

Влияние общих патогенетических механизмов преэклампсии и гестационного сахарного диабета на их клинические проявления и строение плаценты

*М.В. Шамаракова¹, Н.В. Низяева², Г.О. Зайратьянц¹, М.Н. Болтовская²,
К.А. Артемьева², М.Г. Аксенова², В.В. Бочков², Ю.Э. Доброхотова³, Л.М. Михалева²*

¹ ГБУЗ Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Преэклампсия (ПЭ) и гестационный сахарный диабет (ГСД) нередко сочетаются. Каждое из этих заболеваний представляет собой акушерское осложнение, негативно влияющее на перинатальные исходы матери и новорожденного. Иницирующим фактором развития ПЭ является ишемия плаценты, в ответ на которую у беременной женщины возникают эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и воспаление, обуславливающие симптомы ПЭ. Гипергликемия и инсулинорезистентность, сопровождающие ГСД, способствуют развитию ишемии плаценты и усиливают эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и воспаление, отягощая таким образом состояние женщины. Нарушение строения ворсинчатого дерева ведет к ишемии плаценты, способной иницировать ПЭ. Гипергликемия, сопровождающая ГСД, препятствует соответствующему развитию ворсинчатого дерева, что может вызывать плацентарную ишемию. Данный обзор литературы рассматривает сочетание патогенетических механизмов ПЭ и ГСД, лежащих в основе их клинических проявлений и строения плаценты.

Ключевые слова: беременность, гестационный сахарный диабет, эндотелиальная дисфункция, плацента, преэклампсия

Для корреспонденции: Марина Викторовна Шамаракова. E-mail: mshamarakova@yandex.ru

Для цитирования: Шамаракова М.В., Низяева Н.В., Зайратьянц Г.О., Болтовская М.Н., Артемьева К.А., Аксенова М.Г., Бочков В.В., Доброхотова Ю.Э., Михалева Л.М. Влияние общих патогенетических механизмов преэклампсии и гестационного сахарного диабета на их клинические проявления и строение плаценты. Клини. эксп. морфология. 2024;13(2):5–13. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.5-13.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного бюджетного финансирования.

Статья поступила 26.02.2024. Получена после рецензирования 11.03.2024. Принята в печать 01.04.2024.

Impact of common pathogenetic mechanisms of preeclampsia and gestational diabetes mellitus on their clinical features and placental pathology

*M.V. Shamarakova¹, N.V. Nizyaeva², G.O. Zayratyants¹, M.N. Boltovskaya²,
K.A. Artemeva², M.G. Aksenova², V.V. Bochkov², Y.E. Dobrochotova³, L.M. Mikhaleva²*

¹ S.S. Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

² Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI "Petrovsky National Research Center of Surgery", Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract. Preeclampsia (PE) and gestational diabetes mellitus (GDM) are frequently combined, both diseases causing common pregnancy complications and adverse perinatal outcomes for a mother and newborn. Placental ischemia is the initial factor of PE development followed by endothelial dysfunction, oxidative stress, and inflammation, which determine PE symptoms. Hyperglycemia and insulin resistance accompanying GDM contribute to placental ischemia and increase PE symptoms, thereby exacerbating maternal health. Abnormal development causes placental malperfusion and leads to preeclampsia. Hyperglycemia accompanying GDM prevents the appropriate evolution of villi, which can trigger placental

ischemia. This review describes the pathogenesis of PE and GDM and focuses on their clinical features and placental pathology.

Keywords: pregnancy, gestational diabetes mellitus, endothelial dysfunction, placenta, preeclampsia

Corresponding author: Marina V. Shamarakova. E-mail: mshamarakova@yandex.ru

For citation: Shamarakova M.V., Nizyaeva N.V., Zayratyants G.O., Boltovskaya M.N., Artemeva K.A., Aksenova M.G., Bochkov V.V., Dobrochotova Y.E., Mikhaleva L.M. Impact of common pathogenetic mechanism of preeclampsia and gestational diabetes mellitus on their clinical features and placental pathology. Clin. exp. morphology. 2024;13(2):5–13 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.5-13.

Funding. The study was carried out within the framework of state budget funding.

Received 26.02.2024. **Received in revised form** 11.03.2024. **Accepted** 01.04.2024.

Введение

Преэклампсия (ПЭ) и гестационный сахарный диабет (ГСД) представляют собой основные акушерские осложнения, негативно влияющие на перинатальные исходы матери и новорожденного [1]. ПЭ принято считать появление артериальной гипертензии, протеинурии или поражения других органов после 20-й недели гестации. Симптомы ПЭ варьируемы, у одних женщин заболевание ограничивается развитием гипертензии и протеинурии, у других сопровождается гемолизом, повышением уровня печеночных ферментов, HELLP-синдромом и эклампсией [2]. ГСД обозначают впервые выявленный во время беременности сахарный диабет, который не является ранее существовавшим диабетом 1-го или 2-го типа. ГСД охватывает широкий спектр гипергликемии, от легкого нарушения толерантности к глюкозе или повышения ее уровня натощак, выявленного на поздних сроках беременности, до уровней глюкозы, характерных для истинного диабета (или, реже, даже впервые возникшего сахарного диабета 1-го типа), диагностируемого на ранних сроках беременности (меньше 20 недель гестации) [3]. Нередко в клинической практике наблюдается сочетание ПЭ и ГСД, кроме того, ГСД повышает риск развития поздней ПЭ [4]. Данный обзор литературы рассматривает сочетание патогенетических механизмов ПЭ и ГСД, лежащих в основе их клинических проявлений и строения плаценты.

