

МОЛЕКУЛЯРНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РАЗНЫМИ ТИПАМИ САХАРНОГО ДИАБЕТА



© Т.Г. Траль*, Г.Х. Толибова, Е.В. Мусина, М.И. Ярмолинская

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

Патогенез хронической плацентарной недостаточности во многом определяется типом сахарного диабета и степенью его компенсации. Нарушение трофической функции плаценты ведет к изменению ее гормональной активности, формированию дыхательных расстройств и развитию оксидативного стресса. Гистологическое строение плацент при сахарном диабете 1 типа (СД1) представлено уменьшенными в размерах ворсинами хориона всех уровней. В створых и промежуточных ворсинах выявляются стромальный отек, повышенное количество мезенхимальных стромальных клеток, в терминальных ворсинах – гипертрофия и утолщение синцитиокапиллярных мембран. При сахарном диабете 2 типа (СД2) гистологическое строение плаценты может быть представлено как преждевременным созреванием, так и патологической незрелостью виллезного дерева с очаговым фиброзированием стромы ворсин, гипертрофикацией ворсин, обилием синцитиальных узелков и инфарктами в субхориальном пространстве. Особенностью строения плаценты при гестационном сахарном диабете (ГСД) является преимущественно промежуточный незрелый тип развития с патологией ангиогенеза. Нарушение процессов ангиогенеза и эндотелиальная дисфункция в ворсинах хориона на фоне гипергликемии изменяют проницаемость клеточных мембран, переводя клетки на анаэробное дыхание. Метаболический дисбаланс в плаценте служит причиной развития диабетической микроангиопатии в фетоплацентарном комплексе, антенатальной гипоксии и негативных перинатальных исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; сахарный диабет 2 типа; гестационный сахарный диабет; хроническая плацентарная недостаточность

MOLECULAR AND MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF CHRONIC PLACENTAL INSUFFICIENCY FORMATION CAUSED BY DIFFERENT TYPES OF DIABETES MELLITUS

©Tatyana G. Tral*, Gulrukhsor Kh. Tolibova, Ekaterina V. Musina, Maria I. Yarmolinskaya

The Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, St. Petersburg, Russia

Pathogenesis of the chronic placental insufficiency is largely determined by the type of diabetes mellitus and the degree of its compensation. Trophic function failure of placenta changes its hormonal activity, formation of respiratory disorders and development of oxidative stress. The histological structure of placentas among patients with type 1 diabetes mellitus (T1D) is represented by reduced chorionic villi dimensions of all levels. Stromal edema and increased number of mesenchymal stromal cells are found in the stem and intermediate villi, and hypervascularisation and thickening of syncytiocapillary membranes are detected in terminal villi. In type 2 diabetes mellitus (T2D), the histological structure of the placenta may be represented as a premature maturation and abnormal immaturity of the villous tree with focal fibrosis of villi stroma, hypervascularisation of villi, abundance of syncytial nodules and infarction in the subchorial space. The peculiarity of the placenta structure in gestational diabetes mellitus is predominantly an intermediate immature type of development with angiogenesis abnormality. Angiogenesis processes failure and endothelial dysfunction in chorionic villi associated with hyperglycaemia change the permeability of cell membranes, transferring cells to anaerobic respiration. Metabolic imbalance in the placenta causes the development of diabetic micro-angiopathy in the fetal-placental complex, antenatal hypoxia and negative perinatal outcomes.

KEYWORDS: diabetes mellitus type 1; diabetes mellitus type 2; gestational diabetes mellitus; chronic placental insufficiency

ПРЕДИКТОРЫ, ФОРМИРОВАНИЕ И ИСХОДЫ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Беременность у женщин с нарушениями углеводного обмена относится к группе высокого риска ранних репродуктивных потерь, акушерских осложнений, перинатальной заболеваемости, несмотря на бесспорный прогресс в изучении патогенеза, своевременной коррекции и профилактики осложнений у данной когорты больных.

Наступление и течение беременности у женщин с сахарным диабетом (СД) сопровождается рядом особенностей и зависит от тяжести течения основного заболевания, степени компенсации углеводного обмена, выраженности сосудистых изменений [1].

Матрицей всех процессов, протекающих в системе «мать-плацента-плод», является плацента. Плацента (от лат. *placenta*; от греч. *plakus* – лепешка) представляет собой провизорный орган плода, обеспечивающий его



жизнедеятельность во внутриутробном периоде путем поддержания гомеостаза и регуляции маточно-плодовых взаимоотношений [2–5].

