

Б.А. Бахметьев

ВРОЖДЕННЫЙ И ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ И/ИЛИ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

«Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН» –
филиал ФГБУН «Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН»,
г. Пермь, Российская Федерация

Резюме. *Цель исследования* – изучение лабораторных показателей, отражающих состояние врожденного и приобретенного иммунитета у женщин после родов с гестационным и/или диабетом 2 типа и их новорожденных детей. *Материал и методы.* Проанализированы популяционный состав клеток периферической и пуповинной крови и молозива, оценены фагоцитарная активность нейтрофилов и моноцитов, спонтанная и зимозан-индуцированная люминол-зависимая хемилюминесценция; концентрация гормонов (инсулин, лептин, инсулиноподобный фактор роста-1, соматотропный гормон, кортизол, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, дегидроэпиандростерон), иммуноглобулины и цитокины (IL-1 β , IL-8, IFN- α , IFN- γ , IL-17, IL-18, TNF- α , IL-4, IL-10, TGF β 1, TGF β 2, G-CSF и GM-CSF). *Результаты.* Анализ состава периферической крови показал, что в сравнении с женщинами, родившими естественным путем или подвергнутым кесареву сечению, роженицы с диабетом имели пониженное количество нейтрофилов. При любом варианте реакции люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов у женщин с гестационным диабетом продемонстрирована меньшая активность клеток, чем у рожениц контрольных групп. Фенотипический состав лимфоцитов крови при гестационном диабете существенно отличался от контрольных значений: было сниженным относительное число CD19⁺ - и CD4⁺-клеток и повышенной численностью CD8⁺-клеток, что сопровождалось двукратным уменьшением отношения CD4⁺/CD8⁺. Кроме того, обнаружены значимые корреляции между уровнем инсулина в крови и числом CD19⁺ ($r=0,93$), абсолютным числом CD8⁺ ($r=0,89$), фагоцитарной активностью нейтрофилов ($r=-0,79$) и моноцитов ($r=-0,78$) и временем развития максимума спонтанной люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов ($r=-0,77$). Наряду со снижением численности нейтрофилов и функциональной активности клеток в люминол-зависимой хемилюминесценции лейкоцитов, количество лимфоцитов у новорожденных при гестационном диабете увеличивалось. При гестационном диабете у таких новорожденных не удалось обнаружить субпопуляцию NKT-клеток. *Вывод.* Результаты данного исследования свидетельствуют об опасности развития у вскармливаемого грудью новорожденного при гестационном диабете не только метаболических, но и иммунных расстройств.

Ключевые слова: гестационный диабет, новорожденные, кормящие женщины, молоко, кровь, иммунофенотипирование, цитокины, гормоны

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Бахметьев Борис Аркадьевич

bachmetyev@mail.ru

Дата поступления: 01.09.2024

Образец цитирования: Бахметьев Б.А. Врожденный и приобретенный иммунитет у женщин с гестационным и/или диабетом 2 типа и их новорожденных детей. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2024, Том 21, № 4, с. 409–421, DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-409-421

Введение

Проблема гестационного диабета (ГД) и диабета 2 типа актуальна для всего мира [1]. По разным данным, около 10% беременных женщин страдают ГД, который опасен как для них самих, так и их новорожденных детей [2-4]. Диабет 2 типа в настоящее время рассматривается как аутоиммунное заболевание, ассоциированное с хроническим воспалительным процессом, характеризующимся провоспалительной Т-клеточной активацией [5].

Работы по исследованию параметров иммунной системы беременных и матерей, страдающих гестационным диабетом, и их новорожденных свидетельствуют о возможных диабет-индуцированных иммунопатологических нарушениях у плода [6-8], включая цитокиновый дисбаланс, активацию CD8⁺ Т-клеток и появление аутоантител к островковым клеткам поджелудочной железы. Все эти факторы могут действовать и после родоразрешения, в частности, при лактации. Установлено, что при грудном вскармливании в пищеварительный тракт новорожденного попадают лейкоциты матери. Согласно современным представлениям, между матерью и ребенком возможен обмен клетками, приводящий к микрохимеризму. К первому пути миграции клеток от матери к плоду относится трансплацентарный переход, второй осуществляется путем переноса клеток через лактирующую молочную железу. Установлено, что в молозиве и раннем молоке концентрация лейкоцитов составляет от 10⁸/л до 10⁹/л, среди которых преобладают макрофаги (55-60%) и нейтрофилы (30-40%), а не лимфоциты (5-10%). В свою очередь, среди Т-лимфоцитов, которых в молоке человека 80%, большинство клеток CD8-позитивны [6-8].

Клеточный состав молока может изменяться. В экспериментах на животных было показано, что миграция жизнеспособных клеток (лимфоцитов, макрофагов и дендритных клеток) в составе молозива или грудного молока необходима для контроля за развитием иммунной системы плода [6-8].

Цель исследования – изучение лабораторных показателей, отражающих состояние врожденного и приобретенного иммунитета у женщин после родов с гестационным и/или диабетом 2 типа и их новорожденных детей.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие три группы женщин:

1. Перенесшие естественные роды и не имевшие диабета
2. Пациентки после кесарева сечения, не имевшие диабета
3. Больные гестационным диабетом или диабетом 2 типа, родившие естественным путем.

