

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

И. Н. Фетисова^{1,2*}, доктор медицинских наук, fet1sovairina@yandex.ru,
Н. В. Батрак¹, кандидат медицинских наук, batrakn@inbox.ru

¹ ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

² ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

РЕЗЮМЕ Гестационный сахарный диабет (ГСД) определяется как нарушение толерантности к глюкозе, развившееся или впервые выявленное во время беременности и не являющееся манифестным диабетом. С помощью поисковых систем PubMed, Medline, Scopus, Embase, ELibrary был проведен систематический поиск литературных источников, соответствующих следующему критерию: генетические аспекты ГСД.

Опубликованные на сегодняшний день исследования показывают, что в патофизиологии ГСД задействованы многие группы генов. Данные относительно причастности аллельных вариантов к риску развития ГСД, полученные в разных популяциях, могут различаться, что связано как с объективным отличием генофондов разных рас, народов и этносов, так и с субъективными факторами, как, например, критериями отбора групп наблюдения. Кроме того, необходимо учитывать вариабельность сопутствующих внутренних и внешних факторов. Понимание патофизиологии ГСД требует комплексных исследований, направленных на определение соотносительной роли наследственных и средовых факторов в развитии патологии.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, патофизиология, гены, варианты аллелей.

GENETIC ASPECTS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

I. N. Fetisova, N. V. Batrak

ABSTRACT Gestational diabetes mellitus (GDM) is defined as impaired glucose tolerance that develops or is first identified during pregnancy and is not manifest diabetes. A systematic search of the PubMed, Medline, Scopus, Embase, and ELibrary databases was performed for literature sources due to the criterion of genetic aspects of GDM.

The available research show that many gene groups are involved in the pathophysiology of GSD. Data on the involvement of allelic variants in the risk of developing GSD obtained in different populations may vary depending on both objective differences in the gene pools of different races, peoples and ethnic groups, and subjective factors like the criteria for selecting observation groups. In addition, the variability of concomitant internal and external factors must be taken into account. Understanding the pathophysiology of GSD requires comprehensive studies aimed at determining the relative role of hereditary and environmental factors in the development of the pathology.

Keywords: gestational diabetes mellitus, pathophysiology, genes, allele variants.

Гестационный сахарный диабет определяется как нарушение толерантности к глюкозе, развившееся или впервые выявленное во время беременности и не являющееся манифестным диа-

бетом [1]. Распространённость ГСД варьирует от 3,8 до 21 % и имеет существенные популяционные различия [2, 3]. Так, у европейских женщин частота ГСД не превышает 3 %, тогда как у ази-

атских достигает 5–10 %. По данным отечественных авторов, в России частота ГСД варьирует в широких пределах – от 1 до 14 % (в среднем – около 7 %) и существенно зависит от методов диагностики [4]. Распространенность ГСД увеличивается в основном из-за роста частоты ожирения, малоподвижного образа жизни и числа женщин старшего детородного возраста [5, 6].

Хотя в настоящее время ГСД является наиболее распространенным медицинским осложнением беременности, не существует единого диагностического метода скрининга и диагностики этого состояния, который применялся бы повсеместно. В этом контексте трудно оценить его реальную частоту и связанные с ним осложнения [7, 8].

Нелеченый ГСД может привести к неблагоприятным последствиям как для матери, так и для плода во время беременности и родов, включая преэклампсию, кесарево сечение, родовые травмы, макросомию, а также неонатальную гипогликемию и гипербилирубинемия [9–11]. У женщин с ГСД в 2 раза выше риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа в более позднем возрасте, а также метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, дети этих пациенток подвержены высокому риску развития СД 2-го типа и ожирения в раннем возрасте [9, 10]. Поэтому необходимы более активные усилия по снижению распространенности ожирения и диабета, особенно среди девочек и молодых женщин, путем изменения образа жизни [7]. К сожалению, участие женщин с ГСД в программах послеродового наблюдения по-прежнему неудовлетворительно, что подчеркивает важность повышения осведомленности о рисках путем более активного взаимодействия с пациенткой [7, 12].

Патогенез ГСД до конца не изучен, но недавние исследования показали значимую роль генетических факторов в развитии патологии.

Нами проанализированы новейшие сведения о влиянии наследственных факторов на патофизиологию ГСД, а также на риск развития осложнений у матери и плода, связанных с этой патологией.

Генетика СД чрезвычайно многообразна, поскольку данная патология не является единой нозологической формой, а представляет группу метаболических (обменных) заболеваний, ха-

рактеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции, действия инсулина или обоих этих факторов.

Различные типы СД имеют разные причины и механизмы развития: СД 1-го типа (инсулинзависимый) обусловлен аутоиммунным поражением инсулинопродуцирующих бета-клеток поджелудочной железы; формирование СД 2-го типа (инсулиннезависимый) связано, как правило, с невосприимчивостью тканей к инсулину. Для обоих вариантов диабета характерно накопление случаев заболевания в родословных, причем у членов одной семьи обычно имеется один тип заболевания. Данные близнецовых исследований подтверждают наличие генетической составляющей в развитии СД 1-го и 2-го типов. Еще в ранних исследованиях было показано, что конкордантность у монозиготных близнецов значительно превосходит этот показатель у дизиготных и составляет для СД 1-го типа 54 %, для и СД 2-го типа – 90 % [13]. Более позднее исследование, выполненное на 34 тысячах близнецовых пар с инсулиннезависимым диабетом, показало, что коэффициент наследуемости данной патологии достигает 72 % (95% ДИ 61–78) [14].

