



ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ПЛОДА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Р.В. Капустин¹, А.Р. Оноприйчук², О.Н. Аржанова^{1,2}, В.О. Полякова¹, Е.Н. Алексеенкова²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург;

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

Для цитирования: Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н., и др. Патология плаценты и плода при сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней. — 2018. — Т. 67. — № 6. — С. 79–92. doi: 10.17816/JOWD67679-92

Поступила: 21.09.2018

Одобрена: 08.11.2018

Принята: 05.12.2018

■ В настоящее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД) в мировой популяции, что обуславливает рост числа случаев материнской и перинатальной смертности. Дети, родившиеся от матерей с СД, имеют высокий риск формирования не только врожденных пороков развития, но и сердечно-сосудистых и метаболических нарушений в дальнейшей жизни. Рост плода определяется как метаболическим и нутритивным статусом матери, так и пропускной способностью плацентарного комплекса. Беременность, осложненная СД, ассоциирована не только с избыточным ростом плода, но и с отложением метаболитов в плаценте. Роль нарушений углеводного обмена, ожирения и других факторов в отношении функции плаценты и роста плода остается не до конца изученной. В данном исследовании представлен обзор литературы о состоянии плацентарного комплекса при беременности, осложненной ожирением матери, а также прегестационными и гестационными типами сахарного диабета. Основное внимание уделяется трем ключевым субстратам: глюкозе, липидам и аминокислотам, их влиянию как на плацентарную метаболическую активность, так и на плод. Расширение знаний о морфологии и понимание изменений функции плаценты, которые приводят к патологическому росту плода, позволят разработать новые терапевтические подходы с целью улучшения исходов беременности, здоровья матери и детей.

■ **Ключевые слова:** плацента; метаболизм; ожирение; сахарный диабет; глюкоза; липиды; аминокислоты.

PATHOPHYSIOLOGY OF PLACENTA AND FETUS IN DIABETES MELLITUS

© R.V. Kapustin¹, A.R. Onopriychuk², O.N. Arzhanova^{1,2}, V.O. Polyakova¹, E.N. Alekseyenkova²

¹ The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia;

² Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kapustin RV, Onopriychuk AR, Arzhanova ON, et al. Pathophysiology of placenta and fetus in diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018;67(6):79-92. doi: 10.17816/JOWD67679-92

Received: September 21, 2018

Revised: November 8, 2018

Accepted: December 5, 2018

■ Currently, there is a steady increase in the incidence of diabetes mellitus (DM) in the global population, which causes an increase in maternal and perinatal mortality. Children born to mothers with DM have a high risk of not only congenital abnormalities, but also cardiovascular and metabolic disorders in later life. Fetal growth is determined by both the metabolic and nutritional status of the mother, and the placental nutrient transfer capacity. Pregnancy complicated by DM is associated not only with overgrowth of the fetus, but also with the excess deposition of metabolites in the placenta. The role of disorders of carbohydrate metabolism, obesity and other factors in relation to the function of the placenta and fetal growth remains not fully understood. This review provides an overview of the literature on the placental complex status in pregnancy complicated by obesity, as well as pre-gestational and gestational types of DM. The focus is on three key substrates in these conditions: glucose, lipids, and amino acids, and their influence on placental metabolic activity and on the fetus. Improved knowledge of morphology and understanding of changes in the function of the placenta that lead to abnormal growth of the fetus will allow for the development of new therapeutic approaches to improve the outcomes of pregnancy, maternal and child health.

■ **Keywords:** placenta; metabolism; obesity; diabetes mellitus; glucose; lipids, amino acids.

1. Плацентарный транспорт веществ в условиях сахарного диабета

Плацента обеспечивает рост и развитие плода посредством обмена широкого спектра веществ с организмом матери. Маточно-плацентарный и фетоплацентарный кровотоки выполняют важную функцию по доставке и удалению продуктов обмена веществ. Плацентарный барьер представлен мембраной микроворсинок синцитиотрофобласта, который напрямую контактирует с материнской кровью в межворсинчатом пространстве [1]. Данное строение плаценты увеличивает поверхность обмена в 7 раз. Примерно 5–10 % поверхности синцитиотрофобласта состоит из эпителиальных пластинок, а 90 % занимают микроворсинки. Существуют специальные участки, через которые различные метаболиты транспортируются к плоду. В области этих участков синцитиотрофобласт очень тонкий, в нем отсутствуют органеллы цитоплазмы, базальные пластинки трофобласта, а эндотелий фетоплацентарных сосудов представляет собой единый комплекс. Такое строение позволяет уменьшить толщину диффузионной поверхности между материнским и плодовым кровообращением [1].

Инвазия цитотрофобласта в децидуальную оболочку и спиральные маточные артерии приводит к ремоделированию последних в сосуды низкого сопротивления. Ввиду отсутствия иннервации сосудов в фетоплацентарном комплексе, их тонус зависит от продукции местных сосудистотропных сигнальных молекул (эйкозаноиды, эндотелин-1) и оксида азота (NO). Любое нарушение этого процесса ведет к ограниченному притоку материнской крови в межворсинчатое пространство [1].

У млекопитающих фактором, определяющим внутриутробный рост плода, выступает трансплацентарный транспорт веществ, который обеспечивается диффузией и многочисленными системами различных транспортеров [2]. На поверхности плаценты находятся белки-переносчики для глюкозы, лактата, аминокислот (АК) и жирных кислот (ЖК). Перенос этих веществ зависит от градиента концентрации между кровотоком матери и плода. Помимо этого, плацента активно участвует в хранении и дальнейшем высвобождении различных веществ в плазму плода. Эти процессы зависят от уникального расположения переносчиков на обеих поверхностях мембраны трофобласта. Установлено, что плацента потребляет большое количество питательных веществ, тем самым

создавая трансплацентарный градиент концентраций для глюкозы, АК, ЖК и липидов. Эти запасы в дальнейшем создают уникальную метаболическую среду в плазме плода [3].

Трансплацентарный перенос веществ определяется различными параметрами, такими как градиент концентрации между матерью и плодом, скорость кровотока, общая поверхность обмена и толщина мембран. Наиболее значимыми механизмами, определяющими перенос глюкозы, является градиент концентрации между матерью и плодом, а также скорость кровотока [4]. Увеличение трансплацентарного транспорта веществ в течение всего периода гестации происходит из-за роста плаценты. Рост плаценты и ее развитие (размер, морфология, количество переносчиков) регулируются такими встроенными генами, как комплекс *Igf2-N* [5]. Активность этих генов различается в зависимости от их количества. Избыточное наличие аллелей отцовского гена *Igf2* в сравнении с материнским приводит к увеличению в размерах плаценты и плода. Активность генов также подвергается эпигенетическому программированию в зависимости от влияния на их экспрессию окружающей среды. Например, метилирование ДНК приводит к ограничению активности *Igf2*, что обуславливает меньшую в размерах плаценту и синдром задержки развития плода. Взаимодействие между плацентой и плодом, при котором определенные субстраты транспортируются непосредственно к плоду, а затем преобразуются в продукты как плодового, так и плацентарного метаболизма, также обеспечивает уникальную среду со специфическими путями обмена [6].

Транспорт глюкозы.

Система переносчиков семейства GLUT

Питание плода практически полностью зависит от глюкозы матери, поступающей к нему через плаценту. Продукция собственной глюкозы у фетуса в ранние сроки беременности находится на минимальном уровне, так как его собственный глюконеогенез еще недостаточно развит. Градиент концентрации глюкозы между матерью и плодом наиболее выражен в первом триместре беременности. Количество глюкозы, потребляемой плодом, составляет 38–43 ммоль/л, в то время как у женщины концентрация ее существенно выше — 100 ммоль/л [7]. Эти значения повышаются при наличии гиперинсулинизма у плода вследствие хронической гипергликемии при сахарном диабете (СД) у матери [8].

