



ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОРГАНИЗМЕ БЕРЕМЕННОЙ ПРИ GESTАЦИОННОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© Е.С. Ахметова

ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Чита

Для цитирования: Ахметова Е.С. Патологические и генетические изменения в организме беременной при гестационном сахарном диабете. – 2017. – Т. 66. – № 5. – С. 27–36. doi: 10.17816/JOWD66527-36

Поступила в редакцию: 11.07.2017

Принята к печати: 19.09.2017

■ В настоящее время снижение перинатальной заболеваемости и смертности является важнейшей задачей родовспоможения в мире. Важная роль в структуре перинатальной патологии отводится гестационному сахарному диабету (ГСД). Высокие показатели заболеваемости гестационным сахарным диабетом (1–14 %) и связанная с ним перинатальная смертность имеют большое не только медицинское, но и социальное значение. Целью исследования явилось изучение патологических процессов, возникающих в организме беременной с ГСД и приводящих к акушерским и перинатальным осложнениям, а также возможных генетических маркеров, увеличивающих риски реализации нарушений углеводного обмена при беременности на современном этапе развития науки. **Материалы:** литературные данные отечественных и зарубежных исследований за период с 2006 по 2016 г. **Методы:** обобщение данных литературы. **Заключение.** Необходимо определить основные генетические предикторы развития гестационного сахарного диабета с целью возможности его прогнозирования и своевременной профилактики акушерских и перинатальных осложнений.

■ **Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет; патогенез; генетические маркеры.

PATHOPHYSIOLOGICAL AND GENETIC CHANGES IN THE BODY OF A PREGNANT WITH GESTATIONAL DIABETES

© E.S. Akhmetova

Chita State Medical Academy, Chita, Russia

For citation: Akhmetova E.S. Pathophysiological and genetic changes in the body of a pregnant with gestational diabetes. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017;66(5):27-36. doi: 10.17816/JOWD66527-36

Received: 11.07.2017

Accepted: 19.09.2017

■ Currently, the reduction of perinatal morbidity and mortality is a key challenge of maternity care in the world. An important role in the structure of perinatal pathology plays a gestational diabetes mellitus (GDM). High incidence of gestational diabetes mellitus (1-14%) and the associated perinatal mortality have not only medical but also social value. The aim of the study was to study the pathophysiological processes that occur in the body of the pregnant woman with GDM and lead to obstetric and perinatal complications, and possible genetic markers that increase execution risks of impaired glucose metabolism in pregnancy at the present stage of scientific development. **Materials:** literature data of domestic and foreign studies over the period 2006 to 2016. **Methods:** synthesis of literature data. **Conclusion.** It is necessary to identify the major genetic predictors of the development of gestational diabetes, with the aim of its prediction and timely prevention of obstetric and perinatal complications.

■ **Keywords:** gestational diabetes mellitus; pathogenesis; genetic markers.

Актуальность проблемы гестационного сахарного диабета (ГСД) состоит в том, что распространенность его во всем мире неуклонно

растет. Так, частота ГСД в общей популяции разных стран варьирует от 1 до 14 %, составляя в среднем 7 % [1]. Кроме того, ГСД счи-

тается предвестником и маркером сахарного диабета 2-го типа. Оригинальные исследования показали, что через 15 лет после родов распространение СД 2-го типа у женщин с ГСД и ожирением в анамнезе составит 60 % [2].

Основу патофизиологии гестационного сахарного диабета составляет функциональное снижение инсулиночувствительности (ИЧ) или повышение инсулинорезистентности (ИР) у беременной [3]. В результате этого β -клетки островкового аппарата поджелудочной железы искаженно воспринимают уровень гликемии, следствием чего становится неадекватная для данной степени гликемии секреция инсулина. В III триместре беременности у женщин с ГСД отмечается повышение концентрации инсулина и снижение подавления продукции глюкозы печенью во время введения инсулина. Гиперинсулинемия, развивающаяся в ответ на гипергликемию, через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов усиливает периферическую ИР, которая приводит к снижению чувствительности периферических тканей к действию инсулина, вызывая компенсаторную гиперинсулинемию, направленную на преодоление барьера ИР. Таким образом, развивается «порочный круг» по типу «восходящей спирали», когда каждый новый более высокий уровень компенсаторной гиперинсулинемии вызывает усугубление инсулинорезистентности. Нарастающая инсулинорезистентность приводит к увеличению массы тела и нарушению толерантности к глюкозе [4, 5].

При этом главной причиной неадекватной секреции инсулина может стать наличие у беременных женщин ожирения. Выявлено, что изменения ИЧ происходят как у женщин с низким индексом массы тела (ИМТ), так и у пациенток с ожирением, страдающих ГСД, что может иметь место еще до наступления беременности. В случае ГСД сниженная ИЧ присутствует до зачатия и еще более снижается при прогрессировании беременности. Это связано со снижением первой фазы ответа инсулина и нарушенным подавлением продукции глюкозы печенью, которое развивается в конце беременности. Исследования, проведенные в послеродовом периоде у женщин с ГСД, продемонстрировали сохраняющееся несовершенство инсулиносекреции и снижение ИЧ, свидетельствующие о нарушении метаболизма глюкозы, что более типично для СД 2-го типа [6].

