

УДК [576.3+612.014+612.017.1]:616.43

DOI: 10.37482/2687-1491-Z053

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ  
ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ПЛАЦЕНТЫ ЧЕЛОВЕКА  
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-го ТИПА**

*С.В. Макаренко* \* ORCID: [0000-0002-1351-7581](https://orcid.org/0000-0002-1351-7581)  
*А.О. Дробинцева* \*/\*\* ORCID: [0000-0002-6833-6243](https://orcid.org/0000-0002-6833-6243)  
*Д.С. Медведев* \*/\*\*\* ORCID: [0000-0001-7401-258X](https://orcid.org/0000-0001-7401-258X)  
*И.И. Бодэ* \*\*\*\* ORCID: [0000-0002-4893-852X](https://orcid.org/0000-0002-4893-852X)  
*А.Е. Андреев* \* ORCID: [0000-0003-3343-2937](https://orcid.org/0000-0003-3343-2937)  
*В.Р. Шумилкин* \* ORCID: [0000-0001-9201-4933](https://orcid.org/0000-0001-9201-4933)  
*В.О. Полякова* \* ORCID: [0000-0001-8682-9909](https://orcid.org/0000-0001-8682-9909)

\*Санкт-Петербургский медико-социальный институт  
(Санкт-Петербург)

\*\*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет  
(Санкт-Петербург)

\*\*\*Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова  
(Санкт-Петербург)

\*\*\*\*Санкт-Петербургский государственный университет  
(Санкт-Петербург)

Плацента является уникальным органом, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность плода в период внутриутробного развития. Несмотря на всю важность этого органа, он до сих пор остается малоизученным. Ответы на вопросы об иммунных взаимодействиях в плаценте могут объяснить развитие многих осложнений беременности. В рамках данной работы были изучены возрастные особенности экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток в плаценте человека в норме и при патологии (сахарный диабет 2-го типа). Исследованы образцы ворсинчатого хориона плацент, полученные от 80 пациенток: 40 – из группы с сахарным диабетом 2-го типа, 40 – из группы контроля. Каждая группа была также разделена на подгруппы перво- и повторнородящих, а также на возрастные подгруппы (роды до и после 28 лет). В качестве маркеров были выбраны CD68 (маркер макрофагов), CD20 (маркер В-лимфоцитов), а также CD57 (маркер НК-клеток). Проведенное исследование позволило выявить различия в экспрессии маркеров

**Ответственный за переписку:** Дробинцева Анна Олеговна, адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; e-mail: [anna.drobintseva@gmail.com](mailto:anna.drobintseva@gmail.com)

**Для цитирования:** Макаренко С.В., Дробинцева А.О., Медведев Д.С., Бодэ И.И., Андреев А.Е., Шумилкин В.Р., Полякова В.О. Морфофункциональные особенности иммунокомпетентных клеток плаценты человека при сахарном диабете 2-го типа // Журн. мед.-биол. исследований. 2021. Т. 9, № 2. С. 153–162. DOI: 10.37482/2687-1491-Z053

иммунокомпетентных клеток между группой пациенток с сахарным диабетом 2-го типа и контрольной группой, возрастные отличия экспрессии данных маркеров внутри групп, а также изучить морфофункциональное состояние плацент. Сигнальные молекулы, продуцируемые иммунными клетками, играют ключевую роль в развитии патологических состояний, возникающих во время беременности. Полученные в ходе данной работы результаты говорят о высокой эпидемиологической и научно-исследовательской значимости маркеров воспаления для оценки течения беременности и возможного развития соматической патологии новорожденных, особенно у рожениц старшего возраста.

**Ключевые слова:** иммунокомпетентные клетки плаценты, ворсинчатый хорион, беременность, сахарный диабет 2-го типа, возрастные изменения плаценты.

Плацента – уникальный нейроиммуно-эндокринный орган, обеспечивающий нормальную жизнедеятельность плода в период внутриутробного развития. Несмотря на свою важность, плацента до сих пор плохо изучена. Данный орган структурно приспособлен для обеспечения плода кислородом и питательными веществами за счет большой площади поверхности обмена. Кроме того, плацентарные гормоны оказывают огромное влияние на метаболизм организма матери, первоначально наращивая энергетические резервы женщины, а затем высвобождая их для поддержки роста плода на более поздних сроках беременности и в период лактации при постнатальном развитии. Особенности строения тела человека и изменения, произошедшие в связи с развитием прямохождения, породили ряд гемодинамических проблем, связанных с плацентарным кровообращением, т. к. давление, оказываемое маткой беременной женщины на полую вену, может затруднять венозный возврат к сердцу. Кроме того, до конца не изучены иммунные взаимодействия в системе «мать–плацента–плод», а также особенности ремоделирования артерий матери. Понимание этих процессов может прояснить механизм формирования осложнений беременности, включая преэклампсию, которые являются уникальными для человека.

