

УДК 618.2-06:616.379-008.64:616-053.3  
DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624209>



# Гестационный сахарный диабет — фактор риска развития нервно-психической патологии у потомства

И.И. Евсюкова

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия

## АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены современные представления о гестационном сахарном диабете как независимом факторе риска развития долгосрочных нервно-психических заболеваний у потомства. Рассмотрены закономерности генетической программы морфофункционального развития мозга во время внутриутробной жизни, обеспечивающие основу для краткосрочных и долгосрочных функций центральной нервной системы. Приведены результаты экспериментальных и клинических исследований, объясняющих патофизиологические механизмы вредного воздействия на мозг плода гипергликемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, окислительного стресса и системного воспаления у матери при осложнении беременности сахарным диабетом. Обсуждены виды структурных аномалий мозга и нервно-психические последствия. Представленный материал обосновывает необходимость профилактики нервно-психических заболеваний у потомства от женщин с ожирением и другой сопутствующей патологией еще на этапе планирования семьи, а при наступлении беременности — целесообразность раннего скрининга и лечения гестационного сахарного диабета, а также нейропротекции в перинатальный период жизни ребенка.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет; плод; мозг; нервно-психическая патология.

## Как цитировать

Евсюкова И.И. Гестационный сахарный диабет — фактор риска развития нервно-психической патологии у потомства // Журнал акушерства и женских болезней. 2024. Т. 73. № 1. С. 101–111. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624209>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624209>

# Gestational diabetes mellitus as a risk factor for neuropsychiatric pathology in offspring

Inna I. Evsyukova

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

## ABSTRACT

This review article summarizes current ideas about gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity in offspring. Herein, we describe the genetic programming patterns of morphofunctional brain development during intrauterine life, which provide the basis for short- and long-term functions of the central nervous system. The results of experimental and clinical studies are presented that explain the pathophysiological mechanisms of the harmful effects on the fetal brain of hyperglycemia, hyperinsulinemia, hyperleptinemia, oxidative stress, and systemic inflammation in the mother with pregnancy complicated by diabetes mellitus. We also discuss structural brain abnormalities and neuropsychiatric consequences. The article substantiates the need for the prevention of neuropsychiatric diseases in the offspring of women with obesity and other concomitant pathology at the stage of family planning, and at the onset of pregnancy, the expediency of early screening, treatment of gestational diabetes mellitus and neuroprotection in the perinatal period of the child's life.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus; fetus; brain; neuropsychiatric pathology.

## To cite this article

Evsyukova II. Gestational diabetes mellitus as a risk factor for neuropsychiatric pathology in offspring. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2024;73(1):101–111. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD624209>

Received: 04.12.2023

Accepted: 25.12.2023

Published: 29.02.2024

## ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета. Распространенность ГСД составляет 7,1 % в Северной Америке и Карибском бассейне, 7,8 % — в Европе, 10,4 % — в Южной и Центральной Америке, 14,2 % — в Африке, 14,7 % — в Западной части Тихого океана, 20,8 % — в Юго-Восточной Азии и 27,6 % — на Ближнем Востоке и в Северной Африке [1]. В России этот показатель оценен как 4,5–9,2 % [2]. ГСД является важнейшей медико-социальной проблемой не только в России, но и во всем мире [3]. Данная патология матери определяет не только высокие перинатальные заболеваемость и смертность, но и является независимым фактором риска развития долгосрочных нервно-психических заболеваний у потомства [4–8]. Описаны нарушения когнитивных функций [9, 10, 11], речевого [12] и психомоторного развития [13], а также симптомы тревоги и депрессии у детей [14]. Обращено внимание на высокую частоту синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [15, 16], аутизма [6, 17, 18] и шизофрении [19–22] в результате неблагоприятных воздействий во время внутриутробного развития ребенка при осложнении беременности ГСД. В последние годы исследования взаимосвязи между ГСД и нарушениями развития нервной системы у потомства направлены на выяснение механизмов, объясняющих пагубное воздействие диабета матери на мозг плода. Известно, что развитие мозга во время внутриутробной жизни обеспечивает основу для краткосрочных и долгосрочных функций центральной нервной системы.

## РАЗВИТИЕ МОЗГА

Морфогенез головного мозга проходит три этапа:

- 1) гистогенез коры головного мозга и развитие синапсов (от 7 до 23 нед. беременности);
- 2) морфогенез коры и развитие белого вещества (от 20 до 40 нед. беременности);
- 3) миелинизация нейронов (от 18 нед. беременности до взрослой жизни) [23].

Во время внутриутробного периода особенно активированы дифференцировка нейронов с образованием синапсов, созревание миелина, синтез новых нейротрансмиттеров и развитие сосудов [24, 25]. В конечном итоге происходит увеличение объема мозга, формирование борозд, изменение формы желудочков и уменьшение субарахноидальных пространств. Таким образом, вторая половина беременности и первые 28 дней постнатальной жизни ребенка являются наиболее важными периодами развития структур мозга и нейронных сетей в формировании которых фундаментальная роль принадлежит нейротрансмиттерам и нейромодуляторам [26–28]. Серотонин играет ключевую роль в регуляции стволовых клеток

нервного гребня и является критическим фактором выживания нервных клеток, роста, дифференцировки, миграции и синаптогенеза благодаря наличию серотониновых рецепторов и транспортеров, предшествующих появлению серотонинергических нейронов [29, 30]. Во время развития мозга происходит постепенный переход от раннего — плацентарного источника серотонина, жизненно важного для развития переднего мозга, к более позднему — эндогенному источнику, синтезируемому в самом мозге плода и участвующему в формировании нейронных кортикальных сетей [31]. Ранними нейромедиаторами, участвующими в развитии эмбриона, являются катехоламины (норадреналин, адреналин и дофамин). Норадреналин необходим для созревания коры головного мозга, а дофамин модулирует ионные каналы, включая активируемые ионизированным кальцием токи в нескольких типах нейронов позвоночных [32]. Важным нейромедиатором на более поздних стадиях развития эмбриона является синтезируемый в нейрональных клетках ацетилхолин, контролирующий воспаление и способствующий нормальному развитию коры головного мозга. Кортикотропин-рилизинг-гормон также играет важную роль в образовании синапсов, выживаемости клеток и пластичности, особенно в обонятельной луковице [28].

Таким образом, именно с 24-й по 40-ю неделю беременности, во время критической стадии созревания, когда репликация и дифференцировка клеток столь широко активированы, существенно возрастает риск повреждения мозга. Гипоксия, ишемия, воспаление, эксайтотоксичность и оксидативный стресс нарушают нормальный морфогенез структур головного мозга, что приводит к неблагоприятным долгосрочным последствиям. Таламокортикальные и лимбические пути развиваются раньше и поэтому окно их уязвимости наблюдают в более ранние сроки беременности. Следствием неблагоприятных воздействий в этот период являются сенсомоторные и поведенческие нарушения, тогда как значительные когнитивные расстройства могут быть преимущественно результатом повреждения развивающихся позднее ассоциативных кортико-кортикальных связей.

