

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**  
**Федеральное государственное бюджетное учреждение**  
**«Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,**  
**гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова»**

*На правах рукописи*

**СНЕТКОВА**  
**Нина Викторовна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ**  
**ДЕТЕРМИНАНТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО**  
**САХАРНОГО ДИАБЕТА**

14.01.01 - Акушерство и гинекология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научные руководители:**

д.м.н., проф. З.С. Ходжаева

к.м.н. А.Е. Донников

**Москва – 2021**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Введение.....	4
Глава 1. Клинические и молекулярно-биологические детерминанты гестационного сахарного диабета (обзор литературы).....	12
1.2. Генетические предикторы формирования ГСД.....	17
1.3. МикроРНК, как потенциальный маркер развития макросомии плода....	25
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	31
2.1. Материалы исследования.....	31
2.2. Дизайн исследования.....	33
2.3. Методы исследования.....	36
2.2.1. Общеклинические методы исследования.....	36
2.2.2. Инструментальные методы исследования.....	39
2.2.3. Специальные методы исследования.....	40
2.2.4. Изучение здоровья новорожденных.....	44
2.2.5. Методы статистической обработки данных.....	45
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	47
3.1. Клиническая характеристика пациенток во время беременности.....	47
3.1.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин...47	
3.1.2. Особенности течения беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом.....	57

3.1.3. Особенности течения родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом.....	67
3.1.4. Течение раннего неонатального периода.....	72
3.1.5. Особенности течения послеродового периода и катамнез обследованных женщин.....	75
3.2. Молекулярно-генетическое исследование у пациенток с гестационным сахарным диабетом .....	77
3.2.1. Сравнительный анализ генотипирования обследованных женщин.....	79
3.2.2. Сравнительный анализ генотипирования женщин в зависимости от показателей ПГГТ.....	86
3.2.3. Сравнительный генетический анализ массы тела новорожденного.....	90
3.2.4. Сравнительный генетический анализ пациенток с ГСД в послеродовом периоде. ....	92
3.3. Исследование miRNA у пациенток с гестационным сахарным диабетом.....	94
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	103
Выводы.....	111
Практические рекомендации.....	113
Список сокращений.....	114
Список литературы.....	115
Приложение.....	131

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы

Гипергликемия во время беременности отмечается в 14% случаев среди европейской популяции женщин, в 16% она связана с различными видами диабета, а в 84% всех случаев - ассоциирована с гестационным сахарным диабетом (ГСД) [1]. Согласно мировым данным, распространённость ГСД колеблется от 2% до 37% от общего числа беременностей [2-4]. И в большинстве случаев он протекает без явных клинических симптомов. Такая вариабельность распространённости зависит от изучаемой популяции, используемых критериев диагностики, что, в свою очередь, создает трудности для понимания всей масштабности данного заболевания и оптимизации путей его решения.

В настоящее время ГСД остается одной из самых социально и демографически значимых проблем течения и исходов беременностей. Следует учитывать, что это заболевание не только во время беременности, а его последствия отзываются на состояние здоровья и качества последующей жизни женщины и ребенка [5]. Так, рецидив ГСД возникает в 20-50% случаях при последующей беременности, а у 25-50% данных женщин через 5-10 лет после родов развивается сахарный диабет 2-го типа [6]. Кроме того, достоверные данные свидетельствуют о том, что после перенесенного ГСД, возрастает риск развития нарушений, связанных с обменом веществ и заболеваний сердечно-сосудистой системы у данной группы пациенток [7].

Являясь гетерогенным по своей природе, ГСД относится к большим акушерским синдромам с вовлечением материнских, отцовских, плодовых факторов, а также факторов внешней среды. Учитывая многообразие механизмов развития ГСД, его связь с СД 2-го типа и другими видами диабета, семейную предрасположенность и биологический субстрат развития гипергликемии, метаболического синдрома, ожирения и связанных с ними гестационных осложнений, большой интерес представляет изучение полиморфизмов различных групп генов, экспрессия которых приводит не

только к развитию ГСД, но и прогнозирует трансформацию гестационной гипергликемии в другие виды диабета.

Также, в настоящее время большое внимание притягивают к себе вопросы прогнозирования и ранней диагностики ГСД, решение которых направлено на предупреждение осложнений ГСД. В связи с этим, вниманию исследователей привлекают данные о роли генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию ГСД, а также – к назначению инсулинотерапии и ее эффективности.

С другой стороны, в центре внимания исследователей находится и проблема перинатального программирования, в контексте неблагоприятного воздействия гипергликемии при ГСД на развитие плода, поскольку макросомия плода является наиболее распространенным осложнением данного заболевания и в случае несвоевременной диагностики и лечения встречается у 15-45% новорожденных.

В мировой литературе в последнее десятилетие активно изучается вопрос анализа уровня экспрессии плацентарных микроРНК, ассоциированных с ГСД. А изучение роли данных молекул, как ответственных за формирование массо/ростовых показателей плода, оказывается предметом активного обсуждения среди ученых [8-12]. Кроме того, появляется становится все больше доказательств активного участия микроРНК в патогенезе ГСД [13].

Развитие медико-биологических исследований способствуют лучшему пониманию роли клиничко-молекулярно-генетических детерминант в развитии ГСД, предотвращении формирования макросомии плода, выяснению возможностей предикции гипергликемии в последующем, в частности, развития СД 2-го типа и других нарушений углеводного обмена.

В связи с выше изложенным можно заключить, что ГСД является актуальной и одной из часто встречающихся экстрагенитальных патологий беременности, которая представляет серьёзную как медицинскую, так и социальную проблему, увеличивая не только частоту нежелательных исходов

беременности как для матери, так для плода, но и влияя на последующее качество их жизни.

### **Степень разработанности темы исследования**

В настоящее время особого внимания заслуживает интерес к изучению эпигенетических основ гестационного сахарного диабета. Данную патологию можно анализировать как классическое мультифакторное заболевание в связи с патогенетическим сходством ГСД и СД 2-го типа, в формировании которого принимают участие многочисленные генетические и внешние факторы среды. Так, исследования генетических полиморфизмов многочисленны, но до сегодняшнего времени нет четкости в предикции данной патологии по этим генетическим субстратам. Имеются данные, что ГСД это результат функционально неполноценных полиморфизмов не в одном, а в нескольких разных негомологичных генах. Поиск таких неблагоприятных сочетаний аллелей генов предрасположенности является одним из перспективных направлений в исследовании генетики ГСД.

Роль микроРНК как возможных предикторов или диагностических маркеров макросомии плода при ГСД не до конца изучена, публикации немногочисленны и поэтому заслуживает более глубокого исследования с целью определения уровня экспрессии микроРНК, которые могут стать ключевыми биомаркерами при формировании макросомии плода, а также при разработке панели маркеров и предикторов развития данного осложнения беременности.

Перечисленные направления исследования позволят не только уточнить этиологию гестационного сахарного диабета и механизмы формирования макросомии плода, но и предложить новые предикторы как ГСД, так и его осложнений.

## **Цель исследования**

Оптимизация тактики ведения беременных с ГСД на основании клинических и молекулярно-биологических исследований для улучшения акушерских и неонатальных исходов и последующего качества здоровья.

## **Задачи исследования**

1. Изучить клинико-anamнестические характеристики пациенток с ГСД.
2. Изучить полиморфизмы кандидатных генов при ГСД.
3. Изучить изменения микроРНК в плазме крови у беременных с ГСД
4. Изучить возможную роль микроРНК и полиморфизмов кандидатных генов в формировании макросомии плода.
5. Провести анализ акушерских и неонатальных исходов в зависимости от методов лечения ГСД.
6. Представить катамнез и состояние углеводного обмена у пациенток через 6-12 недель после родоразрешения.
7. На основании полученных данных разработать алгоритм ведения беременных с ГСД и дальнейшего наблюдения для профилактики ассоциированных осложнений.

## **Научная новизна**

На основании проведенного исследования уточнены клинико-anamнестические факторы развития гестационного сахарного диабета.

Получены убедительные данные об ассоциации полиморфного локуса rs4253778 гена PPAR в качестве предиктора развития ГСД. Впервые, выявлена взаимосвязь между полиморфным локусом rs1800849 гена UCP3 и локусом rs3798220 гена LPA, и последующим назначением инсулинотерапии у пациенток с ГСД, вследствие нестабильных цифр гипергликемии.

Найдена взаимосвязь между генотипом G/G полиморфного локуса rs7799039 гена LEP и аллелью G полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR в качестве фактора риска формирования крупных плодов. В свою очередь, генотип A/A полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR и аллель A

полиморфного локуса rs7799039 гена LEP являются фактором риска формирования маловесных плодов при инсулинотерапии.

Впервые описана ассоциация генотипа G/G полиморфного локуса rs1137101 гена LEPR и полиморфного локуса rs4253778 гена PPARA с риском развития гипергликемии после родов у женщин, перенесенных ГСД.

Выявлены и проанализированы статистически значимые корреляции уровня экспрессии микроРНК с показателями глюкозы крови, а также массо/ростовыми параметрами плодов и новорожденных.

Впервые выявлена ассоциация уровня экспрессии miR-30a-3p, miR-502-5p и miR-143-3p с ГСД.

Доказана прогностическая значимость уровня экспрессии miR-30a-3p в качестве биомаркера макросомии плода.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Молекулярно-генетическое обследование женщин с факторами риска развития ГСД на полиморфизм генов: PPARA, LEPR, UCP3, LPA позволит сформировать группу пациенток для проведения тщательного мониторинга. А диагностика полиморфных генов LEP, LEPR послужит прогностическим маркером формирования макросомного плода.

Динамика экспрессии микроРНК, как маркеров макросомии плода, позволит спрогнозировать вероятность развития данного осложнения до появления ультразвуковых маркеров макросомии плода и оптимизировать тактику ведения пациенток с ГСД.

Доказанные предикторы, ответственные за формирование ГСД, могут быть использованы в практическом здравоохранении для своевременной диагностики ГСД и оптимальной тактике ведения пациенток с ГСД, что будет способствовать снижению акушерских осложнений и улучшению перинатальных исходов.



## **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (директор – профессор, академик РАН Г.Т. Сухих). Всем пациенткам, включенным в исследование, выполнено общеклиническое, клиничко-лабораторное, инструментальное обследование. Специальные методы исследования включали: ПЦР Метод «Примыкающих проб» и определение температуры плавления однонуклеотидных проб с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 в Институте Репродуктивной генетики, лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ ( заведующий - к.м.н. Донников А.Е.), а также метод анализа уровня экспрессии микроРНК в плазме крови- количественная ПЦР в реальном времени в лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции (заведующая к.б.н. Тимофеева А.В.)

### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Факторами риска развития ГСД являются: возраст старше 35 лет, повышенный ИМТ и патологическая прибавка массы тела, паритет, бесплодие в анамнезе, миома матки, отягощенный семейный анамнез по диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям, а также осложненное угрозой прерывания течение беременности, потребовавшее назначения гормональной терапии развитие гипертензивных расстройств с преобладанием ГАГ.
2. При проведении ПГТТ гипергликемия у беременных с ГСД на инсулинотерапии отмечается во всех трех точках, в то время как у пациенток с ГСД и диетотерапией - лишь в третьей точке (спустя два часа). Носительство аллеля С локуса rs1800849 гена UCP3 и аллеля Т локуса rs3798220 гена LPA, ассоциированных с нестабильной гипергликемией и нарушением гомеостаза глюкозы, является предрасполагающим фактором к назначению инсулинотерапии. Инсулинотерапия приводит к снижению

ПМП по данным УЗ-фетометрии и может явиться фактором, сдерживающим прирост массы плода.

3. Молекулярно-генетическими детерминантами формирования крупного плода являются генотип G/G rs7799039 гена LEP и аллель G rs1137100 гена LEPR, ответственных за регуляцию чувства голода, обмена жировой ткани и регуляцию энергии. В то время как генотип A/A rs1137100 гена LEPR и аллель A rs7799039 гена LEP ассоциированы с формированием маловесного плода. Прогностическим индикатором формирования макросомии плода и инструментом мониторинга эффективности терапии является динамика miR-30a-3p в процессе беременности.
4. У 12,7% женщин, имевших ГСД, спустя 6 – 12 недель после родоразрешения диагностирована гипергликемия по данным ПГТТ, что может свидетельствовать об инсулинорезистентности и высоком риске развития СД 2-го типа. Генотип G/G rs4253778 гена PPRA и rs1137101 гена LEPR являются предикторами развития гипергликемии у женщин после родов.

### **Личный вклад автора**

Диссертант принимал непосредственное участие в определении темы научного исследования, формировании методологической структуры, формулировке цели и задач, подборе пациенток, сборе биологического материала, обобщении, анализе, статистической обработке полученных результатов и публикации результатов исследования. Автор проанализировал данные медицинской документации, выполнил клиническую часть работы и научное обобщение полученных результатов.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.01.01 – «акушерство и гинекология». Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования

специальности, конкретно пунктам 1, 2 и 4 паспорта акушерства и гинекологии.

### **Апробация работы**

Результаты диссертационной работы представлены на XX Международном симпозиуме DIP (Флоренция, 2019), XIX региональном научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2019), XXI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, 2020 г.). Работа доложена и обсуждена на межклинической конференции сотрудников акушерского отделения (13.08.2020г.) и заседании апробационной комиссии ФГБУ «НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (21.09.2020г., протокол № 29).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Разработанная на основании полученных результатов тактика прогнозирования и диагностики ГСД используется в практической деятельности отделений ФГБУ "НМИЦ АГиП им. В.И. Кулакова" Минздрава России. Результаты работы, в рамках лекционного материала и практических занятий, представляются клиническим ординаторам и аспирантам. По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи - в рецензируемом научном журнале, рекомендуемом ВАК РФ.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, глав собственного исследования, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложения. Работа представлена на 131 странице, иллюстрирована 16 рисунками и 32 таблицами. Библиографический указатель включает 14 работ на русском и 127 - на английском языках.

## **Глава 1. КЛИНИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Гестационный сахарный диабет – это гетерогенная группа заболеваний, впервые выявленных во время беременности и характеризующихся гипергликемией, не соответствующей критериям манифестного сахарного диабета. Данное определение подразумевает наличие различных патологических состояний, вероятно имевших место до наступления беременности, доминирующим клинико-лабораторным проявлением которых является гипергликемия, влияющая не только на течение и исходы беременности, но и на качество последующей жизни женщины и ее ребенка. Именно поэтому ВОЗ и ФИГО выделили гипергликемию во время беременности в категорию особо важных нозологических состояний с длительным «шлейфом» неблагоприятных последствий для женщины и составляющих биологическую основу развития заболеваний во взрослом возрасте ее ребенка.

В 2013 году (ВОЗ) рекомендовала, чтобы гипергликемия, впервые выявленная во время беременности, классифицировалась как «сахарный диабет (СД) при беременности» или «Гестационный сахарный диабет» [1]. ГСД – классический гетерогенный большой акушерский синдром с вовлечением генетических, эпигенетических, и других факторов, что подтверждается вариабельностью частоты этого заболевания (2-37%) [14].

Согласно данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность ГСД в России составляет 8-9%, в то время как по данным международных исследований, около 17% всех беременностей осложняется гестационным сахарным диабетом, и наблюдается тенденция к росту заболеваемости [15].

Несмотря на неблагоприятные последствия как для матери, так и для плода, история изучения ГСД насчитывается уже около 100 лет. Впервые, на гипергликемию в крови при беременности обратил внимание Н. Vennewitz в

1923 году. Тогда же он в научном журнале опубликовал тезис «De Diabete Mellito Graviditatis Symptomate», где подробно описал все свои наблюдения о гипергликемии, связанной с беременностью [16]. Дальнейшее изучение ГСД продолжилось в США в 1954 году, где Бостонские ученые изучали новорожденных детей с недоразвитыми внутренними органами и избыточной массой тела. Они выявили взаимосвязь между повышением уровня глюкозы у беременных женщин и рождением детей массой более 4500 грамм [17].

Далее уже в 1961 г. американским учёным J.O'Sullivan впервые введен термин «гестационный сахарный диабет», как определяющий повышение уровня глюкозы крови у беременной женщины [18]. Одновременно с J.O'Sullivan, Priscila White также занималась изучением ГСД, что позволило ей сформировать классификацию нарушений углеводного обмена во время беременности, учитывающую время начала заболевания, продолжительность и наличие сосудистых осложнений [19]. Однако, в 50-х гг. XX века, должного значения гестационным нарушениям углеводного обмена не уделялось, так как полагалось, что во всех случаях должен родиться жизнеспособный ребенок. Следует отметить, что под заболеванием ГСД в то время подразумевали незначительное превышение уровня глюкозы, компенсируемое диетой. И только в 1980 г. P. White и J. Hare была усовершенствована классификация нарушений углеводного обмена, где впервые ГСД был определен, как самостоятельное заболевание [20]. Несмотря на это, только в 1999 г. комитетом экспертов ВОЗ понятие ГСД, было определено, как нарушение толерантности к глюкозе любой степени тяжести, которое появилось или впервые выявлено во время беременности.

Одной из особенностей данной патологии является сложность своевременной диагностики и позднее выявление, в виду того, что у большинства беременных ГСД протекает без выраженной гипергликемии и явных клинических симптомов. Так, в ряде случаев ГСД диагностируется ретроспективно после родов по фенотипическим признакам диабетической фетопатии, обнаруживающейся у новорождённых, а иногда и вообще

пропускается. По данным авторов, в 50-60% случаев диагноз устанавливается с опозданием на 4-20 недель [21].

O'Sullivan J.В был разработан первоначальный метод диагностики ГСД с помощью трёхчасового перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) со 100 г глюкозы, где критерии теста определялись на вероятности развития сахарного диабета у матери в будущем, и повышенного риска развития перинатальных осложнений [18]. Согласно этому методу диагностики, где материалом исследования являлась цельная капиллярная кровь, возможно было прогнозировать развитие сахарного диабета у 29% женщин через 7-8 лет. В дальнейшем, учёными Carpenter и Coustan, были пересмотрены диагностические критерии метода [22]. Их модификация заключалась в использовании венозной плазмы крови и несколько сниженных пороговых диагностических критериев концентрации глюкозы.

В 1999 году экспертами ВОЗ было предложено использование двухчасового ПГТТ с использованием 75 г глюкозы. Данные диагностические критерии при гипергликемии во время беременности, не имели уровней доказательности, нуждались в пересмотре, и явились предпосылкой в разработке новых клинических руководств по ведению беременных с данной патологией. Таким образом, рекомендации были пересмотрены в 2013 году созданной рабочей группой по методологии обзоров (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) в когортах женщин с наличием гипергликемии во время беременности, которые имели высокий риск развития таких осложнений, как наличие преэклампсии во время беременности и роды крупным плодом [14]. По результатам данной работы было написано руководство с новыми критериями диагностики пороговых значений концентрации глюкозы натощак, после 1 часа и после 2 часов глюкозной нагрузки.

В соответствии с общепринятыми стандартами диагноз ГСД, как правило, устанавливается после 24 недель гестации на основании перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы.

Несмотря на многочисленные факторы риска развития ГСД, к основным все же относят: отягощенную наследственность по сахарному диабету, перенесенный ГСД в предыдущие беременности, рождение плода с массой тела свыше 4000.0 грамм, мертворождение в анамнезе, нарушения углеводного обмена, глюкозурия в анамнезе, ожирение и избыточная масса тела [7], отягощенность по гипертоническим расстройствам кровообращения, гиперлипидемию, многоплодную беременность, а также применение вспомогательных репродуктивных технологий [23,24]. В свою очередь, беременность также является фактором риска сахарного диабета, поскольку является физиологическим стрессом для В-клеток поджелудочной железы и, соответственно, является «диабетогенным состоянием». Таким образом, присущая этому состоянию инсулинорезистентность развивается в результате секреции диабетогенных гормонов плаценты (овариальных и плацентарных контринсулярных стероидов), и кортизола коры надпочечников, приводящих к повышению концентрации глюкозы в крови и снижению чувствительности клеток к действию инсулина. Снижение чувствительности тканей к инсулину приводит к компенсаторной гиперинсулинемии. Физиологическая инсулинорезистентность в определенной степени необходима для формирования и нормального функционирования ФПК. Но гиперинсулинемия при ГСД, является результатом генетических полиморфизмов и эпигенетических нарушений, несмотря гипертрофию и гиперплазию В-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Данные генетические дефекты - мутация генов субстрата инсулинового рецептора (СИР-1), гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, в-адренорецепторов, разобщающего протеина и СР-1, приводят к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях. А молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина (инсулин-рецепторная резистентность) приводят к снижению мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани.

Несмотря на достижения мировой науки, общая частота осложнений беременности и заболеваемости новорождённых при ГСД достигают 80% [21]. Отдаленные последствия ГСД характеризуются развитием СД 2-го типа приблизительно в 50% в течение 10 лет, а также повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболического синдрома [25].

Основными осложнениями беременности при ГСД является угроза прерывания беременности, которая встречается у 30-50% пациенток с ГСД [26], многоводие имеет место в 20-60% наблюдений [26, 27], гестационная артериальная гипертензия и преэклампсия развивается в 25-65% случаев [28]. Частота же кесарева сечения у беременных с ГСД составляет от 28,8 до 46,6%, где ведущими показаниями выступают крупные размеры плода, клинический узкий таз, слабость родовой деятельности и острая гипоксия плода [21].

Макросомия плода встречается у 15-45% новорожденных у женщин с данной патологией и является самым распространенным неблагоприятным исходом ГСД, в случае несвоевременной диагностики и лечения. В свою очередь, наиболее грозным осложнением является диабетическая фетопатия - от 30 до 60% случаев [21, 29]. Основными признаками которой являются крупные размеры плода (вес новорождённого более 90-го перцентиля), короткие по отношению к туловищу конечности, органомегалия и главное - неонатальная гипогликемия [21]. Обмен веществ новорождённых с диабетической фетопатией характеризуется гипокальциемией (8-22%), гипوماгнемией, гипербилирубинемией (15-30%), гипоксией, ацидозом, нарушением электролитного обмена, которые являются причиной метаболической кардиопатии [21].

Все это приводит к возникновению ряда осложнений родового процесса и травматизации новорожденного. Так, частота дистоции плечиков плода при ГСД составляет 2,85,6%, перелома ключицы - 6-19%, паралича Эрба - 2,4-7,8%, тяжёлой асфиксии - 1,4-5,3%, а нарушение мозгового кровообращения травматического генеза достигает почти 20% [30].



Многочисленные исследования, показывают, что значимой причиной детского ожирения является перенесенный ГСД матери. В 42% случаев у плодов с макросомией отмечается раннее развитие ожирения к семилетнему возрасту [31, 32]. Неврологические нарушения (ДЦП, эпилепсия) среди детей, рожденных от матерей, страдавших ГСД отмечаются в 3-5 раз чаще. Также, данные дети наиболее склонны к возникновению метаболического синдрома, повышению артериального давления, гипергликемии, и аномального уровня холестерина [33,34]. И как следствие, увеличивается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсультов и сахарного диабета.

Таким образом, наблюдается отсроченный эффект внутриутробного воздействия ГСД на детей, что требует большего внимания к данной патологии и своевременной ее диагностики.

## **1.2 Генетические предикторы формирования ГСД.**

Исследования последних лет показали, что имеется генетическая предрасположенность к развитию гестационного сахарного диабета. Эти выводы сформированы на результатах обширных молекулярно-биологических исследований, в том числе, при изучении однонуклеотидных генных полиморфизмов (SNP – single nucleotide polymorphism). Неоднократные популяционные исследования, выявили взаимодействие между ГСД и СД 2-го типа, благодаря которому многочисленные генетические полиморфизмы в генах, участвующих в секреции инсулина, резистентности к инсулину и метаболизме глюкозы, которые ранее были связаны с повышенным риском развития сахарного диабета 2-го типа, также детерминированы с риском развития гестационного сахарного диабета [35]. Учитывая патогенетическое сходство двух патологий, ГСД можно рассматривать как мультифакторное заболевание, в развитии которого принимают участие многочисленные генетические и экзогенные факторы. При этом, причиной заболевания могут стать гены предрасположенности,

индивидуальный повреждающий эффект которых не велик, при неблагоприятных сочетаниях нескольких функционально ослабленных (рецессивных) вариантов и повреждающих экзогенных факторов. В свою очередь, генетический полиморфизм ГСД определяют рецессивные формы генетических полиморфизмов.

Поиском генетических аспектов развития ГСД занимаются исследователи всего мира. Особый интерес представляют группы кандидатных генов регулирующие углеводный и липидный обмен (PPARG, PPARGC1A, ADRB3, GLUT1, ADIPOQ, FOXC2), ассоциированные с MODY-диабетом (HNF1A, GCK), ответственные за секрецию инсулина (KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, ND1), синтез инсулина (INS) и связанные с ним гены, ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (INSR, IGF2, IRS1), а также другие многочисленные гены. Не только при обобщенном анализе результатов многочисленных исследований, подтверждается участие данных генов при формировании ГСД, но и методом функционального картирования (случай-контроль) единичных полиморфных сайтов.

*T-клеточный транскрипционный фактор 7 (TCF7L2)*, является ответственным за секрецию инсулина и кодирует ядерный рецептор р-катенина. В качестве одного из генов-кандидатов, связанного с СД 2-го типа, рассматривают его аллель T (rs7903146), участвующую в каноническом  $\beta$ -катенинзависимом сигнальном пути Wnt и регулирующего пролиферацию  $\beta$ -клеток поджелудочной железы [36]. Многочисленные крупные исследования полиморфных вариантов данного гена TCF7L2, в разнообразных этнических группах, также указывают на его связь с развитием СД II типа [37-39]. При этом остается нерешенной проблема выбора определенного полиморфного варианта в качестве маркера риска развития СД 2-го типа для отдельных этнических групп. Уже в 2013 году были опубликованы результаты метаанализа, подтверждающие связь между наличием аллеля T (rs7903146) и развитием ГСД [40]. В этом же исследовании показано, что наличие аллеля T (rs7903146) гена фактора транскрипции увеличивает риск развития риск

развития СД 2-го типа в 1,45 раза у гетерозиготных носителей и в 2,41 раза в гомозиготном варианте. Кроме того, схожая связь была обнаружена при других метаанализах, когда изучалась связь аллеля Т (rs12255372) и риска развития ГСД (OR= 1.46, 95% CI 1,15-1.84, P=0.002), без исследования гетероаллельности ( $I^2=48.3\%$ ; P (Q)=0.122) [41-45]. Похожие результаты были получены при изучении локусов rs12255372 и rs790314 данного гена, имевших сильную корреляцию между двумя вариантами [46].

*Ген входящих калиевых каналов, подсемейство J, наименование 11 (KCNJ11)*, является неотъемлемой субъединицей канала К-АТР, функция которого важна для регуляции секреции инсулина. Нарушение секреции инсулина в ответ на повышение уровня гликемии обусловлено дисфункцией АТФ-зависимых К-каналов вследствие активирующих мутаций в генах KCNJ11 и ABCC8 (рецептор к сульфонилмочевине), которые выполняют транспорт ионов калия в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы. Структура белка данного гена изменяется при беременности и, соответственно, нарушается функционирование канала ионов калия. Вследствие этого, секреции инсулина не происходит так, как канал не закрывается в присутствии АТФ, мембрана остается поляризованной. [47,48]. Это называется функциональными дефектами панкреатических  $\beta$ -клеток. Большинство таких пациентов могут быть успешно компенсированы на фоне назначения пероральной сахароснижающей терапии. В самых первых исследованиях, связь между локусом rs5219 данного гена и риском ГСД оказалась не так очевидна, как ожидалось (от 1,12-1,17) [42,49,50]. При дальнейшем изучении гена, было показано, что аллель Т локуса rs5219 гена KCNJ11 связана с повышенным риском ГСД (OR 1.15 (95% CI 1.06-1.26), p=0.002). Никакой гетерогенности в выборке при исследовании обнаружено не было ( $I^2=0.0\%$ , P(Q)=0.976) вероятность, систематической ошибки (p=0.750 по тесту Эггера) [51,52].

Также представляет интерес *ген CDKAL1, кодирующий регуляторную белковую субъединицу CDK5*, ответственный за функцию  $\beta$ -клеток и высвобождение инсулина. Связь между аллелью С локуса rs7754840 гена

CDKAL1 и риском возникновения ГСД была выявлена в трёх исследованиях, проведённых в популяциях Восточной Азии OR 1.40 (95% CI 1.13-1.72,  $p=0.002$ ). В свою очередь, гетерогенность выборки была связана с неоднородностью популяции [50,53,54]. Дальнейшее GWAS-исследование, методом полногеномного анализа ассоциаций, у 468 пациенток с ГСД и 1242 пациенток с нормально протекающей беременностью, обосновало наиболее выраженное сцепление с ГСД было изучено для генов CDKAL1 и MTNR1B, которые, по имеющимся данным, также ассоциированы с СД 2-го типа [55].

*Ген 1B рецептора мелатонина (MTNR1B)*, кодирующий один из рецепторов мелатонина, гормона, который, участвует не только в регуляции циркадных ритмов, а также передачи сигналов инсулина и в метаболизме глюкозы [56]. Было проведено 10 исследований, в которых изучался полиморфизм локусов rs10830963 и rs1387153 гена MTNR1B. По результатам проведенного мета-анализа по данным исследования, показано, что аллель G локуса rs10830963 в значительной степени связана с риском развития ГСД при OR соответственно равнялось 1.28 (95% CI 1.05-1.55,  $p=0.016$ ) [57]. А при более детальном исследовании, показана связь данного аллеля со снижением функции В-клеток поджелудочной железы и, как следствие, повышением концентрации глюкозы крови натощак [58]. В свою очередь, другие три исследования, доказывали связь аллеля T локуса rs1387153 с риском ГСД при OR соответственно =1.30 (95%CI 1.18-1.43,  $p<0.001$ ) [59-61]. В свою очередь, варианты локусов rs10830963 и rs1387153 гена MTNR1B увеличивали риск развития ГСД на 62 и 38% при GWAS-исследовании [62].

Генетические дефекты, а также дефекты белков, передающих сигналы инсулина, относятся к факторам ответственным за формированием патологической инсулинорезистентности и приводящим к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях. Ген инсулина (INS) кодирует профермент, методом VNTR (многократное число tandemных повторов), который синтезируется  $\beta$ -клетками островков Лангерганса поджелудочной железы и клетками тимуса. Проинсулин энзиматически

превращается в А- и В- цепи инсулина и С-пептид, а зрелый инсулин при связывании с рецептором, в свою очередь, стимулирует утилизацию глюкозы мышцами и печенью и снижает уровень глюкозы в крови. Таким образом, риск ГСД увеличивается при наличии аллеля с длинными VNTR-повторами гена INS [63].

*Субстрат инсулинового рецептора 1 (IRS1)* - белок, выполняющий ключевую роль в передаче сигналов от рецепторов инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1 к внутриклеточным путям, которые связаны с реакцией на инсулин [63]. Впервые, связь между аллелем rs1801278 (также известен как Gly972Arg) и ГСД изучалась в 5 исследованиях, проведённых среди европейского населения [65-69]. Исследования показали, что Т-аллель (rs1801278) была тесно связана с ГСД (OR=1.39 (95% CI 1.04-1.85), P=0.027(4). Ученый Ober et al. [48] показали значимую связь аллеля-1 гена INSR с развитием ГСД, с помощью изучения полиморфизмов длинных рестрикционных фрагментов (RFLP) гена инсулинового рецептора (INSR). Важно отметить, что только у лиц с положительным результатом INSR-аллеля-1, показатели ИМТ и риск развития ГСД оказались значимыми, что указывает на возможную роль INSR-аллеля-1 при ожирении [48].

*Ген IGF2BP2 (инсулиноподобный фактор роста 2, мРНК-связывающего белка)* связан со снижением секреции инсулина. Значительная связь носительства локуса rs4402960 данного гена и риск развития ГСД показано неоднократно в крупных исследованиях [49, 50, 53]. Мета-анализ этих исследований, показал что, именно аллель Т локуса rs4402960 была в значительной степени связана с повышенным риском ГСД у матери (OR=1.21 (95% CI 1.10-1.33), p<0.001).

Другие кандидатные гены, регулирующие углеводный и липидный обмен, также представляют неотъемлемый интерес к изучению данной проблемы. *Ген ADIPOQ (адипонектин)* – белок адипокин, регулирующий метаболизм глюкозы и липидов [70,71]. Связь локусов rs1501299, rs266729 и rs2241766 с развитием ГСД была изучена в 8 исследованиях. В свою очередь,

взаимосвязь аллеля G локусов rs266729 и rs2241766 была доказана [72-76]. Выявлена корреляция между локусом rs2241766 и развитием ГСД показала, что немало важную роль играет возраст пациентки. А также было выяснено, что не только генетический фон является фактором риска развития ГСД, но также и прибавка массы тела, более чем на 10 кг до 24 недели беременности [77]. Согласно данным Nan Y. и соавт., по исследованию ассоциации полиморфизма гена адипонектина 45TG с гестационным сахарным диабетом, с помощью диагностики по новым критериям IADPSG, при этом пациентки соблюдали не только диетотерапию, но также и инсулинотерапию в группе с ГСД, было выявлено, что группа ГСД по сравнению с группой контроля, имела значительно более высокие показатели макросомии, гипогликемии новорожденных и асфиксии. Дальнейший анализ показал, что случаи макросомии и гипогликемии новорожденных были значительно выше у беременных с генотипом TG + GG, чем у генотипов TT после корректировки потенциальных факторов, влияющих на результаты беременности [74]. Имеются данные о том, что адипонектин по материнской линии может быть важным предиктором роста плода и веса при рождении, независимо от индекса массы тела и резистентности к инсулину [78].

*Ген PPARG (Гамма-рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором)*, кодирует гамма-рецептор, который продуцируется в жировой ткани и регулирует гомеостаз глюкозы (определяет потребность мышечной ткани в глюкозе и ее чувствительность к инсулину). Связь данного гена с риском ГСД была предметом неоднократных исследований [49,50,67,68,79,80], однако никакой достоверной связи обнаружено не было. Мета-анализ данных исследований показал, что аллель G локуса rs1801282 не влияет на вероятность ГСД (OR 0.94 (95% CI 0.82-1.07), p=0.322), как было предположено ранее.