Установлено, что ключевым фактором нарушения развития плода во время беременности, отягощенной СД, является избыточный трансплацентарный перенос глюкозы [6]. В большинстве случаев трансплацентарный перенос глюкозы в направлении от матери к плоду происходит благодаря снижению градиента концентрации посредством белка-переносчика 1-го типа (GLUT1). Белок-переносчик 8-го типа (GLUT8) также повсеместно определяется в плаценте в течение всей беременности, но при СД его экспрессия снижена. Соответственно, роль данного транспортера в утилизации глюкозы менее значима. Кроме того, в плаценте обнаружены высокоаффинный GLUT3 и инсулинозависимые белки GLUT4 и GLUT12 [9]. Их вклад в транспорт глюкозы от матери к плоду незначителен. Важную роль данные медиаторы играют при обратном транспорте глюкозы от плода в плаценту и при захвате ее в клетки, окружающие плацентарный эндотелий. Захват и перенос глюкозы в плаценту осуществляется за счет Na/K-насоса, расположенного на обеих поверхностях базальной мембраны синцитиотрофобласта [10].

В основном транспорт глюкозы от матери к плоду происходит посредством GLUT1. GLUT1 расположен как на базальной мембране обеих поверхностей синцитиотрофобласта, так и на эндотелиоцитах и клетках амниона, что обеспечивает возможность регулирования двустороннего переноса глюкозы от матери к плоду. Транспортная система имеет высокую емкость насыщения при уровне глюкозы более 20 ммоль/л. Эта система предназначена для быстрого транспорта глюкозы из материнского в плодовой кровотоки. Активность GLUT1, расположенного на трофобласте, зависит от уровня глюкозы: повышается при гипогликемии и снижается при гипергликемии. Снижение функциональности GLUT1 на поверхности трофобласта объясняется снижением транскрипции GLUT1 и увеличением его трансляции [11]. Исследования показали, что уменьшение содержания GLUT1 на поверхности этих клеток изменяет захват глюкозы только при ее концентрации около 15 ммоль/л [12]. Помимо глюкозы, кетоновые тела и инсулин также оказывают не меньшее влияние на активность GLUT1.

Транспортер глюкозы GLUT3 расположен в сосудах фетоплацентарного комплекса. В экспериментальном исследовании на овцах показано, что захват глюкозы переносчиком GLUT3 составляет 40 % от всего захвата к концу бе-

ременности [13]. GLUT3 имеет большее сродство с глюкозой, чем GLUT1. Локализуясь на мембране и поверхности синцитиотрофобласта, данный мессенджер активно регулирует транспорт глюкозы от матери к плоду и обратно. Другие переносчики глюкозы семейства GLUT2 и GLUT4 в основном локализуются в строме плаценты. Показано, что вышеуказанные транспортеры способны захватывать глюкозу из плодового кровотока в эндотелиальные клетки, где в дальнейшем она хранится в виде гликогена [11]. Таким образом, избыточные отложения гликогена, экспрессируемые в плаценте при СД у матери, могут быть результатом повышенного захвата глюкозы из фетоплацентарного кровотока [14]. Инсулин плода, оказывая влияние на GLUT4 и GLUT2, также стимулирует захват глюкозы эндотелиальными клетками. Количество аккумулированного плацентарного и фетального гликогена может уменьшаться при возникновении острой необходимости в его использовании плодом (при затяжных родах, гипоксии). В таком случае лактат выступает в качестве резервного продукта обмена у плода [15].

Исследования *in vitro* показали, что изменения концентрации переносчиков глюкозы соотносятся с их пропускной способностью [16]. При СД 1-го типа наблюдается повышенная экспрессия GLUT1 на базальной мембране по сравнению с поверхностью микроворсинок синцитиотрофобласта [3]. При гестационном сахарном диабете (ГСД) таких особенностей не отмечено [17]. Отличительных особенностей экспрессии в плаценте других транспортеров глюкозы (GLUT3, GLUT4) при СД у матери не выявлено [18]. Что касается активности данных мессенджеров, то при СД 1-го типа происходит снижение активности GLUT1, но повышается активность GLUT3 [13]. Это помогает поддерживать нормальный гомеостаз у плода в неблагоприятных условиях.

При наличии ГСД экспрессия переносчиков глюкозы различается в зависимости от степени компенсации углеводного обмена. У женщин, получавших диетотерапию, содержание транспортеров в плаценте не изменяется, тогда как при применении инсулинотерапии оно повышается [19]. Опытным путем установлено, что пограничным значением уровня гликемии, определяющим нарушения экспрессии GLUT1, является 8 ммоль/л. В основе данных изменений лежит не только уровень гликемии, но и ультраструктурные изменения плаценты: уве-

личная поверхность синцитиотрофобласта и утолщение базальной мембраны [19].

Несмотря на большое количество исследований, данных об особенностях регуляции плацентарных переносчиков глюкозы при различных типах сахарного диабета все еще недостаточно [20].

Транспорт аминокислот

Среди материнских белков плазмы только IgG и альбумин способны преодолеть трансплацентарный барьер в неизменном количестве. Материнские аминокислоты служат основным источником азота для фетоплацентарных тканей. Содержание большинства аминокислот в плаценте превышает их концентрации в материнском и плодовом кровотоках, так как она сама синтезирует АК. Это объясняет повышенное содержание аминокислот в синцитиотрофобласте [20]. Высокий уровень АК обычно ассоциирован с синтезом белка и характерен для быстрорастущих тканей.

Проникновение АК в клетку происходит за счет систем транспортеров. Для нейтральных, положительно и отрицательно заряженных АК существуют свои классы данных систем [21]. Материнские и плодовые плазматические мембраны включают в себя общие и специальные системы транспорта аминокислот. В настоящее время нет четкой информации о пространственном расположении переносчиков АК на микроворсинках и базальной мембране синцитиотрофобласта. Кроме того, еще не изучены транспорт и транспортные системы на клетках и вне трофобласта. Известно, что эндотелий обеспечивает транспорт АК не только от матери к плоду, но и в обратном направлении [22].

По мере увеличения срока беременности возрастает потребность плода в синтезе белка. Адекватный азотный баланс у фетуса поддерживается путем увеличения трансплацентарного переноса АК. Этому усиленному транспорту способствуют увеличение перфузии плаценты, поверхности обмена веществ мембран трофобласта, концентрации транспортеров на трофобласте и разность потенциалов его мембран [21]. Из-за доминирующего эффекта активного транспорта АК небольшие различия в степени маточного и пуповинного кровотока никак не влияют на захват и транспорт АК через плаценту. Некоторые транспортные системы АК усиливают свою активность с увеличением срока беременности [23]. Изменения

концентрации переносчиков АК и их транспортная способность регулируются на местном уровне. Например, активность плацентарных транспортеров и связанный с ней перенос АК снижаются у беременных крыс, которые находятся на низкобелковой диете. Это способствует снижению темпов роста плода. Аналогичные данные были получены в эксперименте на овцах, в которых воздействие неблагоприятных факторов нарушало систему переносчиков АК и содержание последних в крови плода [24]. Смещению вектора транспорта аминокислот от матери к плоду способствует увеличение транспортной активности как базальной мембраны, так и мембраны микроворсинок.

