



© В. А. Линде, Т. Н. Погорелова,
В. О. Гунько

ФГБУ Ростовский научно-
исследовательский институт акушерства
и педиатрии МЗ России, г. Ростов-на-Дону

ИСТОЧНИКИ И ОСНОВНЫЕ ПУТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЭНЕРГИИ В ПЛАЦЕНТЕ ПРИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕРЕМЕННОСТИ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

УДК: 618.2+618.2-06:616.379-008.64]:618.36-07

■ Представлен обзор литературы, посвященный источникам и путям использования энергии в плаценте в разные периоды физиологической беременности и при сахарном диабете. Рассмотрена значимость различных путей утилизации глюкозы и гликогена в зависимости от срока и характера течения беременности. Обобщены материалы об особенностях углеводного и энергетического обменов в плаценте при различных типах сахарного диабета и влиянии инсулина на плацентарный метаболизм глюкозы.

■ **Ключевые слова:** плацента; углеводный обмен; энергетический обмен; гестационный сахарный диабет.

Транспорт и метаболизм глюкозы в плаценте при физиологической беременности

Одной из основных функций плаценты является обеспечение плода необходимыми субстратами и энергией для их транспорта. Часть энергетического ресурса плаценты затрачивается на ее собственный метаболизм, активный внутриклеточный транспорт макромолекул, синтез белков и гормонов, детоксикацию ксенобиотиков [2]. Главным источником энергии в плаценте является глюкоза, хотя плацента способна также использовать в этих целях небольшое количество жиров и аминокислот. Плод почти полностью зависит от материнской глюкозы, передающейся через плаценту, так как его собственная продукция глюкозы минимальна [19]. В связи с важностью этих процессов поглощение, использование и транспорт плацентарной глюкозы являлись и являются предметом изучения многих авторов [14, 24, 25, 35].

В настоящее время установлено, что глюкоза может доставляться через плазматическую мембрану синцитиотрофобласта с участием группы гликозилированных специфических белков. В плаценте идентифицировано восемь изоформ (из 16 известных) транспортных белков, обозначаемых GLUT1, GLUT3, GLUT4 и GLUT 8–12 с диапазоном молекулярных масс от 51 до 60 кДа [6, 12, 18, 22, 23, 47]. Основной изоформой транспортера, экспрессируемой в плаценте человека, является GLUT1, ответственный за поглощение глюкозы и обеспечивающий клеточные потребности в глюкозе для синтеза АТФ и углеводсодержащих макромолекул [9, 28]. В трофобластических клетках обнаруживается мРНК GLUT1, а также мРНК высокоаффинной изоформы GLUT3 [28]. Однако сам белок GLUT3 обнаружен в «доношенной» плаценте в значительно меньших количествах [56], хотя, как показали последние исследования, в ранние сроки беременности наблюдается достаточно выраженная его экспрессия [20]. В первом триместре гестации экспрессируются также инсулин-чувствительные изоформы транспортеров глюкозы GLUT4 и GLUT12 [21, 22], в последующие периоды интенсивность их экспрессии снижается.

Что касается GLUT1, то значительная продукция этого транспортера, особенно на плазматических мембранах микроворсинок, имеет место на протяжении всей беременности [9, 47]. Высокий уровень GLUT1 на микроворсинчатой мембране наряду с большей ее поверхностью относительно базальной мембраны свидетельствует о том, что общее число транспортеров глюкозы на поверхностной мембране микроворсинок значительно превышает аналогичную величину

на базальной мембране [28]. По-видимому, базальная плазматическая мембрана синцитиотрофобласта выступает лишь в роли барьера, который может ограничивать и, возможно, регулировать материнско-плодовый обмен глюкозы. Объем транспорта глюкозы через микроворсинчатую мембрану может также отражать повышенные требования синцитиотрофобласта в глюкозе, которую он использует для собственного метаболизма [24]. Следовательно, суммарный поток глюкозы от матери к синцитиотрофобласту должен превышать таковой из синцитиотрофобласта в пуповинную циркуляцию плода. Трансплацентарный переход глюкозы не является односторонним трафиком от матери к плоду, так как белки-переносчики, локализованные в микроворсинчатой и базальной мембранах синцитиотрофобласта, могут обеспечивать и обратный транспорт от плода к матери [10]. Хотя направление от матери к плоду более предпочтительно, обратный поток необходимо также учитывать. Помимо глюкозы, плацента способна на двунаправленный, градиент-зависимый транспорт молочной кислоты, являющейся также дополнительным энергетическим субстратом [30].

Поступающая в плацентарный пул глюкоза метаболизируется в цито- и синцитиотрофобласте. Степень плацентарной утилизации глюкозы является функцией от ее материнской концентрации [14]. Хотя плацента хорошо снабжена митохондриями, лишь небольшая часть метаболитов глюкозы включается в цикл трикарбоновых кислот. Так как анаэробный гликолиз значительно менее энергетически эффективен по сравнению с циклом Кребса, то плацента должна потреблять большое количество глюкозы, чтобы производить достаточно энергии для поддержания транспортных, метаболических и синтетических функций. По различным оценкам, плацента потребляет, по крайней мере, 25–35% усваиваемой ею глюкозы (в зависимости от гестационного срока).