## НАРУШЕНИЕ РАЗВИТИЯ МОЗГА ПЛОДА ПРИ ОСЛОЖНЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

У беременных с ГСД и ожирением наблюдают гиперлептинемию, гипергликемию, гиперинсулинемию и инсулинорезистентность. В крови повышено содержание инсулиноподобных факторов роста, триглицеридов, холестерина, липопротеинов низкой плотности, факторов воспаления (интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа) [33]. Воздействие этих неблагоприятных факторов лежит в основе нарушения трофической, метаболической,

эндокринной и транспортной функций плаценты, а также определяет программирование неврологических и психических заболеваний потомства [34, 35]. Так, у детей от матерей с ГСД наблюдали микроструктурные аномалии белого вещества в различных областях мозга (мозолистом теле, задней части внутренней капсулы, таламусе и др.), в значительной степени обуславливающие нарушение нейрокognитивного развития, что, по мнению авторов, свидетельствовало о прямом влиянии ГСД на мозг потомства [36]. Подавление аксонального развития коры таламуса сопровождалось нарушением тактильно-сенсорного поведения потомства матерей с ГСД [37]. Увеличение ширины задних боковых желудочков плода, прозрачной перегородки полости, большой цистерны, таламуса и трансцеребеллярного диаметра, а также замедление роста дендритов в головном мозге плода были обусловлены воздействием гипергликемии матери [38–40] и встречались в 3 раза чаще при недостаточном контроле диабета (уровне гликозилированного гемоглобина более 7 %) в критический период органогенеза в I триместре [41]. Последствием влияния гипергликемии стало нарушение когнитивного развития [42]. Гиперинсулинемия, возникающая в результате избыточного поступления материнской глюкозы, стимулирует окислительный метаболизм, что приводит к дефициту кислорода у плода и неблагоприятным неврологическим последствиям [43]. Отмечая повышенное потребление глюкозы в период созревания новых структур мозга и связей, авторы указывают на необходимость более ранней диагностики ГСД, что потенциально может принести пользу развивающемуся мозгу за счет реализации своевременной стратегии контроля гликемии у матери [4].

Окислительный стресс, возникающий в результате материнской гипергликемии, также играет ключевую роль в формировании диабетической эмбриопатии и фетопатии поскольку способствует апоптозу клеток и нарушает экспрессию генов [44, 45]. Установлено, что ГСД приводит к стойким эпигенетическим модификациям посредством метилирования ДНК, ацетилирования гистонов и микроРНК в генах, влияющих на нейроэндокринные функции, энергетический гомеостаз и метаболизм [46–49]. Нарушения экспрессии генов сопровождаются изменением активности ферментов, дисрегуляцией процессов дифференцировки и развития клеток, что в конечном итоге приводит к уменьшению их количества, дисбалансу между различными клеточными популяциями и необратимым морфофункциональным расстройствам [50]. Так, у потомства матерей с ГСД наблюдали более низкий уровень метилирования в двух регионах, включая промотор гена, ассоциированного с нарушениями аутистического спектра [51].

В условиях повышенного при ГСД окислительного стресса и недостаточности антиоксидантной защиты изменяются уровни нейротрофинов, особенно мозгового фактора роста нервов, играющего важную роль в диф-

ференцировке нейронов, синаптогенезе, пластичности, а также действующего в качестве медиатора утилизации глюкозы и энергетического метаболизма [52]. Клинические и экспериментальные исследования показали, что при ГСД снижена экспрессия мозгового фактора роста нервов, повышена концентрация фактора некроза опухоли альфа, нарушена клеточная пролиферация и усилен апоптоз в гиппокампе потомства, что в конечном итоге приводит к нарушению развития нервной системы [53–55].

Установлено, что при ГСД у матери возникает состояние системного воспаления с высвобождением значительного количества провоспалительных цитокинов, способных активировать иммунные клетки плода, попадая в его кровотоки. Высвобождаемые молекулы и цитокины, такие как интерлейкин-6, проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют нейровоспалению [56]. В сочетании с токсическим воздействием гипергликемии на мозг плода это приводит к серьезным неврологическим последствиям и психическим заболеваниям [57]. В условиях повышенного уровня провоспалительных цитокинов в мозге плодов отмечено снижение плотности серотониновых аксонов, что негативно отражается на нейрональной миграции, кортикальном нейрогенезе, способствует апоптозу нейронов и в итоге приводит к гиперактивности и тревожному состоянию потомства экспериментальных животных [58]. Активация продукции цитокинов и свободных радикалов клетками микроглии подавляет созревание олигодендроцитов и процесс миелинизации, а также ведет к повреждению нейрональных структур [59]. Адипоцитокينات, особенно провоспалительные, такие как лептин, также могут опосредовать или усугублять внутриутробное нейровоспаление, вызванное нарушением метаболизма матери при сочетании ожирения и ГСД [60]. При этом страдает становление допаминергической системы мозга плода, что, как известно, играет роль в генезе шизофрении, аутизма, синдрома гиперактивности и расстройств пищевого поведения [61, 62].

Накоплены данные, свидетельствующие о том, что ГСД приводит к нарушению сывороточного уровня железа у потомства, и этот эффект сильно коррелирует с уровнем глюкозы у матери [63]. I триместр беременности является критическим окном с высокой потребностью в железе для адекватной поддержки развивающегося мозга плода. Экспериментальные исследования показали, что при дефиците железа у плода изменены дифференцировка нейронов в гиппокампе, архитектура дендритных клеток в мозге животных, уровни важнейших нейротрансмиттеров и нейромодуляторов дофамина, норадреналина и серотонина, что приводило к негативным неврологическим последствиям [64]. Существует связь между дефицитом железа и нарушением регуляции экспрессии генов, критически важных для функции мозга и синаптической пластичности [65].

Докозагексаеновая кислота (жирная кислота омега-3) также имеет большое значение для формирования структуры нервной ткани и сетчатки глаза, митохондриальных мембран и коры головного мозга плода. Исследования на животных показали, что дефицит жирных кислот омега-3 приводит к снижению уровня докозагексаеновой кислоты в коре головного мозга и определяет неспособность к обучению [66]. При ГСД нарушен липидный обмен и транспорт к плоду докозагексаеновой кислоты [67]. Результаты метаанализа 24 исследований подтвердили, что при ГСД пуповинная кровь содержит низкие уровни полиненасыщенных жирных кислот, что ведет к тяжелым нейрокогнитивным последствиям у потомства [68]. Согласно этим данным при ГСД рекомендован адекватный прием жирных кислот омега-3 [69].

## ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОГРАММИРОВАНИЯ НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ПОТОМСТВА ПРИ ОСЛОЖНЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Эпидемиологические исследования выявили задержку развития мелкой и крупной моторики у детей в возрасте от 4,5 до 14,5 года при осложнении беременности сахарным диабетом, особенно если у их матерей был более высокий уровень гликозилированного гемоглобина или тяжелая ацетонурия [44]. В возрасте 16–60 мес. дети матерей с ГСД демонстрировали более низкие показатели двигательных функций [70–72]. При ожирении и ГСД нарушения развития не только серотонинергической, но и допаминергической систем мозга плода играют роль в генезе шизофрении, аутизма, синдрома гиперактивности и расстройств пищевого поведения [57].

Синдром дефицита внимания и гиперактивность (СДВГ) — одно из наиболее распространенных расстройств развития нервной системы. У детей с данным синдромом есть сложности в обучении, нарушение речи, трудности в общении и повышенный риск злоупотребления психоактивными веществами [73]. Показано, что тяжесть гипергликемии во время беременности представляет собой независимый фактор риска развития СДВГ [74]. ГСД в 2,6 раза повышал риск развития СДВГ в будущем по сравнению с показателем контрольной группы [75]. Сообщено о шестикратном увеличении вероятности развития СДВГ и аутизма у детей в возрасте до 11 лет от матерей с ГСД и высоким индексом массы тела во время беременности [22]. Установлена корреляция между ГСД и повышенной частотой аутизма у потомства [18]. Ретроспективное когортное исследование показало, что ГСД, диагностированный до 26-й недели беременности, значительно повышает риск развития аутизма [17].

Многочисленные данные свидетельствуют о том, что диабет у матери может предрасполагать потомство к будущему развитию шизофрении [19]. Отмечено, что у детей, подвергшихся воздействию материнской гипергликемии, психические расстройства возникают в более молодом возрасте [6, 20]. Повышенный риск развития шизофрении связывают с окислительным стрессом, измененным липидным обменом, высоким уровнем воспалительных цитокинов и нарушенным метаболизмом нейромедиаторов [20]. Однако необходимы крупномасштабные исследования для определения роли вышеперечисленных факторов при ГСД матери в программировании психических расстройств у потомства.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота ГСД продолжает расти, поэтому необходимы дальнейшие исследования патофизиологических механизмов его вредного воздействия на развитие нервной системы ребенка [76]. Изложенные сведения литературы указывают, что профилактика нервно-психических заболеваний у потомства женщин с ожирением и/или сахарным диабетом должна быть проведена еще на этапе планирования семьи и направлена на нормализацию метаболизма и антиоксидантного статуса организма. Данную профилактику нужно сочетать с постоянным контролем гликемии, выявлением и лечением сопутствующей патологии, индивидуальным подбором диеты и режима двигательной активности, а в ряде случаев следует рассмотреть стратегию раннего скрининга ГСД. Необходимо подчеркнуть, что при ожирении и ГСД отсутствует циркадный ритм материнского мелатонина, играющего ключевую роль в развитии мозга плода и его защите от неблагоприятных влияний окружающей среды [77]. Выяснение состояния циркадианной системы организма женщины определит новый подход к оценке риска осложнений беременности и программирования заболеваний потомства, а также послужит основанием для использования мелатонина в клинической практике с целью репрограммирования нарушений развития мозга в перинатальный период жизни ребенка [78].

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках фундаментальной темы научно-исследовательской работы на 2022–2024 гг. под номером государственной регистрации 1021062812133-0-3.2.2.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Автор внесла существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочла и одобрила финальную версию перед публикацией.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The research was carried out within the framework of the fundamental research topic for 2022–2024 (state registration number 1021062812133-0-3.2.2).

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Wang H., Li N., Chivese T., et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by international association of diabetes in pregnancy study group's criteria // *Diabetes Res Clin Pract.* 2022. Vol. 183. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109050
2. Шевцова О.Г., Моисеева К.Е., Березкина Е.Н., и др. Некоторые результаты оценки заболеваемости гестационным сахарным диабетом // *Медицина и организация здравоохранения.* 2020. Т. 4, № 1. С. 29–34. EDN: WSCZUA
3. Епишкина-Минина А.А., Хамошина М.Б., Грабовский В.М., и др. Гестационный сахарный диабет: современное состояние проблемы // *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № S3. С. 23–29. EDN: BTDAXY doi: 10.24411/2303-9698-2018-13903
4. Rodolaki K., Pergialiotis V., Iakovidou N., et al. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence // *Front Endocrinol.* 2023. Vol. 14. doi: 10.3389/fendo.2023.1125628
5. Евсюкова И.И. Влияние ожирения и сахарного диабета матери на развитие мозга ребенка (механизмы и профилактика) // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2020. Т. 69, № 3. С. 33–38. EDN: WPVJWB doi: 10.17816/JOWD69333-38
6. Nahum Sacks K., Friger M., Shoham-Vardi I., et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring // *Am J Obstet Gynecol.* 2016. Vol. 215, N. 3. P. 380.e1–380.e3807. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.030
7. Мирошник Е.В., Рюмина И.И., Орбу А.М., и др. Фенотип новорожденного с диабетической фетопатией // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2020. Т. 8, № 4. С. 28–32. EDN: OLVBZP doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-28-32
8. Eletri L., Mitanchez D. How do the different types of maternal diabetes during pregnancy influence offspring outcomes? // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, N. 18. doi: 10.3390/nu14183870
9. Perna R., Loughan A.R., Le J., et al. Gestational diabetes: long-term central nervous system developmental and cognitive sequelae // *Appl Neuropsychol Child.* 2015. Vol. 4, N. 3. P. 217–220. doi: 10.1080/21622965.2013.874951
10. Nomura Y., Marks D.J., Grossman B. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring // *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012. Vol. 166, N. 4. P. 337–343. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.784
11. Cai S., Qiu A., Broekman B.F., et al. The influence of gestational diabetes on neurodevelopment of children in the first two years of life: a prospective study // *PLoS ONE.* 2016. Vol. 11, N. 9. doi: 10.1371/journal.pone.0162113
12. Dionne G., Boivin M., Seguin J.R., et al. Gestational diabetes hinders language development in offspring // *Pediatrics.* 2008. Vol. 122, N. 5. P. e1073–1079. doi: 10.1542/peds.2007-3028

**Competing interests.** The author declares to have no competing interests.

**Author contribution.** The author has made a significant contribution to the development of the concept, research, and preparation of the article, as well as he or she read and approved the final version before its publication.

