

УДК 618.3-06

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЛАЦЕНТЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРИ ПРЕЭКЛАМПСИИ И ГЕСТАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© 2023 г. К. А. Артемьева^{1,*}, Ю. В. Степанова², И. И. Степанова¹, М. В. Шамаракова³,
Н. Б. Тихонова¹, Н. В. Низяева¹, С. Г. Цахилова², член-корреспондент РАН Л. М. Михалева¹

Поступило 11.07.2023 г.

После доработки 05.09.2023 г.

Принято к публикации 08.09.2023 г.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) и преэклампсия (ПЭ) являются частыми осложнениями беременности со сходными факторами риска. Хотя ГСД связан с ПЭ, точный механизм, лежащий в основе ассоциации этих заболеваний, неясен.

Цель работы: исследовать морфофункциональные и молекулярные изменения в плаценте и периферической крови при ПЭ и ГСД. В исследовании мы оценили местные и системные изменения продукции ряда плацентарных белков, маркеров воспаления и метаболических нарушений. Отметим изменение экспрессии ворсинами плацентарного лактогена, трофобластического $\beta 1$ -гликопротеина, плацентарного альфа-1-микроглобулина и протеиназы 3 в группах осложненных беременностей. В настоящем исследовании показано сходство патогенетических механизмов, лежащих в основе ПЭ и ГСД.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, плацентарные белки, воспаление

DOI: 10.31857/S2686738923600553, **EDN:** GPFMGI

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) и преэклампсия (ПЭ) являются частыми осложнениями беременности со сходными факторами риска (ожирение, возраст более 35 лет, многоплодная беременность и др.) [1]. ГСД считают нарушением толерантности к глюкозе, впервые выявленное во время беременности. Он ассоциируется с акушерскими и неонатальными осложнениями и признается фактором риска развития кардиоме-

таболических заболеваний у матери и потомства в будущем. Исследования показали также, что заболеваемость ПЭ значительно увеличивается при ГСД [2].

ПЭ характеризуется появлением *de novo* гипертензии (систолическое или диастолическое артериальное давление ≥ 140 или ≥ 90 мм рт.ст. соответственно), диагностированной после 20 нед беременности с протеинурией, и/или с дисфункцией, по крайней мере, одного органа (почки, печень, нервная система и т.д.) и является основной причиной материнской и фетальной заболеваемости и смертности [3]. ГСД, осложненный ПЭ, еще больше увеличивает перинатальные нежелательные явления, будущий риск развития у матери артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета [3–5].

Как при ГСД, так и при ПЭ патофизиологические процессы включают окислительный стресс, усиление воспалительного ответа и эндотелиальную дисфункцию, что приводит к неадекватной перфузии и гипоксии плаценты [6].

Хотя ГСД связан с ПЭ, точный механизм, лежащий в основе ассоциации этих заболеваний, неясен. Патофизиологический процесс ПЭ включает в себя раннюю недостаточную инвазию трофобла-

¹Научно-исследовательский институт морфологии человека имени академика А.П. Авцына Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского”, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО “Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова” Минздрава РФ, Москва, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы “Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы” ГБУЗ “ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ”, Москва, Россия

*e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru

ста, приводящую к неполному ремоделированию спиральных артерий, что вызывает плацентарную ишемию и окислительный стресс. Гипергликемия может вызывать воспаление и аутофагию клеток трофобласта, ингибировать его миграцию и инвазию.

Нейтрофилы при ГСД и ПЭ чрезмерно активируются и высвобождают избыточное количество нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), включающих нити ДНК и сериновые протеазы (катепсин G, нейтрофильная эластаза (НЭ) и протеиназа 3 (Пр 3)) в местах воспаления. Недавние исследования показали, что эти протеазы способны активировать провоспалительные цитокины, включая интерлейкин (ИЛ)-1 бета и TNF-альфа. Чрезмерное образование NET препятствует кровообращению в ворсинчатом пространстве, что приводит к плацентарной ишемии [1, 7].

Местные плацентарные регуляторные факторы особенно важны для диалога между фетальным и материнским компартментом непосредственно на фетоплацентарной границе, а также для контроля роста, дифференцировки и функций самой плаценты. Кроме того, плацентарные гормоны могут также влиять на отдаленные мишени в материнском организме, выполняя такие функции, как адаптация материнского кровообращения к беременности, обеспечение гемотрофии плода или развитие и функция молочной железы [8]. Плацентарный лактоген (ПЛ) представляет собой пептидный гормон, секретируемый на протяжении всей беременности. Он играет важную роль в регуляции секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы. Нарушение регуляции секреции ПЛ может способствовать плацентарной дисфункции и диабетической ретинопатии, а также задержке роста плода или макросомии и повлиять на метаболический статус во взрослом возрасте [8].

Трофобластический β 1-гликопротеин (ТБГ) является одним из наиболее информативных маркеров формирования и функционирования фетоплацентарной системы. Продemonстрировано, что ТБГ вносит свой вклад в формирование иммунной толерантности в период беременности, повышая уровень Treg, и стимулируя продукцию ИЛ-10 этой субпопуляцией Т-лимфоцитов, одновременно угнетая продукцию ИЛ-17А субпопуляцией Th17 [9].

Плацентарный альфа-1-микроглобулин (ПАМГ, белок, связывающий инсулиноподобный фактор роста –1, IGFBP 1) влияет на метаболизм и рост клеток. ПАМГ играет важную локальную роль во время беременности вследствие участия в имплантации и росте плода. Повышенные концентрации ПАМГ были обнаружены при ПЭ, причем как децидуа, так и печень, вероятно, участвовали в его продукции [10].