Изучение распределения углерода глюкозы после инкубирования срезов плаценты позволило установить, что 1,6–2,4% его обнаруживается в CO_2 , 0,7–1,4% — в жирных кислотах, 1,3–4,8% — в гликогене и 60–69% — в лактате. Гликолитический путь утилизации глюкозы составляет более 90% от ее метаболизма в плаценте в III триместре гестации и 70% — в I триместре; на окислительный пентозный шунт приходится соответственно 5 и 15% от общего метаболизма глюкозы [42]. Из приведенных данных следует, что в плаценте по мере развития беременности участие прямого окисления глюкозы резко снижается, и большая ее часть утилизируется по гликолитическому пути. Значительная часть пентозо-

фосфатного пути в общем энергетическом обмене плаценты в ранние сроки гестации, по-видимому, не случайна. Физиологическая роль этого пути превращения глюкозо-6-фосфата связана, как известно, с образованием фосфорилированных пентоз и восстановленного НАДФ. В период наиболее интенсивного роста и развития плаценты и плода, когда скорость анаболических процессов особенно велика, образование вышеуказанных продуктов крайне важно. Следует отметить, что в плаценте в конце беременности степень преобразования глюкозы в лактат при гликолизе зависит от плацентарной оксигенации, поэтому интенсивность использования этого пути отличается при физиологической беременности и осложненной внутриутробной гипоксией [14].

Плацента способна также к ограниченному использованию жирных кислот, доступных либо в виде связанных с альбумином свободных жирных кислот (СЖК), либо триглицеридов, источником которых служат липопротеины очень низкой плотности. Большинство СЖК, поглощаемых плацентой, используются для синтеза этерифицированных триглицеридов или фосфолипидов, и лишь небольшая доля окисляется до CO_2 , свидетельствуя о низком выходе энергии из жировых субстратов.

В литературе имеются неоднозначные сведения о влиянии повышенного количества СЖК и продуктов их окисления, ингибирующих активность стадий-лимитирующих ферментов гликолиза — фосфофруктокиназы и пируватдегидрогеназы, на характер плацентарного метаболизма глюкозы. С одной стороны, встречаются данные, что плацентарный гликолиз не чувствителен к ингибированию метаболитами, возникающими при окислении СЖК. С другой, известно, что плацентарная митохондриальная фосфоадениннуклеотид-глицерофосфатдегидрогеназа может ингибироваться цитозольным длинноцепочечным ацил-КоА [14]. По-видимому, высокие концентрации СЖК и цитозольного глицерофосфата затрудняют митохондриальный метаболизм глюкозы и избирательно направляют его по пути гликолиза в цитозоле.

Неспособность плаценты получать существенную долю энергии в окислительном метаболизме глюкозы или СЖК удивительна на фоне наличия большого количества митохондрий в плаценте. Тем не менее существуют убедительные доказательства того, что генерация энергии через митохондрии плаценты является относительно низкой. Как показали электронно-микроскопические исследования, плацентарные митохондрии являются более бедными по содержанию адениннуклеотидов по сравнению с другими тканями [39].

Коэффициент фосфорилирования (АТФ/О₂) в митохондриях плаценты колеблется от 1,4 до 2,1 в зависимости от используемого субстрата и периода беременности. Приведенные, достаточно низкие, величины указанных коэффициентов определяются в основном невысокой активностью плацентарной АТФазы [59]. Добавление АТФ к суспензии митохондрий плаценты стимулирует поглощение кислорода, что свидетельствует о потенциальных возможностях указанного фермента [49].

Умеренное производство энергии плацентарными митохондриями хорошо вписывается в основную концепцию плацентарной функции: более предпочтительный транспорт и обеспечение субстратами и регуляторными факторами плода, чем использование их для собственных нужд.

В то же время плацентарные митохондрии осуществляют активное расщепление боковой цепи холестерина в ходе синтеза стероидных гормонов [57]. По-видимому, эти субклеточные структуры обеспечивают энергией реакции биосинтеза стероидных гормонов, что достигается путем использования альтернативных электрон-транспортных систем, связанных с НАДФН и цитохромом P450 [5].

Плацента, в значительной степени выполняющая функции печени для еще незрелого плода, обеспечена всеми ферментами гликолиза и пентозофосфатного шунта [14]. Однако удельная активность плацентарных ферментов отличается от таковой в печени. Плацентарная активность большей части указанных ферментов ниже, чем их активность в печени, за исключением пируваткиназы и гексокиназы [46], высокая активность которых в плаценте соответствует значительной интенсивности гликолитического распада плацентарной глюкозы. Кроме того, поглощение глюкозы из крови матери плацентой, как и скорость поступления глюкозы в плацентарные клетки, превышает аналогичные показатели в печени.

Значительная активность обнаружена и для лимитирующего фермента пентозного цикла — глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, поставляющей рибозо-5-фосфат для синтеза ДНК и РНК в процессе клеточной репликации и НАДФН — для синтеза жирных кислот в плаценте. Окисление глюкозы через пентозофосфатный цикл, как указывалось выше, является достаточно высоким в культуре трофобласта в ранние сроки гестации [42]. Поскольку плацента — орган с ограниченным сроком деятельности, удельная активность для большинства ферментов, которыми она обеспечивается во время развития, изменяется в более короткие промежутки времени, чем в других органах, когда эти процессы могут быть

продолжены. Для многих ферментов, связанных с энергетическим метаболизмом, в том числе пируваткиназы, НАДФ-малатдегидрогеназы, ферментов пентозофосфатного пути, характерно снижение их активности в течение беременности. В то же время активность фосфоенолпируваткарбоккиназы и лактатдегидрогеназы имеет тенденцию к увеличению в конце гестации.

