

ЦИТОКИНОВЫЙ СТАТУС БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ

Прохоренко Т.С.¹, Зима А.П.^{1,2}, Саприна Т.В.¹, Новицкий В.В.¹,
Тодосенко Н.М.², Литвинова Л.С.²

¹ ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,
г. Томск, Россия

² ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени И. Канта», г. Калининград, Россия

Резюме. Методом проточной флюориметрии с использованием мультиплексной тест-системы проведено определение концентрации цитокинов (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN γ , TNF α) в сыворотке крови беременных в зависимости от вида метаболических нарушений: при гестационном сахарном диабете, ожирении и их сочетании. Изменение цитокинового профиля у беременных с избыточной массой тела или ожирением и беременных с гестационным сахарным диабетом оказалось значительно схожим. У беременных, имеющих избыточный вес или ожирение, выявлено повышение концентрации в крови IL-2, IL-6, IL-10, IFN γ и TNF α ; у беременных с гестационным сахарным диабетом – повышение содержания в крови IL-2, IL-6, IL-10 и TNF α . При беременности, отягощенной гестационным сахарным диабетом и ожирением, изменения цитокинового профиля носили наиболее выраженный характер. У данных женщин определена повышенная концентрация в крови IL-6, TNF α , GM-CSF и IFN γ на фоне низкого содержания IL-2 и IL-10. Обсуждаются причины и последствия развития у беременных субклинического воспаления. Дается заключение, что у беременных с метаболическими нарушениями субклиническое воспаление развивается с ранних стадий ожирения или нарушения углеводного обмена.

Ключевые слова: цитокины, беременность, ожирение, гестационный сахарный диабет

CYTOKINE PROFILE IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC DISORDERS

Prokhorenko T.S.^a, Zima A.P.^{a,b}, Saprina T.V.^a, Novitskiy V.V.^a,
Todosenko N.M.^b, Litvinova L.S.^b

^a Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

^b Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Abstract. Serum concentrations of cytokines (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN γ , TNF α) were determined in blood serum of pregnant women with different types of metabolic disorders, i.e., gestational diabetes, obesity, and a combination of those disorders. The study was performed by means of flow fluorimetry, using a multiplex test system. Changes of cytokine profiles in pregnant women with overweight or obesity, and pregnant women with gestational diabetes showed some similarities. In pregnant women with overweight or

Адрес для переписки:

Прохоренко Татьяна Сергеевна
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ
634050, Россия, г. Томск, ул. Московский тракт, 2.
Тел.: 8 (3822) 53-33-09.
E-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Address for correspondence:

Prokhorenko Tatiana S.
Siberian State Medical University
634050, Russian Federation, Tomsk, Moskovsky trakt str., 2.
Phone: 7 (3822) 53-33-09.
E-mail: mmikld.ssmu@gmail.com

Образец цитирования:

Т.С. Прохоренко, А.П. Зима, Т.В. Саприна, В.В. Новицкий, Н.М. Тодосенко, Л.С. Литвинова «Цитокиновый статус беременных с метаболическими нарушениями» // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 301-306. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-301-306

© Прохоренко Т.С. и соавт., 2017

For citation:

T.S. Prokhorenko, A.P. Zima, T.V. Saprina, V.V. Novitskiy, N.M. Todosenko, L.S. Litvinova "Cytokine profile in pregnant women with metabolic disorders", *Medical Immunology (Russia)/ Meditsinskaya Immunologiya*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 301-306. doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-301-306

DOI: 10.15789/1563-0625-2017-3-301-306

obesity we have found an increase in blood concentrations of IL-2, IL-6, IL-10, IFN γ , and TNF α . Meanwhile, an increase in blood levels of IL-2, IL-6, IL-10 and TNF α was revealed in pregnant women with gestational diabetes. The changes in cytokine profile were most pronounced in cases of pregnancy complicated with gestational diabetes and obesity. In these women, increased IL-6, TNF α , GM-CSF and IFN γ concentrations were revealed in blood, along with low contents of IL-2 and IL-10. Potential causes and consequences of suggested subclinical inflammation in pregnant women are discussed. We conclude that pregnant women with metabolic disorders may develop a subclinical inflammation at the early stages of obesity, or metabolic disturbances.

