

Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом

G.H. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, В.А. Ляпунов, Л.С. Устьянцева

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, Екатеринбург

Features of the immune system of children born to women with gestational diabetes mellitus

G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, I.A. Gazieva, V.A. Lyapunov, L.S. Ustyantseva

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Цель: оценить состояние иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом. Проведено исследование образцов пуповинной крови 42 доношенных детей, из них 22 ребенка родились у женщин с гестационным сахарным диабетом (основная группа) и 20 детей – у женщин без такового (группа сравнения). Методом проточной цитофлуориметрии определяли количество основных популяций Т- и В-лимфоцитов, уровень экспрессии маркеров активации моноцитов (CD14+HLA-DR+) и лимфоцитов (CD25, CD69), а также маркеров, характеризующих функциональную зрелость клеток (CD45R0, CD45RA), как в общем пуле лимфоцитов, так и в популяции Т-клеток. Уровень IL-1 β , -4, -6, -8, -10, TNF- α , IFN- γ в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Установлено, что состояние иммунной системы новорожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом характеризуется снижением относительного содержания CD3+, CD4+ и CD3+CD45RA+ клеток, а также уровня экспрессии маркеров активации (CD25+, CD4+CD25+ и CD14+HLA-DR+), сопряженным с повышением абсолютного количества лимфоцитов, премированных Т-клеток, численности натуральных киллеров и содержания IL-8. Данное исследование дает возможность для выделения группы риска по развитию инфекционной патологии в постнатальном периоде. Снижение показателей врожденного и адаптивного иммунитета в пуповинной крови может явиться основанием для назначения новорожденным от женщин с гестационным сахарным диабетом ультразвукового исследования для выявления патологии тимуса.

Ключевые слова: новорожденные, гестационный сахарный диабет, пуповинная кровь, иммунитет.

Objective: to assess the state of the immune system in children born to women with gestational diabetes. Forty-two of umbilical cord blood samples from full-term infants, including 22 babies born to women with gestational diabetes mellitus (GDM) (a study group) and 20 born to those without this condition (a comparison group), were explored. Flow cytometry was used to measure the counts of major T- and B- lymphocyte population, the level of expression of activation markers on monocytes (CD14+ HLA-DR+) and lymphocytes (CD25, CD69), as well as markers characterizing the functional maturity of cells (CD45R0, CD45RA) in both the total lymphocyte pool and T cell population. The serum levels of IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , and IFN- γ were estimated by ELISA. The immune system of the infants born to women with GDM was established to be characterized by a decrease in the relative count of CD3+, CD4+ and CD3+CD45RA+ cells and in the expression of activation markers (CD25+, CD4+ CD25+ and CD14+ HLA-DR+) in conjunction with an increase in the absolute count of primed T lymphocytes and in the levels of natural killer cells and IL-8. This investigation provides a way of identifying a group at risk for postnatal infectious diseases. The decline in the indicators of innate and adaptive immunity in the umbilical cord blood may be a ground for ultrasonography in newborn babies born to women with GDM to detect thymic abnormalities.

Key words: neonatal infants, gestational diabetes mellitus, umbilical cord blood, immunity.

Формирование иммунной системы плода находится в прямой зависимости от соматического, эндокринного и иммунного состояния материнского организма и течения гестационного процесса. Негативные антенатальные факторы могут существенно осложнять внутриутробное развитие, течение пост-

натальной адаптации, оказывать влияние на здоровье детей в последующие годы. Одним из таких факторов является транзиторная гипергликемия у беременных с гестационным сахарным диабетом. Период адаптации новорожденных характеризуется дисфункциями нервной системы, обусловленными хронической внутриутробной гипоксией и неонатальной гипогликемией, синдромом дыхательных расстройств, функциональной кардиопатией, пролонгированной желтухой [1].

Согласно последним исследованиям, даже при незначительной гипергликемии у матери с гестационным сахарным диабетом риск развития диабетической фетопатии и врожденных пороков сердца отмечается у каждого четвертого ребенка. Обращает на себя внимание тот факт, что на 2–3-и сутки жизни практически у всех детей таких женщин по результатам ультразвукового исследования наблюдаются

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 2:42–48

Адрес для корреспонденции: Чистякова Гузель Нуховна – д.м.н., проф., рук. отделения иммунологии и микробиологии Уральского НИИ материнства и младенчества

Ремизова Ирина Ивановна – к.б.н., ст.н.с. отделения биохимических методов исследования указанного учреждения

Газиева Ирина Александровна – к.б.н., ст.н.с. отделения иммунологии и микробиологии указанного учреждения

Ляпунов Владислав Александрович – мл.н.с. того же отделения

Устьянцева Людмила Станиславовна – мл.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей указанного учреждения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

отклонения от референтных значений массы тимуса: у 1/3 детей — тимомегалия, у 2/3 — гипоплазия [2].

