetes. *Placenta*. 2011;32 Suppl 2:S159–164. doi: 10.1016/j.placenta.2010.12.011.
- Marziani D, Tamagnone L, Capparuccia L, et al. Restricted innervation of uterus and placenta during pregnancy: evidence for a role of the repelling signal Semaphorin 3A. *Dev Dyn*. 2004;231(4):839–848. doi: 10.1002/dvdy.20178.
- Nelson PG, Nelson KB. Innervation of the placenta and uterus: competition between cytotrophoblasts and nerves? *Placenta*. 2013;34(6):463–466. doi: 10.1016/j.placenta.2013.03.004.
- Guzmán-Gutiérrez E, Arroyo P, Salsoso R, et al. Role of insulin and adenosine in the human placenta microvascular and macrovascular endothelial cell dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Microcirculation*. 2014;21(1):26–37. doi: 10.1111/micc.12077.
- Sobrevia L, Salsoso R, Sáez T, et al. Insulin therapy and fetoplacental vascular function in gestational diabetes mellitus. *Exp Physiol*. 2015;100(3):231–238. doi: 10.1113/expphysiol.2014.082743.
- Дедов И.И., Смирнова О.М., Горелышев А.С. Стресс эндоплазматического ретикулума: цитологический сценарий патогенеза заболеваний человека // Проблемы эндокринологии. — 2012. — №5. — С. 57–65. [Dedov II, Smirnova OM, Gorelyshev AS. Stress of endoplasmic reticulum: the cytological «scenario» of pathogenesis of human diseases. *Problemy endokrinologii*. 2012;5(5):57–65. (In Russ).]