Аминокислоты концентрируются во внутриклеточной матрице трофобласта с помощью Na/K⁺-аденозинтрифосфатазы и H⁺-зависимых белков-транспортеров на материнской поверхности мембран микроворсинок, а затем переносятся в плазму плода. Плазменное содержание данных веществ составляет от 1,0 до 5,0 мкмоль/л. Активность этого транспортного процесса снижается в условиях гипоксии и гипогликемии. В исследованиях *in vivo* показано, что многие аминокислоты переносятся через плаценту в соответствии с градиентом концентрации, в то время как исследования *in vitro* дают противоположные результаты: при инкубации первичных ворсинок трофобласта низкие концентрации аминокислот способствуют повышению их транспортной активности [25]. Белковые молекулы размером с альбумин или гамма-глобулин проходят через плацентарный барьер путем пиноцитоза, активность которого повышается по мере увеличения гестационного возраста. Как показало экспериментальное исследование, поступление этих белков не дает большой энергетической ценности для плода [14]. Общее суммарное поглощение аминокислот у плода может составлять до 30–40 % потребности в углеводе и 100 % для обеспечения азотом [26].

Имеется несколько работ, в которых сообщается, что способность поддерживать нормальный уровень некоторых аминокислот в плазме плода нарушается при беременности, осложненной СД [6]. Однако отсутствуют четкие данные об особенностях плазменного содержания аминокислот при различных типах СД. У беременных грызунов, являющихся экспериментальными моделями сахарного диабета 1-го типа с различной степенью тяжести (на фоне введения стрептозотоцина), содержа-

ние большинства АК у плода снижено [27]. Это также относится к небелковым аминокислотам, таким как таурин и гамма-аминобутировая кислота, регулирующая синтез фетального инсулина [28]. Интересно, что система транспортеров аланина снижена у беременных с СД, имеющих макросомию плода [29].

При беременности на фоне ГСД содержание некоторых аминокислот (метионин, изолейцин, лейцин, фенилаланин, аланин, пролин) повышено в плодном, но не изменено в материнском кровотоке [20]. Установлено, что экспрессия АК и их переносчиков хорошо визуализируется на плазматической мембране сосудов синцитиотрофобласта. С другой стороны, имеются данные, подтверждающие низкий уровень некоторых аминокислот в плазме плода при ГСД на инсулинотерапии [30]. Интересно, что даже короткие периоды метаболических нарушений на раннем сроке беременности при данном типе СД могут влиять на рост плаценты и ее транспортную функцию в течение всей оставшейся беременности [31]. Таким образом, различные экспериментальные модели зачастую противоречат друг другу и не существует единого мнения о влиянии СД на плацентарные переносчики АК и их содержание в крови плода.

Транспорт нуклеозидов

Нуклеозиды, такие как аденозин и тимидин, быстро захватываются клетками. Их транспорт осуществляется путем облегченной диффузии. Этот процесс имеет широкую специфичность, в особенности для пуриновых и пиримидиновых оснований. В плаценте человека транспортеры для нуклеозидов расположены на мембране синцитиотрофобласта. В отличие от тканей почки и кишечника, в плаценте действует натрий-независимая транспортная система. Переносчики аденозина также располагаются на эндотелии плацентарных сосудов и пуповины. На данный момент нет сведений о том, могут ли нуклеозиды матери перейти в кровотоки плода [32]. В исследованиях перфузии тимидина и аденозина концентрация этих веществ была существенно снижена [33]. Предполагается, что нуклеозиды, в особенности аденозин, могут регулировать тонус сосудов плаценты.

При СД регуляция работы переносчиков, расположенных на эндотелии сосудов пуповины, снижена [33]. Изменения захвата нуклеозидов при ГСД в эндотелиальных клетках сосудов

пуповины происходят в результате нарушений местной регуляции сосудов, что обуславливает изменение аденозин-L-аргинин-НО-пути.

Транспорт липидов и жирных кислот

При рождении около 12–15 % массы тела новорожденного составляет жир. Источником этого жира является материнский, который проникал к плоду через плаценту в течение всего периода гестации. Остальная часть липидов синтезируется в печени плода и других тканях. Между матерью и фетусом существует градиент концентрации для большинства ЖК. Свободные ЖК проходят через плаценту либо за счет простой диффузии, либо за счет связи с белками-переносчиками, расположенными на мембране микроворсинок. В цитоплазме синцитиотрофобласта свободные ЖК связываются со специальными белками. Эти белки играют роль переносчиков жирных кислот, что позволяет им высвободиться в плодовый кровоток. Параллельно происходит этерификация свободных ЖК в триглицериды. В дальнейшем это позволит хранить триглицериды в форме липидных капель, окруженных белками, таких как адипофилин и перилипипин. Эти белки выступают необходимым условием для появления внутриклеточных липаз.

Дополнительными источниками липидов плода служат липопротеиновые триглицериды, фосфолипиды и холестерин. Липопротеины связываются со своими рецепторами, которые расположены на всей поверхности синцитиотрофобласта. Связывание липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и высокой плотности (ЛПВП) с их рецепторами (ЛПОНП-связывающий белок и главный ЛПВП-связывающий белок SR-BI) происходит за счет липаз, которые в свою очередь выполняют функцию «моста» и способствуют высвобождению ЖК из триглицеридов и фосфолипидов. SR-BI не только связывает ЛПВП, но и является медиатором селективного захвата сложных эфиров холестерина. ЛПНП, связываясь со своим рецептором, проникают в цитоплазму синцитиотрофобласта путем эндоцитоза. В цитоплазме сложные эфиры холестерина хранятся в жирных каплях. Часть этих эфиров метаболизируется в предшественники стероидных гормонов плаценты. Механизм дальнейшего транспорта из синцитиотрофобласта в плодовый кровоток неизвестен, но существует предположение, что в этот процесс вовлечены высвобождающие транспортеры ABC и SR-BI.

Так же как и триглицериды, фосфолипиды гидролизуются на составные части преимущественно за счет эндотелиальных липаз, которые находятся на мембране синцитиотрофобласта. Но возможности плаценты в хранении веществ ограничены, что вызывает увеличение потока липидов, участвующих в кровообращении плода, в условиях повышенного содержания липидов матери. Такое состояние возникает при сахарном диабете.

Сахарный диабет ассоциирован с известными нарушениями количества и состава липидов матери. В результате увеличения высвобождения свободных ЖК из жировой ткани при СД 1-го типа и ГСД у беременных в плазме повышается концентрация свободных ЖК и триглицеридов [34]. Повышение уровня липидов в крови матери приводит к увеличению градиента концентрации, усиленному транспорту и накоплению их в плаценте.

Имеется несколько типов белков, связывающих свободные жирные кислоты (FABP). Как считается, эти белки способствуют переносу ЖК через вне- и внутриклеточные мембраны. Некоторые FABP предположительно обеспе-

чивают транспорт липофильных молекул от внешней клеточной мембраны к внутриклеточным рецепторам. Синтез данных белков происходит в различных тканях, но основную роль играют печень (печеночный тип FABP) и сердце (сердечный тип FABP). Печеночный тип FABP предпочтительно связывается с омега-3 жирными кислотами, такими как альфа-линолевая кислота, эйкозапентаеновая и докозагексаеновая, в то время как сердечный тип FABP преимущественно связывается с омега-6 жирными кислотами — линолевой и арахидоновой.