Вместе с тем имеющиеся в литературе данные в основном посвящены изучению влияния сахарного диабета 1-го типа при беременности. Доказано, что заболевание беременных способствует развитию патологических состояний тимуса у плодов, приводит к достоверному увеличению его размеров и врожденной стойкой тимомегалии [3].

В тимусах крупных плодов от матерей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, отмечаются признаки незрелости лимфоидного компонента железы: преобладание незрелых и созревающих форм лимфоцитов на фоне достоверного снижения относительных объемов зрелых популяций, а также снижение тималин-продуцирующей активности эпителия [4]. Установлено, что изменение величин относительного содержания клеток, экспрессирующих поверхностные рецепторы IL-7 и IL-4 у плодов, приводит к нарушению созревания и дифференцировки тимоцитов, что свидетельствует о структурно-функциональной незрелости тимуса плодов у матерей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа [5].

Патологические процессы в тимусе, вызванные гипергликемией, могут приводить к снижению показателей иммунитета в раннем периоде адаптации новорожденных. Так, у детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа и гестационным сахарным диабетом обнаружено достоверное снижение процентного содержания Т- и В-лимфоцитов [6]. У новорожденных от женщин с сахарным диабетом 1-го типа отмечается повышение уровня экспрессии CD4+CD25+ лимфоцитов, а также усиление продукции провоспалительных цитокинов — IL-1-β, IL-8 и фактора некроза опухоли-α (TNF-α), что коррелирует с наличием аутоантител к глутаматдекарбоксилазе [7].

Показано, что сниженная способность к фагоцитозу и низкая бактерицидная активность мононуклеаров пуповинной крови не зависят от гликемического статуса матери, а свидетельствуют о незрелости фагоцитирующих клеток [8]. Другими авторами выявлены различия в функциональной активности фагоцитирующих клеток у новорожденных от женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом, детей от матерей с гестационным диабетом, а также новорожденных от женщин без гипергликемии. У новорожденных с диабетической фетопатией на почве инсулинозависимого сахарного диабета их матерей выявлено достоверное уменьшение числа активных фагоцитов, усиление их поглотительной способности, дефекты завершенности фагоцитоза, кислородзависимого метаболизма клеток как в спонтанном, так и в стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Детей у матерей с гестационным сахарным диабетом отличает достоверное увеличение активно-фагоцитирующих клеток крови, а так-

же отсутствие дефектов поглотительной и переваривающей функций фагоцитов. Вместе с тем оценка показателей НСТ-теста свидетельствует о снижении кислородзависимой метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов у этих новорожденных [9].

Необходимо отметить, что сахарный диабет во время беременности у животных и человека смещает баланс Th1/Th2 клеток в направлении Th2 зависимого иммунного ответа, в то время как при развитии макросомии и ожирении у потомства баланс может сдвигаться в сторону Th1 провоспалительного фенотипа. Полученные данные предполагают, что воздействие гипергликемии в антенатальном периоде увеличивает риск внутриутробного программирования потомства к развитию диабета и/или ожирения в зрелом возрасте [10].

В связи с вышеизложенным необходима комплексная оценка состояния иммунной системы новорожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом, включающая не только исследование фенотипической характеристики лимфоцитов, но и экспрессию молекул, отражающих состояние активационного процесса с учетом синтеза провоспалительных цитокинов. Приводимые в литературе данные получены с использованием ограниченного набора параметров, что не позволяет оценить состояние иммунной системы этой категории детей при рождении.

Цель исследования: оценить состояние иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом.

Характеристика детей и методы исследования

Проведено исследование 42 образцов пуповинной крови доношенных детей, из них 22 ребенка родились у женщин с гестационным сахарным диабетом (основная группа) и 20 детей — у женщин без гестационного сахарного диабета с неосложненным течением периода ранней адаптации, выписанных на 3—5-е сутки жизни с диагнозом «здоров» (группа сравнения). Критерии включения в основную группу: новорожденные у женщин с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (согласно Российскому национальному консенсусу 2012 г.) [11]. Уровень глюкозы венозной плазмы у женщин натощак колебался от 5,1 до 6,9 ммоль/л. Все женщины в течение беременности наблюдались у эндокринолога, коррекция углеводного обмена с применением инсулинотерапии не проводилась. Выявленная гипергликемия компенсировалась диетой с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, от всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование биологических материалов (своего и ребенка) в научных целях.