ГСД часто является первым сигналом нарушения секреции инсулина в детородном возрасте. Мутация гена *GSK (глюкокиназа)* – одна из причин MODY-диабета, который часто впервые выявляется во время беременности

как ГСД. В самых первых исследованиях по данной теме, еще в начале 1990-х годов, никакой чёткой ассоциации между локусом rs1799884 и риском ГСД найдено не было [81,82]. Последующие исследования, с обширной выборкой пациентов, показали взаимосвязь аллели T (rs1799884) и повышенного риска ГСД (OR 1.29 (95% CI 1.17–1.42),  $p=0.001$ ). Никаких признаков гетерогенности выборки исследования не было найдено ( $I^2=0.0\%$ ;  $P(Q) = 0.878$ ; вероятность систематической ошибки  $p=0.467$  по тесту Эггера). Более того, глюкокиназа регуляторный белок (GCKR), непосредственно связанный с глюкокиназой, показал связь с развитием ГСД, путем потенциального влияния на функцию данного гена, которая способствует аномальным уровням глюкозы [83,84].

*Ген UCP3 (митохондриальный белок разобщения 3)* играет важную роль в ожирении. Он участвует в транспортировке жирных кислот, которые совершают митохондриальный окислительный метаболизм. Где оценка этого метаболизма важна не только у людей с предрасположенностью к сахарному диабету, но и с нормальной толерантностью к глюкозе. Уровень этого белка повышается во время голодания, что в свою очередь приводит к гипергликемии. Исследования David R. Gable et al. показали, ассоциацию данного белка с развитием СД 2-го типа.

*Ген LEPR (рецептор лептина)* - ген, кодирующий рецептор трансмембранной области, через который ген лептина (LEP), адипоцитспецифического гормона, регулирует массу жировой ткани и расходы энергии. Огромная роль принадлежит лептину в метаболизме при беременности. Концентрация этого белка непрерывно увеличивается на протяжении всей беременности, значительно снижается после родов и возвращается к исходным значениям в течение 6 недель послеродового периода.

Считается, что различные медиаторы воспаления являются факторами риска, приводящими к развитию ГСД. В исследовании с участием 204 пациенток с ГСД и 207 пациенток группы контроля было показано, что

полиморфные локусы rs187238 и rs1946518 гена IL-18 ассоциированы с повышенным риском развития ГСД, а также с повышенной гестационной прибавкой массы тела [85].

Другими важными аспектами разбираемой проблемы в плане молекулярно-генетического вклада в ее решение является изучение прогностической роли ассоциации определенных полиморфизмов генов в целесообразности назначения инсулинотерапии при ГСД. Так, имеются данные о четкой взаимосвязи наличия определенной ассоциации полиморфизма и лечения ГСД. В исследование было включено 204 беременных женщины с ГСД и 207 беременных женщины в группе контроля. Диагноз ГСД был основан на 75-граммовом тесте на толерантность к глюкозе на 24-28 неделе беременности. Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что генотип COX - 2 полиморфного локуса rs6681231 полиморфизма связан с повышенным риском развития ГСД в беременность и необходимости в дальнейшем назначения инсулинотерапии, в то время как генотип TT локуса rs1799983 полиморфизма NOS3 может быть связано с назначением инсулинотерапии женщинам с ГСД [86].

Эти исследования показывают, что существуют сходства и различия между генетической архитектурой ГСД и СД 2 типа, которые необходимо уточнить для лучшего понимания патогенеза заболевания.

Макросомия плода является актуальной проблемой для акушеров и неонатологов, неразрывно связанной с ГСД. Так дети, рожденные от матерей с ГСД, подвержены повышенному риску ожирения в детстве и сердечно-сосудистых и/или СД 2-го типа в будущем. По результатам крупнейшего обзора, в котором участвовало 86577 женщин, и авторы стремились выявить генетические варианты для матери, связанные с весом при рождении, которые помогли бы выявить потенциально важные материнские детерминанты роста плода. Материнские полиморфизмы генов в 10 локусах (MTNR1B, HMGA2, SH2B3, KCNAB1, L3MBTL3, GSK, EBF1, TCF7L2, ACTL9, CYP3A7) были связаны с весом плода при рождении. Характеристика этих ассоциаций



позволит лучше понять потенциально изменяемые материнские детерминанты роста плода с целью снижения заболеваемости и смертности, связанных с малым к сроку гестации при рождении и макросомией плода [87]. Следует отметить, что в одном исследовании было обнаружена ассоциация полиморфизма CDKAL1 с низкой массой тела новорожденного и развитием СД 2-го типа в последующей жизни женщины, поэтому можно предположить, что более низкая масса тела при рождении и сахарный диабет 2-го типа могут представлять собой два фенотипа одного генотипа [88].

### **1.3 МикроРНК, как потенциальный маркер развития макросомии плода**

Гестационный сахарный диабет характеризуется инсулинорезистентностью, сопровождающейся снижением В-клеточной компенсации повышенного спроса на инсулин, обычно наблюдаемого во втором и третьем триместре, и связанного с исходами беременности. В настоящее время существует потребность в специфичном биомаркере, который сможет точно отслеживать и прогнозировать исходы ГСД, снижая риск развития внутриутробной и материнской заболеваемости и смертности. МикроРНК являются основными регуляторами, которые контролируют многие биологические процессы, включая пролиферацию, дифференцировку, апоптоз и развитие клеток [89]. Кроме того, они регулируют гены, участвующие в метаболических процессах, таких как гомеостаз глюкозы, передача сигналов инсулина, функция бета-клеток поджелудочной железы, липидный обмен и воспаление [90]. С этой целью циркулирующие микроРНК представляют собой перспективные кандидаты, стабильно экспрессируемые в сыворотке крови и, как известно, играющие решающую роль в регуляции метаболизма глюкозы [91]. Обширно исследуются микроРНК, играющие роль в патогенезе ГСД. Помимо этого, имеются данные о возможности использования характерных микроРНК для ранней диагностики макросомии плода. Ранее ученые были сосредоточены на экспрессии циркулирующих

микроРНК при СД 1-го и 2-го типов, тогда как лишь немногие исследовали экспрессию и диагностическую полезность циркулирующих микроРНК в сыворотке / плазме при ГСД.

МикроРНК представляет собой эндогенную, некодирующую молекулу РНК, с 22 нуклеотидами в длину, которая функционирует в регуляции экспрессии генов путем нацеливания микроРНК на ее стабильность и / или трансляцию. Только в начале 2000-х годов микроРНК подверглись активному изучению, как отдельный класс биологических соединений, хотя первые упоминания о них известны еще с 1990 года. Известно, что у человека насчитывается более 2000 зрелых молекул микроРНК, и предполагается их роль, в регуляции 30 до 60% генома человека [92,93]. Однако, в связи с совершенствованием методов выявления и открытием новых функций представленных молекул, эти данные изменчивы. Такие биомаркеры, как микроРНК в плазме/сыворотке обладают преимуществом стабилизации и относительного содержания, а их небольшой размер и постоянная структура позволяют применять количественные мультиплексные анализы с использованием количественной полимеразной цепной реакции. Изучено, что циркулирующие микроРНК являются эффективными инструментами для диагностики и прогноза заболевания, ввиду их изменения при различных, отклоняющихся от нормы, состояниях.

Следует отметить, что информации о профиле микроРНК плазмы крови у пациентов с ГСД во втором и третьих триместрах тогда, когда проявляется расстройство метаболизма глюкозы, мало. Дерегулирование экспрессии микроРНК связано с ГСД, таким образом, эти молекулы могут представлять потенциальные ранние диагностические биомаркеры из-за их высокой стабильности в биологических жидкостях и их доступности из материнской крови на протяжении всей беременности [94].

На сегодняшний момент опубликовано чуть более 100 исследований, описывающих связь гестационного сахарного диабета с определенными микроРНК. Первое же публикация, сообщающая об ассоциации между

циркулирующими микроРНК и ГСД, была выполнена в 2011 году. Где впервые были оценены уровни экспрессии трех микроРНК - miR-132, miR-29a, miR-222, две из которых - miR-29a, miR-222 были оценены, как предположительные биомаркеры ГСД [95].

В более недавнем исследовании, путем массивного секвенирования, Сао J.L. с соавторами не обнаружил существенных различий в экспрессии miR-19a-3p и miR-19b-3p между пациентами с ГСД и группой контроля, тогда как miR-16-5p, miR-17-5p и miR-20a-5p были подтверждены как прогрессивно повышающиеся во время беременности в образцах плазмы женщин с ГСД на 16-19 неделе, 20-й и 24-й неделе и 24-й-28-й неделе беременности, тем самым доказывая, что данные микроРНК являются потенциальными диагностическими биомаркерами при ГСД определил (OR=0,92, 0,88 и 0,74, соответственно) [96]. А при другом анализе, была определена прогностическая ценность miR-20a-5p на поздних сроках беременности [97].

Исследование, проведенное у 36 женщин с ГСД и у 80 женщин группы контроля, оценивало 10 отобранных микроРНК, путем исследования предыдущих беременностей. И только экспрессия miR-155-5p, miR-21-3p была связана с ГСД, при этом значительно отличалась корреляция результатов в зависимости от ИМТ матери и пола ребенка [98]. Также, ученый Sebastiani G. с соавторами выполнил оценку 384 микроРНК на наличие взаимосвязи с ГСД, и только miR-330-3p была статистически значима и коррелировала с исходами беременности [99].

В недавнем исследовании при изучении связи микроРНК и ГСД ( при этом все пациентки в исследовании прошли ПГТТ), была выявлена повышенная экспрессия miR-195-5p в плазме крови, которая характерна и причинно связана с развитием ГСД [100].

При исследовании Zhu et al., оценивавших экспрессию микроРНК методом секвенирования, было доказано, что пять микроРНК (miR-16-5p, miR-17-5p, miR-19a-3p, miR-19b-3p и miR-20a-5p), повышаются в плазме женщин, в группе ГСД по сравнению с группой контроля. И основные

мишени этих микроРНК были связаны с резистентностью к инсулину и аномальной беременностью [101]. Роль этих регулирующих микроРНК в патогенезе ГСД еще не выяснена полностью, и в этом контексте необходимы дальнейшие исследования.

В свою очередь, молекулярные механизмы, способствующие формированию макросомии плода, до сих пор плохо изучены, и появляется все больше свидетельств того, что внутриматочная среда может оказывать влияние, путем экспрессии генов посредством эпигенетических механизмов [102,103]. В соответствии с этим, недавние исследования показали, что рост плода может регулироваться микроРНК [9,10,103-105].

При проведении исследования по оценке участия микроРНК в гестационном сахарном диабете, как известном факторе риска для развития макросомии плода, было найдено, что анализ микрочипов показал набор нерегулируемых микроРНК (miR-508-3p, miR-27a, miR-9, miR-137, miR-92a, miR-33a, miR-30d, miR-362-5p и miR-502 -5p), который в совокупности нацеливает ключевые гены, участвующие в сигнальном каскаде рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), тем самым подчеркивая их потенциальное участие в индукции макросомии, одном из основных осложнений ГСД, сильно связанное с изменением сигнализации EGFR [106].

Shi Z. и соавторы проанализировали экспрессию ряда микроРНК в гестационном возрасте 18–28 недель беременности у женщин с ГСД и нормально протекающей беременностью [107]. Из 143 дифференциально экспрессированных микроРНК 12 были более тщательно оценены с помощью количественной полимеразной цепной реакции. Где miR-30a-3p, miR-125a-5p, miR-523-3p и miR-661 были активированы, тогда как miR-18a-5p, miR-141-3p, miR-143-3p, miR-181a-5p, miR-200c-3p, miR-221-3p и miR-451a были снижены. Стоит отметить, что некоторые микроРНК (miR-16-5p, miR-125a-5p, miR-143-3p, miR-221-3p) из представленных связаны с развитием метаболического синдрома или инсулинорезистентности [108,109]. Показали хорошую диагностическую ценность при макросомии следующие miR-523-3p,

miR-141-3p и miR-200c-3p, а две последние из них способны отличать макросомию от других осложнений беременности, таких как преэклампсия [110]. Также была оценена связь макросомии с другими четырьмя кластерами микроРНК: miR-17-92, miR-27, miR-451 и miR-141, которые экспрессировались с высокой чувствительностью и специфичностью [110].

Вариабельность экспрессии циркулирующих микроРНК на разных этапах беременности, тесно коррелирует с размерами плода [111,112]. Zhao и соавторы изучали колебания экспрессии микроРНК в материнской плазме в 16–20 недель беременности и за 1 неделю до родов, у женщин с макросомией и нормальными размерами плодов [113]. Так, исследования плазмы крови за одну неделю до родов показали, что 32 микроРНК у пациенток с макросомией плода и контрольной группой были различны по степени экспрессии. При этом, отобрана была только miR-21, как потенциальный биомаркер, с наибольшей степенью экспрессии. В ранних исследованиях обобщалась связь miR-21 с СД 2-го типа, метаболическим синдромом и размерами плода [104,114,115]. Также, miR-21 регулирует дифференцировку и пролиферацию адипоцитов, и его экспрессия положительно коррелирует с индексом массы тела [115,116]. В свою очередь, Jiang H. и его коллеги не обнаружили различий в экспрессии miR-21 в начале второго триместра беременности, но наблюдали более низкую экспрессию данной микроРНК в третьем триместре при беременности, осложненной макросомией плода, что может быть применено, как дополнительный диагностический биомаркер макросомии плода [12].

Другие ученые исследовали роль микроРНК как потенциальных ранних диагностических биомаркеров макросомии плода и обнаружили, что miR-376a с низкой экспрессией может служить маркером диабетической макросомии [117]. Кроме того, в литературе имеются данные о miR-376a, как важного прогностического биомаркера метаболического синдрома и СД 2-го типа [118].

Китайские ученые исследовали уровень экспрессии кластера miR-17-92 в материнской сыворотке и обнаружили более низкий уровень экспрессии miR-

17, miR-18a, miR-19a и miR-92a у беременных женщин с макросомией плодов. Отмечено, что экспрессия miR-18a-5p снижается в плазме у беременных с макросомией, а остальные составляющие кластера miR-17-92 значительно дифференцированно экспрессируются [8]. Эти данные указывают на то, что кластер miR-17-92 может быть потенциальным инструментом для прогнозирования макросомии.

Из этого следует, динамика экспрессии микроРНК специфична для каждого триместра беременности, ввиду онтогенетической регуляции механизмов. Но, для создания характеристики для каждого отдельного микроРНК, а также их роли в формировании макросомии плода, необходимы дальнейшие исследования.

Представленные литературные данные свидетельствуют об актуальности изучения ГСД, как важной медико-социальной проблемы, с точки зрения выявления генетической предрасположенности, а также ранней предикции и профилактики осложнений беременности, в том числе «специфического» из их числа – макросомии плода.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Работа выполнялась в ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И.Кулакова» Минздрава России (директор – академик РАН Г.Т. Сухих). Клиническая часть работы выполнена в 1-ом отделении акушерском патологии беременности (заведующий – кандидат медицинских наук К.А. Гладкова). Специальные методы исследования осуществлялись в лабораториях: молекулярно-генетических методов в Институте Репродуктивной генетики ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (заведующий - к.м.н. А.Е. Донников), прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции (заведующий - к.б.н. А.В. Тимофеева).

Сбор материала осуществлялся с ноября 2017 года по октябрь 2019 года.

В исследование было включено 220 беременных, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Данная работа была одобрена комиссией по этике биомедицинских исследований при ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» МЗ РФ (протокол № 9, от 16.11.2017). Пациентки были разделены на 2 группы и 2 подгруппы (таблица №1).

Таблица №1

Группы/ подгруппы	Характеристика групп/подгрупп	Количество беременных
I группа	Пациентки с ГСД	118
IA подгруппа	Пациентки с ГСД, находящиеся на диетотерапии	94
IB подгруппа	Пациентки с ГСД, находящиеся на инсулинотерапии	24
II группа	Пациентки с неосложненной беременностью (контрольная группа)	102

Беременные женщины были обследованы в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю

«акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»".

Согласно клиническим рекомендациям и протоколам ведущих мировых акушерских ассоциаций, ГСД - заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям "манифестного" СД. Диагноз ставился на основании хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которые было бы равным или выше порогового при проведении ПГТТ (пероральный глюкозотолерантный тест).

При постановке диагноза ГСД всем пациенткам рекомендовалась диетотерапия с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров. Производилось контролирование значений глюкозы крови (целевые значения составляли менее 5,1 ммоль/л натощак и 7 ммоль/л через 1-1,5 часа после еды).

В свою очередь, инсулинотерапия назначалась пациенткам при невозможности достижения целевых показателей уровня глюкозы крови (два и более нецелевых значений гликемии при соблюдении рекомендаций по диетотерапии) в течение 1–2 недель самоконтроля, а также при наличии признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ-исследования.

**Критерии включения для всех участников исследования:**

- Возраст пациенток 18 - 40 лет;
- Информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения в I группу исследования:**

- Одноплодная, спонтанно наступившая беременность;
- ГСД, подтвержденный при проведении ПГТТ.

**Критерии включения в II группу исследования:**

- Одноплодная, спонтанно наступившая беременность, завершившаяся своевременными родами ( $\geq 39$  недель);
- Отсутствие ГСД по результатам ПГТТ.



**Критерии невключения:**

- Многоплодная беременность;
- Беременность, наступившая в результате применения ВРТ;
- Тяжелая соматическая патология у беременной;
- Предлежание плаценты;
- Метаболический синдром;
- Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;
- Пороки развития матки;
- Пациентки на иммуносупрессивной терапии (с трансплантированными органами или активацией аутоиммунного заболевания).

**Критерии исключения:**

- Хромосомные аномалии у плода;
- Врожденные пороки развития плода;
- Антенатальная гибель плода;
- Отказ от участия в исследовании.

**2.2 Дизайн исследования.**

Для решения поставленных задач построен дизайн исследования (Рисунок 1).

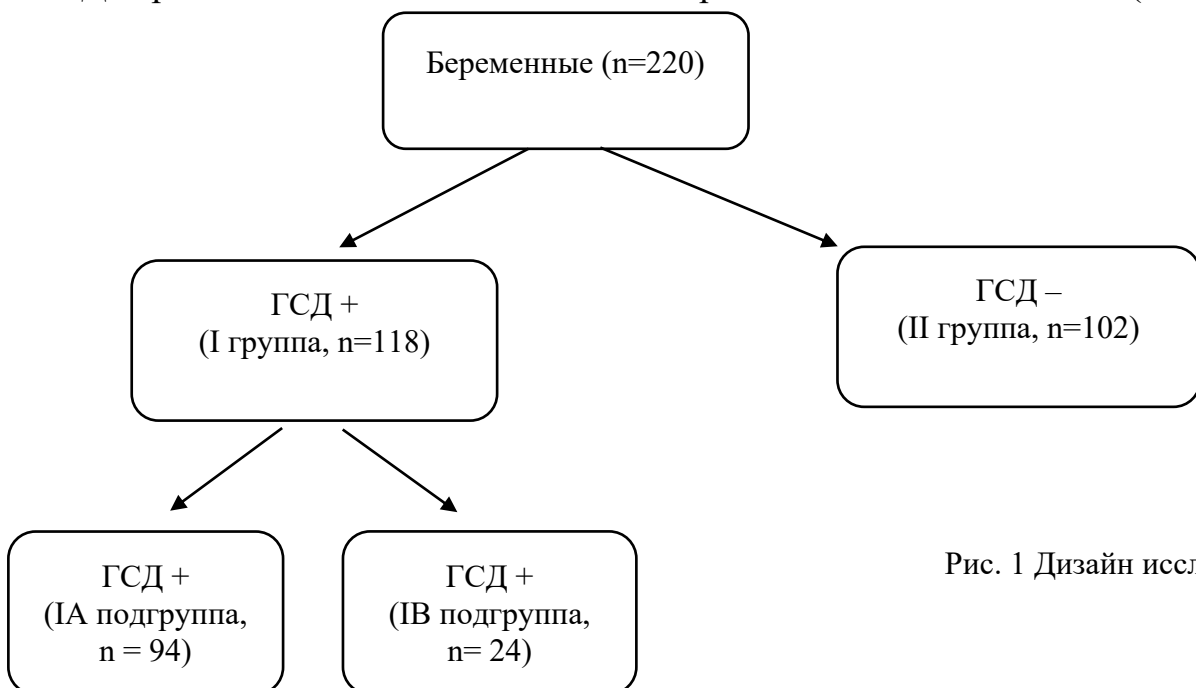
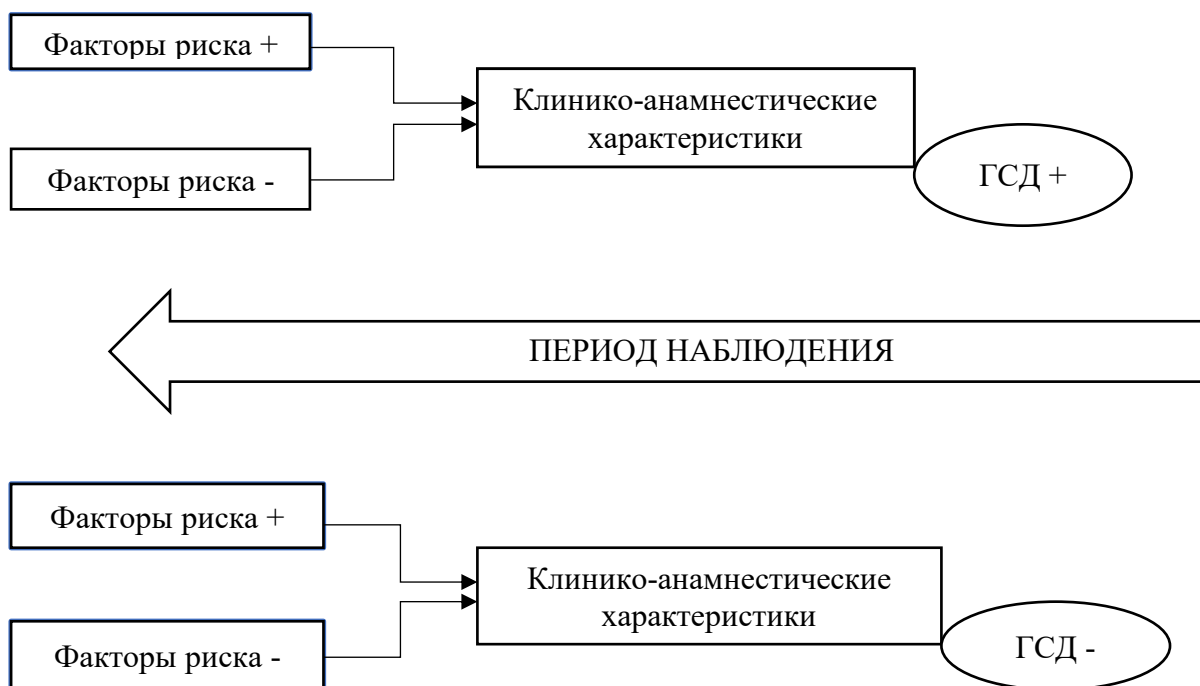


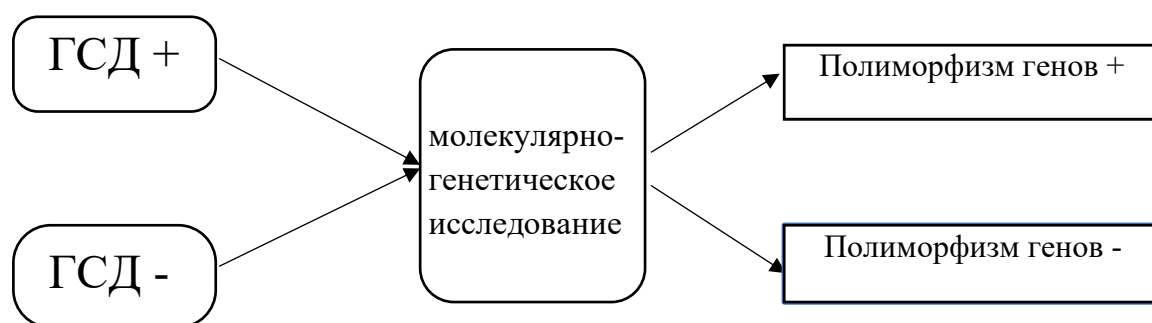
Рис. 1 Дизайн исследования

*Для решения задачи №1* проведено ретроспективное исследование для выявления факторов риска ГСД.



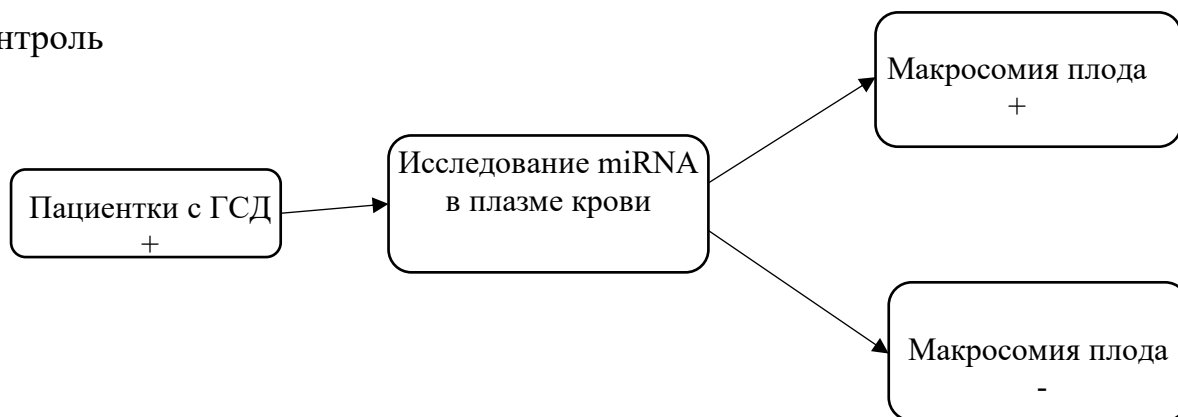
Конечная точка исследования: отношение шансов развития ГСД от выявленных клинико-анамнестических характеристик.

*Для решения задачи №2* проведено одномоментное исследование.



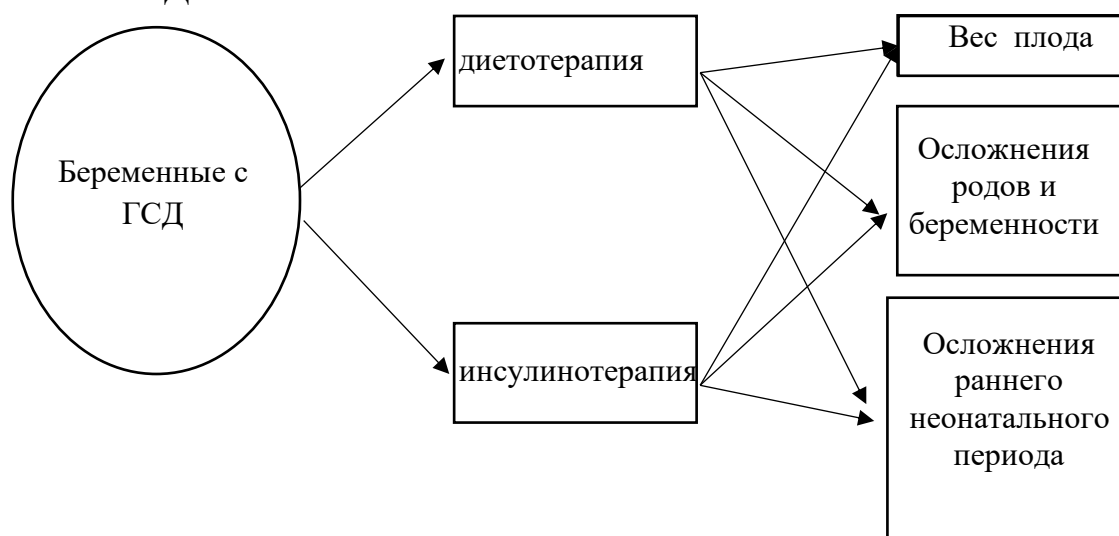
Конечные точки исследования: полиморфизмы кандидатных генов, связанных с развитием ГСД.

Для решения задачи №3 проведено одномоментное исследование случай-контроль



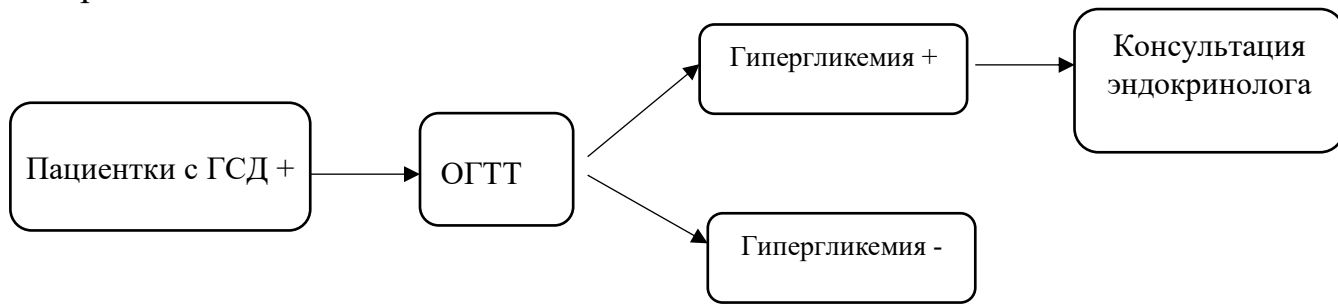
Конечные точки исследования: miRNA ответственные за формирование макросомии плода

Для решения задачи №4 проведено проспективное когортное исследование для анализа акушерских и неонатальных исходов в зависимости от методов лечения ГСД.



Конечные точки исследования: осложнения родов и течения беременности - кесарево сечение. Вес плода: маловесный плод (менее 10 перцентиля), крупный плод (более 75 перцентиля), диабетическая фетопатия плода. Осложнения раннего неонатального периода.

Для решения задачи №5 проведено проспективное исследование случай-контроль



Конечная точка исследования: выявление развития гипергликемии и других осложнений у пациенток с ГСД.

### 2.3. Методы исследования

При проведении данного исследования основными принципами явились:

1. Анализ семейного и личного анамнеза пациенток: наличие перенесенного ГСД, рождение детей с весом более 4000.0 грамм в прошлые беременности, привычное невынашивание, самопроизвольные аборты, ранний токсикоз.
2. Сопоставление течения беременности и исходов родов у пациенток, а также раннего неонатального периода у новорожденных.
3. Подробное изучение течения беременности, сроков и исхода родов, и сопоставление их с результатами молекулярно-биологических методов исследования.

#### 2.3.1. Общеклинические методы исследования

Проведен анализ данных семейного и собственного анамнеза всех пациенток касательно отягощенности по ГСД. Детально изучен соматический анамнез и данные клинико-лабораторного обследования. Большое внимание заслуживал акушерско-гинекологический анамнез, а именно особенности менструальной функции, течения и исходы предыдущих беременностей (наличие медицинских абортов, самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, антенатальной гибели плода,

преждевременных родов, оперативных вмешательств), а также осложнения во время данной беременности (маловесный плод, крупные размеры плода, многоводие, фетопатия плода и др).

Объективное обследование включало - общий осмотр, измерение массы тела и роста с последующим определением ИМТ. Оценивалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, пищеварительной, эндокринной и мочевыделительной систем.

Наружное акушерское исследование выполнялось пальпаторно, определялось положение, предлежание и позицию плода, характер его двигательной активности и наличие многоводия. Фетальный доплером выслушивалась частота сердечных сокращений плода. Измерения окружности живота и высоты стояния дна матки сравнивались с нормальными показателями для данного срока гестации.

С помощью лабораторных методов исследования проводили определение группы крови и резус-фактора, клинические и биохимические анализы крови, гемостазиограмма, общий анализ мочи, глюкоза крови, анализ мазка влагалищного отделяемого.

Диагноз ГСД устанавливался на основании полученных значений проведенного ПГТТ, согласно критериям ВОЗ. Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум, в течение 3 дней, предшествующих исследованию. Тест проводится утром натощак после 8-14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30-50 г углеводов. Пить воду не запрещается. В процессе проведения теста пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается. Лекарственные средства, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и препараты железа, содержащие углеводы, глюкокортикоиды,  $\beta$ -адреноблокаторы,  $\beta$ -адреномиметики), по возможности, следует принимать после окончания теста.

Определение глюкозы венозной плазмы выполнялось только в лаборатории на биохимических анализаторах, либо на анализаторах глюкозы.

Забор крови производится в холодную пробирку (лучше вакуумную), содержащую консерванты: фторид натрия (6 мг на 1 мл цельной крови), как ингибитор энзимов для предотвращения спонтанного гликолиза, а также EDTA или цитрат натрия, как антикоагулянты. Пробирка помещается в воду со льдом. Затем немедленно (не позднее 30 минут) кровь центрифугируется для разделения плазмы и форменных элементов. Плазма переносится в другую пластиковую пробирку. В этой биологической жидкости и производится определение уровня глюкозы.

#### Этапы выполнения ПГТТ

*1-й этап.* После забора первой пробы плазмы венозной крови натощак уровень глюкозы измеряется немедленно, т.к. при получении результатов, указывающих на манифестный (впервые выявленный) СД или ГСД, дальнейшая нагрузка глюкозой не проводится и тест прекращается. При невозможности экспресс-определения уровня глюкозы тест продолжается и доводится до конца.

*2-й этап.* При продолжении теста пациентка должна в течение 5 минут выпить раствор глюкозы, состоящий из 75 г сухой (ангидрита или безводной) глюкозы, растворенной в 250-300 мл теплой (37-40°C) питьевой негазированной (или дистиллированной) воды. Если используется моногидрат глюкозы, для проведения теста необходимо 82,5 г вещества. Начало приема раствора глюкозы считается началом теста.

*3-й этап.* Следующие пробы крови для определения уровня глюкозы венозной плазмы берутся через 1 и 2 часа после нагрузки глюкозой. При получении результатов, указывающих на ГСД после 2-го забора крови, тест прекращается и третий забор крови не производится.

#### Критерии ГСД по результатам ПГТТ с 75 г глюкозы

Глюкоза венозной плазмы	Ммоль/л
Натощак	$\geq 5,1$
Через 1 час	$\geq 10,0$
Через 2 часа	$\geq 8,5$

ПГТТ проводился в 24-28 недель беременности и через 6-12 недель после родоразрешения.