Чрезвычайно широкая гетерогенность генетической природы СД подтверждается тем, что в пределах каждого типа заболевания имеют место как моногенные формы с аутосомно-доминантным типом наследования, так и полигенно обусловленные варианты с разной степенью участия генотипа. Моногенные варианты заболевания встречаются относительно редко, подавляющее большинство случаев СД представляет собой мультифакториальную патологию, развитие которой обусловлено совместным действием неблагоприятного генетического фона пациента и провоцирующим влиянием факторов внешней среды.

Наследственная составляющая формируется аддитивным действием неблагоприятных полиморфных вариантов многих генов, которые наиболее часто представлены однонуклеотидными заменами в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (single nucleotide polymorphism, SNP) [15]. В подавляющем большинстве случаев полиморфизмы не имеют фенотипического проявления, однако некоторые из них могут изменять активность работы гена или его экспрессию.

В последние годы ведется поиск взаимосвязи присутствия в генотипе однонуклеотидных полиморфизмов и какого-либо фенотипического признака, в частности наличия заболевания и особенностей его клинического течения. Развитие технологии секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS) способствовало не только выявлению огромного количества полиморфных вариантов генов, но и сделало возможным выполнение полногеномного анализа ассоциаций (ПГАА; genome-wide association study, GWAS), направленного на установление связи между участками генома и развитием определенной патологии.

Изучение генной сети предрасположенности к СД подтверждает наличие десятков общих генов, ассоциированных как с ГСД, так и с другими типами заболевания. Известно, что у женщин, имеющих в анамнезе указание на ГСД, в течение первого десятилетия после родов в 14,7 % случаев развивается СД 1-го типа и более чем в 20 % – 2-го [16, 17]. Высказывается предположение, что пусковые механизмы развития как СД 1-го и 2-го типов, так и ГСД во многом схожи [2].

Генная сеть предрасположенности к ГСД очень широка и включает среди прочих локусы, ответственные за секрецию инсулина (*KCNJ11*, *ABCC8*, *TCF7L2*, *ND1*); синтез инсулина (*INS*), передачу инсулинового сигнала (*INSR*, *IGF2*, *IRS1*); регуляцию углеводного и липидного обменов (*PPARG*, *PPARGC1A*, *ADRB3*, *ADRB2*, *GLUT1*, *ADIPOQ*, *FOXO2*); контроль пищевого поведения (*FTO*, *MC4R*), локусы, ассоциированные с моногенными формами ГСД (*MODY2* и *MODY3*, обусловленные мутациями в генах глюкокиназы (*GCK*) и ядерного фактора гепатоцитов 1A (*HNF1A*), соответственно, и другие [2, 18–20].

Участие этих генов в развитии ГСД подтверждается как методом функционального картирования (случай-контроль) единичных полиморфных сайтов у больных ГСД, так и при обобщенном анализе результатов таких исследований [2].

KCNJ11 (potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11) – ген входящих калиевых каналов, подсемейство J, наименование 11. Нарушение структуры данного белка приводит к снижению выброса инсулина при повышении концентрации глюкозы. Показана причастность полиморфизма rs5219 к изменению гликемиче-

ского статуса и увеличению инсулинорезистентности при ГСД [21].

По данным отечественных авторов, носительство аллеля *KCNJ11* rs5219 является независимым фактором риска развития СД 2-го типа вне зависимости от пола, возраста, окружности талии, соотношения окружности талии к окружности бедер и индекса окружности талии к росту и может быть отнесен к маркеру повышенного риска развития СД 2-го типа у лиц с ожирением и/или предиабетом [22].

О. Б. Фролухина (2019) по результатам обследования 87 пациенток с ГСД и 37 беременных женщин с нормогликемией сообщает, что нарушения углеводного обмена сохраняются после родов и проявляются в виде предиабета и СД 2-го типа. По мнению автора, ГСД является патологией с генетической предрасположенностью, в реализации которой участвуют полиморфизмы генов *KCNJ11* (K23E C>T), *PPARG* (P12A C>G), *TCF7L2* (IVS4 G>T) и их взаимодействие между собой. Наибольший вклад в риск формирования ГСД, по мнению автора, вносят локусы *KCNJ11*: CC, *PPARG*: CC и *TCF7L2* (IVS4): GG.

KCNQ1 (potassium voltage-gated channel subfamily Q member 1) относится к генам, кодирующим калиевый потенциалзависимый канал подсемейства Q. Анализ ассоциаций по всему геному, проведенный среди населения Восточной Азии, показал, что некоторые полиморфизмы в *KCNQ1* связаны с повышенным риском развития ГСД. На основании результатов исследования, проведенного в Южной Корее, в которое были включены 869 пациенток с ГСД и 632 женщин без диабета, к маркерам повышенного риска развития ГСД были отнесены полиморфизмы rs2074196G>T и rs2237892C>T; кроме того, было показано, что rs2237892C>T и rs2237895A>T связаны со снижением инсулиногенного индекса на момент диагностики ГСД [23]. Однако, по данным Е. С. Мельниковой и др. (2019), нет значимого влияния rs2237892 гена *KCNQ1* и rs6773957 гена *ADIPOQ* на риск развития СД 2-го типа [24].