Необходимость включения в работу группы сравнения с кесаревым сечением обусловлена данными литературы, когда изменения иммунной системы у рожениц с диабетом оценивают после проведения оперативного родоразрешения, а результаты трактуют как следствие диабета.

Объектом исследования была периферическая кровь матерей на 3-4 день после родов, молозиво (3-4 день после родов) и пуповинная кровь новорожденных. Обследовано 7 пар женщина-новорожденный с диагнозом гестационный диабет и/или диабет II типа, 7 пар условно здоровых рожениц-новорожденных, подвергнутых кесареву сечению и 10 пар условно здоровых рожениц-новорожденных, в которых ребенок родился естественным путем. В процессе и после родов, с информированного согласия женщин, осуществляли получение образцов пуповинной крови, венозной крови и молозива.

Методы исследования венозной крови и молока

Венозную кровь забирали в две пробирки: одну – сухую, для получения сыворотки стандартным способом и вторую – с антикоагулянтом (гепарин, 20–30 ЕД/мл), для изучения популяционного состава и оценки функциональных свойств клеток.

Оценены: состав лейкоцитов с расчетом относительного (%) и абсолютного (в 1 мкл) числа, фагоцитарная и бактерицидная активность клеток. Остальной объем крови с антикоагулянтом фракционировали на градиенте плотности фиколл-верографина (1,077 г/мл; фиколл фирмы Pharmacia Fine Chemicals, Швеция; верографин фирмы СПОФА, Чехия) для получения моноклеаров известным методом. Во избежание «провала градиента» исследуемый образец крови перед нанесением на градиент разводили средой 199 в соотношении 1:1 и создавали одну температуру с градиентом. Наслаивание производили из расчета 5 мл разведенной крови на 3 мл смеси фиколл-верографина. Пробирки центрифугировали при 400g в течение 40 минут. Моноклеарные клетки собирали с интерфазы

в силиконизированную пробирку. Полученную суспензию разводили средой 199, тщательно перемешивали и центрифугировали при 400g в течение 15 минут. После повторного отмывания осадок ресуспендировали в среде 199. Концентрацию клеток доводили до 4×10^6 /мл путем визуального подсчета в камере Горяева.

Имунофенотипирование лимфоцитов

Оценку экспрессии CD-маркеров клеток осуществляли методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACS Calibur (Becton Dickinson, США) с использованием двухцветных моноклональных антител Simultest IMK Lymphocyte Kit (Becton Dickinson, США). Перечень использованных антител был следующим: IgG1 FITC (флуоресцеина изотиоционат)/IgG2 PE (фикоэритрин); CD45 FITC/CD14 PE; CD3 FITC/CD19 PE; CD3 FITC/CD4 PE; CD3 FITC/CD8 PE; CD3 FITC/CD16CD56 PE.

Пробы инкубировали в темноте при комнатной температуре в течение 15 минут. После связывания меток образцы лизировали стандартным раствором FACS TM Lysing Solution (Becton Dickinson, США) в течение 15 минут в темноте при комнатной температуре, затем дважды отмывали стандартным раствором Cell Wash (Becton Dickinson, США). В соответствии со стандартным протоколом иммунофенотипирования среди лимфоцитов венозной крови идентифицировали следующие типы клеток: CD45⁺CD3⁺ – Т-лимфоциты, CD45⁺CD3⁺CD4⁺ – Т-хелперы, CD45⁺CD3⁺CD8⁺ – цитотоксические Т-лимфоциты, CD3⁻CD19⁺ – В-лимфоциты, CD3⁻CD16⁺CD56⁺ – NK-клетки, CD3⁺CD56⁺CD16⁺ – НКТ-клетки.

Анализ результатов проводили с использованием стандартного пакета программ Simul SET Software 2000 (Becton Dickinson, США). Абсолютное число клеток рассчитывали из расчета данных, полученных при подсчете лейкограммы путем световой микроскопии. Для оценки $\gamma\delta$ -Т-клеток использовали моноклональные антитела к $\gamma\delta$ -TCR, а для тестирования регуляторных Т-лимфоцитов (CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺) – фенотипирование с набором моноклональных антител производства Biolegend, США.

Реакция люминол-зависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ)

Для анализа хемилюминесценции (ХЛ) полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) кровь помещали в термостат на 60 минут при 37°C. После седиментации оценивали количество клеток в плазме и доводили до концентрации 1×10^6 /мл. Образование активных форм кислорода определяли по интенсивности люминолзависимой хемилюминесценции при помощи планшетного хемилюминометра Luminoscan Ascent (Thermo Electron, Финляндия). Реакцию проводили при 37°C в течение 1 часа с интервалами между измерениями в 3 минуты. Оценены люминол-опосредованное (раствор люминола 1×10^{-4} М) спонтанное и индуцированное опсонизированным зимозаном (3 мг/мл) свечение клеток. Измерение и учет результатов производили в автоматическом режиме с использованием программы Ascent Software v.2.6, интегрированной в прибор. Уровень ХЛ оценивали в динамике в течение 60 минут и по величине пика ХЛ (относительные световые единицы измерения – relative light units, RLU).

Определение концентраций иммуноглобулинов, цитокинов и гормонов

Концентрацию иммуноглобулинов, цитокинов и гормонов в сыворотке крови, супернатантах культур и молоке определяли методом иммуноферментного анализа, используя коммерческие тест-системы отечественного (фирмы «Хема» и «Вектор-Бест») и импортного («DRG») производства.