Keywords: cytokines, pregnancy, obesity, gestational diabetes mellitus

Исследование выполнено при финансовой поддержке совета по грантам при Президенте РФ (договор № 14.W01.16.5249-МК).

Введение

К числу наиболее распространенных видов экстрагенитальной патологии у беременных относятся нарушение углеводного обмена и ожирение. Сахарный диабет, как аутоиммунной этиологии (сахарный диабет 1 типа), так и связанный с прогрессирующей инсулинорезистентностью (сахарный диабет 2 типа, гестационный диабет), а также ожирение сопровождаются развитием хронического субклинического воспалительного процесса [2, 3, 5]. Последствия субклинического воспаления у беременных, связанные с угнетением передачи сигналов инсулина клеткам-мишеням, селективным разрушением продуцирующих инсулин бета-клеток, нарушением метаболизма железа, негативно отражаются на здоровье как самой женщины, так и ее будущего ребенка. В связи с этим исследования, направленные на детализацию характера изменения цитокинового статуса как основного показателя выраженности воспалительного процесса, способствуют разработке патогенетически оправданных подходов к оценке прогноза течения беременности, отягощенной метаболическими нарушениями.

Цель исследования — оценка содержания цитокинов в крови беременных в зависимости от вида метаболических нарушений.

Материалы и методы

Проведено обследование 56 беременных с метаболическими нарушениями (избыточной массой тела и ожирением, гестационным сахарным диабетом [ГСД] [Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение», 2012]), наблюдавшихся у врача-эндокринолога на базе ОГАУЗ «Областной перинатальный центр» г. Томска. По результатам обследования женщины были разделены на три группы: имевшие избыточный вес или ожирение (индекс массы тела более 25 кг/м²), без ГСД — 17 человек; имевшие нормальный индекс массы тела (менее 25 кг/м²), но с ГСД — 19 пациенток; имевшие ГСД и индекс массы тела более 25 кг/м² — 20 беременных.

На момент исследования все пациентки находились на втором триместре беременности. Возраст обследуемых составил от 22 до 40 лет. Группу сравнения составили 14 здоровых женщин сопоставимого группы обследования возраста. Критериями исключения беременных из программы исследования являлись: наличие на момент обследования острых форм и обострения хронических форм инфекционных заболеваний, гнойно-некротических заболеваний, наличие в анамнезе или на момент скрининга аллергических заболеваний (бронхиальная астма, атопический дерматит и т. д.), нефрит любой этиологии, псориаз, а также отказ от участия в исследовании (не подписанное информированное согласие). Исследование соответствовало этическим стандартам и все лица, участвовавшие в исследовании, подписали информированное согласие.

Материалом исследования явилась сыворотка венозной крови, взятая утром до приема пищи из локтевой вены в количестве 10 мл в вакуумную пробирку «BD Vacutainer» с активатором свертывания кремнеземом (Becton Dickinson, США). Методом проточной флюориметрии на двухлучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием мультиплексной тест-системы (Bio-PlexProHuman cytokine 8-Plex panel, Bio-Rad, США) в сыворотке крови определяли концентрацию цитокинов IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, GM-CSF, IFN γ , TNF α , согласно инструкции фирмы-производителя набора реагентов. Считывание результатов производилось с помощью автоматического фотометра для микропланшет Bio-Plex (Bio-Plex[®] 200 Systems, Bio-Rad, США) и программы Bio-Plex Manager (Bio-Rad, США). Концентрацию исследуемых цитокинов определяли по стандартной калибровочной кривой.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 18. Проверка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро—Уилка. Пороговый уровень значимости был принят равным 0,05. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me, Q_{0,25}–Q_{0,75}). В целях установления значимости различий показателей

между независимыми группами сравнения была проведена статистическая обработка с помощью критериев Краскела–Уоллиса с учетом поправки Бонферрони для четырех групп исследования, Манна–Уитни – для двух групп.

Результаты

Анализ данных о концентрации цитокинов в сыворотке крови беременных выявил значительное сходство в изменении изучаемых параметров у женщин, имевших избыточный вес или ожирение, и у обследованных с ГСД. У беременных из этих групп наблюдения содержание в крови ИЛ-2 в 2 раза превышало контрольные цифры. Кроме того, в сравнении со здоровыми женщинами у них определялась повышенная концентрация в сыворотке крови ИЛ-6, ИЛ-10 и TNF α . Для беременных с избыточной массой тела/ожирением оказалось характерным содержание в крови IFN γ , превышавшее таковое у здоровых женщин и беременных с ГСД.