Особенности липидного и белкового обменов при гестационном сахарном диабете

Инсулинорезистентность не единственная причина возникновения ГСД, более того, есть мнение, что решающую роль играет снижение секреции инсулина. Исследование индивидуального соотношения инсулиночувствительности/инсулиносекреции у женщин с ГСД показало, что меньшинство (20–30 %) имеют нормальную функцию β -клеток для их степени инсулинорезистентности. Последствием инсулинорезистентности и сниженной секреции инсулина оказывается повышение концентрации в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот (СЖК), некоторых аминокислот и кетонов [7].

Рядом авторов изучены взаимосвязи между содержанием свободных жирных кислот и продукцией глюкозы в печени. Достоверно установлено, что повышение уровня СЖК может способствовать развитию в дальнейшем печеночной инсулинорезистентности. При этом уровень сыровоточного холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ) снижается к 7-й неделе беременности, а затем прогрессивно повышается до родов. После родов количество сыровоточных ТГ уменьшается, но остается более выраженным у лактирующих женщин по сравнению с теми, кто прекратил грудное вскармливание. Авторы предположили, что механизм повышения уровня СЖК в поздние сроки гестации связан с падением у беременных инсулиночувствительности. Также в исследовании отмечено, что высокий уровень СЖК у женщин влиял на формирование избыточного веса плода, особенно на накопление жировой ткани. Есть сообщения, что вес новорожденных имел положительную корреляцию с концентрацией ТГ и СЖК у матери во время беременности. Дети матерей с ожирением имели не только увеличение массы тела и толщины кожной складки, но и повышенное содержание сыровоточных СЖК по сравнению с детьми, родившимися у женщин с низким ИМТ [8].

В целом указанные исследования продемонстрировали, что с наступлением беременности инсулиночувствительность снижается у всех женщин. В случае же уменьшения инсулиночувствительности до зачатия в поздние сроки беременности она может проявиться развитием гестационного сахарного диабета. В итоге результатом снижения инсулиночувствительности становится гиперинсулинемия и нару-

шение обменных процессов фетоплацентарного комплекса, что в конечном счете может привести к макросомии плода.

Кроме глюкозы, являющейся основным источником энергии для фетоплацентарных тканей, метаболизм белка также оказывает существенное влияние на размеры плода. Было обнаружено, что в I триместре беременности у пациенток с ГСД синтез белка не изменяется. По мере увеличения срока гестации отмечено нарастание уровней гликированных белков с превышением верхнего референсного интервала уровня фруктозамина во II и в III триместрах. У беременных женщин без нарушений углеводного обмена показатели гликированных белков снижены по сравнению с нижним референсным интервалом для общей популяции [9].

Состояние системы гемостаза при гестационном сахарном диабете

При инсулинорезистентности снижается активность фибринолитической системы за счет повышенного содержания в крови ингибитора тканевого активатора плазминогена 1 (РАI-1), который усиленно вырабатывается в эндотелии, адипоцитах, печени, клетках мышечной ткани и высвобождается из тромбоцитов. Это создает предрасположенность к тромбозам и способствует ремоделированию сосудов и образованию атеросклеротических бляшек. В контексте повышенного тромбогенного риска РАI-1 обладает по меньшей мере двойным эффектом. С одной стороны, нарушается активация плазминогена, и тем самым риск тромбоэмболических осложнений также повышается. С другой стороны, РАI-1 ингибирует апоптоз, а как известно, апоптозные клетки представляют собой фосфолипидные матрицы, необходимые для формирования протромбиназного комплекса и, следовательно, образования тромбина [10].

Гипергликемия служит наиболее важным фактором дисфункции эндотелия. Механизмы повреждающего действия гипергликемии на сосудистое русло многообразны. Гипергликемия вызывает образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ), которые накапливаются в тканях и приводят к активации окислительного стресса [11]. Взаимодействие КПГ со своими рецепторами ведет к увеличению тромбомодулина и также активирует рецепторы интерлейкина-1, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) и ростовых факторов, что вызывает миграцию и пролиферацию гладкомы-

шечных клеток. Морфологические изменения сосудистого эндотелия при эндотелиальной дисфункции на фоне диабета характеризуются усилением адгезии лейкоцитов, тромбоцитов и отложением фибрина на поверхности эндотелия, повышенной пролиферацией эндотелиоцитов, увеличением количества многоядерных клеток эндотелия, утолщением базальной мембраны, увеличением площади поверхности эндотелиоцитов, повышенной текучестью их мембран и увеличением проницаемости капиллярной стенки [12].