13. Никитина И.Л., Конопля И.С., Полянская А.А., и др. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом // *Медицинский совет.* 2017. № 9. С. 14–20. EDN: ZCIRJX doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-14-20
14. Alves J.M., Smith A., Chow T., et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus is associated with mental health outcomes and physical activity has a modifying role // *Res Square.* 2023. Vol. 29. doi: 10.21203/rs.3.rs-3290222/v1
15. Zhao L., Li X., Liu G., et al. The association of maternal diabetes with attention deficit and hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019. Vol. 15. P. 675–684. doi: 10.2147/NDT.S189200
16. Schmitt J., Romanos M. Prenatal and perinatal risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder // *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012. Vol. 166, N. 11. P. 1074–1075. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.1078
17. Xiang A.H., Wang X., Martinez M.P., et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring // *JAMA.* 2015. Vol. 313, N. 14. P. 1425–1434. doi: 10.1001/jama.2015.2707
18. Wan H., Zhang C., Li H., et al. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring // *Medicine.* 2018. Vol. 97, N. 2. doi: 10.1097/MD.00000000000009438
19. Cannon M., Jones P.B., Murray R.M. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review // *Am J Psychiatry.* 2002. Vol. 159, N. 7. P. 1080–1092. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1080
20. Van Lieshout R.J., Voruganti L.P. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms // *J Psychiatry Neurosci.* 2008. Vol. 33, N. 5. P. 395–404.
21. Silva R.N.A., Yu Y., Liew Z., et al. Associations of maternal diabetes during pregnancy with psychiatric disorders in offspring during the first 4 decades of life in a population-based danish birth cohort // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, N. 10. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28005
22. Kong L., Nilsson I.A., Brismar K., et al. Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders // *JAMA Netw Open.* 2020. Vol. 3, N. 2. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20787
23. Perrone S., Grassi F., Caporilli C., et al. Brain damage in preterm and full-term neonates: serum biomarkers for the early diagnosis and intervention // *Antioxidants (Basel).* 2023. Vol. 12, N. 2. P. 309. doi: 10.3390/antiox12020309
24. Проценко Е.В., Васильева М.Е., Перетятко Л.П., и др. Морфологические изменения вентрикулярной герминативной зоны и неокортекса больших полушарий головного мозга у плодов человека и новорожденных с 22-й по 40-ю недели пренатального онтогенеза // *Онтогенез.* 2014. Т. 45, № 5. С. 349–354. EDN: SLIVLF doi: 10.7868/S0475140500073

25. Oka Y., Sato M., Chou S-J. Editorial: the earliest-born cortical neurons as multi-tasking pioneers: expanding roles for subplate neurons in cerebral cortex organization and function, volume II // *Front Neuroanat.* 2023. Vol. 17. doi: 10.3389/fnana.2023.1211678.
26. Wilson S., Pietsch M., Cordero-Grande L., et al. Spatiotemporal tissue maturation of thalamocortical pathways in the human fetal brain // *Elife.* 2023. Vol. 12. doi: 10.7554/eLife.83727
27. Inder T.E., Volpe J.J., Anderson P.J. Defining the neurologic consequences of preterm birth // *N Engl J Med.* 2023. Vol. 389, N. 5. P. 441–453. doi: 10.1056/NEJMra2303347
28. Alhajeri M.M., Alkhanjari R.R., Hodeify R., et al. Neurotransmitters, neuropeptides and calcium in oocyte maturation and early development // *Front Cell Dev Biol.* 2022. Vol. 10. doi: 10.3389/fcell.2022.980219
29. Xing L., Huttner W.B. Neurotransmitters as modulators of neural progenitor cell proliferation during mammalian neocortex development // *Front Cell Dev Biol.* 2020. Vol. 26, N. 8. P. 391. doi: 10.3389/fcell.2020.00391
30. Kolk S.M., Rakic P. Development of prefrontal cortex // *Neuropsychopharmacology.* 2022. Vol. 47, N. 1. P. 41–57. doi: 10.1038/s41386-021-01137-9
31. Brummelte S., Mc Glanaghy E., Bonnin A., et al. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation // *Neuroscience.* 2017. Vol. 342. P. 212–231. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.037.
32. Herlenius E., Lagercrantz H. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development // *Early Hum Dev.* 2001. Vol. 65, N. 1. P. 21–37. doi: 10.1016/s0378-3782(01)00189-x
33. Евсюкова И.И. Молекулярные механизмы функционирования системы «мать – плацента – плод» при ожирении и гестационном сахарном диабете // *Молекулярная медицина.* 2020. Т. 18, № 1. С. 11–15. EDN: ORKJZD doi: 10.29296/24999490-2020-01-02
34. Carrasco-Wonga I., Moller B., Giachin F.R., et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus // *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020. Vol. 1866, N. 2. doi: 10.1016/j.bbdis.2019.165535