В последние годы в России, как и во всем мире, фиксируется неуклонный рост количества пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Так, его распространенность в РФ в 2013 году составила 2455,3 на 100 тыс. человек, а в 2017 – уже 2775,6 на 100 тыс. человек [1]. Кро-

ме того, согласно регистровым данным, заболеваемость СД2 увеличивается с возрастом. Значительная часть наиболее опасных проявлений СД2 связана отнюдь не с гипергликемией, а с развитием сердечно-сосудистых осложнений. При этом риск развития таких осложнений также повышается с возрастом [1].

Данные научной литературы свидетельствуют о том, что женщины с сахарным диабетом представляют собой группу риска по развитию воспалительных заболеваний, в особенности репродуктивной системы, что потенциально может приводить к осложненному течению беременности. Весьма вероятно, что такая воспалительная реакция может быть связана с метаболизмом, происходящим в жировой ткани. Ожирение – один из основных факторов риска развития СД2, при этом оно является одной из серьезных проблем здравоохранения в мире на сегодняшний день. При ожирении происходит активация иммунной системы, что обуславливает высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухолей- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ) и ИЛ-6, которые блокируют основные анаболические сигнальные каскады. Все это приводит в итоге к нарушению гомеостаза. Кроме того, запускается выработка С-реактивного белка, который является одним из цитокинов острой фазы воспаления [2, 3].

Вышеперечисленные факторы в совокупности приводят к развитию хронического воспаления, которое влияет на течение СД2. В случае развития СД2 у женщины, планирующей беременность, хроническое воспаление может негативно влиять на течение беременности, в

т. ч. осложняя нейроиммуноэндокринные взаимодействия в плаценте и, таким образом, влияя на развитие плода. Так, исходы беременности у женщин с СД2 чаще осложнены врожденными аномалиями, даже в тех случаях, когда соблюдаются предписания врача об интенсивном гликемическом контроле. В случае развития ожирения у матери, согласно имеющимся данным [4–6], необходимо наблюдение плода на предмет выявления дефектов развития нервной трубки. Так, в одном из исследований было показано, что относительный риск дефекта развития нервной трубки увеличивался на 7 % при повышении индекса массы тела на 1 единицу.

Влияние беременности на материнскую иммунную систему сложно и обусловлено множеством гормональных и метаболических факторов. Для организма матери плод представляет собой аллогенный «трансплантат», иммунный ответ против которого необходимо подавлять. Модификации материнского иммунного ответа включают в себя изменения пропорций клеток, фенотипов и их функциональной способности продуцировать цитокины и другие медиаторы. Фазы имплантации, плацентации и родов можно охарактеризовать как провоспалительные, тогда как фазы быстрого роста и развития плода – как противовоспалительные [7]. Гипотеза «иммуносупрессии» во время беременности была принята давно, однако в настоящее время известно, что толерантность к плоду вызвана не подавлением материнской иммунной системы, а, скорее, иммуномодуляцией [8].

Целью нашего исследования являлся сравнительный анализ возрастных особенностей экс-

прессии маркеров иммунокомпетентных клеток плаценты человека при СД2. Из плацентарных компонентов объектом нашего исследования был выбран ворсинчатый хорион, т. к. из-за особенностей строения он играет наиболее важную роль в осуществлении обменных процессов между кровью матери и плода. Так, доказано, что эпителий ворсинчатого хориона является наиболее активной тканью плаценты в метаболическом и функциональном плане [9, 10].

#### Материалы и методы

*Сведения о пациентках и материале.* Объектом для морфофункционального исследования был выбран ворсинчатый хорион 80 плацент на 36–40-й неделях гестации. Материал был получен в родильном отделении Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта у перво- и повторнородящих женщин различного возраста. Все родильницы подписали информированное согласие на исследование последа.

Изучение проводили с помощью иммуногистохимического анализа. В ходе исследования материал был разделен на группы в зависимости от возраста и числа предшествующих родов пациенток. В качестве группы сравнения были выбраны женщины без сахарного диабета с нормально протекавшей беременностью (см. таблицу).