Цитокиновый статус у беременных с сочетанием ГСД и ожирения имел ряд значимых отличий. Подобно результатам обследования беременных других групп наблюдения, у них была выявлена повышенная концентрация в крови ИЛ-6 и TNF α . Однако при беременности, отягощенной ГСД и ожирением, содержание в крови ИЛ-2 оказалось в 2 раза ниже контрольных цифр и в 5 раз ниже его концентрации у беременных, имевших только ГСД или только избыточный вес/ожирение. Концентрация ИЛ-10 у обследованных этой группы также оказалась ниже ее у беременных с ГСД и беременных с избыточным весом или ожирением.

Только у беременных, имевших сочетание ГСД и ожирения, концентрация GM-CSF в крови была выше таковой у здоровых женщин, что дополнялось повышенным (в сравнении с результатами обследования контрольной группы и беременных с ГСД) содержанием в сыворотке крови IFN γ .

Статистически значимых различий в концентрации ИЛ-8 у беременных сравниваемых групп наблюдения не обнаруживалось (табл. 1).

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), пг/мл

TABLE 1. SERUM CYTOKINE CONCENTRATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC DISTURBANCES, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), pg/mL

| Показатель Parameter | Обследованные лица Subjects under study | | | |
|-------------------------|---|---|--|--|
| | Здоровые женщины Healthy women (n = 14) | Беременные с избыточной массой тела или ожирением Pregnant women with overweight/obesity (n = 17) | Беременные с гестационным сахарным диабетом Pregnant women with gestational diabetes mellitus (n = 19) | Беременные с гестационным сахарным диабетом и ожирением Pregnant women with gestational diabetes mellitus and obesity (n = 20) |
| IL-2 | 2,56 (2,3-2,89) | 6,24 (5,01-14,16)* | 6,08 (4,32-8,90)* | 1,16 (0,72-1,48)* ** *** |
| IL-6 | 1,1 (1,09-2,11) | 6,12 (4,37-7,77)* | 2,9 (2,17-5,43)* | 2,26 (2,07-2,34)* ** |
| IL-8 | 5,27 (4,78-5,56) | 8,09 (6,96-9,17) | 16,4 (4,64-33,25) | 7,79 (3,45-10,23) |
| IL-10 | 0,29 (0,24-0,36) | 5,21 (3,49-8,11)* | 3,65 (0,67-4,34)* | 0,54 (0,22-1,80)** *** |
| GM-CSF | 2,11 (1,98-2,12) | 1,21 (1,16-2,57) | 2,44 (1,21-3,21) | 5,45 (4,32-6,67) * ** *** |
| IFN γ | 8,11 (5,63-10,12) | 23,22 (13,29-28,12)* | 9,51 (7,5-12,11) ** | 13,27 (10,23-24,22)* *** |
| TNF α | 0,45 (0,36-0,47) | 5,12 (2,7-6,86)* | 8,88 (6,43-11,2)* | 5,54 (3,29-6,45)* *** |

Примечание. * – достоверность различий по сравнению с аналогичными показателями здоровых женщин (p < 0,05); ** – беременных с избыточной массой тела или ожирением; *** – беременных с гестационным сахарным диабетом.

Note. *, the differences are significant against similar indexes of healthy women (p < 0.05); **, against pregnant women with overweight or obesity; ***, against pregnant women with gestational diabetes mellitus.

Обсуждение

Одним из связующих звеньев между метаболическими нарушениями при беременности и развитием акушерских осложнений являются цитокины. У беременных с диабетом, избыточной массой тела или ожирением цитокины вырабатываются клетками иммунной системы, жировой тканью, а также плацентой [15, 16, 17], что может усугублять метаболические расстройства и провоцировать развитие воспалительных реакций [1].

