

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-66-75

## Роль дислипидемии в генезе коморбидных состояний у детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом

Харитонов Л.А.<sup>1</sup>, Папышева О.В.<sup>1, 2</sup>, Котайш Г.А.<sup>2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (117997, Москва, ул. Островитянова дом 1)<sup>2</sup> ГБУЗ Городская клиническая больница № 29 им. Н.Э. Баумана (111020, г. Москва, Госпитальная площадь, д. 2)

## The role of dyslipidemia in pregnant women with diabetes mellitus in the genesis of comorbid conditions in children

L.A. Kharitonova<sup>1</sup>, O.V. Papysheva<sup>1, 2</sup>, G.A. Kotaish<sup>2</sup><sup>1</sup> Pirogov Medical University, Moscow, Russia<sup>2</sup> State Budget Institution of Health of the city of Moscow "City Clinical Hospital № 29 them. NE Bauman Moscow Health Department" (GBUZ "GKB number 29 to them. Bauman") 111020, Moscow, Russia

**Для цитирования:** Харитонов Л.А., Папышева О.В., Котайш Г.А. Роль дислипидемии в генезе коморбидных состояний у детей, родившихся от матерей с сахарным диабетом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;173(1): 66–75. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-66-75

**For citation:** Kharitonova L.A., Papysheva O.V., Kotaish G.A. The role of dyslipidemia in pregnant women with diabetes mellitus in the genesis of comorbid conditions in children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;173(1): 66–75. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-173-1-66-75

✉ Corresponding author:

**Харитонов****Любовь Алексеевна**

Lubov A. Kharitonova

luba2k@mail.ru

**Харитонов Любовь Алексеевна**, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО; ORCID: 0000-0003-2298-7427**Папышева Ольга Виуленовна**, к.м.н., главный врач; ассистент кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО; ORCID: 0000-0002-1143-669X**Котайш Галина Александровна**, к.м.н., врач-акушер-гинеколог; ORCID: 0000-0003-1090-097X

Lubov A. Kharitonova, Department of Pediatrics with infectious diseases FDPO, professor, head chair; Scopus Author ID: 7004072783, ORCID: 0000-0003-2298-7427, Web of Science (WoS): M-4632-2018

Olga V. Papysheva, Cand. of Med. Sci., chief physician; Scopus Author ID: 57189702365, ORCID: 0000-0002-1143-669X

Galina A. Kotaish, Cand. of Med. Sci., obstetrician-gynecologist, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1090-097X>

### Резюме

Гиперлипидемия является основной причиной атеросклероза и непосредственно способствует распространению сердечно-сосудистых заболеваний. Для беременности характерно повышение уровня общего холестерина и триглицеридов в сыворотке крови матери, вызванное ростом концентрации эстрогенов, прогестерона и лактогена. Накопление жировых отложений у беременной на поздних сроках гестации обеспечивает запас жирных кислот, необходимый для роста плода и синтеза стероидов плацентарной тканью. Физиологическое увеличение липидов играет важную роль для поддержания беременности. Однако у женщин, имеющих предрасположенность, гиперлипидемия может привести к возникновению различных осложнений: преэклампсии, ГСД и преждевременных родов.

Дислипидемия у беременных с ГСД способствует повреждению сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию. Потомство таких матерей имеет склонность к ожирению, а также повышенный риск развития прогрессирующего атеросклероза, неврологических, когнитивных и эмоциональных нарушений.

**Ключевые слова:** гестационный сахарный диабет, дислипидемия, ожирение

### Summary

Hyperlipidemia is a known cause of atherosclerosis and directly contributes to the current epidemic in cardio-vascular disease. Pregnancy is typified by an increase in serum levels of total cholesterol and triglycerides pushed by the rise in estrogen, progesterone and lactogen. Mobilization of stored fat depots in late pregnancy may provide a reservoir of fatty acids for fetal growth and placental tissue steroid synthesis. This physiologic increase in lipids performs an essential role during pregnancy. However, elevated levels of lipids in predisposed women can carry increased risk for maternal-fetal complications. Hyperlipidemia during pregnancy is associated with preeclampsia, preterm birth and gestational diabetes. Lipid profile abnormalities in maternal patients with GDM increase the risk of vascular injury, which may lead to endothelial dysfunction. Offspring of these mothers show a propensity to enhanced fatty streak formation and an increased risk of progressive atherosclerosis, neurological, cognitive and emotional disorders.