TCF7L2 (T-cell specific, HMG-box) – клеточный транскрипционный фактор 7, кодирующий ядерный рецептор р-катенина, активатора Wnt – сигнального пути. Белковый продукт этого гена регулирует образование β-клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых

клеток, участвует в глюкозостимулированной секреции инсулина и глюконеогенезе [18].

Среди изученных полиморфных вариантов гена *TCF7L2*, ассоциированных с СД 2-го типа и ГСД, наиболее сильную связь с развитием патологии показал полиморфизм rs7903146 [25].

Есть данные об увеличении риска развития СД 2-го типа у гетерозиготных носителей аллеля rs7903146T в 1,45 раза, у гомозигот – в 2,41 раза [26]. Вместе с тем отечественные авторы отмечают значимую вариабельность частоты встречаемости полиморфизмов гена, ассоциированных с СД 2-го типа и другими заболеваниями метаболического спектра, у представителей разных рас и этносов, что вполне согласуется с данными популяционной генетики о разнообразии этнических генофондов [27]. Показана статистически значимо меньшая встречаемость аллелей риска развития СД 2-го типа *TCF7L2* (103894T) и *TCF7L2* (53341T) в выборках коренных сибирских народов (бурят, якутов, долган и телеутов) по сравнению с русскими, что согласуется с их меньшей подверженностью метаболическим нарушениям, чем у пришлого населения.

CDKAL1 (Cdk5 regulatory associated protein 1-like 1) – ген, который кодирует белок семейства метилтрансфераз. Продукт гена *CDKAL1* является ингибитором активности киназы CDK5, которая играет существенную роль в эффективности секреции гранул инсулина в кровоток. Нарушение синтеза этого белка ведёт к снижению выработки митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ) и секреции инсулина. Участие данного локуса в формировании предрасположенности к ГСД и СД 2-го типа в составе определенной генной сети было показано в ранних исследованиях. Так, метаанализ 10 336 случаев ГСД и 17 445 случаев беременности, не осложненной ГСД, подтвердил ассоциацию с данной патологией гена *CDKAL1* в совокупности с генами *TCF7L2*; рецептора мелатонина 1B (*MTNR1B*); белка, связывающего мРНК инсулиноподобного фактора роста 2 (*IGFBP2*); *KCNJ11*; *KCNQ1* и *GCK* [28].

Исследования G. W. Ray et al. (2024) подтвердили причастность rs7747752 *CDKAL1* к дисфункции β-клеток, снижению секреции инсулина и, как следствие, к нарушениям обмена глюкозы во время беременности и повышению риска развития СД 2-го типа [29].

S. H. Kwak et al. (2012) использовали общегеномный ассоциативный подход при сравнении 1399 пациенток с ГСД и 2025 беременных без ГСД и показали особенно сильную связь с риском развития ГСД для локусов *CDKAL1* и *MTNR1B*, ассоциированных с СД 2-го типа: соответственно для варианта rs7754840 и для полиморфизма rs10830962 [30].

MTNR1B (melatonin receptor 1B) – ген, который кодирует одну из двух высокоаффинных форм рецептора мелатонина. Варианты гена *MTNR1B* нарушают циркадный ритм и гомеостаз глюкозы, повышая риск развития СД 2-го типа и ожирения.

H. Huopio et al. (2013) на основании исследования частоты встречаемости 69 SNP у 533 женщин с ГСД и 407 здоровых беременных показали, что варианты rs10830963 и rs1387153 гена *MTNR1B* в значительной степени связаны не только с развитием ГСД, но и с измененными уровнями глюкозы в плазме крови натощак и секреции инсулина у пациенток с ГСД в анамнезе после беременности [31].

J. Ren et al. (2014) провели пролонгированное семейное исследование признаков, связанных с диабетом, в популяции индейцев Мексики: у 1383 человек – в начале наблюдения и у 374 – в течение последующих 3–5 лет. Было установлено, что rs10830963 гена *MTNR1B* связан с уровнем глюкозы натощак, скоростью его изменения, острым ответом на инсулин и риском развития ГСД [32].

К факторам, определяющим развитие патологической инсулинорезистентности относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора (*IRS1*), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы), а также дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани).

IRS1 (insulin receptor substrate 1) – ген субстрата инсулинового рецептора 1 – играет ключевую роль в регуляции гомеостаза глюкозы, поскольку имеет решающее значение для функционирования инсулинзависимого GLUT-4. GLUT-4 осуществляет перенос глюкозы посредством облегченной диффузии через клеточную мембрану

под контролем инсулина [33]. Показаны ассоциации полиморфных вариантов данного локуса с риском развития ГСД. Вариант rs1801278 гена *IRS1* Т в арабской популяции описан как фактор, предрасполагающий к формированию ГСД [34], что не было подтверждено в российской популяции [35]. По результатам исследования Y. Zhang et al. (2014), включавшего 1306 пациенток с ГСД и 1973 женщины с неосложненным течением беременности, установлено, что у пациенток с ГСД частота встречаемости rs1801278 гена *IRS1* Т значительно выше, чем у беременных с нормальной толерантностью к глюкозе, что указывает на причастность этого полиморфизма к возникновению ГСД, а также СД 2-го типа [36]. Протективный эффект в отношении риска развития ГСД был показан для полиморфизма rs7578326 гена *IRS1* G в австро-венгерской популяции [37].