Патологическое течение беременности, обусловленное соматической и гинекологической патологией у матери, оказывает негативное влияние на функциональную активность плаценты и внутриутробное развитие плода [6]. Сочетание неполноценной гестационной перестройки спиральных артерий, дисхронии ворсинчатого хориона, а также тромбоза и формирования неполноценного межворсинчатого пространства отражает раннюю недостаточность эмбриохориальной системы и является предиктором развития плацентарной недостаточности, выявляемой во II и III триместрах беременности. Осложнения течения беременности, обусловленные патологическими состояниями, приводят к срыву адаптационных механизмов на тканевом, клеточном и субклеточном уровнях с последующим формированием хронической плацентарной недостаточности (ХПН). Плацентарная недостаточность – это синдром, состоящий из комплекса нарушений трофической, эндокринной и метаболической функций плаценты, ведущих к неспособности ее поддерживать адекватный и достаточный обмен между организмом матери и плода [7].

Формирование первичной плацентарной недостаточности происходит в период плацентации с последующим нарушением ангиогенеза и структурной дифференцировки ворсин хориона, одним из исходов структурно-сосудистой патологии может служить прекращение развития беременности в сроке до 14–16 недель [8]. Вторичная плацентарная недостаточность формируется после 20–22 недель беременности, наиболее часто под влиянием неблагоприятных факторов внешней среды, на фоне полноценно сформированного фетоплацентарного комплекса. Исходами вторичной плацентарной недостаточности чаще всего являются: формирование синдрома задержки развития плода, преждевременные роды, антенатальная гибель плода [9, 10].

В патогенезе ХПН и хронической внутриутробной гипоксии плода лежит нарушение трофической функции плаценты с последующими патологическими изменениями гормональной активности плаценты, а также формированием эндотелиальной дисфункции с неадекватным балансом кислорода, углекислого газа и развитием оксидативного стресса. Относительная недостаточность на молекулярном уровне характеризуется увеличением числа митохондрий, рибосом и повышением активности щелочной фосфатазы, участвующей в транспорте веществ через клеточные мембраны ворсин хориона с дисбалансом функции синцитиотрофобласта, утолщением и разволокнением базальной мембраны ворсин. Энергетический дисбаланс в синцитии ведет к снижению синтеза белка и нарушению продукции гормонов, происходит переход клеток на анаэробное дыхание с повышением уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (при снижении содержания гликогена) [11, 12].

Беременность на фоне компенсированной ХПН, как правило, заканчивается срочными родами жизнеспособным плодом с сохраненными весо-ростовыми показателями. Однако при неблагоприятной акушерской ситуации возможно возникновение гипоксии плода во время беременности и в период родов. Субкомпенсирован-

ная, а особенно декомпенсированная формы являются наиболее тяжелыми проявлениями ХПН и сопровождаются циркуляторными и дистрофическими изменениями плаценты, имеющими тенденцию к прогрессированию с формированием синдрома задержки развития плода (симметричная, асимметричная форма) и хронической внутриутробной гипоксии. Беременность в такой ситуации протекает с симптомами прерывания и часто заканчивается преждевременными родами, антенатальной или интранатальной гибелью плода [13].

Метаболизм глюкозы в фетоплацентарной системе. Одним из значимых этиологических факторов развития ХПН является СД, сопровождающийся сосудистой патологией и эндотелиальной дисфункцией. Общеизвестно, что СД развивается вследствие абсолютной или относительной (нарушение взаимодействия с клетками-мишенями) недостаточности гормона инсулина с последующей гипергликемией. Заболевание характеризуется хроническим течением и нарушением всех видов обмена веществ: углеводного, жирового, белкового, минерального и водно-солевого [1, 14].

Продукты углеводного обмена во время беременности активно транспортируются через плаценту и частично – через околоплодные воды. Уровень синтеза гликогена в печени плода находится на низком уровне до 16–18 недель беременности, и функцию гликогенеза в этот период берет на себя плацента. Активность углеводного обмена в плаценте определяется количеством ферментов, участвующих в расщеплении углеводов (диастаза, инвертаза, лактаза, карбоксилаза, кокарбоксилаза, глюкозо-6-фосфатаза, гиалуронидаза и другие), биологическая активность которых увеличивается по мере прогрессирования беременности и роста потребностей плода. Углеводы являются основным источником энергии, получаемой путем цикла Кребса, гликолиза и пентозофосфатного шунта [15]. Необходимо отметить, что не только вариабельность уровня глюкозы в крови, но и гипогликемия являются предикторами оксидативного стресса с формированием последующей патологии в микроциркуляторном русле матери и плаценте [16].

Глюкоза является основной формой транспорта углекислого газа (CO_2) и при физиологическом течении беременности без труда проникает через плаценту, обеспечивая гомеостаз плода. Около половины количества поступающей в фетоплацентарную систему глюкозы расходуется на энергетический баланс плаценты [17].