**Key words:** gestational diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity

Для поддержания здоровой беременности с момента зачатия в организме матери происходит множество серьезных физиологических изменений, необходимых для адаптации к беременности и правильного развития плода [1, 2]. Из-за ряда гормональных сдвигов (повышения уровня эстрогена, прогестерона, лактогена и пр.), которые важны для формирования плаценты и внутриутробного питания плода, возникает перестройка липидного спектра беременной [3]. В этом процессе А. Р. Santos и R. D. Couto [4] выделили два основных периода: сначала в жировой ткани матери происходит накопление жира для роста плода и синтеза стероидов плацентарной тканью; затем отмечается ускорение катаболизма и увеличение содержания жирных кислот в сыворотке, приводящее к гиперлипидемии, в частности, гипертриглицеридемии. Следовательно, повышение уровня общего холестерина и триглицеридов (ТГ) в плазме крови по мере прогрессирования беременности носит физиологический характер и обеспечивает развитие плода.

Однако, как утверждают клиницисты, в ряде наблюдений гипертриглицеридемия выходит за рамки физиологической адаптации, приводя к негативным последствиям, как для матери, так и для плода [5, 6]. Среди осложнений гипертриглицеридемии при беременности авторы выделяли: преэклампсию (ПЭ), гестационный сахарный диабет (ГСД), фетоплацентарную недостаточность (ФПН), преждевременные роды, атеросклероз аорты плода и атероз плаценты, — развивающиеся в 3–28,5% [3, 4, 7]. В. Ghodke et al. [7] оценили уровень липидов в сыворотке крови у 200 беременных. Была подтверждена связь между содержанием ТГ на ранних сроках гестации и риском развития ПЭ, ГСД, преждевременных родов.

Сегодня доказана роль дислипидемии, в частности, гипертриглицеридемии, в возникновении макросомии (МС). Х. Wang et al. [8] установили, что увеличение содержания ТГ на 1 ммоль/л повышало вероятность развития МС на 27%; при концентрации ТГ выше 3,92 ммоль/л (по сравнению с ТГ < 2,5 ммоль/л) риск увеличивался в 2,8 раза. В то же время, рост холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 1 ммоль/л способствовал, наоборот, снижению возможности формирования макросомии на 37%. Известно, что холестерин ЛПВП считается «хорошим», так как его молекулы могут выводить потенциально «вредный» холестерин путем захвата, переноса и утилизации в печени [9]. Ряд компонентов ХС ЛПВП взаимодействуют с эндотелием сосудов [10]. По данным Х. Wang et al. [8], беременные с содержанием ХС ЛПВП в плазме менее 1,62 ммоль/л имели в 1,9 раза выше риск рождения ребенка с макросомией, чем пациентки с уровнем ХС ЛПВП более 2,23 ммоль/л. Кроме того, МС чаще развивалась при наличии одновременно и гипертриглицеридемии, и низкой концентрации ХС ЛПВП в сыворотке крови матери. Исследователи [8] сделали вывод, что изменения уровней ТГ и ХС ЛПВП у беременных без СД в III триместре являются независимыми предикторами МС.

Дислипидемия во время беременности может возникнуть вследствие прегравидарного ожирения,

являющегося серьезной проблемой современной медицины [11–14]. Е. Pac-Kożuchowska et al. [15] установили наличие достоверной связи между ИМТ матери до зачатия и уровнем холестерина липопротеидов низкой плотности [ХС ЛПНП] ( $p=0,02$ ;  $r=-0,15$ ) в пуповинной крови, ТГ ( $p=0,03$ ;  $r=-0,14$ ) и ХС ЛПВП ( $p=0,04$ ;  $r=-0,13$ ). Также подтверждена положительная корреляция между концентрацией ТГ и гестационным возрастом младенцев при рождении ( $p<0,0001$ ;  $r=0,29$ ).