Общую численность популяций и субпопуляций лимфоцитов вычисляли, используя лейкоцитарную формулу общего анализа крови, взятой в день исследования иммунологического профиля новорожденных. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе FACS Calibur фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцианатом и фикоэритрином. Определяли количество CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD3+CD16+CD56+ клеток, уровень экспрессии маркеров активации моноцитов (CD14+HLA-DR+) и лимфоцитов (CD25+, CD69+), а также маркеров, характеризующих функциональную зрелость клеток (CD45RO+, CD45RA+) как в общем пуле лимфоцитов, так и в популяции Т-клеток. Уровень цитокинов в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителей наборов. Содержание IL-1 β , -4, -6, -8, -10, TNF- α , интерферона- γ (IFN- γ) определяли с помощью коммерческих тест-систем ВектоБест (Австрия). Детекцию проводили на иммуноферментном анализаторе Multiskan MCC/340 фирмы «Labsystems» (Финляндия). Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0 («StatSoft», США). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану (*Me*) и межквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля (*LQ* и *UQ*). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости принимали равным $<0,05$.

Результаты

Внутриутробное развитие детей у женщин с гестационным сахарным диабетом протекало на фоне угрозы прерывания беременности в 54,5%¹ случаев, хронической внутриутробной гипоксии плода – в 31,8%, кольпита – в 18,2%, урогенитальной инфекции (уреаплазмоз, генитальный герпес, хламидиоз) – в 13,6%, преэклампсии – в 13,6% и хронического пиелонефрита – в 9,1%.

У женщин группы сравнения угроза прерывания беременности наблюдалась в 15% случаев, воспалительные заболевания гениталий (кольпит) – в 30%, хронический пиелонефрит – в 10%, цистит – в 5%; носителями возбудителей урогенитальных инфекций были 3 (15%) беременные женщины. Статистически

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

значимых различий в частоте развития гестационных осложнений не выявлено ($p>0,05$).

Все дети родились доношенными в сроке гестации 37–42 нед. Путем кесарева сечения родились 40,9% детей основной группы и 40% новорожденных группы сравнения ($p>0,05$). Масса тела при рождении у новорожденных основной группы статистически значимо превышала показатели группы сравнения ($3809,1\pm 310,2$ г против $3511,0\pm 339,8$ г; $p<0,017$). В 13,6% случаев масса тела ребенка в этой группе была более 4200 г.

Состояние асфиксии умеренной степени тяжести перенесли 18,2% новорожденных основной группы; в группе сравнения данной патологии зарегистрировано не было ($p>0,05$). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у детей основной группы не отличалась от показателей группы сравнения ($7,05\pm 0,36$ и $8,0\pm 0,0$ балла против $7,4\pm 0,52$ и $8,20\pm 0,4$ балла; $p>0,05$). В основной группе синдром задержки резорбции фетальной жидкости отмечался у 36,4% новорожденных; адаптационный период у 54,5% детей былотягощен гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, пролонгированным течением желтухи (у 31,2%), гипогликемией (у 18,2%), внутриутробной инфекцией (у 9,1%).

Иммунологические исследования показали, что у детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом, отмечалось статистически значимое повышение абсолютного количества лимфоцитов ($p<0,05$; табл. 1). При этом процентное содержание CD3+ и CD4+ популяций было достоверно снижено ($p<0,05$ во всех случаях), а количество натуральных киллеров, напротив, достоверно превышало аналогичные показатели у здоровых детей как по относительному, так и по абсолютному значению ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно), что свидетельствовало о повышении цитотоксического потенциала клеток. При оценке фенотипической и функциональной зрелости иммунокомпетентных клеток установлено статистически значимое увеличение абсолютного количества CD45RO+, CD3+CD45RO+ лимфоцитов ($p<0,05$ в обоих случаях), а также снижение процентного содержания CD3+CD45RA+ клеток ($p<0,05$), что свидетельствует о внутриутробной антигенной активации иммунокомпетентных клеток.