Статистический анализ результатов

Статистические исследования результатов проводили с использованием методов описательной статистики, корреляционного анализа. Определяли t-критерий Стьюдента, предварительно данные проверялись на нормальность распределения (программа Statistica, StatSoft, США). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В таблицах данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего (m).

Результаты и обсуждение

Анализ состава периферической крови показал, что в сравнении с женщинами, родившими естественным путем или подвергнутым кесареву сечению, роженицы с диабетом имели пониженное количество нейтрофилов (Табл. 1). В пуповинной крови новорожденных от матерей с гестационным диабетом (Табл. 2) отмечалось увеличение относительного количества эозинофилов в сравнении с детьми, родившимися в условиях кесарева сечения, а также дисбаланс нейтрофилов и лимфоцитов в сравнении с младенцами, появившимися в естественных родах (сниженное абсолютное и относи-

тельное число нейтрофилов, повышенное относительное количество лимфоцитов).

Анализ популяций иммунокомпетентных клеток периферической крови показал, что у женщин с диабетом отмечалось снижение относительного количества В-лимфоцитов, в сравнении с пациентками, родившими естественным путем (Табл. 3). Помимо этого, у тех, кто имел диабет, отмечалось снижение относительного количества CD4⁺-клеток как в сравнении с теми, кто родил естественным путем, так и в условиях кесарева сечения, одновременно наблюдалось увеличение относительного количества CD8⁺-клеток в сравнении с теми же двумя группами женщин. Абсолютное количество CD8⁺-клеток у рожениц с диабетом было повышено в сравнении только с женщинами, родившими естественным путем. В результате таких изменений соотношение CD4/CD8 клеток было вдвое меньше у пациенток с диабетом в сравнении со всеми остальными женщинами (Табл. 3). Значимых различий в популяционном составе клеток пуповинной крови младенцев, рожденных от женщин разных групп, не выявлено (Табл. 4), вместе с тем, при гестационном диабете и/или диабете 2 типа у рожениц в пуповинной крови новорожденных не обнаруживались НКТ-клетки.

Таблица 1
Анализ состава периферической крови
Table 1
Analysis of the composition of peripheral blood

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Лейкоциты (абс) Leukocytes (abs)	9198±383	9821±1528	7643±644	0,21	0,16
Эозинофилы (%) Eosinophils (%)	2,8±0,2	2,4±0,6	3,4±0,8	0,33	0,38
Эозинофилы (абс) Eosinophils (abs)	254,7±24,7	216,6±41,8	249,0±50,6	0,62	0,95
Палочкоядерные (%) Band neutrophils (%)	0,6±0,1	0,4±0,3	0,7±0,3	0,50	0,69
Палочкоядерные (абс) Band neutrophils (abs)	51,1±9,8	24,0±16,1	55,4±22,6	0,28	0,87
Сегментоядерные (%) Segmented neutrophils (%)	65,8±1,2	68,3±2,9	58,4±3,4	0,05	0,04
Сегментоядерные (абс) Segmented neutrophils (abs)	6147±319	6802±1103	4458±478	0,07	0,06
Нейтрофилы (%) Neutrophils (%)	66,4±1,2	68,7±2,7	59,1±3,4	0,05	0,04
Нейтрофилы (абс) Neutrophils (abs)	6198±319	6825±1091	4514±489	0,07	0,06
Моноциты (%) Monocytes (%)	4,1±0,3	3,1±0,8	4,1±0,7	0,35	0,96
Моноциты (абс) Monocytes (abs)	374±36	324±107	304±43	0,88	0,48
Лимфоциты (%) Lymphocytes (%)	26,7±1,1	25,7±2,3	33,3±3,3	0,08	0,06
Лимфоциты (абс) Lymphocytes (abs)	2371±125	2454±389	2574±381	0,83	0,59

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде M±m

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of M±m

Также было установлено, что при гестационном диабете и/или диабете 2 типа у женщин-рожениц функциональная активность фагоцитов была изменена (Табл. 5-6). Как в спонтанном, так и зимозан-

индуцированном варианте реакции ЛЗХЛ, лейкоциты женщин с ГД демонстрировали более слабую активность, чем клетки рожениц контрольных групп. Сходные, но менее выраженные изменения были зарегистрированы в пуповинной крови новорожденных.

Изучение концентрации иммуноглобулинов основных классов и цитокинов позволило установить, что как у женщин с гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа, так и у новорожденных от этих матерей концентрация IgA была более высокой, чем у всех остальных обследованных (Табл. 7). Других особенностей выявлено не было. Повышенный уровень IgE у пациентов с диабетом не был статистически значим ввиду широкого разброса полученных значений, вместе с тем можно сделать предположение о возможном присутствии Th2-поляризации иммунных реакций.

Результаты исследования нейроэндокринного статуса представлены в таблице 8. В частности, были получены данные о том, что в сравнении с женщинами, рожавшими естественным путем или методом кесарева сечения, у пациенток с гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа была выявлена повышенная в 8,3 раза ($p < 0,05$) концентрация эстрадиола. У новорожденных от этой группы женщин концентрация эстрадиола была также выше, но уже на 3,9% ($p < 0,05$).