В родах у здоровых женщин концентрации холестерина, триглицеридов, всех жирных кислот и жирорастворимых витаминов выше в материнской крови, чем в пуповинной [34]. Однако содержание некоторых насыщенных ЖК и арахидоновой кислоты выше в пуповинной крови плода. В плаценте арахидоновая кислота преимущественно метаболизируется в триглицериды и в меньшей степени в фосфолипиды. Транспорт и распределение липидов, полученных из арахидоновой кислоты, нарушаются при беременности в условиях СД 1-го типа [35]. В плаценте повышается содержание линолевой

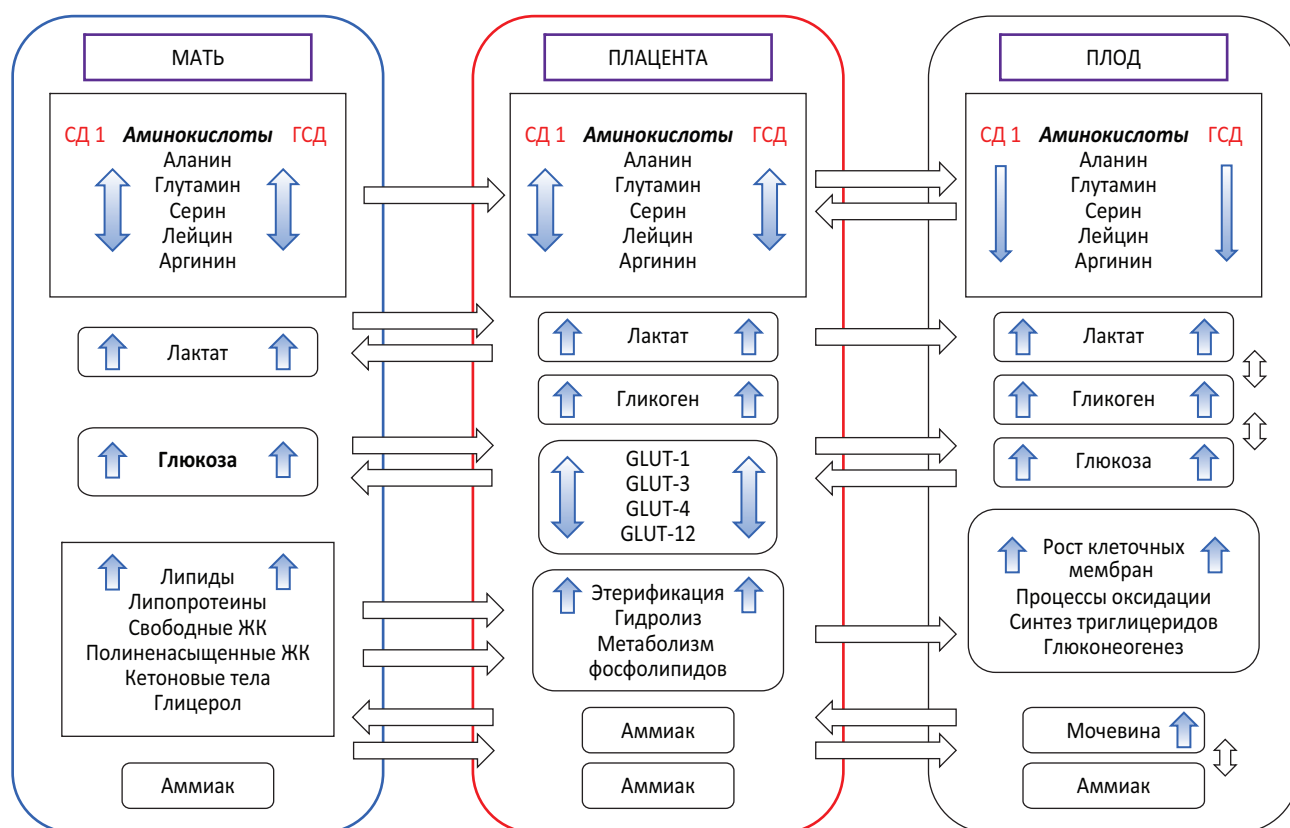


Рис. 1. Патофизиология трансплацентарного переноса веществ при беременности, отягощенной сахарным диабетом

Fig. 1. Pathophysiology of transplacental transfer of substances in diabetic pregnancy

кислоты, а соотношение подклассов омега-3 снижается. Таким образом, часть арахидоновой кислоты, хранящаяся в плаценте, при СД может быть получена из линолевой кислоты посредством реакций десатурации и элонгации, которые происходят в плаценте. Высвобождение арахидоновой кислоты, докозагексаеновой из клеточных фосфолипидов ограничивает продукцию липидных медиаторов воспаления. Этот процесс включает в себя работу одной или нескольких фосфолипаз, таких как фосфолипаза A2 (PLA2). Экспрессия секреторных PLA2G2 и G5 регулируется плацентой у женщин с ГСД, имеющих новорожденных с признаками макросомии. Этот механизм приводит к увеличению в 3–6 раз перехода арахидоновой кислоты в эйкозаноиды у женщин с СД. Помимо этого, в два раза увеличивается перенос эйкозаноидов в противоположном направлении у женщин с СД 1-го типа (рис.). Также при СД 1-го типа нарушается синтез эйкозаноидов плацентой, что обуславливает уменьшение количества простаглицина I2 и увеличение тромбоксана A2. Данное смещение цепочки превращений эйкозаноидов выступает фактором повышенной вазоконстрикции сосудов плаценты у беременных с СД. Помимо этого, концентрация плацентарных продуктов гидролиза фосфолипазы A2, таких как докозагексаеновая кислота, имеет положительную корреляцию с весом плаценты. Эти данные означают, что качественные и количественные изменения липидного состава в плаценте ассоциированы с ростом плода при беременности в условиях сахарного диабета.

При ГСД у матери имеются неизменные уровни арахидоновой кислоты и докозагексаеновой, а у плода концентрации этих ЖК ниже по сравнению со здоровыми женщинами [36]. Установлено, что ГСД незначительно влияет на изменение уровня материнского холестерина, но при этом приводит к гипертриглицеридемии матери и плода, особенно в фракциях ЛПОНП и ЛПВП.

2. Особенности метаболизма глюкозы у плода при сахарном диабете

Основными питательными веществами для плода служат глюкоза и аминокислоты. Глюкоза, включая продукт ее метаболизма лактат, представляет собой основной энергетический субстрат для плода, участвующий в поддержании основного обмена, хранении запасов энергии, необходимой для синтеза белка и роста. Аминокислоты обеспечивают как

структурную основу синтеза белка, так и окислительный субстрат в продукции энергии при недостатке глюкозы. Жирные кислоты используются плодом как структурные компоненты мембран, а также для роста жировой ткани. У человека окисление ЖК начинается сразу после рождения. Данный процесс у плода возникает первично в отличие от окисления глюкозы. Гормональная регуляция утилизации метаболических субстратов и воздействие на плод инсулина и инсулиноподобных факторов роста (IGF) имеют вторичное значение в обеспечении нутритивных субстратов.

При снижении уровня гликемии у плода потребление глюкозы снижается прямо пропорционально [37]. В условиях короткого промежутка времени потребление плодом кислорода остается на уровне, близком к нормальному, что обеспечивается за счет активного реципрокного окисления других субстратов, таких как гликоген, лактат, аминокислоты, жирные кислоты и кетонные тела. При более длительном периоде отсутствия достаточного поступления глюкозы (> 2 недель) потребление плодом кислорода снижается на 25–30%. Снижение степени оксигенации фетуса с продолжительным дефицитом питательных веществ отражает зависимость сниженного уровня синтеза белков и метаболитов, необходимых для роста плода. С другой стороны, чрезмерная доставка питательных веществ к плоду при СД у матери приводит к уменьшению окисления аминокислот. Уровень транспорта глюкозы к плоду, как и количество ее захвата фетусом, напрямую зависит от гликемии матери [38]. Темп роста, отложение гликогена, жиरोобразование также зависят от количества поступившей к плоду глюкозы и степени ее захвата. Не удивительно, что плод от матери, страдающей СД, имеет больше печеночного, мышечного гликогена и жира, чем от матерей с нормальным уровнем гликемии. Процессы накопления глюкозы в матке и плаценте напрямую регулируются уровнем гликемии у плода [39]. Относительно высокая концентрация фетальной глюкозы снижает степень ее трансплацентарного переноса в пользу потребления ее плацентой. В то же время относительное снижение концентрации глюкозы у плода будет ограничивать потребление глюкозы плацентой и повысит транспорт глюкозы к фетусу.