Наиболее важным результатом активации является экспрессия генов факторов роста и их рецепторов [12]. Для Т-клеток таким маркером служит молекула CD25. Необходимо отметить статистически значимое снижение количества клеток, экспрессирующих IL-2R (CD25+), в общем пуле лимфоцитов ($p<0,05$) и субпопуляции клеток с хелперно-индукторными свойствами CD4+ CD25+ ($p<0,010$), что указывает на угнетение процессов ранней активации клеток и свидетельствует о сдвиге баланса иммунокомпетентных клеток в пользу системной супрессии (табл. 2). Сни-

Таблица 1. Популяционный состав лимфоцитов пуповинной крови новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, Me (LQ–UQ)

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты, абс.	11,48 (9,65–13,91)	10,48 (8,39–11,51)
Лимфоциты:		
%	39,0 (31,0–45,0)	33,0 (31,0–39,0)
абс.	4,35 (3,13–5,28)*	3,48 (2,61–4,31)
CD3:		
%	55,0 (51,0–63,0)**	64,5 (58,5–69,0)
абс.	2,46 (1,45–2,83)	2,01 (1,71–3,94)
CD19:		
%	11,0 (7,0–14,0)	13,0 (11,0–18,0)
абс.	0,42 (0,32–0,63)	0,48 (0,33–0,49)
CD4:		
%	40,0 (33,0–50,0)*	47,0 (46,3–51,0)
абс.	1,47 (1,04–2,25)	1,5 (1,27–2,02)
CD8:		
%	17,0 (15,0–18,0)	16,5 (13,5–17,75)
абс.	0,67 (0,45–0,95)	0,53 (0,43–0,75)
CD16+CD56:		
%	12,0 (7,0–16,0)*	7,0 (6,0–8,75)
абс.	0,43 (0,28–0,73)**	0,25 (0,16–0,29)
CD4/CD8	2,59 (2,17–3,11)	2,97 (2,47–3,51)
CD45RA:		
%	60,0 (52,5–62,0)	69,0 (48,0–63,0)
абс.	2,44 (1,85–2,72)	2,07 (1,58–2,44)
CD3CD45RA:		
%	8,0 (6,75–10,25)*	12,0 (9,75–15,0)
абс.	0,34 (0,24–0,46)	0,47 (0,36–0,54)
CD45RO:		
%	4,0 (3,0–4,0)	3,0 (2,75–3,25)
абс.	0,15 (0,11–0,17)*	0,10 (0,09–0,12)
CD3CD45RO:		
%	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (1,0–2,0)
абс.	0,09 (0,07–0,12)*	0,06 (0,05–0,07)

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – статистически значимые различия между группами новорожденных.

жение процентного содержания Т-хелперов и их активированных субпопуляций является тем фоном, который может обуславливать инфицирование бактериями и вирусами.

Молекулы МНС (major histocompatibility complex) II класса служат маркером активации для моноцитов, В-клеток, а также экспрессируются на активированных Т-хелперах. Выявленное статистически значимое снижение уровня экспрессии рецепторов

CD14+HLA-DR+ на моноцитах ($p < 0,001$) может отражать нарушение функции презентации антигенов CD4+ клеткам.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных основной группы не отличался от аналогичных показателей у здоровых детей, за исключением содержания IL-8, значение медианы которого практически в 3 раза превышало параметры группы сравнения ($p < 0,05$; табл. 3).

При индивидуальном анализе иммунологических параметров установлено, что в 54,5% случаев показатели новорожденных основной группы были менее 5-го и более 95-го перцентилей (граница нормы). При этом у 15 (68,2%) детей зафиксировано снижение относительного числа моноцитов с рецептором CD14+HLA-DR+ и в 63,6% случаев – содержания клеток, экспрессирующих молекулы CD4+CD25+.

В 63,6% наблюдений у детей основной группы отмечалось увеличение абсолютного количества клеток памяти (CD3+CD45RO+) и в 59,1% случаев – CD45RO+ лимфоцитов. Отклонения от нормы абсолютного количества лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD16+ CD56+ клеток и CD3+CD45RA+, CD25+ популяций в этой группе детей регистрировалось в пределах 40,9–50,0%.

Необходимо отметить, что повышенное содержание IL-8 более 95-го перцентилей (73,9 пг/мл) наблюдалось у 13 (59,1%) детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом, из них у 7 матерей в течение беременности отмечалась внутриутробная гипоксия плода, 6 женщин имели инфекционно-воспалительные заболевания.