Изменение уровня гликемии в пуповинной крови приводит к дисбалансу показателей кислотно-основного состояния. Снижение уровня глюкозы в крови плода ниже 3,3 ммоль/л ведет к повышению количества кислых продуктов обмена, а гликемия свыше 6,9 ммоль/л сопровождается патологическим ацидозом и повышением напряжения CO_2 в крови, что приводит к внутриутробной гипоксии плода и снижению уровня доставки глюкозы к плоду [6, 18].

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТЫ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Патологические изменения в плаценте складываются из комплекса сосудистых, метаболических и иммунных нарушений со стороны матери и плода [19]. Тяжесть пато-

логических изменений в фетоплацентарном комплексе обусловлена длительностью заболевания, а также состоянием компенсаторно-приспособительных механизмов и сопутствующих осложнений беременности. В патогенезе ХПН и гипоксии плода основная роль принадлежит микроангиопатии ворсин хориона и магистральных сосудов плаценты. Кроме того, на фоне повторяющихся эпизодов гипергликемии происходит задержка созревания легких плода с развитием синдрома респираторного дистресса новорожденных после рождения, развивается ангиопатия сосудистого русла сетчатки глаза и сердца. Процессы васкулогенеза и неоангиогенеза в плаценте неразрывно связаны с уровнем гликемии и инсулина в циркулирующей крови. Гипергликемия у плода вызывает гиперинсулинемию, которая, в свою очередь, увеличивает потребность органов и тканей в кислороде, что в условиях гиперангиогенеза служит одной из причин развития гипоксии [19–23].

Макроскопические характеристики плаценты при СД во многом зависят от длительности заболевания и наличия сосудистых осложнений у женщины. Гиперплазия плаценты наиболее часто диагностируют при длительности СД не более 10 лет и отсутствии сосудистых осложнений, тогда как при длительном течении диабета (около 20 лет) с наличием ангиопатии отмечаются гипопластические изменения плаценты. Выделяют две формы развития фетоплацентарного комплекса в условиях СД: гиперпластическую и гипопластическую. Гиперпластическая форма является прогностически более благоприятной формой для перинатальных исходов и характеризуется беспрепятственным усвоением глюкозы фетоплацентарным комплексом с формированием гиперплазии плаценты и макросомии у плода [24, 25]. Гипопластическая форма развития свидетельствует о снижении чувствительности клеток к биологическому действию инсулина (инсулинорезистентности) и нарушению усвоения тканями глюкозы крови с последующими выраженными нарушениями трофической функции в фетоплацентарной системе, что наиболее часто приводит к негативным исходам беременности [26].

Структурная организация плаценты при СД в подавляющем большинстве случаев характеризуется преждевременным или замедленным созреванием виллезного дерева, сосудистыми нарушениями и увеличением массы плаценты. При отсутствии у матери сосудистых осложнений ХПН может не развиваться, а плоды могут рождаться здоровыми. Развитие ХПН при СД во многом зависит и от состояния сосудистой системы миометрия. У женщин с СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) выявляется ангиопатия капилляров матки с сужением просвета за счет утолщения базальной мембраны капилляров, пролиферации эндотелия и периваскулярного склероза. Столь значимые патологические изменения в капиллярном русле не могут обеспечить полноценный контакт между материнской и плодовой кровью с целью обменных процессов [14]. При СД эмбриохориальный комплекс существует в условиях нарушенной микроциркуляции, клеточного метаболизма и, как результат, хронической гипоксии [27].

Особенности плацент при СД1. Течение беременности при СД1 имеет свои особенности, и уже с ранних сроков отмечается снижение уровня гликемии, вплоть до эпизодов гипогликемии, в связи с растущим фетопла-

центарным комплексом [28]. Во II и III триместре беременности может отмечаться повышенная потребность в инсулине, что обусловлено возрастающей активностью контринсулярных гормонов плаценты. К концу беременности возможно возникновение противоположной ситуации, а именно снижение потребности организма матери в инсулине, что связано с истончением физиологического плацентарного барьера и повышенной пропускной способностью плаценты для различного рода биологически активных молекул. Подобная ситуация крайне негативна для плода и может привести к развитию у него антенатальной гипоксии [21].