Адипокины (гормоны жировой ткани) отвечают за регуляцию некоторых физиологических функций. Один из важных адипокинов является адипонектин. Секретция адипонектина стимулируется инсулином. Адипонектин участвует в регуляции уровня глюкозы и расщепления жирных кислот. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза.

Адипонектин оказывает непосредственное влияние на функцию плаценты, модулируя транспорт питательных веществ плоду сложным взаимодействием между передачей сигналов инсулина, реакцией на них и профилем цитокинов. [11]. Отсутствие совершенных маркеров для прогнозирования возникновения ПЭ у женщин с ГСД диктует необходимость углубленно изучать патофизиологию ГСД и ПЭ. В настоящее время ни одно исследование достоверно не выявляет плацентарную дисфункцию на поздних сроках беременности.

Цель работы: исследовать морфофункциональные и молекулярные изменения в плаценте и периферической крови при ПЭ и ГСД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие беременные, страдающие ГСД ($n = 35$), ПЭ ($n = 35$), ПЭ в сочетании с ГСД ($n = 30$) и женщины с неосложненной физиологической беременностью (ФБ) ($n = 30$) соответствующих сроков гестации.

Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу ПЭ:

1. Одноплодная беременность;
2. Возраст беременной от 18 до 40 лет;
3. Наличие критериев ПЭ (артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 140/90$ мм рт. ст.), протеинурия (≥ 0.3 г/л в суточной моче), отеки, проявления полиорганной недостаточности);
4. Родоразрешение путем операции кесарева сечения.

Критерии включения в группу ФБ:

1. Физиологическая беременность, наступившая в естественном цикле;
2. Оперативное родоразрешение по акушерским показаниям;
3. Содержание белка в моче < 100 мкг/мл;
4. Отсутствие признаков артериальной гипертензии;
5. Концентрация глюкозы венозной плазмы < 5.1 ммоль/л натощак

Критериями включения в группу ГСД послужили: выявление глюкозы венозной плазмы натощак ≥ 5.1 , но < 7.0 ммоль/л на любом сроке беременно-

Таблица 1. Уровень плацентарных белков, протеиназы 3 и адипонектина в плазме крови

	ПАМГ нг/мл	ТБГ мкг/мл	ПЛ, мг/л	Протеиназа 3 нг/мл	Адипонектин мкг/мл
Физиологическая беременность I	29.35 (24.65;34.4)	246.3 (136.93;630.68)	0.9 (0.15;1.3)	21.45 (15.08;51)	10.99 (6.52;16.03)
ГСД 2	40.4 (19.5;52.8)	252.4 (85.3; 415.4)	1.09 (0.93;2.4)	10.6 (5.57;21.8)	5.7 (5.23;7.39)
ПЭ 3	58.9* (53.7;127.7)	266.5 (226.45; 431.3)	1.6 (0.8;2)	12.9 (6.1;36.8)	6.11 (4.75;7.42)
ГСД+ПЭ 4	53.6 (36.6;84.08)	216.1 (171.05;317.25)	1.79 (0.8;2.28)	7.85 (4.43;18.8)	6.24 (4.02;7.15)
Значимость различий	p1–2 = 0.469	p1–2 = 0.419	p1–2 = 0.056	p1–2 = 0.011	p1–2 = 0.019
	p1–3 < 0.001	p1–3 = 0.982	p1–3 = 0.046	p1–3 = 0.02	p1–3 = 0.027
	p1–4 = 0.002	p1–4 = 0.693	p1–4 = 0.026	p1–4 = 0.015	p1–4 = 0.007
	p2–4 = 0.032	p2–4 = 0.842	p2–4 = 0.602	p2–4 = 0.602	p2–4 = 0.552
	p3–4 = 0.177	p3–4 = 0.190	p3–4 = 0.819	p3–4 = 0.360	p3–4 = 0.643

Таблица 2. Интенсивность ИГХ-окрашивания плаценты, ЕОП

	ПАМГ	ТБГ	ПЛ	Протеиназа 3
Физиологическая беременность I	60.46 (53.95;63.8)	56.82 (31.49;85.00)	35.05 (31.89;40.32)	31.88 (28.66;38.02)
ГСД 2	46.84 (38.17;63.07)	47.99 (42.96;70.79)	82.46 (60.50;93.76)	60.94 (50.75;73.80)
ПЭ 3	75.49 (66.28;85.61)	71.76 (62.39;78.89)	70.10 (64.63;76.22)	61.67 (58.0;70.43)
ГСД+ПЭ 4	40.88 (32.52;58.06)	84.11 (80.91;93.04)	70.20 (65.53;77.31)	64.42 (49.95; 73.11)
Значимость различий	p1–2 = 0.014	p1–2 = 0.894	p1–2 < 0.001	p1–2 < 0.001
	p1–3 < 0.001	p1–3 = 0.374	p1–3 < 0.001	p1–3 < 0.001
	p1–4 = 0.017	p1–4 = 0.017	p1–4 < 0.001	p1–4 = 0.009
	p2–4 = 0.519	p2–4 < 0.001	p2–4 = 0.081	p2–4 = 0.894
	p3–4 = 0.009	p3–4 = 0.004	p3–4 = 0.963	p3–4 = 0.736

сти, в т. ч. после проведенного перорального глюкозотолерантного теста через 1 ч ≥ 10.0 ммоль/л, через 2 ч ≥ 8.5 , но < 11.1 ммоль/л. [12].