Эндотелиальная дисфункция в большей степени выражена у больных с СД 1-го и 2-го типов. По литературным данным, первые признаки эндотелиальной дисфункции у больных СД 1-го типа появляются через 5–6 лет от начала заболевания. Развитие тяжелой эндотелиальной дисфункции, нарушения тромбоцитарного гемостаза возникают рано, уже при длительности СД 1-го типа до 5 лет, и сопровождаются гиперкоагуляцией. Снижение количества тромбоцитов, наблюдаемое при HbA1c более 7,0 %, сопровождается повышением агрегации тромбоцитов с АДФ и адреналином, что связано с гликозилированием белков тромбоцитарной мембраны, активацией метаболизма арахидоновой кислоты, приводящих к повышенной активности тромбоцитов. При СД не только изменяется функциональная активность тромбоцитов, но и повышаются факторы коагуляции, уменьшается фибринолитическая активность плазмы, повышается концентрация фибриногена, возрастают протромбиновый индекс и показатель гематокрита. Возникновение осложнений у беременных с ГСД связывают с гемостатическими и микроциркулярными нарушениями, возникающими вследствие локального образования микросгустков, что приводит к развитию дистресса плода, тяжелым формам преэклампсии [13, 14].

Тем не менее у потомства матерей с гестационным СД с рождения выявляется эндотелиальная дисфункция (повышение уровня эндотелина-1 и снижение генерации метаболитов оксида азота в сыворотке крови), прогрессирующая в течение первых месяцев жизни. Нарушение продукции эндотелиальных факторов, осуществляющих регуляцию сосудистого тонуса, гиперинсулинемия и повышенное содержание инсулиноподобного фактора роста — I превалируют у пациентов со среднетяжелым течением перинатального поражения центральной нервной системы и у детей с сохранением неврологиче-

ской симптоматики к концу первого года жизни. Статистически обоснованные корреляционные зависимости между содержанием вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения (эндотелина-1) и регуляторами углеводного обмена (инсулина и инсулиноподобного фактора роста — 1) свидетельствуют о взаимосвязи метаболических и сосудистых расстройств, способствующих развитию цереброваскулярных нарушений у детей, матери которых больны гестационным сахарным диабетом [15].

При ГСД повышение уровня эндотелина-1 более выражено у беременных, получавших инсулинотерапию (в 1,5 раза). Концентрация данного вазоактивного пептида прямо коррелирует с состоянием углеводного обмена и уровнем гликемии при выявлении диабета. При этом концентрация экспрессии адгезивных молекул (sICAM-1) в сыворотке крови при ГСД достоверно не повышается [16].

Состояние системы гемостаза у беременных с СД в большей мере определяется уровнем гипергликемии, чем длительностью патологического процесса и содержанием холестерина [15]. Отмечено, что степень риска гиперкоагуляции у беременных с СД зависит от степени нарушения углеводного обмена (HbA1c выше 7,0 %), липидного обмена (ХС более 6,5 ммоль/л) и наличия альбуминурии (30–300 мг/сут) [17].

При исследовании системы гемостаза у 152 беременных с ГСД и 100 женщин с физиологической беременностью в III триместре беременности A.G. Gader et al. (2011) отметили, что изменения гемостаза на фоне ГСД характеризуются более высоким уровнем фибриногена, протеина S по сравнению с нормальной беременностью [18].

Ряд других исследователей доказали, что при ГСД на фоне гипергликемии в ворсинах плаценты запускается синтез белка аннексина А2, который в дальнейшем влияет на фибринолиз. У беременных с ГСД аннексин А2 приводит к повышению активности плазмина и таким образом препятствует тромбообразованию путем связывания тканевого активатора плазминогена [19].

Таким образом, по данным литературы, у беременных с нарушениями углеводного обмена преобладают нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, которые играют ведущую роль в развитии плацентарной недостаточности, приводят к значительным нарушениям адаптации новорожденных в раннем постнатальном периоде.

Гормональные и метаболические изменения при гестационном сахарном диабете

В последние годы ряд авторов рассматривают развитие ГСД вследствие патологии секреции энтероинсулярных гормонов (глюкагон, глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП)), глюкагоноподобный пептид-1 и -2 (ГПП-1 и ГПП-2) во время физиологической беременности, а также отводят большую роль нарушениям в энтероинсулярной гормональной системе при ГСД. Женщины, у которых выявлен ГСД в разных триместрах беременности, представляют гетерогенную группу с позиции секреторных паттернов инкретиновых гормонов. Так, у беременных женщин, у которых диагноз ГСД поставлен в I триместре беременности, отмечался более высокий уровень базальной и стимулированной глюкагонемии. Согласно последним данным литературы, ухудшение метаболического контроля инициирует в α -клетках транскрипцию проглюкагона в ГПП-1, что объясняет зафиксированное во многих исследованиях повышение уровня ГПП-1 у женщин с ГСД. С другой стороны, повышение концентрации ГПП-1 у женщин с гестационными нарушениями углеводного обмена может также отражать состояние инкретинорезистентности, аналогичное механизму развития компенсаторной гиперинсулинемии при инсулинорезистентности, которая наблюдается на ранних стадиях сахарного диабета 2-го типа [20].

К нарастанию содержания глюкозы, но опосредованно, через лептин может приводить гиперпролактинемия, в том числе и фармакологическая. Участие лептина в регуляции обмена глюкозы интенсивно изучается. В норме лептин регулирует чувство насыщения. Однако при метаболическом синдроме, несмотря на повышенное его содержание в крови, утрачивается чувствительность гипоталамических центров к нему и развивается относительная лептинорезистентность. Лептин, подобно инсулину, влияет на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и симпатическую нервную системы. В некоторых исследованиях было обнаружено, что лептин может оказывать тормозящее влияние на фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора (IRS-1) в мышечной ткани. В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие) [10].