Важным для уточнения особенностей углеводного обмена в плаценте является вопрос: способна ли она самостоятельно продуцировать глюкозу и запасать ее для плода? По-видимому, для плаценты характерна весьма незначительная интенсивность глюконеогенеза, о чем свидетельствует низкая (особенно на ранних этапах развития) активность лимитирующего его скорость фермента — фосфоенолпируваткарбоккиназы [40]. Физиологическая важность этого пути в плаценте сомнительна: он может направить часть субстратов, полученных из аминокислот на синтез гликогена или глицерина, но не на глюкозу. Образование глюкозы *de novo* предполагалось некоторыми исследователями на основе включения меченых предшественников в глюкозу и измерения характеристик расщепления глюкозо-6-фосфата [13, 48]. Однако согласно более поздним экспериментальным данным, полученным в результате определения сродства к субстратам, кинетических параметров и моноспецифической идентификации иммуноблоттингом, в плаценте отсутствует специфическая микросомальная глюкозо-6-фосфатаза [37], поэтому продукция глюкозы в плаценте маловероятна. Ранее исследователи, которые сообщали о глюконеогенезе в плаценте (хотя и незначительном), скорее всего, столкнулись с побочным расщеплением эндогенных гексозофосфата или глюкозо-6-фосфата неспецифической цитозольной щелочной фосфатазой. В настоящее время считается, что плацента является главным поставщиком энергии для плода, но не в форме образованной *de novo* глюкозы, а в большей степени в форме лактата, образующегося при гликолизе.

Транспорт и метаболизм глюкозы в плаценте при сахарном диабете

Как известно, при беременности метаболизм женщины претерпевает значительные изменения, в ее организме осуществляется ряд приспособительных реакций, направленных на обеспечение оптимального развития плода и сохранение нормального функционирования органов и систем беременной. Одним из важнейших звеньев в цепи данных изменений является модификация углеводного обмена. Начало беременности можно рассматривать как анаболический этап, когда

происходит накопление запасов питательных веществ и некоторое изменение чувствительности к инсулину, что сопровождается нарастанием концентрации глюкозы и жирных кислот в материнской крови и увеличением их доступности для развивающегося плода. Во время нормальной беременности происходит прогрессирующее снижение гликемии натощак, механизм которого достаточно сложен и объясняется рядом причин, однако их анализ, которому посвящено большое количество специальной литературы, не является предметом рассмотрения в настоящем обзоре.

В случае дисфункции компенсаторных трансформаций при беременности происходит развитие патологических состояний в организме женщины и развивающегося плода. Одним из таких состояний является гестационный сахарный диабет (ГСД), частота которого составляет от 1 до 14% беременностей [1, 3, 4, 26]. В большинстве случаев толерантность к углеводам нормализуется после завершения беременности, однако вероятность развития сахарного диабета (СД) 2 типа у женщин с ГСД в течение последующих 3–10 лет достаточно велика. Значительные нарушения различных сторон гомеостаза, и, прежде всего, углеводного, в организме женщины имеют место в тех случаях, когда беременность (как состояние повышенного риска) развивается на фоне уже имеющегося СД 1 типа.

Появление метаболических изменений у беременных женщин при СД любого типа в определенной мере связано с нарушением транспортных и регуляторных функций плаценты [29, 43, 44, 53]. Характер этих нарушений выяснялся как в условиях экспериментального диабета у лабораторных животных, так и при изучении плаценты женщин с СД. Получены убедительные данные, что транспорт глюкозы через плаценту крыс с аллоксановым и стрептозотоциновым диабетом увеличен в результате материнской гипергликемии, причем повышение транспорта наблюдается, несмотря на значительно сокращенный плацентарный кровоток и изменение плацентарной структуры [45, 54]. Увеличивается также плацентарная утилизация глюкозы [55], однако доля лактата, образованного из глюкозы, почти не изменяется [45]. В свою очередь, повышается содержание плацентарного гликогена [51], большая часть которого находится в непосредственной близости от поверхности плаценты, обращенной к плоду [33]. Это позволяет предположить, что плацента обеспечивает буферную зону для плода, в которой избыток глюкозы плода накапливается в виде гликогена в тех случаях, когда запасы собственного гликогена в печени плода уже весьма значительны.

В настоящее время нет единого мнения о том, может ли сниженный маточный кровоток у беременных с СД путем изменения уровня материнско-плодового транспорта компенсировать эффект гипергликемии. Как и в других тканях, в плаценте человека при гипергликемии вероятны изменения в уровне транспортера GLUT1 и интенсивности поглощения глюкозы клетками трофобласта [34].