В группу ПЭ+ГСД вошли беременные, сочетающие признаки групп ПЭ и ГСД.

Гистологическое исследование

Фрагменты ткани плаценты пациенток были взяты из краевой, парацентральной и центральной зон плацентарного диска. Полученные кусочки размерами $1.5 \times 1.5 \times 1$ см фиксировали в

10%-ном растворе формалина, pH = 7.4 (Biovit-gum, Россия) в течение 24 ч, затем заливали в парафин. Далее из них изготавливали срезы толщиной 4 мкм. Исследовали не менее 10 фрагментов.

Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование выполняли на парафиновых срезах плаценты. В качестве первичных антител (АТ) были использованы мышиные моноклональные АТ к ПАМГ, ТБГ, ПЛ, Пр 3, полученные в лаборатории патологии репродукции ФГБНУ НИИМЧ им. акад. А.П. Авцына РНЦХ им. Б.В. Петровского, как описано Н.А. Старосветской и соавт. [13]. Приме-

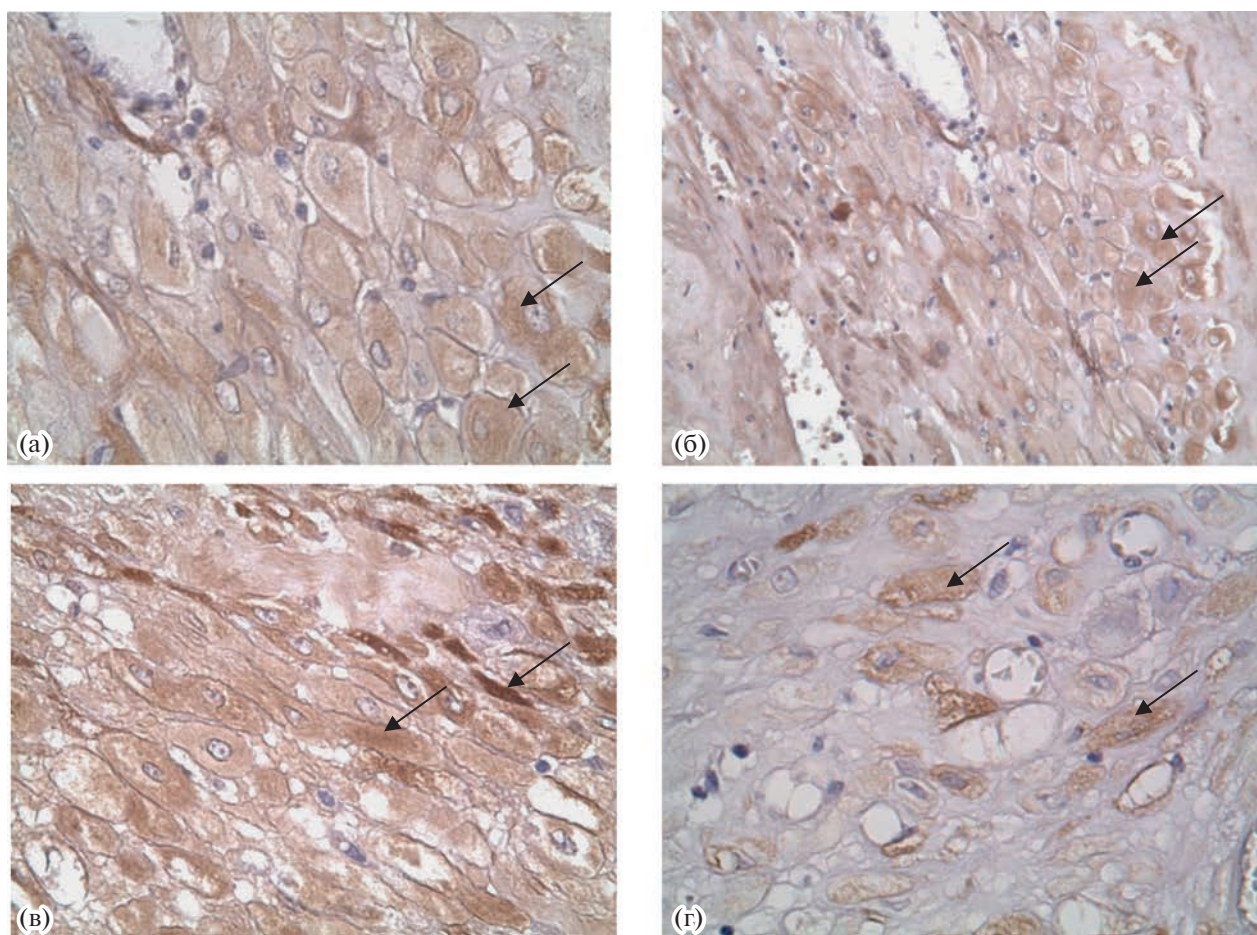


Рис. 1. Иммуногистохимическое окрашивание плаценты антителами к ПАМГ (положительное окрашивание децидуальных клеток отмечено стрелками). Ув. 400. (а) физиологическая беременность, (б) беременность, осложненная ГСД, (в) беременность, осложненная ПЭ, (г) беременность, осложненная ПЭ и ГСД.