Таблица 2. Уровень экспрессии маркеров активации иммунокомпетентных клеток пуповинной крови новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, Me (LQ–UQ)

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=20)
CD25:		
%	4,0 (2,5–4,0)*	5,0 (4,0–5,0)
абс.	0,14 (0,11–0,16)	0,16 (0,12–0,22)
CD4CD25:		
%	2,0 (2,0–3,0)**	3,0 (3,0–4,0)
абс.	0,09 (0,08–0,11)	0,12 (0,08–0,14)
CD69:		
%	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,38–2,25)
абс.	0,08 (0,05–0,14)	0,07 (0,06–0,09)
CD14HLA-DR:		
%	50,3 (44,25–62,75)**	70,5(66,25–75,0)
абс.	2,04 (1,61–2,97)	2,9 (2,60–4,10)

Таблица 3. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в пуповинной крови новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, Me (LQ–UQ)

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=20)
IL-1β	0,0 (0–0,22)	0,0 (0–0,48)
TNF-α	1,14 (0,74–1,83)	0,99 (0,78–1,65)
IFN-γ	2,68 (1,58–4,4)	3,99 (3,28–4,77)
IL-4	1,50 (1,16–1,70)	1,77 (1,53–1,97)
IL-6	0,07 (0,02–1,72)	0,06 (0,02–0,19)
IL-8	83,95 (20,8–189,3)*	26,78 (11,67–48,38)
IL-10	0,50 (0,43–3,24)	2,12 (0,49–6,81)

У всех детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (за исключением одного ребенка) и двух новорожденных с внутриутробной инфекцией обнаружено увеличение концентрации IL-8. При этом у детей с инфекционной патологией отмечалось снижение процентного содержания CD3+, CD4+ и CD4+CD25+ лимфоцитов. Следовательно, повышение уровня IL-8 у детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом, вероятнее всего обусловлено перенесенной анте- или интранатальной гипоксией, вызванной наличием как гипергликемии, так и инфекционной патологией.

Обсуждение

Иммунологические показатели пуповинной крови при рождении характеризуют степень зрелости и функциональную активность иммунной системы плода. Проведенные исследования показали, что у новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом имело место нарушение активации факторов адаптивного иммунитета. Это проявлялось снижением основных популяций Т-лимфоцитов, уровня экспрессии рецепторов к IL-2, уменьшением количества

«наивных» клеток на фоне повышенного абсолютного количества лимфоцитов и премированных иммунокомпетентных клеток, что может быть обусловлено нарушением в развитии тимуса. Гипергликемия матери, а также изменения в фетоплацентарном комплексе могут вызывать нарушение коллагенообразования в сосудистом и стромальном компонентах тимуса плода. Изменение коллагенообразования, незрелость эпителиального компонента, цитокинпродуцирующей активности вилочковой железы, снижение гормонпродуцирующей функции тимуса и гипоинсулинемия приводят к нарушению созревания, пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов [4]. Кроме того, установлено, что увеличение уровня глюкозы обуславливает снижение бактерицидной активности крови, подвижности гранулоцитов, нарушение процесса фагоцитоза, активности комплемента и хемотаксиса как у матери, так и ее новорожденного ребенка [8, 9]. Полученные нами данные о снижении количества активированных CD14+HLA-DR+ клеток являются косвенным подтверждением снижения функциональной активности факторов врожденного иммунитета. С одной стороны, имеет место нарушение координации между врожденным и адаптивным иммунитетом (моноциты не выполняют антиген-представляющую функцию), с другой стороны – снижается способность моноцитов продуцировать медиаторы в ответ на стимуляцию разными антигенами. Повышение количества НК-клеток и продукции IL-8 активированными макрофагами у новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, по-видимому, является основными защитными факторами, компенсирующими снижение функциональной активности клеточного звена иммунной системы.

Отклонение от нормы параметров иммунной системы более чем в 50% случаев у новорожденных основной группы, а именно: численности CD45RO+, CD3+CD45RA+, CD25+, CD4+CD25+ лимфоцитов, а также процентного содержания CD14+HLA-DR+ моноцитов и уровня IL-8 указывает на существенную роль гипергликемии матери в нарушении формирования иммунной системы ребенка в антенатальном периоде.