В проведенном нами исследовании степень выраженности изменений цитокинового профиля у беременных с избыточной массой тела/ожирением и беременных с ГСД была сопоставимой. Для беременных, имевших избыточный вес или ожирение, повышенные концентрации в крови IL-2, IL-6, IL-10, IFN γ и TNF α можно рассматривать, на наш взгляд, как факторы, усугубляющие инсулинорезистентность. В литературе представлены доказательства способности TNF α ингибировать фосфорилирование рецепторов инсулина и угнетать инсулин-сенситизирующее действие адипонектина [6]. Приводятся доказательства того, что IFN γ может способствовать развитию сахарного диабета 2 типа [18]. Таким образом, у беременных при ожирении формируется самоподдерживающийся воспалительный процесс, ассоциированный с хронической инсулинорезистентностью, способствующий развитию ГСД или сахарного диабета 2 типа.

Выявленное нами повышенное содержание в крови IL-2, IL-6, IL-10 и TNF α при беременности, отягощенной ГСД, можно рассматривать, по нашему мнению, в качестве фактора, снижающего чувствительность тканей к инсулину, усугубляющего инсулинорезистентность и повышающего риск развития сахарного диабета 2 типа после родов. В качестве причин активации продукции цитокинов при ГСД указываются окислительный стресс и активация провоспалительных сигнальных систем вследствие гипергликемии [1].

Негативные последствия диабета и ожирения беременных, связанные с преждевременными родами, появлением манифестного сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы, эклампсии у женщин, а также макросомии плода, являются предметом широкого обсуждения специалистов [1, 13]. В то же время отдельного упоминания заслуживает вопрос о возможности развития у беременных анемии хронических заболеваний в результате субклинического воспалительного процесса, спровоцированного метаболическими нарушениями. Доказано, что IL-6 является самым сильным активатором продукции в печени и жировой ткани белка острой

фазы гепсидина – связующего звена анемии и иммунного ответа, медиатора развития анемии хронических заболеваний [9]. Как показывают результаты проведенного нами исследования, концентрация IL-6 (наряду с TNF α , IFN γ) в крови у беременных с ГСД, ожирением и их сочетанием превышает таковое у здоровых женщин. Учитывая сложность дифференциальной диагностики анемии хронических заболеваний с железodefицитной анемией (наиболее распространенной анемией у беременных), представляется целесообразным определить беременных с гестационным диабетом и ожирением как группу риска по развитию анемии хронических заболеваний. Проведенное нами исследование косвенно указывает на то, что у данной категории женщин уже к 12-й неделе беременности может формироваться субклиническое воспаление, способное провоцировать нарушение метаболизма железа.

При беременности, отягощенной ГСД и ожирением, изменения цитокинового профиля, как показывают полученные нами данные, носили более выраженный характер. В первую очередь обращала на себя внимание повышенная концентрация в крови GM-CSF, основная функция которого связана со стимуляцией роста и дифференцировки дендритных клеток, гранулоцитов, эозинофилов и макрофагов, главным образом M1-типа. Совместно с IFN γ он стимулирует продукцию макрофагами провоспалительных цитокинов, в частности IL-6 и TNF α , угнетая при этом продукцию цитокинов Th2-профиля [10, 12]. В результате проведенного исследования мы выявили крайне низкое содержание IL-10 на фоне повышенных концентраций GM-CSF, IFN γ , IL-6 и TNF α в крови беременных с ГСД и ожирением. Схожие результаты были получены и в других исследованиях при обследовании больных с метаболическим синдромом [3], женщин с избыточной массой тела и нарушением толерантности к глюкозе [11] и больных с ожирением [8]. Дополнительно к описанным выше негативным эффектам цитокинов IL-6 и TNF α следует указать на связь повышенного уровня GM-CSF в крови и активации дендритных клеток с патологическим ремоделированием сосудов и высоким риском развития заболеваний сердечно-сосудистой системы у лиц с инсулинорезистентностью и ожирением [14]. Наряду с этим, низкую концентрацию IL-10 в крови у беременных с сочетанными метаболическими нарушениями можно рассматривать и как неблагоприятный фактор, способствующий переходу ГСД в манифестный диабет, поскольку, по данным ряда исследований, IL-10 относится к цитокинам, оказывающим противодиабетическое действие на бета-

клетки островков Лангерганса поджелудочной железы [7, 19]. Установленный по итогам настоящего исследования факт низкого содержания в крови IL-2 у беременных с ГСД и ожирением согласуется с данными исследования по оценке цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови при метаболическом синдроме, в результате которого авторы также выявили резко сниженную способность вырабатывать IL-2 как в спонтанном, так и в стимулированном варианте клеточных культур [4]. Полученные данные можно трактовать как ослабление пролиферативных реакций иммунной системы, в первую очередь клеточных механизмов, при указанных заболеваниях.