Содержание глюкозы в плазме плода несколько снижено по сравнению с показателями у матери. Это увеличивает градиент концентрации, обеспечивая устойчивый поток глюкозы

для растущего фетуса. В основе поддержания адекватного трансплацентарного переноса глюкозы к плоду лежат несколько физиологических механизмов. Во-первых, усиленный клеточный метаболизм и рост тканей головного мозга, требующих адекватного уровня гликемии. Во-вторых, нарастание секреции фетального инсулина вследствие увеличения количества панкреатических островков и бета-клеток поджелудочной железы. В-третьих, усиленный рост инсулинчувствительных тканей (скелетная мускулатура, сердечная и жировая ткань). Зависимость трансплацентарного транспорта глюкозы и потребление ее тканью матки и плаценты были показаны в исследованиях на беременных овцах, которых вводили в состояние хронической гипогликемии. В данном эксперименте увеличивался глюконеогенез плода, что поддерживало потребление глюкозы на необходимом уровне [40]. Таким образом, продукция глюкозы плодом может компенсировать ее недостаток при гипогликемии матери.

Существует ряд факторов, которые могут повлиять на трансплацентарный транспорт глюкозы: площадь плацентарной поверхности, недостаточность барьера между кровотоком матери и плода, изменения скорости маточного и плодового кровотоков, дисбаланс потребления глюкозы плацентой. Какую роль играет толщина плаценты в транспорте глюкозы, еще до конца не изучено, но обнаружена прямая корреляция между градиентом концентрации глюкозы в артериальной крови матери и плода и утолщением фетоплацентарной мембраны [39].

Скорость поглощения глюкозы органами плода зависит от уровня гликемии. До сих пор неизвестно, в какой степени базальная концентрация инсулина влияет на поглощение глюкозы отдельными тканями и органами у плода. Фетальная гипергликемия стимулирует повышенную выработку инсулина плодом. В отличие от резкого увеличения концентрации фетального инсулина, способствующего увеличению скорости утилизации глюкозы и снижению ее концентрации в плазме, внезапное снижение содержания данного гормона (при инфузии соматостатина) никак не сказывается на концентрации глюкозы плода или скорости ее использования [41]. Возможно, снижение концентрации инсулина способствует глюконеогенезу плода, что ограничивает перенос глюкозы к плоду из плаценты, тем самым предотвращая увеличение концентрации глюкозы в плазме плода. Тем не менее в эксперименте хроническая

гипоинсулинемия у фетуса (при панкреатэктомии или инъекциях стрептозотоцина) приводит к увеличению уровня гликемии у плода [42]. При гипогликемии в результате компенсаторного повышения глюконеогенеза плода и относительного увеличения концентрации глюкозы снижается степень переноса глюкозы через плаценту и синтез фетального инсулина. Это подтверждает соматотропный эффект инсулина.

GLUT1, будучи основным транспортером глюкозы из плазмы, экспрессируется во всех тканях плода. GLUT4 встречается в сердце, жировой ткани и скелетных мышцах. В эксперименте на беременных овцах концентрация GLUT1 повышается в условиях гипогликемии и гипоинсулинемии в скелетных мышцах и жировой ткани, при этом остается неизменной в нервной ткани. Напротив, гипергликемия вызывает снижение концентрации GLUT1 в большинстве тканей. Активность GLUT4 регулируется уровнем гликемии в скелетной, мышечной и жировой тканях плода. В ответ на гипергликемию его концентрация изначально повышается, а затем снижается до нормального уровня [43]. Резкое повышение содержания инсулина приводит к увеличению потребления глюкозы скелетной и сердечной мышечной тканью плода, в то время как ее плазменное содержание снижается. Также гиперинсулинемия у фетуса влияет на увеличение концентрации как GLUT1, так и GLUT4 [42]. Различные исследования тканей, гестационного возраста, уровней гликемии и инсулинемии показывают значительную изменчивость концентраций транспортеров глюкозы во время беременности [44].

Внутриутробная секреция инсулина и инсулиноподобных факторов роста (IGF1s)

У плодов овец во второй половине беременности глюкозостимулированная секреция инсулина увеличивается более чем в пять раз [45]. Предполагается, что то же самое происходит и у плодов человека. Такие результаты были получены в ходе исследований *in vitro* островков поджелудочной железы человеческого эмбриона и недоношенных новорожденных [46]. Секрецию инсулина плода можно охарактеризовать по продолжительности и структуре изменений концентрации глюкозы в плазме плода. Эксперименты на плодах овец показали, что устойчивая гипергликемия фактически снижает базальную и стимулированную глюкозой секрецию инсулина [47]. Помимо этого, снижается чувствительность к аминокис-

лотам (аргинин). Подобные результаты были обнаружены и у эмбрионов овец, которые получали курс болюсного введения глюкозы [48]. Таким образом, основная причина повышенной секреции инсулина плода заключается в изменении величины концентрации глюкозы в условиях волнообразной гипергликемии.

Жирные кислоты также стимулируют секрецию инсулина у плода. Их концентрация увеличивается у беременных женщин, страдающих СД, и у плодов на позднем сроке гестации [49]. Острая, хроническая гипогликемия, а также снижение концентрации аминокислот в плазме крови обуславливают снижение секреции инсулина плодом [40]. Механизмы данного эффекта неизвестны, но полагают, что глюкоза напрямую воздействует на ген инсулина. Интересно, что у плодов овец на позднем сроке беременности индуцированная инфузией инсулина гипогликемия приводит к повышению содержания инсулина в крови фетуса, но уменьшает глюкозостимулированную секрецию инсулина [49].

Резкие изменения концентрации IGF-1 в плазме плода практически никак не влияют на обмен глюкозы [47]. Однако действие глюкозы реализуется на уровне транскрипции гена путем регулирования выработки IGF-1 и IGF-2 [50]. Инсулин также независимо способствует синтезу IGF-1. Эти данные показывают, что транспорт глюкозы в клетку и ее концентрация воздействуют на продукцию IGF-1 у плода. В свою очередь, увеличение концентрации IGF-1 и инсулина в плазме может ингибировать диссимиляцию белка. Таким образом, инсулин и IGF-1 опосредованно повышают способность глюкозы стимулировать синтез АК и рост плода. У плодов овец резкое увеличение концентрации инсулина запускает внутриклеточный каскад митогензависимых белков, что может оказывать прямое воздействие на синтез белка, рост и деление клеток. Внезапное увеличение концентрации инсулина у плодов овец усиливает утилизацию АК. Данные эффекты кратковременны, поскольку постоянное поступление инсулина в плазму плода незначительно увеличивает рост тканей. В дополнение к этому инсулин оказывает положительное действие на продукцию и хранение липидов в жировой ткани.

Метаболизм аминокислот у плода

У плода скорость окисления АК происходит на высоком уровне. Это подтверждается при следующих наблюдениях: аминокислоты

поглощаются плодом в избытке, имеется высокая степень продукции мочевины у плода, поглощение углеродмеченых аминокислот стимулирует продукцию и выделение меченого диоксида углерода [29]. Количество образованной мочевины у плодов овец на 25 % зависит от поглощенного азота из аминокислот. Эта величина также может составлять до 2 % от общего захвата углерода плодом и 6 % от содержания аминокислот. Уровень роста мочевины у плода превышает неонатальные и взрослые показатели, что указывает на относительно быстрый обмен и окисление белков [51].