В отличие от ферментов печени, подвергающихся гормональным воздействиям и аллостерически адаптирующим активность в ответ на патофизиологические воздействия, ферменты плаценты являются конститутивными, почти без адаптивного ответа на подобные изменения [15]. Если введение беременным крысам нескольких гормонов значительно влияет на активность материнских печеночных ферментов, то многие плацентарные ферменты заметному влиянию этих препаратов не подвержены. Несмотря на изменения в материнском гормональном фоне, в отличие от миомерия, фетальной печени и жировой ткани, плацентарное потребление и использование глюкозы в условиях экспериментального диабета не снижалось. Однако это не означает полной стабильности плацентарных ферментных систем. При СД в плаценте имеют место достоверные изменения активности ряда ключевых ферментов углеводного и энергетического обменов. Так, активность плацентарной пируваткиназы и фосфофруктокиназы снижалась, а НАДФН-генерирующих ферментов — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и НАДФ-малатдегидрогеназы увеличилась в плацентах женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и ГСД [15], а также у животных с гемохориальным типом плаценты при экспериментальном диабете [36]. Эти изменения, возможно, происходили за счет взаимодействия с продуктами перекисного окисления липидов при хронической гипоксии, возникающей в результате нарушения кровообращения. Следует отметить, что данные отклонения в активности ферментов могут отражать модификацию оптимального баланса метаболических путей из-за нарушения продукции гормонов и углеводных субстратов. Кроме ферментов гликолиза и пентозофосфатного шунта, в условиях гипергликемии на 25–40% снижена также плацентарная активность ферментов цикла трикарбоновых кислот наряду с уменьшением отношения АТФ/АДФ, что может указывать на плацентарную недостаточность при диабете [14].

Плацентарный метаболизм гликогена при диабете

При физиологической беременности содержание гликогена, высокое в период быстрого роста плаценты в начале беременности, постепенно

уменьшается к ее концу. Необходимость в значительном запасе глюкозы в начале развития плода подчеркивает почти исключительную зависимость плаценты от обеспечения глюкозой. Тем не менее одним из парадоксальных изменений в плаценте при диабете является накопление гликогена при ИЗСД и инсулинонезависимом СД, особенно в конце беременности [51]. В экспериментальных исследованиях установлено увеличение содержания плацентарного гликогена, в отличие от потери запасов гликогена в печени, жировой ткани, мышцах беременных животных при аллоксановом диабете. В то же время параллельно нарастает фетальный печеночный гликоген. Как известно, тканевый гомеостаз гликогена суммируется в целом из баланса между синтезом гликогена, регулируемым гликогенсинтазой, и распадом гликогена под действием фосфорилазы. Эти ферменты находятся под контролем соответствующих реакций фосфорилирования-дефосфорилирования циклической АМФ-зависимой протеинкиназы, а также под контролем инсулинозависимой фосфатазы. Если характер метаболизма гликогена в печени, жировой ткани и мышцах в значительной степени связан с наличием инсулина, то в отношении гликогенсинтазы и фосфорилазы плаценты отсутствует однозначное мнение об их зависимости от уровня продукции инсулина. *In vitro* было показано изменение активности этих ферментов в плаценте в присутствии адреналина, имеются также единичные сообщения об активации синтеза гликогена в плаценте инсулином, но известны данные и о ее отсутствии [14]. Установлен даже факт повышенной активности фосфорилазы в плаценте при сахарном диабете, несмотря на сопутствующее накопление гликогена [15]. В настоящее время нет точных данных о том, для какого из основных ферментов обмена гликогена характерно наиболее значительное усиление активности и что приводит к его накоплению в плаценте при диабете. Однако, по мнению Shafir E. и Barash V. [33], увеличение количества плацентарного гликогена более вероятно может быть связано с активацией гликогенсинтазы под действием гипергликемии, чем с падением активности гликогенфосфорилазы. Этому эффекту, по-видимому, способствует трехкратный рост внутриклеточного глюкозо-6-фосфата, вызванный высоким уровнем глюкозы, поступающей в плаценту.

Помимо того, что глюкозо-6-фосфат является мощным аллостерическим активатором неактивных (фосфорилированных) форм гликогенсинтазы, сама глюкоза способна инактивировать фосфорилазу и, кроме того, приводит к активации синтазы. Последнее подтверждено инкубацией

плаценты с соответствующими субстратами в гипергликемической среде [51], в результате чего синтез плацентарного гликогена усиливался, а гликогенолиз замедлялся. Следует отметить, что «диабетическим» крысам, на которых проводились эксперименты, вводили стрептозотцин (СТЗ) на 12–14 день беременности, т. е. после периода органогенеза. У этих животных не были найдены пороки развития или аномалии плаценты, которые наблюдались у крыс с ранее вызванным диабетом или у женщин с длительно протекающим сахарным диабетом. Гистологические и ультрамикроскопические наблюдения [38] не выявили никаких серьезных различий в распределении гликогена в плаценте между «недиабетическими» и «диабетическими» крысами, за исключением того, что большее количество гликогена у последних было найдено в цитозоле клеток синцитиотрофобласта, а также в клетках базальной зоны. Кроме того, внутрибрюшинно введенный СТЗ оказывает быстрый эффект на материнскую поджелудочную железу, но в то же время его весьма короткий период полураспада позволяет предотвращать плацентарный транспорт и повреждение фетальной поджелудочной железы [14]. Эти наблюдения показывают, что повышение содержания плацентарного гликогена при сахарном диабете, по-видимому, является прямым следствием его усиленного синтеза, а не вторичным результатом поражения плаценты. О том, что дальнейшее накопление гликогена в плаценте при длительной инфузии глюкозы, очевидно, связано с избытком глюкозы, а не дефицитом инсулина, показано также в экспериментальных исследованиях у недиабетических животных [7].