Комплексный анализ цитокинового профиля у беременных с метаболическими нарушениями

подтвердил, что субклиническое воспаление развивается у них с ранних стадий ожирения или нарушения углеводного обмена. С одной стороны, это наблюдение подчеркивает важность своевременной профилактики при беременности, отягощенной нарушением липидного или углеводного обмена, возможных осложнений, ставящих под угрозу здоровье как самой женщины, так и ее будущего ребенка. С другой стороны, знание о наличии воспалительного процесса и его выраженности у беременных с различными метаболическими нарушениями или их сочетанием позволит выделить группы риска по развитию патологических состояний, требующих особо тщательной дифференциальной диагностики (например, анемии хронических заболеваний), и проводить данным женщинам патогенетически обоснованную терапию.

Список литературы / References

1. Аржанова О.Н., Капустин Р.В., Комаров Е.К., Кветной И.М., Полякова В.О. Патогенетические механизмы развития акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней, 2011. № 5 С. 3-10. [Arzhanova O.N., Kapustin R.V, Komarov E.K., Kvetnoy I.M., Polyakov V.O. Pathogenic mechanisms of obstetric complications of gestational diabetes. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney = Journal of Obstetrics and Women Diseases*, 2011, no. 5, pp. 3-10. (In Russ.)]
2. Кологривова И.В., Сулова Т.Е., Кошельская О.А., Винницкая И.В., Трубачева О.А. Система матриксных металлопротеиназ и секреция цитокинов при сахарном диабете 2-го типа и нарушении толерантности к углеводам, ассоциированных с артериальной гипертензией // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2013. Т. 156, № 11. С. 578-581. [Kologrivova I.V., Suslova T.E., Koshelskaya O.A., Vinnitskaya I.V., Trubacheva O.A. System of matrix metalloproteinases and cytokine secretion in type 2 diabetes mellitus and impaired carbohydrate tolerance associated with arterial hypertension. *Byulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2013, no. 11, pp. 578-581. (In Russ.)]
3. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Аксенова Н.Н., Газатова Н.Д., Затолокин П.А. Особенности клеточного иммунитета и цитокинового репертуара у пациентов с метаболическим синдромом // Бюллетень сибирской медицины, 2012, № 3. С. 53-58. [Litvinova L.S., Kirienkova Ye.V., Aksenova N.N., Gazatova N.D., Zatolokin P.A. Features of cellular immunity and cytokine repertoire in patients with metabolic syndrome. *Byulleten sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, no. 3, pp. 53-58. (In Russ.)]
4. Литвинова Л.С., Кириенкова Е.В., Газатова Н.Д., Затолокин П.А., Василенко М.А., Аксенова Н.Н., Симбирцев А.С. Особенности цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови при метаболическом синдроме // Цитокины и воспаление, 2013. Т. 12, № 3. С. 56-60. [Litvinova L.S., Kirienkova E.V., Gazatova N.D., Zatolokin P.A., Vasilenko M.A., Aksenova N.N., Simbirtsev A.S. Features cytokine mononuclear ability of peripheral blood cells of patients with metabolic syndrome. *Tsitokiny i vospalenie = Cytokines and Inflammation*, 2013, Vol. 12, no. 3, pp. 56-60. (In Russ.)]
5. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых // Сахарный диабет, 2011. № 2. С. 12-17. [Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. The role of Th1/Th2 immune response imbalance determination in clinical features of autoimmune diabetes adult. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2011, no. 2, pp. 12-17. (In Russ.)]
6. Catalano P.M. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med.*, 2014, no. 31, pp. 273-281.
7. Chang Y., Piao S.L., Gao S., Zheng D.M. Regulatory effects of micronutrient complex on the expression of Th1 and Th2 cytokines in diabetic C57BL mice. *Wei Sheng Yan Jiu.*, 2005, Vol. 34, no. 1, pp. 64-66.
8. Dicker D., Salook M.A., Marcovicu D., Djaldetti M., Bessler H. Role of peripheral blood mononuclear cells in the predisposition of obese individuals to inflammation and infection. *Obes Facts*, 2013, Vol. 6, no. 2, pp. 146-151.
9. Ganz T. Hcpidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*, 2003, Vol. 102, no. 3, pp. 783-788.
10. Lacey D.C., Achuthan A., Fleetwood A.J., Dinh H., Roiniotis J., Scholz G.M., Chang M.W., Beckman S.K., Cook A.D., Hamilton J.A. Defining GM-CSF- and macrophage-CSF-dependent macrophage responses by in vitro models. *J. Immunol.*, 2012, Vol. 188, pp. 5752-5765.