### **2.3.2. Инструментальные методы исследования**

#### **Ультразвуковое исследование**

Всем обследованных пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование на аппаратах экспертного класса в 12-13 недель, в 18-20, 22-24, 28-30, 32-34, 36-38 недель беременности с полностью цифровой обработки ультразвукового сигнала «AcusonAntares» (Siemens), работающих в режиме реального времени. Особое внимание во время исследования уделялось поиску признаков фетопатии плода: размеры диаметра живота плода  $\geq 75$  перцентилея, гепато-спленомегалия, двухконтурность головки плода, утолщение шейной складки, отек и утолщение подкожно-жирового слоя, диспропорция размеров тела (увеличение размеров окружности живота в сравнении с размерами головки плода), измерению фетометрических показателей плода для расчёта предполагаемой массы и перцентильных значений, оценке количество и качество околоплодных вод. Стоит отметить, что расчёт объёма околоплодных вод осуществлялся с помощью метода «карманов», при котором нормативные значениями считали показатели от 12 до 20 см. Диагноз многоводие выставлялся при величине «карманов» более 20 см, а маловодие – менее 12 см.

**УЗ-доплерометрическое исследование** выполнялось всем пациенткам для выявления параметров плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотоков в режиме пульсовой доплеровской волны с помощью УЗ сканеров GE Voluson E8 (США) и Hitachi HI VISION Preirus (Япония).

#### ***Антенатальная кардиотокография.***

Данный метод исследования проводился с 32 недель беременности на аппаратах «УНИКОС-01» и «Sonicaid Team» (Великобритания) для оценки состояния плода. В течение минимум 40 минут в положении беременной на боку осуществляется запись, скорость записи ленты составляет 1 см в минуту.

При разборе данных кардиотокограмм следует анализировать - оценку базальной частоты сердцебиения плода, проявление variability базального ритма сердечных сокращений плода, количеству и амплитуде акцелераций и децелераций. Показатель состояния плода (ПСП) определяется по формуле, разработанной в отделении функциональной диагностики ФГБУ «Научного Медицинского Исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России. При оценке данных ПСП, исходили из того, что его величина менее 1,05 указывает на отсутствие нарушений состояния плода; интервал показателей от 1,05-2,0 свидетельствует о начальных проявлениях внутриутробной гипоксии плода; интервал от 2,0-3,0 – о выраженном нарушении состояния плода; более 3,0 – о тяжелом состоянии плода.

### 2.3.3. Специальные методы исследования

#### **Исследование полиморфизмов генов.**

У всех обследованных женщин, включенных в исследование, в сроке от 24-36 недель гестации, для генотипирования ДНК (дезоксирибонуклеиновую кислоту) производился забор крови из периферической вены в вакуумную пробирку, содержащую ЭДТА в качестве антикоагулянта. Кровь замораживалась при температуре  $-80^{\circ}\text{C}$  и хранилась до проведения исследования. Выделение ДНК производилось по методу Higuchi (R.Higuchi, H.Erlich, 1989). В ЭДТА, в качестве антикоагулянта, брали 0,5 мл крови, смешивали в 1,5 мл микроцентрифужных пробирках типа Эппендорф с 0,5 мл лизирующего раствора, состоящего из 0,32М сахарозы, 10 мМ Трис-НСl pH 7,5, 5 мМ MgCl, 1% Тритона X-100, центрифугировали в течении 1 мин. Супернатант удаляли при 10000 об/мин, а осадки клеточных ядер два раза отмывали указанным буфером. Последующий протеолиз проводили в 50 мкл буферного раствора, содержащего 50мМ KCl, 10 мМ Трис-НСl pH 8,3, 2,5мМ MgCl, 0,45% NP40, 0,45% Твина 20 и 250 мкг/мл протеиназы К при  $37^{\circ}\text{C}$  в течение 20 мин. При  $98^{\circ}\text{C}$  инактивировали протеиназу К в течение 20 мин.



Полученные образцы ДНК хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до типирования. Концентрация ДНК, определенная на ДНК-минифлуориметре (Hoefler, США), составляла в среднем 50- 100 мкг/мл.

Замены одиночных нуклеотидов, используя оригинальные олигонуклеотиды, находили модифицированным методом «примыкающих проб» (adjacent probes, kissing probes). Первым этапом выполняли ПЦР с праймерами, для идентификации замен одиночных нуклеотидов, далее уменьшали температуру реакционной смеси для гибридизации полученной матрицы с олигонуклеотидными пробами. Для определения варианта последовательности использовали два типа олигонуклеотидов, гибридизующихся на матрицу рядом. Первый тип олигонуклеотидов метили флуорофором, второй – гасителем флуоресценции. Taq-полимеразу блокированную специфическими антителами, использовалась для предупреждения неспецифического отжига праймеров и улучшения чувствительности тест-систем. В ходе генотипирования применяли один общий олигонуклеотид с гасителем флуоресценции и два сиквенс-специфичных олигонуклеотида несущих различные флуорофоры. Олигонуклеотидные пробы, метили различными флуорофорами соответствующие тому или иному варианту последовательности, что допускает определять оба варианта в одной пробирке. Уровень флуоресценции в ходе температурной денатурации дуплексов олигонуклеотидов и полученных матриц в режиме реального времени измеряли после проведения ПЦР и гибридизации. Генотип определялся путем анализа кривых плавления. Если подвергавшийся анализу образец содержал только один вариант нуклеотидной последовательности гена, т.е. был гомозиготен по данному полиморфизму, температура плавления для пробы образующей совершенный дуплекс была существенно выше, нежели для пробы образующей несовершенный дуплекс. Если же анализировали гетерозиготный образец, содержащий оба варианта нуклеотидной последовательности, каждый из вариантов проб мог образовать совершенный

дуплекс, поэтому температуры их плавления были практически одинаковы. Полимеразную цепную реакцию и определение температуры плавления олигонуклеотидных проб осуществляли с помощью детектирующего амплификатора ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

**Список исследованных полиморфизмов**

Таблица №2

Аббревиатура	Локус <sup>1</sup>	Полное название гена	Хромо-сома	Позиция на хромосоме <sup>2</sup>
BDNF	rs6265	Нейротрофический фактор мозга	11	27658369
ABCA1	rs2230806 (rs2234884)	АТФ-связывающий белок	9	104858586
NPY	rs16139	нейропептид Y	7	24285260
LPA	rs3798220	липопротеин	6	160540105
FTO	rs9939609 (rs8050136)	альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназы	16	53786615
ADRB2	rs1042714 (rs1042713)	адренорецептор бета 2	5	148826910 (148826877)
PPARA	rs4253778	Рецептор альфа, активируемый пролифератором пероксисом	22	46234737
LPL	rs328 (rs268)	липопротеинлипазы	8	19962213 (19956018)
APOA5	rs662799	аполипопротеин А5	11	116792991
PPARD	rs2016520	Рецептор дельта, активируемый пролифератором пероксисом	6	35411001
KCNJ11	rs5219	Калиевый канал, выпрямляющий, с током, направленным внутрь клетки	11	17388025
APOE	rs7412	аполипопротеин E	19	44908822

PPARG	rs1801282	Рецептор гамма, активируемый пролифератором пероксисом	3	12351626
MC4R	rs2229616	рецептор меланокортина 4	18	60372043
PPARGC1A	rs8192678	Коактиватор 1-альфа рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом	4	23814039
LEP/ LOC105375494	rs7799039	лептин/нехарактеризованный LOC105375494	7	128238730
LEPR	rs1137100 (rs11371016, rs8179183)	рецептор лептина	1	65570758 (65592830, 65610269)
IL18	rs1946519 (rs187238, rs1946518)	интерлейкин 18	11	112164784 (112164265, 112164735)
PPARGC1B	rs7732671	PPARG коактиватор 1 бета	5	149832680
LEPREL1	rs710521	пролил-3-гидроксилазы 2-оксо-глутаратзависимых диоксигеназ	3	189928144
IRS1	rs1801278	субстрат рецептора инсулина 1	2	226795828
CEPT	rs17231506	белок переноса сложного эфира холестерина	16	56960616
SREBF2	rs2228314	Протеин 2, связывающий стирол-регуляторный элемент	22	41880738
UCP3	rs1800849	разобщающий белок 3	11	74009120

<sup>1</sup>Обозначение в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnologica l Information, NCBI).

<sup>2</sup> Использована сборка генома человека GRCh 38.p12

### **Исследование микроРНК.**

У беременных женщин на 24, 28, 32 и 36 неделе гестации осуществляли забор периферической крови в пробирки VACUETTE® с ЭДТА. Затем данные образцы центрифугировали в течение 20 минут при 300g при 4°C, отбирали плазму и повторно центрифугировали в течение 10 минут при 14500g. Для контроля эффективности выделения РНК специальным набором miRNeasy Serum/Plasma kit (Qiagen) с предварительным добавлением  $5,6 \times 10^8$  копий синтетической микроРНК cel-miR-39 (Qiagen) выделяли РНК из 200 мкл плазмы крови после инкубации плазмы с фенольной смесью Qiazol. Обратную транскрипцию мкРНК плазмы периферической крови (5 мкл элюата, собранного с колонки miRNeasy Serum/Plasma, Qiagen) проводили набором miScript II RT Kit (Qiagen) с последующей количественной ПЦР в режиме реального времени набором miScript SYBR Green PCR Kit (Qiagen) с использованием смыслового праймера, специфичного для исследуемой мкРНК, в амплификаторе StepOnePlus™ (Applied Biosystems). Сравнительный анализ уровня экспрессии мкРНК в контрольных и исследуемых образцах относительно эндогенной референсной мкРНК выполняли методом  $\Delta\Delta CT$ .

Для выявления статистически значимых отличий уровня экспрессии в сравниваемых группах был выполнен количественный ПЦР в реальном времени в каждом из собранных образцов.

#### **2.3.4. Изучение здоровья новорожденных.**

Анализ раннего неонатального периода был выполнен у 220 новорожденных. Все новорожденные осматривались неонатологом, определялись оценка их состояния по шкале Апгар, масса, рост, окружности головы, плеч и живота. Оценивались признаки фетопатии новорожденных: масса тела более 4000.0 грамм, отечность тканей, желтушность кожных покровов, количество сыровидной смазки, красновато-синюшный оттенок кожи, наличие петехий, повышенный уровень гемоглобина, затрудненное

дыхание. Оценивалось состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной систем плода. На 2-ые и 14-ые часы жизни определялась глюкоза крови у плода, а также выполнялись УЗ-исследования головного мозга и ЭХО-КГ.

### **2.3.5. Методы статистической обработки данных.**

В ходе нашего исследования полученные результаты вносились в специально разработанные электронные таблицы MS Excel. С помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета статистической программы IBM SPSS Statistics v22 (США) выполнялась статистическая обработка данных.

Для изучения качественных показателей использовались доли и риски (процентное соотношение, %). В свою очередь, тест Хи-квадрат с расчётом поправки на непрерывность для таблиц 2x2, использовался для анализа качественных данных. При уровне значимости  $p < 0,05$  различия между сравниваемыми величинами считались достоверными.

Определение среднего значения и стандартного отклонения выполнялось для количественных показателей. Т-критерий Стьюдента, как метод параметрической статистики, применялся для анализа количественных данных при нормальном виде распределения данных для оценки межгрупповых различий. Соответственно, U-критерий Манна-Уитни, как метод непараметрической статистики использовался при отсутствии нормального распределения данных.

В пакете R проводился анализ генетических результатов. Как мера центральной тенденции количественных признаков была выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки – верхний (H) и нижний квартили (L). С помощью продукта Haploview версии 4.2 выполнялся анализ неравновесности сцепления генотипов. Подготовка данных для анализа осуществлялась с помощью SNP\_tools версии 1.61.

Двухсторонний тест Вилкоксона-Манна-Уитни был использован для анализа значимости различий исследуемых микроРНК в группе с ГСД и

контрольной группой соответствующего срока гестации. При оценке взаимосвязи уровня исследуемых микроРНК и вероятности развития ГСД был использован метод логистической регрессии. Анализ выполнен в среде R версии 3.2.4 с использованием пакетов «ggplot» для визуализации и «caret» для диагностики и подгонки моделей.

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1. Клиническая характеристика пациенток во время беременности

##### 3.1.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследованных женщин.

Первым этапом нашего исследования явился сравнительный анализ клинико-anamnestической характеристики обследованных женщин. Все 220 пациентки были разделены на 2 группы и подгруппы: I группу составили 118 женщин из группы ГСД, где в IA подгруппе было 94 пациентки с ГСД, находившиеся на диетотерапии, а IB подгруппе - 24 пациентки с ГСД, находившиеся на инсулинотерапии и II группу - 102 соматически здоровых беременных с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (группа контроля).

Возраст обследованных женщин колебался в пределах от 20 до 43 лет и составил в среднем 31,8 (4,56) лет: в I группе - 33,15 (4,65) лет, в IA подгруппе - 33,5 (4,5) лет, в IB подгруппе - 32,8 (4,8) лет, в группе контроля (II группе) - 30,1 (4,4)лет.

Анализ возрастного распределения женщин показал, что пациентки в возрастном диапазоне 35-39 лет статистически значимо чаще встречались в группе с ГСД (45,6%): в подгруппе на диетотерапии - 37,2% и на инсулинотерапии 29,2%, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Во всех других возрастных диапазонах, статистически значимых различий не было (таблица №3).

Таблица №3

#### Возрастное распределение по группам

Возраст, лет	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
20-24*	2 (1,8%)	2 (2,1%)	-	6 (5,9%)	0,099
25-29*	22 (18,6%)	16 (17%)	6 (25%)	42 (41,2%)	0,098 0,067 0,143 0,371
30-34*	52 (44%)	41 (43,6%)	11 (45,8%)	40 (39,2%)	0,467

					0,532 0,533 0,846
35-39*	42 (35,6%)	35 (37,2%)	7 (29,2%)	14 (13,7%)	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b> 0,068 0,462
Средний возраст, лет**	33,15 (4,65)	33,5 (4,5)	32,8 (4,8)	30,1 (4,4)	-

\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

\*\*Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение; ANOVA

При изучение социально-экономического статуса среди обследованных женщин в уровне образования и материально-бытовых условий статистически значимых различий отмечено не было.

Данные об исходном ИМТ у обследованных представлены в таблице №4. ИМТ составил в I группе -  $22,11 \pm 0,27$ , в IA -  $21,98 \pm 0,32$ , в IB -  $22,58 \pm 0,54$ , во II группе -  $20,89 \pm 0,26$ . Стоит отметить, что пациентки с ГСД имели значимо больший ИМТ, по сравнению с контрольной группой ( $p=0,002$ ), а наибольшие показатели отмечались в IB подгруппе ( $p=0,003$ ). В свою очередь, избыточная масса тела наблюдалась только в группе с ГСД и при внутригрупповом анализе данный показатель был равнозначен – 17,02% и 16,6% ( $p<0,001$ ). Патологическая прибавка массы тела во время беременности была отмечена только в IA подгруппе – 4,25%.

Таблица №4

#### ИМТ у обследованных женщин

ИМТ	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
До беременности (до 25)	98 (83%)	78 (82,9%)	20 (83,3%)	94 (92%)	0,968
До беременности (25-29,9)	20 (16,9%)	16 (17,02%)	4 (16,6%)	8 (8%)	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b> 0,968
Патологическая прибавка массы тела	15 (13,5%)	13 (13,8%)	2 (8%)	-	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b> 0,120 0,515



ИМТ, кг/м*	22,11 ± 0,27	21,98 ± 0,32	22,58 ± 0,54	20,89 ± 0,26	p1 - <b>0,002</b> p2 - <b>0,012</b> p3 - <b>0,003</b> p4 - 0,161
------------	--------------	--------------	--------------	--------------	---

\* Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

Была детально исследована наследственная отягощенность сахарным диабетом 1,2 типов и сердечно-сосудистыми заболеваниями у пациенток (таблица №5). При межгрупповом анализе были получены следующие достоверные различия: у родственников пациенток из группы с ГСД артериальная гипертензия статистически значимо чаще наблюдалась в сравнении с семейным анамнезом пациенток контрольной группы ( $p=0,0001$ ). В семьях пациенток с ГСД чаще встречались инфаркты миокарда ( $p=0,007$ ) и инсульты ( $p=0,034$ ) в сравнении с контрольной группой. В свою очередь, частота сахарного диабета 2 типа была статистически значимо выше у родственников пациенток с ГСД, особенно IB подгруппы (беременных на инсулинотерапии) ( $p<0,0001$ ). Стоит отметить, что сахарный диабет 1 типа значимо чаще встречался в IB подгруппе – 12,5% ( $p=0,004$ ). Приведенные сравнительные данные доказывают существенную роль фактора наследственности при гестационном сахарном диабете.

Таблица №5

Наследственная отягощенность

	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
СД 1 типа	6 (5,1%)	3 (3,2%)	3 (12,5%)	1 (1%)	p1 - 0,084 p2 - 0,275 p3 - <b>0,004</b> p4 - 0,065
СД 2 типа	36 (30,5%)	24 (25,5%)	12 (50%)	15 (14,7%)	p1 - <b>0,004</b> p2 - <b>0,037</b> p3 < <b>0,0001</b> p4 - <b>0,032</b>
Артериальная гипертензия	51 (43,2%)	38 (40,4%)	13 (54,2%)	7 (6,9%)	p1 - <b>0,0001</b> p2 - <b>0,0001</b> p3 - <b>0,0001</b> p4 - 0,277

Инфаркт миокарда	11 (9,3%)	8 (8,5%)	3 (12,5%)	1 (1%)	p1 - <b>0,007</b> p2 - <b>0,012</b> p3 - <b>0,004</b> p4 - 0,550
Инсульты	12 (10,2%)	11(11,7%)	1 (4,2%)	3 (2,9%)	p1 - <b>0,034</b> p2 - <b>0,018</b> p3 - 0,759 p4 - 0,278
ВТЭО	1 (0,8%)	1 (1,1%)	-	1 (1%)	p1 - 0,918 p2 - 0,954 p3 - 0,787 p4 - 0,876

\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

В таблице № 6 приведены сведения об основных перенесенных экстрагенитальных заболеваниях. Распространенность заболеваний желудочно-кишечного тракта была статистически выше в IB подгруппе пациенток на инсулинотерапии, по сравнению с IA подгруппой ( $p=0,030$ ), а также в этой подгруппе отмечались значимо чаще заболевания сердечно-сосудистой системы (пролапс митрального клапана, ГАГ, варикозное расширение вен), в сравнении с контрольной группой ( $p=0,039$ ). Заболевания мочеполовой системы, органов дыхания, органов зрения, щитовидной железы, а также ЛОР-органов были отмечены с одинаковой частотой.

Таблица № 6

Частота экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин

Нозология	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n =24)	III группа (n=102)	P-value
Заболевания органов дыхания (бронхит, пневмония)	3 (2,5%)	2 (2,1%)	1 (4,2%)	2 (2%)	p1 - 0,773 p2 - 0,935 p3 - 0,524 p4 - 0,572
Заболевания ЖКТ (гастрит, гастродуоденит, язвенная болезнь, холецистит)	11 (9,3%)	6 (6,4%)	5 (20,8%)	13 (12,7 %)	p1 - 0,134 p2 - 0,310 p3 - <b>0,030</b> p4 - 0,418
Заболевания системы кровообращения (варикозная болезнь,	18 (15,2%)	14 (14,8%)	4 (16,7%)	10 (10,2%)	p1 - 0,156 p2 - 0,326 p3 - <b>0,039</b>

пролапс митрального клапана)					p4 - 0,313
Заболевания мочеполовой системы	20 (16,9%)	17 (18,1%)	3 (12,5%)	14 (13,7%)	p1 - 0,510 p2 - 0,404 p3 - 0,875 p4 - 0,526
Заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, гипертиреоз, АИТ)	21 (17,8%)	16 (17%)	5 (20,8%)	15 (14,7%)	p1 - 0,537 p2 - 0,658 p3 - 0,460 p4 - 0,663
Заболевания органов зрения (миопия, гиперметропия, астигматизм)	45 (38,1%)	36 (38,3%)	9 (37,6%)	32 (31,4%)	p1 - 0,295 p2 - 0,309 p3 - 0,565 p4 - 0,943
Заболевания ЛОР-органов	10 (8,5%)	8 (8,5%)	2 (8,3%)	3 (2,9%)	p1 - 0,083 p2 - 0,091 p3 - 0,224 p4 - 0,978

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест  
p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

При анализе менструальной функции, особенностей менструального цикла, нами были получены значимые различия между группами. Возраст наступления менархе у пациенток из группы ГСД был статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ( $p=0,021$ ). Эта же тенденция наблюдалась в отношении интервала между менструацией и болезненностью, так в подгруппе IB данный показатель был достоверно больше ( $p=0,008$  и  $p=0,048$ ). Такие характеристики цикла, как болезненность менструации, продолжительность менструации и регулярность встречались одинаково во всех обследуемых группах (таблица № 7).

Таблица №7

Менструальная функция у обследованных женщин

Характеристика цикла	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	III группа (n=102)	P-value
Менархе (лет)*	13,1 ± 1,16	13,15 ± 1,16	13,15 ± 1,16	13,3 ± 1,17	p1 - <b>0,021</b> p2 - 0,671 p3 - 0,127 p4 - 0,080

Продолжительность менструации (дни)*	5,15± 0,82	5,07 ± 0,89	5,23 ± 0,76	5,09 ± 0,96	p1 - 0,762 p2 - 0,143 p3 - 0,141 p4 - 0,130
Длительность цикла (дни)*	30,3± 1,1	30,2 ± 1,3	30,8 ± 1,4	30,8 ± 1,0	p1 - 0,877 p2 - 0,715 p3 - <b>0,008</b> p4 - 0,773
Болезненность**	10 (8,5%)	7 (7,4%)	3 (13,6%)	3 (12,5%)	p1 - 0,083 p2 - 0,153 p3 - <b>0,048</b> p4 - 0,428
Регулярность**	110 (93,2%)	89 (94,7%)	21 (87,5%)	92 (90,5%)	p1 - 0,415 p2 - 0,239 p3 - 0,697 p4 - 0,212

\*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

\*\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

При разборе гинекологического анамнеза у обследованных женщин, было отмечено, что первое место занимает миома матки – 20,3%, что было достоверно выше по сравнению с группой контроля ( $p=0,001$ ). А при внутригрупповом анализе данная нозология чаще отмечалась в IA подгруппе – 24,5% ( $p=0,0001$ ). Значимые различия в частоте бесплодия (в два раз - 12,5%) отмечались в IB подгруппе ( $p=0,041$ ) по сравнению с подгруппой IA и группой контроля. Встречаемость СПКЯ у пациенток была достоверно выше в подгруппе пациенток на инсулинотерапии - 8,3% ( $p=0,034$ ), по сравнению с другими обследованными, где частота составила 1- 4,2%. Частота операций на матке и придатках в I группе была выше (10,4%) в сравнении с II группой ( $p=0,013$ ), в подгруппе на инсулинотерапии - 16,7% ( $p=0,003$ ). Частота таких заболеваний как эндометрит, заболевания шейки матки, наружный генитальный эндометриоз были одинаково распространены между группами (таблица №8)

Гинекологические заболевания и оперативные вмешательства у  
обследованных пациенток

Нозологическая форма	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Варикозное расширение вен органов малого таза	-	-	-	2 (2%)	-
Наружный генитальный эндометриоз	5 (4,2%)	4 (4,3 %)	1 (4,2%)	2 (2%)	p1 - 0,338 p2 - 0,352 p3 - 0,524 p4 - 0,985
Миома матки	14 (11,9 %)	13 (13,8%)	1 (4,2%)	2 (2%)	p1 - <b>0,001</b> p2 - <b>0,0001</b> p3 - 0,525 p4 - 0,280
Бесплодие в анамнезе	8 (6,8%)	5 (5,3%)	3 (12,5%)	-	p1 - 0,285 p2 - 0,642 p3 - <b>0,041</b> p4 - 0,105
Заболевания шейки матки	11 (9,3%)	9 (9,57%)	2 (8,3%)	7 (6,8%)	p1 - 0,110 p2 - 0,128 p3 - 0,160 p4 - 0,660
Оперативные вмешательства на матке (полипэктомия и т.д.)	12 (10,4%)	8 (8,8%)	4 (16,7%)	2 (5,3%)	p1 - <b>0,013</b> p2 - <b>0,038</b> p3 - <b>0,003</b> p4 - 0,239
Эндометрит	1 (0,8%)	1 (1,1%)	-	2 (2%)	p1 - 0,478 p2 - 0,610 p3 - 0,310 p4 - 0,234
СПКЯ	5 (4,2%)	3 (3,2%)	2 (8,3%)	1 (1%)	p1 - 0,140 p2 - 0,275 p3 - <b>0,034</b> p4 - 0,266

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

Репродуктивный анамнез обследованных женщин, отраженный в таблице №9, показал, что в группе с ГСД в 73,3% статистически значимо чаще наблюдались повторнобеременные женщины ( $p=0,009$ ), по сравнению с

контрольной группой (56,9%). Стоит отметить, что в IV подгруппе доля повторно беременных немного выше (87,5%) по сравнению с IA подгруппой (70,2%), но это не было значимо ( $p=0,086$ ). Исходя из этого, процент первобеременных женщин в указанной группе был значимо меньше и составил - 26,3% в сравнении с другими группами (12,5-43,1%) ( $p=0,009$ ). В свою очередь, первородящие пациентки значимо чаще встречаются в I группе (40,7%), по сравнению с II группой (14,6%) ( $p=0,005$ ), а при внутригрупповом анализе этот показатель выше в IA подгруппе (45,7%), в сравнении с IV подгруппой (20,8%) ( $p=0,001$ ). Также, при дальнейшем анализе выявлено, что чаще встречались повторнородящие в IV подгруппе ( $p=0,001$ ), что составило 66,7%, что выше, чем в других группах (24,5-42,3%).

Искусственный аборт в анамнезе чаще наблюдался в группе ГСД - 20,3% по сравнению с контрольной группой - 10,8% ( $p=0,050$ ), но значимые различия были получены только при межгрупповом анализе, где данный показатель оказался выше у пациенток, находящихся на диетотерапии (IA подгруппа), что составило 21,4% ( $p=0,042$ ). Частота самопроизвольного выкидыша, внематочной и неразвивающейся беременности в анамнезе была сопоставима среди обследуемых пациенток.

Анализ особенностей течения предыдущих беременностей показал, что частота гестационного сахарного диабета в анамнезе оказалась статистически выше у пациенток с ГСД (5,9%) по сравнению с группой контроля ( $p=0,013$ ). Стоит отметить, что при внутригрупповом анализе частота таких пациенток выше в подгруппе на инсулинотерапии (20,8%) ( $p=0,0001$ ). Соответственно, каждая последующая беременность, осложнялась повторным развитием гестационного сахарного диабета, требовавшим в большинстве случаев назначения инсулинотерапии.

Репродуктивный анамнез обследованных женщин

Анамнестические данные	I группа (n=118)	IIA группа (n=94)	IIB группа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Первобеременные, первородящие	31 (26,3%)	28 (29,8%)	3 (12,5%)	44 (43,1%)	p1 - <b>0,009</b> p2 - 0,053 p3 - 0,060 p4 - 0,076
Повторнобеременные:	87 (73,7%)	66 (70,2%)	21 (87,5%)	58 (56,9%)	p1 - <b>0,009</b> p2 - 0,053 p3 - <b>0,006</b> p4 - 0,086
- первородящие	43 (40,7%)	43 (45,7%)	5 (20,8%)	15 (14,6%)	p1 - <b>0,005</b> p2 - <b>0,001</b> p3 - 0,853 p4 - <b>0,001</b>
- повторнородящие	44 (33%)	23 (24,5%)	16 (66,7%)	43 (42,3%)	p1 - 0,050 p2 - 0,101 p3 - 0,853 p4 - <b>0,001</b>
Искусственный аборт в анамнезе	24 (20,3%)	20 (21,4%)	4 (16,7%)	11 (10,8%)	p1 - 0,050 p2 - <b>0,042</b> p3 - 0,416 p4 - 0,616
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	12 (10,1%)	11 (11,7%)	1(4,2%)	11 (10,8%)	p1 - 0,882 p2 - 0,839 p3 - 0,321 p4 - 0,276
Внематочная беременность в анамнезе	2 (1,7%)	2 (2,1%)	-	2 (2%)	p1 - 0,883 p2 - 0,935 p3 - 0,323 p4 - 0,274
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	24 (20,3%)	21 (22,3%)	3 (12,6%)	18 (17,6%)	p1 - 0,613 p2 - 0,411 p3 - 0,543 p4 - 0,286
ГСД в анамнезе	7 (5,9%)	2 (2,1%)	5(20,8%)	-	p1 - <b>0,013</b> p2 - 0,140 p3 - <b>0,0001</b> p4 - <b>0,001</b>

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IА и II; p3 – сравнение групп IВ и II; p4 - сравнение групп IА и IВ.

В таблице №10 нами был проанализирован паритет обследованных женщин, который показал, что первородящие чаще встречаются в группе на диетотерапии – 45,7%, в сравнении с подгруппой на инсулинотерапии – 20,8%,

но это не было статистически значимо в сравнении с контрольной группой. Частота повторнородящих в группе с ГСД значимо больше, чем женщин с нормально протекающей беременностью (42,5% против 32,4%), а в IV подгруппе – 54,2% ( $p=0,046$ ). Таким образом, с увеличением количества родов в анамнезе увеличивается риск возникновения ГСД, а наибольшее количество отмечалось в подгруппе на инсулинотерапии - 20,8% ( $p=0,036$ ).

Таблица №10

Паритет обследованных женщин

РОДЫ	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IV подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
0	48 (40,6%)	43 (45,7%)	5 (20,8%)	59 (57,8%)	p1 - 0,120 p2 - 0,091 p3 - 0,200 p4 - <b>0,027</b>
1	50 (42,5%)	37 (39,4%)	13 (54,2%)	33 (32,4%)	p1 - 0,127 p2 - 0,307 p3 - <b>0,046</b> p4 - 0,191
2	14 (11,9%)	9 (9,6%)	5 (20,8%)	7 (5,9%)	p1 - 0,209 p2 - 0,489 p3 - <b>0,036</b> p4 - 0,128
3	3 (2,5%)	2 (2,1%)	1 (4,2%)	1 (1%)	p1 - 0,388 p2 - 0,514 p3 - 0,262 p4 - 0,572
4	3 (2,5%)	3 (3,2%)	-	2 (2%)	p1 - 0,773 p2 - 0,586 p3 - 0,490 p4 - 0,376

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IV и II; p4 – сравнение групп IA и IV.

Все вышеизложенное, свидетельствуют о том, что пациентки с ГСД имели отягощенный семейный и акушерско-гинекологический анамнез значимо чаще. У пациенток с ГСД был выше ИМТ, а также отягощенность по наличию сахарного диабета и сердечно-сосудистым заболеваниям у родственников. У обследованных женщин отмечались более высокая частота искусственного аборта, СПКЯ, бесплодия в анамнезе и миомы матки. Также, у



повторнобеременных I группы отмечалась значимо высокая частота ГСД при предыдущей беременности. С увеличением паритета увеличивается риск возникновения ГСД, требующего в дальнейшем назначения инсулинотерапии.

### 3.1.2. Особенности течения беременности у пациенток с гестационным сахарным диабетом

Следующим этапом нашего исследования сравнительный анализ течения беременности у обследованных пациенток.

Течение беременности в первом триместре у обследованных женщин, как видно из таблицы № 11, было осложнено угрозой прерывания беременности, которая чаще наблюдалась в группе ГСД (20,3%), по сравнению с контрольной группой (4,9%) ( $p=0,001$ ), а при внутригрупповом анализе, этот показатель был выше в IB подгруппе (25%), по сравнению с IA подгруппой и II группой ( $p=0,003$ ). Гормональная поддержка значимо чаще назначалась в I группе - 18,6%, по сравнению с II группой - 5,9% ( $p=0,005$ ). А при внутригрупповом сравнении с контрольной группой этот признак также был выше в подгруппах IA и IB соответственно – 18,1% и 20,8% ( $p=0,008$  и  $p=0,020$ ).

Следует обратить внимание, что токсикоз беременных уже с ранних сроков отмечался у пациенток с ГСД (34,7%), а несколько чаще он осложнял течение беременности пациенток на инсулинотерапии (41,7%) по сравнению с контрольной группой (36,3%), но это не было статистически значимо.

Таблица №11

#### Течение I триместра беременности у обследованных женщин

Особенности течения беременности	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Угроза прерывания беременности	24 (20,3%)	18 (19,1%)	6 (25%)	5 (4,9%)	p1 - <b>0,001</b> p2 - <b>0,002</b> p3 - <b>0,002</b> p4 - 0,427
Ретрохориальная /ретроамниотическая гематома	8 (6,8%)	6 (6,4%)	2 (8,3%)	3 (2,9%)	p1 - 0,193 p2 - 0,251 p3 - 0,224 p4 - 0,735

Обострение хр.заболеваний	3 (2,5%)	3 (3,2%)	-	3 (2,9%)	p1 - 0,857 p2 - 0,920 p3 - 0,221 p4 - 0,754
ОРВИ	9 (7,6%)	9 (9,6%)	-	11 (11,7%)	p1 - 0,417 p2 - 0,780 p3 - 0,134 p4 - 0,765
Токсикоз беременных	41 (34,7%)	31 (33%)	10 (41,7%)	37 (36,3%)	p1 - 0,814 p2 - 0,629 p3 - 0,624 p4 - 0,425
Гормональная поддержка	22 (18,6%)	17 (18,1%)	5 (20,8%)	6 (5,9%)	p1 - <b>0,005</b> p2 - <b>0,008</b> p3 - <b>0,020</b> p4 - 0,759
Анемия	4 (4%)	3 (3,2%)	1 (4,2%)	2 (2%)	p1 - 0,517 p2 - 0,586 p3 - 0,524 p4 - 0,814
Гипотиреоз	4 (3,4%)	2 (2,1%)	2 (8,3%)	6 (5,9%)	p1 - 0,377 p2 - 0,185 p3 - 0,658 p4 - 0,128

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

Сравнительный анализ течения второго триместра беременности, представленного в таблице № 12, показал, что манифестация угрозы прерывания беременности (23,4%) ( $p=0,0001$ ), ИЦН (7,4%) ( $p=0,023$ ), и как следствие - хирургическая коррекция ИЦН (6,4%) ( $p=0,042$ ) и/или установка акушерского pessaria (4,2%) ( $p=0,039$ ) значительно чаще наблюдались у пациенток с ГСД на диетотерапии (IA подгруппа). В свою очередь, частота дисбиотических нарушений влагалищной микробиоты в группе ГСД была выше в два раза (10,2%) в сравнении с контрольной группой (4,9%), но это не было статистически значимо ( $p=0,145$ ). Частота острых респираторных заболеваний в группе ГСД составила 13,5%, что оказалось несколько выше в сравнении с контрольной группой - 5,8% ( $p=0,059$ ). Достоверных различий между группами в частоте анемии, отеков беременных не было отмечено.