35. Bedell S., Hutson J., de Vrijer B., et al. Effects of maternal obesity and gestational diabetes mellitus on the placenta: current knowledge and targets for therapeutic interventions // *Curr Vasc Pharmacol.* 2021. Vol. 19, N. 2. P. 176–192. doi: 10.2174/157016118666200616144512
36. Xuan D-S., Zhao X., Liu Y-C., et al. Brain development in infants of mothers with gestational diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging // *J Comput Assist Tomogr.* 2020. Vol. 44, N. 6. P. 947–952. doi: 10.1097/RCT.0000000000001110
37. You L., Deng Y., Li D. et al. GLP-1 rescued gestational diabetes mellitus-induced suppression of fetal thalamus development // *J Biochem Mol Toxicol.* 2023. Vol. 37, N. 2. doi: 10.1002/jbt.23258
38. Ekin A., Sever B. Changes in fetal intracranial anatomy during maternal pregestational and gestational diabetes // *J Obstet Gynaecol Res.* 2023. Vol. 49, N. 2. P. 587–596. doi: 10.1111/jog.15502
39. Gründahl F.R., Hammer K., Braun J., et al. Fetal brain development in diabetic pregnancies and normal controls // *J Perinat Med.* 2018. Vol. 46, N. 7. P. 797–803. doi: 10.1515/jpm-2017-0341
40. Jing Y-H., Song Y-F., Yao Y-M., et al. Retardation of fetal dendritic development induced by gestational hyperglycemia is associated with brain insulin/IGF-I signals // *Int J Dev Neurosci.* 2014. Vol. 37. P. 15–20. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.06.004
41. Tinker S.C., Gilboa S.M., Moore C.A., et al. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: national birth defects prevention study, 1997–2011 // *Am J Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 222, N. 2. P. 176.e1–176.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.028
42. Cacciatore M., Grasso E.A., Tripodi R., et al. Impact of glucose metabolism on the developing brain // *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fendo.2022.1047545
43. Desoye G., Carter A.M. Fetoplacental oxygen homeostasis in pregnancies with maternal diabetes mellitus and obesity // *Nat Rev Endocrinol.* 2022. Vol. 18, N. 10. P. 593–560. doi: 10.1038/s41574-022-00717-z
44. Ornoy A., Becker M., Weinstein-Fudim L., et al. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. a clinical review // *Int J Mol Sci.* 2021. Vol. 22, N. 6. P. 2965. doi: 10.3390/ijms22062965
45. Linares-Pineda T., Peña-Montero N., Frago-Bargas N. Epigenetic marks associated with gestational diabetes mellitus across two time points during pregnancy // *Clin Epigen.* 2023. Vol. 15, N. 1. P. 110. doi: 10.1186/s13148-023-01523-8
46. Lehnen H., Zechner U., Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life // *Mol Hum Reprod.* 2013. Vol. 19, N. 7. P. 415–422. doi: 10.1093/molehr/gat020
47. Hjort L., Novakovic B., Grunnet L.G., et al. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms — how the first 9 months from conception might affect the child's epigenome and later risk of disease // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7, N. 10. P. 796–806. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30078-6
48. Haertle L., Hajj N.E., Dittrich M., et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation // *Clin Epigenetics.* 2017. Vol. 27, N. 9. P. 28. doi: 10.1186/s13148-017-0329-3
49. Sulyok E., Farkas B., Bodis J. Pathomechanisms of prenatally programmed adult diseases // *Antioxidants.* 2023. Vol. 12. P. 1354. doi: 10.3390/antiox12071354
50. Aviel-Shekler K., Hamshawi Y., Sirhan W., et al. Gestational diabetes induces behavioral and brain gene transcription dysregulation in adult offspring // *Transl Psychiatry.* 2020. Vol. 10, N. 1. P. 412. doi: 10.1038/s41398-020-01096-7
51. Howe C.G., Cox B., Fore R. et al. Maternal gestational diabetes mellitus and newborn DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium // *Diabetes Care.* 2020. Vol. 43, N. 1. P. 98–105. doi: 10.2337/dc19-0524
52. Camuso S., La Rosa P., Fiorenza M.T., et al. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: implications for neurodevelopmental disorders // *Neurobiol Dis.* 2022. Vol. 163. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105606
53. Sardar R., Hami J., Soleimani M., et al. Maternal diabetes-induced alterations in the expression of brain-derived neurotrophic factor in the developing rat hippocampus // *J Chem Neuroanat.* 2021. Vol. 114. doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.101946
54. Briana D.D., Papastavrou M., Boutsikou M., et al. Differential expression of cord blood neurotrophins in gestational diabetes: the impact of fetal growth abnormalities // *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2018. Vol. 31, N. 3. P. 278–283. doi: 10.1080/14767058.2017.1281907
55. Piazza F.V., Segabinazi E., de Meireles A.L.F., et al. Severe uncontrolled maternal hyperglycemia induces microsomnia and neurodevelopment delay accompanied by apoptosis, cellular survival, and neuroinflammatory deregulation in rat offspring hip-