34. Sáez PJ, Villalobos-Labra R, Westermeier F, et al. Modulation of endothelial cell migration by ER stress and insulin resistance: a role during maternal obesity? *Front Pharmacol*. 2014;5:189. doi: 10.3389/fphar.2014.00189.
35. Liong S, Lappas M. Endoplasmic reticulum stress is increased in adipose tissue of women with gestational diabetes. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0122633. doi: 10.1371/journal.pone.0122633.
36. Huynh J, Yamada J, Beauharnais C, et al. Type 1, type 2 and gestational diabetes mellitus differentially impact placental pathologic characteristics of uteroplacental malperfusion. *Placenta*. 2015;36(10):1161–1166. doi: 10.1016/j.placenta.2015.08.004.
37. Taricco E, Radaelli T, Rossi G, et al. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *BJOG*. 2009;116(13):1729–1735. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02341.x.
38. Grissa O, Yessoufou A, Misak I, et al. Growth factor concentrations and their placental mRNA expression are modulated in gestational diabetes mellitus: possible interactions with macrosomia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10:7. doi: 10.1186/1471-2393-10-7.
39. Thunbo M, Sinding M, Bogaard P, et al. Postpartum placental CT angiography in normal pregnancies and in those complicated by diabetes mellitus. *Placenta*. 2018;69:20–25. doi: 10.1016/j.placenta.2018.06.309.
40. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and definitions of placental lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med*. 2016;140(7):698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC.
41. Whittington JR, Cummings KF, Ounpraseuth ST, et al. Placental changes in diabetic pregnancies and the contribution of hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;1–9. doi: 10.1080/14767058.2020.1724944.
42. Баринаева И.В., Котов Ю.Б., Скляренко Г.А., и др. Диагностическая ценность массы плаценты как критерия функционального состояния фетоплацентарного комплекса // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2010. — №10. — С. 3–6. [Barinova IV, Kotov YuB, Skliarenko GA, et al. Diagnostic value of placental mass as a criterion for the functional state of the fetoplacental complex. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010;(10):3–6. (In Russ).]
43. Unek G, Ozmen A, Mendilcioglu I, et al. Immunohistochemical distribution of cell cycle proteins p27, p57, cyclin D3, PCNA and Ki67 in normal and diabetic human placentas. *J Mol Histol*. 2014;45(1):21–34. doi: 10.1007/s10735-013-9534-3.
44. Hung TH, Chen SF, Lo LM, et al. Increased autophagy in placentas of intrauterine growth-restricted pregnancies. *PLoS One*. 2012;7(7):e40957. doi: 10.1371/journal.pone.0040957.
45. Levine B, Sinha S, Kroemer G. Bcl-2 family members: dual regulators of apoptosis and autophagy. *Autophagy*. 2008;4(5):600–606. doi: 10.4161/auto.6260.
46. Hung TH, Huang SY, Chen SF, et al. Decreased placental apoptosis and autophagy in pregnancies complicated by gestational diabetes with large-for-gestational age fetuses. *Placenta*. 2020;90:27–36. doi: 10.1016/j.placenta.2019.12.003.
47. Kamana KC, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(Suppl 2):14–20. doi: 10.1159/000371628.
48. Пакин В.С., Вашукова Е.С., Капустин Р.В., и др. Оценка уровня микроРНК в плаценте при тяжелом гестозе на фоне гестационного сахарного диабета // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2017. — Т.66. — №3. — С. 110–115. [Pakin V, Vashukova E, Kapustin R, et al. Peculiarities of placental microRNA expression in pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2017;66(3):110–115. (In Russ).] doi: 10.17816/JOWD663110-115.
49. Hoch D, Gauster M, Hauguel-de Mouzon S, et al. Diabetes-associated oxidative and inflammatory stress signalling in the early human placenta. *Mol Aspects Med*. 2019;66:21–30. doi: 10.1016/j.mam.2018.11.002.
50. Lassance L, Haghiac M, Minium J, et al. Obesity-induced down-regulation of the mitochondrial translocator protein (TSPO) impairs placental steroid production. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):E11–18. doi: 10.1210/jc.2014-2792.
51. Frohlich JD, Huppertz B, Abuja PM, et al. Oxygen modulates the response of first-trimester trophoblasts to hyperglycemia. *Am J Pathol*. 2012;180(1):153–164. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.09.012.
52. Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089–1094. doi: 10.1007/s00125-016-3931-6.
53. Sovio U, Murphy HR, Smith GC. Accelerated fetal growth prior to diagnosis of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of nulliparous women. *Diabetes Care*. 2016;39(6):982–987. doi: 10.2337/dc16-0160.
54. Hirschmugl B, Desoye G, Catalano P, et al. Maternal obesity modulates intracellular lipid turnover in the human term placenta. *Int J Obes*. 2017;41(2):317–323. doi: 10.1038/ijo.2016.188.
55. Stirn L, Kovarova M, Perschbacher S, et al. BMI-independent effects of gestational diabetes on human placenta. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3299–309. doi: 10.1210/jc.2018-00397.
56. Mead EJ, Maguire JJ, Kuc RE, et al. Kisspeptins: a multifunctional peptide system with a role in reproduction, cancer and the cardiovascular system. *Br J Pharmacol*. 2009;151(8):1143–1153. doi: 10.1038/sj.bjp.0707295.
57. Cartwright JE, Williams PJ. Altered placental expression of kisspeptin and its receptor in pre-eclampsia. *J Endocrinol*. 2012;214(1):79–85. doi: 10.1530/JOE-12-0091.
58. Kapustin RV, Drobintseva AO, Alekseenkova EN, et al. Placental protein expression of kisspeptin-1 (KISS1) and the kisspeptin-1 receptor (KISS1R) in pregnancy complicated by diabetes mellitus or preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(2):437–445. doi: 10.1007/s00404-019-05408-1.

Рукопись получена: 17.04.2020. Одобрена к публикации: 03.06.2020. Опубликовано online: 28.07.2020.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Абсатарова Юлия Сергеевна, к.м.н. [Yulia S. Absatarova, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanov str., Moscow, 117036, Russian Federation.]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0696-5367>; eLibrary SPIN: 2220-9464; e-mail: korsil2008@yandex.ru.

Григорян Ольга Рафаэльевна, д.м.н. [Olga R. Grigoryan, MD, PhD, DSc]; e-mail: iceberg1995@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4979-7420>; eLibrary SPIN: 3060-8242.

Михеев Роберт Константинович, студент лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова [Robert K. Mikheev, student at the faculty of medicine, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry]; e-mail: mikheev-robert@list.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5826-3186>; eLibrary SPIN: 9767-8468.

Андреева Елена Николаевна, д.м.н. [Elena N. Andreeva, MD, PhD, DSc]; e-mail: endogin@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; eLibrary SPIN: 1239-2937.

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорян О.Р., Абсатарова Ю.С., Михеев Р.К., Андреева Е.Н. Сравнительный анализ морфофункционального состояния фетоплацентарного комплекса при сахарном диабете (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. — 2020. — Т. 66. — №2. — С. 85–92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12399>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigoryan OR, Absatarova YS, Mikheev RK, Andreeva EN. Comparative analysis of the morphological and functional state of the fetoplacental complex in diabetes mellitus (Literature review). *Problems of Endocrinology*. 2020;66(2):85–92. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12399>