Микроскопическое строение плаценты во многом зависит от степени компенсации основного заболевания и сопровождается патологической незрелостью ворсинчатого дерева плаценты в 25–28% случаев [14]. При микроскопическом исследовании плаценты отмечается уменьшение размеров ворсин хориона всех уровней, сужение межворсинчатого пространства с относительным его малоокровием, очагами избыточного отложения фибриноида и формированием конгломератов ворсин. В стволовых ворсинах и ворсинах промежуточного типа выявляются повышенное количество мезенхимальных стромальных клеток и отек стромы с очагами отложения фибриноида, также отмечается большое количество синцитиальных узелков. В артериальном русле стволовых и якорных ворсин выявляется пролиферация эндотелия, местами с частичной или полной облитерацией просвета и формированием сосудистых анастомозов [29]. Капиллярное русло промежуточных и терминальных ворсин характеризуется нарушением дифференцировки с явлениями гиперваскуляризации, стазом эритроцитов и утолщением синцитиокапиллярных мембран терминальных ворсин. В базальной пластинке выявляются крупноочаговые скопления фибриноида и мононуклеарная инфильтрация [15, 21, 30].

Особенности плацент при СД2. Кроме патологии непосредственно углеводного обмена, у женщин с СД2 в большинстве случаев выявляются нарушения и липидного обмена, обусловленные низкой чувствительностью висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина. Следствием этого является избыточный липолиз, который в сочетании с гиперинсулинемией способствует поступлению значительного количества свободных жирных кислот в кровотоки и повышению синтеза триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) печенью за счет избыточной активации печеночной липопротеинлипазы и ускоренного катаболизма холестерина (ХС) и липопротеидов очень высокой плотности (ЛПОВП). Количественные и качественные изменения липидного обмена при СД2 формируют липидную триаду (гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС и ЛПВП, повышение фракции мелких плотных частиц ЛПНП). Снижение уровня ХС и ЛПВП при СД2 дополнительно стимулируется активностью печеночной липопротеинлипазы, что в совокупности с атерогенными компонентами липидной триады способствует микроангиопатии, сопровождающейся формированием, прежде всего, диабетической нефропатии и сердечно-сосудистых нарушений (в том числе артериальной гипертензии). Течение беременности при комплексных обменных нарушениях может сопровождаться акушерскими

осложнениями (гестоз, эклампсия) вплоть до угрозы для жизни матери и плода [31, 32].

Развитие беременности на фоне СД2 в I триместре беременности характеризуется диаметрально противоположным течением по сравнению с СД1, и явления гипогликемии для него нехарактерны. Беременность раннего срока при СД2 может завершиться ранним самопроизвольным выкидышем в связи с уже имеющейся ангиопатией сосудов матки. Патологические изменения сосудов матки и плаценты, а также явления ангиоспазма могут послужить причиной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты во время беременности и в родах. Во второй половине беременности потребность в инсулине возрастает, и течение беременности приближается к таковому при СД1 [19]. Гистологическое строение плаценты характеризуется в 30% случаев как преждевременным созреванием, так и патологической незрелостью ворсин плаценты. При преждевременном созревании в ворсинах хориона отмечается фиброзирование соединительнотканной стромы, хориальный эпителий в большей степени однослойный и представлен в основном синцитиотрофобластом. При компенсированном течении диабета около 40% плацент имеют строение, соответствующее сроку гестации без признаков ХПН. Со стороны ворсин хориона отмечаются отек и очаговый фиброз стромы ворсин, наличие синцитиальных узелков, в субхориальном пространстве выявляются инфаркты. Со стороны сосудистого русла ворсин отмечаются гиперваскуляризация, отек интимы сосудов и утолщение базальной мембраны сосудов, выявляется повышенное количество синцитиокапиллярных мембран в зрелых ворсинах по сравнению с незрелыми ворсинами хориона. В пуповине могут быть периваскулярные кровоизлияния, также не исключена аномалия развития пуповины в виде агенезии одной из артерий [14].

Особенности плацент при гестационном сахарном диабете (ГСД). ГСД характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД, частота которого составляет 2–14% от общего числа беременностей во всем мире. Несмотря на то, что после родов, как правило, толерантность к глюкозе нормализуется, в последующие годы (через 6–10 лет) у 25–35% женщин с диабетом в анамнезе развивается клинический диабет [6, 21].

Существует мнение, что развитие ГСД связано с активностью контринсулярных плацентарных гормонов (плацентарный лактоген, плацентарные эстрогены и прогестерон), а также с повышением секреции кортизола на фоне скрытой неполноценности инсулярного аппарата поджелудочной железы.

Беременность у женщин с ГСД с ранних сроков характеризуется формированием значительных структурных дисфункций плаценты и может осложниться развитием эмбриопатий, угрозой прерывания или самопроизвольным выкидышем [24, 33, 34].