Таблица 2
Анализ состава пуповинной крови новорожденных
Table 2

Analysis of the composition of umbilical cord blood of newborns

Показатели Parameters	1	2	3	P_{2-3}	P_{1-3}
Лейкоциты (абс) Leukocytes (abs)	15516±736	12728±1322	12500±1993	0,92	0,22
Эозинофилы (%) Eosinophils (%)	3,5±0,3	2,4±0,4	5,0±1,0	0,04	0,20
Эозинофилы (абс) Eosinophils (abs)	534,1±51,3	326,6±68,7	579,2±138,5	0,13	0,79
Палочкоядерные (%) Band neutrophils (%)	1,2±0,3	1,3±0,7	0,43±0,2	0,29	0,33
Палочкоядерные (абс) Band neutrophils (abs)	209,0±47,8	185,0±111,0	47,3±23,4	0,25	0,30
Сегментоядерные (%) Segmented neutrophils (%)	49,2±1,1	44,9±2,8	37,0±5,4	0,26	0,00
Сегментоядерные (абс) Segmented neutrophils (abs)	7697±418	5655±592	4480±688	0,22	0,02
Нейтрофилы (%) Neutrophils (%)	50,5±1,1	46,1±2,5	38,1±5,4	0,20	0,00
Нейтрофилы (абс) Neutrophils (abs)	7906±436	5841±610	4527±692	0,18	0,02
Моноциты (%) Monocytes (%)	8,2±0,5	7,6±2,3	8,6±1,8	0,74	0,81
Моноциты (абс) Monocytes (abs)	1306±101	949±276	994±198	0,89	0,35
Лимфоциты (%) Lymphocytes (%)	37,8±1,1	43,6±4,3	48,3±5,8	0,53	0,01
Лимфоциты (абс) Lymphocytes (abs)	5769±322	5586±842	6399±1867	0,69	0,59

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде $M \pm m$

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of $M \pm m$

Таблица 3
 Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови
 Table 3
 Results of immunophenotyping of peripheral blood lymphocytes

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
CD45 ⁺ CD3 ⁺ (%) CD45 ⁺ CD3 ⁺ (%)	79,9±0,7	81,9±2,7	83,4±2,1	0,65	0,10
CD45 ⁺ CD3 ⁺ (абс) CD45 ⁺ CD3 ⁺ (abs)	1900±102	1948±221	2163±335	0,60	0,39
CD3 ⁻ CD19 ⁺ (%) CD3 ⁻ CD19 ⁺ (%)	10,3±0,4	9,1±1,8	7,3±1,1	0,40	0,02
CD3 ⁻ CD19 ⁺ (абс) CD3 ⁻ CD19 ⁺ (abs)	240,0±15,0	264,0±106,0	194,9±53,2	0,56	0,31
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	51,0±1,0	52,4±1,7	42,0±1,7	0,00	0,00
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (абс) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (abs)	1223±71	1278±191	1077±159	0,43	0,47
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	27,2±0,8	25,4±3,3	36,6±2,0	0,01	0,00
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (абс) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (abs)	641,0±37,0	591,8±74,8	966,1±190,4	0,09	0,01
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%) CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)	9,9±0,7	8,9±1,0	9,4±2,3	0,82	0,82
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (абс) CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (abs)	244±22	237±66	222±42	0,84	0,72
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (%) CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (%);	6,9±1,3	6,1±2,8	5,7±0,7	0,88	0,74
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (абс) CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (abs);	160,0±32,9	150,0±75,0	149,0±30,6	0,99	0,90
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,0±0,1	2,3±0,3	1,2±0,1	0,01	0,00
CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (%) CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (%)	2,5±0,2	1,6±0,4	2,5±0,3	0,12	0,93
CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (абс) CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (abs)	63,3±5,7	36,4±6,9	69,0±18,7	0,08	0,76
CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (%) CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (%)	2,7±0,5	3,0±1,1	1,2±0,5	0,12	0,29
CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (абс) CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (abs)	63,6±11,4	98,8±49,2	33,8±12,8	0,16	0,37