Скорость поступления из пуповинной крови нескольких незаменимых АК намного меньше скорости их использования, что подчеркивает необходимость повышенной продукции АК у плода. Скорость синтеза белка также довольно высока. В экспериментальном исследовании сравнили интенсивность синтеза фракционного белка и фракционный рост у плодов овец с использованием двух индикаторов 14C-лейцина и 14C-лизина на разных сроках беременности [52]. Более высокая скорость синтеза белка была отмечена в середине беременности, что соответствует более высокой скорости метаболизма и утилизации глюкозы на этом этапе гестации. Таким образом, синтез белка относительно количества потребляемого кислорода является довольно постоянным с середины беременности до момента родов. Снижение скорости синтеза белка в течение беременности также связано с изменением массы тела. Например, масса скелетных мышц нарастает быстрее, чем масса других органов, при позднем сроке беременности. Содержание многих анаболических и эндокринно-паракринных факторов, таких как инсулин, гипофизарный и плацентарный гормон роста, плацентарный лактоген, IGF, увеличивается на поздних сроках беременности. Параллельно происходит активный синтез белков и изменяется плотность их рецепторов, которые взаимодействуют и регулируют действие различных факторов роста. Эти процессы модулируют их прямые эффекты на деление и рост клеток.

Скелетные мышцы плодов овец поглощают заменимые и незаменимые аминокислоты из кровообращения, что отражает относительно высокую скорость синтеза белка. В условиях гиперинсулиемии потребление большинства АК увеличивается за счет увеличения мышечной мускулатуры, что проявляется в снижении скорости протеолиза по сравнению со скоро-

стью синтеза белка. Синтез белка в большей степени зависит от содержания АК в плазме, чем от содержания инсулина. Утилизация глюкозы также увеличивает белковый баланс у плода. В то же время инсулин и IGF-1 способны эффективно стимулировать прирост азота во время беременности [53].

Метаболизм липидов у плода

Перенос липидов зависит от транспортной способности плаценты. Наиболее высокая степень трансплацентарного транспорта наблюдается в гемохориальной плаценте человека [54]. Бурый жир является единственным для всех видов млекопитающих. Он необходим для постнатального термогенеза. Многие липиды у плода качественно отличаются от тех, которые находятся в матке и плаценте. Это подразумевает активный плацентарный метаболизм отдельных липидных веществ. Более сложные пути метаболизма представляют собой липопротеидную диссоциацию, вызванную активностью липопротеидной липазы плаценты, поглощением триглицеридов и их метаболизмом (включая метаболические пути окисления, удлинение цепи, синтез и взаимосвязи) и высвобождением в плазме плода в виде свободных жирных кислот (FFA) или липопротеинов. Степень поглощения свободных ЖК плацентой и их трансфер в кровоток плода возрастают в течение беременности в ответ на усиление активности липопротеиновой липазы плаценты, которая, в свою очередь, стимулируется глюкозой и инсулином. Помимо этого, при беременности, отягощенной СД, увеличивается экспрессия плацентарного белка – переносчика жирной кислоты L-FAB [32]. Все эти изменения способствуют более интенсивному переносу липидов через плаценту и в результате приводят к макросомии плода при ГСД. Схема поглощения липидов плацентой, их метаболизма, транспорта и метаболического взаимодействия с плодом показана на рисунке (см. с. 84).

Количество свободных жирных кислот и концентрация липидов в материнской плазме отражаются на развитии жировой ткани плода. Более «крупный» плод развивается у беременных, у которых повышено плазменное содержание ЖК и других липидов. Особенно это касается женщин с ГСД. У человека артериовенозная разница концентраций ЖК в пуповинной крови означает, что поток неэтерифицированных ЖК в кровоток плода восполняет потребность фетуса на поздних сроках беременности. Другие

работы показывают, что до 50 % потребностей плода в ЖК восполняется путем трансплацентарного переноса. По-видимому, существует прямая зависимость между проницаемостью плаценты для липидов, особенно ЖК, и ожирением плода [54].

Повышение концентрации инсулина в плазме способствует активации трансплацентарного транспорта ЖК и липидов путем увеличения утилизации ЖК у плода. Увеличение использования ЖК тканями плода снижает их концентрацию в плазме по сравнению с таковой в материнском кровотоке, тем самым увеличивая градиент концентрации. Концентрация ЖК венозной крови матери непосредственно связана с концентрациями свободных жирных кислот в артерии и вене пуповины. В плацентах морских свинок *in vitro* уменьшение концентрации ЖК со стороны плода по сравнению с материнской стороной косвенно способствует увеличению переноса ЖК через плаценту [35].

Заключение

При беременности в условиях СД плацента и плод подвергаются множеству метаболических изменений. Степень этих изменений зависит не только от уровня гликемии матери, но и от уровня гликемии плода. Другими важными альтернирующими факторами выступают фетальная гиперинсулинемия и нарушения в работе транспортеров различных веществ. В основном структурные изменения происходят в плодовой части плаценты. Это проявляется утолщением базальной мембраны, снижением количества микроворсинок синцитиотрофобласта, нарушением активности различных белков-переносчиков и, как следствие, изменением каскада всех метаболических реакций.

При наличии СД увеличенный трансплацентарный перенос глюкозы является результатом гипергликемии и большого градиента концентрации между материнским и плодовым кровотоками. Еще одним механизмом активного переноса глюкозы к плоду может выступать дисбаланс синтеза и активности основных переносчиков глюкозы — GLUT 1, 3, 4, 12. Компенсаторное снижение фетоплацентарного кровотока может противодействовать избыточному поступлению глюкозы к плоду. Дополнительным механизмом защиты плода от гипергликемии может служить накопление гликогена плацентой. В ответ на гипергликемию

закономерно возрастает синтез фетального инсулина. Патологическая гиперинсулинемия оказывает соматотропный эффект, что приводит к избыточному росту плода.

Одним из наиболее значимых факторов регуляции метаболизма глюкозы в системе «мать – плацента – плод» являются белки-переносчики семейства GLUT. Парадоксально, но работ, посвященных особенностям экспрессии данных мессенджеров при различных типах СД, не много, а представленные данные разрозненны. Тем не менее показано, что при сахарном диабете 1-го типа экспрессия и активность GLUT1 снижаются, а GLUT3 — повышаются. По-видимому, это обусловлено приспособительными реакциями для поддержания нормального гомеостаза плода путем переноса избытка глюкозы от плода к плаценте. При ГСД отличительных особенностей экспрессии данных белков не выявлено, но обращает на себя внимание, что у женщин с более выраженными нарушениями углеводного обмена (получавших инсулинотерапию) отмечаются те же закономерности, что и при СД 1-го типа.

Анализ содержания различных аминокислот в плазме плода показал, что при СД 1-го типа и ГСД на инсулинотерапии основной пул АК снижается. При ГСД на диетотерапии, наоборот, происходит повышение содержания различных АК у плода. Оценка транспортной активности белков – переносчиков АК затруднена из-за малого числа работ.

Трансплацентарный перенос и обмен различных липидов при СД до конца не изучены. Описаны изменения в захвате ЖК, их метаболизме, но отсутствуют такие данные относительно триглицеридов, фосфолипидов и холестерина. Показано, что транспорт и распределение липидов, полученных из арахидоновой кислоты, нарушаются при беременности в условиях СД 1-го типа [29]. В плаценте накапливается линоленовая кислота, которая является одним из основных источников синтеза арахидоновой кислоты. В дополнение к этому нарушается баланс синтеза других эйкозаноидов в сторону повышения тромбксана и снижения простаглицлина. Вышеуказанные нарушения приводят к вазоконстрикции и более частому формированию преэклампсии у беременных с СД. ГСД влияет на изменение уровня материнского холестерина, приводит к гипертриглицеридемии матери и плода, особенно в фракциях ЛПОНП и ЛПВП. В отличие от плаценты, уровни арахидоновой и докозагексаеновой кислот в плазме

плода от матерей с СД ниже, чем при нормальной беременности.