Ген *GCK* кодирует фермент, который способствует фосфорилированию глюкозы до глюкозо-6-фосфата; играет важную роль в регулировании углеводного обмена, действуя как датчик глюкозы и вызывая сдвиги в метаболизме в ответ на повышение или понижение уровня глюкозы, например, после еды или при голодании. Мутации гена *GCK* связаны с перманентным неонатальным СД 1-го типа, СД MODY2, семейной гиперинсулинемической гипогликемией, поздним инсулиннезависимым СД [38].

Интересные данные были получены в ходе изучения возможной связи аллельных вариантов в генах *GCK* и *TCF7L2* у 25 000 беременных с результатами перорального глюкозотолерантного теста и исходом беременности. Было показано наличие ассоциации между присутствием в генотипе варианта *GCK* (rs1799884) и высоким уровнем глюкозы как натощак, так и через один и два часа. Следовательно, варианты в генах *GCK* (rs1799884) и *TCF7L2* (rs7903146) связаны с более высоким отношением шансов возникновения ГСД [1]. Авторы исследования сообщают, что у детей европейских женщин вариант *GCK* (rs1799884) причастен к наличию большой массы тела при рождении, увеличению жировой массы и толщины кожной складки [1]. Однако последние работы отечественных авторов не подтверждают этой ассоциации. Так, по данным А. Е. Панова (2022), при персонифицированном ведении и адекватной инсулинотерапии не получено достоверной разницы в динамике роста

плодов и формировании макросомии при наличии или отсутствии мутации *GCK* у ребенка при гипергликемии матери, обусловленной MODY2, и в зависимости от сроков выявления ГСД [39].

В отечественной литературе представлен случай ГСД, обусловленного синонимичной заменой с.666C>G p.V222V в гене *GCK* [40]. Синонимичные замены изначально интерпретируют как «вероятно доброкачественные», однако эти мутации могут оказывать значительное влияние на сплайсинг, стабильность РНК, трансляцию или на фолдинг белка, происходящий во время трансляции (из-за влияния специфичности субстрата тРНК в кодоне). В описанном случае патогенность выявленного варианта была доказана в эксперименте *in vitro*; было показано, что замена с.666C>G приводит к появлению нового донорного сайта сплайсинга и образованию измененной мРНК с делецией 16 пар нуклеотидов. Данный случай свидетельствует о необходимости осторожной интерпретации результатов секвенирования и сопоставления их с клинической информацией.

ADIPOQ (adiponectin) – ген адипонектина, гормона, который вырабатывается белой жировой тканью, участвует в метаболизме углеводов и липидов за счёт повышения чувствительности тканей к инсулину и снижения синтеза триглицеридов. В течение ряда лет проводится изучение причастности полиморфизма гена к изменению гормональной активности адипонектина и риску развития ожирения, инсулинорезистентности, СД 2-го типа и метаболического синдрома [41, 42]. Наиболее изучены варианты G276T rs1501299, T(+45)G rs2441766 и C(-11377)G rs266729 гена *ADIPOQ*.

Ранние исследования не подтвердили причастности полиморфных вариантов rs1501299 к повышенному риску развития ГСД [43, 44]. В отношении rs2241766 большинство исследований показали наличие ассоциации между присутствием в генотипе женщины аллеля (+45 G в гене *ADIPOQ* и увеличением вероятности развития ГСД [45–47]. Есть данные, что этот полиморфизм связан со снижением уровня адипонектина и увеличением индекса резистентности к инсулину [40]. Анализ распределения аллелей и генотипов по полиморфизмам G276T rs1501299 и T(+45)G rs2441766, проведенный в филиппинской популяции с участием 285 бе-

ременных с ГСД и без такового, показал, что ни один полиморфный вариант не демонстрирует значительной корреляции с риском развития ГСД, уровнем адипонектина и показателем резистентности к инсулину [48].

Ю. Бай и др. (2020) показали различную степень корреляции определенных аллелей и генотипов по локусу *ADIPOQ* в азиатских, европейских и американских популяциях. По данным авторов, (-11377)G *ADIPOQ* rs266729 повышает риск развития ГСД у представительниц монголоидной и европеоидной рас, но снижает его у американок [49].

Ген ингибитора циклинзависимых киназ *CDKN2A/B* (cyclin-dependent kinase inhibitor) участвует в регуляции клеточного цикла, пролиферации бета-клеток островков Лангерганса, дифференциации клеток и влияет на секрецию инсулина. По данным полногеномных поисков, проведенных в популяциях европеоидов и монголоидов, вариант rs10811661 гена *CDKN2A/B* причастен к развитию СД 2-го типа. Ассоциация данного полиморфизма с СД 2-го типа показана как у русских, так и у якутов [50–52].