Согласно многолетним исследованиям, у женщин старше 28 лет в 80 % случаев наблюдаются инволютивно-дистрофические изменения плаценты, сходные по своему строению с инволюцией органов при старении [11]. При

#### РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН ПО ГРУППАМ DISTRIBUTION OF PREGNANT WOMEN BY GROUPS

Подгруппа	Здоровые женщины (контроль)		Женщины с СД2	
	Возраст ( $M\pm m$ ), годы	<i>n</i>	Возраст ( $M\pm m$ ), годы	<i>n</i>
Первородящие $\leq 28$ лет	23,60 $\pm$ 1,39	10	25,75 $\pm$ 1,46	10
Первородящие $> 28$ лет	34,00 $\pm$ 2,42	10	35,10 $\pm$ 1,81	10
Повторнородящие $\leq 28$ лет	24,11 $\pm$ 1,73	10	24,51 $\pm$ 2,03	10
Повторнородящие $> 28$ лет	35,30 $\pm$ 3,15	10	35,83 $\pm$ 2,33	10

Примечание:  $M\pm m$  – среднее значение и ошибка; *n* – число исследований.

этом дистрофические изменения плаценты у данной категории женщин охватывают не только строму ворсин, но и иммунные клетки плаценты. В связи с этим для исследования женщины были разделены на подгруппы: от 19 до 28 лет включительно и старше 28 лет до 40 лет включительно.

*Гистологические и иммуногистохимические методы.* Кусочки плаценты объемом 1 см<sup>3</sup> фиксировали в 10 %-м нейтральном забуференном формалине (рН = 7,2), обезживали с помощью автоматической станции проводки материала Leica TP1020 (Германия) и заливали в парафин. Для морфологического изучения срезы окрашивали гематоксилином-эозином по стандартной методике.

Для иммуногистохимического окрашивания парафиновые срезы толщиной 4–6 мкм помещали на предметные стекла, покрытые пленкой из поли-L-лизина (Sigma-Aldrich, США). Использовали следующие первичные моноклональные антитела: CD57 (маркер NK-клеток, 1:50, Novocastra), CD20 (маркер В-лимфоцитов, 1:100, Dako) и CD68 (маркер клеток моноцитарного ряда, 1:50, Novocastra). В качестве вторичных антител использовали универсальный набор, содержащий биотинилированные антимышьи и антикроличьи иммуноглобулины. Визуализацию окрасок проводили с применением комплекса ABC-kit (авидин с биотинилированной пероксидазой), с последующим проявлением пероксидазы хрена диаминобензидином (все реагенты марки Novocastra).

*Морфометрический анализ.* Для оценки результатов иммуногистохимического окрашивания осуществляли морфометрический анализ микроскопических изображений с использованием специализированной системы, состоящей из микроскопа Nikon Eclipse E400, цифровой камеры Nikon DXM1200, персонального компьютера на базе Intel Pentium 4 и программного обеспечения «ВидеоТест-Морфология 5.0». В каждом случае анализировали 5 полей зрения при увеличении 400х. В качестве оцениваемых параметров брали относительную площадь

экспрессии (отношение площади, занимаемой иммунопозитивными клетками, к общей площади клеток в поле зрения, %) и оптическую плотность экспрессии (у. е.). Данные параметры отражают интенсивность синтеза или накопления исследуемых сигнальных молекул.

*Статистический анализ.* Статистическая обработка всех экспериментальных данных включала в себя подсчет среднего арифметического, стандартного отклонения и доверительного интервала для каждой выборки и проводилась в Statistica 6.0. Для анализа вида распределения использовали критерий Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk’s W-test). Для проверки статистической однородности нескольких выборок применяли непараметрические процедуры однофакторного дисперсионного анализа (критерий Крускала–Уоллиса). В случаях, когда дисперсионный анализ выявлял статистически значимую неоднородность нескольких выборок, для последующего анализа неоднородных групп (путем их попарных сравнений) использовали процедуры множественных сравнений с помощью критерия Манна–Уитни. Критический уровень достоверности нулевой гипотезы (об отсутствии различий) принимали равным 0,05.

#### Результаты

*Анализ морфофункционального состояния плацент.* В понятие плацентарной недостаточности входит несоответствие плаценты сроку беременности, выраженные инволютивно-дистрофические изменения, напряжение (при декомпенсации – истощение) компенсаторно-приспособительных механизмов, что негативно сказывается на развитии плода. Нами была подсчитана доля беременных с плацентарной недостаточностью. За 100 % мы брали наличие патогистологических проявлений симптомокомплекса во всех 10 плацентах исследуемой подгруппы. Острая и хроническая декомпенсированная плацентарная недостаточность в исследуемых нами образцах отсутствовала.

Во всех возрастных подгруппах беременных с СД2 субкомпенсированная форма плацентарной недостаточности встречалась в 30–50 % плацент. У первородящих женщин

увеличение частоты проявления симптомокомплекса было зарегистрировано для старшего репродуктивного возраста. У повторнородящих женщин показатель выявления плацентарной недостаточности не имел возрастных отличий. Компенсаторные механизмы были развиты в подгруппе повторнородящих женщин, а у первородящих они отсутствовали.