няли универсальную двухкомпонентную систему детекции PrimeVision (ООО “ПраймБиоМед”, Россия). По окончании инкубации срезы докрашивали гематоксилином Майера. Для отрицательного контроля протокол ИГХ-исследования проводили без использования первичных АТ. Интенсивность ИГХ окрашивания оценивали в единицах оптической плотности (ЕОП) с применением светового микроскопа Leica DM 2500 с цифровой фотокамерой при помощи графического планшета и программы ImageScoreM (Leica Microsystems GmbH, Германия) при увеличении $\times 400$ с анализом 20 полей зрения в каждом препарате, вычитая оптическую плотность фона пустого стекла и отрицательного контроля.

Иммуноферментный анализ (ИФА)

ИФА для ПЛ, ТБГ человека и ПАМГ, человека проводили в соответствии с инструкциями производителя (ООО “Диатех-ЭМ”). Концентрацию

адипонектина и Пр 3 выявляли методом количественного ИФА по принципу “сэндвич” на 96-луночных полистирольных пластинах (Maxibinding, SPL Life Sciences Co. Ltd., Сеул, Корея) на основе мышинных моноклональных антител (МАТ) (клон PN17/PN17 (адипонектин) и клоны PR49/PR45 (Пр 3), полученных в лаборатории патологии репродукции ФГБНУ НИИМЧ РНЦХ, Москва, Россия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программы Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Inc.). Нормальность распределения анализируемых параметров в выборках оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для оценки различий в группах применялся метод парных сравнений Манна—Уитни. Результаты представляли в виде медианы (Me) и квартилей Q1 и Q3. Различия считали значимыми при $p < 0.05$, при $p < 0.1$ отмечали тенденцию к развитию изменений.

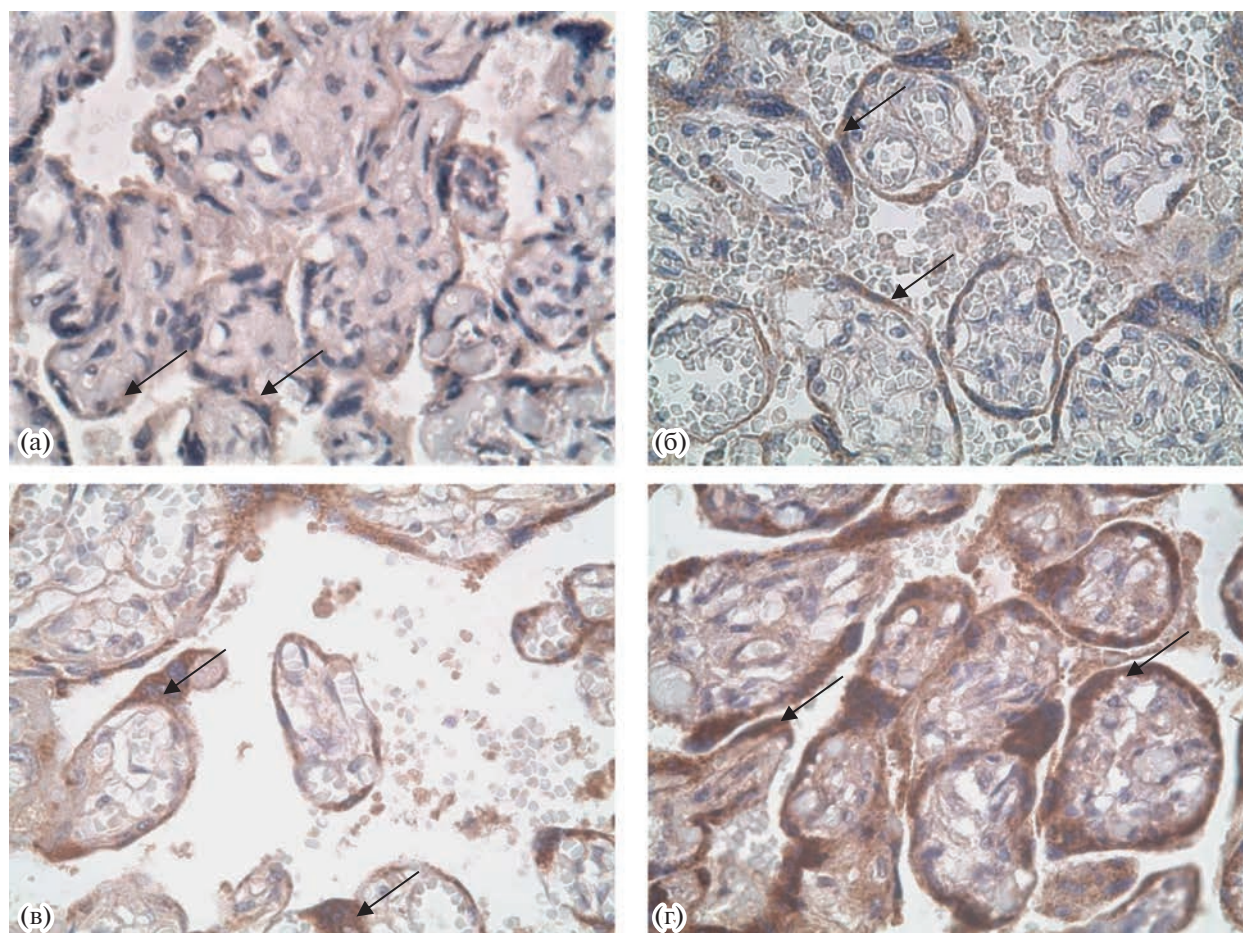


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание плаценты антителами к ТБГ (положительное окрашивание синцитиотрофобласта ворсин плаценты отмечено стрелками). Ув. 400. (а) физиологическая беременность, (б) беременность, осложненная ГСД, (в) беременность, осложненная ПЭ, (г) беременность, осложненная ПЭ и ГСД.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты ИФА (табл. 1) показали увеличение концентрации ПАМГ и ПЛ в плазме крови женщин всех исследуемых групп в сравнении с группой ФБ. Показатели ТБГ значимо не различались во всех группах. Уровень адипонектина был наименьшим в группе ФБ и не различался между группами исследования. Содержание Пр3 в группе ФБ было наибольшим в противовес локальному обнаружению Пр3 в ворсинах.