Течение II триместра беременности у обследованных женщин

Особенности течения беременности	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Угроза прерывания беременности	26 (22%)	22 (23,4%)	4 (16,7%)	5 (4,9%)	p1 - <b>0,0001</b> p2 - <b>0,0001</b> p3 - <b>0,045</b> p4 - 0,479
ИЦН	7 (5,9%)	7 (7,4%)	-	1 (1%)	p1 - 0,051 p2 - <b>0,023</b> p3 - 0,628 p4 - 0,170
Хирургическая коррекция ИЦН	6 (5,1%)	6 (6,4%)	-	1 (1%)	p1 - 0,084 p2 - <b>0,042</b> p3 - 0,628 p4 - 0,206
Акушерский пессарий	4 (3,4%)	3 (3,2%)	1 (4,2%)	-	p1 - 0,061 p2 - 0,070 p3 - <b>0,039</b> p4 - 0,815
Анемия	13 (11%)	11 (11,7%)	2 (8,3%)	10(9,8%)	p1 - 0,770 p2 - 0,668 p3 - 0,826 p4 - 0,639
Отеки	2 (2%)	-	-	2 (2%)	0,313
Дисбиоз/бак.вагиноз	12 (10,2%)	11 (11,7%)	1 (4,2%)	5 (4,9%)	p1 - 0,145 p2 - 0,083 p3 - 0,880 p4 - 0,276
ОРЗ	16 (13,5%)	12 (12,8%)	4 (16,7%)	6 (5,8%)	p1 - 0,059 p2 - 0,096 p3 - 0,079 p4 - 0,619

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

По результатам анализа проведенного ПГГТ, отраженного в таблице №13, было выявлено, что у 82 из 220 (37,3%) беременных уровень глюкозы в венозной плазме крови натощак составил  $\geq 5,1$  ммоль/л, что соответствует критериям постановки диагноза «Гестационный сахарный диабет»; в последующем 24-м пациенткам из их числа (29,3%) потребовалось

назначение инсулинотерапии. Дальнейшее проведение нагрузочного теста показало, что у 21-й из 138 (15,2%) беременных уровень глюкозы крови во второй точке (через 1 час) превышал нормативные значения и 3-м из них далее потребовалась инсулинотерапия. У 23-х из 138 (16,7%) беременных уровень глюкозы крови в третьей точке (через 2 часа) превышал нормативное значение, двум из которых в дальнейшем была назначена инсулинотерапия. Повышение уровня глюкозы крови во 2-ой и в 3-ей точках, наблюдалось у 9 женщин, и одной пациентке впоследствии потребовалось назначение инсулинотерапии.

Показатели уровня глюкозы крови значительно отличались между группами. Так у пациенток в IV подгруппе уровень гликемии имел более высокие цифры во всех трех точках ПГТТ, по сравнению с IA подгруппой, где значимо выше имел место только третий показатель уровня глюкозы крови, который составил  $8,63 \pm 0,26$  ( $p=0,001$ ).

Инсулинотерапия назначалась врачами-эндокринологами, при этом срок беременности на момент начала лечения в среднем составил  $29,7 \pm 0,6$  недель. Следует отметить, что, инсулинотерапия (подгруппа IV) была назначена 24 из 82 беременных из группы с ГСД (29,3%), причем в подавляющем большинстве случаев ( $n=20$ ) она назначалась пациенткам с повышенным уровнем «тощаковой» глюкозы и неэффективностью диетотерапии (83,3%), двум - в связи с гипергликемией во второй точке (8,3%), одной - в третьей точке (4,15%), одной - во второй и третьей точках (4,15%).

Таблица №13

Результаты перорального глюкозо-толерантного теста (ПГТТ)

Показатели:	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IV подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
1 точка – уровень гликемии натощак	$5,11 \pm 0,05$ (N=82),	$5,04 \pm 0,09$ (N=62)	$5,25 \pm 0,08^*$ (N=20)	$4,52 \pm 0,03$	<b>&lt;0,001</b>
2 точка – уровень	$9,85 \pm 0,3$ (N=21)	$9,68 \pm 0,4$ (N=18)	$10,54 \pm 0,52^*$ (N=2)	$7,02 \pm 0,4$	<b>&lt;0,001</b>

гликемии через 1 час					
3 точка – через 2 часа	8,65±0,23 (N=23)	8,63±0,26* (N=21)	8,86±0,39 (N=1)	6,02±0,12	<b>&lt;0,001</b>

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

\*статистически значимые различия

При сравнительном анализе течения III триместра беременности было выявлено, что угрожающие преждевременные роды, также как и во втором триместре (с 22<sup>x</sup> недель) беременности, значимо чаще встречаются в I группе (11,9%) (p=0,001) по сравнению со II группой (таблица №14). При внутригрупповом разборе данные показатели также оказались значимы: в IA подгруппе – 10,6% (p=0,003), в IB подгруппе – 16,7% (p=0,0001). И соответственно, установка акушерского пессария была отмечена в группе с ГСД (p=0,021). Гипертензивные расстройства беременных, а именно гестационная артериальная гипертензия наблюдалась только среди 5 беременных IA подгруппы - 5,3% (p=0,036). ХАГ наблюдалась у 8,3% пациенток на инсулинотерапии (p=0,004). В свою очередь, умеренная преэклампсия и преэклампсия на фоне хронической артериальной гипертензии в подгруппах беременных с ГСД встречались практически с равной частотой и статистически значимых различий получено не было. Тяжелая ПЭ не была зарегистрирована в анализируемых группах беременных. Отечный синдром отмечался у 11 из 94 беременных IA подгруппы (p=0,042) и у 4 из 24 беременных IB подгруппы (p=0,022). А при сравнении с контрольной группой, в которой у 4 из 102 беременных отмечались отеки, различие также оказалось статистически значимым (p=0,021). Дисбиотические нарушения влагалищной микробиоты статистически значимо чаще отмечались в группе ГСД (p=0,004), по сравнению с нормально протекающей беременностью, что еще раз доказывает более выраженную подверженность пациенток с ГСД дисбиотическим процессам. Макросомия плода наблюдалась у 5 беременных с ГСД на диетотерапии – 5,3% (p=0,019) и у одной пациентки (4,24%), находящейся на инсулинотерапии (p=0,043) (предполагаемая масса плода

варьировала от 4003,0 до 4614,0 грамм и соответствовала 95 перцентилю по данным УЗ-фетометрии). Фетопатия имела место у одной пациентки с ГСД, находившейся на инсулинотерапии (4.2%), она проявлялась двухконтурностью головки плода, утолщением подкожно-жирового слоя, выраженным многоводием, невыраженной кардиомегалией ( $p=0,039$ ). Назначение профилактики РДС плода было выше в исследуемой группе – 3,4%, по сравнению с контрольной группой – 1% ( $p=0,784$ ). Встречаемость таких осложнений как анемия, бессимптомная бактериурия, многоводие, маловодие, ОРЗ была сопоставима между группами.

Таблица №14

Течение III триместра беременности у обследованных женщин

Особенности течения беременности	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Анемия	15 (12,7%)	10 (10,6%)	5 (20,8%)	20 (19,6%)	p1 - 0,164 p2 - 0,082 p3 - 0,893 p4 - 0,181
Отеки	15 (12,7%)	11 (11,7%)	4 (16,7%)	4 (3,9%)	p1 - <b>0,021</b> p2 - <b>0,041</b> p3 - <b>0,022</b> p4 - 0,515
Бессимптомная бактериурия	2 (1,7%)	2 (2,1%)	-	3 (2,9%)	p1 - 0,537 p2 - 0,719 p3 - 0,396 p4 - 0,472
Угроза преждевременных родов	14 (11,9%)	10 (10,6%)	4 (16,7%)	1 (1%)	p1 - <b>0,001</b> p2 - <b>0,003</b> p3 - <b>0,0001</b> p4 - 0,417
ГАГ	5 (4,2%)	5 (5,3%)	-	-	p1 - <b>0,036</b> p2 - <b>0,019</b> p4 - 0,249
ХАГ	4 (3,4%)	2 (2,1%)	2 (8,3%)	-	p1 - 0,061 p2 - 0,139 p3 - <b>0,004</b> p4 - 0,134
Умеренная ПЭ	9 (7,6%)	7 (7,4%)	1 (4,2%)	-	p1 - 0,065 p2 - 0,060 p3 - 0,139 p4 - 0,569

ПЭ на фоне ХАГ	4 (3,4%)	3 (3,2%)	1 (4,2%)	-	p1 - 0,061 p2 - 0,070 p3 - 0,139 p4 - 0,814
Акушерский пессарий	6 (5,1%)	5 (5,3%)	1 (4,2%)	-	p1 - <b>0,021</b> p2 - <b>0,019</b> p3 - <b>0,039</b> p4 - 0,819
Профилактика РДС плода	4 (3,4%)	3 (3,2%)	1 (4,2%)	1 (1%)	p1 - 0,232 p2 - 0,275 p3 - 0,262 p4 - 0,814
ОРЗ	7 (5,9%)	4 (4,3%)	3 (12,5%)	2 (2%)	p1 - 0,139 p2 - 0,352 p3 - <b>0,018</b> p4 - 0,127
Маловодие	2 (1,7%)	1 (1,3%)	1 (4,2%)	-	p1 - 0,187 p2 - 0,297 p3 - <b>0,039</b> p4 - 0,294
Многоводие	1 (0,8%)	1 (1,1%)	-	1 (1%)	p1 - 0,918 p2 - 0,954 p3 - 0,627 p4 - 0,612
Дисбиоз/бак.вагиноз	5 (4,2%)	5 (5,3%)	-	4 (3,9%)	p1 - <b>0,004</b> p2 - <b>0,019</b> p3 - <b>0,039</b> p4 - 0,250
Макросомия плода по УЗИ	6 (5,1%)	5 (5,3%)	1 (4,2%)	-	p1 - <b>0,021</b> p2 - <b>0,019</b> p3 - <b>0,043</b> p4 - 0,789
Фетопатия плода	1 (0,8%)	-	1 (4,2%)	-	p1 - 0,352 p2 - 1,000 p3 - <b>0,039</b> p4 - <b>0,048</b>

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест  
p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 – сравнение групп IA и IB.

Анализ динамики роста плодов по УЗИ параметрам, представленный на рисунке 2 и в таблице №15, показал статистически значимые различия между пациентками с ГСД и контрольной группой. Так, при сравнении показателей на 18-ой неделе гестации в группе ГСД масса плода уже была незначительно выше в сравнении с контрольной группой. А начиная с 22-ой

недели гестации отмечался значительный прирост массы плода в исследуемой группе, что также было подтверждено более высокими перцентильными значениями. Так, на 28-ой неделе гестации среднее значение массы плода в I группе по УЗИ-исследованию была  $1273.0 \pm 274.0$  грамм (56,3±18,8 процентиль), что статистически значимо больше, чем во II группе –  $1100.0 \pm 234.0$  грамм (50,2±23,6 процентиль) ( $p=0,012$ ). Та же тенденция по массе плода отмечалась и на 32 и 36 неделях беременности, что подтверждалось статистически значимыми достоверными различиями ( $p=0,002$  и  $p=0,013$ ).

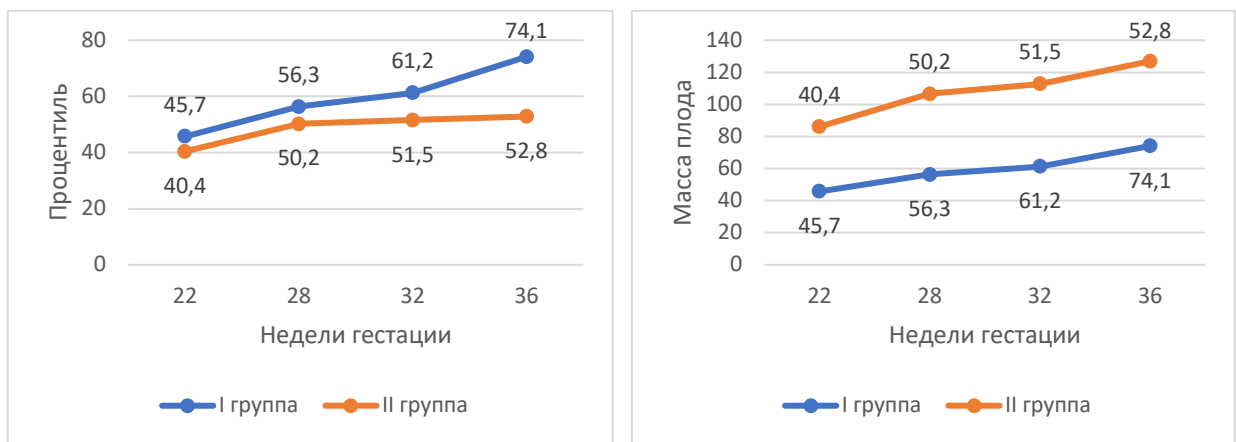


Рис. 2 Динамика роста плодов (по предполагаемой массе и перцентильным значениям) в основной и контрольной группах

Таблица №15

Динамика роста плодов по данным УЗ-фетометрии

Недели	I Группа (n=118)		II Группа (n=102)		P-value
	ПМП, грамм	Процентиль	ПМП, грамм	Процентиль	
18	$376 \pm 90$		$293 \pm 70$		-
22	$894 \pm 131^*$	$45,7 \pm 20,3$	$580 \pm 144$	$40,4 \pm 18,8$	<b>0,001</b>
28	$1373 \pm 274^*$	$56,3 \pm 18,8$	$1100 \pm 234$	$50,2 \pm 23,6$	<b>0,012</b>
32	$2234 \pm 312^*$	$61,2 \pm 19,7$	$1850 \pm 281$	$51,5 \pm 21,6$	<b>0,002</b>
36	$3166 \pm 475^*$	$74,1 \pm 22,3$	$2700 \pm 394$	$52,8 \pm 20,7$	<b>0,013</b>

Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение; ANOVA

\*статистически значимые различия



Также, анализ динамики роста плодов в зависимости от метода лечения ГСД показал статистически значимые различия (рисунок 3 и таблица №16). Подгруппа на диетотерапии отличалась значимым приростом массы тела, так и соответственно процентильных значений, в отличие от подгруппы на инсулинотерапии, в которой отмечалось снижение темпов роста начиная с 28 недели гестации, а масса плода составила  $1009.0 \pm 134.0$  грамм (45 ±12,6 процентиль), в сравнении с подгруппой на диетотерапии –  $1685.0 \pm 174.0$  грамм (62±15,8), что было статистически значимо ( $p=0,013$ ). Та же тенденция по массе плода отмечалась и в 32 беременности:  $2234.0 \pm 312.0$ грамм (61,2±19,7 процентиль) и  $1850.0 \pm 281.0$  грамм (51,5±21,6 процентиль) ( $p=0,021$ ). А в 36 недель беременности в подгруппе на диетотерапии масса плода была значимо выше –  $3671.0 \pm 275.0$  грамм (87±22,3 процентиль), в сравнении с инсулинотерапией –  $2550.0 \pm 294.0$  грамм (50±16,7 процентиль).

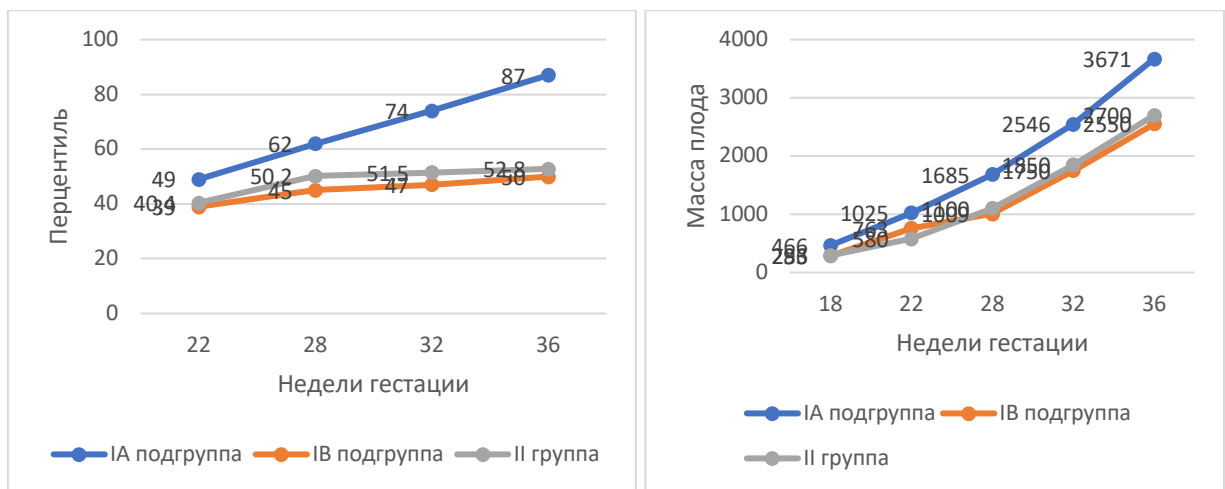


Рис. 3 Динамика роста плодов (по предполагаемой массе и процентильным значениям) в зависимости от метода терапии ГСД в подгруппах на диетотерапии и инсулинотерапии в сравнении с контрольной группой.

Динамика роста плодов в зависимости от метода терапии ГСД по данным УЗ-фетометрии

Недели	IA Подгруппа		IV Подгруппа		Группа Контроля		P-value
	ПМП, грамм	Процентиль	ПМП, грамм	Процентиль	ПМП, грамм	Процентиль	
18	466±30		286±50		293±70		-
22	1025±71*	49±10,3	763±114	39±15,8	580±144	40,4±18,8	<b>0,001</b>
28	1685±174*	62±15,8	1009±134	45±12,6	1100±234	50,2±23,6	<b>0,013</b>
32	2546±212*	74±15,7	1750±181	47±14,4	1850±281	51,5±21,6	<b>0,021</b>
36	3671±275*	87±22,3	2550±294	50±16,7	2700±394	52,8±20,7	<b>0,031</b>

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

\*статистически значимые различия

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что беременность у пациенток с гестационным сахарным диабетом, начиная уже с первого триместра, осложнялась угрозой прерывания беременности и гормональной терапией с ранних сроков, развитием гипертензивных расстройств с преобладанием ГАГ.

Дисбиотические нарушения влагалищной микробиоты были более значимо выражены в I группе пациенток и наблюдались уже начиная со второго триместра беременности.

Особое внимание имеет значение тот факт, что макросомия и фетопатия плода развивалась лишь у женщин с ГСД, причем повышенная ПМП при ГСД отмечается с 18-ой недели, а значительный прирост массы плода отмечается уже с 22-й недели беременности. Стоит отметить, что инсулинотерапия приводит к снижению ПМП по данным УЗ-фетометрии.

Результаты ПГГТ свидетельствуют о ключевой роли «тощаковой» гипергликемии у беременных, являющейся наиболее частой причиной назначения инсулинотерапии в результате неэффективности диетотерапии.

### 3.1.3. Особенности течения родов у пациенток с гестационным сахарным диабетом

Как продемонстрировано в таблице №17, 7 (5,9%) пациенток из группы ГСД были родоразрешены преждевременно в сроке 34-36,6 недель, 5 (5,3%) из числа которых были на диетотерапии ( $p=0,019$ ) и 2 (8,3%) - на инсулинотерапии ( $p=0,004$ ). Тем самым подтверждая, что ГСД является фактором риска поздних преждевременных родов.

Средний срок родоразрешения, среди обследованных женщин, был распределен следующим образом. Так в I группе данный показатель был в  $38,69 \pm 1,8$  недель, в IA подгруппе  $39,1 \pm 1,4$  недель, в IB подгруппе  $37,2 \pm 1,7$  недель, и наконец, в контрольной группе  $39 \pm 1,3$  недель. Отсутствие статистически значимых различий между сроками родоразрешения связано с тем, что пациентки с ГСД были родоразрешены практически в доношенные сроки беременности.

Таблица №17

Сроки родоразрешения обследованных женщин

Срок беременности	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II Группа (n=102)	P-value
Средний срок родоразрешения, недель*	$38,6 \pm 1,8$	$39,1 \pm 1,4$	$37,2 \pm 1,7$	$39,2 \pm 1,3$	0,588
34-36 <sup>6</sup> недель**	7 (5,9%)	5 (5,3%)	2 (8,3%)	-	p1 - <b>0,013</b> p2 - <b>0,019</b> p3 - <b>0,004</b> p4 - 0,577
$\geq 37^6$ недель**	111 (94,1%)	89 (94,6%)	22 (91,7%)	102 (100%)	p1 - 0,130 p2 - 0,190 p3 - 0,054 p4 - 0,577

\*Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение; ANOVA

\*\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

Согласно представленным данным в таблице №18, большая часть родоразрешений, произошла через естественные родовые пути. Так, в группе с ГСД частота самопроизвольного родоразрешения была немного меньше - 58,5%, по сравнению с группой контроля - 75,5%, но это было статистически не значимо ( $p=0,155$ ). Соответственно, частота планового оперативного

родоразрешения была наибольшей в группе с ГСД - 22%, а в подгруппе на инсулинотерапии - 33,3% ( $p=0,045$ ), в контрольной группе - 10,8%. При сравнительном анализе экстренного кесарева сечения выявлены статистические различия. Стоит отметить, что в группе с ГСД этот показатель был 19,5%, в сравнении с группой контроля – 13,7% ( $p=0,013$ ). А при внутригрупповом анализе в подгруппе IA этот показатель равен 21,3% ( $p=0,012$ ), а в группе IB 12,5%. Частота экстренного оперативного родоразрешения не различалась в IB и контрольных группах.

Таблица №18

### Особенности родоразрешения

Метод родоразрешения	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Самопроизвольные роды	69 (58,5%)	56 (59,6%)	13 (54,2%)	77 (75,5%)	p1 - 0,155 p2 - 0,250 p3 - 0,163 p4 - 0,536
Плановое КС	26 (22,0%)	18 (19,1%)	8 (33,3%)	11 (10,8%)	p1 - 0,090 p2 - 0,198 p3 - <b>0,045</b> p4 - 0,303
Экстренное КС	23 (19,5%)	20(21,3%)	3 (12,5%)	14 (13,7%)	p1 - <b>0,013</b> p2 - <b>0,012</b> p3 - 0,111 p4 - 0,740

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

Учитывая различия в исходах родов, нами было подробно проанализированы особенности родоразрешения (таблица №19). Стоит отметить, что при самопроизвольных родах несколько большему числу пациенток из группы ГСД (20,3%) потребовалась преиндукция родов, в сравнении с 16,7% из группы контроля. Методами преиндукции были: мифепристон в 15,3% случаев (у 18 пациенток) и 14,7% (у 15 пациенток) во II группе. Препидил гель в 5,1% (у 6 пациенток) и 3,9% (у 4 пациенток) соответственно. Установка внутрицервикального баллона модели СООКа в 1,7% (у 2 пациенток) и 1% (у 1 пациентки) соответственно из группы контроля.

И в одном случае в I группе потребовалось комбинированное применение мифепристона и препидил геля. В родах амниотомия потребовалась 6 (5,1%) женщинам из группы ГСД, что было значимо выше по сравнению с группой контроля (1%) ( $p=0,042$ ). Стоит отметить, что кровопотеря в родах в группе ГСД выше ( $416,5\pm 167$ ), чем в контрольной группе ( $374\pm 175$ ), но это не было статистически важно. Также разницы между преждевременным излитием околоплодных вод между группами не было выявлено даже в процентном соотношении.

Таблица №19

Особенности течения родов

Особенности течения родов	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Родовозбуждение*	24 (20,3%)	19 (20,2%)	5 (20,8%)	17 (16,7%)	p1 - 0,783
1. Мифепристон	18 (15,3%)	14 (14,9%)	4 (16,7%)	15 (14,7%)	p2 - 0,971
2. Препидил гель	6 (5,1%)	6 (6,4%)	-	4 (3,9%)	p3 - 0,376
3. Баллон СООК	2 (1,7%)	1 (1,1%)	1 (4,2%)	1 (1%)	p4 - 0,592
Преждевременное излитие о/вод*	10 (8,5%)	9 (9,6%)	1 (4,2%)	8 (7,8%)	p1 - 0,865 p2 - 0,668 p3 - 0,531 p4 - 0,398
Амниотомия*	6 (5,1%)	6 (6,4%)	-	1 (1%)	p1 - 0,084 p2 - <b>0,042</b> p3 - 0,628 p4 - 0,206
Кровопотеря в родах**	416,5±167	415±188	422±372	374±175	p1 - 0,056 p2 - 0,091 p3 - 0,152 p4 - 0,729

\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

\*\*Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение; ANOVA

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 - сравнение групп IA и IB.

При сравнительном анализе показаний к плановому кесареву сечению, продемонстрированных в таблице №20, достоверно чаще встречался рубец на матке после операции кесарева сечения. В группе с ГСД этот показатель составил от 16 и 25%, где наибольшая частота отмечалась отмечалось в подгруппе на инсулинотерапии ( $p=0,001$ ), по сравнению с группой контроля,

где данный показатель был значительно ниже – 3,9% ( $p=0,001$ ). Такие показания к оперативному родоразрешению, как крупный плод и фетопатия плода встречались только в группе ГСД в подгруппе на инсулинотерапии ( $p=0,001$ ). Стоит отметить, что сочетание 2х и более показателей было в 2 раза выше в I группе – 16,9%, по сравнению с II группой – 9,2%, но это не имело статистических важных значений ( $p=0,124$ ). Такие показания к оперативному родоразрешению как, миома матки, отсутствие готовности мягких родовых путей и ОАГА были сопоставимы между группами (таблица №20).

Таблица №20

Показания к плановому оперативному родоразрешению

	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Миома матки	3 (2,5%)	3 (3,2%)	-	2 (2%)	p1 - 0,772 p2 - 0,586 p3 - 0,490 p4 - 0,376
Рубец на матке после к/с или миомэктомии	21(17,8%)	15 (16%)	6 (25%)	4 (3,9%)	p1 - 0,052 p2 - 0,175 p3 - <b>0,001</b> p4 - 0,163
Отсутствие готовности мягких родовых путей	5 (4,5%)	4 (4,3%)	1 (4,2%)	2 (2%)	p1 - 0,338 p2 - 0,352 p3 - 0,524 p4 - 0,985
Крупный плод	6 (5,1%)	5 (5,3%)	1 (4,2%)	-	p1 - 0,680 p2 - <b>0,001</b> p3 - 0,956 p4 - 0,819
ОАГА	2 (1,7%)	2 (2,1%)	-	1(1%)	p1 - 0,649 p2 - 0,514 p3 - 0,627 p4 - 0,472
Фетопатия плода	1 (0,8%)	1 (4,2%)	-	-	p1 - 0,540 p2 - <b>0,001</b> p4 - 0,650
Сочетание 2х и более показаний	20 (16,9%)	12 (12,8%)	1 (4,2%)	10 (9,2%)	p1 - 0,124 p2 - 0,512 p3 - 0,379 p4 - 0,230

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 – сравнение групп IA и IB.

При изучении показаний к экстренному родоразрешению, как видно из таблицы №21, острая гипоксия плода была значимо выше в группе с ГСД – 7,6%, а в подгруппе на диетотерапии данный показатель составил 8,5% ( $p=0,038$ ), что было значимо выше по сравнению с группой контроля – 2%. Клинический узкий таз наблюдался только в подгруппе на диетотерапии – 3,2%. А в подгруппе на инсулинотерапии отмечались нарушения состояния плода, где частота составила 4,2%, что было статистически значимо ( $p=0,039$ ). Частота других показаний была сопоставима между группами и статистических различий не было выявлено.

Таблица №21

Показания к экстренному оперативному родоразрешению

	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Острая гипоксия плода	9 (7,6%)	8 (8,5%)	1 (4,2%)	2 (2%)	p1 - 0,055 p2 - <b>0,038</b> p3 - 0,524 p4 - 0,475
Клинический узкий таз	3 (2,5%)	3 (3,2%)	-	-	-
Слабость родовой деятельности	-	-	-	2 (2%)	-
Истончение рубца на матке	1 (0,8%)	1 (1,1%)	-	1 (1%)	p1 - 0,918 p2 - 0,954 p3 - 0,627 p4 - 0,612
Нарушение состояния плода	3 (2,5%)	2 (2,1%)	1 (4,2%)	-	p1 - 0,106 p2 - 0,140 p3 - <b>0,039</b> p4 - 0,573

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 – сравнение групп IA и IB.

Исходя из представленных данным, у 5,9% женщин из группы с гестационным сахарным диабетом произошли поздние преждевременные роды. Предпочтительным методом родоразрешения были самопроизвольные роды. В большинстве случаев были самопроизвольные роды, у 20,3% пациенток потребовалась преиндукция родов. В свою очередь, плановое кесарево сечение было произведено у 22% беременных, где основными

значимым показаниями явились: рубец на матке после предыдущих операций кесарева сечения, макросомия и фетопатия плода. В экстренном порядке путем операции кесарева сечения были родоразрешены 19,5% пациенток в связи с острой гипоксией и нарушениями состояния плода.

### **3.1.4. Течение раннего неонатального периода.**

В таблице №22 отражено течение раннего неонатального периода у детей, обследованных пациенток. Стоит отметить, что наибольшая масса тела при рождении отмечалась в группе с ГСД -  $3341,1 \pm 447$  грамм по сравнению с группой контроля -  $3187 \pm 420$ грамм, но это не было статистически значимо. В подгруппе на инсулинотерапии этот показатель был ниже -  $3073,6 \pm 519$  грамм. Однако рост новорожденного не имел значимых различий, но все же отмечался несколько большими значениями, чем контрольная группа:  $51,53 \pm 2,7$  см и  $50,4 \pm 2,9$  см соответственно ( $p=0,606$ ). Также, стоит отметить, что в IB подгруппе данный показатель был несколько ниже  $47,8 \pm 3,4$ см, что предположительно связано с эффектом инсулинотерапии. Сравнительный анализ окружности головы и плеч новорожденных не дал достоверных различий, но также показатели несколько больше в сравнении со II группой. В свою очередь, окружность живота у детей в I группе имеет значимо большие величины ( $33,9 \pm 1,7$  см), а также в IA ( $34,1 \pm 1,6$  см) и IB ( $31,4 \pm 1,9$  см) подгруппах, в отличие от контрольной группы ( $p=0,041$ ). Но в IA подгруппе окружность живота была значимо выше других групп -  $34,3 \pm 1,6$  см ( $p=0,041$ ). Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1-ой и 5-ой минутах при межгрупповом и внутrigрупповом анализе не выявила статистических различий.

Частота рождения детей с диагнозом «крупный к сроку гестации» была значимо выше в группе с ГСД и составила 11,8% в сравнении с детьми, рожденными от матерей с нормальной протекающей беременностью – 2,04% ( $p=0,044$ ). Обращает на себя внимание, что такое осложнение родов как кефалогематома наблюдалось только в IA группе и составило – 5,3 % ( $p=0,036$ ). Перелом ключицы также имел место в данной группе - 5,9%



( $p=0,042$ ). Мы можем предположить, что эти осложнения родов связаны с наибольшими размерами новорожденных у пациенток с ГСД.

При раннем неонатальном обследовании внутрижелудочковое кровоизлияние выявилось у 3,54% новорожденных из I группы ( $p=0,105$ ), также как и киста сосудистого сплетения в 5,9% ( $p=0,013$ ) в сравнении со контрольной группой, что было статистически значимо. В контрольной же группе данные патологии не встречались.

Соответственно, выписка новорожденных у пациенток с перенесенным ГСД происходила позже на  $4.44 \pm 5,04$ , в сравнении с контрольной группой  $3,5 \pm 1,2$  сутки ( $p=0,001$ ).

Таблица №22

Неонатальные исходы у обследованных пациенток

	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Вес новорожденного, грамм*	3341,1 ± 447	3358 ± 427	3073,6 ± 519	3187 ± 420	p1 - 0,128 p2 - 0,188 p3 - 0,553 p4 - 0,766
Рост новорожденного, см*	51,53 ± 2,7	51,7 ± 2,4	47,8 ± 3,4	50,4 ± 2,9	0,606
Окружность головы, см*	35,2 ± 1,4	35,2 ± 1,3	33 ± 1,5	34,8 ± 1,5	0,169
Окружность плеч, см*	37,1 ± 2,6	37,1 ± 2,6	35,2 ± 2,36	37 ± 2,4	0,921
Окружность живота, см*	33,9 ± 1,7	34,3 ± 1,6	31,4 ± 1,9	32,7 ± 1,7	p1 - 0,154 p2 - <b>0,041</b> p3 - 0,654 p4 - 0,134
Оценка по шкале Апгар, 1 мин., балл:** 7 баллов 8 баллов	5 (4,2 %) 113(95,8%)	3 (3,2%) 91 (96,8%)	2 (8,3%) 22 (91,7%)	9 (8,8 %) 93 (91,2 %)	0,251
Оценка по шкале Апгар, 5 мин., балл:** 7 баллов 8 баллов 9 баллов	- 19 (16,1%) 99 (83,9%)	- 16 (17%) 78 (83 %)	- 3 (12,5%) 21 (87,5%)	1 (1%) 19 (18,6%) 82 (80,4%)	0,682
Крупный плод **	14 (11,8%)	12 (12,8%)	2 (8,3%)	2 (2,04%)	p1 - 0,076 p2 - 0,060

					p3 - <b>0,044</b> p4 - 0,154
Маловесный плод	13 (11%)	5 (5,3%)	8 (33,3%)	-	p1 < <b>0,001</b> p2 - 0,209 p3 < <b>0,001</b> p4 - 0,795
Кефалогематома**	5 (4,23%)	5 (5,3%)	1 (4,6%)	-	<b>0,036</b>
Перелом ключицы**	7 (5,9%)	6 (6,38%)	1 (4,6%)	1 (1%)	p1 - 0,051 p2 - <b>0,042</b> p3 - 0,262 p4 - 0,682
Внутрижелудочковое кровоизлияние**	3 (3,54%)	-	3 (12,5%)	-	0,105
Киста сосудистого сплетения**	7 (5,9%)	5 (5,3%)	2 (8,3%)	-	p1 - <b>0,013</b> p2 - <b>0,019</b> p3 - <b>0,004</b> p4 - 0,577
Выписка из стационара, дней*	4,44±5,04	4,2±3,1	5,1±4,3	3,5 ±1,2	<b>0,001</b>

\*Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

\*\*Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 – сравнение групп IA и IB.