Патогенез преэклампсии

Традиционно патогенез ПЭ подразделяют на два этапа: возникновение ишемии плаценты и развитие материнского синдрома [5]. Основной причиной появления ишемии плаценты считают нарушение ремоделирования спиральных артерий. Однако этот дефект связан не только с возникновением ПЭ, но и с другими акушерскими осложнениями, включая задержку внутриутробного роста плода, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек, поздний самопроизвольный аборт и преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты [6]. Ишемия плаценты может формироваться при неадекватном развитии и/или функционировании ворсинчатого дерева, проявляющемся после успешной трансформации спиральных артерий [7].

Ремоделирование спиральных артерий

Ремоделирование спиральных артерий – это сложно организованный процесс замещения мышечной и эластической оболочки сосудов фибриноидом и клетками вневорсинчатого трофобласта, в результате которого образуются артерии с широким просветом, сниженная резистенция кровотока обеспечивает оптимальную скорость кровоснабжения плаценты [8]. Модификация затрагивает не все спиральные артерии матки. В отличие от спиральных артерий центральной части плацентарного ложа, которые из-за вогнутой формы плаценты преобразуются даже при крайне тяжелых осложнениях беременности, спиральные артерии периферической части и находящиеся за его пределами почти всегда остаются интактными. Успешную плацентацию обуславливает адекватная перестройка спиральных артерий парацентральной зоны. Трансформация спиральных артерий начинается примерно с 10-й недели беременности. Прогностически значимым является соответствующее ремоделирование достаточного количества спиральных артерий к 18–20-й неделям гестации, в противном случае возникает ишемия плаценты, предшествующая манифестации ПЭ (появление гипертензии после 20-й недели гестации) [9].

Механизм развития ишемии плаценты, не обусловленной нарушением ремоделирования спиральных артерий

Несмотря на большое внимание, которое уделяется процессу нарушения перестройки спиральных артерий в качестве основного этиологического фактора ПЭ, существует мнение, что это изменение ассоциировано исключительно с ранней ПЭ. Механизм развития поздней ПЭ, составляющей от 80 до 95% всех случаев преэклампсии в мире и характеризующейся внезапным появлением и отсутствием предикторов, связан с ишемией плаценты, возникающей на позднем сроке гестации после успешного завершения трансформации спиральных артерий [10, 11]. Ранее было показано, что рост плаценты имеет физический предел, который зависит не от срока беременности, а от размера самой плаценты. Это утверждение обосновывается данными о том, что в конце беременности темп роста плаценты снижается, причем замедление роста происходит раньше у плацент с наибольшей массой, что особенно

заметно в плацентах от двойни, по сравнению с плацентами низкой массы [12]. Также известно, что уровень газообмена в межворсинчатом пространстве снижается с увеличением срока беременности [13]. Ближе к ее концу развитие плаценты заключается в образовании терминальных ворсин, которые отпочковываются от промежуточных ветвей и заполняют межворсинчатое пространство. Вероятно, при избыточном формировании терминальных ворсин и недостаточном росте плаценты происходит сближение ворсин, вследствие этого уменьшается межворсинчатое расстояние, газообмен снижается, ишемия плаценты усиливается и оказывается критичной [7].

Материнский синдром

В ответ на ишемию плаценты развиваются нарушения в организме матери, которые обозначаются как материнский синдром. Симптомы ПЭ связаны с системным повреждением сосудов, развитием в них эндотелиальной дисфункции, окислительного стресса и воспаления.

Эндотелиальная дисфункция

Эндотелиальные клетки, представляющие внутренний слой сосудов, выполняют широкий спектр функций, включая регуляцию гемостаза, контролирование проницаемости сосудов, участие в острых и хронических иммунных ответах на различные типы повреждений и регуляцию сосудистого тонуса [14]. Осуществление этих функций контролирует несколько молекулярных механизмов, однако наиболее значимым является сигнальный путь оксида азота [15]. Оксид азота (NO) обладает выраженными сосудорасширяющими, противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, имеет ключевую роль в поддержании сосудистого гомеостаза. NO образуется в процессе окисления атомом кислорода L-аргинина при участии специфического фермента NO-синтазы. В зависимости от типа клеток, в которых синтезируется NO-синтаза, выделяют разные его изоформы, основными из которых являются эндотелиальные (eNOS), нейрональные (nNOS), макрофагальные (mNOS) [16]. Концепция эндотелиальной дисфункции заключается в снижении секреции и чувствительности к NO, вследствие этого смещения сосудистого гомеостаза в сторону усиления протромботического и провоспалительного фона в результате уменьшения способности кровеносных сосудов к расширению [15]. Учитывая, что эндотелиальная дисфункция является этапом развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома, ПЭ считают фактором риска возникновения перечисленных заболеваний у матери в будущем [17].