В результате ИГХ-исследования (табл. 2, рис. 1–4) выявили усиление окрашивания ворсин АТ к ПЛ в группах беременностей, осложненных как отдельно ГД и ПЭ, так и их сочетанием. Отмечалось снижение окрашивания ворсин АТ к ПАМГ в группах с ГСД и ПЭ+ГСД относительно группы с ФБ (рис. 1). Наиболее интенсивное окрашивание АТ к ТБГ было отмечено в группах ПЭ и ПЭ+ГСД (рис. 2). Отмечали неравномерность окрашивания ворсин АТ к ПЛ, а также слущивание клеток трофобласта в межворсинчатое пространство (рис. 3). АТ к Пр3 интенсивно

окрасили ворсины плацент всех исследуемых групп в сравнении с ФБ (рис. 4).

Следует отметить, что трудности, связанные с диагностикой ПЭ у женщин с протеинурией, присутствующей до беременности, являются серьезными препятствиями для исследований в группе ПЭ и сахарного диабета (СД) [2]. Результаты исследований оценки экспрессии ПАМГ в децидуальных клетках при ПЭ противоречивы. Экспрессия ПАМГ была повышена в плаценте при ПЭ, а сверхэкспрессия ингибировала пролиферацию, инвазию, миграцию культуры клеток HTR-8/SVneo [14]. В то же время выявлено, что ПАМГ децидуальной пластинки стимулирует миграцию клеток вневорсинчатого трофобласта (ВВТ) путем связывания с интегрином $\alpha 5 \beta 1$, независимо от IGF в системе мать–плод [8]. Материнская гиперинсулинемия может вызвать подавление секреции ПАМГ из децидуальных клеток, что приводит к снижению миграции ВВТ и плацентарной дисфункции. В нашем исследовании локальная экспрессия ПАМГ у женщин с