Новорожденным от матерей с гестационным сахарным диабетом был выполнен мониторинг глюкозы крови на 2 и 14 часы жизни. Так средние значения глюкозы крови не превышали нормативных значений и составили через 2 часа: 4,395±1,04 ммоль/л, а через 14 часов – 3,291±0,40 ммоль/л (таблица №23).

Таблица №23

#### Оценка глюкозы крови у новорожденных

	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)
Оценка глюкозы крови на 2-ой час после рождения, ммоль/л	4,395±1,04	4,195±1,02	4,495±1,05	-
Оценка глюкозы крови на 14-ый час после рождения, ммоль/л	3,291±0,40	3,191±0,20	3,591±0,30	-

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

Таким образом, суммируя все вышесказанное, становится очевидно, что неонатальные исходы в группе пациенток с ГСД имели свои особенности. Так

массо/ростовые показатели в данной группе были значимо выше в сравнении с контрольной группой. Очевидно, что основные осложнения неонатального периода, наблюдаемые среди новорожденных, связаны с последствиями гестационного сахарного диабета матери. Также, данные дети требовали более детального обследования и оценки неонатальной гликемии. Тем самым, это обусловило более позднюю выписку новорожденных из данной группы.

### **3.1.5. Особенности течения послеродового периода и катамнез обследованных женщин**

Оценка течения послеродового периода, в первую очередь, заключалась в анализе гликемического профиля женщин, перенесших гестационный сахарный диабет в беременность (таблица №24). Поэтому данным пациенткам, после родоразрешения на 3-и сутки проводилось измерение уровня глюкозы венозной плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена. Среднее его значение составило  $4,3 \pm 0,48$  ммоль/л, что не превышало нормативных значений. Так как, данные пациентки являются высокой группой риска по развитию гипергликемии в последующем, им был проведен повторный пероральный глюкозотолерантный тест через 6-12 недель после родоразрешения, по результатам которого у 15 пациенток (12,7%) из 118 было обнаружено повышение нормативных значений уровня глюкозы венозной плазмы крови. Таким образом, это свидетельствует о нарушенной толерантности к глюкозе, что в последующем требует модификации образа жизни и наблюдение у эндокринолога. Также, было изучено влияние последствий ГСД на здоровье женщин, так у 4,2% пациенток отмечалось прогрессирование ожирения, а у 8,47% отмечалась артериальная гипертензия, где при внутригрупповом анализе данный показатель был сопоставим между группами ( $p=0,004$ ). Частота заболеваний ССС в 5,1% случаев встречалась у пациенток с ГСД ( $p=0,021$ ) (таблица №25)

Оценка глюкозы крови на 3-и сутки после родов

	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Оценка глюкозы крови на 3-и сутки после родов, ммоль/л	4,3 ± 0,48	4,34 ± 0,4	4,32 ± 0,48	-	
Выписка из стационара, дней	4,69 ± 1,6	4,3 ± 0,9	4,81 ± 1,2	3,8 ± 0,8	p1 - <b>0,014</b> p2 - <b>0,028</b> p3 - <b>0,047</b> p4 - 0,578

Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение; ANOVA

p1 – сравнение групп I и II; p2 – сравнение групп IA и II; p3 – сравнение групп IB и II; p4 – сравнение групп IA и IB.

Выписка пациенток из стационара также имела свои особенности, так в I группе она составила  $4,69 \pm 1,6$  дней, что было значимо больше по сравнению с контрольной группой ( $p=0,014$ ). Наибольшая продолжительность койко-дней в стационаре наблюдалось в IB подгруппе и составило -  $4,81 \pm 1,2$  дней ( $p=0,047$ ).

Катамнез обследованных женщин с ГСД

	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	P-value
Прогрессирование ожирения	5 (4,2%)	2 (5,3%)	3 (12,5%)	-	<b>0,025</b>
Гипертоническая болезнь	6 (5,1%)	5 (5,3%)	1 (4%)	-	0,819
Гипергликемия	15 (12,7%)	10 (10,6%)	5 (20,8%)	-	<b>&lt;0,001</b>
Заболевания ССС	6 (5,1%)	5 (5,3%)	1 (4,2%)	-	0,819

Данные представлены как абсолютные значения и %;  $\chi^2$ -тест

P - сравнение групп IA и IB.

Таким образом, последствия ГСД очевидны уже даже через 6-12 недель после родоразрешения, что в дальнейшем требует более пристального внимания к данной группе пациенток, для возможного предотвращения данных осложнений

### 3.2. Молекулярно-генетическое исследование у пациенток с гестационным сахарным диабетом

Следующим этапом нашей работы было проведение генетического исследования по полиморфным генам, представленное в таблице №26, с определением генотипов и аллелей. Основной задачей проведения данного исследования явилось, выявление генетических предикторов, ассоциированных с развитием ГСД. В выборку для данного исследования были включены 220 обследованных женщин: 118 пациенток из группы ГСД (94 женщины – были на диетотерапии; 24 женщины - на инсулинотерапии) и 102 женщины из контрольной группы. ДНК для проведения генотипирования выделяли из образцов периферической крови.

Таблица №26

#### Исследованные полиморфные локусы.

Аббревиатура	Локус <sup>1</sup>	Полное название гена	Хромосома	Позиция на хромосоме <sup>2</sup>
BDNF	rs6265	Нейротрофический фактор мозга	11	27658369
ABCA1	rs2230806 (rs2234884)	АТФ-связывающий белок	9	104858586
NPY	rs16139	нейропептид Y	7	24285260
LPA	rs3798220	липопротеин	6	160540105
FTO	rs9939609 (rs8050136)	альфа-кетоглутарат-зависимая диоксигеназы	16	53786615
ADRB2	rs1042714 (rs1042713)	адренорецептор бета 2	5	148826910 (148826877)
PPARA	rs4253778	Рецептор альфа, активируемый пролифератором пероксисом	22	46234737
LPL	rs328 (rs268)	липопротеинлипазы	8	19962213 (19956018)
APOA5	rs662799	аполипопротеин А5	11	116792991
PPARD	rs2016520	Рецептор дельта, активируемый пролифератором пероксисом	6	35411001
KCNJ11	rs5219	Калиевый канал, выпрямляющий, с током, направленным внутрь клетки	11	17388025
APOE	rs7412	аполипопротеин E	19	44908822
PPARG	rs1801282	Рецептор гамма, активируемый пролифератором пероксисом	3	12351626
MC4R	rs2229616	рецептор меланокортина 4	18	60372043

PPARGC1A	rs8192678	Коактиватор 1-альфа рецептора гамма, активируемого пролифератором пероксисом	4	23814039
LEP/ LOC10537549 4	rs7799039	лептин/нехарактеризованный LOC105375494	7	128238730
LEPR	rs1137100 (rs11371016, rs8179183)	рецептор лептина	1	65570758 (65592830, 65610269)
IL18	rs1946519 (rs187238, rs1946518)	интерлейкин 18	11	112164784 (112164265, 112164735)
PPARGC1B	rs7732671	PPARG коактиватор 1 бета	5	149832680
LEPREL1	rs710521	пролил-3-гидроксилазы 2-оксо-глутаратзависимых диоксигеназ	3	189928144
IRS1	rs1801278	субстрат рецептора инсулина 1	2	226795828
CETP	rs17231506	белок переноса сложного эфира холестерина	16	56960616
SREBF2	rs2228314	Протеин 2, связывающий стирол-регуляторный элемент	22	41880738
UCP3	rs1800849	разобщающий белок 3	11	74009120

<sup>1</sup>Обозначение в базе данных dbSNP национального центра биотехнологической информации США (National Center for Biotechnologica l Information, NCBI).

<sup>2</sup> Использована сборка генома человека GRCh 38

Частоты генотипов и аллелей по изученным однонуклеотидным полиморфным генам (Single nucleotide polymorphism, *SNP*) у женщин с ГСД и контрольной группы, представлены в таблице №27.

Таблица №27

Результаты генотипирования обследованных женщин и различия в распределении генотипов и аллелей между группами

Полиморфизм гена	Генотипы и аллели	I группа (n=118)	IA подгруппа (n=94)	IB подгруппа (n=24)	II группа (n=102)	I и II	IA и II	IB и II	IA и IB
		N (% по столбцу)	N (% по столбцу)	N (% по столбцу)	N (% по столбцу)	p-value	p-value	p-value	p-value
IL18 (rs187238)	C/C	10 (8,5%)	12 (11,8%)	8 (8,5%)	12 (11,8%)	NS	NS	NS	NS
	G/C	49 (41,5%)	34 (33,3%)	40 (42,6%)	34 (33,3%)				
	G/G	59 (50,0%)	56 (54,9%)	46 (48,9%)	56 (54,9%)				
	C	69 (29%)	56 (30%)	13 (27%)	58 (28%)				
	G	167 (71%)	132 (70%)	35 (73%)	146 (72%)				
	G/G	39 (33,1%)	33 (32,4%)	30 (31,9%)	33 (32,4%)				

IL18 (rs1946518)	T/G	60 (50,8%)	48 (47,1%)	50 (53,2%)	48 (47,1%)	NS	NS	NS	NS
	T/T	19 (16,1%)	21 (20,6%)	14 (14,9%)	21 (20,6%)				
	G	138 (58%)	110 (59%)	28 (58%)	114 (56%)				
	T	98 (42%)	78 (41%)	20 (42%)	90 (0,44%)				
IL18 (rs1946519)	A/A	18 (15,4%)	21 (20,6%)	13 (14,0%)	21 (20,6%)	NS	NS	NS	NS
	A/C	60 (51,3%)	48 (47,1%)	50 (53,8%)	48 (47,1%)				
	C/C	39 (33,3%)	33 (32,4%)	30 (32,3%)	33 (32,4%)				
	A	96 (41%)	76 (41%)	20 (42%)	90 (44%)				
	C	138 (59%)	110 (59%)	28 (58%)	114 (56%)				
APOE (rs7412)	C/C	103 (87,3%)	90 (89,1%)	84 (89,4%)	90 (89,1%)	NS	NS	NS	NS
	C/T	15 (12,7%)	11 (10,9%)	10 (10,6%)	11 (10,9%)				
	C	206 (87%)	168 (89%)	38 (79%)	180 (89%)				
	T	30 (13%)	20 (11%)	10 (21%)	22 (11%)				
ABCA1 (rs2230806)	A/A	62 (52,5%)	14 (58,3%)	48 (51,1%)	45 (44,1%)	NS	NS	NS	NS
	G/A	41 (34,7%)	5 (20,8%)	36 (38,3%)	45 (44,1%)				
	G/G	15 (12,7%)	5 (20,8%)	10 (10,6%)	12 (11,8%)				
	A	165 (70%)	132 (70%)	33 (69%)	135 (66%)				
	G	71 (30%)	56 (30%)	15 (31%)	69 (34%)				
ADRB2 (rs1042713)	A/A	10 (8,5%)	3 (12,5%)	7 (7,4%)	17 (16,7%)	NS	NS	NS	NS
	G/A	59 (50,0%)	13 (54,2%)	46 (48,9%)	45 (44,1%)				
	G/G	49 (41,5%)	8 (33,3%)	41 (43,6%)	40 (39,2%)				
	A	79 (33%)	60 (32%)	19 (40%)	79 (39%)				
	G	157 (67%)	128 (68%)	29 (60%)	125 (61%)				
ADRB2 (rs1042714)	C/C	35 (29,7%)	7 (29,2%)	28 (29,8%)	36 (35,3%)	NS	NS	NS	NS
	C/G	62 (52,5%)	13 (54,2%)	49 (52,1%)	45 (44,1%)				
	G/G	21 (17,8%)	4 (16,7%)	17 (18,1%)	21 (20,6%)				
	C	132 (56%)	105 (56%)	27 (56%)	117 (57%)				
	G	104 (44%)	83 (44%)	21 (44%)	87 (43%)				
APOA5 (rs7412)	C/C	4 (3,4%)	0	4 (4,3%)	1 (1,0%)	NS	NS	NS	NS
	T/C	13 (11,0%)	3 (12,5%)	10 (10,6%)	18 (17,6%)				
	T/T	101 (85,6%)	21 (87,5%)	80 (5,1%)	83 (81,4%)				
	C	21 (9%)	18 (10%)	3 (6%)	20 (10%)				
	T	215 (91%)	170 (50%)	45 (94%)	184 (90%)				
BDNF (rs6265)	A/A	2 (1,7%)	6 (5,9%)	1 (1,1%)	6 (5,9%)	NS	NS	NS	NS
	G/A	30 (25,4%)	26 (25,5%)	23 (24,5%)	26 (25,5%)				
	G/G	86 (72,9%)	70 (68,8%)	70 (74,5%)	70 (68,6%)				
	A	34 (14%)	25 (13%)	9 (19%)	38 (19%)				
	G	202 (86%)	163 (87%)	39 (81%)	166 (81%)				
CETP (rs17231506)	C/C	55 (46,6%)	9 (37,5%)	46 (48,9%)	43 (42,2%)	NS	NS	NS	NS
	C/T	50 (42,4%)	14 (58,3%)	36 (38,3%)	46 (45,1%)				
	T/T	13 (11,0%)	1 (4,2%)	12 (12,8%)	13 (12,7%)				
	C	160 (68%)	128 (68%)	32 (67%)	132 (65%)				

	T	76 (82%)	60 (32%)	16 (33%)	72 (35%)				
LEPR (rs1137101)	A/A	34 (28,8%)	8 (33,3%)	26 (27,7%)	26 (25,5%)	NS	NS	NS	NS
	A/G	53 (44,9%)	8 (33,3%)	45 (47,9%)	52 (51,0%)				
	G/G	31 (26,3%)	8 (33,3%)	23 (24,5%)	24 (23,5%)				
	A	121 (51%)	97 (52%)	24 (50%)	104 (51%)				
	G	115 (49%)	91 (48%)	24 (50%)	100 (49%)				
LEPR (rs8179183)	C/C	5 (4,2%)	3 (12,5%)	2 (2,1%)	5 (4,9%)	NS	NS	NS	NS
	G/C	30 (25,4%)	2 (8,3%)	28 (29,8%)	29 (28,4%)				
	G/G	83 (70,3%)	19 (79,2%)	64 (68,1%)	68 (66,7%)				
	C	40 (17%)	32 (17%)	8 (17%)	39 (19%)				
	G	196 (83%)	156 (83%)	40 (83%)	165 (81%)				
LEPR (rs1137100)	A/A	57 (48,3%)	12 (50,0%)	45 (47,9%)	56 (54,9%)	NS	NS	NS	NS
	A/G	46 (39,0%)	11 (45,8%)	35 (37,2%)	39 (38,2%)				
	G/G	15 (12,7%)	1 (4,2%)	14 (14,9%)	7 (6,9%)				
	A	160 (68%)	125 (66%)	35 (73%)	151 (74%)				
	G	76 (32%)	63 (34%)	13 (27%)	53 (26%)				
FTO (rs9939609)	A/A	18 (15,3%)	4 (16,7%)	14 (4,9%)	19 (18,6%)	NS	NS	NS	NS
	T/A	63 (53,4%)	13 (54,2%)	50 (53,2%)	45 (44,1%)				
	T/T	37(31,4%)	7 (29,2%)	30 (31,9%)	38 (37,3%)				
	A	99 (42%)	78 (41%)	21 (44%)	83 (41%)				
	T	137 (58%)	110 (59%)	27 (56%)	121(59%)				
FTO (rs8050136)	A/A	18 (15,3%)	4 (16,7%)	14 (14,9%)	19 (18,6%)	NS	NS	NS	NS
	C/A	63 (53,4%)	13 (54,2%)	50 (53,2%)	45 (44,1%)				
	C/C	37 (31,4%)	7 (29,2%)	30 (31,9%)	38 (37,3%)				
	A	99 (42%)	78 (41%)	21 (44%)	83 (41%)				
	C	137 (58%)	110 (59%)	27 (56%)	121 (59%)				
IRS1 (rs1801278)	A/A	0	0	0	0	NS	NS	NS	NS
	G/A	10 (8,5%)	1 (4,2%)	9 (9,6%)	14 (13,7%)				
	G/G	108 (91,5%)	23 (95,8%)	85 (90,4%)	88 (86,3%)				
	A	10 (4%)	9 (5%)	1 (2%)	14 (7%)				
	G	226 (96%)	179 (95%)	47 (98%)	190 (93%)				
KCNJ11 (rs5219)	C/C	44 (37,3%)	9 (37,5%)	35 (37,2%)	36 (35,3%)	NS	NS	NS	NS
	C/T	54 (45,8%)	12 (50,0%)	42 (44,7%)	48 (47,1%)				
	T/T	20 (16,9%)	3 (12,5%)	17 (18,1%)	18 (17,6%)				
	C	142 (60%)	112 (60%)	30 (63%)	120 (59%)				
	T	94 (40%)	76 (40%)	18 (38%)	84 (41%)				
LEPREL1 (rs710521)	A/A	72 (61,0%)	16 (66,7%)	56 (59,6%)	57 (55,9%)	NS	NS	NS	NS
	A/G	41 (34,7%)	7 (29,2%)	34 (36,2%)	42 (41,2%)				
	G/G	5 (4,2%)	1 (4,2%)	4 (4,3%)	3 (2,9%)				
	A	185 (78%)	146 (78%)	39 (81%)	156 (76%)				
	G	51 (22%)	42 (22%)	9 (19%)	48 (24%)				
LEP	A/A	20 (17,1%)	7 (29,2%)	13 (14,0%)	15 (15,2%)				



(rs77099039)	G/A	56 (47,9%)	7 (29,2%)	49 (52,7%)	41 (41,4%)	NS	NS	NS	NS
	G/G	41 (35,0%)	10 (41,7%)	31 (33,3%)	43 (43,4%)				
	A	96 (41%)	75 (40%)	21 (44%)	71 (36%)				
	G	148 (59%)	111 (60%)	27 (56%)	127 (64%)				
LPL (rs268)	A/A	114 (96,6%)	24 (100,0%)	90 (95,7%)	100 (98,0%)	NS	NS	NS	NS
	A/G	4 (3,4%)	0	4 (4,3%)	2 (2,0%)				
	G/G	0	0	0	0				
	A	232 (98%)	184 (98%)	48 (100%)	202 (99%)				
	G	4 (2%)	4 (2%)	0	2 (1%)				
LPA (rs3798220)	C/C	0	0	0	0	NS	NS	NS	NS
	T/C	6 (5,1%)	0	6 (6,4%)	5 (4,9%)				
	T/T	112 (94,9%)	24 (100,0%)	88 (93,6%)	97 (95,1%)				
	C	6 (3%)	6 (3%)	0	5 (2%)				
	T	230 (97%)	182 (97%)	48 (100%)	199 (98%)				
LPL (rs328)	C/C	105 (89,0%)	22 (91,7%)	83 (88,3%)	93 (91,2%)	NS	NS	NS	NS
	C/G	13 (11,0%)	2 (8,3%)	11 (11,7%)	9 (8,8%)				
	G/G	0	0	0	0				
	C	223 (94%)	177 (94%)	46 (96%)	195 (96%)				
	G	13 (6%)	11 (6%)	2 (4%)	9 (4%)				
MC4R (rs2229616)	A/A	0	0	0	0	NS	NS	NS	NS
	G/A	3 (2,5%)	0	3 (3,2%)	2 (2,0%)				
	G/G	115 (97,5%)	24 (100,0%)	91 (96,8%)	100 (98,0%)				
	A	3 (1%)	3 (2%)	0	2 (1%)				
	G	233 (99%)	185 (97%)	48 (100%)	202 (99%)				
NPY (rs 16139)	A/A	106 (89,8%)	20 (83,3%)	86 (91,5%)	87 (85,3%)	NS	NS	NS	NS
	A/G	12 (10,2%)	4 (16,7%)	8 (8,5%)	15 (14,7%)				
	G/G	0	0	0	0				
	A	224 (95%)	180 (96%)	44 (92%)	189 (93%)				
	G	12 (5%)	8 (4%)	4 (8%)	15 (7%)				
PPARD (rs2016520)	A/A	84 (71,2%)	15 (62,5%)	69 (73,4%)	76 (74,5%)	NS	NS	NS	NS
	A/G	32 (27,1%)	8 (33,3%)	24 (25,5%)	26 (25,5%)				
	G/G	2 (1,7%)	1 (4,2%)	1 (1,1%)	0				
	A	200 (85%)	162 (86%)	38 (79%)	178 (87%)				
	G	36 (15%)	26 (14%)	10 (21%)	26 (13%)				
PPARG (rs1801282)	C/C	81 (68,6%)	17 (70,8%)	64 (68,1%)	68 (66,7%)	NS	NS	NS	NS
	C/G	34 (28,8%)	6 (25,0%)	28 (29,8%)	28 (27,5%)				
	G/G	3 (2,5%)	1 (4,2%)	2 (2,1%)	6 (5,9%)				
	C	196 (83%)	156 (83%)	40 (83%)	164 (80%)				
	G	40 (17%)	32 (17%)	8 (17%)	40 (20%)				
PPARGC1A (rs 7732671)	A/A	8 (6,8%)	0	8 (8,5%)	11 (10,8%)	NS			
	G/A	48 (40,7%)	10 (41,7%)	38 (40,4%)	39 (38,2%)				
	G/G	62 (52,5%)	14 (58,3%)	48 (51,1%)	52 (51,0%)				

	A	64 (27%)	54 (29%)	10 (21%)	61 (30%)		NS	NS	NS
	G	172 (73%)	134 (71%)	38 (79%)	143 (70%)				
PPARGC1B (rs7732671)	C/C	2 (1,7%)	0	2 (2,1%)	1 (1,0%)	NS	NS	NS	NS
	G/C	17 (14,4%)	1 (4,2%)	16 (17,0%)	17 (16,7%)				
	G/G	99 (83,9%)	23 (95,8%)	76 (80,9%)	84 (82,4%)				
	C	21 (9%)	20 (11%)	1 (2%)	19 (9%)				
	G	215 (91%)	168 (89%)	47 (98%)	185 (91%)				
PPARA (rs4253778)	C/C	2 (1,7%)	1 (1,0%)	2 (2,1%)	1 (1,0%)	0,043	0,044	NS	NS
	G/C	28 (23,7%)	39 (38,2%)	21 (22,3%)	39 (38,2%)				
	G/G	88 (74,6%)	62 (60,8%)	71 (75,5%)	62 (60,8%)				
	C	32 (14%)	25 (13%)	7 (15%)	42 (20%)				
	G	204 (86%)	163 (87%)	41 (85%)	163 (80%)				
SREBF2 (rs2228314)	C/C	6 (5,1%)	2 (8,3%)	4 (4,3%)	8 (7,8%)	NS	NS	NS	NS
	G/C	38 (32,2%)	6 (25,0%)	32 (34,0%)	30 (29,4%)				
	G/G	74 (62,7%)	16 (66,7%)	58 (61,7%)	64 (62,7%)				
	C	50 (21%)	40 (21%)	10 (21%)	46 (23%)				
	G	186 (79%)	148 (79%)	38 (79%)	158 (77%)				
UCP3 (1800849)	C/C	60 (50,8%)	8 (33,3%)	52 (55,3%)	51 (50,0%)	NS	NS	0,44	0,44
	C/T	47 (39,8%)	12 (50,0%)	35 (37,2%)	48 (47,1%)				
	T/T	11 (9,3%)	4 (16,7%)	7 (7,4%)	3 (2,9%)				
	C	167 (71%)	139 (74%)	28 (58%)	150 (74%)				
	T	69 (29%)	49 (26%)	20 (42%)	54 (26%)				

\* абсолютное число (n) пациенток и доли пациенток в %, точный критерий Фишера  
NS – статистически не значимые различия

В таблице №27 представлен подробный статистический анализ распределения генотипов и аллелей между исследуемыми группами женщин, соответственно I и II (ГСД и группой контроля); IA и II (подгруппой на диетотерапии и группой контроля); IB и II (подгруппой на инсулинотерапии и группой контроля); IA и IB (подгруппа на диетотерапии и подгруппа на инсулинотерапии).

При анализе распределения аллелей и генотипов между I и II группами была получены следующие результаты: генотипическая частота аллеля С полиморфного локуса *rs4253778* гена *PPRA* была погранично значима выше у пациенток с нормально протекающей беременностью по сравнению с пациентками с ГСД (20% против 14%,  $p=0,066$ ). В свою очередь, частота генотипа C/C в 1 группе составила 2 (1,7%), а во 2 группе 1 (1%). Частота генотипа G/C составила 28 (23,7%), и 39 (38,2%) соответственно. А частота

генотипа G/G в группе с ГСД была 88 (74,6%), и 62 (60,8%) в группе контроля. Таким образом, согласно аутосомно-доминантной модели наследования, наличие аллеля С (25,4%) в генотипе является протективным фактором риска развития гестационного сахарного диабета (OR=0.5 (0.3-0.9), p=0,028) (Рис.2)

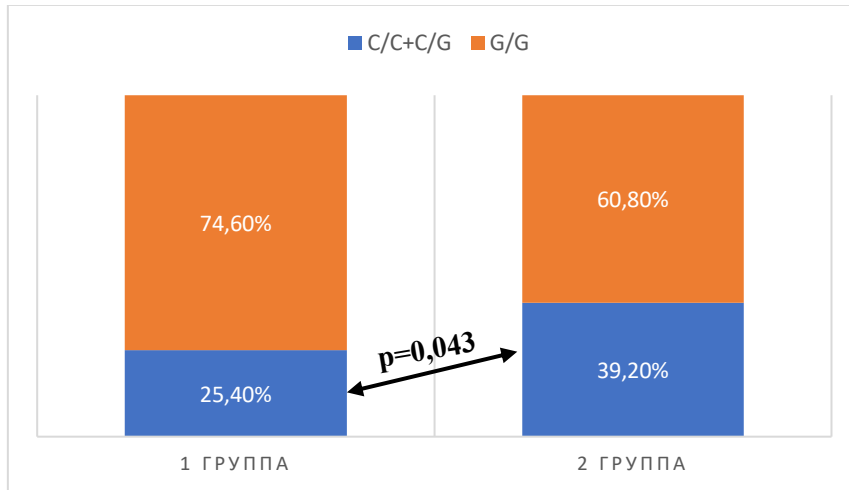


Рис.4 Распределение генотипов риска гена PPARA (rs4253778) по группам: 1 группа – ГСД, 2 группа – контроль.

При сравнении ГСД на диетотерапии с группой контроля оказалось, что генотипическая частота аллеля С полиморфного локуса *rs4253778* гена *Рецептора альфа, активируемый пролифератором пероксисом (PPRA)* была погранично значима выше у пациенток с нормально протекающей беременностью по сравнению с пациентками с ГСД на диетотерапии (20% против 13%, p=0,07). Частота генотипа C/C в 1А группе составила 2 (2,1%), а во 2 группе 1 (1%). Частота генотипа G/C составила 21 (22,3%), и 39 (38,2%) соответственно. А генотип G/G встречался в 71 (75,5%) в 1А группе, и 62 (60,8%) во 2 группе. Согласно аутосомно-доминантной модели наследования наличие аллеля С (24,4%) в генотипе является протективным фактором развития ГСД (OR=0.5 (0.27-0.93), p=0,02)

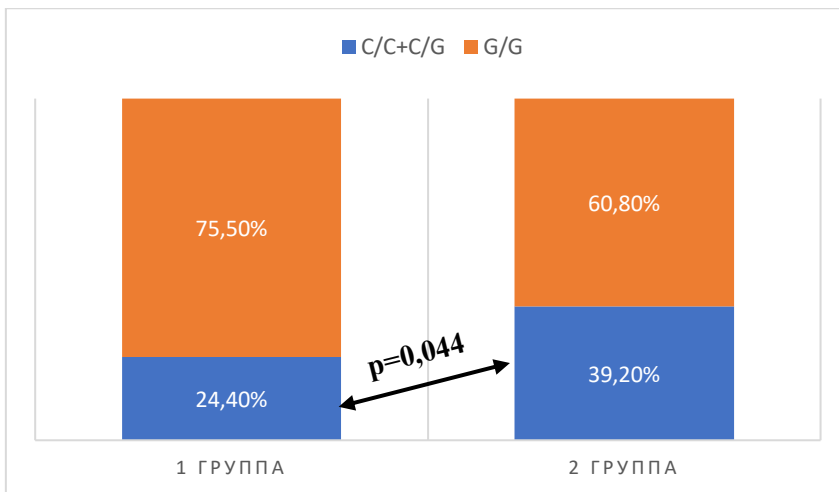


Рис.5 Распределение генотипов риска гена PPARA (rs4253778) по группам: 1А группа – ГСД, на диетотерапии, 2 группа – контроль.

При сравнительном анализе пациенток с ГСД на инсулинотерапии с нормальной протекающей беременностью, было выявлено, что генотипическая частота аллеля Т полиморфного локуса *rs1800849* гена *UCP3* (гена разобщающего белка 3, связанного с возникновением инсулинорезистентности) статистически выше у данных пациенток (42% против 26%,  $p=0,008$ ). А именно, частота генотипа C/C в 1 группе составила 8 (33,3%), а во 2 группе (50%). Частота генотипа C/T составила 12 (50%), и 48 (47,1%) соответственно. А частота генотипа T/T в группе с ГСД на инсулинотерапии, была 4 (16,7%), и 3 (2,9%) в группе контроля. Согласно аутосомно-рецессивному типу наследования наличие генотипа T/T (66,7%) является фактором риска развития ГСД (OR=6,60 (1,37-31,79),  $p=0,03$ )

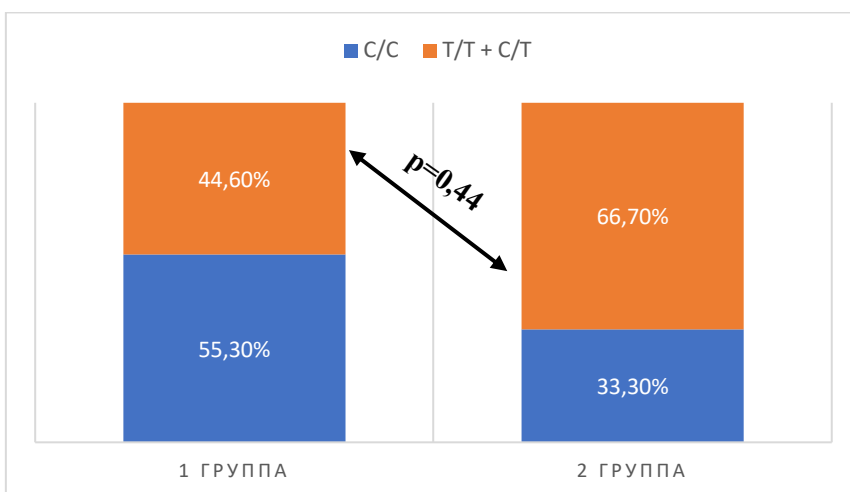


Рис.6 Распределение генотипов гена UCP3 (rs1800849) по группам: 1В группа – ГСД, на инсулинотерапии, 2 группа – контроль.

В свою очередь, различия генотипических частот аллеля Т полиморфного локуса *rs1800849* гена *UCP3* у пациенток на инсулинотерапии, в сравнении с пациентками на диетотерапии были статистически значимы (26% против 42%,  $p=0,03$ ). Частота генотипа С/С в 1А группе составила 52 (55,3%), а во 1В группе 8 (33,3%). Частота генотипа С/Т составила 35 (37,2%), и 12 (50%) соответственно. А частота генотипа Т/Т в группе с ГСД на диетотерапии, была 7 (7,4%), и 4 (16,7%) в группе ГСД на инсулинотерапии. Согласно аутосомно-доминантной модели наследования наличие аллеля Т является фактором риска нестабильных значений гликемии, что в свою очередь, у пациенток с ГСД может явиться показанием для инсулинотерапии ( $OR=2,48$  (0,97-6,35),  $p=0,05$ ).

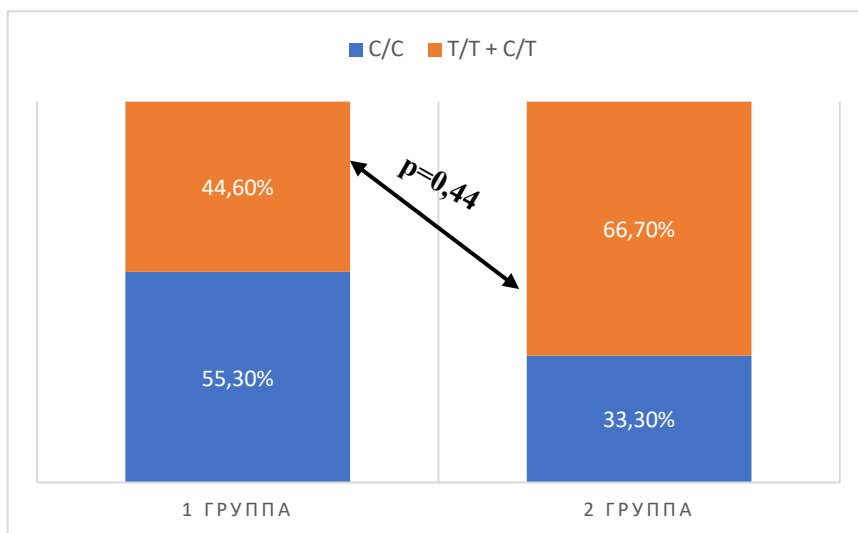


Рис.7 Распределение генотипов гена *UCP3* (*rs1800849*) по группам: 1А группа – ГСД, на диетотерапии, 1В группа – ГСД, на инсулинотерапии.

Таким образом, представленные результаты генотипирования, выявили, что, наличие аллеля С в генотипе полиморфного локуса *rs4253778* гена *PPRA* является протективным фактором ( $OR=0.5$  (0.3-0.9),  $p=0,03$ ) в отношении ГСД, согласно аутосомно-доминантной модели наследования. В то время как наличие аллеля Т в генотипе полиморфного локуса *rs1800849* гена *UCP3* не является фактором риска развития ГСД, но в тоже время при наличии у пациенток ГСД, может быть фактором риска проявлений нестабильных цифр

глюкозы венозной плазмы крови, что в последующем может потребовать назначения инсулинотерапии (OR=6,60 (1,37-31,79), p=0,03) и (OR=2,48 (0,97-6,35), p=0,05), соответственно.