При ишемии плацента высвобождает в кровоток матери антиангиогенные белки, а именно растворимый эндоглин (sEng) и растворимую fms-подобную тирозинкиназу 1 (sFlt-1). sEng посредством подавления сигнального пути трансформирующего фактора роста β

(TGF β) снижает активность eNOS. sFlt1 представляет растворимый вариант рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGFR1), который, связываясь с VEGF и плацентарным фактором роста (PlGF), ингибирует их стимулирующее влияние на eNOS [5].

Окислительный стресс

Физиологическая беременность отличается прооксидантным состоянием с преобладанием свободных радикалов/активных форм кислорода (АФК) и сниженным уровнем антиоксидантов в плазме крови [18]. АФК образуются в результате повышенной митохондриальной активности клеток ворсинчатого и вневорсинчатого трофобласта и способствуют быстрому развитию плаценты, необходимому для обеспечения прогрессивно увеличивающейся потребности в энергии по мере роста плода [19]. На ранней стадии имплантации бластоциста находится в условиях низкой концентрации кислорода, защищающей ее от тератогенного действия АФК и оказывающей стимулирующее влияние на пролиферацию трофобласта. Появление сосудов и поступление в них материнской крови приводит к увеличению концентрации кислорода, возникает окислительный стресс, который способствует трансформации фенотипа клеток трофобласта от пролиферативного к инвазивному, в итоге клетки инвазивного трофобласта обретают способность проникать в стенку спиральных артерий в процессе их трансформации [19]. На более позднем сроке гестации при неадекватном кровоснабжении в плаценте возникает периодическая ишемия/реперфузия, которые являются мощным индуктором окислительного стресса, поскольку плацента начинает развиваться в условиях физиологически низкого содержания кислорода. Повышенная активность АФК способствует транскрипции ангиогенных факторов (sFlt1) и провоспалительных медиаторов эндотелиальной дисфункции, стимулирует секрецию воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6) [20, 21].

Воспаление

Состояние иммунной системы имеет важное значение в процессе гестации. На этапе, предшествующем имплантации, ключевую роль играет местный иммунитет. Маточные натуральные киллеры (мНК), макрофаги, дендритные клетки и Т-лимфоциты, накапливающиеся в секреторной фазе менструального цикла и резко увеличивающиеся по численности при наступлении беременности, регулируют миграцию и инвазию клеток трофобласта в стенку спиральных артерий в процессе их перестройки [22]. Дисбаланс иммунных клеток в матке приводит к формированию неадекватной васкуляризации плаценты и, как следствие, развитию осложнений беременности, включая невынашивание и ПЭ [23].

Хотя физиологическая беременность сопровождается изменением функционирования врожденного

иммунитета, при беременности, осложненной ПЭ, иммунный ответ чрезмерный, с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов, высвобождаемых активированными Т-хелперами Th1 и Th17 [23, 24]. К провоспалительным цитокинам, определяющим развитие ПЭ, относят TNF- α , IL-6 и IL-17. Значительное увеличение этих цитокинов в кровотоке матери и плаценте приводит к хроническому системному и местному воспалению плаценты, обуславливающему клинические проявления ПЭ [24].

TNF- α активирует эндотелиальные клетки, снижает синтез мРНК NOS, повышает экспрессию мРНК препроэндотелина-1 (PPE-1), являющегося предшественником эндотелина-1, который обладает мощным сосудосуживающим эффектом [23]. IL-6 опосредует экспрессию мРНК PPE-1 [25]. Возрастание концентрации TNF- α и IL-6 в плаценте приводит к избыточному и/или абберантному повреждению/гибели клеток трофобласта. Образовавшиеся в результате повреждения трофобласта микрочастицы содержат высокий уровень sFlt1 и sEng, а также способны индуцировать экспрессию других воспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-1 β , MIP-1 α , IL-8), которые, поступая в материнский кровоток, усиливают системное воспаление и эндотелиальную дисфункцию [26].

IL-17 способствует выработке АФК в плаценте, а также стимулирует синтез В-клетками агонистических аутоантител к рецептору ангиотензина II (Ang II) типа 1 (AT1-AA) [23]. Избыточная активация рецепторов AT1 ведет к развитию гипертензии [27].