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде M±m

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of M±m

Таблица 4

Результаты иммунофенотипирования лимфоцитов пуповинной крови

Table 4

Results of immunophenotyping of umbilical cord blood lymphocytes

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
CD45 ⁺ CD3 ⁺ (%) CD45 ⁺ CD3 ⁺ (%)	62,8±1,3	65,4±3,9	67,3±3,5	0,73	0,32
CD45 ⁺ CD3 ⁺ (абс) CD45 ⁺ CD3 ⁺ (abs)	3518±173	3686±572	4209±11	0,68	0,29
CD3 ⁻ CD19 ⁺ (%) CD3 ⁻ CD19 ⁺ (%)	16,3±0,8	24,3±3,9	17,6±1,1	0,12	0,63
CD3 ⁻ CD19 ⁺ (абс) CD3 ⁻ CD19 ⁺ (abs)	9699±87	1339±328	1201±442	0,81	0,45
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (%)	43,9±1,5	46,0±3,4	48,3±2,5	0,59	0,38
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (абс) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD4 ⁺ (abs)	2457±140	2527±365	3006±776	0,58	0,28
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (%)	18,7±0,7	20,9±2,4	23,0±1,2	0,43	0,07
CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (абс) CD45 ⁺ CD3 ⁺ CD8 ⁺ (abs)	1051±65	1260±302	1448±405	0,72	0,10
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%) CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (%)	20,7±1,1	10,3±1,4	15,1±3,4	0,21	0,14
CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (абс) CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (abs)	1281±115	561±103	988±367	0,29	0,45
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (%) CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (%);	2,1±0,7	2,1±2,1	0,0±0,0	0,33	0,35
CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (абс) CD3 ⁺ CD56 ⁺ CD16 ⁺ (abs);	126,1±47,6	89,3±89,3	0,0±0,0	0,33	0,41
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	2,5±0,1	2,4±0,3	2,1±0,1	0,38	0,22
CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (%) CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (%)	1,5±0,2	0,8±0,2	1,0±0,4	0,67	0,63
CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (абс) CD3 ⁺ γδ-TCR ⁺ (abs)	92,2±23,5	55,8±13,5	42,0±20,4	0,57	0,58
CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (%) CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (%)	7,1±0,8	0,8±0,4	1,0±0,4	0,73	0,07
CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (абс) CD4 ⁺ CD25 ⁺ FOXP3 ⁺ (abs)	392,6±49,7	98,4±67,5	75,3±25,1	0,77	0,12

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде M±m

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of M±m

Таблица 5

Фагоцитарная активность и люминолзависимая хемилюминесценция лейкоцитов венозной крови

Table 5

Phagocytic activity and luminol-dependent chemiluminescence of venous blood leukocytes

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%) Phagocytic activity of neutrophils (%)	69,1±3,1	65,57±19,36	76,6±5,9	0,65	0,38
Фагоцитарная активность нейтрофилов (абс.) Phagocytic activity of neutrophils (abs)	4171±286	4557±2346	3422±398	0,60	0,34
Фагоцитарная активность моноцитов (%) Phagocytic activity of monocytes (%)	60,1±2,9	58,571±19,7	69,0±6,4	0,40	0,27
Фагоцитарная активность моноцитов (абс.) Phagocytic activity of monocytes (abs)	3652±269	4102±2263	3129±464	0,57	0,48
Спонтанная ЛЗХЛ (RLE) Spontaneous luminol-dependent chemiluminescence (RLE)	0,024±0,004	0,028±0,027	0,006±0,001	0,00	0,07
Время пика спонтанной ЛЗХЛ (минут) Peak time of spontaneous LDSL (min)	33,3±2,5	27,4±11,7	19,7±6,9	0,43	0,07
Индукцированная зимозаном ЛЗХЛ (RLE) Zymosan-induced LDSL (RLE)	0,800±0,100	0,641±0,385	0,500±0,100	0,01	0,04
Время пика индуцированной зимозаном ЛЗХЛ (минут) Peak time of zymosan-induced LDSL (min)	22,1±1,1	19,3±2,9	22,7±2,1	0,09	0,84

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде M±m

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of M±m

Таблица 6

Фагоцитарная активность и люминолзависимая хемилюминесценция лейкоцитов пуповинной крови

Table 6

Phagocytic activity and luminol-dependent chemiluminescence of umbilical cord blood leukocytes

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Фагоцитарная активность нейтрофилов (%) Phagocytic activity of neutrophils (%)	54,4±2,3	54,8±10,4	57,7±5,9	0,65	0,66
Фагоцитарная активность нейтрофилов (абс.) Phagocytic activity of neutrophils (abs)	4153±305	3092±606	2425±258	0,60	0,08
Фагоцитарная активность моноцитов (%) Phagocytic activity of monocytes (%)	46,3±2,1	46,2±9,0	55,6±7,5	0,40	0,20
Фагоцитарная активность моноцитов (абс.) Phagocytic activity of monocytes (abs)	3566±291	2628±568	2403±463	0,56	0,22
Спонтанная ЛЗХЛ (RLE) Spontaneous luminol-dependent chemiluminescence (RLE)	0,020±0,004	0,020±0,010	0,010±0,005	0,00	0,66
Время пика спонтанной ЛЗХЛ (минут) Peak time of spontaneous LDSL (min)	24,2±1,9	11,1±6,3	22,3±7,1	0,43	0,77
Индукцированная зимозаном ЛЗХЛ (RLE) Zymosan-induced LDSL (RLE)	0,20±0,04	0,20±0,04	0,21±0,05	0,10	0,94
Время пика индуцированной зимозаном ЛЗХЛ (минут) Peak time of zymosan-induced LDSL (min)	17,30±0,76	17,60±1,20	19,70±1,40	0,09	0,34

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде M±m

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of M±m

Таблица 7

Концентрация иммуноглобулинов и цитокинов в венозной и пуповинной крови

Table 7

The concentration of immunoglobulins and cytokines in venous and umbilical cord blood