Тогда как при сравнении полиморфных локусных генов *ABCA1* (*rs2230806*), *ADRB2* (*rs1042714* и *rs1042713*), *APOA5* (*rs662799*), *APOE* (*rs7412*), *BDNF* (*rs6265*), *CETP* (*rs17231506*), *FTO* (*rs9939609* и *rs8050136*), *IL18* (*rs1946519* и *rs187238* и *rs1946518*), *IRS1* (*rs1801278*), *KCNJ11* (*rs5219*), *LEP* (*rs7799039*), *LEPR* (*rs1137100* и *rs1137101* и *rs8179183*), *LEPREL1* (*rs710521*), *LPA* (*rs3798220*), *LPL* (*rs328* и *rs268*), *MC4R* (*rs2229616*), *NPY* (*rs16139*), *PPARD* (*rs2016520*), *PPARG* (*rs1801282*), *PPARGC1A* (*rs8192678*), *PPARG1B* (*rs7732671*) и *SREBF2* (*rs2228314*) между исследованными группами статистически значимых различий получено не было.

### **3.2.2. Сравнительный анализ генотипирования женщин в зависимости от показателей ПГТТ.**

По результатам немногочисленных исследований, имеются данные о генетической предрасположенности к гипергликемии, инсулинотерапии. Учитывая, клиничко-anamнестические показатели обследованных женщин, в особенности показатели ПГТТ, нами представилось актуальным проанализировать группу с ГСД, ввиду непосредственной связи с «тощаковой» гликемией и последующим назначением инсулинотерапии у данных пациенток.

Таким образом, мы провели распределение генотипов и аллелей между подгруппами беременных женщин, находящихся на диетотерапии и инсулинотерапии, по первой точке ПГТТ для выявления генетических маркеров, ассоциированных с назначением инсулинотерапии (таблица №28).

Результаты генотипирования женщин в зависимости от показателей  
первого значения глюкозы крови по результатам ПГТТ

Полиморфизм гена	Генотипы	IA подгруппа (n=94)		IB подгруппа (n=24)		Различия в распределении аллелей между группами, $\chi^2$ p-value
		N	(% по столбцу)	N	(% по столбцу)	
IL18 (rs187238)	C/C	15	44,1%	24	28,9%	NS
	G/C	15	44,1%	44	53,0%	
	G/G	4	11,8%	15	18,1%	
IL18 (rs1946518)	G/G	4	12,1%	14	16,9%	NS
	T/G	14	42,4%	45	54,2%	
	T/T	15	45,5%	24	28,9%	
IL18 (rs1946519)	A/A	4	11,8%	6	7,2%	NS
	A/C	11	32,4%	37	44,6%	
	C/C	19	55,9%	40	48,2%	
APOE (rs7412)	C/C	33	97,1%	70	84,3%	NS
	C/T	1	2,9%	13	15,7%	
	T/T	0	0,0%	0	0,0%	
ABCA1 (rs2230806)	A/A	19	55,9%	42	50,6%	NS
	G/A	12	35,3%	29	34,9%	
	G/G	3	8,8%	12	14,5%	
ADRB2 (rs1042713)	A/A	1	2,9%	9	10,8%	NS
	G/A	18	52,9%	41	49,4%	
	G/G	15	44,1%	33	39,8%	
ADRB2 (rs1042714)	C/C	10	29,4%	25	30,1%	NS
	C/G	16	47,1%	46	55,4%	
	G/G	8	23,5%	12	14,5%	
APOA5 (rs7412)	C/C	0	0,0%	4	4,8%	NS
	T/C	4	11,8%	9	10,8%	
	T/T	30	88,2%	70	84,3%	
BDNF (rs6265)	A/A	1	2,9%	1	1,2%	NS
	G/A	7	20,6%	23	27,7%	
	G/G	26	76,5%	59	71,1%	
CETP (rs17231506)	C/C	15	44,1%	40	48,2%	NS
	C/T	17	50,0%	33	39,8%	
	T/T	2	5,9%	10	12,0%	
LEPR (rs1137101)	A/A	9	26,5%	24	28,9%	NS
	A/G	11	32,4%	42	50,6%	
	G/G	14	41,2%	17	20,5%	
LEPR (rs8179183)	C/C	1	2,9%	4	4,8%	NS
	G/C	9	26,5%	20	24,1%	

	G/G	24	70,6%	59	71,1%	
LEPR (rs1137100)	A/A	19	55,9%	37	44,6%	NS
	A/G	10	29,4%	36	43,4%	
	G/G	5	14,7%	10	12,0%	
FTO (rs9939609)	A/A	3	8,8%	15	18,1%	NS
	T/A	20	58,8%	43	51,8%	
	T/T	11	32,4%	25	30,1%	
FTO (rs8050136)	A/A	3	8,8%	15	18,1%	NS
	C/A	20	58,8%	43	51,8%	
	C/C	11	32,4%	25	30,1%	
IRS1 (rs1801278)	A/A	0	0,0%	0	0,0%	NS
	G/A	5	14,7%	5	6,0%	
	G/G	29	85,3%	78	94,0%	
KCNJ11 (rs5219)	C/C	15	44,1%	28	33,7%	NS
	C/T	11	32,4%	43	51,8%	
	T/T	8	23,5%	12	14,5%	
LEPREL1 (rs710521)	A/A	19	55,9%	52	62,7%	NS
	A/G	14	41,2%	27	32,5%	
	G/G	1	2,9%	4	4,8%	
LEP (rs77099039)	A/A	8	24,2%	12	14,5%	NS
	G/A	15	45,5%	41	49,4%	
	G/G	10	30,3%	30	36,1%	
LPL (rs268)	A/A	32	94,1%	81	97,6%	NS
	A/G	2	5,9%	2	2,4%	
	G/G	0	0,0%	0	0,0%	
LPA (rs3798220)	C/C	0	0,0%	0	0,0%	<b>0,039</b>
	T/C	4	11,8%	2	2,4%	
	T/T	30	88,2%	81	97,6%	
LPL (rs328)	C/C	28	82,4%	76	91,6%	NS
	C/G	6	17,6%	7	8,4%	
	G/G	0	0,0%	0	0,0%	
MC4R (rs2229616)	A/A	0	0,0%	0	0,0%	NS
	G/A	1	2,9%	2	2,4%	
	G/G	33	97,1%	81	97,6%	
NPY (rs 16139)	A/A	31	91,2%	74	89,2%	NS
	A/G	3	8,8%	9	10,8%	
	G/G	0	0,0%	0	0,0%	
PPARD (rs2016520)	A/A	27	79,4%	56	67,5%	NS
	A/G	7	20,6%	25	30,1%	
	G/G	0	0,0%	2	2,4%	
PPARG (rs1801282)	C/C	23	67,6%	57	68,7%	NS
	C/G	10	29,4%	24	28,9%	
	G/G	1	2,9%	2	2,4%	



PPARGC1A (rs 7732671)	A/A	2	5,9%	6	7,2%	NS
	G/A	13	38,2%	35	42,2%	
	G/G	19	55,9%	42	50,6%	
PPARGC1B (rs7732671)	C/C	2	5,9%	0	0,0%	NS
	G/C	4	11,8%	13	15,7%	
	G/G	28	82,4%	70	84,3%	
PPARA (rs4253778)	C/C	0	0,0%	2	2,4%	NS
	G/C	8	23,5%	20	24,1%	
	G/G	26	76,5%	61	73,5%	
SREBF2 (rs2228314)	C/C	2	5,9%	4	4,8%	NS
	G/C	15	44,1%	23	27,7%	
	G/G	17	50,0%	56	67,5%	
UCP3 (1800849)	C/C	22	64,7%	37	44,6%	<b>0,05</b>
	C/T	10	29,4%	37	44,6%	
	T/T	2	5,9%	9	10,8%	

\* абсолютное число (n) пациенток и доли пациенток в %, точный критерий Фишера  
NS – статистически не значимые различия

Внутригрупповой анализ подгрупп с ГСД показал, что генотипическая частота аллеля С полиморфного локуса *rs3798220* гена *LPA* была статистически значима выше у пациенток на инсулинотерапии, в сравнении с пациентками на диетотерапии (6% против 1%,  $p=0,03$ ). Частота генотипа Т/С составила 4 (11,8%) в 1А подгруппе и 2 (2,4%) в 1В подгруппе. Частота генотипа Т/Т составила 30 (88,2%) и 81 (97,6%) соответственно. Согласно аутосомно-доминантной модели наследования наличие аллеля С (2,4%) в генотипе является протективным фактором риска возникновения нестабильных цифр гликемии, что в последующем потребует назначение инсулинотерапии (OR=0.19 (0,03-1,06),  $p=0,037$ ).

Также, генотипическая частота аллеля Т полиморфного локуса *rs1800849* гена *UCP3* значимо выше у пациенток на инсулинотерапии (33% против 21%,  $p=0,05$ ). Частота генотипа С/С в 1А подгруппе составила 22 (64,7%), в 1В подгруппе 37 (44,6%). В свою очередь, частота генотипа С/Т составила 10 (29,4%) и 37 (44,6%) соответственно. И частота генотипа Т/Т 2 (5,9%) и 9 (10,8%). Следовательно, фактором риска повышенных значений глюкозы

крови, согласно аутосомно-рецессивной модели наследования, является генотип Т/Т (55,4% OR=1,95 (0,40-9,52), p= 0,048).

Таким образом, проведенная стратификация пациенток в зависимости от показателей тощаковой гипергликемии по результатам ПГТТ, что позволила обозначить значимые полиморфизмы генов: аллель С локуса *rs3798220* гена *LPA* и аллель Т локуса *rs1800849* гена *UCP3* ассоциированы с нестабильными показателями глюкозы крови, что является показанием для назначения инсулинотерапии у пациенток с ГСД.

### **3.2.3. Сравнительный генетический анализ массы тела новорожденного.**

Неонатальные исходы при ГСД имеют свои особенности, так наиболее частым осложнением является развитие макросомии плода, что не всегда удается вовремя диагностировать у пациенток. Также немаловажным остается факт рождения маловесных плодов при ГСД. Ввиду этого, нам представилось актуальным провести распределение генотипов и аллелей между группами и подгруппами беременных женщин контрольной группы и группы с ГСД, в зависимости от массы тела новорожденных, для выявления генетических маркеров, предрасполагающих к влиянию на массу тела новорожденных, а также эффективность методов лечения ГСД.

При внутригрупповом анализе распределения аллелей и генотипов по распределению массы тела новорожденных были получены следующие результаты: частота генотипа А/А полиморфного локуса *rs1137100* гена *LEPR* значимо выше у пациенток с маловесными детьми по сравнению с крупновесными (65,4%, против 16,7%). При этом для нормовесных плодов промежуточная частота генотипа А/А равняется 49,3%. Таким образом, согласно аутосомно-рецессивной модели наследования наличие генотипа А/А (83,3%) является фактором риска формирования маловесных плодов у пациенток (OR=9,44 (2,15-41,48), p=0,001).

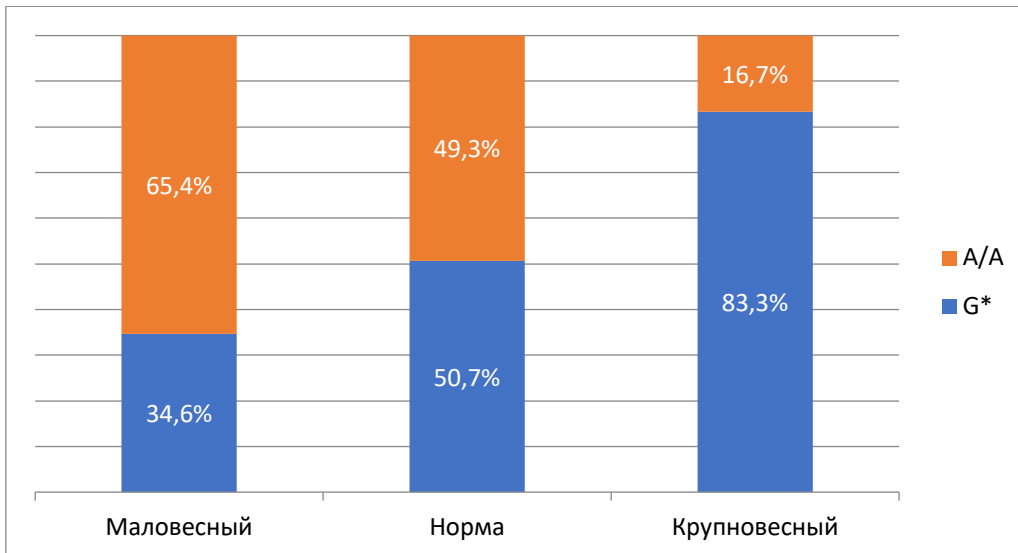


Рис.8 Распределение генотипов гена LEPR (rs1137100)

Стоит отметить, что генотипическая частота аллеля А полиморфного локуса *rs7799039* гена *LEP* была значимо выше у пациенток маловесными плодами в сравнении с крупновесными (50% против 22%,  $p=0,008$ ). Таким образом согласно аутосомно-доминантной модели наследования наличие аллеля А (38,9%) является фактором риска формирования маловесных плодов на у пациенток с ГСД ( $OR=0,15$  (0,04-0,59),  $p=0,004$ ). При этом, наличие генотипа G/G (61,1%) ассоциировано с рождением крупновесных у женщин с ГСД согласно аутосомно-рецессивной модели наследования  $OR=6,60$  (1,69-25,71),  $p=0,04$ ). Примечательно, что для плодов с нормальными показателями массы тела промежуточная частота генотипа G/A 33,3%.

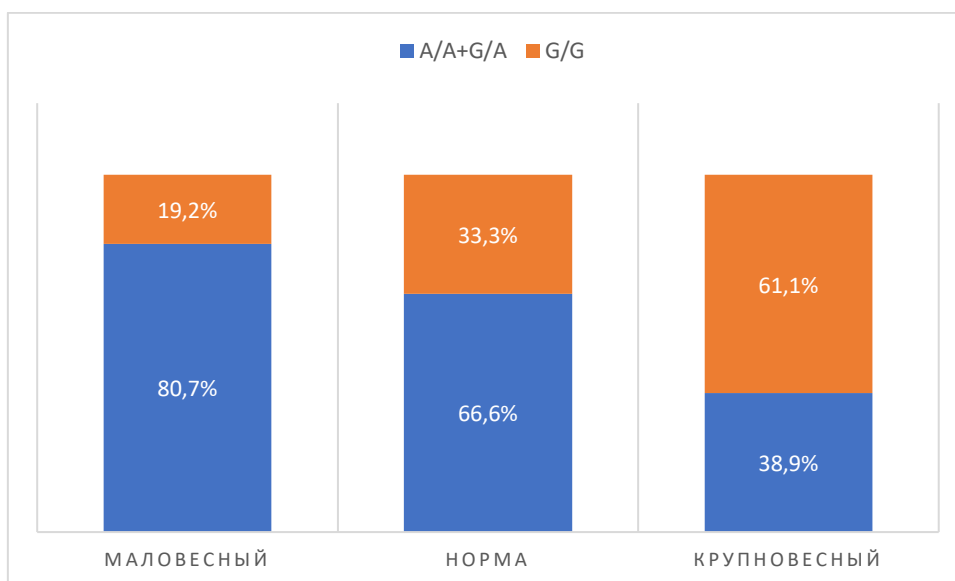


Рис.9 Распределение генотипов гена LEP (rs7799039)

Таким образом, на основании проведенного анализа и полученных результатов можно утверждать, что распределение аллелей и генотипов по исследованным полиморфным генам выявлен ряд значимых ассоциаций: *генотип A/A полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR и аллель A полиморфного локуса rs7799039 гена LEP* являются фактором риска формирования кмаловесных плодов. В свою очередь, *генотип G/G полиморфного локуса rs7799039 гена LEP и аллель G полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR* являются фактором риска формирования крупновесных плодов.

### 3.2.4. Сравнительный генетический анализ пациенток с ГСД в послеродовом периоде.

Согласно полученным клиническим данным о состоянии гликемического профиля у пациенток, с перенесенным ГСД, нам представилось актуальным провести распределение генотипов и аллелей у пациенток, по результатам ПГТТ которых, было обнаружена гипергликемия после родов. Так, нами были получены следующие данные, что *генотип G/G полиморфного локуса rs1137101 гена LEPR* в 93,4% ассоциирован с развитием гипергликемии в послеродовом периоде согласно аутосомно-рецессивной модели наследования (OR=6,40 (0,81-50,79), p=0,04).

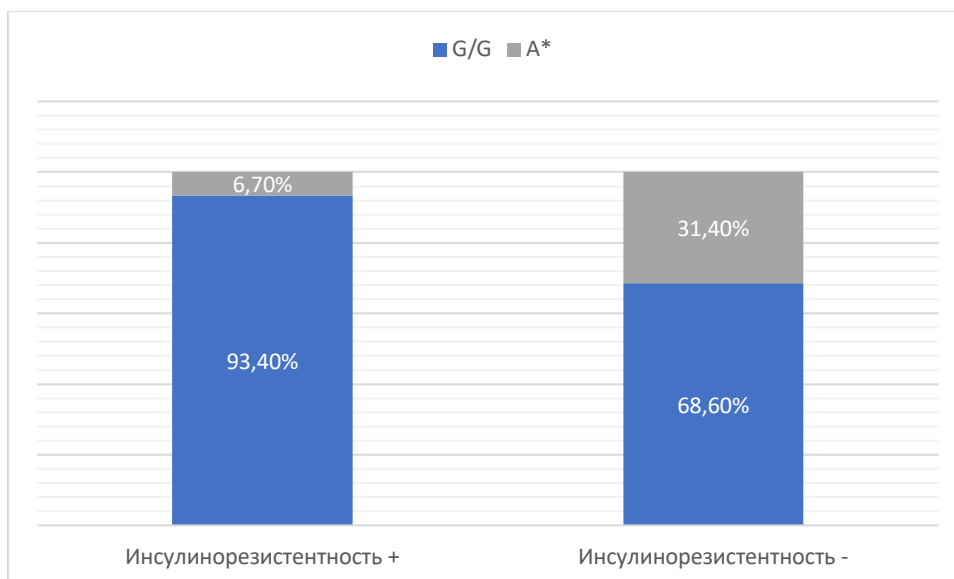


Рис.10 Распределение генотипов гена LEPR (rs1137101)

Кроме этого, по результатам наших данных *генотип G/G полиморфного локуса rs4253778 гена PPRA* в 100% случаев ассоциирован также с развитием гипергликемии после родов, согласно аутосомно-рецессивной модели наследования ((OR=16,49 (1,06-255,94), p=0,003).

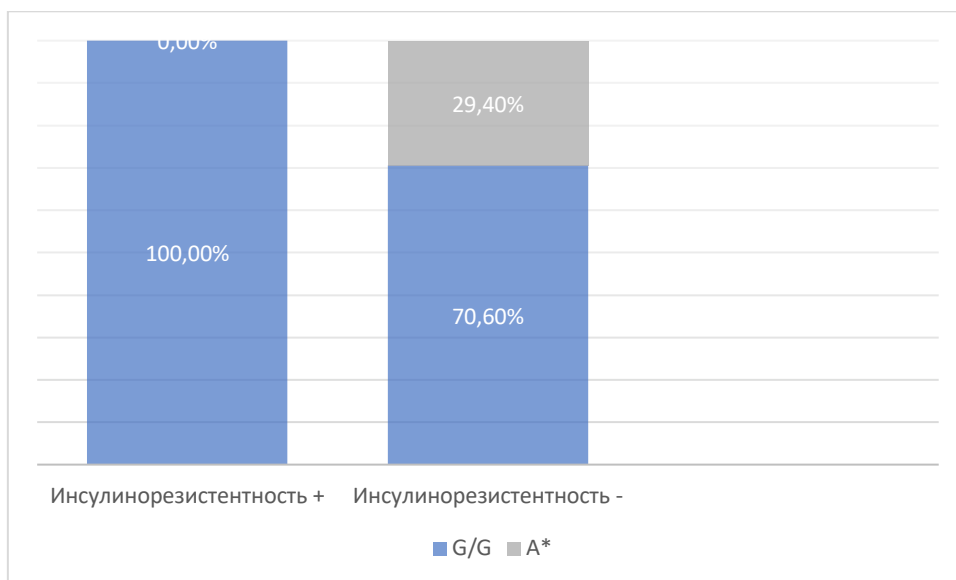


Рис.11 Распределение генотипов гена PPRA (rs4253778)

### 3.3. Исследование микроРНК у пациенток с гестационным сахарным диабетом

Следующим этапом нашей работы было исследование уровня экспрессии ассоциированных с макросомией плода микроРНК в плазме периферической крови женщин с физиологическим течением беременности и с ГСД во II-ом и III-ем триместрах беременности. У беременных женщин, входящих в группу контроля (25 человек) и в группу с ГСД (25 женщин) осуществляли забор периферической крови на 24, 28, 32 и 36 неделе беременности. Далее сравнивали уровни экспрессии микроРНК в контрольных и исследуемых образцах относительно эндогенной референсной микроРНК методом  $\Delta C_t$ .

Проанализирован профиль экспрессии микроРНК hsa-miR-30a-3p, hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-523-3p, hsa-miR-508-3p, hsa-miR-9-5p, hsa-miR-137-3p, hsa-miR-33a-5p, hsa-miR-362-5p, hsa-miR-502-5p, hsa-miR-382-5p, hsa-miR-200c-3p, hsa-miR-30d-5p, hsa-miR-143-3p, hsa-miR-141-3p, hsa-miR-27a-3p в пуллированных образцах кДНК для каждой группы соответствующего срока гестации. Из них были отобраны три микроРНК hsa-miR-30a-3p, hsa-miR-502-5p и hsa-miR-143-3p демонстрирующие отличия в сравниваемых группах по крайней мере для одного из четырех анализируемых сроков гестации. Для выявления статистически значимых различий уровня экспрессии в сравниваемых группах был выполнен количественный ПЦР в реальном времени в каждом из 200 собранных образцов. В таблице №29 представлены значения медианы  $\Delta C_t$ , 1 и 3 квартилей для 3 микроРНК в сравниваемых группах женщин.

Таблица №29.

Уровень экспрессии 3 микроРНК в плазме периферической крови беременных с физиологическим течением беременности и ГСД на 24, 28, 32 и 36 неделе гестации

группа	мкРНК	24 недели			28 недель			32 недели			36 недель		
		Me ( $\Delta C_t$ )	q1	q3	Me ( $\Delta C_t$ )	q1	q3	Me ( $\Delta C_t$ )	q1	q3	Me ( $\Delta C_t$ )	q1	q3
Норма	miR-143-3p	3.6	2.89	3.93	3.29	2.86	3.7	3.06	2.59	4.13	3.84	3.02	4.14
ГСД		3.66	2.91	4.77	3.76	3.05	4.04	3.58	2.52	4.57	3.74	2.89	4.54
Норма		9.06	6.19	11.55	8.26	5.8	11.6	6.18	5.11	8.32	6.26	5.03	7.79

ГСД	miR-30a-3p	7.66	4.43	11.7	7.4	4.73	9.12	7.33	5.56	8.91	7.15	5.51	7.75
Норма	miR-502-5p	11.6	11.32	11.69	11.51	8.42	11.67	11.41	8.53	11.76	11.42	8.6	11.75
ГСД		11.61	9.54	11.9	11.55	8.78	11.87	11.57	9.17	12.52	11.58	8.9	12.61

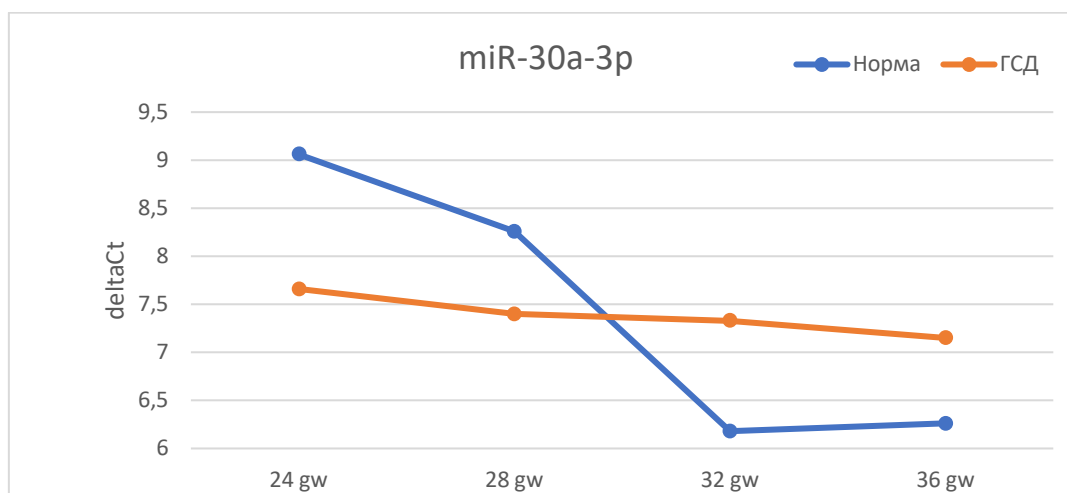
В свою очередь, статистически значимые различия этих изменений представлены в таблице №30

Таблица №30.

Статистическая значимость отличий уровня экспрессии микроРНК в сравниваемых группах (ГСД в сравнении с группой контроля).

мкРНК	Критерий Стьюдента, статистическая значимость отличий, p			
	24 н.б.	28 н.б.	32 н.б.	36 н.б.
miR-30a-3p	0.183	<b>0.043</b>	0.804	0.524
miR-30a-3p	0.808	0.921	0.692	0.733
miR-502-5p	0.415	0.438	0.753	0.804

На рисунке 12 продемонстрированы графики зависимости уровня экспрессии miR-30a-3p, miR-30a-3p, miR-502-5p в зависимости от срока беременности.



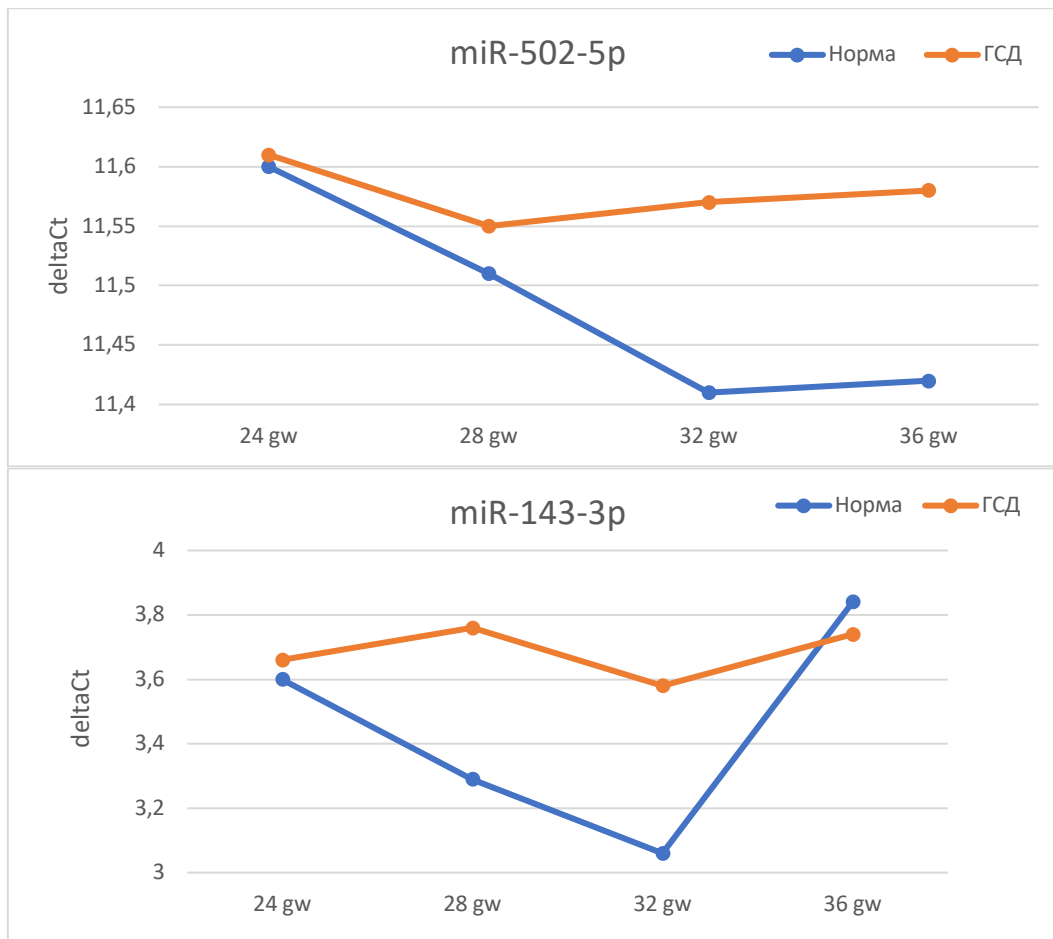


Рис. 12. Графики зависимости уровня экспрессии мкРНК (deltaCt) от срока гестации в группах контроля и ГСД.

Обращает на себя внимание незначительные изменения уровня экспрессии hsa-miR-30a-3p, hsa-miR-502-5p и hsa-miR-143-3p в плазме крови беременных с ГСД в зависимости от срока гестации в отличие от выраженного динамического изменения уровня экспрессии данных микроРНК в плазме крови женщин с физиологическим течением беременности в период с 24 по 36 неделю беременности. Так, уровень экспрессии hsa-miR-30a-3p, hsa-miR-502-5p у женщин с ГСД оставался неизменным с 24 по 36 неделю гестации, в отличие от группы контроля, где отмечается выраженное снижение титра данных микроРНК с увеличением срока беременности. Статистически значимые различия были выявлены на сроке 28 недель гестации при экспрессии hsa-miR-30a-3p ( $p=0.043$ ). Также уровень экспрессии hsa-miR-143-3p незначительно варьировался на всех исследуемых сроках, но в целом оставался неизменным. Стоит отметить, что в группе контроля концентрация



данной микроРНК резко снижалась с 24 по 32 неделю, а к 36 неделе отмечался резкий скачок ее экспрессии, но это не было статистически значимо.

Построение корреляционной матрицы при помощи метода ранговой корреляции Спирмена (95% доверительный интервал для коэффициента корреляции определяли с помощью преобразования Фишера) по данным клинико-инструментальных методов исследования показала, что уровень экспрессии hsa-miR-30a-3p на сроке 24 и 32 недели, и уровень экспрессии hsa-miR-143-3p на сроке 32 недели беременности в плазме крови статистически значимо коррелировал с уровнем глюкозы в крови при проведении перорального глюкозо-толерантного теста. На 32 неделе беременности уровень экспрессии hsa-miR-502-5p статистически значимо коррелировал с окружностью живота плода. Также уровень экспрессии hsa-miR-143-3p в 24 недели беременности положительно коррелировал с возрастом пациенток, а также их массо/ростовыми показателями. В 28 недель беременности экспрессия данной микроРНК положительно коррелировала с сроком беременности на момент родоразрешения, а в 36 недель беременности с окружностью головы новорожденного (рисунок 13).

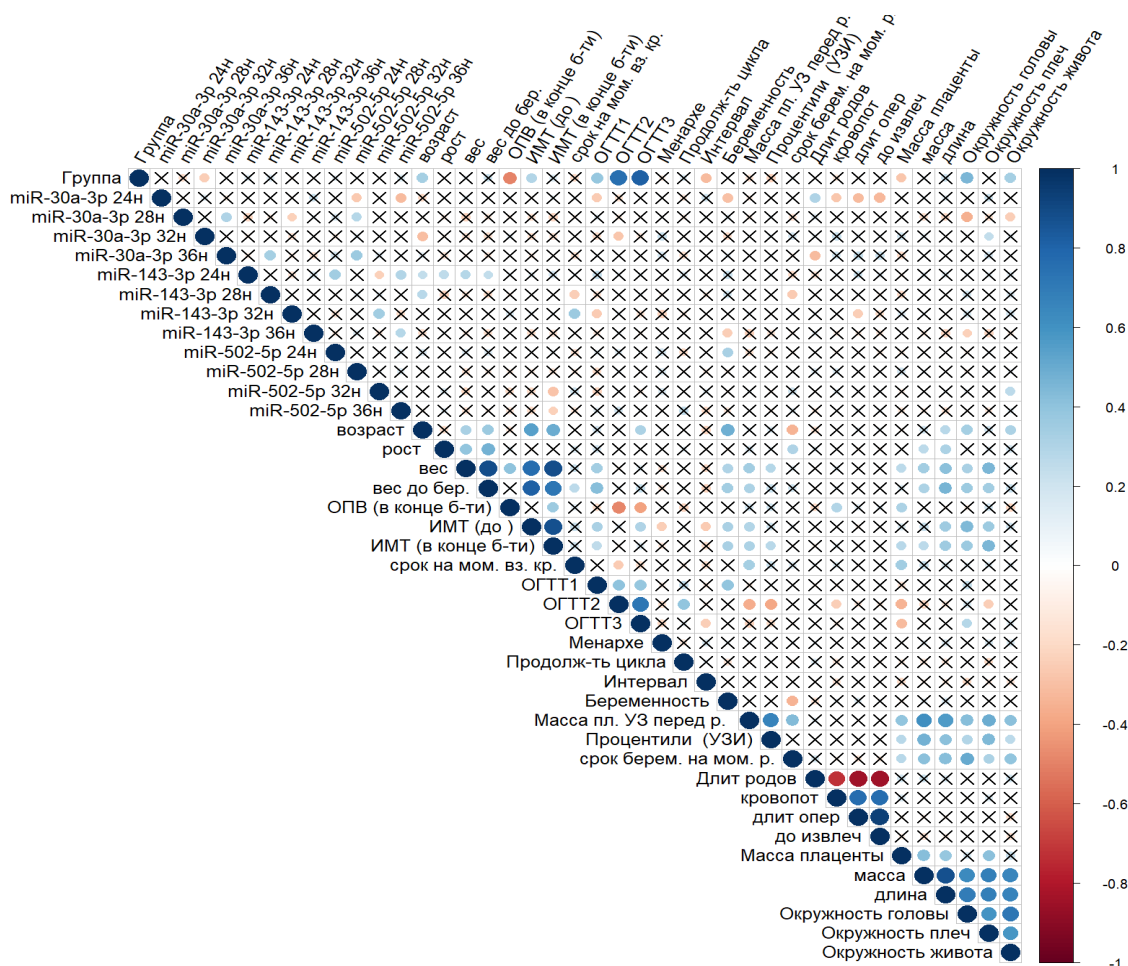


Рис.13. Корреляционная матрица. Размер пятен пропорционален значению статистической значимости корреляции (чем больше размер пятна, тем выше статистическая значимость), цвет пятна означает прямую (синий) и обратную (красный) корреляцию, зачеркнутая ячейка обозначает отсутствие статистической значимости корреляций.