Метаболические нарушения в плаценте при ГСД проявляются после второй половины беременности и на поздних сроках в связи с увеличением функциональной активности плаценты, и часто отмечается повышенный риск перинатальной смертности и развития

диабетической фетопатии [35, 36]. Причиной этих рисков является окислительный стресс в плаценте, сопровождающийся активацией апоптоза, явлениями эндотелиальной дисфункции сосудов, влекущей за собой циркуляторные нарушения и, как следствие, гипоксию [34, 37].

При ГСД выявляют два вида патологического ангиогенеза: разветвленный ангиогенез с образованием многопетельных капилляров и неветвящийся ангиогенез с удлинением капиллярного русла [14]. Аномалия рецепторов инсулина в эндотелии фетоплацентарного комплекса приводит к снижению биодоступности оксида азота (NO), который блокирует процессы вазодилатации и активирует протеинкиназу, уменьшая фетоплацентарную сосудистую реактивность *in vitro* и нарушая трансплацентарный транспорт нутриентов с развитием макросомии у плода [38].

Ангиопатия в сосудах плаценты при ГСД приводит к резистентности тканей к инсулину, наряду с липолитической активностью плацентарного лактогена, и повышению концентрации в крови плода свободных жирных кислот [36–41].

Масса плацент детей, рожденных от матерей с ГСД, больше по сравнению с плацентами при неосложненной беременности. Морфологические изменения плаценты при ГСД характеризуются незрелостью ворсинчатого дерева с неравномерно выраженным отеком стромы ворсин и персистенцией ворсин промежуточного незрелого типа [39, 40, 42, 43]. В ворсинах выявляются значительная гиперплазия и дегенеративные изменения цитотрофобласта, утолщение базальной мембраны синцитиотрофобласта и гиперваскуляризация ворсин всех уровней. В стволовых и промежуточных ворсинах отмечаются очаги фибриноидного некроза. В межворсинчатом пространстве при этом образуются фибриновые тромбы. Особенностью сосудистого русла является ремоделирование преимущественно микроциркуляторного русла ворсин с появлением избыточных разветвлений микро-сосудов и пролиферации эндотелиальных клеток [34, 43].

По мнению ряда авторов, перенесенная диабетическая фетопатия при ГСД в последующем может служить причиной ухудшения соматического здоровья во взрослом состоянии и способствовать развитию СД2 [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, патологические изменения в плацентах при разных типах СД связаны, прежде всего, с аномалиями сосудистого русла, изменениями в процессах ангиогенеза, формированием эндотелиальной дисфункции. Наличие гипергликемии у женщин с СД служит пусковым механизмом тромбофилических изменений гиперагрегационной и гиперадгезивной способности тромбоцитов, провоцируя воспалительные изменения в эндотелии сосудов. Кроме того, у женщин с СД в крови повышены уровни фибриногена и фактора Виллебранда, при этом активность системы «антитромбин III – гепарин» снижена, что усугубляет прокоагулянтные состояния [46].

Сроки формирования ХПН и тяжесть структурно-функциональных перестроек в плаценте имеют прямую зависимость от длительности течения СД и наличия исходной диабетической ангиопатии в органах малого таза, больше характерных для пациенток с СД1, тогда как при СД2 фактором риска развития ХПН в значительной

мере является не только глюкозотоксичность, но и липотоксичность с дополнительным патологическим компонентом в виде артериальной гипертензии [47]. Осложнения течения беременности на фоне прегестационного СД связаны с отсутствием или недостаточной предгравидарной подготовкой на этапе планирования беременности, неадекватным контролем углеводного обмена на всех этапах беременности и до нее, недостаточной информированностью пациенток о возможных осложнениях для матери и плода, что влечет за собой слабую мотивацию женщины к контролю углеводного обмена. Адекватная компенсация метаболического обмена на этапе планирования беременности служит залогом снижения эмбриотоксичности на ранних сроках и сохранения оптимальных морфофункциональных характеристик системы мать-плацента-плод [48]. Степень повреждения фетоплацентарного комплекса при ГСД и перинатальных осложнений (макросомия, диабетическая фетопатия, диабетическая кардиомиопатия, нарастающее многоводие) зависит от гестационного срока манифестации заболевания и своевременности назначенной терапии, в том числе своевременного перевода пациентки на инсулинотерапию с адекватными

дозами препарата [49]. Своевременная и оптимальная коррекция метаболических нарушений при разных типах СД, снижение степени вариабельности глюкозы, а также адекватные подходы и доступная информированность пациенток на этапе прегравидарной подготовки при СД1 и СД2 позволит снизить риск формирования структурно-функциональных изменений в системе мать-плацента-плод и улучшить перинатальные исходы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа и подготовку статьи проведены на личные средства авторского коллектива.