В то же время, дислипидемия не всегда является самостоятельной патологией или результатом ожирения, она может стать следствием развившегося ГСД — распространенного метаболического осложнения беременности, вызывающего чрезмерный рост плода и макросомию, а также различные заболевания у ребенка [16–24].

Сегодня доказана взаимосвязь между метаболизмом глюкозы и липидов [14, 25, 26]. Поэтому гипергликемия во время беременности обычно сопровождается дислипидемией, и вместе они создают неблагоприятный метаболический фон для внутриутробного развития плода, способствуя формированию макросомии [26, 27].

В подтверждении вышесказанного Е. Korkmazer et al. [28] в своем исследовании установили, что ТГ и атерогенные индексы, определяемые на 24–28 неделе, при ГСД были выше, чем у здоровых беременных. В. Liu et al. [27] обнаружили, что уровни глюкозы натощак и триглицеридов у беременных при первом посещении врача коррелировали с массой тела новорожденного, окружностью его головы и длиной плеча. Достоверной зависимости размеров новорожденного от других липидных параметров, а также концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c) и глюкозы после еды (через 1 и 2 часа) не выявлено. Авторы сделали вывод, что размеры плода зависели от содержания глюкозы и триглицеридов в плазме крови.

Р. R. Olmos et al. [29] уверены, что у младенцев, рожденных у матерей с ожирением и ГСД, даже при нормогликемии, повышается риск развития макросомии, обусловленный ростом уровня триглицеридов в материнской крови. Клиницисты обследовали 279 беременных с ГСД, которых в зависимости от величины прегравидарного индекса массы тела [ИМТ] разделили на три группы: в 1-ю — вошли 128 беременных с нормальным весом до зачатия (ИМТ=20–24,9); во 2-ю — включены 105 наблюдаемых с избыточным весом (ИМТ=25–29,9); 3-ю группу составили 46 пациенток с ожирением (ИМТ≥30). Макросомия диагностирована у 10,1%, 19,0% и 30,4% новорожденных, соответственно ( $p=0,015$ ). Вес при рождении ( $r$ ) составил  $3274,2\pm501,3$ ;  $3342,4\pm620,2$  и  $3366,3\pm644,7$  ( $p=0,027$ ); уровень HbA1c (%) был равен  $5,2\pm0,39$ ;  $5,3\pm0,50$  и  $5,4\pm0,47$ ; среднее отклонение уровня ТГ от нормы (z-scores) —  $1,20\pm1,13$ ;  $1,52\pm1,37$  и  $1,62\pm1,42$  ( $p=0,024$ ). Соотношения между z-scores концентрации триглицеридов и массы новорожденного равнялись: 0,12; 0,42 и 0,47, соответственно. Р. R. Olmos et al. [29] пришли к заключению, что у беременных с ГСД, избыточным весом и ожирением триглицериды причастны к формированию макросомии, несмотря на нормогликемию.

Другие клиницисты изучали уровни 7 липидных маркеров (общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, триглицеридов, неэтерифицированных жирных кислот [НЭЖК], аполипопротеинов А и В) натошак в плазме крови 805 беременных во втором триместре [30]. Также у всех была оценена чувствительность к инсулину и уровень его секреции. У 67 из 805 (8,3%) беременных развился ГСД. Отмечено, что пациентки с ГСД имели более высокий ИМТ, чем беременные с нормальной толерантностью к глюкозе (29,3 против 26,6 кг/м<sup>2</sup>). При ГСД было более высоким содержание ТГ (2,20 против 1,82,  $p=0,002$ ) и НЭЖК (0,34 против 0,24,  $p<0,0001$ ), а также менее низким уровень «хорошего» холестерина — ЛПВП (1,64 против 1,90,  $p=0,01$ ). В то же время, доказано, что на массу новорожденного оказывала влияние лишь концентрация НЭЖК ( $r=0,58$ ,  $p=0,01$ ). Воздействия других липидных маркеров на антропометрию новорожденных не зафиксировано [30]. L. Stirm et al. [31] уверены, что ГСД изменял уровень НЭЖК материнской плазмы и липидный профиль независимо от степени ИМТ.