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Венозная кровь Venous blood					
IgG (г/л) IgG (g/l)	8,72±0,61	9,87±1,62	8,43±2,88	0,65	0,89
IgA (г/л) IgA (g/l)	1,76±0,18	1,03±0,17	2,35±0,47	0,02	0,21
IgM (г/л) IgM (g/l)	2,22±0,38	1,41±0,23	2,13±0,81	0,38	0,93
IgE (МЕ/мл) IgE (IU/ml)	49,60±12,90	123,73±62,10	91,45±25,11	0,64	0,21
IL-8 (пг/мл) IL-8 (pg/ml)	2,20±0,36	H	3,35±0,82	-	0,18
IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/ml)	H	H	H	-	-
IL-18 (пг/мл) IL-18 (pg/ml)	327,2±27,2	176,7±42,6	H	-	-
TGFβ1 (пг/мл) TGFβ1 (pg/ml)	70,9±33,2	H	H	-	-
TGFβ2 (пг/мл) TGFβ2 (pg/ml)	11,01±2,60	H	H	-	-
Пуповинная кровь Umbilical cord blood					
IgG (г/л) IgG (g/l)	9,21±0,76	5,80±1,28	H	0,65	0,89
IgA (г/л) IgA (g/l)	0,08±0,03	0,02±0,01	1,30±0,97	0,02	0,21
IgM (г/л) IgM (g/l)	0,67±0,32	0,07±0,01	1,05±0,36	0,38	0,93
IgE (МЕ/мл) IgE (IU/ml)	3,14±0,37	3,88±0,87	17,88±14,28	0,64	0,21
IL-8 (пг/мл) IL-8 (pg/ml)	16,29±3,82	H	7,27±2,18	-	0,18
IL-10 (пг/мл) IL-10 (pg/ml)	H	H	H	-	-
IL-18 (пг/мл) IL-18 (pg/ml)	167,10±13,70	101,99±19,70	H	-	-
TGFβ1 (пг/мл) TGFβ1 (pg/ml)	118,8±29,1	H	H	-	-
TGFβ2 (пг/мл) TGFβ2 (pg/ml)	59,9±20,8	H	H	-	-

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде M±m; H – недостаточно данных для статистической обработки

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of M±m; H – insufficient data for statistical processing

Таблица 8
 Концентрации гормонов в венозной и пуповинной крови
 Table 8
 Hormone concentrations in venous and umbilical cord blood

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
Венозная кровь Venous blood					
Инсулин (мМЕ/мл) Insulin (mIE/ml)	Н	Н	20,01±10,22	-	-
Соматотропный гормон (мМЕ/мл) Somatotrophic hormone (mIE/ml)	Н	Н	Н	-	-
Лептин (нг/мл) Leptin (ng/ml)	7,29±1,13	11,20±3,24	8,23±1,84	0,46	0,76
Инсулин-подобный фактор роста (нг/мл) Insulin-like growth factor (ng/ml)	102,10±6,31	77,17±10,00	115,20±18,11	0,09	0,48
Кортизол (нмоль/л) Cortisol (nmol/l)	838,90±41,40	Н	701,58±53,13	-	0,13
Эстрадиол (нмоль/л) Estradiol (nmol/l)	0,33±0,02	Н	2,75±2,23	-	0,02
Дегидроэпи-андростерон-сульфат (мкг/мл) Dehydroepi-androsterone sulfate (µg/ml)	3,15±0,16	Н	3,40±0,43	-	0,51
Прогестерон (нмоль/л) Progesterone (nmol/l)	184,30±67,02	Н	5,38±1,10	-	0,20
Тестостерон (нмоль/л) Testosterone (nmol/l)	1,51±0,10	1,56±0,17	1,25±0,38	0,48	0,41
Пуповинная кровь Umbilical cord blood					
Инсулин (мМЕ/мл) Insulin (mIE/ml)	10,65±0,93	Н	28,42±15,74	-	-
Соматотропный гормон (мМЕ/мл) Somatotrophic hormone (mIE/ml)	50,87±2,10	Н	48,09±6,38	-	-
Лептин (нг/мл) Leptin (ng/ml)	12,19±1,49	9,12±1,58	23,05±8,32	0,46	0,76
Инсулин-подобный фактор роста (нг/мл) Insulin-like growth factor (ng/ml)	45,56±2,82	31,70±5,61	58,25±11,68	0,09	0,48
Кортизол (нмоль/л) Cortisol (nmol/l)	664,80±60,25	Н	266,97±98,55	-	0,13
Эстрадиол (нмоль/л) Estradiol (nmol/l)	23,28±1,49	Н	24,18±2,85	-	0,02
Дегидроэпи-андростерон-сульфат (мкг/мл) Dehydroepi-androsterone sulfate (µg/ml)	4,01±0,30	Н	4,79±0,33	-	0,51
Прогестерон (нмоль/л) Progesterone (nmol/l)	1639,00±37,20	Н	1538,60±99,73	-	0,20
Тестостерон (нмоль/л) Testosterone (nmol/l)	16,24±1,18	15,19±3,78	17,40±3,93	0,48	0,41

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде $M \pm m$; Н – недостаточно данных для статистической обработки

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of $M \pm m$; Н – insufficient data for statistical processing

Дополнительно в исследовании проведено изучение некоторых гуморальных факторов иммунной системы в составе молозива матерей (Табл. 9). Установлено, что у женщин с гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа концентрация IgM была повышена в сравнении с не болевшими диабетом женщинами, а уровень IgE в сравнении со здоровыми был снижен. Также в молозиве женщин с гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа отмечено двукратное увеличение концентрации IL-8, однако в связи с высокой вариабельностью показателя достоверных отличий не было выявлено.