HHEX (hematopoietically expressed homeobox) – ген, который кодирует транскрипционный фактор и отвечает за дифференцировку ряда органов, включая структуры мозга, печени, поджелудочной и щитовидной желез. У взрослых селективно экспрессируется в дельта-клетках поджелудочной железы, ответственных за секрецию соматостатина. Сниженный уровень соматостатина может вызвать нарушения функционирования паракринной системы и, как следствие, снижение выброса инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Носители определенных полиморфных вариантов гена *HHEX* имеют более высокие уровни глюкагона и глюкозы. В то же время данный фактор связывают с риском развития СД 2-го типа и полагают, что наличие определенных полиморфизмов нарушает как чувствительность к инсулину, так и его секрецию вне зависимости от уровня глюкозы [53, 54]. Работ, посвященных оценке генетического риска развития послеродового диабета у женщин с ГСД, относительно немного. Есть данные об увеличении риска ранней манифестации послеродового СД у носительниц полиморфизмов rs10811661 *CDKN2A/2B*, rs1111875 *HHEX* и rs7923837 *HHEX* [55].

Ген *MC4R* (melanocortin 4 receptor) кодирует нейрональный меланокортиновый рецептор MC4R, который участвует в регуляции пищевого поведения (подавляет аппетит) и энергетического баланса. Мутации гена связаны с развитием ожирения [56]. В результате обследования 1208 женщин в послеродовом периоде с ГСД в анамнезе было показано, что вариант rs6567160 *MC4R* не ассоциирован с уровнем глюкозы натощак, но демонстрирует положительную корреляцию с концентрацией глюкозы через два часа при проведении перорального глюкозотолерантного теста и повышенным уровнем гликированного гемоглобина [57].

С использованием полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией провели оценку влияния имеющегося у матери ожирения и ГСД на работу генов, участвующих в регуляции адипокинов и липидном обмене. Показано усиление экспрессии генов адипокинов фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-1 β и лептина в жировой ткани у женщин с ожирением и ГСД по сравнению с представительницами контрольной группы, у которых имел место нормальный вес. Наряду с этим было обнаружено снижение активности работы генов некоторых факторов транскрипции, участвующих в метаболизме липидов, таких как *LXR α* , *PPAR α* , *PPAR δ* , *PPAR γ* , *RXR α* и *SREBP1c*. Эти данные подчеркивают важность избыточного поступления веществ от матери к плоду в развитии неонатального ожирения у женщин с метаболическим синдромом и ГСД [58].

Наряду с полиморфизмами, повышающими риск развития ГСД, описаны варианты, обладающие протективным действием в отношении данного осложнения беременности. Так, в гене *MAP3K15* обнаружен миссенс-вариант (G838S, chrX_19380197_C_T_b38), препятствующий развитию ГСД. Ген кодирует протеинкиназу, регулирующую апоптоз и реакцию на стресс, экспрессируется в надпочечниках, связан со стероидогенезом [59] и повышенным риском развития синдрома поликистозных яичников [60]. Международная группа исследователей проанализировала данные секвенирования экзомов, собранных в UK Biobank и в проектах MCPS (Мексика) и FinnGen (Финляндия). Авторы показали, что носители несинонимичных вариантов в гене *MAP3K15* менее склонны к развитию диабета, имеют более низкие уровни глю-

козы в крови и реже принимают метформин. По данным авторов, у женщин-носительниц имеет место снижение риска развития СД 2-го типа на 30 %, у мужчин – на 35 %, а также у женщин было зафиксировано снижение в крови уровня глюкозы и гликированного гемоглобина [61].

PCSK1 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 1) – ген, кодирующий прогормон-конвертазу, регулирует эндокринную и нейрональную обработку прогормонов. Ранние исследования показали, что гомозиготная потеря функции *PCSK1* приводит к генерализованному и плейотропному дефекту конверсии прогормонов, характеризующемуся тяжелым ожирением, нарушением функции надпочечников и щитовидной железы, реактивной гипогликемией, повышенным уровнем проинсулина и низким уровнем инсулина [62], тогда как распространенные полиморфизмы гена связаны с индексом массы тела [63], показателями проинсулина, глюкозы натощак и повышенным риском развития СД 2-го типа. Интересно, что аллель, ассоциированный с ГСД, связан с более низким индексом массы тела.

Опубликованные на сегодняшний день генетические исследования показывают, что в патофизиологии ГСД задействованы многие группы генов. Данные относительно причастности аллельных вариантов к риску развития ГСД, полу-

ченные в разных популяциях, могут отличаться, что связано как с объективным различием генофондов разных рас, народов и этносов, так и с субъективными факторами, как, например, критериями отбора групп наблюдения. Кроме того, в некоторых исследованиях не учитываются сопутствующие внутренние и внешние факторы (возраст матери, диета, образование). Для понимания патофизиологии ГСД необходимы исследования, связывающие генетические варианты с факторами окружающей среды [41].