Роль пролактина в регуляции энергетического баланса, жирового и углеводного обмена в настоящее время до конца не выяснена. Гиперпролактинемия, ведущая к гипоестрогении, может вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям у здоровых женщин в период менопаузы: увеличение содержания общего холестерина сыворотки крови, повышение концентрации липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) с одновременным снижением липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Перечисленные нарушения способствуют повышению атерогенности плазмы крови, увеличивают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения и СД 2-го типа [3].

Функциональные и морфологические особенности плаценты при гестационном сахарном диабете

Плацента выполняет ряд синтетических функций. Через плаценту поставляются питательные вещества и кислород к плоду, ею синтезируется целый ряд гормонов и факторов роста. Инсулин и инсулиноподобный фактор роста (ИПФР) вовлечены в процесс регуляции роста плаценты, инвазии трофобласта и его ангиогенеза. Материнские гормоны и факторы роста (инсулин, ИПФР-1, ИПФР-2 и инсулиноподобный фактор роста связывающих белков (ИПФРСБ), соматотропный гормон (СТГ)) участвуют в регуляции развития плода и плацентарной системы. СТГ-гормон относится к семейству пролактинподобных белков, по структуре и биологическим свойствам имеет общие черты с пролактином, плацентарным лактогеном и пролиферинном [21]. В работах U. Hiden (2009) доказана корреляция между повышением уровня ИПФРСБ-3 и уровнем ИПФР-1 во время беременности и с макросомией [22]. Что касается СТГ, то S. Setia и M.G. Sridhar (2009) показали, что он слабо влияет или вообще не влияет на рост плода, в отличие от плацентарного гормона роста, снижение концентрации которого при беременности ассоциировано с задержкой внутриутробного развития плода [23].

При ГСД основными патоморфологическими изменениями в плаценте являются: несоответствие ворсин гестационному сроку, фиброз стромы стволых ворсин, повышенная степень инволютивно-дистрофических изменений и компенсаторно-приспособительных реакций, массивное отложение фибриноида в межвор-

синчатом пространстве, плацентарная недостаточность. Данные нарушения более выражены при инсулинотерапии. При диетотерапии у пациенток с ГСД в тканях плаценты отмечается компенсаторное усиление экспрессии сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), обусловленное срывом адаптации компенсаторных механизмов. Развитие макросомии связано с увеличением продукции инсулиноподобного фактора роста — 1 (IGF1R), особенно при инсулинотерапии. Также происходит увеличение тучных клеток в плаценте, не зависящее от степени коррекции углеводного обмена [24].

Строение плаценты зависит от длительности течения, степени компенсации и осложнений ГСД. У пациенток с некомпенсируемым ГСД плацента увеличена в размерах, полнокровна. Морфологические изменения плаценты при ГСД характеризуются незрелостью ворсинчатого дерева или изменением ветвления ворсин. Обращает на себя внимание сужение просвета сосудов в результате склеротических изменений их стенок, отложение фибрина в синцитиотрофобласте и гиперплазия цитотрофобласта. Дисрегуляция ангиогенных факторов может способствовать развитию аномальной васкуляризации, в том числе абберациям в разветвлении и продольному росту капилляров с формированием хаотично склерозированных ворсин. У 16 % беременных с ГСД наблюдаются аномалии развития пупочной артерии, что нарушает оксигенацию плода и приводит к гипоксии. У пациенток с ГСД, особенно в сочетании с ожирением, в плаценте наблюдаются выраженные воспалительные изменения. Это связано с повышением уровня провоспалительных цитокинов — интерлейкина 1 β и фактора некроза опухолей (ФНО- α), которые увеличиваются на 200 и 50 % соответственно в ответ на гипергликемию при ГСД. Кроме того, в плаценте при макросомии диагностировано снижение транспортной аминокислотной активности, что является еще одной причиной развития диабетической фетопатии [7].

Генетические маркеры нарушений углеводного обмена при гестационном сахарном диабете

Изучение гестационного сахарного диабета продолжается многие годы, но до сих пор факторы, приводящие к этому заболеванию, и их взаимодействие между собой до конца не изучены. Также остается неясным, почему при

одинаковых условиях внешней среды и образа жизни у одних женщин развивается ГСД, а у других не возникает никаких нарушений.

Генетическая предрасположенность к ГСД подтверждается выявлением специфических моноклональных антител к островковым клеткам поджелудочной железы и лейкоцитарных антигенов DR3, DR4, типичных для больных СД 1-го типа. Такой вариант нарушения углеводного обмена сопровождается выраженной клинической симптоматикой, гипергликемией и обусловлен инсулинопенией вследствие деструкции β -клеток [5, 25].

К факторам, определяющим развитие патологической инсулинорезистентности, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора СИР-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы), а также дефекты белков, передающих сигналы инсулина (снижение концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы ГЛЮТ-4 в мышечной ткани). В то же время у беременных с ГСД могут обнаруживаться антитела к глутаматдекарбоксилазе (АТ-GAD) и β -клеткам, к инсулину и инсулиновым рецепторам [26]. Примерно у 38 % беременных с ГСД выявляются специфические моноклональные антитела — АТ (АТ-GAD, АТ к β -клеткам, АТ к инсулину и его рецепторам) и HLA-DR3, -DR4, которые обычно присущи людям с генетическим риском развития СД 1-го типа [27].