В результате специальных гистохимических наблюдений было высказано предположение о том, что плацентарный гликоген находится под контролем плодового, а не материнского инсулина. Рецепторы инсулина в плаценте с прогрессированием беременности перемещаются к обращенной к плоду стороне [32]. Повышение содержания гликогена при диабете особенно выражено в конце беременности как у животных с гемохориальным типом плаценты, так и у человека, когда фетальный инсулин становится все более доступным. Проверка высказанного предположения была проведена в эксперименте на крысах, у которых вызывался «диабет плода» через внутривнутриплодовые микроинъекции СТЗ. Дефицит инсулина у плода не влиял на содержание и скорость синтеза плацентарного гликогена по оценке включения меченых предшественников, также не было изменений в распределении гликогена между материнской и плодовой частями плаценты. Тот факт, что плоды были действительно «диабетическими»

и «инсулинонедостаточными», хотя и от матерей с отсутствием гипергликемии и диабета, был подтвержден истощением запасов инсулина, снижением веса их тела и печени, а также уменьшением количества гликогена в печени [8].

В плаценте человека отложения гликогена при диабете как инсулинозависимом, так и гестационном обнаруживаются в клетках вблизи ее плодовой части [33], а также в эпителии амниона [58]. Эти наблюдения, а также установленный отток глюкозы от плода к плаценте подтверждают предположение, что именно глюкоза плода может быть источником плацентарного гликогена при сахарном диабете [10]. Способность плаценты в условиях гипергликемии использовать часть избытка глюкозы для синтеза гликогена без участия инсулина, по мнению вышеуказанных авторов, может быть названа «псевдоанаболической», так как накопление гликогена в данном случае является феноменом «тупиковой» ловушки и, по-видимому, не служит постоянным источником энергии.

Математические расчеты скоростей реакций показывают, что мобилизация глюкозы из гликогена в плаценте может быть весьма небольшой. Под действием фермента амило-1,6-глюкозидазы, связывающейся с частицами гликогена (теоретический максимум этой реакции — 8%), она способна составить лишь незначительный процент от суммарного обмена глюкозы. Другая возможность утилизации гликогена — расщепление лизосомальной альфа-1,4-глюкозидазой крупных частиц гликогена [16]. Следует подчеркнуть, что лизосомальная система довольно развита в плаценте и клеточное «пищеварение» может быть важным шагом в использовании плодом материнских питательных веществ. Гликогенолиз в плаценте как нормальной, так и «диабетической», по-видимому, является следствием эффектов адреналина и тиреотропных гормонов [41], действующих путем активации аденилатциклазы. В целом можно заключить, что факторы, регулирующие плацентарный гликогенолиз, особенно в условиях сахарного диабета, требуют дальнейших исследований, так как в настоящее время нельзя с уверенностью сказать является ли плацентарный гликоген более экстренным поставщиком субстрата для плода, чем резервом плаценты для собственных метаболических и функциональных потребностей.

Влияние инсулина на обмен глюкозы в плаценте

До настоящего времени нет убедительных доказательств плацентарной чувствительности к инсулину, несмотря на наличие высокой плотности распределения его рецепторов в плаценте.

В ткани плаценты не происходит транспорта инсулина от материнской к плодовой стороне (в отличие от такового для рецепторов инсулина). Невозможности (или, по крайней мере, недостаточности) такого транспорта, очевидно, способствует внутривнутриплацентарный гидролиз инсулина. В то же время плацентарные рецепторы инсулина распознают этот гормон и есть достаточные доказательства активации тирозинкиназы инсулинового рецептора с последующим связыванием инсулина [11, 14], что является первым шагом в каскаде внутриклеточной инсулин-вызванной сигнализации. Однако нет однозначных убедительных сведений о том, какие классические метаболические функции плаценты (транспорт глюкозы, гликолиз, липогенез, производство CO_2 и потребление кислорода или активность ферментов, индуцирующих энергию производящие пути) могут регулироваться инсулином. Не установлено также, что дефицит инсулина при сахарном диабете влияет на плацентарные функции. Следует отметить, что инсулиновые рецепторы плаценты отличаются по свойствам от таковых в других тканях: их дисульфидные связи более лабильны, особенно выраженная их модификация наблюдается при гестационном сахарном диабете [17]. Можно полагать, что физиологические эффекты рецептор-генерируемой трансмембранной сигнализации инсулина предназначены для ряда процессов, не продуцирующих энергию и весьма отличающихся от связанного с энергетикой метаболизма. Эти процессы, в частности, включают синтез пептидных гормонов, таких как плацентарный лактоген, хорионический гонадотропин или ряда стероидов, которые продуцируются в плаценте [31]. Возможные аспекты действия инсулина в плаценте остаются задачей дальнейших исследований, направленных на выяснение функционирования плаценты в условиях дефицита или избытка инсулина, а также при резистентности к инсулину и нарушении углеводного обмена.