В клинической практике мы можем давать женщинам с ГСД только указания по питанию и образу жизни, чтобы снизить влияние негативных генетических факторов на здоровье матери и ребенка, учитывая, что и правильное питание, и физическая активность оказывают положительное влияние на генетические модификации. Будущие исследования, объединяющие данные, полученные с помощью различных технологий, позволят глубже понять патофизиологию ГСД. Необходимо прояснить роль диетических схем, питательных веществ, биологически активных веществ и физических упражнений в воздействии на геном, чтобы их можно было эффективно и целесообразно использовать в случаях ГСД для снижения средне- и долгосрочных осложнений у матерей и их потомства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Lapolla A. Genetics and Epigenetics: New Insight on Gestational Diabetes Mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:602477. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.602477>.
2. Пакин В.С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета. *Проблемы эндокринологии*. 2017;63(3):204-207.
3. Doddabelavangala Mruthyunjaya M, Chapla A, Hesarghatta Shyamasunder A, Varghese D, Varshney M, Paul J, Inbakumari M, Christina F, Varghese RT, Kuruvilla KA, V Paul T, Jose R, Regi A, Lionel J, Jeyaseelan L, Mathew J, Thomas N. Comprehensive Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) Gene Screening in Pregnant Women with Diabetes in India. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168656>.
4. Воевода М.И., Шахнейдер Е.В., Овсянникова А.К. MODY: молекулярно-генетические детерминанты и персонализированный подход к ведению пациентов с моногенными формами сахарного диабета: монография. Новосибирск: Изд-во СО РАН;2019:217.
5. Koning SH, Hoogenberg K, Lutgers HL, Van den Berg PP, Wolffenbuttel BHR. Gestational diabetes mellitus: current knowledge and unmet needs. *J Diabetes*. 2016;8(6):770-781. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12422>.
6. Lapolla A, Metzger BE. The post-HAPO situation with gestational diabetes: the bright and dark sides. *Acta Diabetol*. 2018;55(9):885-892. <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1146-7>.
7. McIntyre DH, Catalano P, Zhang C, Desoye G, Mathiesen ER, Damm P. Gestational diabetes mellitus. *Nat Rev*. 2019;5:1-19. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0098-8>.
8. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Mater Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):687-694. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387893>.
9. Lowe WL, Scholtens DM, Lowe LP, Kuang A, Nodzenski M, Talbot O, Catalano PM, Linder B, Brickman

- WJ, Clayton P, Deerochanawong C, Hamilton J, Josefson JL, Lashley M, Lawrence JM, Lebenthal Y, Ma R, Maresh M, McCance D, Tam WH, Sacks DA, Dyer AR, Metzger BE. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA*. 2018;320(10):1005-1016. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11628>.
10. Burlina S, Dalfrà MG, Lapolla A. Clinical and biochemical approach to predicting post-pregnancy metabolic decompensation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145:178-183. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.035>.
11. Захарова С.Ю., Дерябина Е.Г., Лadoшина К.С. Гестационный сахарный диабет как предиктор нарушения здоровья и липидного обмена у детей раннего возраста (обзор литературы). *Вестник охраны материнства и младенчества*. 2024;1(1):37-47. <https://doi.org/10.69964/BMCC-2024-1-1-37-47>.
12. Dalfrà MG, Burlina S, Del Vescovo GG, Anti F, Lapolla A. Adherence to a follow up program after gestational diabetes in an Italian population. *Acta Diabetol*. 2020;57(12):1473-1480. <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01564-y>.
13. Barnett AH, Eff C, Leslie RD, Pyke DA. Diabetes in identical twins. A study of 200 pairs. *Diabetologia*. 1981;20(2):87-93. <https://doi.org/10.1007/BF00262007>.
14. Willemssen G, Ward KJ, Bell CG, Christensen K, Bowden J, Dalgård C, Harris JR, Kaprio J, Lyle R, Magnusson PK, Mather KA, Ordoñana JR, Perez-Riquelme F, Pedersen NL, Pietiläinen KH, Sachdev PS, Boomsma DI, Spector T. The Concordance and Heritability of Type 2 Diabetes in 34,166 Twin Pairs From International Twin Registers: The Discordant Twin (DISCOTWIN) Consortium. *Twin Res Hum Genet*. 2015;18(6):762-771. <https://doi.org/10.1017/thg.2015.83>.
15. Антонцева Е.В., Дегтярева А.О., Корболина Е.Е., Дамаров И.С., Меркулова Т.И. Однонуклеотидные замены в геноме человека, влияющие на связывание факторов транскрипции, и их роль в развитии патологий. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(6):662-675. <https://doi.org/10.18699/VJGB-23-77>.
16. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*. 2002;25(10):1862-1868. <https://doi.org/10.2337/diacare.25.10.1862>.
17. Angueira AR, Ludvik AE, Reddy TE, Wicksteed B, Lowe WL, Layden BT. New insights into gestational glucose metabolism: lessons learned from 21st century approaches. *Diabetes*. 2015;64(2):327-334. <https://doi.org/10.2337/db14-0877>.
18. Ходжаева З.С., Снеткова Н.В., Клименченко Н.И., Абрамова М.Е., Дегтярева Е.И., Донников А.Е. Клинико-молекулярно-генетические детерминанты формирования гестационного сахарного диабета. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:18-24. <https://doi.org/10.18565/aig.2019.4.18-24>.
19. Немыкина И.С., Ткачук А.С., Попова П.В. Генетика и эпигенетика гестационного сахарного диабета. *Российский журнал персонализированной медицины*. 2023;3(6):21-28. <https://doi.org/10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28>.
20. Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(6):318-323. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323>.
21. Lenin M, Ramasamy R, Kulkarani S, Ghose S, Srinivasan ARS. Association of KCNJ11 (rs5219) gene polymorphism with biochemical markers of glycemic status and insulin resistance in gestational diabetes mellitus. *Meta Gene*. 2018;16:134-138.
22. Хасанова К.Б., Валеева Ф.В., Йылмаз Т.С., Валеева Е.В., Биканова А.А., Бареева Л.Т. Полиморфизм rs5219 гена KCNJ11 в прогнозировании риска развития сахарного диабета 2 типа. *Практическая медицина*. 2023;21(4):87-91.
23. Kwak SH, Kim TH, Cho YM, Choi SH, Jang HC, Park KS. Polymorphisms in KCNQ1 are associated with gestational diabetes in a Korean population. *Horm Res Paediatr*. 2010;74(5):333-338. <https://doi.org/10.1159/000313918>.
24. Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., Мустафина С.В., Шапкина М.Ю., Bobak M., Малютина С.К., Ввоевода М.И., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов генов KCNQ1 и ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):95-96. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.95-96>.
25. Jan A, Jan H, Ullah Z. Фактор транскрипции 7 (TCF7L2): фактор риска развития сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2021;24(4):371-376. <https://doi.org/10.14341/DM12313>.
26. Guinan KJ. Worldwide distribution of type 2 diabetes-associated TCF7L2 SNPs: evidence for stratification in Europe. *Biochem Genet*. 2012;50(3-4):159-79.
27. Табиханова Л.Э., Осипова Л.П., Чуркина Т.В., Воронина Е.Н., Филипенко М.Л. Полиморфизм гена TCF7L2 в популяциях пяти этносов Сибири. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(2):188-195. <https://doi.org/10.18699/VJGB-22-23>.
28. Wu L, Cui L, Tam WH, Ma RC, Wang CC. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis. *Sci Rep*. 2016;6:30539. <https://doi.org/10.1038/srep30539>.
29. Ray GW, Zeng Q, Kusi P, Zhang H, Shao T, Yang T, Wei Y, Li M, Che X, Guo R. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a re-