- pocampus // *Cell Mol Neurobiol.* 2019. Vol. 39, N. 3. P. 401–414. doi: 10.1007/s10571-019-00658-8
- 56.** Han V.X., Patel S., Jones H.F., et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders // *Nat Rev Neurol.* 2021. Vol. 17, N. 9. P. 564–79. doi: 10.1038/s41582-021-00530-8
- 57.** Money K.M., Barke T.L., Serezani A., et al. Gestational diabetes exacerbates maternal immune activation effects in the developing brain // *Mol Psychiatry.* 2018. Vol. 23, N. 9. P. 1920–1908. doi: 10.1038/mp.2017.191
- 58.** De Sousa R.A.L. Animal models of gestational diabetes: characteristics and consequences to the brain and behavior of the offspring // *Metab Brain Dis.* 2021. Vol. 36, N. 2. P. 199–204. doi: 10.1007/s11011-020-00661-9
- 59.** Feldhaus B., Dietzel I.D., Heumann R., et al. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors // *J Soc Gynecol Invest.* 2004. Vol. 11, N. 2. P. 89–96. doi: 10.1016/j.jsg.2003.08.004
- 60.** Lee T.H., Cheng K.K., Hoo R.L., et al. The novel perspectives of adipokines on brain health // *Int J Mol Sci.* 2019. Vol. 20, N. 22. P. 5638. doi: 10.3390/ijms20225638
- 61.** Goines P.E., Croen L.A., Braunschweig D., et al. Increased mid-gestational IFN-gamma, IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study // *Mol Autism.* 2011. Vol. 2, N. 2. P. 13. doi: 10.1186/2040-2392-2-13
- 62.** Iwabuchi T., Takahashi N., Nishimura T., et al. Associations among maternal metabolic conditions, cord serum leptin levels, and autistic symptoms in children // *Front Psychiatry.* 2022. Vol. 12. doi: 10.3389/fpsy.2021.816196
- 63.** Babacheva E., Rallis D., Christou H., et al. Maternal diabetes and the role of neonatal reticulocyte hemoglobin content as a biomarker of iron status in the perinatal period // *Front Endocrinol.* 2022. Vol. 13. doi: 10.3389/fendo.2022.1011897
- 64.** Georgieff M.K. Iron deficiency in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* 2020. Vol. 223, N. 4. P. 516–524. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
- 65.** Tran P.V., Carlson E.S., Fretham S.J., et al. Early-life iron deficiency anemia alters neurotrophic factor expression and hippocampal neuron differentiation in male rats // *J Nutr.* 2008. Vol. 138, N. 12. P. 2495–501. doi: 10.3945/jn.108.091553
- 66.** He X.J., Dai R.X., Tian C.Q., et al. Neurodevelopmental outcome at 1 year in offspring of women with gestational diabetes mellitus // *Gynecol Endocrinol.* 2021. Vol. 37, N. 1. P. 88–92. doi: 10.1080/09513590.2020.1754785
- 67.** Devarshi P.P., Grant R.W., Ikonte C.J., et al. Maternal omega-3 nutrition, placental transfer and fetal brain development in gestational diabetes and preeclampsia // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N. 5. P. 1107. doi: 10.3390/nu11051107
- 68.** Hai-Tao Y., Zhi-Heng G., Yi-Ru C., et al. Gestational diabetes mellitus decreased umbilical cord blood polyunsaturated fatty acids: a meta-analysis of observational studies // *Prostaglandins Leukot Essen Fatty Acids.* 2021. Vol. 171. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102318
- 69.** Elshani B., Kotori V., Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions // *J Maternal-Fetal Neonatal Med.* 2021. Vol. 34, N. 1. P. 124–136. doi: 10.1080/14767058.2019.1593361
- 70.** Titmuss A., D'Aprano A., Barzi F., et al. Hyperglycemia in pregnancy and developmental outcomes in children at 18–60 months of age: the PANDORA wave 1 study // *J Dev Orig Health Dis.* 2022. Vol. 13, N. 6. P. 695–705. doi: 10.1017/S2040174422000101
- 71.** Torres-Espinola F.J., Berglund S.K., García-Valdés L.M., et al. Maternal obesity, overweight and gestational diabetes affect the offspring neurodevelopment at 6 and 18 months of age – a follow up from the PREOBE cohort // *PloS One.* 2015. Vol. 10, N. 7. doi: 10.1371/journal.pone.0133010
- 72.** Lackovic M., Milicic B., Mihajlovic S., et al. Gestational diabetes and risk assessment of adverse perinatal outcomes and newborns early motoric development // *Medicina (Kaunas Lithuania).* 2021. Vol. 57, N. 8. P. 741. doi: 10.3390/medicina57080741
- 73.** Arabiat D., Al Jabery M., Jenkins M., et al. Language abilities in children born to mothers diagnosed with diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Early Hum Dev.* 2021. Vol. 159. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105420
- 74.** Rowland J., Wilson C.A. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, N. 1. P. 5136. doi: 10.1038/s41598-021-84573-3
- 75.** Lin C.H., Lin W.D., Chou I.C., et al. Infants of mothers with diabetes and subsequent attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective cohort study // *Front Pediatr.* 2019. Vol. 7. P. 452. doi: 10.3389/fped.2019.00452
- 76.** Lawrence R.L., Wall C.R., Bloomfield F.H. Prevalence of gestational diabetes according to commonly used data sources: an observational study // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019. Vol. 19, N. 1. P. 349. doi: 10.1186/s12884-019-2521-2
- 77.** Евсюкова И.И. Циркадный ритм матери и его значение для здоровья потомства // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2022. Т. 71, № 4. С. 95–105. EDN: RSKRUY doi: 10.17816/JOWD108049
- 78.** Häusler S., Robertson N.J., Golhen K., et al. Melatonin as a therapy for preterm brain injury: what is the evidence? // *Antioxidants.* 2023. Vol. 12, N. 8. P. 1630. doi: 10.3390/antiox12081630