Известно, что ген белка Kir6.2 (KCNJ11) является одной из двух субъединиц (вторая — рецептор к сульфонилмочевине АВСС8), которые образуют канал для транспорта ионов калия. При низком уровне глюкозы в крови и при низкой концентрации АТФ внутри β -клеток канал транспорта ионов калия открыт, за счет чего создается мембранный потенциал, который препятствует проникновению в клетку ионов кальция, необходимых для секреции гранул, содержащих инсулин. Мутации в гене *KCNJ11* приводят к изменениям в структуре белка Kir6.2 и нарушениям функционирования канала. Канал не закрывается в присутствии АТФ, мембрана остается поляризованной и секреции инсулина не происходит. При беременности имеется достоверная ассоциация генотипа Lys/Lys полиморфного маркера Gly23K гена *KSNJ11* аллеля pro и ala полиморфного маркера pro12ala гена *PPARG2*, а также аллеля

полиморфного маркера A214T гена *ADIPOQR2*. У беременных с ГСД имеется генетическая особенность, ассоциированная как с нарушением чувствительности ткани к инсулину, так и с нарушением его секреции клетками поджелудочной железы [28, 29].

Так как ГСД часто предшествует развитию СД 2-го типа, изучение возможных генетических маркеров СД 2-го типа у беременных с нарушениями углеводного обмена имеет огромное значение. При этом одним из наиболее эффективных подходов представляется использование полиморфных маркеров различных генов-кандидатов, то есть тех генов, чьи белковые продукты (ферменты, регуляторные белки и пептиды, структурные белки) могут быть потенциально вовлечены в развитие этого заболевания. Известен ген транскрипционного фактора — 7 (*TCF7L2*), который является составной частью сигнального пути Wnt, участвующего в регуляции механизмов роста, развития и функционирования различных клеток, в том числе и β -клеток поджелудочной железы. Представляет интерес изучение гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (*SLC30A8*), который играет важную роль в регуляции созревания, хранения и секреции инсулина β -клетками, а также гена белка, ассоциированного с регуляторной субъединицей-1 циклинзависимой киназы типа 5 (*CDKAL1*), участвующего в повышении эффективности секреции гранул инсулина в кровотока. Так, В.А. Потапов (2010) обнаружил ассоциацию полиморфных маркеров rs1799859 гена *ABCC8*, rs5219 гена *KCNJ11*, rs12255372 гена *TCF7c*, rs13266634 гена *SLC30A8*, rs7756992, rs10946398 и rs9465871 гена *CDKAL1*, rs10811661 в области генов *CDKN2B/2A*, rs11061971 гена *ADIPOR2*, rs1801282 гена *PPARG2* с повышенным риском развития СД 2-го типа в русской популяции. Было показано, что у носителей аллеля С и генотипов Т/С и С/С риск развития СД 2-го типа был повышен [30].

Кроме того, диагностировано, что полиморфные маркеры rs1799859 гена *ABCC8*, rs12255372 и rs7903146 гена *TCF7L2*, rs13266634 гена *SLC30A8*, rs7756992, rs10946398 и rs9465871 гена *CDKAL1* и rs10811661 в области генов *CDKN2B/2A* ассоциированы с понижением индекса НОМА- β . Варианты генов, связанные с пониженным индексом НОМА- β , вовлечены в развитие СД 2-го типа через нарушения функции β -клеток. Полиморфные маркеры rs11061971 и rs16928751 гена *ADIPOR2*,

rs2275738 гена *ADIPOR1*, rs1801282 гена *PPARG2* и rs8050136 гена *FTO* ассоциированы с повышением индекса HOMA-IR. Варианты генов, связанные с повышенным индексом HOMA-IR, участвуют в патогенезе СД 2-го типа через развитие устойчивости к инсулину в периферических тканях [30].

Данные метаанализа доказали роль мутации гена *ADAMTS9* локуса rs4607103 в развитии сахарного диабета 2-го типа. Исследования показывают, что влияние диабетогенного С-аллеля rs4607103 ближнего *ADAMTS9* частично может быть опосредовано через снижение чувствительности к инсулину периферических тканей [31].

В настоящее время показано, что в подавляющем большинстве случаев развитие сахарного диабета у детей первых 6 мес. жизни связано с дефектом генов, контролирующих закладку, развитие и функциональную активность β-клеток поджелудочной железы. Показана связь развития заболевания с наличием мутаций в генах *KCNJ11* и *ABCC8* [32].

Среди специфических разновидностей сахарного диабета есть много наследственных форм и генетических синдромов. Среди них достоин упоминания так называемый MODY-диабет. Это группа генетических заболеваний с нару-

шенной функцией β-клеток поджелудочной железы, выделяющих инсулин. Ряд исследователей выявили предрасположенность к развитию СД при мутации гена *MODY*, что ассоциировано с дисфункцией β-клеток поджелудочной железы. На сегодняшний день известны мутации 8 генов, из которых мутация гена глюкокиназы (*GCK*) приводит к развитию диабета типа MODY-2, который является вторым по частоте среди всех MODY-диабетов, но протекает мягче по сравнению с MODY-3 и -1 [33].