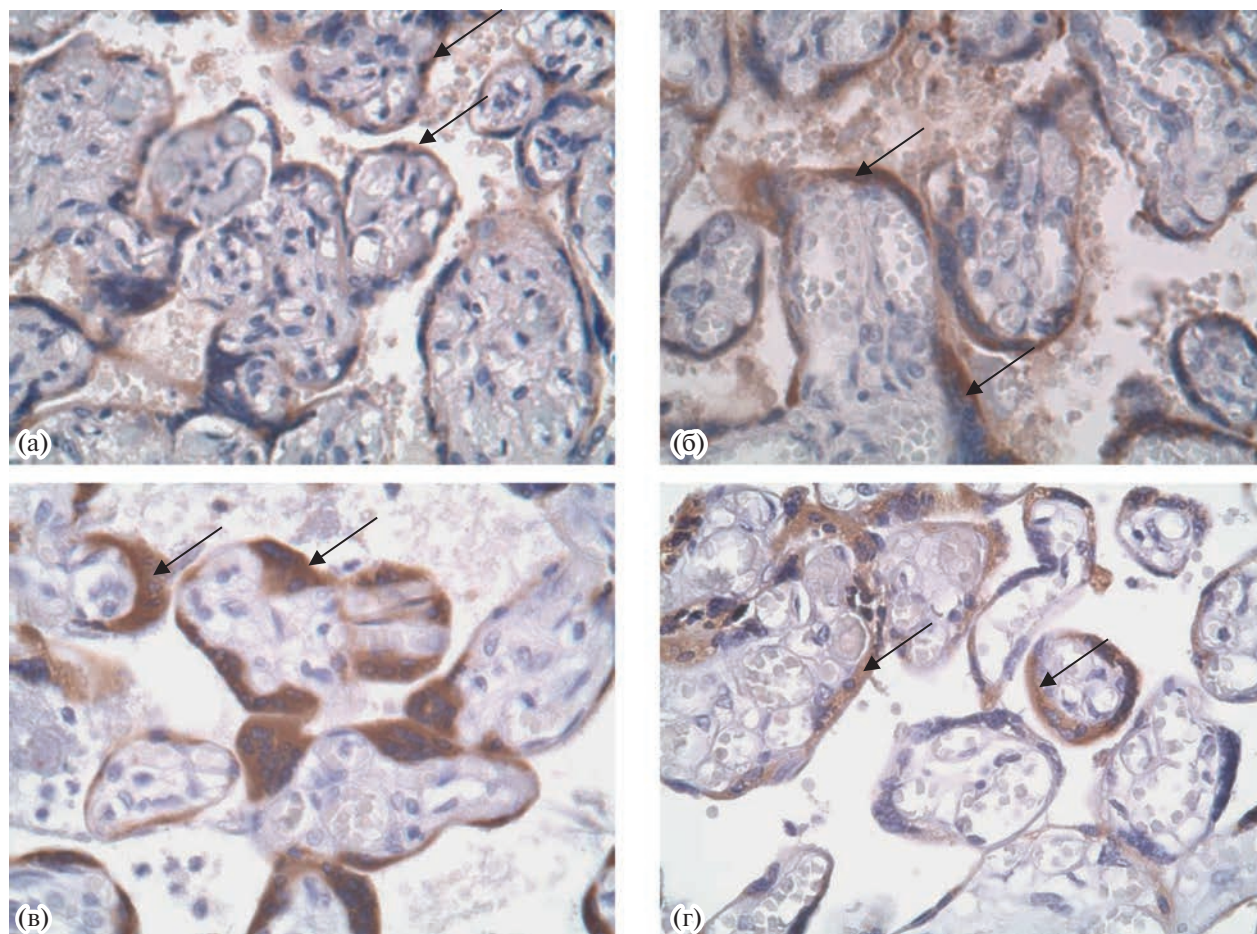


Рис. 3. Иммуногистохимическое окрашивание плаценты антителами к плацентарному лактогену (положительное окрашивание синцитиотрофобласта ворсин плаценты отмечено стрелками). Ув. 400. (а) физиологическая беременность, (б) беременность, осложненная ГСД, (в) беременность, осложненная ПЭ, (г) беременность, осложненная ПЭ и ГСД.

ГСД и ПЭ+ГСД в плаценте была снижена, но концентрация его увеличена в плазме крови у женщин всех групп с осложненной беременностью, что является подтверждением гипотезы о роли ПАМГ в стимуляции миграции ВВТ, а снижение экспрессии ПАМГ наблюдается при аномальной инвазии трофобласта при ПЭ [14].

ТБГ модулирует адгезию и миграцию ВВТ путем связывания с интегрином $\alpha 5 \beta 1$ [9]. Наиболее интенсивное окрашивание АТ к ТБГ было обнаружено в группах ПЭ и ПЭ+ГСД. Очевидно, его локальное повышение в плаценте является компенсаторным при развитии ПЭ. Кроме того, ТБГ посредством активации TGF- $\beta 1$ способствует установлению иммунологической толерантности.

ПЛ играет доминирующую роль в стимулировании пролиферации β -клеток и выработке инсулина во время беременности и может регулироваться адипонектином [15]. Следует учитывать, что при протеолитическом расщеплении ПЛ об-

разуется вазоингибин. Плацентарный вазоингибин может выполнять функции контроля роста кровеносных сосудов в плаценте, но также способствовать и ее патологии при ПЭ [16]. Наши результаты показали увеличение концентрации ПЛ в плазме крови и усиление окрашивания ворсин плаценты у женщин всех исследуемых групп осложненной беременности в сравнении с группой ФБ, что подтверждает его важную патогенетическую роль в развитии как ПЭ, так и ГСД.

Адипонектин регулирует пролиферацию, дифференцировку и инвазию трофобласта, а также ангиогенез в децидуальной оболочке, посредством секреции ИЛ-1 β , ИЛ-6, TNF- α и PGE2 [17, 18]. Уровень адипонектина в сыворотке крови матери снижается от первого триместра к третьему во время неосложненной беременности. Отмечено, что адипонектин защищает организм от гипертонии, подавляя действие ангиотензина II в РААС, эндотелиальной дисфункции, воспаления и протеинурии [18]. Кроме того, снижение экс-