Еще одна особенность метаболизма глюкозы при диабете связана с полиоловым путем, активация которого индуцирует изменения в клеточных функциях многих тканей, в том числе и плаценты. Гипергликемия сопровождается значительным увеличением в плаценте активности альдозоредуктазы, усилением утилизации глюкозы через сорбитол-дегидрогеназный путь и нарастанием количества фруктозы [14]. Это может быть серьезной причиной уменьшения питательных запасов для плода при сахарном диабете, так как эмбриональная печень фактически неспособна использовать значительное количество фруктозы. Изоформы альдозоредуктазы были выделены из плаценты, исследованы их кинетические свой-

ства и характеристики ингибирования, выявлены некоторые отличия от таковых в других тканях [52]. Значение нарушения их каталитических свойств для плацентарного метаболизма при диабете все еще остается недостаточно выясненным. Высокие уровни глюкозы и увеличенная продукция фруктозы индуцируют усиление сопротивления в сосудах перфузированной плаценты человека [50]. Кроме того, длительный контакт с высокими концентрациями этих углеводов приводит к увеличению гликозилирования трофобластического коллагена [27], являющегося важным сосудистым компонентом. Эти структурные и функциональные модификации могут принимать участие в развитии других метаболических дефектов, влияющих на плацентарный кровоток при различных типах сахарного диабета.

Резюмируя материалы настоящего обзора литературы, следует еще раз отметить, что превращение углеводов в плаценте происходит несколькими альтернативными путями. Для нее характерны все реакции гликолитического пути, прямого окисления глюкозы (пентозофосфатного цикла), цикла трикарбоновых кислот, а также системы переноса электронов. Общая последовательность реакций в ходе этих процессов аналогична таковым в других органах и тканях. В то же время скорость отдельных ферментативных реакций, сопряженность их с дополнительными шунтовыми механизмами, скорость всего процесса в целом в плаценте имеют свои характерные особенности, формирующиеся в ходе онто- и филогенеза. Становление процессов дыхания и фосфорилирования в плаценте шло по пути наименьших энергетических затрат, снижения собственного потребления кислорода тканью плаценты в целях максимального снабжения растущего организма плода кислородом и питательными веществами. При развитии сахарного диабета в углеводном и энергетическом метаболизме плаценты происходят разносторонние изменения, влияющие как на ее функционирование, так и на развитие плода.

Литература

1. Патогенетические механизмы развития акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете / Аржанова О. Н. [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — Т. LX, N 5. — С. 3–10.
2. Погорелова Т. Н., Линде В. А. Метаболизм плаценты и молекулярные механизмы его регуляции. Клинико-экспериментальное исследование. — М.: Lap Lambert Academic Publishing, 2012. — 200 с.
3. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестационным сахарным диабетом / Доброхотова Ю. Э. [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2006. — N 5. — С. 37–42.
4. Федорова М. В., Краснополянский В. И., Петрухин В. А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. — М.: Медицина, 2001. — 288 с.
5. Aromatase cytochrome P450, the enzyme responsible for estrogen biosynthesis / Simpson E. R. [et al.] // *Eudocrine Rev.* — 1994. — Vol. 15. — P. 342–355.
6. Asymmetric syncytial expression of GLUT9 splice variants in human term placenta and alterations in diabetic pregnancies / Bibee N. P. [et al.] // *Reprod. Sci.* — 2011. — Vol. 18, N 1. — P. 20–27.
7. Barash V., Gimmon Z., Shafrir E. Placental glycogen accumulation and maternal-fetal metabolic responses in hyperglycemic non-diabetic rats // *Diabetes Res.* — 1986. — Vol. 3. — P. 97–101.
8. Barash V., Gutman A., Shafrir E. Fetal diabetes in rats and its effects on placental glycogen // *Diabetologia.* — 1985. — Vol. 28. — P. 244–249.
9. Baumann M. U., Deborde S., Illsley N. P. Placental glucose transfer and fetal growth // *Endocrine.* — 2002. — Vol. 1. — P. 13–22.
10. Bidirectional human placental glucose transfer in vitro prefers materno-fetal direction / Reiber W. [et al.] // *Placenta.* — 1991. — Vol. 12. — P. 430A.
11. Characterisation of insulin-like growth factor receptors and insulin receptors in the human placenta using lectin affinity methods / Masnikosa R. [et al.] // *Growth Horm. IGF Res.* — 2006. — Vol. 3. — P. 174–184.
12. Characterization of the human SLC2A11 (GLUT11) gene: alternative promoter usage, function, expression, and subcellular distribution of three isoforms, and lack of mouse orthologue / Scheepers A. [et al.] // *Mol. Membr. Biol.* — 2005. — Vol. 22, N 4. — P. 339–351.
13. Chen Y. T., Kato T. Liver-specific glucose-6-phosphatase is not present in human placenta // *J. Inher. Metab. Dis.* — 1985. — Vol. 8. — P. 92–94.
14. Desoye G., Shafrir E. Placental metabolism and its regulation in health and diabetes // *Mol. Aspects Med.* — 1994. — Vol. 15. — P. 505–682.
15. Diamant Y. Z., Kissilevitz R., Shafrir E. Changes in activity of enzymes related to glycolysis, gluconeogenesis and lipogenesis in placenta from diabetic women // *Placenta.* — 1984. — Vol. 5. — P. 55–60.
16. Enzymatic activity of glycogen metabolism in chorionic villi / Chowders M. [et al.] // *Placenta.* — 1986. — Vol. 7. — P. 505–509.
17. Finn F. M., Ridge K. D., Hofmann K. Labile disulfide bonds in human placental insulin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1990. — Vol. 87. — P. 419–423.
18. Glucose as a fetal nutrient: dynamic regulation of several glucose transporter genes by DNA methylation in the human placenta across gestation / Novakovic B. [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* — 2013. — Vol. 24, N 1. — P. 282–288.
19. Glucose production in the human placenta / Leonce J. [et al.] // *Placenta.* — 2006. — Suppl. A. — P. S103–108.
20. Glucose transporter 3 (GLUT3) protein expression in human across gestation / Brown K. [et al.] // *Placenta.* — 2011. — Vol. 32, N 12. — P. R102252–102261.