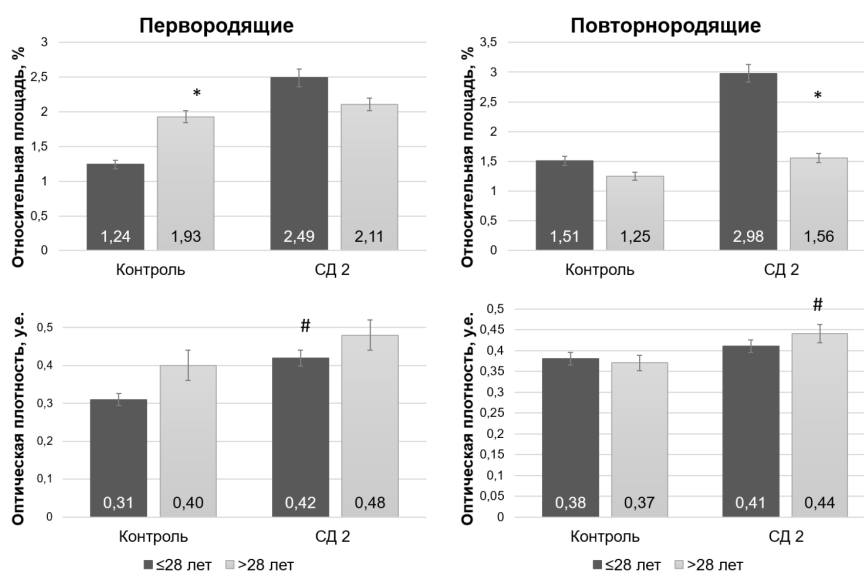
Самое стабильное состояние фетоплацентарного комплекса было выявлено у рожениц контрольной группы, т. к. в этой группе отсутствовали образцы с субкомпенсированной плацентарной недостаточностью.

*Верификация экспрессии маркера макрофагов в плаценте женщин разных возрастных групп.* Согласно полученным данным, у первородящих женщин с СД2 не наблюдалось статистически значимых возрастных отличий в относительной площади экспрессии CD68. Отмечена тенденция к снижению относительной площади экспрессии CD68 с возрастом в данной группе женщин. Это может быть связано с

тем, что у женщин с СД2 механизм поддержания нормального уровня глюкозы в крови слабее, а соблюдение диеты не всегда нормализует обмен углеводов. Показано, что даже кратковременная гипергликемия снижает функции иммунных клеток и повышает уровень воспаления [12].

Анализ оптической плотности экспрессии CD68 у первородящих женщин не выявил значимых возрастных отличий данного показателя как у женщин с СД2, так и в контрольной группе. При этом показатель в старших возрастных группах имел тенденцию к увеличению. Вероятно, это может служить предметом будущих исследований.

При сравнении плацент повторнородящих женщин были установлены возрастные отличия в экспрессии маркера макрофагов. В группе беременных с СД2 относительная площадь экспрессии маркера макрофагов снижалась с возрастом (рис. 1). Анализ оптической плотности иммунокомпетентных клеток выявил по-



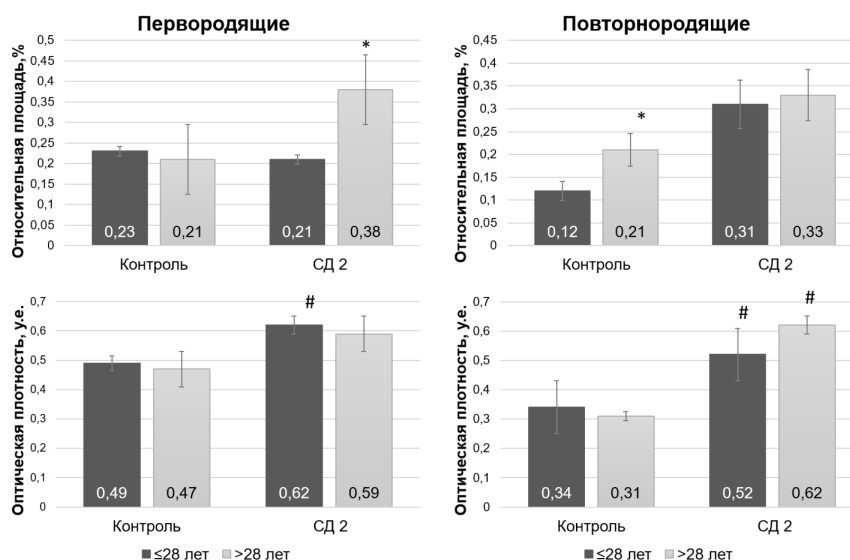
**Рис. 1.** Показатели экспрессии CD68 в плаценте перво- и повторнородящих женщин разного возраста (установлены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ): \* – группы младшего репродуктивного возраста от старшего; # – группы с СД2 от контрольной группы)

**Fig. 1.** Parameters of CD68 expression in the placenta of primiparas and multiparas of different ages

вышенную экспрессию CD68 в ворсинчатом хорионе у всех первородящих женщин младше 28 лет и повторнородящих старше 28 лет в группе с СД2 по сравнению с контрольной группой.