Известно, что атерогенные ЛПНП состоят из субфракций частиц, различающихся по размеру, плотности, соотношению липидных компонентов, подверженности окислению и другим свойствам [32, 33]. В ряде работ показано, что мелкие плотные частицы долго циркулируют в кровотоке, легко окисляются и нерегулируемо захватываются макрофагами, играя значительную роль в атерогенезе [34]. Доказано, что у лиц с абдоминальным ожирением и сопутствующими ему метаболическими нарушениями после стандартной пищевой нагрузки происходит сдвиг спектра в сторону мелких частиц, сохраняющийся на протяжении 6 часов [34, 35].

Y. Chen et al. [36] оценили концентрацию липидов в сыворотке крови натошак и уровни частиц субфракций у 28 пациенток с ГСД и 56 беременных с нормальной толерантностью к глюкозе. Уровень ХС ЛПОНП был значительно выше при ГСД, чем при нормальной толерантности к глюкозе. Отношение мелких частиц к крупным всегда коррелировало с содержанием натошак глюкозы в плазме крови, но было значительно выше при ГСД. Концентрации ТГ и ХС ЛПВП в обеих группах оказались схожими. Следовательно, ГСД ассоциируется с более высокой атерогенностью сыворотки по сравнению с нормальной беременностью.

По современным представлениям нарушениям углеводного и жирового обменов, инсулинорезистентности (ИР), ожирению, СД и ГСД сопутствуют процессы неспецифического воспаления, окислительного стресса и эндотелиальной функции, лежащие в основе патогенеза этих состояний [6, 31, 37–40]. По мнению B. L. Rap и R. M. Ma [41], женщины, страдающие ожирением, имеют признаки хронического воспаления, проявляющиеся повышением уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-12 (ИЛ-12). Ожирение характеризуется инсулинорезистентностью, чему способствуют снижение уровня адипонектина и повышение содержания лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка-4 (RBP4).

Y. Dong et al. [26] изучили образцы жировой ткани сальника, полученные во время кесарева

сечения, у рожениц с нормальной ( $n=9$ ) и избыточной массой тела ( $n=8$ ), а также с ожирением ( $n=10$ ) и ГСД ( $n=10$ ). При ГСД был значительно увеличен синтез адипокинов, лептина и резистина, однако уровень адипонектина оказался сниженным. Также у беременных с ГСД в жировой клетчатке были выше инфильтрация макрофагами и экспрессия TNF- $\alpha$ , чем у наблюдаемых без диабета. Авторы сделали вывод, что повышенная экспрессия TNF- $\alpha$  и инфильтрация макрофагами жировой ткани при ГСД стимулируют липолиз и гиперлипидемию, способствуя развитию макросомии.

В последние годы в возникновении неспецифического воспаления и эндотелиальной дисфункции (ЭД) при ГСД важная роль уделяется иммунной системе матери [42, 43, 31]. Во время беременности материнские Т-клетки приобретают переходное состояние иммунной толерантности, ее основным компонентом являются клетки Treg, которые продуцируют иммуносупрессивный цитокин IL-35. Т-хелперы типа 17 (Th17) считаются мощным воспалительным факторами для активации адаптивного иммунного ответа, вырабатывающими цитокин интерлейкина (IL)-17. С-реактивный белок (СРБ) является системным воспалительным маркером, синтезируемым преимущественно в печени.

W. Cao et al. [42] изучили роль метаболизма липидов, ИМТ, С-реактивного белка и дисбаланса интерлейкинов IL-17/IL-35 в патогенезе ГСД и преэклампсии (ПЭ) у 33 и 63 беременных, соответственно. У пациенток с ГСД и ПЭ был выше ИМТ, а также обнаружены значительно более высокие уровни общего холестерина, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, IL-17 и С-реактивного белка по сравнению со здоровыми беременными. Концентрации ХС ЛПВП и IL-35 оказались ниже при ГСД и ПЭ. Данное исследование показало, что аномальный уровень материнских липидов, гипергликемия, высокий ИМТ и дисбаланс IL-17/IL-35 могут играть роль в развитии эндотелиального повреждения и сосудистой дисфункции при ГСД и ПЭ. Эти результаты предполагают, что системное воспаление и эндотелиальная дисфункция вовлечены в патогенез ГСД и ПЭ, а также их негативного влияния на плаценту и плод.