Как известно, СД представляет собой «метаболическое заболевание», определяющее неблагоприятное формирование плода и развитие перинатальных осложнений. Исходя из этого, крайне интересным было оценить степень изменения метаболической активности различных питательных веществ в системе «мать – плацента – плод» именно при СД. На основании обзора литературы установлено, что у женщин с различными типами СД имеются нарушения в фетоплацентарном комплексе, не только обуславливающие дисморфогенез плаценты, но и вызывающие различные изменения в организме плода. Более глубокое понимание данных процессов в дальнейшем позволит уточнить фундаментальные основы этих процессов и будет способствовать возможной предикции и профилактике перинатальных осложнений, ассоциированных с сахарным диабетом.

Список литературы

1. Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. Pathology of the Human Placenta. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. doi: 10.1007/978-3-642-23941-0.
2. Fowden AL, Ward JW, Wooding FP, et al. Programming placental nutrient transport capacity. *J Physiol.* 2006;572(Pt 1):5-15. doi: 10.1113/jphysiol.2005.104141.
3. Osmond DT, Nolan CJ, King RG, et al. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia.* 2000;43(5):576-582. doi: 10.1007/s001250051346.
4. Hay WW, Regnault TRH. Fetal Requirements and Placental Transfer of Nitrogenous Compounds. In: Fetal and Neonatal Physiology. Ed by R.A. Polin, W.W. Fox, S.H. Abman. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2004. P. 509-527. doi: 10.1016/B978-0-7216-9654-6.50056-4.
5. Osmond DTD, Nolan CJ, King RG, et al. Effects of gestational diabetes on human placental glucose uptake, transfer, and utilisation. *Diabetologia.* 2000;43(5):576-582. doi: 10.1007/s001250051346.
6. Hay WW. Nutrient delivery and metabolism in the fetus. In: Textbook of diabetes and pregnancy. Ed by M. Hod, L.G. Jovanovic, G.C. Di Renzo, et al. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2008. P. 57-70.
7. Hauguel-de Mouzon S. The GLUT3 Glucose Transporter Isoform Is Differentially Expressed within Human Placental Cell Types. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2689-2694. doi: 10.1210/jc.82.8.2689.
8. Gude NM, Stevenson JL, Rogers S, et al. GLUT12 Expression in Human Placenta in First Trimester and Term. *Placenta.* 2003;24(5):566-570. doi: 10.1053/plac.2002.0925.

9. Hahn T, Barth S, Weiss U, et al. Sustained hyperglycemia in vitro down-regulates the GLUT1 glucose transport system of cultured human term placental trophoblast: a mechanism to protect fetal development? *FASEB J*. 1998;12(12):1221-1231. doi: 10.1096/fasebj.12.12.1221.
10. Gordon MC, Zimmerman PD, Landon MB, et al. Insulin and glucose modulate glucose transporter messenger ribonucleic acid expression and glucose uptake in trophoblasts isolated from first-trimester chorionic villi. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173(4):1089-1097. doi: 10.1016/0002-9378(95)91332-7.
11. Ehrhardt RA, Bell AW. Developmental increases in glucose transporter concentration in the sheep placenta. *Am J Physiol*. 1997;273(3 Pt 2):R1132-1141. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.3.R1132.
12. Wooding FB, Fowden AL, Bell AW, et al. Localisation of glucose transport in the ruminant placenta: implications for sequential use of transporter isoforms. *Placenta*. 2005;26(8-9):626-640. doi: 10.1016/j.placenta.2004.09.013.
13. Diamant YZ, Metzger BE, Freinkel N, Shafir E. Placental lipid and glycogen content in human and experimental diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144(1):5-11. doi: 10.1016/0002-9378(82)90385-4.
14. Copeland A, Hendrich C, Porterfield S. Distribution of Free Amino Acids in Streptozotocin-Induced Diabetic Pregnant Rats, Their Placentae and Fetuses. *Horm Metab Res*. 2008;22(02):65-70. doi: 10.1055/s-2007-1004853.
15. Gaither K, Quraishi AN, Illsley NP. Diabetes alters the expression and activity of the human placental GLUT1 glucose transporter. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):695-701. doi: 10.1210/jcem.84.2.5438.
16. Jansson T, Ekstrand Y, Wennergren M, Powell TL. Placental glucose transport in gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):111-116. doi: 10.1067/mob.2001.108075.
17. Osmond DT, King RG, Brennecke SP, Gude NM. Placental glucose transport and utilisation is altered at term in insulin-treated, gestational-diabetic patients. *Diabetologia*. 2001;44(9):1133-1139. doi: 10.1007/s001250100609.
18. 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.
19. Cetin I, de Santis MS, Taricco E, et al. Maternal and fetal amino acid concentrations in normal pregnancies and in pregnancies with gestational diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):610-617. doi: 10.1016/j.ajog.2004.08.011.
20. Regnault TRH, de Vrijer B, Battaglia FC. Transport and Metabolism of Amino Acids in Placenta. *Endocrine*. 2002;19(1):23-42. doi: 10.1385/endo:19:1:23.
21. Ayuk PT, Sibley CP, Donnai P, et al. Development and polarization of cationic amino acid transporters and regulators in the human placenta. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2000;278(6):C1162-1171. doi: 10.1152/ajpcell.2000.278.6.C1162.
22. Mahendran D, Byrne S, Donnai P, et al. Na⁺ transport, H⁺ concentration gradient dissipation, and system A amino acid transporter activity in purified microvillous plasma membrane isolated from first-trimester human placenta: Comparison with the term microvillous membrane. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(6):1534-1540. doi: 10.1016/0002-9378(94)90397-2.
23. Jansson N, Pettersson J, Haafiz A, et al. Down-regulation of placental transport of amino acids precedes the development of intrauterine growth restriction in rats fed a low protein diet. *J Physiol*. 2006;576(Pt 3):935-946. doi: 10.1113/jphysiol.2006.116509.
24. Smith CH. Incubation techniques and investigation of placental transport mechanisms *in vitro*. In: Placental transfer: Methods and Interpretations. Ed by M. Young, R.D.H. Boyd, L.D. Longo, G. Telegdy. London, Philadelphia, Toronto: W.B. Saunders Company Ltd; 1981. P. 163-168.
25. Marconi AM, Battaglia FC, Meschia G, Sparks JW. A comparison of amino acid arteriovenous differences across the liver and placenta of the fetal lamb. *Am J Physiol*. 1989;257(6 Pt 1):E909-915. doi: 10.1152/ajpendo.1989.257.6.E909.
26. Nandakumaran M, Al-Shammari M, Al-Saleh E. Maternal-fetal transport kinetics of L-Leucine *in vitro* in gestational diabetic pregnancies. *Diabetes Metab*. 2004;30(4):367-374. doi: 10.1016/s1262-3636(07)70130-1.
27. Kalhan SC. Protein and nitrogen metabolism in gestational diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21 Suppl 2:B75-78.
28. Jansson T, Cetin I, Powell TL, et al. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth — a workshop report. *Placenta*. 2006;27 Suppl A:S109-113. doi: 10.1016/j.placenta.2006.01.017.
29. Gresham EL, James EJ, Raye JR, et al. Production and excretion of urea by the fetal lamb. *Pediatrics*. 1972;50(3):372-379.
30. Sobrevia L, Jarvis SM, Yudilevich DL. Adenosine transport in cultured human umbilical vein endothelial cells is reduced in diabetes. *Am J Physiol*. 1994;267(1 Pt 1):C39-47. doi: 10.1152/ajpcell.1994.267.1.C39.
31. Osses N, Sobrevia L, Cordova C, et al. Transport and metabolism of adenosine in diabetic human placenta. *Reprod Fertil Dev*. 1995;7(6):1499. doi: 10.1071/rd9951499.
32. Wittmaack FM, Gafvels ME, Bronner M, et al. Localization and regulation of the human very low density lipoprotein/apolipoprotein-E receptor: trophoblast expression predicts a role for the receptor in placental lipid transport. *Endocrinology*. 1995;136(1):340-348. doi: 10.1210/endo.136.1.7828550.
33. Wadsack C, Hammer A, Levak-Frank S, et al. Selective Cholesteryl Ester Uptake from High Density Lipoprotein by Human First Trimester and Term Villous Trophoblast Cells. *Placenta*. 2003;24(2-3):131-143. doi: 10.1053/plac.2002.0912.