21. Glucose transporter isoform 4 is expressed in the syncytiotrophoblast of first trimester human placenta / Ericsson A. [et al.] // *Hum Reprod.* — 2005. — Vol. 2. — P. 521–530.
22. GLUT12 expression in human placenta in first trimester and term / Gude N.M. [et al.] // *Placenta.* — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 566–570.
23. GLUT8, a novel member of the sugar transport facilitator family with glucose transport activity / Doege H. [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, N 21. — P. 16275–16280.
24. *Hauguel-de Mouzon S., Shafirir E.* Carbohydrate and fat metabolism and related hormonal regulation in normal and diabetic placenta // *Placenta.* — 2001. — Vol. 22, N 7. — P. 619–627.
25. *Hay W.W.* Placental-fetal glucose exchange and fetal glucose metabolism // *Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.* — 2006. — Vol. 117. — P. 321–339.
26. *Hod M., Carrapato M.* Diabetes and pregnancy evidence based update and guidelines. — Prague, 2006. — 240 p.
27. Human placental transport mechanism: transport activity of syncytiotrophoblastic brush border membrane vesicles / Moriyama I.S. [et al.] // *Placenta: basic research for clinical application/ed. H. Soma.* — Basel: Karger, 1991. — P. 92–104.
28. *Illsley N.P.* Glucose transporters in the human placenta // *Placenta.* — 2000. — Vol. 1. — P. 14–22.
29. *Illsley N.P.* Placental glucose transport in diabetic pregnancy // *Clin. Obstet. Gynecol.* — 2000. — Vol. 1. — P. 116–126.
30. *Illsley N.P., Wootto R., Penfold P.* Lactate transfer across the perfused human placenta // *Placenta.* — 1986. — Vol. 7. — P. 209–220.
31. Insulin mediators are the signal transduction system responsible for insulin's actions on human placental steroidogenesis / Nestler J.E. [et al.] // *Endocrinology.* — 1991. — Vol. 129. — P. 2951–2956.
32. Insulin receptors in syncytiotrophoblast and fetal endothelium of human placenta. Immunohistochemical evidence for developmental changes in distribution pattern / Desoye G. [et al.] // *Histochemistry.* — 1994. — Vol. 101. — P. 277–285.
33. *Jones C.J.P., Desoye G.* Glycogen distribution in the capillaries of the placental villous in normal, overt and gestational diabetic pregnancy // *Placenta.* — 1993. — Vol. 14. — P. 505–517.
34. *Karnieli E., Armoni M.* Regulation of glucose transporters in diabetes // *Horm. Res.* — 1990. — Vol. 33. — P. 99–104.
35. *Kaur Anand R., Kanwar U., Nath Sanyal S.* Characteristics of glucose transport across the microvillous membranes of human term placenta // *Nutr. Hosp.* — 2006. — Vol. 21, N 1. — P. 38–46.
36. *Khoja S.M., Salem A.M.* Regulation of 6-phosphofructo-1-kinase in the placenta and small intestine of pregnant streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes Res. Clin. Pract.* — 1991. — Vol. 13. — P. 85–94.
37. Kinetic and immunologic evidence for the absence of glucose-6-phosphatase in early human chorionic villi and term placenta / Barash V. [et al.] // *Biochem. Biophys. Acta.* — 1991. — Vol. 1073. — P. 161–167.
38. Localization of glycogen in the placenta of diabetic rats — an ultrastructural study / Ne'eman Z. [et al.] // *Placenta.* — 1987. — Vol. 8. — P. 201–208.
39. *Martinez F., Chavez E., Echegoyen S.* Decreased exchange of adenine nucleotides in human placental mitochondria // *Int. J. Biochem.* — 1987. — Vol. 260. — P. 388–399.
40. *Matalon R., Michals K.* Gluconeogenic enzymes in the human placenta // *J. Inher. Metab.* — 1984. — Vol. 7. — P. 179–181.
41. Modulation of fetal and placental metabolic pathways in response to maternal thyroid and glucocorticoid hormone excess / Shafirir E. [et al.] // *Isr. J. Med. Sci.* — 1994. — Vol. 30. — P. 32–41.
42. Pentose phosphate pathway in cellular trophoblasts from full-term human placentas / Moe A.J. [et al.] // *Am. J. Physiol.* — 1991. — Vol. 261. — P. C1042–C1047.
43. Placental glucose transport and utilization is altered at term in insulin-treated, gestational-diabetic patients / Osmond D.T. [et al.] // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 9. — P. 1133–1139.
44. Placental glucose transport in gestational diabetes mellitus / Jansson T. [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 184, N 2. — P. 111–116.
45. Placental modification of transferred maternal substrates in normal and diabetic rat / Herrera E. [et al.] // *Diabetes / eds. M. Serrano-Rios, P.J. Lefebvre.* — Amsterdam: Excerpta Medica, 1986. — P. 570–574.
46. Purification, properties and evidence for two subtypes of human placenta hexokinase type 1 / Mangani M. [et al.] // *Arch. Biochem. Biophys.* — 1988. — Vol. 260. — P. 388–399.
47. Quantitation and immunolocalization of glucose transporters in the human placenta / Barros L.F. [et al.] // *Placenta.* — 1995. — Vol. 16. — P. 623–633.
48. *Reczek P.R., Villee C.A.* Purification of microsomal glucose-6-phosphatase from human tissue // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1982. — Vol. 107. — P. 1158–1165.
49. Respiratory control induced by ATP in human term placental mitochondria / Martinez F. [et al.] // *Placenta.* — 1993. — Vol. 14. — P. 321–331.
50. Response of placental vasculature to high glucose levels in the isolated human placental cotyledon / Roth J.B. [et al.] // *Am. Journal Obstet. Gynecol.* — 1990. — Vol. 63. — P. 1828–1830.
51. *Shafirir E., Barash V.* Placental glycogen metabolism in diabetic pregnancy // *J. Med. Sci.* — 1991. — Vol. 27. — P. 449–461.
52. Stable preparation of aldose reductase isoenzymes from human placenta / Fujii Y. [et al.] // *Protein Expr. Purif.* — 1991. — Vol. 2. — P. 420–425.
53. The placenta and gestational diabetes mellitus / Gauster M. [et al.] // *Curr. Diab. Rep.* — 2012. — Vol. 1. — P. 16–23.
54. *Thomas C.R., Eriksson G.L., Eriksson U.J.* Effects of maternal diabetes on placental transfer of glucose in rats // *Diabetes.* — 1990. — Vol. 32. — P. 276–282.
55. *Thomas C.R., Lowy C.* Placental transfer and uptake of 2-deoxyglucose in control and diabetic rats // *Metabolism.* — 1992. — Vol. 41. — P. 1199–1203.
56. Time-dependent physiological regulation of ovine placental GLUT-3 glucose transporter protein / Das U.G. [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2000. — Vol. 279. — P. R1041–1049.