*Верификация экспрессии маркера В-лимфоцитов в плаценте женщин разных возрастных групп.* Морфометрический анализ микрофотографий позволил установить, что в плаценте у первородящих женщин с СД2 младшего репродуктивного возраста число В-лимфоцитов почти в 2 раза меньше по сравнению с данными первородящих женщин с СД2 старшего возраста ( $p < 0,05$ ; рис. 2).

При исследовании показателей оптической плотности экспрессии CD20 установлено, что в контрольной группе как у перво- так и у повторнородящих женщин данный показатель не изменялся при увеличении возраста рожениц, аналогичная картина наблюдалась и в подгруппах с СД2. Однако сравнение здоровых рожениц и пациенток с метаболической патологией показало, что у первородящих младше 28 лет и в обеих возрастных группах повторнородящих женщин с СД2 значения оптической плотности были выше по сравнению с показателями контрольных групп.



**Рис 2.** Показатели экспрессии CD20 в плаценте перво- и повторнородящих женщин разного возраста (установлены статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ): \* – группы младшего репродуктивного возраста от старшего; # – группы с СД2 от контрольной группы)

**Fig. 2.** Parameters of CD20 expression in the placenta of primiparas and multiparas of different ages

У повторнородящих женщин только в группе контроля было отмечено увеличение относительной площади экспрессии CD20 в старшей возрастной группе, тогда как в группе с СД2 возрастных изменений не было обнаружено. Можно сделать вывод о том, что у повторнородящих женщин с СД2 возраст не влияет на экспрессию маркера В-лимфоцитов.

*Верификация экспрессии маркера НК-клеток в плаценте женщин разных возрастных групп.* Визуально экспрессия маркера НК-клеток в ворсинах хориона была слабой у обеих исследуемых групп. Возрастные различия по показателю оптической плотности в обеих группах оказались незначимыми. Однако среди первородящих женщин с СД2 было вы-

явлено статистически значимое снижение относительной площади экспрессии CD57 у женщин старше 28 лет по сравнению с подгруппой младшего репродуктивного возраста (рис. 3). Повышенная экспрессия маркера NK-клеток у женщин младшего возраста может объясняться активным участием натуральных киллеров в процессе ангиогенеза.

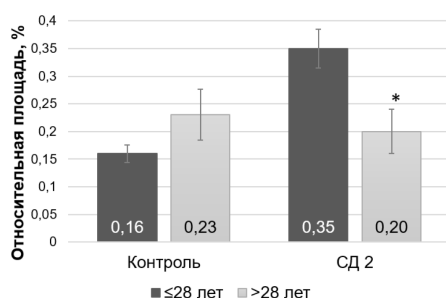


Рис. 3. Сравнение относительной площади экспрессии CD57 у первородящих женщин разного возраста (\* – установлены статистически значимые отличия группы младшего репродуктивного возраста от старшего ( $p < 0,05$ ))

Fig. 3. Comparison of the relative area of CD57 expression in primiparas of different ages

**Обсуждение.** Учитывая возможную роль плацентарных макрофагов в апоптозе трофобласта, можно сделать вывод о том, что большее их количество в плаценте при преэклампсии отражает нарушение целостности плодоплацентарного барьера, вследствие чего определенные участки трофобласта подвергаются апоптозу и, иногда, некрозу. Особое внимание при исследовании экспрессии маркера макрофагов следует обратить на группу повторнородящих женщин младшего возраста, где, по нашим данным, выявляется наибольшее количество макрофагов.

По данным ряда работ, В-лимфоциты как представители гуморального иммунного ответа встречаются в плаценте довольно редко, т. к. антитела могут навредить развивающемуся плоду [13]. Однако нами было установлено, что в группе женщин с СД2 они встречаются чаще, чем у здоровых. Это может быть связа-

но с тем, что у женщин с сахарным диабетом частота урогенитальных заболеваний намного выше, чем у здоровых женщин. Из данных литературы известно, что при сахарном диабете в 40 % случаев встречается дородовое излитие околоплодных вод, что в большинстве случаев вызвано наличием урогенитальной инфекции и склеротическими изменениями в околоплодных оболочках [14]. При разрыве плодных оболочек возможно восходящее инфицирование полости матки бактериальными или другими агентами, при этом В-лимфоциты начинают активно мигрировать в матку и включаться в борьбу с инфекционными и токсическими агентами. Таким образом, увеличение экспрессии маркера В-лимфоцитов в плаценте у пациенток с СД2 свидетельствует о повышенном риске преждевременного излития околоплодных вод.