В целом полученные данные свидетельствуют о повреждении иммунных механизмов адаптации уже к моменту рождения, что может привести к формированию неадекватного иммунного ответа у этих детей на ранних этапах его развития. Исследование вышеназванных параметров иммунной системы дает возможность выделения группы риска по развитию инфекционной патологии в постнатальном периоде. Кроме того, снижение показателей врожденного и адаптивного иммунитета в пуповинной крови может явиться основанием для назначения новорожденным у женщин с гестационным сахарным диабетом ультразвукового исследования для выявления патологии тимуса.

Заключение

Таким образом, состояние иммунной системы новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом характеризуется снижением относительно содержания CD3+, CD4+ и CD3+CD45RA+ клеток, а также уровня экспрессии маркеров активации (CD25+, CD4+CD25+ и CD14+HLA-DR+), сопряженного с повышением абсолютного количества лимфоцитов, премированных Т-клеток, численности натуральных киллеров и содержания IL-8.

ЛИТЕРАТУРА

1. Килина А.В., Колесникова М.Б. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. *Вопр соврем педиат* 2008; 7: 2: 111–113. (Kilina A.V., Kolesnikova M.B. Prenatal development and the adaptation period for infants born to mothers with gestational diabetes. *Vopr sovrem pediat* 2008; 7: 2: 111–113.)
2. Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г. Состояние здоровья детей от матерей, больных сахарным диабетом. *The journal of scientific articles «Health & education millennium»* 2014; 16: 1: 1–8. (Jesmurzieva Z.I., Kuz'menko L.G. The health status of children of mothers with diabetes. *The journal of scientific articles «Health & education millennium»* 2014; 16: 1: 1–8.)
3. Сиротина О.Б., Зубарева Е.А. Ультразвуковая оценка тимуса плодов и новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1-го типа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2014; 4: 41–46. (Sirotina O.B., Zubareva E.A. Ultrasound evaluation of the thymus fetuses and newborns of mothers with Type 1 diabetes. *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika* 2014; 4: 41–46.)
4. Сорокина И.В., Куприянова Л.С. Иммунофенотипические особенности тимусов доношенных плодов от матерей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. *Патология* 2007; 4: 1: 47–50. (Sorokina I.V., Kuprijanova L.S. Immunophenotypic features thymuses term fetuses of mothers with Type 1 diabetes. *Patologija* 2007; 4: 1: 47–50.)
5. Куприянова Л.С. Особенности интерлейкинпродуцирующей активности тимуса плодов с признаками задержки внутриутробного развития от матерей, страдающих сахарным диабетом I типа. *Морфология* 2007; 1: 4: 116–117. (Kuprijanova L.S. Features interleukin-producing activity of the thymus of fetuses with intrauterine growth characteristics of mothers with diabetes mellitus type I. *Morfologija* 2007; 1: 4: 116–117.)
6. Roll U., Scheeser J, Standl E., Ziegler A.G. Alterations of lymphocyte subsets in children of diabetic mothers. *Diabetologia*. 1994; 37: 11:1132–1341.
7. Holm B.C., Svensson J., Akesson C. et al. Evidence for immunological priming and increased frequency of CD4+ CD25+ cord blood T cells in children born to mothers with type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 3:493–502.
8. Франза Е.Л., Calderon I.M. Paranhos, Vieira E. L. et al. Transfer of Maternal Immunity to Newborns of Diabetic Mothers *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 928187.
9. Колесникова Н.В., Мустафа М., Никулин Л.А. Иммунотропные эффекты ликопида при нарушениях микробицидной

функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией. Педиатрия 2006; 1: 79—83. (Kolesnikova N.V., Mustafa M., Nikulin L.A. Immunotropic effects licopid for violations of the microbicidal function of neutrophils of newborns with diabetic fetopathy. *Pediatrics* 2006; 1: 79—83.)

10. *Yessoufou A., Moutairou K. Maternal Diabetes in Pregnancy. Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of Metabolic Memory. Experimental Diabetes Research* 2011; 2011:1—12.
11. *Дедов И.И., Краснополяский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет 2012; 4: 4—10. (Dedov I.I., Krasnopol'skij V.I., Suhih G.T. The Russian national consensus «Gestational diabetes: diagnosis, treatment, postnatal care». *Saharnyj diabet* 2012; 4: 4—10.)*
12. *Хаитов Р.М. Иммунология. + CD. М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 320. (Haitov R.M. Immunology. + CD. M.: GJeO-TAR-Media 2006; 320.)*

Поступила 12.11.14