## REFERENCES

- Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. IDF Diabetes atlas: estimation of global and regional gestational diabetes mellitus prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109050
- Shevtsova GO, Moiseeva KE, Berezkina EN, et al. Some results of the assessment of morbidity of gestation diabetes mellitus. *Medicine and health care organization.* 2020;4(1):29–34. EDN: WSCZUA
- Epishkina-Minina AA, Khamoshina MB, Grabovsky VM, et al. Gestational diabetes mellitus: current state of the problem. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training.* 2018;6(S3):23–29. EDN: BTDAXY doi: 10.24411/2303-9698-2018-13903
- Rodolaki K, Pergialiotis V, Iakovidou N, et al. The impact of maternal diabetes on the future health and neurodevelopment of the offspring: a review of the evidence. *Front Endocrinol.* 2023;14. doi: 10.3389/fendo.2023.1125628
- Evsyukova II. The impact of maternal obesity and diabetes on fetal brain development (mechanisms and prevention). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2020;69(3):33–38. EDN: WPVJWB doi: 10.17816/JOWD69333-38
- Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor



- for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):380.e1–380.e3807. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.030
7. Miroshnik EV, Ryumina II, Orbu AM., et al. The phenotype of a newborn with diabetic fetopathy. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie*. 2020;8(4):28–32. EDN: OLVBZP doi: 10.33029/2308-2402-2020-8-4-28-32
8. Eletri L, Mitanchez D. How do the different types of maternal diabetes during pregnancy influence offspring outcomes? *Nutrients*. 2022;14(18):3870. doi: 10.3390/nu14183870
9. Perna R, Loughan AR, Le J, et al. Gestational diabetes: long-term central nervous system developmental and cognitive sequelae. *Appl Neuropsychol Child*. 2015;4(3):217–220. doi: 10.1080/21622965.2013.874951
10. Nomura Y, Marks DJ, Grossman B, et al. Exposure to gestational diabetes mellitus and low socioeconomic status: effects on neurocognitive development and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(4):337–343. doi: 10.1001/archpediatrics.2011.784
11. Cai S, Qiu A, Broekman BF, et al. The influence of gestational diabetes on neurodevelopment of children in the first two years of life: a prospective study. *PLoS One*. 2016;11(9). doi: 10.1371/journal.pone.0162113
12. Dionne G, Boivin M, Séguin JR, et al. Gestational diabetes hinders language development in offspring. *Pediatrics*. 2008;122(5):e1073–e1079. doi: 10.1542/peds.2007-3028
13. Nikitina IL, Konoplya IS, Polyanskaya AA, et al. Characterization of psychological and physical development in children of gestational diabetes pregnancies. *Medical Council*. 2017;(9):14–20. EDN: ZCIRJX doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-14-20
14. Alves JM, Smith A, Chow T, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus is associated with mental health outcomes and physical activity has a modifying role. *Res Sq*. 2023. doi: 10.21203/rs.3.rs-3290222/v1
15. Zhao L, Li X, Liu G, et al. The association of maternal diabetes with attention deficit and hyperactivity disorder in offspring: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:675–684. doi: 10.2147/NDT.S189200
16. Schmitt J, Romanos M. Prenatal and perinatal risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(11):1074–1075. doi: 10.1001/archpediatrics.2012.1078
17. Xiang AH, Wang X, Martinez MP, et al. Association of maternal diabetes with autism in offspring. *JAMA*. 2015;313(14):1425–1434. doi: 10.1001/jama.2015.2707
18. Wan H, Zhang C, Li H, et al. Association of maternal diabetes with autism spectrum disorders in offspring: a systemic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(2). doi: 10.1097/MD.00000000000009438
19. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry*. 2002;159(7):1080–1092. doi: 10.1176/appi.ajp.159.7.1080
20. Van Lieshout RJ, Voruganti LP. Diabetes mellitus during pregnancy and increased risk of schizophrenia in offspring: a review of the evidence and putative mechanisms. *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33(5):395–404.
21. Nogueira Avelar E Silva R, Yu Y, Liew Z, et al. Associations of maternal diabetes during pregnancy with psychiatric disorders in offspring during the first 4 decades of life in a population-based danish birth cohort. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28005
22. Kong L, Nilsson IAK, Brismar K, et al. Associations of different types of maternal diabetes and body mass index with offspring psychiatric disorders. *JAMA Netw Open*. 2020;3(2). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20787
23. Perrone S, Grassi F, Caporilli C, et al. Brain damage in preterm and full-term neonates: serum biomarkers for the early diagnosis and intervention. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(2):309. doi: 10.3390/antiox12020309
24. Protsenko EV, Vasil'eva ME, Peretyatko LP, et al. Morphological changes in ventricular germinal zone and neocortex of the cerebral hemispheres in human fetuses and newborns on weeks 22–40 of prenatal development. *Ontogenesis*. 2014;45(5):349–354. EDN: SLIVLF doi: 10.7868/S0475140500073
25. Oka Y, Sato M, Chou SJ. Editorial: the earliest-born cortical neurons as multi-tasking pioneers: expanding roles for subplate neurons in cerebral cortex organization and function, volume II. *Front Neuroanat*. 2023;17. doi: 10.3389/fnana.2023.1211678
26. Wilson S, Pietsch M, Cordero-Grande L, et al. Spatiotemporal tissue maturation of thalamocortical pathways in the human fetal brain. *Elife*. 2023;12. doi: 10.7554/eLife.83727
27. Inder TE, Volpe JJ, Anderson PJ. Defining the neurologic consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 2023;389(5):441–453. doi: 10.1056/NEJMra2303347
28. Alhajeri MM, Alkhanjari RR, Hodeify R, et al. Neurotransmitters, neuropeptides and calcium in oocyte maturation and early development. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10. doi: 10.3389/fcell.2022.980219
29. Xing L, Huttner WB. Neurotransmitters as modulators of neural progenitor cell proliferation during mammalian neocortex development. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:391. doi: 10.3389/fcell.2020.00391
30. Kolk SM, Rakic P. Development of prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*. 2022;47(1):41–57. doi: 10.1038/s41386-021-01137-9
31. Brummelte S, Mc Glanaghy E, Bonnin A, et al. Developmental changes in serotonin signaling: Implications for early brain function, behavior and adaptation. *Neuroscience*. 2017;342:212–231. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.037
32. Herlenius E, Lagercrantz H. Neurotransmitters and neuromodulators during early human development. *Early Hum Dev*. 2001;65(1):21–37. doi: 10.1016/s0378-3782(01)00189-x
33. Evsyukova II. Molecular mechanisms of the functioning system mother–placenta–fetus in women with obesity and gestational diabetes mellitus. *Molekulyarnaya Meditsina (Molecular medicine)*. 2020;18(1):11–15. EDN: ORKJZD doi: 10.29296/24999490-2020-01-02
34. Carrasco-Wong I, Moller A, Giachini FR, et al. Placental structure in gestational diabetes mellitus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(2). doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165535
35. Bedell S, Hutson J, de Vrijer B, et al. Effects of maternal obesity and gestational diabetes mellitus on the placenta: current knowledge and targets for therapeutic interventions. *Curr Vasc Pharmacol*. 2021;19(2):176–192. doi: 10.2174/1570161118666200616144512
36. Xuan DS, Zhao X, Liu YC, et al. Brain development in infants of mothers with gestational diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging study. *J Comput Assist Tomogr*. 2020;44(6):947–952. doi: 10.1097/RCT.0000000000001110
37. You L, Deng Y, Li D, et al. GLP-1 rescued gestational diabetes mellitus-induced suppression of fetal thalamus development. *J Biochem Mol Toxicol*. 2023;37(2). doi: 10.1002/jbt.23258
38. Ekin A, Sever B. Changes in fetal intracranial anatomy during maternal pregestational and gestational diabetes. *J Obstet Gynecol Res*. 2023;49(2):587–596. doi: 10.1111/jog.15502