Патогенез ГСД

ГСД возникает в результате дисфункции β -клеток поджелудочной железы, развившейся на фоне хронической инсулинорезистентности во время беременности. Изменение чувствительности к инсулину является одной из важных метаболических адаптаций в течении беременности. На ранних сроках гестации чувствительность к инсулину повышается, способствуя поступлению глюкозы в жировое депо для создания энергетического запаса, который будет расходоваться на поздних сроках беременности. По мере прогрессирования беременности увеличивается концентрация эстрогенов, прогестерона, лептина, кортизола, плацентарного лактогена и плацентарного гормона роста, опосредующих развитие инсулинорезистентности. В результате уровень глюкозы в крови немного повышается, и эта глюкоза легко транспортируется через плаценту, обеспечивая рост плода. Умеренная инсулинорезистентность также способствует выработке эндогенной глюкозы и расщеплению жировых запасов, что приводит к дальнейшему повышению концентрации в крови глюкозы и свободных жирных кислот. Важное значение плацентарных гормонов в этом процессе подтверждается тем фактом, что в течение нескольких дней после родов чувствительность к инсулину снижается до уровня, наблюдаемого до беременности [28].

У женщин, у которых развивается ГСД, до наступления беременности существует дефект функции β -клеток поджелудочной железы, не имеющий клинического проявления и обуславливающий сниженную чувствительность инсулина к глюкозе. На ранних сроках беременности β -клетки поджелудочной железы еще способны увеличивать секрецию инсулина, восполняя низкую чувствительность инсулина к глюкозе, и поддерживать нормогликемию. По мере течения беременности и прогрессирования физиологической инсулинорезистентности возникает недостаток вырабатываемого инсулина и появляется гипергликемия [28]. Патологическое влияние ГСД на организм женщины обусловлено гипергликемией, инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией.

Гипергликемия

Гипергликемия опосредует повышение концентрации глюкозы в клетках эндотелия, поскольку глюкоза поступает в эндотелиальные клетки с помощью транспортера GLUT1, активность которого регулируется концентрацией внеклеточной глюкозы и не зависит от инсулина [29]. Увеличение внутриклеточной концентрации глюкозы в клетках эндотелия приводит к усилению их метаболизма, образованию большого количества побочных продуктов гликолиза, способных самостоятельно индуцировать эндотелиальную дисфункцию и окислительный стресс [30, 31]. Гипергликемия способствует стойкому повышению в кровотоке концентрации провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-6 [32].

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность приводит к возникновению дислипидемии, которая характеризуется повышением уровня циркулирующих триглицеридов, снижением количества липопротеидов высокой плотности и образованием липопротеидов очень низкой плотности [33]. Инсулинорезистентность в сочетании с дислипидемией стимулирует выработку АФК и активных форм азота, подавляющих функционирование eNOS и NO, что ведет к развитию эндотелиальной дисфункции [33].

Гиперинсулинемия

Экспериментальные работы на лабораторных животных показали, что гиперинсулинемия ингибирует экспрессию eNOS и образование NO в плаценте и зоне имплантации, что может обусловить задержку внутриутробного роста плода [34]. Гиперинсулинемия при эугликемии стимулирует повышение артериального давления независимо от sFlt-1, выделяемого в кровоток при ишемии плаценты [35].

Клинические проявления преэклампсии и гестационного сахарного диабета

Симптомы ПЭ включают артериальную гипертензию, сопровождающуюся одним или несколькими из следующих признаков: протеинурия (>3 г/сут),

печеночная или почечная дисфункция, неврологические или гематологические нарушения, снижение маточно-плацентарного кровотока. ПЭ подразделяют на раннюю, манифестирующую до 34-й недели гестации, и позднюю, возникающую после 34-й недели беременности [36]. Патологическое влияние, связанное с ГСД, появляется в конце II триместра гестации [37] и может усиливать уже имеющуюся эндотелиальную дисфункцию, окислительный стресс и воспаление или оказать первичное повреждающее действие на сосуды женщины, в результате которого даже умеренная степень ишемии плаценты вызовет клинические проявления ПЭ [38].

Гипертензия и нарушение функции почек наиболее часто встречаются при ПЭ и ГСД. Возникновение гипертензии связано с эндотелиальной дисфункцией, окислительный стресс и системное воспаление усугубляют это нарушение. ПЭ отличается изменением функционирования ренин-ангиотензиновой системы (РАС), проявляющейся уменьшением концентрации ренина, альдостерона и Ang-II, увеличением чувствительности сосудов к Ang-II [39], как следствие, развитием гипертензии при «низкой» концентрации Ang-II и альдостерона [40]. Ang-II оказывает сосудосуживающий эффект при взаимодействии со своим рецептором AT-1. Последний при ПЭ утрачивает способность к инактивации – наоборот, приобретает повышенную чувствительность к связыванию Ang-II. Аутоантитела к AT-1 (AT1-AA), синтезируемые плацентой при ишемии, при взаимодействии с Ang-II активируют рецепторы AT1, а также стимулируют высвобождение sFlt1, эндотелина-1 и провоспалительных факторов транскрипции в сосудах и клетках трофобласта, увеличивающих выработку TNF- α и АФК [27].