Резюмируя все вышеизложенное, становится ясным, что патогенез развития ГСД многообразен и сложен (рис. 1). Тем не менее дальнейшие исследования патофизиологических изменений и полиморфизмов генов расширят представления об основах и принципах развития ГСД и создадут предпосылки для усовершенствования диагностики данного заболевания, генетического консультирования и разработки патогенетически обоснованных подходов к лечению.

Дополнительная информация

Информация о конфликте интересов отсутствует.

Информация о финансировании — личные средства.

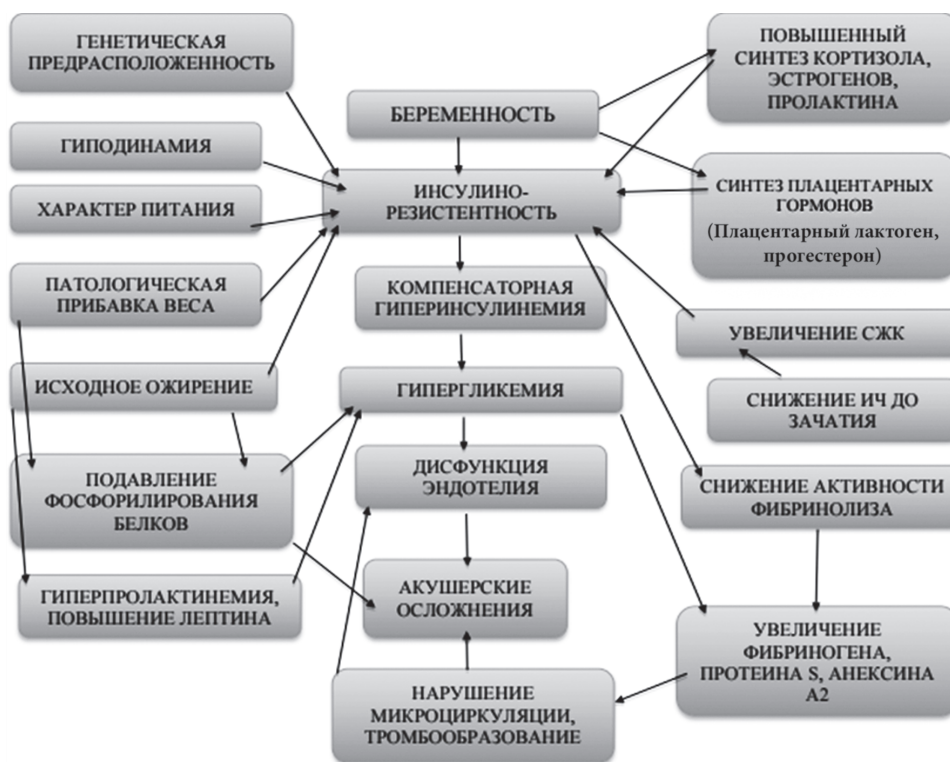


Рис. 1. Структура патогенетических изменений при гестационном сахарном диабете
Fig. 1. Structure of pathogenetic changes at a gestational diabetes mellitus