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

Участие авторов. Траль Т.Г. – написание текста о морфологических исследованиях; Толибова Г.Х. – сбор и обработка материалов, редактирование текста; Мусина Е.В. – написание текста о проблематике обзора; Ярмолинская М.И. – редактирование текста и корректировка изложенных данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Santa LM, Teshima LY, Forero JV, Giraldo AO. AngiomiRs: potential biomarkers of pregnancy's vascular pathologies. *J Pregnancy*. 2015;2015:320386. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/320386>
- Формирование и патология плаценты / Под ред. В.И. Краснопольского. — М.: Медицина, 2007. — 112 с. [Formirovanie i patologiya platsenty. Ed by V.I. Krasnopol'skiy. Moscow: Meditsina; 2008. 112 p. (In Russ.)]
- Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):16–23. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-011-0244-5>
- John R, Hemberger M. A placenta for life. *Reprod Biomed Online*. 2012;25(1):5–11.
- Cvitic S, Longtine MS, Hackl H, et al. The Human placental sexome differs between trophoblast epithelium and villous vessel endothelium. *PLoS One*. 2013;8(10):e79233. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079233>
- Leiva A, Pardo F, Ramírez MA, et al. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy. *Exp Diabetes Res*. 2011;2011:349286. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/349286>
- Baschat AA. Venous Doppler evaluation of the growth-restricted fetus. *Clin Perinatol*. 2011;38(1):103–112. vi. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2010.12.001>
- Стрижаков А.Н., Игнатко И.В., Тимохина Е.В., Белоцерковцева Л.Д. Синдром задержки роста плода: патогенез, диагностика, лечение, акушерская [Электронный ресурс]. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 120 с. [Strizhakov AN, Ignatko IV, Timokhina EV, Belotserkovtseva LD. Sindrom zaderzhki rosta ploda: patogenez, diagnostika, lecheniye, akusherskaya. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 120 p. (In Russ.)]. Доступно по: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970431566.html>. Ссылка активна на 17.01.2020.
- Макаров О.В., Козлов П.В., Насырова Д.В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2003. — Т. 3. — №6. — С. 18–22. [Makarov OV, Kozlov PV, Nasyrova DV. Sindrom zaderzhki razvitiya ploda: sovremennyye podkhody k farmakoterapii. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2003;3(6):18–22. (In Russ.)]
- Евсюкова И.И., Арутюнян А.В., Додхоев Д.С., Ковальчук-Ковалевская О.В. Механизмы задержки внутриутробного развития ЦНС ребенка при хронической плацентарной недостаточности // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2010. — Т. 59. — №4. — С. 39–44. [Evsyukova II, Arutyunyan AV, Dodkhoev DS, Koval'chuk-Kovalevskaya OV. Mekhanizmy
- zaderzhki vnutritrobnogo razvitiya TsNS rebenka pri khronicheskoi platsentarnoi nedostatochnosti. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2010;59(4):39–44. (In Russ.)]
- Herrera EA, Krause B, Ebensperger G, et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol*. 2014;5:149. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2014.00149>
- Lichtenberg D, Pinchuk I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;461(3):441–444. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.062>
- Кузьмин В.Н. Фетоплацентарная недостаточность: проблема современного акушерства // *Лечащий врач*. — 2011. — №3. — С. 50–54. [Kuz'min VN. Fetoplatsentarnaya nedostatochnost': problema sovremennogo akusherstva. *Lechashchii vrach*. 2011;(3):50–54. (In Russ.)]
- Huynh J, Dawson D, Roberts D, Bentley-Lewis R. A systematic review of placental pathology in maternal diabetes mellitus. *Placenta*. 2015;36(2):101–114. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.11.021>
- Leach L, Taylor A, Sciota F. Vascular dysfunction in the diabetic placenta: causes and consequences. *J Anat*. 2009;215(1):69–76. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2009.01098.x>
- Тиселько А.В. Факторы риска развития патологической вариабельности глюкозы у беременных с сахарным диабетом 1-го типа // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2019. — Т. 68. — №3. — С. 41–50. [Tiselko AV. Risk factors of pathological glycemic variability in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2019;68(3):41–50. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17816/JOWD68341-50>
- Некрасова К.Р., Ван А.В., Галкина А.С., и др. Гестационный сахарный диабет — болезнь популяции. Медикаментозная терапия угрозы прерывания беременности и медикаментозная терапия (обзор литературы) // *Акушерство, гинекология, репродукция*. — 2013. — Т. 7. — №1. — С. 31–35. [Nekrasova KR, Van AV, Galkina AS, et al. Gestational diabetes mellitus at a population level. medicinal therapy of threatening miscarriage and carbohydrate metabolism (literature survey). *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktivnaya*. 2013;7(1):31–35. (In Russ.)]
- Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2015. — Т. 18. — №1. — С. 78–86. [Mikhalev EV, Shanina OM, Saprina TV. Hemostasis regulation and metabolic (hormonal, electrolyte) disturbances in term newborns from women with gestational diabetes. *Diabetes mellitus*. 2015;18(1):78–86. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM2015178-86>