- view. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1399694. <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1399694>.
30. Kwak SH, Kim SH, Cho YM, Go MJ, Cho YS, Choi SH, Moon MK, Jung HS, Shin HD, Kang HM, Cho NH, Lee IK, Kim SY, Han BG, Jang HC, Park KS. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes*. 2012;61(2):531-541. <https://doi.org/10.2337/db11-1034>.
 31. Huopio H, Cederberg H, Vangipurapu J, Hakkariinen H, Pääkkönen M, Kuulasmaa T, Heinonen S, Laakso M. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013;169(3):291-297. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0286>.
 32. Ren J, Xiang AH, Trigo E, Takayanagi M, Beale E, Lawrence JM, Hartiala J, Richey JM, Allayee H, Buchanan TA, Watanabe RM. Genetic variation in MTNR1B is associated with gestational diabetes mellitus and contributes only to the absolute level of beta cell compensation in Mexican Americans. *Diabetologia*. 2014;57(7):1391-1399. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3239-3>.
 33. Никонова Л.В., Тишковский С.В., Бутрим О.С. Роль мутации генов инсулинового рецептора в развитии феномена инсулинорезистентности. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2020;18(2):102-106. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-2-102-106>.
 34. Alharbi KK, Khan IA, Abotalib Z, Al-Hakeem MM. Insulin receptor substrate-1 (IRS-1) Gly927Arg: Correlation with gestational diabetes mellitus in Saudi women. *Biomed Res Int*. 2014;2014:146695.
 35. Popova PV, Klyushina AA, Vasilyeva LB, Tkachuk AS, Bolotko YA, Gerasimov AS, Pustozarov EA, Kravchuk EN, Predeus A, Kostareva AA, Grineva EN. Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk. *Oncotarget*. 2017;8(67):112024-112035. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.22999>.
 36. Zhang Y, Sun CM, Hu XQ, Zhao X. Relationship between melatonin receptor 1B and insulin receptor substrate 1 polymorphisms with gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:6113-6123. <https://doi.org/10.1038/srep06113>.
 37. Rosta K, Al-Aissa Z, Hadarits O, Harreiter J, Nádasdi Á, Kelemen F, Bancher-Todesca D, Komlósi Z, Németh L, Rigó J Jr, Sziller I, Somogyi A, Kautzky-Willer A, Firneisz G. Association Study with 77 SNPs Confirms the Robust Role for the rs10830963/G of MTNR1B Variant and Identifies Two Novel Associations in Gestational Diabetes Mellitus Development. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169781>.
 38. Потякина К.Е. Ген GCK: ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия; 2020. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/GCK>. (Дата обращения: 08.05.2025).
 39. Фролухина О.Б., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г. Роль генов-кандидатов как триггерных факторов развития гестационного сахарного диабета. *Лечение и профилактика*. 2019;9(3):39-46.
 40. Зубкова Н.А., Рубцов П.М., Бурумкулова Ф.Ф., Ибрагимова Л.И., Макрецкая Н.А., Васильев Е.В., Петров В.М., Тюльпаков А.Н. Синонимичная замена в гене GCK как причина гестационного сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2019;22(2):165-169. <https://doi.org/10.14341/DM9938>.
 41. Lu W, Hu C. Molecular biomarkers for gestational diabetes mellitus and postpartum diabetes. *Chin Med J (Engl)*. 2022;135(16):1940-1951. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002160>.
 42. Achari AE, Jain SK. Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci* 2017;18:1321. <https://doi.org/10.3390/ijms18061321>.
 43. Pawlik A, Teler J, Maciejewska A, Sawczuk M, Saffranow K, Dziedziejko V. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus. *J Assist Reprod Genet* 2017;34:511-516. <https://doi.org/10.1007/s10815-016-0866-2>.
 44. Beltcheva O, Boyadzhieva M, Angelova O, Mitev V, Kaneva R, Atanasova I. The rs266729 single-nucleotide polymorphism in the adiponectin gene shows association with gestational diabetes. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289:743-748. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-3029-z>.
 45. Feng Y, Jiang CD, Chang AM, Shi Y, Gao J, Zhu L, Zhang Z. Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(2):339-347. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1446207>.
 46. Han Y, Zheng YL, Fan YP, Liu MH, Lu XY, Tao Q. Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes. *Clin Exp Med* 2015;15:47-53. <https://doi.org/10.1007/s10238-014-0275-8>.
 47. Takhshid MA, Haem Z, Aboualazadeh F. The association of circulating adiponectin and +45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:30. <https://doi.org/10.1186/s40200-015-0156-z>.
 48. Фернандес Л.А., Пинеда-Кортель М.Р.Б. Однонуклеотидные полиморфизмы гена ADIPOQ (T45G и G276T) и их связь с гестационным сахарным диабетом у филиппинцев. *BMC Endocr Disord*. 2023;23:248. <https://doi.org/10.1186/s12902-023-01479-z>.