Таблица 9

Концентрация иммуноглобулинов, гормонов и цитокинов в молоке

Table 9

The concentration of immunoglobulins, hormones and cytokines in milk

Показатели Parameters	1	2	3	P ₂₋₃	P ₁₋₃
IgG (г/л) IgG (g/l)	14,70±4,76	8,02±6,27	10,70±2,15	0,60	0,64
IgA (г/л) IgA (g/l)	4,13±0,51	2,98±1,77	4,10±0,81	0,53	0,99
IgM (г/л) IgM (g/l)	0,02±0,00	0,00±0,00	0,05±0,00	0,00	0,02
IgE (МЕ/мл) IgE (IU/ml)	2,28±0,24	3,24±0,64	1,02±0,20	0,00	0,04
Инсулин (мМЕ/мл) Insulin (mIE/ml)	17,50±2,94	Н	14,82±1,71	-	0,60
Соматотропный гормон (мМЕ/мл) Somatotrophic hormone (mIE/ml)	1,13±0,77	Н	0,22±0,01	-	0,66
Лептин (нг/мл) Leptin (ng/ml)	0,75±0,06	0,75±0,19	0,80±0,10	0,83	0,75
IL-8 (пг/мл) IL-8 (pg/ml)	274,0±34,1	Н	412,0±43,0	-	0,09
TGFβ1 (пг/мл) TGFβ1 (pg/ml)	56,10±7,51	Н	60,25±14,25	-	0,83
TGFβ2 (пг/мл) TGFβ2 (pg/ml)	1223±91	Н	1590±25	-	0,08
Секреторный IgA (мкг/мл) Secretory IgA (μg/ml)	3115±239	Н	3153±1106	-	0,96

Примечание: 1 – женщины, перенесшие естественные роды; 2 – женщины после кесарева сечения; 3 – женщины, перенесшие естественные роды, страдающие гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа; данные представлены в виде $M \pm m$; Н – недостаточно данных для статистической обработки

Note: 1 – women who have undergone natural childbirth; 2 – women after cesarean section; 3 – women who have undergone natural childbirth, suffering from gestational diabetes and/or type 2 diabetes; the data is presented in the form of $M \pm m$; Н – insufficient data for statistical processing

Проведение корреляционного анализа показало, что имеются значимые взаимосвязи между уровнем инсулина в крови, а также количеством CD19⁺-клеток ($r=0,93$), абсолютным числом CD8⁺ ($r=0,89$), фагоцитарной активностью нейтрофилов ($r=-0,79$) и моноцитов ($r=-0,78$), а также временем развития максимального уровня спонтанной ЛЗХЛ ($r=-0,77$).

Заключение

Таким образом, впервые установлено, что изменение популяционного состава, фагоцитарной активности клеток, гуморальных и нейроэндокринных факторов периферической и пуповинной крови у женщин с гестационным диабетом и/или диабетом 2 типа сопряжено с изменениями, наблюдаемыми у новорожденных от этих пациентов.

Количественные изменения клеток крови при диабете ассоциированы с модификацией гормонального и цитокинового статуса.

Благодарности

Работа выполнена в рамках госзадания ИЭГМ УрО РАН (№ гос. регистрации 124020500027-7).

ЛИТЕРАТУРА

- Di Mario U., Dotta F., Gargiulo P., Sutherland J., Andreani D., Guy K., Pachi A., Fallucca F. Immunology in diabetic pregnancy: activated T cells in diabetic mothers and neonates, *Diabetologia*. 1987; 30(2):66-71. doi:10.1007/bf00274573.
- Lapolla A., Dalfrà M.G., Sanzari M., Fedele D., Betterle C., Masin M., Zanchetta R., Faggian D., Masotti M., Nucera V., Plebani M. Lymphocyte subsets and cytokines in women with gestational diabetes

mellitus and their newborn. Cytokine. 2005; 31(4):280-7. doi:10.1016/j.cyto.2005.05.004

3. Lapolla A., Sanzari M., Marini S., Floriani F., Piva I., Erle G., Fedele D A study on lymphocyte subpopulations in diabetic pregnant women and their newborn. Ann Ist Super Sanita. 1997; 33(3):429-32.

4. Roll U., Scheeser J., Standl E., Ziegler A.G. Alterations of lymphocyte subsets in children of diabetic mothers. Diabetologia. 1994. 37(11):1132-41. doi:10.1007/bf00418377.

5. Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyrko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. Genes Immun. 2011; 12(4):239-50.

6. Lapolla A., Sanzari M.C., Zancanaro F., Masin M., Guerriero A., Piva I., Toniato R., Erle G., Plebani M., Fedele D. A study on lymphocyte subpopulation in diabetic mothers at delivery and in their newborn. Diabetes Nutr Metab. 1999; 12(6):394-9.

7. Atègbo J.M., Grissa O., Yessoufou A., Hichami A., Dramane K.L., Moutairou K., Miled A., Grissa A., Jerbi M., Tabka Z., Khan N.A. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(10):4137-43. doi:10.1210/jc.2006-0980.

8. Holm B.C., Svensson J., Akesson C., Arvastsson J., Ljungberg J., Lynch K., Ivarsson S., A., Lernmark A., Cilio C.M. 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. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03243.x.