NK-клетки в плацентах позднего срока осуществляют ряд функций по защите плода от инфекции, а также взаимодействуют с макрофагами посредством провоспалительных цитокинов и активируют их. NK-клетки не проявляют цитотоксическую активность, а являются продуцентами цитокинов, факторов роста и многих других факторов. Функция этих клеток регулируется путем ингибирования и активации рецепторов, связывающихся с HLA класса I на клетках трофобласта. Также NK-клетки участвуют в регуляции инвазии трофобласта [15].

Текущее исследование позволило выявить различия в экспрессии маркеров иммунокомпетентных клеток между группой пациенток с СД2 и контрольной группой. Следует отметить, что именно сигнальные молекулы, продуцируемые иммунными клетками, играют ключевую роль в развитии патологических состояний, возникающих во время беременности. Полученные нами результаты говорят о высокой эпидемиологической и научно-исследовательской значимости маркеров воспаления для оценки течения беременности и возможного развития соматической патологии у новорожденных детей, особенно это касается рожениц старшего возраста.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. // Сахар. диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 144–159.
2. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J., Ryu M.J., Ko Y.B., Lee M.A., Lee J., Ku B.J., Shong M., Lee K.H., Kim H.J. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction // PLoS One. 2016. Vol. 11, № 4. Art. № e0154003. DOI: [10.1371/journal.pone.0154003](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003)
3. Pavela G., Kim Y.-I., Salvy S.-J. Additive Effects of Obesity and Loneliness on C-Reactive Protein // PLoS One. 2018. Vol. 13, № 11. Art. № e0206092. DOI: [10.1371/journal.pone.0206092](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206092)
4. Buschur E., Stetson B., Barbour L.A. Diabetes in Pregnancy // Endotext / ed. by K.R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce, et al. South Dartmouth, 2000. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010/> (дата обращения: 11.11.2019).
5. Groen in 't Woud S., Renkema K.Y., Schreuder M.F., Wijers C.H.W., van der Zanden L.F.M., Knoers N.V.A.M., Feitz W.F.J., Bongers E.M.H.F., Roeleveld N., van Rooij I.A.L.M. Maternal Risk Factors Involved in Specific Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Case-Control Study // Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol. 2016. Vol. 106, № 7. P. 596–603. DOI: [10.1002/bdra.23500](https://doi.org/10.1002/bdra.23500)
6. Watkins M.L., Rasmussen S.A., Honein M.A., Botto L.D., Moore C.A. Maternal Obesity and Risk for Birth Defects // Pediatrics. 2003. Vol. 111, № 5, pt. 2. P. 1152–1158.
7. Mor G., Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity // Am. J. Reprod. Immunol. 2010. Vol. 63, № 6. P. 425–433. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x)
8. Tabarkiewicz J., Selvan S.R., Cools N. Autoimmunity in Reproductive Health and Pregnancy // J. Immunol. Res. 2018. Vol. 2018. Art. № 9501865. DOI: [10.1155/2018/9501865](https://doi.org/10.1155/2018/9501865)
9. Turco M.Y., Moffett A. Development of the Human Placenta // Development. 2019. Vol. 146, № 22. Art. № 163428. DOI: [10.1242/dev.163428](https://doi.org/10.1242/dev.163428)
10. Kapustin R.V., Drobintseva A.O., Alekseenkova E.N., Onopriyчук A.R., Arzhanova O.N., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Placental Protein Expression of Kisspeptin-1 (KISS1) and the Kisspeptin-1 Receptor (KISS1R) in Pregnancy Complicated by Diabetes Mellitus or Preeclampsia // Arch. Gynecol. Obstet. 2020. Vol. 301, № 2. P. 437–445. DOI: [10.1007/s00404-019-05408-1](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05408-1)
11. Айламазян Э.К., Полякова В.О., Линькова Н.С., Кветной И.М., Дурнова А.О. Роль резидентных иммунных клеток в развитии плаценты в норме и при патологии // Журн. акушерства и жен. болезней. 2010. Т. 59, № 6. С. 8–14.
12. Jafar N., Edriss H., Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System // Am. J. Med. Sci. 2016. Vol. 351, № 2. P. 201–211. DOI: [10.1016/j.amjms.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011)
13. Moffett A., Loke Y.W. The Immunological Paradox of Pregnancy: A Reappraisal // Placenta. 2004. Vol. 25, № 1. P. 1–8. DOI: [10.1016/S0143-4004\(03\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(03)00167-X)
14. Lei Q., Niu J., Lv L., Duan D., Wen J., Lin X. Clustering of Metabolic Risk Factors and Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Cohort Study // Diabetes Metab. Res. Rev. 2016. Vol. 32, № 8. P. 835–842.
15. Faas M.M., de Vos P. Uterine NK Cells and Macrophages in Pregnancy // Placenta. 2017. Vol. 56. P. 44–52. DOI: [10.1016/j.placenta.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.001)