57. *Tuckey R. C.* Cholesterol side chain cleavage by mitochondria from the human placenta—studies using hydroxycholesterols as substrates // *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* — 1993. — Vol. 42. — P. 883–890.
58. *Wang T.* Epithelium of the human chorion laeve in diabetes mellitus. Light and electron microscopic examination // *Arch. Pathol. Anat. Histopathol.* — 1984. — Vol. 402, N 3. — P. 286–296.
59. *Zolnierowicz S., Swierczynski J., Zelewski L.* Tightly coupled mitochondria from human early placenta // *Placenta.* — 1982. — Vol. 3. — P. 197–210.

Статья представлена В. В. Потиним,
ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН,
Санкт-Петербург

SOURCES AND THE MAIN WAYS OF USE OF ENERGY IN THE PLACENTA AT PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND DIABETES MELLITUS

Linde V.A., Pogorelova T.N., Gunko V.O.

■ **Summary:** The review of literature devoted to sources and ways of use of energy in a placenta during the different periods of physiological pregnancy and at a diabetes mellitus is submitted. The importance of various ways of utilization of a glucose and glycogen depending on term and character of a course of pregnancy is considered. The materials about features of carbohydrate and energy exchanges in the placenta during the different types of diabetes and influence of insulin on the placental metabolism of glucose are generalized.

■ **Key words:** placenta; carbohydrate metabolism; energy metabolism; gestational diabetes mellitus.

■ Адреса авторов для переписки

Линде Виктор Анатольевич — д. м. н., профессор, директор ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. **E-mail:** vik-linde@yandex.ru.

Погорелова Татьяна Николаевна — д. б. н., профессор, руководитель отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии. ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. **E-mail:** miiar@yandex.ru.

Гунко Виктория Олеговна — к. б. н., научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии. ФГБУ «Ростовский НИИ акушерства и педиатрии» Минздрава России. 344012, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, д. 43. **E-mail:** vika-gun@yandex.ru.

Linde Viktor Anatolyevich — MD, professor, director of the Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Rostov-on-Don, Mechnikova St., 43, Russia. **E-mail:** vik-linde@yandex.ru.

Pogorelova Tatyana Nikolayevna — doctor of biological science, professor, the head of the department of medico-biological problems in obstetrics, gynecology and pediatrics. Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Rostov-on-Don, Mechnikova St., 43, Russia. **E-mail:** miiar@yandex.ru.

Gunko Viktoriya Olegovna — candidate of biological sciences, senior researcher of the department of medico-biological problems in obstetrics, gynecology and pediatrics. Rostov Scientific-Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Ministry of Health of the Russian Federation. 344012, Rostov-on-Don, Mechnikova St., 43, Russia. **E-mail:** vika-gun@yandex.ru.