Поскольку выбранные для анализа микроРНК ассоциированы с макросомией плода по литературным данным, нам представилось актуальным сопоставить уровень их экспрессии в подгруппах женщин с физиологическим течением беременности и с ГСД в сочетании с массой новорожденного. При построении математической модели, был проведен сравнительный анализ на основании распределения по массе тела новорожденных более или менее 3600.0 грамм (таблица №31).

Уровень экспрессии ( $\Delta Ct$ ) мкРНК в плазме периферической крови в зависимости от массы тела новорожденного

МикроРНК	Масса новорожденного, г	24 недели			28 недель			32 недели			36 недель		
		Me ( $\Delta Ct$ )	q1	q3	Me ( $\Delta Ct$ )	q1	q3	Me ( $\Delta Ct$ )	q1	q3	Me ( $\Delta Ct$ )	q1	q3
miR-143-3p	<3600 N	3.42	2.8	3.78	3.5	3.11	4.04	2.62	2.53	3.34	3.89	3.58	4.09
	<3600 ГСД	3.33	2.24	3.87	3.8	3.17	5.26	2.87	2.41	4.07	3.21	2.82	4.33
	>3600 N	3.6	2.98	4.17	3.29	2.86	3.64	3.12	2.65	4.82	3.76	3.02	4.14
	>3600 ГСД	4.35	3.58	5	3.48	3.08	3.91	4.49	2.99	4.79	3.82	3.08	4.41
miR-30a-3p	<3600 N	7.33	5.59	9.26	11.62	9.77	11.7	9.59	5.8	11.38	7.19	5.71	8.51
	<3600 ГСД	11.08	3.77	11.65	8.9	7.24	10.54	8.37	6.55	8.66	7.51	6	8.34
	>3600 N	9.18	6.44	11.63	7.94	5.8	8.56	5.72	4.15	7.46	6.16	5.03	7.72
	>3600 ГСД	7.82	4.8	10.71	6.45	3.98	7.73	6.71	5.48	8.57	6.37	5.06	7.3
miR-502-5p	<3600 N	11.64	11.55	11.7	10.18	7.99	11.61	11.56	11.38	11.69	11.78	11.6	11.98
	<3600 ГСД	11.52	9.59	11.74	11.58	10.6	11.76	11.36	9.42	11.68	8.9	7.43	11.68
	>3600 N	11.52	8.71	11.66	11.54	11.13	11.81	10.95	8.25	11.8	11.31	7.79	11.63
	>3600 ГСД	11.672	9.68	11.97	10.31	7.9	11.84	11.7	9.05	12.6	12	11.3	12.64

Как представлено в таблице №31, на сроке 28 недель статистически значимо отличалась подгруппа женщин с физиологическим течением беременности и массой новорожденного менее 3600.0 грамм в сравнении с подгруппой женщин с ГСД и массой новорожденного более 3600.0 грамм по уровню экспрессии miR-30a-3p ( $p < 0,024$ ). Кроме того, в этот же срок беременности (28 недель) по уровню экспрессии этого же miR-30a-3p статистически значимо отличались между собой подгруппы женщин с ГСД в сочетании с массой новорожденного менее 3600.0 грамм и более 33600 грамм ( $p < 0,05$ ), что доказывает взаимосвязь уровня экспрессии miR-30a-3p и повышенной массы тела новорожденного.

В 32 недели беременности отмечались статистически значимые различия по уровню экспрессии miR-30a-3p в подгруппе женщин с физиологическим течением беременности и массой тела новорожденного более 3600.0 грамм в сравнении с подгруппой женщин с ГСД и массой новорожденного менее 3600 грамм ( $p < 0,032$ ), что свидетельствует о взаимосвязи уровня экспрессии miR-30a-3p и массы тела новорожденного.

В 36 недель статистически значимо различались между собой подгруппы женщин с физиологическим течением беременности и массой

новорожденного менее или более 3600.0 грамм по уровню экспрессии miR-502-5p ( $p < 0.036$ ), что доказывает взаимосвязь уровня экспрессии miR-502-5p и массы тела новорожденного. На этом же сроке беременности обнаружены статистически значимые различия по уровню экспрессии miR-502-5p подгруппы женщин с физиологическим течением беременности от подгруппы женщин с ГСД при показателях массы тела новорожденных более 3600.0 грамм в обеих подгруппах ( $p < 0.016$ ).

Статистически значимых различий между подгруппами беременных по уровню экспрессии hsa-miR-143-3p не было выявлено, хотя обращает на себя внимание близкие к статистически значимым отличия подгруппы женщин с физиологическим течением беременности от подгруппы женщин с ГСД при показателях массы тела новорожденных более 3600.0 грамм в обеих подгруппах ( $p < 0.084$ ), равно как и отличия подгруппы женщин с физиологическим течением беременности и массой новорожденного менее 3600.0 грамм от подгруппы женщин с ГСД и массой новорожденного более 3600.0 грамм ( $p < 0.095$ ), что может свидетельствовать о потенциальной ассоциации уровня экспрессии hsa-miR-143-3p и ГСД.

Таблица №32

Статистическая значимость различий уровня экспрессии микроРНК в зависимости от массы тела новорожденного

hsa-miR-30a-3p, статистическая значимость отличий, критерий Вилкасона, p						
GW	(<3600N)vs(<3600ГСД)	(>3600N)vs(>3600ГСД)	(<3600N)vs(>3600 N)	(<3600N)vs(>3600ГСД)	(<3600ГСД)vs(>3600 N)	(<3600ГСД)vs(>3600ГСД)
24	0.442142309	0.335838238	0.238002912	0.973380867	0.926337676	0.686694934
28	0.310047366	0.127762846	0.172734068	<b>0.0204017262</b>	0.45812832	<b>0.050716113</b>
32	0.791415284	0.356113292	0.074919677	0.635878913	<b>0.032596262</b>	0.373028671
36	0.840385277	1	0.548607355	0.061342997	0.329039246	0.31727285
hsa-miR-502-5p, статистическая значимость отличий, критерий Вилкасона, p						
24	0.442142309	0.173340434	0.238002912	0.525171217	0.853280544	0.500668551
28	0.395041147	0.799302563	0.343998336	0.71354411	0.677092676	0.686694934
32	0.791415284	0.335838238	0.852495294	0.36006192	0.853280544	0.267086194
36	0.108650208	<b>0.0165587405</b>	<b>0.036616971</b>	0.616342997	0.817164707	<b>0.033259748</b>
hsa-miR-143-3p, статистическая значимость отличий, критерий Вилкасона, p						
24	0.0840385277	0.084244991	0.548607355	0.095018294	0.230329819	0.107208238
28	0.0599878278	0.444443019	0.587511731	0.973380867	0.16072325	0.466820119
32	1	0.444443019	0.493874574	0.196889625	0.643498751	0.183239108
36	0.777989468	0.8911330914	0.886701338	0.973380867	0.578432052	0.647493606

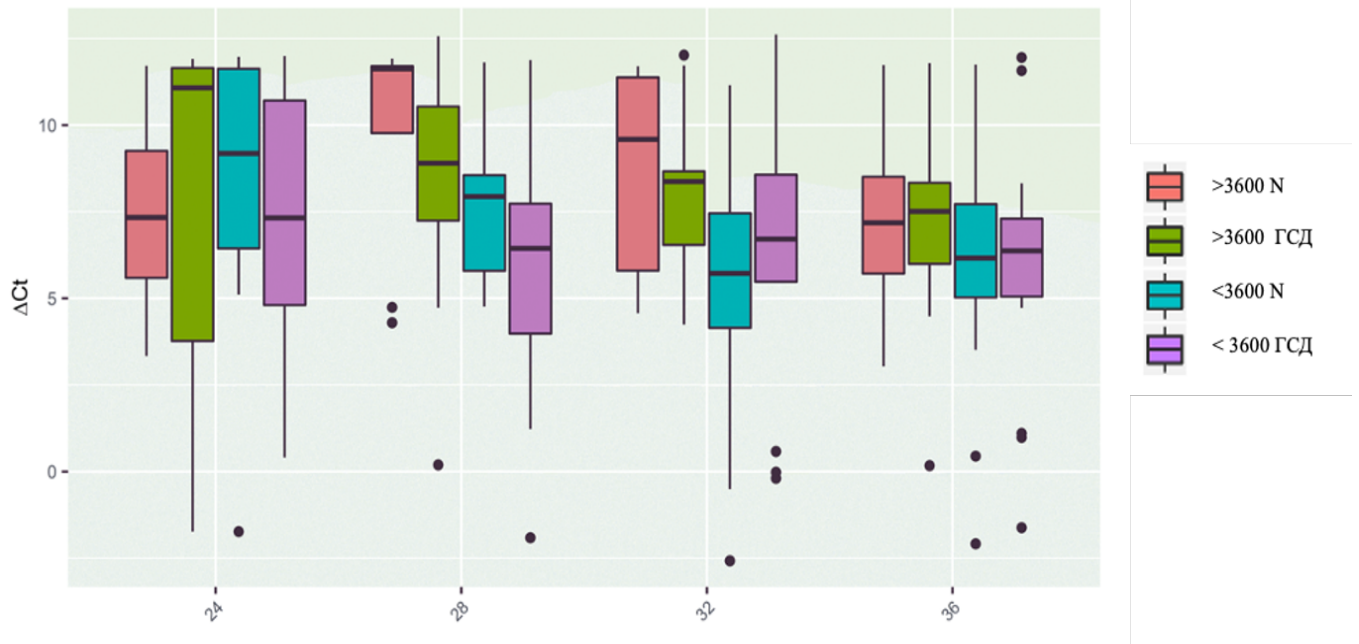


Рис.14. Бокс-диаграммы зависимости уровня экспрессии ( $\Delta Ct$ ) hsa-miR-30a-3p от срока гестации в подгруппах женщин с физиологическим течением беременности и ГСД в сочетании со значением веса новорожденного

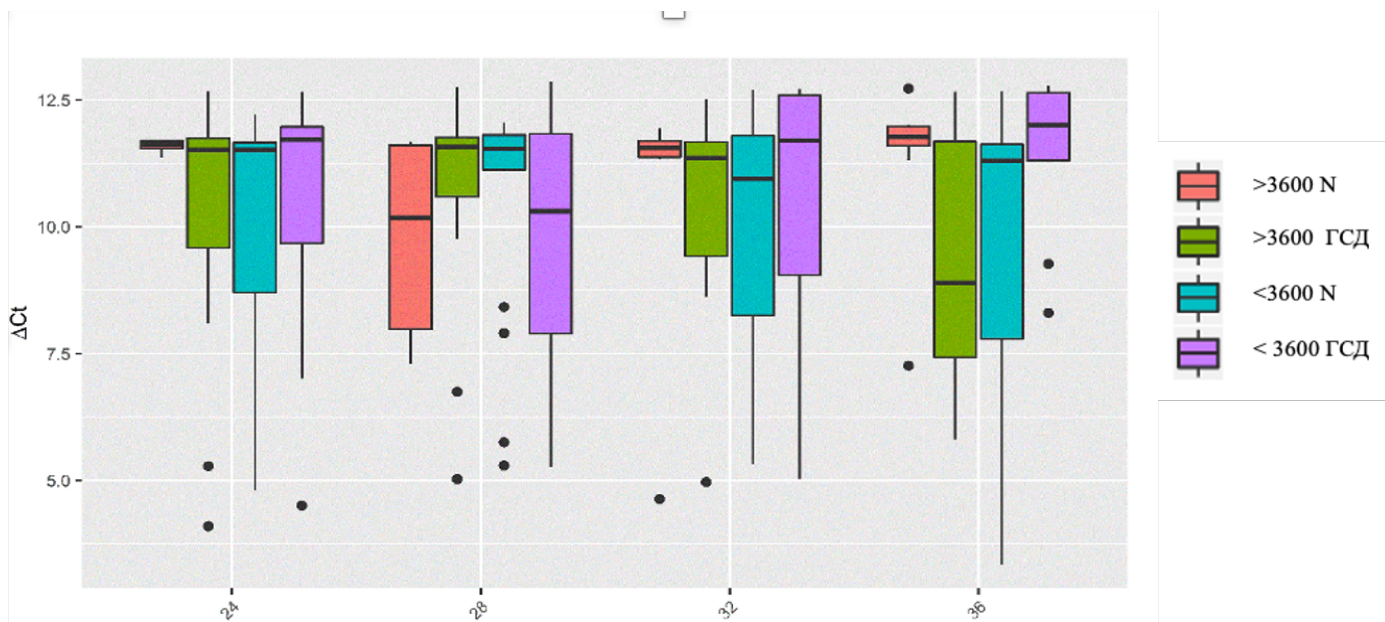


Рис.15. Бокс-диаграммы зависимости уровня экспрессии ( $\Delta Ct$ ) hsa-miR-502-5p от срока гестации в подгруппах женщин с физиологическим течением беременности и ГСД в сочетании со значением веса новорожденного

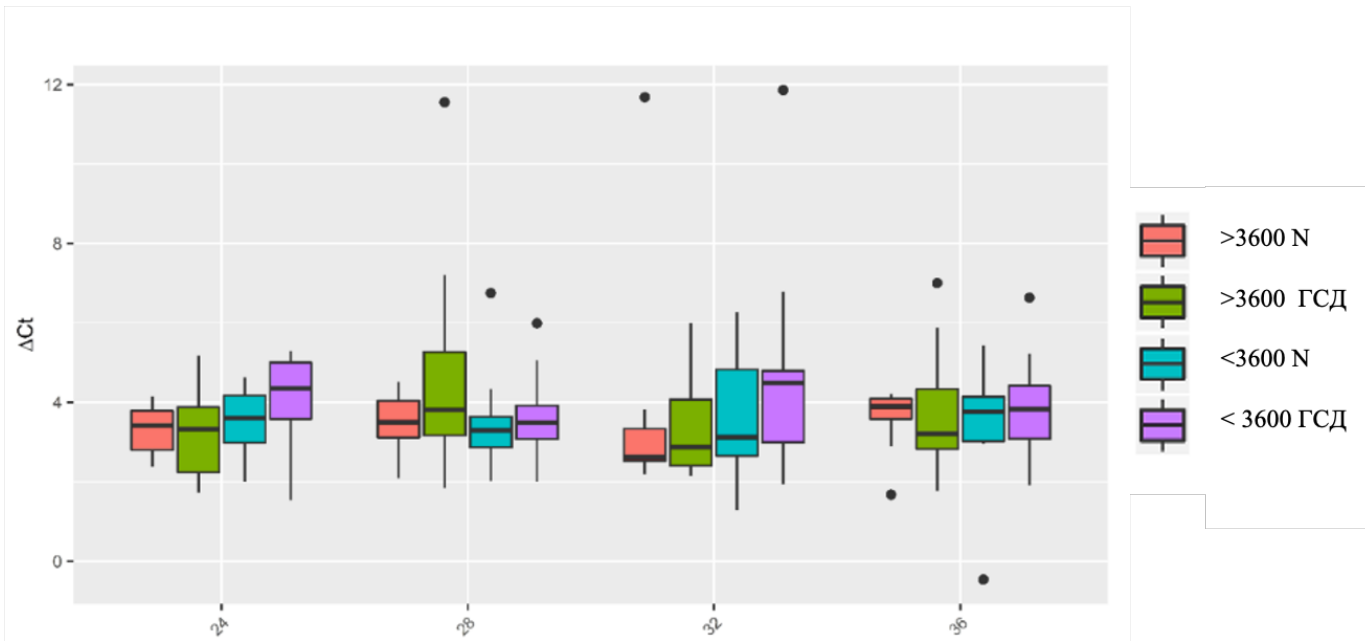


Рис.16. Бокс-диаграммы зависимости уровня экспрессии (deltaCt) hsa-miR-143-3p от срока гестации в подгруппах женщин с физиологическим течением беременности и ГСД в сочетании со значением веса новорожденного

Полученные данные позволяют сделать вывод о потенциальной возможности использования hsa-miR-30a-3p, hsa-miR-502-5p и hsa-miR-143-3p в качестве диагностических маркеров ГСД и макросомии независимо от показателей предполагаемой массы плода по данным УЗ-фетометрии в период с 24 по 36 неделю беременности.

#### Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Патогенетические механизмы формирования гестационного сахарного диабета до настоящего времени остаются предметом многочисленных исследований [119, 120]. Общепринятым все же остается мнение, что основу патогенеза составляет инсулинорезистентность, но что является пусковым механизмом к этому состоянию до сих пор остается неизвестно. В свою очередь, эпидемиологические исследования факторов риска развития ГСД ограничены. Как правило, описывается влияние смешанных факторов риска на формирование ГСД [121]. Таким образом, раскрыть механизмы, лежащие в основе ГСД, сложно, но необходимо для лучшего понимания новых методов диагностики и лечения.

В последние годы особый интерес представляют молекулярные биомаркеры в качестве инструментов диагностики ГСД. Учеными было проведено исследование полиморфизмов кандидатных генов и циркулирующих микроРНК, ответственных за формирование ГСД. Однако, данные о практической значимости в этом направлении крайне недостаточно.

В ходе нашего исследования были проведен сравнительный анализ особенностей анамнеза, соматического статуса, течения и исхода беременности, а также течение послеродового периода. Выполнена оценка состояния новорожденных, рожденных от матерей с ГСД, и течения раннего неонатального периода. Проведен анализ факторов риска развития ГСД и исходов беременностей у этих пациенток.

В последующем были изучены полиморфные локусы генов предрасположенности к ГСД с целью выявления конкретных аллелей и локусов, предрасполагающих к развитию данной патологии. Мы также проанализировали наиболее актуальные микроРНК, ассоциированные с формированием макросомии плода, начиная со второй половины беременности.

У 220 обследованных женщин проведен сравнительный анализ течения и исхода беременностей. Из них у 118 пациенток был диагностирован

гестационный сахарный диабет (I группа). Данная группа была подразделены на две подгруппы, где IA подгруппу составили пациентки, находящиеся на диетотерапии, а во IB подгруппу – на инсулинотерапии, и 102 соматически здоровых женщин (II группа - контрольная).

При сравнительном анализе возраста пациенток оказалось, что беременные из группы ГСД были старше пациенток контрольной группы ( $p=0,002$ ). Влияние показателей ИМТ и вероятность развития ГСД неоднократно описывается во многих исследованиях [122]. Нами были показаны статистически значимые высокие значения ИМТ в группе с ГСД, которые составили  $22,11 \pm 0,27$  по сравнению с контрольной группой -  $20,89 \pm 0,26$  ( $p=0,002$ ), что подтверждает взаимосвязь ИМТ с развитием ГСД.

Наследственный анамнез у пациенток группы ГСД значимо чаще был отягощен по заболеваниям сердечно-сосудистой системы: артериальной гипертензией ( $p=0,0001$ ), инфаркту миокарда ( $p=0,007$ ) и инсультам ( $p=0,034$ ). Также наличие СД 1-го и СД 2-го типов у родственников статистически чаще наблюдалось в I группе по сравнению с контрольной группой ( $p=0,004$ ), что подтверждает наследственную предрасположенность к развитию ГСД [123].

При внутригрупповом анализе пациенток с ГСД на диетотерапии (IA подгруппа) и на инсулинотерапии (IB подгруппа) распространенность экстрагенитальной патологии имела статистически значимые различия только в отношении патологии сердечно-сосудистой системы ( $p=0,039$ ) и заболеваний желудочно-кишечного тракта ( $p=0,030$ ) в подгруппе на инсулинотерапии.

Менструальная функция у пациенток с ГСД также имела свои особенности. Так, возраст наступления менархе в данной группе был значимо моложе  $13,1 \pm 1,16$  в сравнении с контрольной группой, где данный показатель составил  $13,3 \pm 1,17$  ( $p=0,021$ ), что согласуется с литературными данными о том, что ранний возраст наступления менархе является фактором риска развития ГСД [124,125]. В свою очередь, интервал между менструациями был несколько длиннее в подгруппе на инсулинотерапии ( $p=0,008$ ), что отчасти



является признаком гормонального дисбаланса, лежащего в основе инсулинорезистентности.

Статистически значимые различия, при изучении гинекологического анамнеза, обследованных женщин были получены в отношении миомы матки, которая чаще отмечалась в группе ГСД - 11,9% против 2% из группы контроля ( $p=0,001$ ). Ввиду того, что СПКЯ связан с инсулинорезистентностью, он является фактором риска развития неблагоприятных исходов беременности, в том числе развития ГСД [126,127]. В нашем исследовании, в I подгруппе частота СПКЯ составила 8,3%, в сравнении с контрольной – 1% ( $p=0,034$ ).

Анализ репродуктивной функции показал, что значимо выше процент повторнобеременных женщин наблюдался в группе ГСД – 73,7% ( $p=0,009$ ), а подгруппе на инсулинотерапии данный показатель был еще выше – 87,5% ( $p=0,006$ ). Кроме того, данная группа женщин имела значимо выше частоту искусственного аборта в анамнезе ( $p=0,042$ ) и бесплодия (0,041). Анализ паритета обследованных женщин показал, что с увеличением количества родов в анамнезе увеличивается риск возникновения ГСД, а наибольшее количество отмечалось в подгруппе на инсулинотерапии - 20,8% ( $p=0,036$ ).

Угрожающий выкидыш у пациенток с ГСД уже с ранних сроков наблюдался в 20,3% в сравнении с группой контроля, где этот показатель составил 4,9% ( $p=0,001$ ). И как следствие, требовало назначение гормональной терапии ( $p=0,008$ ). В свою очередь, второй триместр беременности у данной группы пациенток также протекал с явлениями угрозы прерывания беременности ( 22% против 4,9%,  $p=0,0001$ ), ИЦН (7,4% в IA подгруппе против 1% в I группе,  $p=0,023$ , с последующей хирургической коррекцией ( 6,4% в IA подгруппе против 1% в I группе,  $p=0,042$ ) или установкой акушерского pessaria ( $p=0,039$ ). В третьем триместре беременности у пациенток из группы ГСД наблюдались угрожающие преждевременные значимо чаще контрольной группы ( $p=0,001$ ). При этом частота установки акушерского pessaria была несколько выше, чем во втором триместре и наблюдалась только в I группе ( $p=0,021$ ).

Исследования последних лет показали, что ГСД связан с нарушениями влагалищной микробиоты [128]. Кроме этого, данные пациентки имели дисбиотические нарушения влагалищной микробиоты ( $p=0,042$ ), что подтверждает упомянутые недавние исследования о связи ГСД с нарушениями микрофлоры влагалища.

Макросомия плода наблюдалась только в группе пациенток с ГСД ( $p=0,021$ ), а один случай фетопатии плода имел место в подгруппе на инсулинотерапии ( $p=0,039$ ). Стоит отметить, что согласно исследованию НАРО, частота макросомии плода была выше на 50% в группе с ГСД в сравнении пациентками с нормально протекающей беременностью [129]. В мета-анализе китайских ученых было отмечено, что макросомия плода осложняет 20-30% беременностей с ГСД [130].

Результаты ПГТТ показали, что уровень тощакой глюкозы крови был повышен у 82 обследованных пациенток ( $p=0,001$ ), у 21 пациентки во второй точке исследования ( $p=0,001$ ) и у 23 пациенток в третьей точке ( $p=0,001$ ). Всем пациенткам была назначена диетотерапия, которая оказалась неэффективной у 24 из 82 пациенток (29,3%), которым в последующем была назначена инсулинотерапия. При этом большинство пациенток, находящихся на инсулинотерапии, имели более высокие цифры гликемии в первой точке (83,3%).

Кроме этого, нами была проанализирована динамика роста плодов по УЗИ параметрам, где повышенная предполагаемая масса плода при ГСД отмечается с 18-ой недели беременности, а значительное увеличение показателей массы плода отмечалось уже начиная с 22 недели беременности ( $p=0,001$ ).

Нами отмечена сопоставимая частота самопроизвольного родоразрешения в I группе (58,5%) и в контрольной (75,5%) группах. В 5,9% случаев у пациенток из группы ГСД произошли поздние преждевременные роды, что еще раз доказывает, что ГСД является фактором риска поздних преждевременных родов. В свою очередь, частота планового кесарева сечения

в I группе была статистически значимо выше, чем в контрольной (22% против 10,8%,  $p=0,045$ ). А потребовали экстренного родоразрешения 21,3% пациенток, находящиеся на диетотерапии и 12,5% пациенток, находящиеся на инсулинотерапии, в сравнении с группой контроля 13,7% ( $p=0,012$ ).

Статистически значимых различий в частоте индукции родов между сравниваемыми группами получено не было. Объем кровопотери в родах в I группе составил  $416,5 \pm 167,0$  мл, контрольной группе –  $374,0 \pm 175,0$ , различия были статистически незначимыми ( $p=0,056$ ).

Кесарево сечение при сочетании рубца на матке с другими относительными показаниями статистически значимо чаще производилось в группе беременных с ГСД (17,8% против 3,9%  $p=0,001$ ), а в подгруппе на инсулинотерапии частота кесарева сечения составила 25%. Также, такие показания, как крупный плод ( $\geq 4200,0$  грамм) и фетопатия плода имели место только в группе с ГСД ( $p=0,001$ ).

Таким образом, значимыми показаниями к экстренному кесареву сечению были: острая гипоксия плода ( $p=0,038$ ) в подгруппе на диетотерапии и нарушения состояния плода ( $p=0,039$ ) в подгруппе на инсулинотерапии, что также описано в литературе.

Вполне очевидно, что наибольшая масса тела новорожденных отмечалась у пациенток из группы ГСД, в сравнении с контрольной группой ( $p=0,08$ ). Однако, в подгруппе на инсулинотерапии масса тела новорожденного была незначимо ниже данных показателей, что во многих литературных источниках описано, как неблагоприятный эффект воздействия инсулинотерапии на плод [131]. Оценивая параметрические показатели новорожденных, статистические различия были получены только относительно окружности живота ( $p=0,041$ ), хотя окружность головы и плеч у новорожденных от матерей из I группы были больше, чем из II группы.

Как и предполагалось, диагноз «крупный к сроку гестации» после рождения был выставлен 11,8% детей из группы ГСД ( $p=0,044$ ). Некоторые исследователи предполагают, что такие размеры плодов связаны с родовым

травматизмом у новорожденных [132]. Рассматривая осложнения родов у данных детей, стоит отметить, что частота кефалогематомы составила 4,23% ( $p=0,036$ ), а в подгруппе на инсулинотерапии – 8,3% ( $p=0,004$ ). Перелом ключицы наблюдался в подгруппе на диетотерапии – 6,38% ( $p=0,042$ ). По результатам раннего неонатального обследования у детей, рожденных от матерей с ГСД, было выявлено киста сосудистого сплетения головного мозга ( $p=0,013$ ). Ввиду этого, выписка новорожденных была несколько позже из группы ГСД ( $p=0,001$ ).

При сравнительном анализе послеродового периода у пациенток, перенесших ГСД, особого внимания требовал контроль уровня глюкозы венозной плазмы крови. Так, на 3-и сутки после родоразрешения данный уровень не превышал нормативных значений. Выписка данных пациенток и стационара также, как у новорожденных была несколько позже, контрольной группы ( $p=0,001$ ).

Пациентки, перенесшие ГСД требовали более тщательного послеродового мониторинга глюкозы венозной плазмы крови, ввиду предрасположенности в будущем к развитию СД 2-го типа. Частота возникновения послеродового диабета составляет от 3 до 50% [133]. В нашем исследовании, спустя 6-12 недель после родов, при проведении ОГТТ, было обнаружена нарушенная толерантность к глюкозе у 15 пациенток из обследованных (12,7%), что в дальнейшем потребовало более тщательного мониторинга глюкозы крови и наблюдения у эндокринолога. Также, у данной группы женщин в 4,2% случаев отмечалось прогрессирование ожирения, а в 8,47% - артериальная гипертензия ( $p=0,004$ ).

Многочисленные исследования генетических факторов риска развития ГСД с каждым годом неуклонно растут. Так, активно изучается роль генетических полиморфизмов, ответственных за формирование ГСД. По результатам нашего исследования был определен аллель С локуса rs4253778 гена PPRA как фактор риска развития ГСД.

Наличие аллеля Т локуса rs1800849 гена UCP3 предрасполагает к нестабильной гипергликемии и как следствие, к возможному назначению инсулинотерапии у пациенток с ГСД. Нами была показана взаимосвязь гипергликемии с аллелью Т локуса rs3798220 гена LPA, что в дальнейшем приводит к развитию резистентности к инсулину [134]. Эти данные согласуются с результатами аналогичных исследований [135,136].

В результате проведенного генетического анализа в зависимости от массы тела новорожденных нами получены были следующие ассоциации - генотип А/А полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR и аллель А полиморфного локуса rs7799039 гена LEP являются фактором риска формирования к маловесных плодов, а генотип G/G полиморфного локуса rs7799039 гена LEP и аллель G полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR являются фактором риска формирования крупновесных плодов.

Многочисленные исследования показывают, что повышенный уровень лептина в сыворотке крови связан с диабетом, нарушениями липидного обмена и является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [137,138]. Синтез этого гормона имеет генетическую основу и регулируется генетическим полиморфизмом гена лептина. В связи с этим, гены LEP и LEPR становятся предметом неоднократных исследований [139,140].

Стоит обратить внимание, что в 93,4% и в 100% случаев генотип G/G полиморфного локуса rs1137101 гена LEPR и генотип G/G полиморфного локуса rs4253778 гена PPRA были ассоциированы с развитием гипергликемии в послеродовом периоде, что еще раз доказывает генетическую основу развития гестационного сахарного диабета.

Согласно литературным данным, исследование микроРНК в качестве биомаркера ГСД, а также прогнозирования макросомии плода является одним из актуальных [10,11,94,103]. Так, имеется ряд исследований роли микроРНК в плаценте при ГСД [122, 141]. А наиболее актуальным направлением является прогнозирование ГСД и макросомии плода на основании плазмы крови беременных [98-100].

В нашем исследовании были проанализированы профили 15 микроРНК и только у 3-х из них результаты уровня экспрессии в плазме крови беременных оказались наиболее связаны с макросомией плода (miR-30a-3p, miR-502-5p и miR-143-3p). Также, как описано в литературе [99], уровень экспрессии miR-30a-3p был статистически значим на сроке беременности 28 недель ( $p=0.043$ ). В свою очередь, уровень экспрессии miR-502-5p у женщин с ГСД оставался неизменным до 36 недели гестации, Уровень экспрессии miR-143-3p в группе ГСД оставался практически неизменным на всех исследуемых сроках гестации, в отличии от контрольной группы.

Стоит отметить, что при построении корреляционной матрицы были обнаружены значимые корреляции данных микроРНК с уровнем глюкозы крови при проведении ОГТТ, равно как с окружностью головы и живота. А уровень экспрессии miR-502-5p значимо коррелировал с окружностью живота плода.

При последующем анализе микроРНК уровень экспрессии miR-30a-3p был значимо связан с весом новорожденного ( $p<0,05$ ). Стоит отметить, что уровень экспрессии miR-502-5p показал статистическую взаимосвязь с наибольшими показателями масса плода ( $p<0,036$ ). Однако, уровень экспрессии miR-143-3p не дал статистически значимых различий, но это не исключает его потенциальную взаимосвязь равно как с риском развития ГСД, так и формированием макросомии плода.

Исходя из этого, проведенные нами исследования подтверждают значимый вклад генетических и молекулярных особенностей, в сочетании с клинико-анамнестическими факторами риска, в развитие гестационного сахарного диабета. Полученные результаты могут быть использованы как в научных целях, так и в клинической практике для решения проблемы прогнозирования, диагностики и выбора наилучшей, как для женщины, так и для плода, тактики лечения ГСД, для улучшения перинатальных исходов и последующего качества жизни женщины.

## ВЫВОДЫ

1. Гестационный сахарный диабет – большой акушерский синдром, с вовлечением молекулярно-генетических факторов. Возраст старше 35 лет, повышенный ИМТ, паритет, бесплодие, миома матки, патологическая прибавка массы тела, отягощенный семейный анамнез по диабету, сердечно-сосудистым заболеваниям, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез являются факторами, повышающими риск возникновения ГСД.
2. У пациенток с ГСД беременность достоверно чаще осложняется угрозой прерывания с ранних сроков с назначением гормональной терапии и развитием гипертензивных расстройств с преобладанием ГАГ. ГСД является фактором риска развития поздних преждевременных родов в 5,9% случаев.
3. Повышенная прибавка ПМП при ГСД начинается с 18-й недель, а значительный прирост массы плода начинается с 22-й недель беременности. Инсулинотерапия приводит к снижению ПМП по данным УЗ-фетометрии и может явиться фактором, сдерживающим прирост массы плода.
4. Молекулярно-генетическими детерминантами формирования крупного плода являются генотип G/G полиморфного локуса rs7799039 гена LEP и аллель G полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR. В то время как генотип A/A полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR и аллель A полиморфного локуса rs7799039 гена LEP ассоциированы с формированием маловесного плода. Прогностическим индикатором формирования макросомии плода и инструментом мониторинга эффективности терапии является динамика miR-30a-3p в процессе беременности.
5. Гипергликемия во всех трех точках при проведении ПГТТ повышает частоту назначения инсулинотерапии. У беременных с ГСД и

эффективной диетотерапией - лишь в третьей точке (спустя два часа ПГГТ).

6. Носительство аллелей T локуса rs1800849 гена UCP3 и локуса rs3798220 гена LPA, ассоциированных с нестабильной гипергликемией, ассоциировано с назначением инсулинотерапии в большинстве случаев. Инсулинотерапия приводит к снижению ПМП по данным УЗ-фетометрии и может явиться фактором, сдерживающим прирост массы плода
7. Носительство аллеля C локуса rs4253778 гена PPARA играет протективную роль в развитии инсулинорезистентности. Нарушенная толерантность к глюкозе после родов была диагностирована в 12,7% случаев спустя 6-12 недель после родоразрешения.



## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе клинико-анамнестических факторов риска развития ГСД, актуально выделить группу пациенток для тщательного мониторинга гликемии с целью снижения частоты осложнений гестации (макросомии/фетопатии плода).
2. Пациентки, перенесшие гестационный сахарный диабет, нуждаются в более тщательном наблюдении акушера-гинеколога и эндокринолога, проведении ПГТТ через 6-12 недель после родов, в связи с высоким риском возникновения инсулинорезистентности и гипергликемии в будущем.
3. Для своевременного прогнозирования гестационного сахарного диабета в комплексе обследования беременных целесообразно включать молекулярно-генетическое исследование:
  - (1) полиморфных локусов rs1137100 гена LEPR и rs4254778 гена PPARA для определения индивидуальной предрасположенности к гипергликемии;
  - (2) полиморфных локусов rs1800849 гена UCP3 и rs3798220 гена LPA при выявлении которых у пациенток с ГСД необходим тщательный контроль глюкозы крови, в связи с риском последующего назначения инсулинотерапии;
  - (3) аллеля G полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR и генотипа G/G полиморфного локуса rs7799030 гена LEP для определения предрасположенности к формированию крупных размеров плода;
  - (4) аллеля A полиморфного локуса rs7799030 гена LEP и генотипа A/A полиморфного локуса rs1137100 гена LEPR для определения предрасположенности к формированию маловесных плодов;
4. Для пациенток с ГСД целесообразно определение miR-30a-3p в плазме крови для предикции развития макросомии плода и своевременной коррекции терапии при беременности.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

- АИТ** – аутоимунный тиреоидит  
**ВОЗ** – всемирная организация здравоохранения  
**ВРТ** – вспомогательные репродуктивные технологии  
**ГАГ** – гестационная артериальная гипертензия  
**ГСД** – гестационный сахарный диабет  
**ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота  
**ДЦП** – детский церебральный паралич  
**ИМТ** – индекс массы тела  
**ИЦН** – истмико-цервикальная недостаточность  
**МикроРНК** – малые некодирующие рибонуклеиновые кислоты  
**ОАГА** – отягощенный акушерско-гинекологический анамнез  
**ПГТТ** – пероральный глюкозотолерантный тест  
**ОРЗ** – острые респираторные заболевания  
**ПСП** – показатель состояния плода  
**ПЦР** – полимеразная цепная реакция  
**РДС** – респираторный дистресс синдром  
**СД** – сахарный диабет  
**СИР-1** – субстрат инсулинового рецептора 1  
**СПКЯ** – синдром поликистозных яичников  
**УЗИ** – ультразвуковое исследование  
**ФИГО** – международная ассоциация акушеров и гинекологов  
**ФПК** – фетоплацентарный кровоток  
**ЭХО-КГ** – эхокардиография  
**ЭДТА/EDTA** – этилендиаминтетрауксусная кислота  
**EGFR** – рецептор эпидермального фактора роста  
**GLUT-4** – глюкозный транспортер тип 4 (инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы)  
**GWAS** – полногеномный поиск ассоциаций  
**IADPSG** – International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (Международная групповая ассоциация по изучению диабета и беременности)  
**IL-18** – интерлейкин-18  
**OR** – отношение шансов  
**VNTR метод** - Variable Number Tandem Repeat (метод ДНК-фингерпринта)  
**Wnt (Wingless, Int)** – сигнальный путь, регулирующий эмбриогенез, дифференцировку клеток (в том числе остеобластов и адипоцитов)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. M. Hod et al. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2015. №3(131); P. 173–211.
2. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: The epidemic of the century // World J Diabetes. 2015. №6(6). P. 850-67.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2016.
4. Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Титова Т.В., Головченко М.А., Котов Ю.Б. Распространённость гестационного сахарного диабета в Московской области: результаты скрининга // Российский вестник акушера гинеколога. 2012. №4. С. 81-4.
5. Mackeen AD, Lott M. Gestational diabetes. In: Bergella W., editor. Principles based on evidence based on motherhood and fetus // Third. chapter 5.CRC Press; 2017.
6. Бурумкулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: Эндокринологические, акушерские и перинатальные аспекты // Международный эндокринологический журнал. 2011. №3. С.78-90.
7. Ornoy A , Reece E.A , Pavlinkova G. , Kappen C. , Miller R. K . Effect of maternal diabetes on the embryo, fetus, and children: congenital anomalies, genetic and epigenetic changes and developmental outcomes // Birth Defects Res C Embryo Today. 2015. №105(1). P.53-72.
8. Qinyu Ge, Yanan Zhu Hailing Li, Fei Tian, Xueying Xie, Yunfei Bai. Differential expression of circulating miRNAs in maternal plasma in pregnancies with fetal macrosomia. 2014. №10. P.81-91.
9. Ji-Tai Zhang, Qian-Ying Cai, Si-Si Ji, Heng-Xin Zhang Yu-Huan Wang Hong-Tao Yan, Xin-Jun Yang. Decresed mir-143 and increased mir-21 placenta expression levels are associated with macrosomia // Molecular Medicine Reports. 2016. №2. P.3273-3280.

10. Jing Li, Liping Chen, Qiuqin Tang, Wei Wu, Hao Gu, Lou Liu, Jie Wu, Hua Jiang, Hongjuan Ding, Yankai Xia, Daozhen Chen, Yali Hu, Xinru Wang. The role, mechanism and potentially novel biomarker of microRNA-17-92 cluster in macrosomia // *Nature*. 2015. 17212.
11. Li J.A., Song L.D., Zhou L.E., Wu J.A., Sheng C.A., Chen H.A., Liu Y.B., Gao S.A., Huang W.A. A MicroRNA signature in gestational diabetes mellitus associated with risk macrosomia // *Cell Physiol Biochem* 2015. №37 P.243-252.
12. Hua Jiang, Yang Wen, Lingmin Hu et al. Serum micRNAs as diagnostic biomarkers for macrosomia // *Reproductive Sciences*. 2015. №22(6). P.664-71.
13. Zhao C, Dong J, Jiang T, et al. Early second-trimester serum miRNA profiling predicts gestational diabetes mellitus // *PLoS One*. 2011. №6. P.23925.
14. ВОЗ. Диагностические критерии и классификация гипергликемии, впервые выявленной при беременности // Женева (Ш): Всемирная организация здравоохранения; 2013.
15. Kharroubi A.T., Darwish H.M. Diabetes mellitus: The epidemic of the century // *World J Diabetes*. 2015. №6(6). P.850-867.
16. Hadden D.R., Hillebrand B. The first recorded case of diabetic pregnancy (Bennewitz HG, 1824, University of Berlin) // *Diabetologia*. 1989. №32(8). 625.
17. Freinkel N. The Banting lecture 1980. Of pregnancy and progeny // *Diabetes*. 1980. №12, P. 1023-1035.
18. O'Sullivan J.B., Mahan C.M. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964. №2857 P.278.
19. Sacks D.A., Metzger B.E. Classification of diabetes in pregnancy // *Obstetrics & Gynecology*. 2013. №121(2)7 P.345-8.
20. Медведь В.И., Бычкова Е.А. Определение, классификация и диагностические критерии гестационного диабета: эволюция и современное состояние. *Лики Украины*. 2008. №6. С.36-40.

21. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет // Эндокринология. 2013. №7. С. 22 -28.
22. Carpenter M.W., Coustan D.R. Criteria for screening tests for gestational diabetes // Am J Obstet Gynecol. 1982. №144. P.768-773.
23. Бондарь И.А., Малышева А.С., Зенкова Е.В. Основные факторы риска гестационно-го сахарного диабета // Медицина и образование в Сибири. 2013. № 4. С. 61.
24. Бардымова Т.П., Березина М.В., Михалева О.Г., Мистяков М.В. Ожирение и гестационный сахарный диабет // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2015. № 6. С. 9-15.
25. Reese EA. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus // Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2010. №23(3). P.199-203.
26. Медведь А.А., Шапожникова Е.И. Особенности течения беременности, родов и состояния новорожденных у пациенток с гестационным сахарным диабетом // Вестник РУДН. 2009. №7. С.348-351.
27. Бондарь И.А., Малышева А.С. Осложнения и исходы беременности при гестационном сахарном диабете // Бюллетень сибирской медицины. 2014. №13(2). С. 5-9
28. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра // Терапевтический архив. 2014. №10. С.109-15.
29. Ордынский ВФ, Макаров ОВ. Сахарный диабет и беременность // Перинатальная ультразвуковая диагностика. 2010. С. 212.
30. Esakoff T.F, Cheng Y.W, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 g or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus // Am J Obstet Gynecol. 2009. №200(6). P.672.
31. КсК, Shakya S., Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review // Annals of Nutrition and Metabolism. 2015. №66. P.14-20.
32. Pirkola, J., Pouta, A., Bloigu, A., Hartikainen, A. L., Laitinen, J., Järvelin, M. R., & Vääräsmäki, M. Risks of overweight and abdominal obesity at age 16

- years associated with prenatal exposures to maternal prepregnancy overweight and gestational diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2010. №33(5). P.1115–1121.
33. West, N. A., Crume, T. L., Maligie, M. A., & Dabelea, D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero // *Diabetologia*. 2011. №54(3). P.504–507.
  34. Crume, T. L., Ogden, L., West, N. A., Vehik, K. S., Scherzinger, A., Daniels, S., Dabelea, D. Association of exposure to diabetes in utero with adiposity and fat distribution in a multiethnic population of youth: The Exploring Perinatal Outcomes among Children Study // *Diabetologia*. 2011. №54(1). P.87–92.
  35. Yuen, L., Wong, V. W., & Simmons, D. Ethnic disparities in gestational diabetes // *Current Diabetes Reports*. 2018. №18(9). P. 68.
  36. Alves L, Dutra S, Godoy Garcia Costa P, Ribeiro Velasco LF. Allele-Specific PCR Assay to Genotype SNP rs7903146 in TCF7L2 Gene for Rapid Screening of Diabetes Susceptibility // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2008. №52(8). P.1362-1366.
  37. Tong Y, Lin Y, Zhang Y, Yang J, Liu H, Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis // *BMC Med Genet*. 2009. №10(15). P.1-25.
  38. Luo YY, Wang HY, Han XY, Ren Q, Wang F, Zhang XY, Sun XQ, Zhou XH, Ji LN. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population // *Diab Res Clin Pract*. 2009. №85(2). P. 139-146.
  39. Peng S, Zhu Y, Lu B, Xu F, Li X, Lai M. TCF7L2 gene polymorphisms and type 2 diabetes risk: a comprehensive and updated meta-analysis involving 121 174 subjects // *Mutagenesis*. 2012. №28(1). P.25-37.
  40. Kang S, Xie Z, Zhang D. Association of the rs7903146 polymorphism in transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // *Gynecol Endocrinol*. 2013. №29(10). P.873-877.

41. Freathy RM, Hayes MG, Urbanek M, Lowe LP, Lee H, Ackerman C, Frayling TM, Cox NJ, Dunger DB, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: common genetic variants in GCK and TCF7L2 are associated with fasting and postchallenge glucose levels in pregnancy and with the new consensus definition of gestational diabetes mellitus from the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. *Diabetes*. 2010. №59. P.2682–2689.
42. Pappa KI, Gazouli M, Economou K, Daskalakis G, Anastasiou E, Anagnou NP, Antsaklis A. Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Greek population // *Gynecol Endocrinol*. 2011. №27. P. 267–272.
43. Papadopoulou A, Lynch KF, Shaat N, Hakansson R, Ivarsson SA, Berntorp K, Agardh CD, Lernmark A. Gestational diabetes mellitus is associated with TCF7L2 gene polymorphisms independent of HLA-DQB1\*0602 genotypes and islet cell autoantibodies // *Diabet Med*. 2011. №28. P.1018–1027.
44. Vcelak J, Vejrazkova D, Vankova M, Lukasova P, Bradnova O, Halkova T, Bestak J, Andelova K, Kvasnickova H, Hoskovcova P, et al. T2D risk haplotypes of the TCF7L2 gene in the Czech population sample: the association with FFAs composition // *Physiol Res*. 2012. №61. P. 229–240.
45. Wu L., Cui L., Tam W.H. et al. Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a metaanalysis and subgroup analysis // *Sci Rep*. 2016. №6. P. 305-339.
46. Povel CM, Boer JM, Reiling E, Feskens EJ. Genetic variants and the metabolic syndrome: a systematic review // *Obes Rev*. 2011. №12(11). P.952-967.
47. Гвоздев А.А. Королькова А.А. Факторы риска и прогнозирования гестационного сахарного диабета. *Вестник РГМУ*. 2014.№2. С.8.
48. 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.

49. Lauenborg J, Grarup N, Damm P, Borch-Johnsen K, Jorgensen T, Pedersen O, Hansen T. Common type 2 diabetes risk gene variants associate with gestational diabetes // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. №94. P.145–150.
50. Cho YM, Kim TH, Lim S, Choi SH, Shin HD, Lee HK, Park KS, Jang HC. Type 2 diabetes-associated genetic variants discovered in the recent genome-wide association studies are related to gestational diabetes mellitus in the Korean population // *Diabetologia.* 2009. №52. P.253–261.
51. Chiefari, E., Arcidiacono, B., Foti, D., & Brunetti, A. Gestational diabetes mellitus: An updated overview // *Journal of Endocrinological Investigation*, 2017. №40(9). P. 899–909.
52. Radha, V., Kanthimathi, S., Anjana, R. M., & Mohan, V. Genetics of gestational diabetes mellitus // *JPMA: The Journal of Pakistan Medical Association*, 2016. №66(9 Suppl 1). P.11–14.
53. Wang Y, Nie M, Li W, Ping F, Hu Y, Ma L, Gao J, Liu J. Association of six single nucleotide polymorphisms with gestational diabetes mellitus in a Chinese population // *PLoS One.* 2011. №6. P.26953.
54. Kwak SH, Kim SH, Cho YM, Go MJ, Cho YS, Choi SH, Moon MK, Jung HS, Shin HD, Kang HM, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women // *Diabetes.* 2012. №61. P. 531–541.
55. Kwak S.H., Jang H.C., Park K.S. Finding genetic risk factors of gestational diabetes // *Genomics Inform.* 2012. №10(4). P.239–243.
56. Sun H, Wang X, Chen J, Gusdon AM, Song K, Li L, Qu S. Melatonin Treatment Improves Insulin Resistance and Pigmentation in Obese Patients with Acanthosis Nigricans // *Int J Endocrinol.* 2018. 2304746.
57. Ling Wu, Long Cui, Wing Hung Tam, Ronald C.W. Ma, and Chi Chiu Wang Genetic variants associated with gestational diabetes mellitus: a meta-analysis and subgroup analysis // *Sci Rep.* 2016. №6. P. 30539.
58. Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, Saxena R, Soranzo N, et al. Variants in MTNR1B influence fasting glucose levels // *Nat Genet.* 2009. №41(1). P.77-81.



59. Ding M., Chavarro J., Olsen S., Lin Y., Ley S.H., Bao W., Rawal S., Grunnet L.G., Thuesen A.C.B., Mills J.L., et al. Genetic variants of gestational diabetes mellitus: A study of 112 SNPs among 8722 women in two independent populations // *Diabetologia*. 2018. №61. P.1758–1768.
60. Popova P.V., Klyushina A.A., Vasilyeva L.B., Tkachuk A.S., Bolotko Y.A., Gerasimov A.S., Pustozarov E.A., Kravchuk E.N., Predeus A., Kostareva A.A., et al. Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk // *Oncotarget*. 2017. №8. P.112024–112035.
61. Kim J.Y., Cheong H.S., Park B.-J., Baik S.H., Park S., Lee S.W., Kim M.H., Chung J.H., Choi J.S., Kim M.Y., et al. Melatonin receptor 1 B polymorphisms associated with the risk of gestational diabetes mellitus // *BMC Med. Genet*. 2011. №12. P.82.
62. Huopio H., Cederberg H. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes // *Eur J Endocrinol*. 2013. №169(3). P.291-297.
63. Gual P., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.-F. Positive and negative regulation of insulin signaling through IRS-1 phosphorylation // *Biochimie*. 2005. №87. P.99–109.
64. Litou H., Anastasiou E., Thalassinou L. et al. Increased prevalence of VNTR III of the insulin gene in women with gestational diabetes mellitus (GDM) // *Diabetes Res Clin Pract*. 2007. №76. P. 223–228
65. Shaat N, Ekelund M, Lernmark A, Ivarsson S, Almgren P, Berntorp K, Groop L. Association of the E23K polymorphism in the KCNJ11 gene with gestational diabetes mellitus // *Diabetologia*. 2005. №48. P. 2544–2551.
66. Fallucca F, Dalfrà MG, Sciullo E, Masin M, Buongiorno AM, Napoli A, Fedele D, Lapolla A. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy // *Metabolism*. 2006. №55. P. 1451–1456.
67. Tok EC, Ertunc D, Bilgin O, Erdal EM, Kaplanoglu M, Dilek S. Association of insulin receptor substrate-1 G972R variant with baseline characteristics of

- the patients with gestational diabetes mellitus // *Am J Obstet Gynecol.* 2006. №194. P.868–872.
68. Pappa KI, Gazouli M, Economou K, Daskalakis G, Anastasiou E, Anagnou NP, Antsaklis A. Gestational diabetes mellitus shares polymorphisms of genes associated with insulin resistance and type 2 diabetes in the Greek population // *Gynecol Endocrinol.* 2011. №27. P.267–272.
69. 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. P.376–390.
70. Bouchard L, Hivert MF, Guay SP, St-Pierre J, Perron P, Brisson D. Placental adiponectin gene DNA methylation levels are associated with mothers' blood glucose concentration // *Diabetes.* 2012. №61(5). P.1272-80.
71. Bao W, Baecker A, Song Y, Kiely M, Liu S, Zhang C. Adipokine levels during the first or early second trimester of pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review // *Metabolism.* 2015. №64(6). P.756-64.
72. Pawlik A., Teler J., Maciejewska A., Sawczuk M., Safranow K., Dziedziejko V. Adiponectin and leptin gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus // *J. Assist. Reprod. Genet.* 2017. №34. P.511–516.
73. Бельчева О., Бояджиева М., Ангелова О., Митев В., Канева Р., Атанасова И. Однонуклеотидный полиморфизм rs266729 в гене адипонектина показывает связь с гестационным диабетом // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. №289. P.743–748.
74. Han Y., Zheng Y.-L., Fan Y.-P., Liu M.-H., Lu X.-Y., Tao Q. Association of adiponectin gene polymorphism 45TG with gestational diabetes mellitus diagnosed on the new IADPSG criteria, plasma adiponectin levels and adverse pregnancy outcomes // *Clin. Exp. Med.* 2014. №15. P. 47–53.
75. Low C.F., Mohd Tohit E.R., Chong P.P., Idris F. Adiponectin SNP45TG is associated with gestational diabetes mellitus // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2011. №283. P.1255–1260.

76. Takhshid M.A., Haem Z., Aboualizadeh F. The association of circulating adiponectin and + 45 T/G polymorphism of adiponectin gene with gestational diabetes mellitus in Iranian population // *J. Diabetes Metab. Disord.* 2015. №14. P.30.
77. Feng Y., Jiang C.D., Chang A.M., Shi Y., Gao J., Zhu L., Zhang Z. Interactions among insulin resistanse, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus// *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018. №8. P.1-9.
78. Beaumont R.N., Warrington N.M., cavadino A. et al. Genome-wide association study of offspring birth weight in 86577 women identifies five novel loci and highlights maternal genetic effects that are independent o feal genetics // *Hum Mol Genet.* 2018. №27(4). P.742-756.
79. Cheng Y, Ma Y, Peng T, Wang J, Lin R, Cheng HD. Genotype discrepancy between maternal and fetal Pro12Ala polymorphism of PPARG2 gene and its association with gestational diabetes mellitus // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2010. №45. P. 170–173.
80. Heude B, Pelloux V, Forhan A, Bedel JF, Lacorte JM, Clement K, Charles MA. Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPARgamma and their haplotypes with susceptibility to gestational diabetes // *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. №96. P.1656–1660.
81. Zouali, H., Vaxillaire, M., Lesage, S., Sun, F., Velho, G., Vionnet, N., & Chiu, K. Linkage analysis and molecular scanning of glucokinase gene in NIDDM families // *Diabetes.* 1993. №42(9). P. 1238–1245.
82. Stoffel, M., Bell, K. L., Blackburn, C. L., Powell, K. L., Seo, T. S., Takeda, J., & Vionnet, N. Identification of glucokinase mutations in subjects with gestational diabetes mellitus. *Diabetes.* 1993. №42(6). P.937–940.
83. Guo, F., Long, W., Zhou, W., Zhang, B., Liu, J., & Yu, B. FTO, GCKR, CDKAL1 and CDKN2A/B gene polymorphisms and the risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2018. №298(4). P.705–715.

84. Lin, Z., Wang, Y., Zhang, B., & Jin, Z. (Association of type 2 diabetes susceptible genes GCKR, SLC30A8, and FTO polymorphisms with gestational diabetes mellitus risk: A meta-analysis // *Endocrine*. 2018. №62(1). P. 34–35.
85. Tarnowski M., Wieczorek A., Dziedziejko V., Safronow K., Pawlik A. GCK, GSK3, FADS1, DGKB/TMEM195 and CDKAL1 Gene Polymorphisms in Women with Gestational Diabetes // *Can J Diabetes*. 2017. №41(4). P.372-379.
86. Tarnowski M., Tkacz M., Dziedziejko V., Safronow K., Pawlik A. COX2 and NOS3 gene polymorphisms in women with Gestational Diabetes // *J Gene Med*. 2017. №19(8).
87. Sun X.F., Xiao X.H., Zhang Z.X., Liu Y. et al. Positive association between type2 diabetes risk alleles near CDKAL1 and reduced birthweight in Chinese Han Individuals // *Chin Med J (Eng)*. 2015. №128(14). P.1873-1878.
88. Iljas J.D., Guanzon D., Elfeky O., Rice G.E., Salomon C. Review: Biocompartmentalization of microRNAs in exosomes during gestational diabetes mellitus // *Placenta*. 2017. №54. P.76-82.
89. Du T. microPrimer: The biogenesis and function of microRNA // *Development*. 2005. №132. P.4645–4652.
90. Sliwinska A., Kasinska M.A., Drzewoski J. MicroRNAs and metabolic Disorders—Where are we heading? // *Arch. Med. Sci*. 2017. №13. P.885–896.
91. Roggli E, et al. Changes in microRNA expression contribute to pancreatic beta-cell dysfunction in prediabetic NOD mice // *Diabetes*. 2012. №61. P.1742–1751.
92. Hammond S.M. An overview of microRNAs // *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2015. №87. P.3–14.
93. M. R. Friedlander et al. Evidence for the biogenesis of more than 1,000 novel human microRNAs / *Genome Biology*. 2014. - №15(4). P.57.
94. Li J, Song L, Zhou L, Wu J, Sheng C, Chen H, Liu Y, Gao S, Huang W., A MicroRNA Signature in Gestational Diabetes Mellitus Associated with Risk of Macrosomia // *Cell Physiol Biochem*. 2015. №37(1). P. 243-52.

95. Zhao C., Dong J., Jiang T., Shi Z., Yu B., Zhu Y., Chen D., Xu J., Huo R., Dai J., et al. Early Second-Trimester Serum MiRNA Profiling Predicts Gestational Diabetes Mellitus // PLoS ONE. 2011. №6. P.23925.
96. Cao, J.L.; Zhang, L.; Li, J.; Tian, S.; Lv, X.D.; Wang, X.Q.; Su, X.; Li, Y.; Hu, Y.; Ma, X.; et al. Up-regulation of miR-98 and unraveling regulatory mechanisms in gestational diabetes mellitus // Sci. Rep. 2016. №6. P.32268.
97. Rahimi, G.; Jafari, N.; Khodabakhsh, M.; Shirzad, Z.; Dogaheh, H.P. Upregulation of microRNA processing enzymes Drosha and Dicer in gestational diabetes mellitus // Gynecol. Endocrinol. 2015. №31. P.156–159.
98. Wander, P.L.; Boyko, E.J.; Hevner, K.; Parikh, V.J.; Tadesse, M.G.; Sorensen, T.K.; Williams, M.A.; Enquobahrie, D.A. Circulating early- and mid-pregnancy microRNAs and risk of gestational diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2017. №132. P.1–9.
99. Sebastiani, G.; Guarino, E.; Grieco, G.E.; Formichi, C.; Delli Poggi, C.; Ceccarelli, E.; Dotta, F. Circulating microRNA (miRNA) Expression Profiling in Plasma of Patients with Gestational Diabetes Mellitus Reveals Upregulation of miRNA miR-330-3p // Front. Endocrinol. 2017. №8. P. 345.
100. Zhu Y , Tian F , Li H , Zhou Y , Lu J , Ge Q .,Profiling maternal plasma microRNA expression in early pregnancy to predict gestational diabetes mellitus // Int J Gynaecol Obstet. 2015. №130(1). P.49-53.
101. Cao YL , Jia YJ , Xing BH , Shi DD , Dong XJ ., Plasma microRNA-16-5p, -17-5p and -20a-5p: Novel diagnostic biomarkers for gestational diabetes mellitus // J Obstet Gynaecol Res. 2017. №43(6). P.974-981.
102. Silveira, P.P.; Portella, A.K.; Goldani, M.Z.; Barbieri, M.A. Developmental origins of health and disease (DOHaD). J. Pediatr. 2007. №83. P.494–504.
103. Jiang, H.; Wen, Y.; Hu, L.; Miao, T.; Zhang, M.; Dong, J. Serum MicroRNAs as Diagnostic Biomarkers for Macrosomia. Reprod. Sci. 2015. №22. P.664–671.
104. Maccani, M.A.; Marsit, C.J. Exposure and fetal growth-associated miRNA alterations in the human placenta. Clin. Epigenet. 2011, 2, 401–404.

105. Jiang, H.; Wu, W.; Zhang, M.; Li, J.; Peng, Y.; Miao, T.T.; Zhu, H.; Xu, G. Aberrant upregulation of miR-21 in placental tissues of macrosomia // *J. Perinatol.* 2014. №34, P. 658–663.
106. Tagoma A, Alnek K, Kirss A, Uibo R, Haller-Kikkatalo K., MicroRNA profiling of second trimester maternal plasma shows upregulation of miR-195-5p in patients with gestational diabetes // *Gene.* 2018. №672. P. 137-142.
107. Shi, Z.; Zhao, C.; Long, W.; Ding, H.; Shen, R. Microarray Expression Profile Analysis of Long Non-Coding RNAs in Umbilical Cord Plasma Reveals their Potential Role in Gestational Diabetes-Induced Macrosomia // *Cell. Physiol. Biochem.* 2015. №36. P. 542–554.
108. Jordan, S.D.; Kruger, M.; Willmes, D.M.; Redemann, N.; Wunderlich, F.T.; Bronneke, H.S.; Merkwirth, C.; Kashkar, H.; Olkkonen, V.M.; Bottger, T.; et al. Obesity-induced overexpression of miRNA-143 inhibits insulin-stimulated AKT activation and impairs glucose metabolism. *Nat. Cell Biol.* 2011. №13. P.434–446.
109. Prats-Puig, A.; Ortega, F.J.; Mercader, J.M.; Moreno-Navarrete, J.M.; Moreno, M.; Bonet, N.; Ricart, W.; Lopez-Bermejo, A.; Fernandez-Real, J.M. Changes in circulating microRNAs are associated with childhood obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. №98. P.1655–1660.
110. Ge, Q.; Zhu, Y.; Li, H.; Tian, F.; Xie, X.; Bai, Y. Differential expression of circulating miRNAs in maternal plasma in pregnancies with fetal macrosomia // *Int. J. Mol. Med.* 2015. №35. P. 81–91.
111. Mouillet, J.F.; Chu, T.; Hubel, C.A.; Nelson, D.M.; Parks, W.T.; Sadovsky, Y. The levels of hypoxia-regulated microRNAs in plasma of pregnant women with fetal growth restriction // *Placenta* 2010. №31. P.781–784.
112. Su, L.; Zhao, S.; Zhu, M.; Yu, M. Differential expression of microRNAs in porcine placentas on days 30 and 90 of gestation // *Reprod. Fertil. Dev.* 2010. №22. P.1175–1182.
113. Zhao, Y.; Dong, D.; Reece, E.A.; Wang, A.R.; Yang, P. Oxidative stress-induced miR-27a targets the redox gene nuclear factor erythroid 2-related

- factor 2 in dibaetic embryopaty // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2018. №218(136). P. 1–10.
114. Zampetaki, A.; Kiechl, S.; Drozdov, I.; Willeit, P.; Mayr, U.; Prokopi, M.; Mayr, A.; Weger, S.; Oberhollenzer, F.; Bonora, E.; et al. Plasma microRNA profiling reveals loss of endothelial miR-126 and other microRNAs in type 2 diabetes // *Circ. Res.* 2010. №107. P. 810–817.
115. Kim, Y.J.; Hwang, S.H.; Cho, H.H.; Shin, K.K.; Bae, Y.C.; Jung, J.S. MicroRNA 21 regulates the proliferation of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells and high-fat diet-induced obesity alters microRNA 21 expression in white adipose tissues // *J. Cell. Physiol.* 2012. №227. P. 183–193.
116. Keller, P.; Gburcik, V.; Petrovic, N.; Gallagher, I.J.; Nedergaard, J.; Cannon, B.; Timmons, J.A. Gene-chip studies of adipogenesis-regulated microRNAs in mouse primary adipocytes and human obesity // *BMC Endocr. Disord.* 2011. №11. P.7.
117. Hu, L.; Han, J.; Zheng, F.; Ma, H.; Chen, J.; Jiang, Y.; Jiang, H. Early second-trimester serum microRNAs as potential biomarker for nondiabetic macrosomia // *Biomed. Res. Int.* 2014. P. 394125.
118. Pescador, N.; Perez-Barba, M.; Ibarra, J.M.; Corbaton, A.; Martinez-Larrad, M.T.; Serrano-Rios, M. Serum circulating microRNA profiling for identification of potential type 2 diabetes and obesity biomarkers // *PLoS ONE.* 2013. №8. P.77251.
119. American Diabetes Association Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018 // *Diabetes Care.* 2018. №41. P.13–27.
120. Jasmine F Plows, Joanna L Stanley, Philip N Baker, Clare M Reynolds, Mark H Vickers. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus // *Int J Mol Sci* 2018. №19(11). P.3342.
121. Ben-Haroush A, Yogev Y, Hod M. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with Type 2 diabetesM// *Diabet Med.* 2004. №21(2). P.103-13.

122. Saccone G, Caissutti C, Khalifeh A, Meltzer S, Scifres C, Simhan HN, et al. One step versus two step approach for gestational diabetes screening: systematic review and meta-analysis of the randomized trials // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019. №32. P.1547–1555.
123. Zhu Y, Zhang C. Prevalence of Gestational Diabetes and Risk of Progression to Type 2 Diabetes: a Global Perspective // *Curr Diab Rep.* 2016. №16. P.7-10.
124. Xiao Y, Chen R, Chen M, Luo A, Chen D, Liang Q, Cai Y, Chen L, Zhao X. Age at menarche and risks of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of prospective studies // *Oncotarget.* 2018. №9(24). P.17133–17140.
125. Sun X, Yang L, Pan J, Yang H, Wu Y, Chen Z, Chen X, Mu L. Age at menarche and the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // *Endocrine.* 2018. №61(2). P. 204–209.
126. Teede HJ, Hutchison S, Zoungas S, Meyer C. Insulin resistance, the metabolic syndrome, diabetes, and cardiovascular disease risk in women with PCOS // *Endocrine.* 2006. №30(1). P.45–53.
127. Ollila MM, West S, Keinanen-Kiukaaniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, Ruukonen A, Jarvelin MR, Tapanainen JS, Franks S, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus-a prospective population-based cohort study // *Hum Reprod.* 2017. №32(4). P.968.
128. Marschalek J, Farr A, Kiss H, et al. Risk of vaginal infections at early gestation in patients with diabetic conditions during pregnancy: a retrospective cohort study // *PLoS One* 2016. №11. P. 155-182.
129. HAPO Study Cooperative Research Group. The hyperglycemia and adverse pregnancy outcome (HAPO) study // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2002. №78(1). P. 69–77.
130. He X.-J., Qin F.-Y., Hu C.-L., Zhu M., Tian C.-Q., Li L. Is gestational diabetes mellitus an independent risk factor for macrosomia: a meta-analysis? // *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 2015. №291(4). P.729–735.



131. Y. Ito, M. Shibuya, S. Hosokawa, Y. Motoki, R. Nagata, H. Konishi, T. Miyazaki, T. Matsunaga, Y. Nomura, T. Mihara, S. Ito, K. Sugiura, Y. Terauchi Indicators of the need for insulin treatment and the effect of treatment for gestational diabetes on pregnancy outcomes in Japan *Endocr. J.*, 2016. №63. P. 231-237.
132. King JR, Korst LM, Miller DA, Ouzounian JG Increased composite maternal and neonatal morbidity associated with ultrasonographically suspected fetal macrosomia // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012. №25(10). P.1953-1959.
133. Jang HC. Gestational diabetes in Korea: incidence and risk factors of diabetes in women with previous gestational diabetes // *Diabetes Metab J.* 2011. № 35. P. 1–7.
134. Fatima SS, Alam F, Chaudhry B, Khan TA. Elevated levels of chemerin, leptin, and interleukin-18 in gestational diabetes mellitus // *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017. №30(9). P.1023-1028.
135. Tarnowski M, Wiczorek A, Dziedziejko V, Safranow K, Ustianowski P, Celewicz Z, Pawlik A. IL16 and IL18 gene polymorphisms in women with gestational diabetes // *Ginekol Pol.* 2017. №88(5). P. 249-254.
136. Haghvirdizadeh P, Mohamed Z, Abdullah NA, et al KCNJ11: genetic polymorphisms and risk of diabetes mellitus // *J Diabetes Res* 2015. P. 908152.
137. Martin SS, Blaha MJ, Muse ED, Qasim AN, Reilly MP, Blumenthal RS, et al. Leptin and incident cardiovascular disease: the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Atherosclerosis.* 2015. №239. P.67–72.
138. Al-Azzam SI, Khabour OF, Alzoubi KH, Alzayadeen RN. The effect of leptin promoter and leptin receptor gene polymorphisms on lipid profile among the diabetic population: modulations by atorvastatin treatment and environmental factors // *J Endocrinol Invest.* 2014. №37. P.835–842.
139. Soheilykhah S, Mojibian M, Rahimi-Saghand S, Rashidi M, Hadinedoushan H. Maternal serum leptin concentration in gestational diabetes // *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011. №50. P.149–153.

140. Pérez-Pérez A, Guadix P, Maymó J, Dueñas JL, Varone C, Fernández-Sánchez M, et al. Insulin and leptin signaling in placenta from gestational diabetic subjects // *Horm Metab Res.* 2016. №48. P. 62–69.
141. Poirier C., Desgagné V., Guérin R., Bouchard L. MicroRNAs in Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus: Emerging Role in Maternal Metabolic Regulation // *Curr. Diabetes Rep.* 2017. №17. P.35.

### Алгоритм ведения пациенток с гестационным сахарным диабетом во время беременности