- 39.** Ruth Gründahl F, Hammer K, Braun J, et al. Fetal brain development in diabetic pregnancies and normal controls. *J Perinat Med.* 2018;46(7):797–803. doi: 10.1515/jpm-2017-0341
- 40.** Jing YH, Song YF, Yao YM, et al. Retardation of fetal dendritic development induced by gestational hyperglycemia is associated with brain insulin/IGF-I signals. *Int J Dev Neurosci.* 2014;37:15–20. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2014.06.004
- 41.** Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, et al. National birth defects prevention study. specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: national birth defects prevention study, 1997–2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(2):176.e1–176.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.028
- 42.** Cacciatore M, Grasso EA, Tripodi R, et al. Impact of glucose metabolism on the developing brain. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.1047545
- 43.** Desoye G, Carter AM. Fetoplacental oxygen homeostasis in pregnancies with maternal diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(10):593–607. doi: 10.1038/s41574-022-00717-z
- 44.** Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, et al. Diabetes during pregnancy: a maternal disease complicating the course of pregnancy with long-term deleterious effects on the offspring. *A Clinical Review. Int J Mol Sci.* 2021;22(6). doi: 10.3390/ijms22062965
- 45.** Linares-Pineda T, Peña-Montero N, Fragoso-Bargas N, et al. Epigenetic marks associated with gestational diabetes mellitus across two time points during pregnancy. *Clin Epigenetics.* 2023;15(1):110. doi: 10.1186/s13148-023-01523-8
- 46.** Lehnen H, Zechner U, Haaf T. Epigenetics of gestational diabetes mellitus and offspring health: the time for action is in early stages of life. *Mol Hum Reprod.* 2013;19(7):415–422. doi: 10.1093/molehr/gat020
- 47.** Hjort L, Novakovic B, Grunnet LG, et al. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms-how the first 9 months from conception might affect the child's epigenome and later risk of disease. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):796–806. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30078-6
- 48.** Haertle L, El Hajj N, Dittrich M, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clin Epigenetics.* 2017;9:28. doi: 10.1186/s13148-017-0329-3
- 49.** Sulyok E, Farkas B, Bodis J. Pathomechanisms of prenatally programmed adult diseases. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(7):1354. doi: 10.3390/antiox12071354
- 50.** Aviel-Shekler K, Hamshawi Y, Sirhan W, et al. Gestational diabetes induces behavioral and brain gene transcription dysregulation in adult offspring. *Transl Psychiatry.* 2020;10(1):412. doi: 10.1038/s41398-020-01096-7
- 51.** Howe CG, Cox B, Fore R, et al. Maternal gestational diabetes mellitus and newborn dna methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics consortium. *Diabetes Care.* 2020;43(1):98–105. doi: 10.2337/dc19-0524
- 52.** Camuso S, La Rosa P, Fiorenza MT, et al. Pleiotropic effects of BDNF on the cerebellum and hippocampus: Implications for neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Dis.* 2022;163. doi: 10.1016/j.nbd.2021.105606
- 53.** Sardar R, Hami J, Soleimani M, et al. Maternal diabetes-induced alterations in the expression of brain-derived neurotrophic factor in the developing rat hippocampus. *J Chem Neuroanat.* 2021;114. doi: 10.1016/j.jchemneu.2021.101946
- 54.** Briana DD, Papastavrou M, Boutsikou M, et al. Differential expression of cord blood neurotrophins in gestational diabetes: the impact of fetal growth abnormalities. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(3):278–283. doi: 10.1080/14767058.2017.1281907
- 55.** Piazza FV, Segabinazi E, de Meireles ALF, et al. Severe uncontrolled maternal hyperglycemia induces microsomnia and neurodevelopment delay accompanied by apoptosis, cellular survival, and neuroinflammatory deregulation in rat offspring hippocampus. *Cell Mol Neurobiol.* 2019;39(3):401–414. doi: 10.1007/s10571-019-00658-8
- 56.** Han VX, Patel S, Jones HF, et al. Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(9):564–579. doi: 10.1038/s41582-021-00530-8
- 57.** Money KM, Barke TL, Serezani A, et al. Gestational diabetes exacerbates maternal immune activation effects in the developing brain. *Mol Psychiatry.* 2018;23(9):1920–1928. doi: 10.1038/mp.2017.191
- 58.** De Sousa RAL. Animal models of gestational diabetes: characteristics and consequences to the brain and behavior of the offspring. *Metab Brain Dis.* 2021;36(2):199–204. doi: 10.1007/s11011-020-00661-9
- 59.** Feldhaus B, Dietzel ID, Heumann R, et al. Effects of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha on survival and differentiation of oligodendrocyte progenitors. *J Soc Gynecol Investig.* 2004;11(2):89–96. doi: 10.1016/j.jsjg.2003.08.004
- 60.** Lee TH, Cheng KK, Hoo RL, et al. The novel perspectives of adipokines on brain health. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5638. doi: 10.3390/ijms20225638
- 61.** Goines PE, Croen LA, Braunschweig D, et al. Increased midgestational IFN- $\gamma$ , IL-4 and IL-5 in women bearing a child with autism: a case-control study. *Mol Autism.* 2011;2:13. doi: 10.1186/2040-2392-2-13
- 62.** Iwabuchi T, Takahashi N, Nishimura T, et al. Associations among maternal metabolic conditions, cord serum leptin levels, and autistic symptoms in children. *Front Psychiatry.* 2022;12. doi: 10.3389/fpsy.2021.816196
- 63.** Babacheva E, Rallis D, Christou H, et al. Maternal diabetes and the role of neonatal reticulocyte hemoglobin content as a biomarker of iron status in the perinatal period. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13. doi: 10.3389/fendo.2022.1011897
- 64.** Georgieff MK. Iron deficiency in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):516–524. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.006
- 65.** Tran PV, Carlson ES, Fretham SJ, et al. Early-life iron deficiency anemia alters neurotrophic factor expression and hippocampal neuron differentiation in male rats. *J Nutr.* 2008;138(12):2495–2501. doi: 10.3945/jn.108.091553
- 66.** He XJ, Dai RX, Tian CQ, et al. Neurodevelopmental outcome at 1 year in offspring of women with gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(1):88–92. doi: 10.1080/09513590.2020.1754785
- 67.** Devarshi PP, Grant RW, Ikonte CJ, et al. Maternal omega-3 nutrition, placental transfer and fetal brain development in gestational diabetes and preeclampsia. *Nutrients.* 2019;11(5):1107. doi: 10.3390/nu11051107
- 68.** Hai-Tao Y, Zhi-Heng G, Yi-Ru C, et al. Gestational diabetes mellitus decreased umbilical cord blood polyunsaturated fatty acids: a meta-analysis of observational studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2021;171. doi: 10.1016/j.plefa.2021.102318

69. Elshani B, Kotori V, Daci A. Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in gestational diabetes, maternal and fetal insights: current use and future directions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(1):124–136. doi: 10.1080/14767058.2019.1593361
70. Titmuss A, D'Aprano A, Barzi F, et al. Hyperglycemia in pregnancy and developmental outcomes in children at 18–60 months of age: the PANDORA Wave 1 study. *J Dev Orig Health Dis.* 2022;13(6):695–705. doi: 10.1017/S2040174422000101
71. Torres-Espinola FJ, Berglund SK, García-Valdés LM, et al. Maternal obesity, overweight and gestational diabetes affect the offspring neurodevelopment at 6 and 18 months of age—a follow up from the PREOBE cohort. *PLoS One.* 2015;10(7). doi: 10.1371/journal.pone.0133010
72. Lackovic M., Milicic B., Mihajlovic S., et al. Gestational diabetes and risk assessment of adverse perinatal outcomes and newborns early motoric development. *Medicina (Kaunas Lithuania).* 2021;57(8):741. doi: 10.3390/medicina57080741
73. Arabiat D, Al Jabery M, Jenkins M, et al. Language abilities in children born to mothers diagnosed with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Early Hum Dev.* 2021;159. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2021.105420
74. Rowland J, Wilson CA. The association between gestational diabetes and ASD and ADHD: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):5136. doi: 10.1038/s41598-021-84573-3
75. Lin CH, Lin WD, Chou IC, et al. Infants of mothers with diabetes and subsequent attention deficit hyperactivity disorder: a retrospective cohort study. *Front Pediatr.* 2019;7:452. doi: 10.3389/fped.2019.00452
76. Lawrence RL, Wall CR, Bloomfield FH. Prevalence of gestational diabetes according to commonly used data sources: an observational study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):349. doi: 10.1186/s12884-019-2521-2
77. Evsyukova II. Maternal circadian rhythm and its implications for offspring health. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2022;71(4):95–105. EDN: RSKRUY doi: 10.17816/JOWD108049.
78. Häusler S, Robertson NJ, Golhen K, et al. Melatonin as a therapy for preterm brain injury: what is the evidence? *Antioxidants (Basel).* 2023;12(8):1630. doi: 10.3390/antiox12081630

## ОБ АВТОРЕ

**Инна Ивановна Евсюкова**, д-р мед. наук, профессор;  
адрес: Россия, 199034, Санкт-Петербург,  
Менделеевская линия, д. 3;  
ORCID: 0000-0003-4456-2198;  
eLibrary SPIN: 4444-4567;  
e-mail: eevs@yandex.ru

## AUTHOR INFO

**Inna I. Evsyukova**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;  
address: 3 Mendeleevskaya Line,  
Saint Petersburg, 199034, Russia;  
ORCID: 0000-0003-4456-2198;  
eLibrary SPIN: 4444-4567;  
e-mail: eevs@yandex.ru