34. Thomas BA, Ghebremeskel K, Lowy C, et al. Plasma fatty acids of neonates born to mothers with and without gestational diabetes. *Prostaglandins, Leukot Essent Fat Acids*. 2005;72(5):335-341. doi: 10.1016/j.plefa.2005.01.001.
35. Desoye G, Shafrir E, Hauguel-de Mouzon S. The placenta in diabetic pregnancy: Placental transfer of nutrients. In: *Textbook of Diabetes and Pregnancy*. Ed by M. Hod, L.G. Jovanovic, G.C. Di Renzo, et al. 2nd ed. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2008. P. 67-76. doi: 10.3109/9781439802007-13.
36. Hay WW. Placental function. In: *Scientific Basis of Pediatric and Perinatal Medicine*. Ed by P.D. Gluckman, M.A. Heymann. London: Edward Arnold; 1996. P. 213-227.
37. Molina RD, Meschia G, Battaglia FC, Hay WW, Jr. Gestational maturation of placental glucose transfer capacity in sheep. *Am J Physiol*. 1991;261(3 Pt 2):R697-704. doi: 10.1152/ajpregu.1991.261.3.R697.
38. DiGiacomo JE, Hay WW. Fetal glucose metabolism and oxygen consumption during sustained hypoglycemia. *Metabolism*. 1990;39(2):193-202. doi: 10.1016/0026-0495(90)90075-n.
39. Das UG, Schroeder RE, Hay WW, Jr., Devaskar SU. Time-dependent and tissue-specific effects of circulating glucose on fetal ovine glucose transporters. *Am J Physiol*. 1999;276(3 Pt 2):R809-817. doi: 10.1152/ajpregu.1999.276.3.R809.
40. Fowden AL, Hay WW, Jr. The effects of pancreatectomy on the rates of glucose utilization, oxidation and production in the sheep fetus. *Q J Exp Physiol*. 1988;73(6):973-984. doi: 10.1113/expphysiol.1988.sp003231.
41. Anderson MS, He J, Flowers-Ziegler J, et al. Effects of selective hyperglycemia and hyperinsulinemia on glucose transporters in fetal ovine skeletal muscle. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(4):R1256-1263. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.4.R1256.
42. Anderson MS, Flowers-Ziegler J, Das UG, et al. Glucose transporter protein responses to selective hyperglycemia or hyperinsulinemia in fetal sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001;281(5):R1545-1552. doi: 10.1152/ajpregu.2001.281.5.R1545.
43. Aldoretta PW, Carver TD, Hay WW, Jr. Maturation of glucose-stimulated insulin secretion in fetal sheep. *Biol Neonate*. 1998;73(6):375-386. doi: 10.1159/000014000.
44. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PA, et al. Glucose suppression of insulin secretion in chronically hyperglycemic fetal sheep. *Pediatr Res*. 1995;38(5):754-762. doi: 10.1203/00006450-199511000-00020.
45. Carver TD, Anderson SM, Aldoretta PW, Hay WW, Jr. Effect of low-level basal plus marked "pulsatile" hyperglycemia on insulin secretion in fetal sheep. *Am J Physiol*. 1996;271(5 Pt 1):E865-871. doi: 10.1152/ajpendo.1996.271.5.E865.
46. Catalano P, Buchanan TA. Metabolic changes during normal and diabetic pregnancies. In: *Diabetes mellitus in women: adolescence through pregnancy and menopause*. Ed by E.A. Reece, D.R. Coustan, S.G. Gabbe, F.C. Battaglia. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. P. 129-146.
47. Liechty EA, Boyle DW, Moorehead H, et al. Effect of hyperinsulinemia on ovine fetal leucine kinetics during prolonged maternal fasting. *Am J Physiol*. 1992;263(4 Pt 1):E696-702. doi: 10.1152/ajpendo.1992.263.4.E696.
48. Oliver MH, Harding JE, Breier BH, et al. Glucose but not a mixed amino acid infusion regulates plasma insulin-like growth factor-I concentrations in fetal sheep. *Pediatr Res*. 1993;34(1):62-65. doi: 10.1203/00006450-199307000-00015.
49. Han VKM, Fowden A. Paracrine regulation of fetal growth. In: *Early fetal growth and development*. Ed by R.H.T. Ward, S.K. Smith, D. Donnai. London: RCOG Press; 1994. P. 275-291.
50. Stephens E, Thureen PJ, Goalstone ML, et al. Fetal hyperinsulinemia increases farnesylation of p21 Ras in fetal tissues. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(2):E217-223. doi: 10.1152/ajpendo.2001.281.2.E217.
51. Kennaugh JM, Bell AW, Teng C, et al. Ontogenetic changes in the rates of protein synthesis and leucine oxidation during fetal life. *Pediatr Res*. 1987;22(6):688-692. doi: 10.1203/00006450-198712000-00015.
52. Wilkening RB, Boyle DW, Teng C, et al. Amino acid uptake by the fetal ovine hindlimb under normal and euglycemic hyperinsulinemic states. *Am J Physiol*. 1994;266(1 Pt 1):E72-78. doi: 10.1152/ajpendo.1994.266.1.E72.
53. Magnusson-Olsson AL, Hamark B, Ericsson A, et al. Gestational and hormonal regulation of human placental lipoprotein lipase. *J Lipid Res*. 2006;47(11):2551-2561. doi: 10.1194/jlr.M600098-JLR200.
54. Magnusson AL, Waterman IJ, Wennergren M, et al. Triglyceride Hydrolase Activities and Expression of Fatty Acid Binding Proteins in the Human Placenta in Pregnancies Complicated by Intrauterine Growth Restriction and Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(9):4607-4614. doi: 10.1210/jc.2003-032234.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Роман Викторович Капустин — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог, ученый секретарь. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. E-mail: kapustin.roman@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-2783-3032. SPIN-код: 7300-6260. Scopus Author ID: 57191964826. ResearcherID: G-3759-2015.

Roman V. Kapustin — MD, PhD, Scientific Secretary. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. E-mail: kapustin.roman@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-2783-3032. SPIN-код: 7300-6260. Scopus Author ID: 57191964826. ResearcherID: G-3759-2015.

Александра Романовна Оноприйчук — клинический ординатор. Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, медицинский факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** alexandraonopriyчук@gmail.com.

Ольга Николаевна Аржанова — д-р мед. наук, профессор, руководитель акушерского отделения патологии беременности I. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-3059-9811.

Виктория Олеговна Полякова — д-р биол. наук, профессор, профессор РАН, заведующая лабораторией клеточной биологии отдела патоморфологии. ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Елена Николаевна Алексеенкова — клинический ординатор. Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии, медицинский факультет, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург. **E-mail:** ealekseva@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-1409-5680. SPIN-код: 3976-2540.

Alexandra R. Onopriyчук — MD, Resident Physician. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** alexandraonopriyчук@gmail.com.

Olga N. Arzhanova — MD, PhD, DSci (Medicine), Professor, the Head of the Obstetric Department of Pregnancy Pathology I. The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** arjanova_olga@mail.ru. ORCID ID: 0000-0003-3059-9811.

Victoria O. Polyakova — PhD, DSci (Biology), Professor of the Russian Academy of Sciences, the Head of the Laboratory of Cell Biology. The Department of Pathomorphology, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** vopol@yandex.ru.

Elena N. Alekseyenkova — MD, Resident Physician. The Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, Medical Faculty, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** ealekseva@gmail.com. ORCID ID: 0000-0003-1409-5680. SPIN-код: 3976-2540.