49. Bai Y, Tang L, Li L, Li L. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *Gene*. 2020;730:144302. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.144302>.
50. Азалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Ассоциация полиморфных локусов предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в различных этнических группах Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):262-272. <https://doi.org/10.14341/DM12531>.
51. Nikitin AG, Potapov VA, Brovkin AN, Lavrikova Elu, Hodyrev DS, Shamkhalova MSh, Smetanina SA, Suplotova LN, Shestakova MV, Nosikov VV, Aver'ianov AV. Association of the polymorphisms of the FTO, KCNJ11, SLC30A8 and CDKN2B genes with type 2 diabetes. *Mol Biol (Mosk)*. 2015;49(1):119-128.
52. Осокина И.В., Платонов Ф.А. Изучение генетической предрасположенности к сахарному диабету 2 типа в якутской популяции. *Евразийский союз ученых (ЕСУ)*. 2018;4(49):53-57.
53. Буряковская А.А., Исаева А.С. Сахарный диабет: роль генетических факторов в развитии заболевания. *Международный эндокринологический журнал*. 2017;1:81-96.
54. Ширинкина А.С., Максимов А.Ю. Генетические факторы предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа. *Вестник ПФИЦ*. 2020;2:66-73.
55. Kwak SH, Choi SH, Jung HS, Cho YM, Lim S, Cho NH, Kim SY, Park KS, Jang HC. Clinical and genetic risk factors for type 2 diabetes at early or late postpartum after gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E744-52. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3324>.
56. Гамисония А.М. Ген MC4R: ГЕНОКАРТА Генетическая энциклопедия. 2019. URL: <https://www.genokarta.ru/gene/MC4R>. (Дата обращения: 11.05.2025).
57. de Carvalho AM, Shao P, Liu H, Cheng HL, Zheng Y, Leng J, Li W, Huang T, Wang T, Wang L, Zhang S, Hu G, Qi L. The MC4R genotype is associated with postpartum weight reduction and glycemic changes among women with prior gestational diabetes: longitudinal analysis. *Sci Rep*. 2017;7(1):9654. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10101-x>.
58. Lappas M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism*. 2014;63:250-252. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.10.001>.
59. Del Valle I, Buonocore F, Duncan AJ, Lin L, Barenco M, Parnaik R, Shah S, Hubank M, Gerrelli D, Achermann JC. A genomic atlas of human adrenal and gonad development. *Wellcome Open Res*. 2017;2:25. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.11253.2>.
60. Bouazzi L, Sproll P, Eid W, Biason-Lauber A. The transcriptional regulator CBX2 and ovarian function: A whole genome and whole transcriptome approach. *Sci Rep*. 2019;9(1):17033. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53370-4>.
61. Nag A, Dhindsa RS, Mitchell J, Vasavda C, Harper AR, Vitsios D, Ahnmark A, Bilican B, Madeyski-Bengtson K, Zarrouki B, Zoghbi AW, Wang Q, Smith KR, Alegre-Díaz J, Kuri-Morales P, Berumen J, Tapia-Conyer R, Emberson J, Torres JM, Collins R, Smith DM, Challis B, Paul DS, Bohlooly-YM, Snowden M, Baker D, Fritsche-Danielson R, Pangalos MN, Petrovski S. Human genetics uncovers MAP3K15 as an obesity-independent therapeutic target for diabetes. *Sci Adv*. 2022;8(46):eadd5430. <https://doi.org/10.1126/sciadv.add5430>.
62. Stijnen P, Ramos-Molina B, O'Rahilly S, Creemers JW. PCSK1 Mutations and Human Endocrinopathies: From Obesity to Gastrointestinal Disorders. *Endocr Rev*. 2016;37(4):347-371. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1117>.
63. Elliott A, Walters RK, Pirinen M, Kurki M, Junna N, Goldstein JL, Reeve MP, Siirtola H, Lemmelä SM, Turley P, Lahtela E, Mehtonen J, Reis K, Elnahas AG, Reigo A, Palta P, Esko T, Mägi R. Estonian Biobank Research Team; FinnGen; Palotie A., Daly M.J., Widén E. Distinct and shared genetic architectures of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2024;56(3):377-382. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01607-4>.