## References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Sakharnyy diabet v Rossiyskoy Federatsii: rasprostranennost', zaboлеваemost', smertnost', parametry uglevodnogo obmena i struktura sakharnosnizhayushchey terapii po dannym federal'nogo registra sakharnogo diabeta, status 2017 g. [Diabetes Mellitus in Russian Federation: Prevalence, Morbidity, Mortality, Parameters of Glycaemic Control and Structure of Glucose Lowering Therapy According to the Federal Diabetes Register, Status 2017]. *Sakharnyy diabet*, 2018, vol. 21, no. 3, pp. 144–159.
2. Kang Y.E., Kim J.M., Joung K.H., Lee J.H., You B.R., Choi M.J., Ryu M.J., Ko Y.B., Lee M.A., Lee J., Ku B.J., Shong M., Lee K.H., Kim H.J. The Roles of Adipokines, Proinflammatory Cytokines, and Adipose Tissue Macrophages in Obesity-Associated Insulin Resistance in Modest Obesity and Early Metabolic Dysfunction. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 4. Art. no. e0154003. DOI: [10.1371/journal.pone.0154003](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154003)
3. Pavela G., Kim Y.-I., Salvy S.-J. Additive Effects of Obesity and Loneliness on C-Reactive Protein. *PLoS One*, 2018, vol. 13, no. 11. Art. no. e0206092. DOI: [10.1371/journal.pone.0206092](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206092)
4. Buschur E., Stetson B., Barbour L.A. Diabetes in Pregnancy. Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al. (eds.). *Endotext*. South Dartmouth, 2000. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279010/> (accessed: 11 November 2019).
5. Groen in 't Woud S., Renkema K.Y., Schreuder M.F., Wijers C.H.W., van der Zanden L.F.M., Knoers N.V.A.M., Feitz W.F.J., Bongers E.M.H.F., Roeleveld N., van Rooij I.A.L.M. Maternal Risk Factors Involved in Specific Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: A Case-Control Study. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 2016, vol. 106, no. 7, pp. 596–603. DOI: [10.1002/bdra.23500](https://doi.org/10.1002/bdra.23500)
6. Watkins M.L., Rasmussen S.A., Honein M.A., Botto L.D., Moore C.A. Maternal Obesity and Risk for Birth Defects. *Pediatrics*, 2003, vol. 111, no. 5, pt. 2, pp. 1152–1158.
7. Mor G., Cardenas I. The Immune System in Pregnancy: A Unique Complexity. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2010, vol. 63, no. 6, pp. 425–433. DOI: [10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x)
8. Tabarkiewicz J., Selvan S.R., Cools N. Autoimmunity in Reproductive Health and Pregnancy. *J. Immunol. Res.*, 2018, vol. 2018. Art. no. 9501865. DOI: [10.1155/2018/9501865](https://doi.org/10.1155/2018/9501865)
9. Turco M.Y., Moffett A. Development of the Human Placenta. *Development*, 2019, vol. 146, no. 22. Art. no. 163428. DOI: [10.1242/dev.163428](https://doi.org/10.1242/dev.163428)
10. Kapustin R.V., Drobintseva A.O., Alekseenkova E.N., Onopriyuchuk A.R., Arzhanova O.N., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M. Placental Protein Expression of Kisspeptin-1 (KISS1) and the Kisspeptin-1 Receptor (KISS1R) in Pregnancy Complicated by Diabetes Mellitus or Preeclampsia. *Arch. Gynecol. Obstet*, 2020, vol. 301, no. 2, pp. 437–445. DOI: [10.1007/s00404-019-05408-1](https://doi.org/10.1007/s00404-019-05408-1)
11. Aylamazyan E.K., Polyakova V.O., Lin'kova N.S., Kvetnoy I.M., Durnova A.O. Rol' rezidentnykh immunnykh kletok v razvitii platsenty v norme i pri patologii [Role of Resident Immune Cells in the Development of the Placenta in Health and Disease]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*, 2010, vol. 59, no. 6, pp. 8–14.
12. Jafar N., Edriss H., Nugent K. The Effect of Short-Term Hyperglycemia on the Innate Immune System. *Am. J. Med. Sci.*, 2016, vol. 351, no. 2, pp. 201–211. DOI: [10.1016/j.amjms.2015.11.011](https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.011)
13. Moffett A., Loke Y.W. The Immunological Paradox of Pregnancy: A Reappraisal. *Placenta*, 2004, vol. 25, no. 1, pp. 1–8. DOI: [10.1016/S0143-4004\(03\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S0143-4004(03)00167-X)
14. Lei Q., Niu J., Lv L., Duan D., Wen J., Lin X. Clustering of Metabolic Risk Factors and Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Cohort Study. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2016, vol. 32, no. 8, pp. 835–842.
15. Faas M.M., de Vos P. Uterine NK Cells and Macrophages in Pregnancy. *Placenta*, 2017, vol. 56, pp. 44–52. DOI: [10.1016/j.placenta.2017.03.001](https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.03.001)