Повреждение почек при ПЭ связано с эндотелиальной дисфункцией и подавлением активности VEGF. Генерализованная эндотелиальная дисфункция приводит к набуханию эндотелиальных клеток клубочков и обусловленной этим окклюзии просвета капилляров, данный процесс называют эндотелиозом капилляров клубочков [41]. Эндотелиальная дисфункция опосредует активацию тромбоцитов, повышение ими экспрессии рецепторов факторов свертывания крови, агрегацию активированных тромбоцитов и возникновение тромбоцитарной микроангиопатии [42]. Ингибирование VEGF обуславливает увеличение проницаемости сосудов и появление протеинурии [43].

Ассоциированные с гипергликемией эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс и воспаление оказывают непосредственное повреждающее действие на подоциты и эндотелиальные клетки клубочков почек, индуцируя развитие протеинурии и фиброза [44].

Все перечисленные выше патологические изменения в организме женщины прогрессируют после завершения беременности. Научные исследования продемонстрировали, что оба заболевания характеризуются схожими неблагоприятными отдаленными

последствиями, а именно увеличивают риск сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта и сахарного диабета в будущем как у женщин, перенесших ПЭ и ГСД, так и у их детей [45, 46].

Морфологические особенности плаценты при преэклампсии и гестационном сахарном диабете

Плацента отличается выраженными компенсаторными возможностями, позволяющими поддерживать ее соответствующее строение и развитие плода, вследствие этого изменения плаценты могут быть незначительными или даже отсутствовать [47].

При ПЭ этиология ишемии различная. Так, неадекватная реконструкция спиральных артерий, происходящая в I триместре беременности, приводит к снижению кровоснабжения плаценты и ее гипоплазии, характеризующейся уменьшением количества всех типов ворсин, снижением их ветвления, преобладанием тонких и длинных концевых ворсин с низкой плотностью фетальных сосудов [48]. Нарушение перестройки спиральных артерий может обусловить возникновение сосудистой патологии плаценты с формированием инфарктов и утратой функционирования отдельных участков плаценты [49]. В результате появляется ишемия, отождествляемая с ранней ПЭ.

Во II и III триместрах гестации в качестве этиологических факторов ишемии плаценты рассматривают преждевременное созревание ворсинчатого дерева или патологически незрелое ворсинчатое дерево. Преждевременное созревание ворсинчатого дерева представляет адаптационную реакцию, направленную на увеличение площади соприкосновения синцитиотрофобласта с материнским кровотоком с целью улучшения обмена между матерью и плодом. Вместе с тем преждевременное созревание плаценты свидетельствует о раннем истощении ресурсов ворсинчатого дерева, неспособности его последующего корректного функционирования, как правило, ассоциировано с гипоксией плода [50]. Патологическая незрелость ворсинчатого дерева связана с подавлением формирования терминальных ворсин. Противоположно остальным ворсинкам, возникающим при клеточном делении, терминальные ворсины образуются в результате пассивного роста капилляров и последующего отделения от промежуточной дифференцированной ворсины. Уменьшение количества терминальных ворсин и, соответственно, преобладание промежуточных дифференцированных ворсин с более центрально расположенными капиллярами и утолщением базальных мембран приводит к увеличению барьера для обмена кислородом и питательными веществами между матерью и плодом, развивается гипоксия плода [51].

Как указано выше, ишемия, возникающая на дономшенном сроке беременности и ассоциированная с продолжающимся ростом/ветвлением ворсинчатого дерева при отсутствии увеличения размера плацентарного

диска, проявляется сужением межворсинчатого пространства [10]. Ишемию плаценты также может спровоцировать фиброз стромы ворсин, который обусловлен усиленной пролиферацией фибробластов и снижением соотношения площади фетальных сосудов к общей площади ворсины [52].

В отличие от патогенеза ПЭ, при которой патологические структурные особенности ворсинчатого дерева ведут к ишемии плаценты, инициирующей ПЭ, гипергликемия, ассоциированная с ГСД, может вызывать нарушение строения плаценты. Избыточное накопление в плаценте глюкозы обуславливает увеличение ее массы, диаметра и толщины [51]. Пониженная регуляция гликемии у матери приводит к периодам гипергликемии, поскольку глюкоза поступает плоду трансплацентарно по градиенту из области большей концентрации в область меньшей, гипергликемия матери обуславливает гипергликемию плода. Во II и III триместрах беременности поджелудочная железа плода начинает секрецию инсулина, гипергликемия ведет к гиперинсулинемии. В результате метаболизм плода усиливается, отмечаются чрезмерное накопление жировой ткани и его ускоренный рост (макросомия), вследствие этого возрастает потребность плода в кислороде и возникает гипоксия, в ответ на которую развивается ишемия плаценты [53]. Гипоксия обладает мощной проангиогенной активностью, увеличенная регуляция экспрессии сосудистых факторов роста сосудов приводит к чрезмерному росту капилляров ворсин и высокой пролиферативной активности соединительной ткани, формируется так называемый хорангиоз, характеризующийся наличием более десяти капилляров в более чем десяти ворсинах хориона в нескольких полях зрения плаценты [54]. Хотя предполагается, что хорангиоз является компенсаторной реакцией, адекватное кровоснабжение плаценты достигается не всегда. Проведение ангиографии послеродовой плаценты у пациенток с сахарным диабетом показало снижение соотношения объема фетоплацентарных сосудов к массе плаценты [55].