19. Starikov R, Inman K, Chen K, et al. Comparison of placental findings in type 1 and type 2 diabetic pregnancies. *Placenta*. 2014;35(12):1001–1006. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.008>
20. Foidart IM, Seak-San S, Emonts P, et al. [Vascular placental pathology in high-risk groups: definition and synopsis. (In French)]. *Ann Med Interne*. 2003;154(5-6):332–339.
21. Cvitic S, Desoye G, Hiden U. Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed Res Int*. 2014;2014:145846. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/145846>
22. Nelson SM, Freeman DJ, Sattar N, et al. Erythrocytosis in offspring of mothers with Type 1 diabetes — are factors other than insulin critical determinants? *Diabet Med*. 2009;26(9):887–892. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2009.02797.x>
23. Brocato J, Chervona Y, Costa M. Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1 α and beyond. *Mol Pharmacol*. 2014;85(5):651–657. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.113.089623>
24. Gabbay-Benziv R, Baschat AA. Gestational diabetes as one of the «great obstetrical syndromes» — the maternal, placental, and fetal dialog. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):150–155. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.04.025>
25. Barta E, Drugan A. A clinical study which relates to a theoretical simulation of the glucose transport in the human placenta under various diabetic conditions. *J Perinat Med*. 2016;44(4):405–410. doi: <https://doi.org/10.1515/jpm-2015-0091>
26. Pietryga M, Biczysko W, Wender-Ozegowska E, et al. [Ultrastructural examination of the placenta in pregnancy complicated by diabetes mellitus. (In Polish)]. *Gyn Pol*. 2004;75(2):111–118.
27. Lichtenberg D, Pinchuk I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jun 5;461(3):441–4. doi: [10.1016/j.bbrc.2015.04.062](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.04.062).
28. Потин В.В., Боровик Н.В., Тиселько А.В. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом 1 типа во время беременности // *Сахарный диабет*. — 2009. — №1. — С. 39–41. [Potin VV, Borovik NV, Tisel'ko AV. Insulin therapy during pregnancy in women with type 1 diabetes. *Diabetes mellitus*. 2009;(1):39–41. (In Russ.)]
29. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. Сборник / Под ред. Н.Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2003. — 181 с. [Disfunktsiya endoteliya. Prichiny, mekhanizmy, farmakologicheskaya korrektsiya. Sbornik. Ed by N.N. Petrishchev. Saint Petersburg: I.P. Pavlov first Saint Petersburg state medical University; 2003. 181 p. (In Russ.)]
30. Jirkovská M, Kučera T, Dvořáková V, et al. Impact of maternal diabetes type 1 on proliferative potential, differentiation and apoptotic activity in villous capillaries of term placenta. *Placenta*. 2016;40:1–7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2016.02.003>
31. Marcinkevage JA, Narayan KM. Gestational diabetes mellitus: taking it to heart. *Prim Care Diabetes*. 2011;5(2):81–88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2010.10.002>
32. Guilherme A, Henriques F, Bedard AH, et al. Molecular pathways linking adipose innervation to insulin action in obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(4):207–225. doi: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0165-y>
33. Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет (эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты) // *Международный эндокринологический журнал*. — 2011. — №3. — С. 78–90. [Burumkulova FF. Gestatsionnyi sakharnyi diabet (endokrinologicheskie, akusherskie i perinatal'nye aspekty). *International journal of endocrinology*. 2011;(3):78–90. (In Russ.)]
34. Jarmuzek P, Wielgos M, Bomba-Opron D. Placental pathologic changes in gestational diabetes mellitus. *Neuro Endocrinol Lett*. 2015;36(2):101–105.
35. Castori M. Diabetic embryopathy: a developmental perspective from fertilization to adulthood. *Mol Syndromol*. 2013;4(1-2):74–86. doi: <https://doi.org/10.1159/000345205>
36. Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MM, et al. Maternal diabetes impairs oxidative and inflammatory response in murine placenta. *Springerplus*. 2016;5:532. doi: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-2180-y>
37. Saad MI, Abdelkhalek TM, Saleh MM, et al. Insights into the molecular mechanisms of diabetes-induced endothelial dysfunction: focus on oxidative stress and endothelial progenitor cells. *Endocrine*. 2015;50(3):537–567. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0709-4>
38. Sobrevia L, Salsoso R, Fuenzalida B, et al. Insulin is a key modulator of fetoplacental endothelium metabolic disturbances in gestational diabetes mellitus. *Front Physiol*. 2016;7:119. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00119>
39. Desoye G, van Poppel M. The fetoplacental dialogue and diabetes. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(1):15–23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.05.012>