DOI: 10.37482/2687-1491-Z053

*Svetlana V. Makarenko*\* ORCID: [0000-0002-1351-7581](https://orcid.org/0000-0002-1351-7581)  
*Anna O. Drobintseva*\*/\*\* ORCID: [0000-0002-6833-6243](https://orcid.org/0000-0002-6833-6243)  
*Dmitriy S. Medvedev*\*/\*\*\* ORCID: [0000-0001-7401-258X](https://orcid.org/0000-0001-7401-258X)  
*Irina I. Bode*\*\*\*\* ORCID: [0000-0002-4893-852X](https://orcid.org/0000-0002-4893-852X)  
*Aleksandr E. Andreev*\* ORCID: [0000-0003-3343-2937](https://orcid.org/0000-0003-3343-2937)  
*Viktor R. Shumilkin*\* ORCID: [0000-0001-9201-4933](https://orcid.org/0000-0001-9201-4933)  
*Viktoriya O. Polyakova*\* ORCID: [0000-0001-8682-9909](https://orcid.org/0000-0001-8682-9909)

\*Saint-Petersburg Medico-Social Institute  
(St. Petersburg, Russian Federation)

\*\*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University  
(St. Petersburg, Russian Federation)

\*\*\*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov  
(St. Petersburg, Russian Federation)

\*\*\*\*Saint-Petersburg State University  
(St. Petersburg, Russian Federation)

## MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF IMMUNOCOMPETENT CELLS IN THE HUMAN PLACENTA FROM PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The placenta is a unique organ that provides a normal functioning of foetus during the period of intrauterine development. However, in spite of its importance, the placenta remains poorly studied. Answers to the questions about immune interactions in the placenta can explain the development of many pregnancy complications. This paper studied age-related features of immunocompetent cell markers expression in the human placenta in normal and pathological conditions (type 2 diabetes mellitus, T2DM). We examined villous chorion samples obtained from 80 patients: 40 subjects with type 2 diabetes mellitus and 40 control subjects. Each of the groups was further divided into the subgroups of primiparas and multiparas, as well as into age subgroups (births before and after 28 years). We selected CD68 (macrophage marker), CD20 (B-lymphocyte marker) and CD57 (NK-cell marker) as molecules of interest. The research revealed differences in the expression of immunocompetent cell markers between the group of patients with T2DM and the control group as well as age-related differences in the expression of these markers within the groups. In addition, we were able to study the morphofunctional state of the placentas. It is known that signalling molecules produced by immune cells play a key role in the pathological processes that can take place during pregnancy. The results obtained indicate a high epidemiological and scientific importance of inflammatory markers in assessing the gestation course and the possible development of somatic pathology in newborns, especially in women aged 28 or older.

**Keywords:** *placental immunocompetent cells, villous chorion, pregnancy, type 2 diabetes mellitus, age-related changes in the placenta.*

Поступила 14.05.2020

Принята 20.01.2021

Received 14 May 2020

Accepted 20 January 2021

**Corresponding author:** Anna Drobintseva, address: ul. Litovskaya 2, St. Petersburg, 194100, Russian Federation; e-mail: [anna.drobintseva@gmail.com](mailto:anna.drobintseva@gmail.com)

**For citation:** Makarenko S.V., Drobintseva A.O., Medvedev D.S., Bode I.I., Andreev A.E., Shumilkin V.R., Polyakova V.O. Morphofunctional Features of Immunocompetent Cells in the Human Placenta from Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Journal of Medical and Biological Research*, 2021, vol. 9, no. 2, pp. 153–162. DOI: 10.37482/2687-1491-Z053