Заключение

Сочетание преэклампсии и гестационного сахарного диабета отягощает состояния женщины, поскольку патогенез обоих заболеваний приводит к одним патологическим процессам, а именно эндотелиальной дисфункции, окислительному стрессу и воспалению, усиливая их повреждающее действие. Учитывая, что гестационный сахарный диабет манифестирует во II–III триместрах беременности, гипергликемия не оказывает негативного влияния на уже завершённый процесс имплантации и, соответственно, не участвует в развитии ранней преэклампсии, однако способна привести дополнительное поражающее системное воздействие на сосуды женщины с ранней преэклампсией. Последствия гипергликемии, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, связанные с гестационным

сахарным диабетом, оказывают первичный повреждающий эффект на сосуды, а также дезорганизуют соответствующее развитие плаценты, что ведет к ее ишемии и, таким образом, объясняет утверждение, что гестационный сахарный диабет увеличивает риск возникновения поздней преэклампсии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В., Васильева Е.Ю., Барт В.А.* Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом. Журнал акушерства и женских болезней. 2019;68(5):19–36. DOI: 10.17816/JOWD68519-36. *Bettikher OA, Zazerskaya IE, Popova PV, Vasilyeva EY, Bart VA.* Preeclampsia features in pregnancy with gestational diabetes mellitus. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2019;68(5):19–36 (In Russ). DOI: 10.17816/JOWD68519-36.
2. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' task force on hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–31. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
3. *McIntyre HD, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P.* Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):47. DOI: 10.1038/s41572-019-0098-8.
4. *Aneman I, Pienaar D, Suvakov S, Simic TP, Garovic VD, McClements L.* Mechanisms of key innate immune cells in early- and late-onset preeclampsia. *Front Immunol.* 2020;11:1864. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01864.
5. *Phipps EA, Thadhani R, Benzing T, Karumanchi SA.* Preeclampsia: pathogenesis, novel diagnostics and therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(5):275–89. DOI: 10.1038/s41581-019-0119-6. Erratum in: *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(6):386.
6. *Brosens I, Puttemans P, Benagiano G.* Placental bed research: I. The placental bed: from spiral arteries remodeling to the great obstetrical syndromes. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):437–56. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.044.
7. *Redman CW, Sargent IL, Staff AC.* IFPA senior award lecture: making sense of pre-eclampsia – two placental causes of preeclampsia? *Placenta.* 2014;35 Suppl:S20–5. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.12.008.
8. *Meyer N, Zenclussen AC.* Immune cells in the uterine remodeling: are they the target of endocrine disrupting chemicals? *Front Immunol.* 2020;11:246. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00246.
9. *Burton GJ, Cindrova-Davies T, Yung HW, Jauniaux E.* Hypoxia and reproduction health: oxygen and development of the human placenta. *Reproduction.* 2021;161(1):F53–65. DOI: 10.1530/REP-20-0153.
10. *Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jao-visidha A et al.* The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S844–66. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
11. *Serov AS, Salafia CM, Brownbill P, Grebenkov DS, Filoche M.* Optimal villi density for maximal oxygen uptake in the human placenta. *J Theor Biol.* 2015;364:383–96. DOI: 10.1016/j.jtbi.2014.09.022.