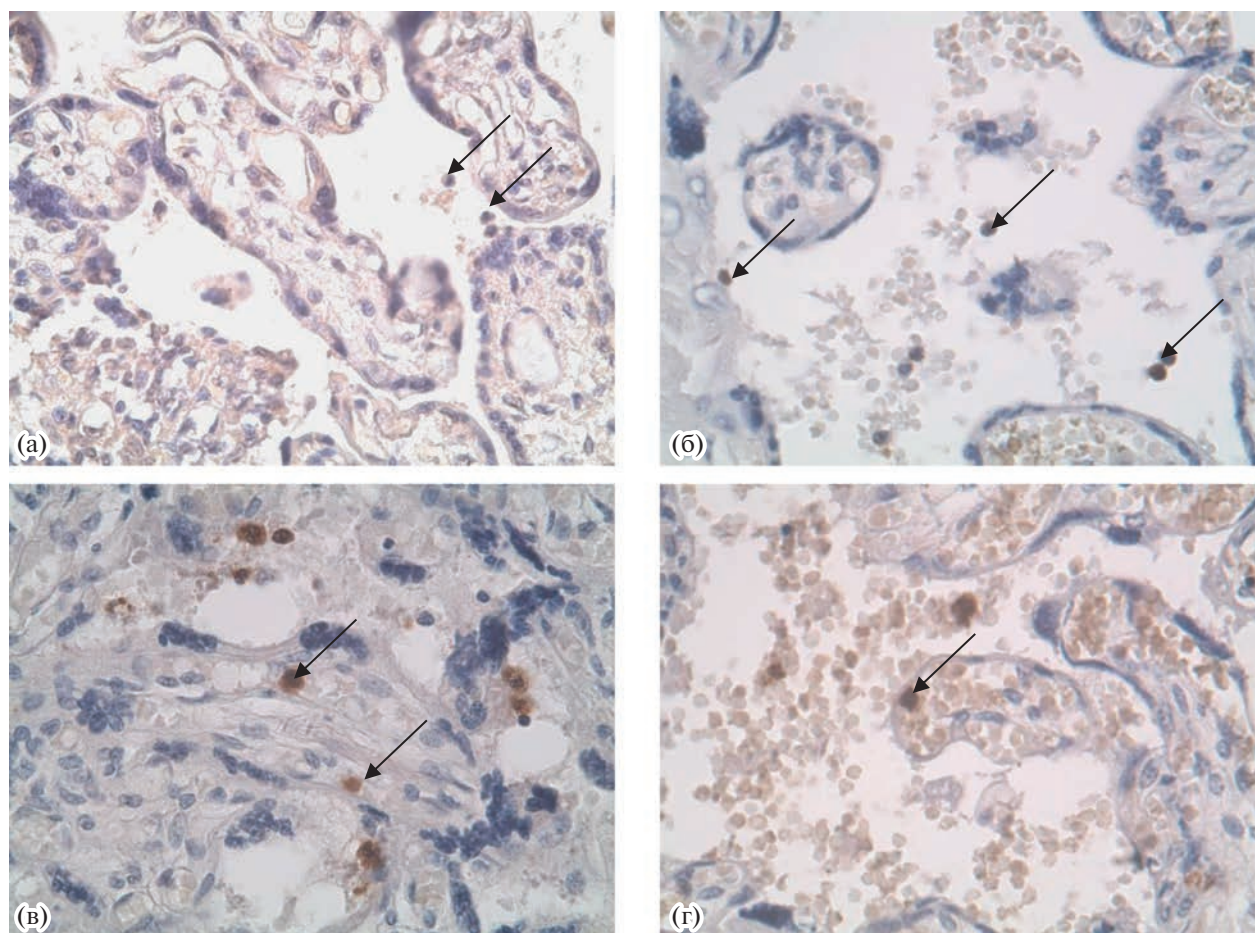


Рис. 4. Иммуногистохимическое окрашивание плаценты антителами к протеиназе 3 (положительное окрашивание нейтрофилов в ворсинах плаценты отмечено стрелками). Ув. 400. (а) физиологическая беременность, (б) – беременность, осложненная ГСД, (в) беременность, осложненная ПЭ, (г) беременность, осложненная ПЭ и ГСД.

прессии адипонектина коррелирует с инсулино-резистентностью, а также ассоциировано с ожирением [1]. В нашем исследовании все группы осложненной беременности характеризовались уровнем сывороточного адипонектина повышенным относительно группы ФБ. Следовательно, дисрегуляция плацентарной экспрессии и циркулирующего уровня адипонектина может вызвать аномальную плацентацию и ПЭ.

Известно, что при воспалении, вызванном сепсисом, нейтрофилы способствуют сосудистой дисфункции. Пр3 и НЭ, в избытке содержащиеся в них, высвобождаются при дегрануляции [18]. Роль Пр3 в эндотелиальной дисфункции в значительной степени не ясна. Вероятно, Пр3, подобно НЭ, ведет к дисфункции сосудистого барьера и повышенной эндотелиальной проницаемости [2, 7, 19]. При развитии ПЭ и ГСД Пр3, вероятно, служит подобным патогенетическим механизмом, что проявляется в локальном (плацентарном) ее повышении и системном снижении при осложненной беременности. В этой работе мы не

исследовали корреляцию между интенсивностью ИГХ-окрашивания и уровнем белков в ИФА, т.к. она не всегда бывает абсолютной, в связи с локальной де- или компенсаторной выработкой тех или иных веществ плацентой. Следует учесть и тот факт, что ряд белков имеет не только плацентарное, но и экстраплацентарное происхождение и может синтезироваться в небольших дозах в печени, легких, а также в клетках децидуальной трансформации [20].