Не вызывает сомнений тот факт, что среди механизмов развития осложнений ГСД и дислипидемии, помимо неспецифического воспаления и иммунных нарушений, особое место занимает повреждение мелких кровеносных сосудов вследствие ишемии [44, 45]. В современных исследованиях показано, что аномальный материнский липидный профиль, включая повышение количества общего холестерина, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и снижение ХС ЛПВП, ухудшает исход беременности [42]. Накопление холестерина и ТГ может привести к повреждению эндотелия. Липиды являются составляющими артериальной стенки, плазмы и внутриклеточной мембраны, поэтому дислипидемия негативно воздействует на сосуды и играет важную роль в патогенезе ГСД, его осложнений и исходов беременности [46].

F. Bugatto et al. [47] оценили взаимосвязь между скоростью кровотока в маточных артериях по данным доплерометрии и маркерами эндотелиальной

дисфункции, провоспалительными цитокинами, а также гликемическим и липидным профилями в двух группах беременных ( $n=50$ ): с ГСД и без него. Были определены концентрации маркеров ЭД в материнской плазме (молекул адгезии эндотелия 1 типа, молекул межклеточной адгезии 1 типа, ингибитора активатора плазминогена 1), провоспалительных цитокинов и медиаторов (интерлейкина 6 [IL-6], фактора некроза опухолей  $\alpha$ , фактора роста эндотелия сосудов, фактора роста плаценты, уровня лептина, лейкоцитов и С-реактивного белка), оценен липидный профиль, уровни глюкозы и гликированного гемоглобина. При ГСД обнаружен более высокий уровень провоспалительных цитокинов, однако маркеры ЭД были одинаковыми в обеих группах. При ГСД выявлена существенная корреляция между индексом пульсативности (ИП) в маточных артериях и уровнями IL-6 ( $r=0.56$ ;  $p=0.01$ ), ТГ ( $r=0.49$ ;  $p=0.03$ ), глюкозы ( $r=0.62$ ;  $p=0.005$ ), гликированного гемоглобина ( $r=0.48$ ;  $p=0.03$ ), а также соотношением общего холестерина к ХС ЛПВП ( $r=0.61$ ;  $p=0.006$ ). Обнаружена значимая отрицательная корреляция между средними значениями ИП в маточных артериях и ХС ЛПВП ( $r=-0.58$ ;  $p=0.02$ ). Следовательно, изменения провоспалительного и липидного статусов коррелировали с колебаниями скорости кровотока в маточных артериях у беременных с ГСД, что было расценено как фактор риска перинатальных осложнений. Чем же обусловлено отрицательное влияние дислипидемии на васкуляризацию матки?

К. Мое et al. [48] в своей работе доказали, что гиперлипидемия, гипергликемия, повышенный уровень С-реактивного белка, гипертония и ожирение вызывают острый маточно-плацентарный атероз (МПА), представляющий собой специфическое для беременности поражение артерий плаценты, напоминающее ранние стадии атеросклероза. Клиницисты обследовали 237 беременных, которым произведено кесарево сечение, из них 94 — были здоровы, у 87 — диагностирована ПЭ, у 39 — СД и ГСД, у 17 — СД с ПЭ. Для выявления МПА осуществлен иммуногистохимический анализ децидуальной ткани, собранной после удаления плаценты. Результаты исследования показали, что гиперлипидемия (высокий уровень ХС ЛПНП и аполипопротеина В), как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений, приводила к развитию

маточно-плацентарного атероза у беременных более старшего возраста (36–43 лет) с прегравидарным повышением систолического артериального давления (АД), последнее — чаще наблюдалось в группе пациенток с ПЭ.

Если причастность дислипидемии к развитию МС и ожирения у плодов на фоне СД на сегодняшний день считается доказанным фактом, то патогенез этого воздействия все еще представляет научный интерес [27, 29, 30]. М. Ruiz-Palacios et al. [49] изучили возможные механизмы, связанные с переносом питательных веществ через плаценту при ГСД, которые бы могли программировать ожирение у плода (рис. 1).