12. *Almog B, Shehata F, Aljabri S, Levin I, Shalom-Paz E, Shrim A.* Placenta weight percentile curves for singleton and twins deliveries. *Placenta.* 2011;32(1):58–62. DOI: 10.1016/j.placenta.2010.10.008.
13. *Schneider H.* Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;178(1):51–8. DOI: 10.1016/j.resp.2011.05.009.
14. *Sturtzel C.* Endothelial cells. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1003:71–91. DOI: 10.1007/978-3-319-57613-8_4.
15. *Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F.* Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:1–19. DOI: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
16. *Гончаров Н.П.* Оксид азота (NO): физиология и метаболизм (лекция). *Андрология и генитальная хирургия.* 2020;21(3):75–79. DOI: 10.1765/2070-9781-2020-21-3-75-79. *Goncharov NP.* Nitric oxide (NO): physiology and metabolism (lecture). *Andrologiya i genital'naya khirurgiya = Andrology and Genital Surgery.* 2020;21(3):75–79 (In Russ.). DOI: 10.1765/2070-9781-2020-21-3-75-79.
17. *Gimbrone MA Jr, Garcia-Cardena G.* Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis. *Circ Res.* 2016;118(4):620–36. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306301.
18. *Poston L, Igosheva N, Mistry HD, Seed PT, Shennan AH, Rana S et al.* Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(6 Suppl):1980S–5S. DOI: 10.3945/ajcn.110.001156.
19. *Guerby P, Tasta O, Swiader A, Pont F, Bujold E, Parant O et al.* Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol.* 2021;40:101861. DOI: 10.1016/j.redox.2021.101861.
20. *Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA.* Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res.* 2019;124(7):1094–112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276. Erratum in: *Circ Res.* 2020;126(1):e8.
21. *Sánchez-Aranguren LC, Prada CE, Riaño-Medina CE, Lopez M.* Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress. *Front Physiol.* 2014;5:372. DOI: 10.3389/fphys.2014.00372.
22. *Gaynor LM, Colucci F.* Uterine natural killer cells: functional distinctions and influence on pregnancy in humans and mice. *Front Immunol.* 2017;8:467. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00467.
23. *Harmon AC, Cornelius DC, Amaral LM, Faulkner JL, Cunningham MW Jr, Wallace K et al.* The role of inflammation in the pathology of preeclampsia. *Clin Sci (Lond).* 2016;130(6):409–19. DOI: 10.1042/CS20150702.
24. *Cornelius DC.* Preeclampsia: from inflammation to immunoregulation. *Clin Med Insights Blood Disord.* 2018;11:1179545X17752325. DOI: 10.1177/1179545X17752325.
25. *Zhou CC, Irani RA, Dai Y, Blackwell SC, Hicks MJ, Ramin SM et al.* Autoantibody-mediated IL-6-dependent endothelin-1 elevation underlies pathogenesis in a mouse model of preeclampsia. *J Immunol.* 2011;186(10):6024–34. DOI: 10.4049/jimmunol.1004026.
26. *Chang X, Yao J, He Q, Liu M, Duan T, Wang K.* Exosomes from women with preeclampsia induced vascular dysfunction by delivering sFlt (soluble fms-like tyrosine kinase)-1 and sEng (soluble endoglin) to endothelial cells. *Hypertension.* 2018;72(6):1381–90. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706.
27. *Herse F, LaMarca B.* Angiotensin II type 1 receptor autoantibody (AT1-AA)-mediated pregnancy hypertension. *Am J Reprod Immunol.* 2013;69(4):413–8. DOI: 10.1111/aji.12072.
28. *Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH.* The pathophysiology of gestational diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3342. DOI: 10.3390/ijms19113342.
29. *Knapp M, Tu X, Wu R.* Vascular endothelial dysfunction, a major mediator in diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin.* 2019;40(1):1–8. DOI: 10.1038/s41401-018-0042-6.
30. *Clyne AM.* Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem Soc Trans.* 2021;49(1):313–25. DOI: 10.1042/BST20200611.
31. *Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C et al.* Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: a case-control study. *PLoS One.* 2015;10:e0126490. DOI: 10.1371/journal.pone.0126490.
32. *Nguyen-Ngo C, Jayabalan N, Salomon C, Lappas M.* Molecular pathways disrupted by gestational diabetes mellitus. *J Mol Endocrinol.* 2019;63(3):R51–72. DOI: 10.1530/JME-18-0274.
33. *Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA.* Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):122. DOI: 10.1186/s12933-018-0762-4.
34. *Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C.* Obesity and preeclampsia: common pathophysiological mechanisms. *Front Physiol.* 2018;9:1838. DOI: 10.3389/fphys.2018.01838.
35. *Palei AC, Spradley FT, Granger JP.* Euglycemic hyperinsulinemia increases blood pressure in pregnant rats independent of placental antiangiogenic and inflammatory factors. *Am J Hypertens.* 2013;26(12):1445–51. DOI: 10.1093/ajh/hpt137.
36. *Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A.* Preeclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ.* 2019;366:12381. DOI: 10.1136/bmj.12381.
37. *Cvitic S, Desoye G, Hiden U.* Glucose, insulin, and oxygen interplay in placental hypervascularisation in diabetes mellitus. *Biomed Res Int.* 2014;2014:145846. DOI: 10.1155/2014/145846.
38. *Staff AC.* The two-stage placental model of preeclampsia: an update. *J Reprod Immunol.* 2019;134-135:1–10. DOI: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
39. *Saleh L, Verdonk K, Visser W, van den Meiracker AH, Danser AH.* The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(5):282–93. DOI: 10.1177/1753944715624853.
40. *Ferreira AJ, Santos RA, Bradford CN, Mecca AP, Summers C, Katovich MJ et al.* Therapeutic implications of the vasoprotective axis of the renin-angiotensin system in cardiovascular diseases. *Hypertension.* 2010;55(2):207–13. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.140145.
41. *Moghaddas Sani H, Zununi Vahed S, Ardalan M.* Preeclampsia: a close look at renal dysfunction. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:408–16. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.10.082.