40. Sobrevia L, Salsoso R, Sáez T, et al. Insulin therapy and fetoplacental vascular function in gestational diabetes mellitus. *Exp Physiol*. 2015;100(3):231–238. doi: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.082743>
41. Westermeier F, Sáez T, Arroyo P, et al. Insulin receptor isoforms: an integrated view focused on gestational diabetes mellitus. *Diab Metab Res Rev*. 2016;32(4):350–365. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2729>
42. Daskalakis G, Marinopoulos S, Krielesi V, et al. Placental pathology in women with gestational diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(4):403–407. doi: <https://doi.org/10.1080/00016340801908783>
43. Краснополянский В.И., Петрухин В.А., Чечнева М.А., Лысенко С.Н. Антенатальная ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии и макросомии // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. — 2014. — №1. — С. 51–53. [Krasnopol'skii VI, Petrukhin VA, Chechneva MA, Lysenko SN. Antenatal'naya ul'trazvukovaya diagnostika diabeticheskoi fetopatii i makrosomii. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014;(1):51–53. (In Russ.)]
44. Jirkovská M, Kubínová L, Janáček J, et al. Topological properties and spatial organization of villous capillaries in normal and diabetic placentas. *J Vasc Res*. 2002;39(3):268–278. doi: <https://doi.org/10.1159/000063692>
45. Calkins K, Devaskar SU. Fetal origins of adult disease. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2011;41(6):158–176. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.01.001>
46. Тиселько А.В. Сравнительный анализ эффективности различных режимов инсулинотерапии сахарного диабета 1 типа во время беременности // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2012. — Т. 61. — №1. — С. 90–95. [Tisel'ko AV. Comparative analysis of efficiency for diferent insulin therapy re gimes in patients with type 1 diabetes melitus durin g pre gnancy. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2012;61(1):90–95. (In Russ.)]
47. Морозова Т.Е., Андрущишина Т.Б. Артериальная гипертензия у больных сахарным диабетом – индивидуализированный выбор антигипертензивных лекарственных средств // *Российский кардиологический журнал*. — 2011. — Т. 16. — №2. — С. 72–77. [Morozova TE, Andrushhishina TB. Arterial hypertension in patients with diabetes mellitus: an individualized choice of antihypertensive medications. *Russian journal of cardiology*. 2011;16(2):72–77. (In Russ.)]
48. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Гадомская В.И., и др. Сахарный диабет и беременность. Часть II. Течение, тактика ведения пациентов // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2017. — Т. 15. — №4. — С. 368–374. [Nikonova LV, Tishkovskiy SV, Hadomskaya VI, et al. Diabetes mellitus and pregnancy. Part II. Peculiar properties, management of patients. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017;15(4):368–374. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2017-15-4-368-374>
49. Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. — 2014. — №1. — С. 48–51. [Petruhin VA, Burumkulova FF. Gestatsionnyy sakharnyi diabet. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*. 2014;(1):48–51. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Траль Татьяна Георгиевна**, к.м.н. [Tatyana G. Tral, MD, PhD]; адрес: Россия, 199034 Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3 [address: 3, Mendeleevskaya Line, 199034 St. Petersburg, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8948-4811>; eLibrary SPIN: 1244-9631; e-mail: ttg.tral@yandex.ru

Толибова Гулрухсор Хайбуллоевна, д.м.н. [Gulrukhsor Kh. Tolibova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6216-6220>; eLibrary SPIN: 7544-4825; e-mail: gulyatolibova@yandex.ru

Мусина Екатерина Валентиновна, к.м.н. [Ekaterina V. Musina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7671-0637>; eLibrary SPIN: 6436-9293; e-mail: e.musina@mail.ru

Ярмолинская Мария Игоревна, профессор РАН, д.м.н., профессор [Maria I. Yarmolinskaya, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6551-4147>; eLibrary SPIN: 3686-3605; e-mail: m.yarmolinskaya@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Траль Т.Г., Толибова Г.Х., Мусина Е.В., Ярмолинская М.И. Молекулярно-морфологические особенности формирования хронической плацентарной недостаточности, обусловленной разными типами сахарного диабета (обзор) // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 185-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10228>

TO CITE THIS ARTICLE:

Tral TG, Tolibova GKh, Musina EV, Yarmolinskaya MI. Molecular and morphological peculiarities of chronic placental insufficiency formation caused by different types of diabetes mellitus (review). *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):185-191. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10228>