Литературы

1. Краснопольский В.И., Петрухин В.А., Бурмукулова Ф.Ф. Гестационный диабет: новый взгляд на старую проблему // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 2. – С. 3–6. [Krasnopol'skij VI, Petruhin VA, Burumkulova FF. Gestacionnyj diabet: novyj vzgljad na staruju problemu. *Akusherstvo i ginekologija*. 2010;(2):3-6. (In Russ.)]
2. Wasalathanthri S. Attenuating type 2 diabetes with postpartum interventions following gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015;6(4):648-53. doi: 10.4239/wjd.v6.i4.648.
3. Шишкова В.Н. Ожирение и гиперпролактинемия // *Consilium Medicum*. – 2010. – № 12. – С. 83–86. [Shishkova VN. Ozhirenie i giperprolaktinemiya. *Consilium Medicum*. 2010;(12):83-86. (In Russ.)]. Доступно по <http://www.consilium-medicum.com/article/20446>. Ссылка активна на 11.05.2017.
4. Жорова В.Е., Манасова Ж.С. Гестационный сахарный диабет: патогенез, особенности диагностики и лечения // Журнал научных статей: Здоровье и образование. – 2015. – Т. 17. – № 4. – С. 354–360. [Zhorova VE, Manasova ZhS. Gestacionnyj saharnyj diabet: patogenez, osobennosti diagnostiki i lechenija. *Zhurnal nauchnyh statej: Zdorov'e i obrazovanie*. 2015;17(4):354-360. (In Russ.)]
5. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: эндокринологические и акушерские аспекты // *Врач*. – 2012. – № 9. – С. 2–5. [Burumkulova FF, Petruhin VA. Gestacionnyj saharnyj diabet: jendokrinologicheskie i akusherskie aspekty. *Vrach*. 2012;(9):2-5. (In Russ.)]
6. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Гурьева В.М., и др. Ожирение и патологическая прибавка массы тела в патогенезе акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете // Акушерство и гинекология. – 2012. – Спецвыпуск. – С. 36–42. [Burumkulova FF, Petruhin VA, Gur'eva VM, et al. Ozhirenie i patologicheskaja pribavka massy tela v patogeneze akusherskih oslozhenij pri gestacionnom saharnom diabete. *Akusherstvo i ginekologija*. 2012;(Suppl.):36-42. (In Russ.)]
7. Gauster M, Desoye G, Tötsch M, Hiden U. The placenta and gestational diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):16-23. doi: 10.1007/s11892-011-0244-5.
8. Lawlor DA, Fraser A, Lindsay RS, et al. Association of existing diabetes, gestational diabetes and glycosuria in pregnancy with macrosomia and offspring body mass index, waist and fat mass in later childhood: findings from a prospective pregnancy cohort. *Diabetologia*. 2010;53(1):89-97. doi: 10.1007/s00125-009-1560-z.
9. Холодова Е.А., Забаровская З.В., Павлюкова С.А. Уровень гликированных белков у женщин с гестационным сахарным диабетом // *ARS MEDICA*. – 2012. – Т. 70. – № 15. – С. 106–109. [Holodova EA, Zabarovskaja ZV, Pavljukova SA. Uroven' glikirovannyh belkov u zhenshhin s gestacionnym saharnym diabedom. *ARS MEDICA*. 2012;70(15):106-109. (In Russ.)]
10. Ганчар Е.П., Кажина М.В. Метаболический синдром и беременность // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1. – С. 68–72. [Ganchar EP, Kazhina MV. Metabolicheskij sindrom i beremennost'. *Ohrana materinstva i detstva*. 2013;(1):68-72. (In Russ.)]
11. Бондарь И.А., Малышева А.С. Изменения гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена // Сахарный диабет. – 2013. – № 2. – С. 77–81. [Bondar' IA, Malysheva AS. Izmeneniya gemostaza u beremennyh s narushenijami uglevodnogo obmena. *Saharnyj diabet*. 2013;(2):77-81. (In Russ.)]
12. Аметов А.С., Соловьева О.Л. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете: патогенез и пути коррекции // Русский медицинский журнал. – 2011. – Вып. 27. – С. 1694–1699. [Ametov AS, Solov'eva OL. Serdechno-sosudistye oslozhenija pri saharnom diabete: patogenez i puti korrekcii. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2011;27:1694-9. (In Russ.)]
13. Рогова И.П. Влияние клинико-биохимических, генетических, гемостатических факторов на развитие диабетической нефропатии у больных сахарного диабета 1-го типа: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. [Rogova IP. Vlijanie kliniko-biohimicheskikh, geneticheskikh, gemostaticeskikh faktorov na razvitie diabeticheskoy nefropatii u bol'nyh saharnogo diabeta 1 tipa. [dissertation] Novosibirsk; 2006. (In Russ.)]. Доступно по <http://www.rsl.ru>. Ссылка активна на 15.05.2017.
14. Тюрина Н.А., Абрамова С.В. Состояние про- и антикоагулянтных систем у беременных с гестационным сахарным диабетом // Международный научно-исследовательский журнал. – 2014. – № 5. – Ч. 3. – С. 28–29. [Tjurina NA, Abramova SV. Sostojanie pro- i antikoagulyantnyh sistem u beremennyh s gestacionnym saharnym diabedom. *Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal*. 2014;5(3):28-29. (In Russ.)]
15. Бабиянц А.Я., Афонин А.А. Динамика показателей мозгового кровотока детей первого года жизни, рожденных женщинами с сахарным диабетом // Педиатрия. – 2012. – Т. 91. – № 1. – С. 31–34. [Babijanc AJa, Afonin AA. Dinamika pokazatelej mozgovogo krovotoka detej pervogo goda zhizni, rozhdennyh zhenshhinami s saharnym diabedom. *Pediatrics*. 2012;91(1):31-34. (In Russ.)]
16. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Соколов Д.И., и др. Оценка концентрации эндотелина-1 и SICAM-1 в плазме крови у беременных с гестационным сахарным диабетом // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 5. – С. 36–41. [Kapustin RV,