42. Kazmi RS, Cooper AJ, Lwaleed BA. Platelet function in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(2):131–6. DOI: 10.1055/s-0030-1270339.
43. Scott RP, Quaggin SE. The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol.* 2015;209(2):199–210. DOI: 10.1083/jcb.201410017.
44. Papadopoulou-Marketou N, Chrousos GP, Kanaka-Gantenbein C. Diabetic nephropathy in type 1 diabetes: a review of early natural history, pathogenesis, and diagnosis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(2):e2841. DOI: 10.1002/dmrr.2841.
45. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the risk of future vascular disease and mortality: a review. *J Midwifery Womens Health.* 2016;61(3):315–24. DOI: 10.1111/jmwh.12469.
46. Yu Y, Arah OA, Liew Z, Cnattingius S, Olsen J, Sørensen HT et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ.* 2019;367:16398. DOI: 10.1136/bmj.16398.
47. Bendix I, Miller SL, Winterhager E. Editorial: causes and consequences of intrauterine growth restriction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:205. DOI: 10.3389/fendo.2020.00205.
48. Sun C, Groom KM, Oyston C, Chamley LW, Clark AR, James JL. The placenta in fetal growth restriction: what is going wrong? *Placenta.* 2020;96:10–8. DOI: 10.1016/j.placenta.2020.05.003.
49. Воронова О.В., Милованов А.П., Михалева Л.М. Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии. Клиническая и экспериментальная морфология. 2022;11(3):30–44. DOI: 10.31088/CEM2022.11.3.30-44.
- Voronova OV, Milovanov AP, Mikhaleva LM. Integration approach to study placental vessels in preeclampsia. *Clinical and experimental morphology.* 2022;11(3):30–44 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2022.11.3.30-44.
50. Ehlers E, Talton OO, Schust DJ, Schulz LC. Placental structural abnormalities in gestational diabetes and when they develop: a scoping review. *Placenta.* 2021;116:58–66. DOI: 10.1016/j.placenta.2021.04.005.
51. Berceanu C, Tetileanu AV, Ofițeru AM, Bratila E, Mehedintu C, Voicu NL et al. Morphological and ultrasound findings in the placenta of diabetic pregnancy. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(1):175–86. PMID: 29940626.
52. Szewczyk G, Pyzlak M, Klimkiewicz J, Smiertka W, Miedzińska-Maciejewska M, Szukiewicz D. Mast cells and histamine: do they influence placental vascular network and development in preeclampsia? *Mediators Inflamm.* 2012;2012:307189. DOI: 10.1155/2012/307189.
53. Taricco E, Radaelli T, Rossi G, Nobile de Santis MS, Bulfamante GP, Avagliano L et al. Effects of gestational diabetes on fetal oxygen and glucose levels in vivo. *BJOG.* 2009;116(13):1729–35. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2009.02341.x.
54. Altshuler G. Chorangiomas. An important placental sign of neonatal morbidity and mortality. *Arch Pathol Lab Med.* 1984;108(1):71–4. PMID: 6546343.
55. Thunbo MØ, Sinding M, Bogaard P, Korsager AS, Frøkjær JB, Østergaard LR et al. Postpartum placental CT angiography in normal pregnancies and in those complicated by diabetes mellitus. *Placenta.* 2018;69:20–5. DOI: 10.1016/j.placenta.2018.06.309.

Информация об авторах

Марина Викторовна Шамаракова – кандидат медицинских наук, врач патологоанатомического отделения городской клинической больницы имени С.С. Юдина.

Наталья Викторовна Низяева – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Георгий Олегович Зайратьянц – кандидат медицинских наук, заведующий патологоанатомическим отделением городской клинической больницы имени С.С. Юдина.

Марина Николаевна Болтовская – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Ксения Александровна Артемьева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Марина Геннадьевна Аксенова – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Вячеслав Витальевич Бочков – лаборант-исследователь лаборатории патологии репродукции НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Юлия Эдуардовна Доброхотова – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Людмила Михайловна Михалева – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор, заведующая лабораторией клинической морфологии НИИ морфологии человека им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского.

Author information

Marina V. Shamarakova – Cand. Sci. (Med.), Pathologist, Pathology Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital. <https://orcid.org/0000-0002-0972-4350>

Natalia V. Nizyaeva – Dr. Sci. (Med.), Head of the Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”. <https://orcid.org/0000-0001-5592-5690>

Georgy O. Zayratyants – Cand. Sci. (Med.), Head of Pathology Department, S.S. Yudin City Clinical Hospital. <https://orcid.org/0000-0002-9265-5017>

Marina N. Boltovskaya – Dr. Sci. (Biol.), Professor, Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-9751-2066>

Ksenia A. Artemeva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0002-1014-752X>

Marina G. Aksenova – Cand. Sci. (Med.), Researcher, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0001-9215-6210>

Vyacheslav V. Bochkov – Laboratory Research Assistant, Reproductive Pathology Laboratory, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Centre of Surgery”.
<https://orcid.org/0009-0005-0329-2277>

Yulia E. Dobrochotova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University.
<https://orcid.org/0000-0001-6571-3448>

Liudmila M. Mikhaleva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director, Head of the Laboratory of Clinical Morphology, Avtsyn Research Institute of Human Morphology of FSBSI “Petrovsky National Research Center of Surgery”.
<https://orcid.org/0000-0003-2052-914X>