Интересно отметить, что ожирение меньше влияет на течение ПЭ у женщин с ГСД по сравнению с женщинами без ГСД [1, 7]. Показано, что ПЭ в сочетании с ГСД течет более благоприятно по сравнению с изолированной ПЭ как клинически, так и с учетом лабораторных критериев. Можно предположить, что начальные стадии нарушения углеводного обмена “сдерживают” патологический каскад ПЭ, стимулируя ангиогенез [21]. В нашем исследовании группа ПЭ в сочетании с ГСД также не показала значимого утяжеления состояния пациенток, что подтверждает эту гипотезу.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования нами было отмечено сходство патогенетических механизмов ПЭ и ГСД. В настоящей работе мы оценили местные и системные изменения продукции ряда плацентарных белков, маркеров воспаления и метаболических нарушений. Отметим усиление окрашивания ворсин антителами к плацентарному лактогену и протеиназе 3 во всех группах, снижение окрашивания ворсин антителами к плацентарному альфа-1-микроглобулину в группах, осложненных ГСД, а также интенсивное окрашивание антителами к трофобластическому β 1-гликопротеину в группах пациенток, осложненных ПЭ. Выявили увеличение концентрации плацентарного альфа-1-микроглобулина, плацентарного лактогена и адипонектина в плазме крови всех групп. Дальнейшее изучение и выявление факторов, связанных с ПЭ у женщин с ГСД, важно для улучшения исходов беременности, оптимизация лечения и ведения ГСД может снизить тяжесть течения и частоту ПЭ, что важно для улучшения исходов беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yang Y., Wu N. Gestational Diabetes Mellitus and Preeclampsia: Correlation and Influencing Factors // *Front Cardiovasc Med*. 2022. V. 9. P. 831297.
2. Weissgerber T.L., Mudd L.M. Preeclampsia and diabetes // *Curr Diab Rep*. 2015. V. 15. № 3. P. 9.
3. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice // *Hypertension*. 2018. V. 72. P. 24–43.
4. Kul S., Guvenc T.S., Baycan O.F., et al. Combined past preeclampsia and gestational diabetes is associated with a very high frequency of coronary microvascular dysfunction // *Microvasc Res*. 2021. V. 134. P. 104104.
5. Vounzoulaki E., Khunti K., Abner S.C., et al. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. 2020. V. 369. P. m1361.
6. Phoswa W.N., Khaliq O.P. The role of oxidative stress in hypertensive disorders of pregnancy (preeclampsia, gestational hypertension) and metabolic disorder of pregnancy (gestational diabetes mellitus) // *Oxid Med Cell Longev*. 2021. V. 2021. P. 5581570.
7. Rattila S., Kleefeldt F., Ballesteros A., et al. Pro-angiogenic effects of pregnancy-specific glycoproteins in endothelial and extravillous trophoblast cells // *Reproduction*. 2020. V. 160. № 5. P. 737–750.
8. Sibiak R., Jankowski M., Gutaj P., et al. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives // *J Clin Med*. 2020. V. 9. № 4. P. 1142.
9. Заморина С.А., Раев М.Б. Иммунорегуляторный потенциал трофобластического β -гликопротеина: перезагрузка // *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17. № 5. С. 27.
10. Morkkala K., Juhila J., Houttu N., et al. Early pregnancy serum IGFBP-1 relates to lipid profile in overweight and obese women // *Heliyon*. 2020. V. 6. № 8. P. 04788.
11. Abraham T., Romani A.M.P. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia // *Cells*. 2022. V. 11. № 9. P. 1548.
12. Клинические рекомендации. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. М. 2020 г. / *Gestational diabetes mellitus. (Clinical recommendations)*. [In Russ.] М. 2020.
13. Старосветская Н.А., Назимова С.В., Степанова И.И. и др. Получение комплекса моноклональных антител для иммуногистохимических исследований в области физиологии и патологии репродукции // *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012. № 2. С. 22–27.
14. Li X., Li C., Wang Y., et al. IGFBP1 inhibits the invasion, migration, and apoptosis of HTR-8/SVneo trophoblast cells in preeclampsia // *Hypertens Pregnancy*. 2022. V. 41. № 1. P. 53–63.
15. Qiao L., Saget S., Lu C., et al. Adiponectin Promotes Maternal β -Cell Expansion Through Placental Lactogen Expression // *Diabetes*. 2021. V. 70. № 1. P. 132–142.
16. Markl-Hahn H., Neugebauer L., Lenke L., et al. Human Placental Tissue Contains A Placental Lactogen-Derived Vasoinhibin // *J Endocr Soc*. 2022. V. 6. № 4. P. bvac029.
17. Adu-Gyamfi E.A., Fondjo L.A., Owiredo W.K.B.A., et al. The role of adiponectin in placentation and preeclampsia // *Cell Biochem Funct*. 2020. V. 38. № 1. P. 106–117.
18. Meyer-Hoffert U. Neutrophil-derived serine proteases modulate innate immune responses // *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2009. V. 14. № 9. P. 3409–3418.
19. Patterson E.K., Gillio-Meina C., Martin C.M., et al. Proteinase 3 contributes to endothelial dysfunction in an experimental model of sepsis // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2021. V. 246. № 21. P. 2338–2345.
20. Smits L., Bockstal M.V., Frezin J. Deciduoisis of the appendix: a rare cause of acute abdomen during pregnancy (a case report) // *Pan Afr Med J*. 2020. V. 37. P. 316.
21. Беттихер О.А., Зазерская И.Е., Попова П.В. и др. Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68. № 5. С. 19–36.

MORPHOFUNCTIONAL AND MOLECULAR CHANGES IN PLACENTA AND PERIPHERAL BLOOD IN PREECLAMPSIA AND GESTATIONAL DIABETES MELITUS

K. A. Artemieva^{a,#}, Yu. V. Stepanova^b, I. I. Stepanova^a, M. V. Shamarakova^c, N. B. Tikhonova^a, N. V. Nizyaeva^a, S. G. Tsakhilova^b, and Corresponding Member of the RAS L. M. Mikhaleva^a

^a*“A.P. Avtsyn research institute of human morphology of Petrovsky National Research Centre of Surgery”,
Moscow, Russian Federation*

^b*Evdokimov Moscow State University and Dentistry, Moscow, Russian Federation*

^c*SBHI of Moscow “City Clinical Hospital named after S.S. Yudin” of the Healthcare Department of Moscow,
Moscow, Russian Federation*

[#]*e-mail: artemjeva_ksenia@mail.ru*

Gestational diabetes mellitus (GDM) and preeclampsia (PE) are common pregnancy complications with similar risk factors. Although GDM is associated with PE, the exact mechanism underlying the association of these diseases is unclear. The aim of the work: to study morphofunctional and molecular changes in the placenta and peripheral blood both in PE and GDM. In the study, we evaluated local and systemic changes in the production of several placental proteins, markers of inflammation and metabolic disorders. Changes in villi expression of placental lactogen, trophoblastic $\beta 1$ -glycoprotein, placental alpha-1-microglobulin, and proteinase3 were noted in the groups of complicated pregnancies. The present study shows the similarity of the pathogenic mechanisms underlying PE and GDM.

Keywords: pregnancy, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, placental proteins, inflammation