- Arzhanova ON, Sokolov DI, et al. Estimation of the plasma concentration of endothelin-1 and sICAM-1 in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(5):36-41. (In Russ.)]
17. Капустин Р.В., Аржанова О.Н., Шляхтенко Т.Н., и др. Оценка системы гемостаза у беременных с гестационным сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. 62. – № 2. – С. 101–109. [Kapustin RV, Arzhanova ON, Shlyakhtenko TN, et al. Hemostasis in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Obstetrics and Gynecology*. 2013;(2):101-9. (In Russ.)]
18. Gader AG, Khashoggi TY, Habib F, et al. Haemostatic and cytokine changes in gestational diabetes mellitus. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(5):356-60. doi: 10.3109/09513590.2010.495241.
19. Liu B, Xu Y, Voss C, et al. Altered Protein Expression in Gestational Diabetes Mellitus Placentas Provides Insight into Insulin Resistance and Coagulation/Fibrinolysis Pathways. *PLoS One*. 2012;7(9):44701. doi: 10.1371/journal.pone.0044701.
20. Саприна Т.В., Тимохина Е.С., Гончаревич О.К., и др. Состояние энтеропанкреатической гормональной системы при гестационном сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 150–157. [Saprina TV, Timokhina ES, Goncharevich OK, et al. The associations of incretin hormone concentration with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):150-7. (In Russ.)]. doi: 10.14341/DM2004134-37.
21. Кочерова В.В., Щербак В.А. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 5–8. [Kocherova VV, Shherbak VA. Somatotroponyj gormon i insulinopodobnye faktory rosta v patogeneze zaderzhki rosta ploda. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal*. 2016;(1):5-8. (In Russ.)]
22. Hiden U, Glitzner E, Hartmann M, Desoye G. Insulin and the IGF system in the human placenta of normal and diabetic pregnancies. *J Anat*. 2009;215(1):60-68. doi: 10.1111/j.1469-7580.2008.01035.x.
23. Setia S, Sridhar MG. Changes in GH/IGF-1 axis in intrauterine growth retardation: consequences of fetal programming? *Horm Metab Res*. 2009;41(11):791-98. doi: 10.1055/s-0029-1231026.
24. Капустин Р.В. Особенности течения беременности и функциональной морфологии плаценты при гестационном сахарном диабете: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2014. [Kapustin RV. Osobennosti techeniya beremennosti i funkcional'noj morfologii placenty pri gestacionnom saharnom diabete. [dissertation] Saint Petersburg; 2014. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.dissercat.com>. Ссылка активна на 15.05.2017.
25. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г., и др. Ожирение и гестационный сахарный диабет // Сибирский медицинский журнал. – 2015. – № 4. – С. 9–15. [Bardymova TP, Berezina MV, Mihaleva OG, et al. Ozhirenie i gestacionnyj saharnyj диабет. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2015;(4):9-15. (In Russ.)]
26. Zhang C, Bao W, Rong Y, et al. Genetic variants and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2013;19:376-390. doi: 10.1093/humupd/dmt013.
27. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра // Терапевтический архив. – 2014. – № 10. – С. 109–115. [Burumkulova FF, Petrukhin VA. Gestational diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow. *Therapeutic archive*. 2014;(10):109-115. (In Russ.)]
28. Себко Т.В., Доброхотова Ю.Э., Иванова Т.А., и др. Генетические маркеры инсулинорезистентности при гестационном сахарном диабете // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 38–41. [Sebko TV, Dobrokhotova YuE, Ivanova TA, et al. Genetic markers of insulin resistance in gestational diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2009;(4):38-41. (In Russ.)]
29. Гвоздев А.А., Королькова А.А. Факторы риска и прогнозирования гестационного сахарного диабета // Вестник РГМУ. – 2014. – № 2. – С. 8. [Gvozdev AA, Korol'kova AA. Faktory riska i prognozirovaniya gestacionnogo saharnogo diabeta. *Vestnik RGMU*. 2014;(2):8. (In Russ.)]
30. Потапов В.А. Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету типа 2: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2010. [Potapov VA. Poisk geneticheskikh markerov, opredelajushihh predraspolozhennost' k saharnomu diabētu tipa 2. [dissertation] Moscow; 2010. (In Russ.)]. Доступно по: <http://www.dissercat.com>. Ссылка активна на 15.05.2017.
31. Zeggini E, Michael NW, Cecilia M, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 Diabetes. *Science*. 2007;16(5829):1336-1341. doi: 10.1126/science.1142364.
32. Дедов И.И., Тихонович Ю.В., Рыбкина И.Г., и др. Молекулярно-генетическая верификация и лечение неонатального сахарного диабета, обусловленного дефектами АТФ-зависимых калиевых каналов: результаты наблюдения 9 больных и первое описание мутаций гена *ABCC8* в России // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57. – № 2. – С. 3–8. [Dedov II, Tikhonovich IuV, Rybkina IG, et al. Molecular-genetic verification and treatment of neonatal diabetes mellitus related to the defects in ATP-dependent potassium channels: Results of the observation of 9 patients and the first description

- of ABCC8 gene mutations in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2011;57(2):3-8. (In Russ.)]
33. Дедов И.И., Зубкова Н.А., Арбатская Н.Ю., и др. MODY тип 2: клинические и молекулярно-генетические характеристики 13 случаев заболевания. Первое описание MODY в России // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55. – № 3. – С. 3–7. [Dedov II, Zubkova NA, Arbatskaya NYu. MODY2: Clinical and molecular genetic characteristics of 13 cases of the disease. The first description of MODY in Russia. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):3-7. (In Russ.)]

■ Адрес автора для переписки (*Information about the author*)

Елена Сергеевна Ахметова — канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного и стоматологического факультетов. ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Чита. **E-mail:** akhmetlena@yandex.ru.

Elena S. Akhmetova — PhD, assistant professor of the Obstetrics and Gynecology Department of the Medical and Dental Faculties. Chita State Medical Academy, Chita, Russia. **E-mail:** akhmetlena@yandex.ru.