Автор

Бахметьев Борис Аркадьевич

«Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук» – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук» (ИЭГМ УрО РАН)

К. м. н., доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунорегуляции

Пермь, Российская Федерация

bachmetyev@mail.ru

B.A. Bachmetyev

INNATE AND ACQUIRED IMMUNITY IN WOMEN WITH GESTATIONAL AND/OR TYPE 2 DIABETES AND THEIR NEWBORN CHILDREN

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences,
Perm, Russian Federation

Abstract. *The aim of the study* was to study laboratory parameters reflecting the state of innate and acquired immunity in postpartum women with gestational and/or type 2 diabetes and their newborn children.

Material and methods. The population composition of peripheral and umbilical cord blood and colostrum cells was analyzed, the phagocytic activity of neutrophils and monocytes, spontaneous and zymosan-induced luminol-dependent chemiluminescence were evaluated; the concentration of hormones (insulin, leptin, insulin-like growth factor-1, somatotrophic hormone, cortisol, estradiol, progesterone, testosterone, dehydroepiandrosterone), immunoglobulins and cytokines (IL-1 β , IL-8, IFN- α , IFN- γ , IL-17, IL-18, TNF- α , IL-4, IL-10, TGF β 1, TGF β 2, G-CSF and GM-CSF). **Results.** Analysis of the composition of peripheral blood showed that, compared with women who gave birth naturally or underwent cesarean section, women in labor with diabetes had a reduced number of neutrophils. In any variant of the reaction of luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes in women with gestational diabetes, less cell activity was demonstrated than in women in labor in the control groups. The phenotypic composition of blood lymphocytes in gestational diabetes differed significantly from the control values: the relative number of CD19⁺ and CD4⁺ cells was reduced and the number of CD8⁺ cells was increased, which was accompanied by a twofold decrease in the CD4⁺/CD8⁺ ratio. In addition, significant correlations were found between the level of

insulin in the blood and the number of CD19⁺ ($r=0.93$), the absolute number of CD8⁺ ($r=0.89$), phagocytic activity of neutrophils ($r=-0.79$) and monocytes ($r=-0.78$) and the time of development of the maximum spontaneous luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes ($r=-0.77$). Along with a decrease in the number of neutrophils and the functional activity of cells in the luminol-dependent chemiluminescence of leukocytes, the number of lymphocytes in newborns with gestational diabetes increased. In gestational diabetes, a subpopulation of NKT cells could not be detected in such newborns. **Conclusion.** The results of this study indicate the danger of developing not only metabolic, but also immune disorders in a breastfed newborn with gestational diabetes.

Keywords: gestational diabetes, newborns, nursing mothers, breast milk, immunophenotyping, cytokines, hormones

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Boris A. Bachmetyev

bachmetyev@mail.ru

Received: 01.09.2024

For citation: Bachmetyev B.A. Innate and acquired immunity in women with gestational and/or type 2 diabetes and their newborn children. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2024, Vol. 21, no. 4, pp. 409–421. DOI: 10.22138/2500-0918-2024-21-4-409-421 (In Russ)

REFERENCES

1. Di Mario U., Dotta F., Gargiulo P., Sutherland J., Andreani D., Guy K., Pachi A., Fallucca F. Immunology in diabetic pregnancy: activated T cells in diabetic mothers and neonates, *Diabetologia*. 1987; 30(2):66-71. doi:10.1007/bf00274573.
2. Lapolla A., Dalfrà M.G., Sanzari M., Fedele D., Betterle C., Masin M., Zanchetta R., Faggian D., Masotti M., Nucera V., Plebani M. Lymphocyte subsets and cytokines in women with gestational diabetes mellitus and their newborn. *Cytokine*. 2005; 31(4):280-7. doi:10.1016/j.cyto.2005.05.004
3. Lapolla A., Sanzari M., Marini S., Floriani F., Piva I., Erle G., Fedele D. A study on lymphocyte subpopulations in diabetic pregnant women and their newborn. *Ann Ist Super Sanita*. 1997; 33(3):429-32.
4. Roll U., Scheeser J., Standl E., Ziegler A.G. Alterations of lymphocyte subsets in children of diabetic mothers. *Diabetologia*. 1994. 37(11):1132-41. doi:10.1007/bf00418377.
5. Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Shin H., Gyurko R. State of the union between metabolism and the immune system in type 2 diabetes. *Genes Immun*. 2011; 12(4):239-50.
6. Lapolla A., Sanzari M.C., Zancanaro F., Masin M., Guerriero A., Piva I., Toniato R., Erle G., Plebani M., Fedele D. A study on lymphocyte subpopulation in diabetic mothers at delivery and in their newborn. *Diabetes Nutr Metab*. 1999; 12(6):394-9.
7. Atègbo J.M., Grissa O., Yessoufou A., Hichami A., Dramane K.L., Moutairou K., Miled A., Grissa A., Jerbi M., Tabka Z., Khan N.A. Modulation of adipokines and cytokines in gestational diabetes and macrosomia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(10):4137-43. doi:10.1210/jc.2006-0980.
8. Holm B.C., Svensson J., Akesson C., Arvastsson J., Ljungberg J., Lynch K., Ivarsson S., A., Lernmark A., Cilio C.M. 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. doi:10.1111/j.1365-2249.2006.03243.x.

Auhtor

Boris A. Bachmetyev

Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms Ural Branch Russian Academy of Sciences (IEGM UB RAS)

PhD, associate professor, leading researcher (Laboratory of Immunoregulation)

Perm, Russian Federation

bachmetyev@mail.ru