11. Lucas R., Parikh S.J., Sridhar S., Guo H., Bhagatwala J., Dong Y., Caldwell R., Mellor A., Caldwell W., Zhu H., Dong Y. Cytokine profiling of young overweight and obese female African American adults with prediabetes. *Cytokine*, 2013, Vol. 64, no. 1, pp. 310-315.
12. Lumeng C.N., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest.*, 2007, Vol. 117, pp. 175-184.
13. Metzger B.E., Gabbe S.G., Persson B., Buchanan T.A., Catalano P.A., Damm P., Dyer A.R., Leiva A., Hod M., Kitzmiller J.L., Lowe L.P., McIntyre H.D., Oats J.J., Omori Y., Schmidt M.I. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Recommendations on the Diagnosis and Classification of Hyperglycemia in Pregnancy. *Diabetes Care*, 2010, Vol. 33, no. 3, pp. 676-682.
14. Musilli C., Paccosi S., Pala L., Gerlini G., Ledda F., Mugelli A., Rotella C.M., Parenti A. Characterization of circulating and monocyte-derived dendritic cells in obese and diabetic patients. *Mol. Immunol.*, 2011, no. 49, pp. 234-238.
15. Ramsay J.E., Ferrell W.R., Crawford L., Wallace A.M., Greer I.A., Sattar N. Maternal obesity is associated with dysregulation of metabolic, vascular, and inflammatory pathways. *J. Endocrinol. Metab.*, 2002, Vol. 87, pp. 4231-4237.
16. Retnakaran R., Hanley A.J., Raif N., Connelly P.W., Sermer M., Zinman B. C-reactive protein and gestational diabetes: the central role of maternal obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, Vol. 88, pp. 3507-3512.
17. Roberts K.A., Riley S.C., Reynolds R.M., Barr S., Evans M., Statham A., Hor K., Jabbour H.N., Norman J.E., Denison F.C. Placental structure and inflammation in pregnancies associated with obesity. *Placenta*, 2011, Vol. 32, no. 3, pp. 247-254.
18. Tsiavou A., Hatziagelaki E., Chaidaroglou A., Koniavitou K., Degiannis D., Raptis S.A. Correlation between intracellular interferon-gamma (IFN-gamma) production by CD4⁺ and CD8⁺ lymphocytes and IFN-gamma gene polymorphism in patients with type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes of adults (LADA). *Cytokine*, 2005, Vol. 31, pp. 135-141.
19. Xu A., Zhu W., Li T., Li X., Cheng J., Li C., Yi P., Liu L. Interleukin-10 gene transfer into insulin-producing β cells protects against diabetes in non-obese diabetic mice. *Mol. Med. Rep.*, 2015, Vol. 12, no. 3, pp. 3881-3889.

Авторы:

Прохоренко Т.С. — к.м.н., научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Зима А.П. — д.м.н., главный научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории, профессор кафедры патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск; старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени И. Канта», г. Калининград, Россия

Саприна Т.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Новицкий В.В. — д.м.н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, заведующий кафедрой патофизиологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск, Россия

Тодосенко Н.М. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени И. Канта», г. Калининград, Россия

Литвинова Л.С. — д.м.н., заведующая лабораторией иммунологии и клеточных биотехнологий ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени И. Канта», г. Калининград, Россия

Authors:

Prokhorenko T.S., PhD (Medicine), Research Associate, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Zima A.P., PhD, MD (Medicine), Main Research Associate, Central Research Laboratory, Professor, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk; Senior Research Associate, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Saprina T.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Novitskiy V.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Department of Pathophysiology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

Todosenko N.M., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnologies, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Litvinova L.S., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Immunology and Cell Biotechnology, Immanuel Kant Baltic Federal University, Kaliningrad, Russian Federation

Поступила 08.12.2016
Принята к печати 13.12.2016

Received 08.12.2016
Accepted 13.12.2016