Было продемонстрировано [49], что в начале третьего триместра гиперлипидемия и гиперинсулинемия при ГСД способствуют повышению веса и толщины плаценты, а также активации основных путей инсулина (фосфорилированной протеинкиназы В и фосфорилированной внеклеточной сигнальной регулируемой киназы). В результате увеличивается количество некоторых плацентарных переносчиков липидов, активирующих транспорт и отложение последних в жировой ткани плода, а также снижающих концентрацию ТГ в пуповинной крови. Изменения структуры плаценты и активирование путей передачи сигналов инсулина в плацентарной ткани приводят к ожирению плода и новорожденного.

Однако не только переносу питательных веществ через плаценту отводится роль в нарушениях метаболизма плода при ГСД. В современной литературе обсуждается механизм эпигенетического программирования при гипергликемии и дислипидемии у беременной, основанный на метилировании ДНК [37, 50–52]. Измененный статус ДНК сохраняется после ее репликации и наследуется в череде клеточных поколений [12].

Р. Su et al. [53] в своей работе доказали, что метилирование ряда генов, непосредственно отвечающих за рост и развитие плода, происходит в плаценте, и ГСД может менять экспрессию этих генов, приводя к aberrантной клеточной передаче сигналов. Клиницисты изучали связь между развитием макросомии и экспрессией двух генов: инсулиноподобного фактора роста 2 (IGF2) и H19. Оба гена участвуют в росте плода и очень чувствительны к метилированию, способному

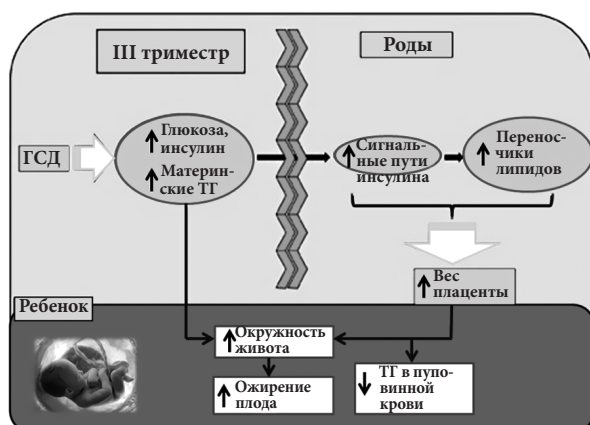


Рисунок 1.

Механизмы транспорта питательных веществ через плаценту при ГСД и патогенез развития ожирения у плода (Ruiz-Palacios M. et al., 2017).



перепрограммировать метаболический профиль потомства. Неблагоприятные факторы, в том числе ГСД и ожирение, вызывают метилирование ДНК в генах IGF2 и H19. В своем исследовании R. Su et al. [53] доказали, что экспрессия IGF2 в пуповинной крови и плаценте была достоверно выше в группе беременных с ГСД и макросомией по сравнению с женщинами, имеющими нормальную толерантность к глюкозе и нормальный вес ребенка при рождении. В то же время, экспрессия H19 оказалась достоверно ниже в пуповинной крови в группе ГСД. Авторы сделали предположение, что ген H19 может быть вовлечен в импринтинг IGF-2. Экспрессия обоих генов в плаценте и пуповине находится под влиянием ГСД и вызывает макросомию у новорожденного.

Как показано, метилирование импринтированных генов IGF2 и H19 значимо влияет на эмбриональное развитие, но также может оказывать воздействие на метаболизм самой беременной. Сегодня установлено, что не только гипергликемия и гиперлипидемия изменяют геном плода, но и наоборот: импринтированные гены эмбриона могут повышать уровни глюкозы и ТГ у беременной. С. J. Petry et al. [54] в своем исследовании установили, что полиморфизмы в генах IGF2/INS, импринтированных у плода, вносят значительный вклад в развитие гипергликемии и ГСД на поздних сроках беременности. Позже эти же авторы подтвердили потенциальный вклад импринтированных генов эмбриона в изменение метаболизма матери, в частности, повышение ТГ [55]. Результаты исследователей продемонстрировали, что ассоциация между фетальными аллелями H19 rs7950932, полученными от отца, и уровнями ТГ матери на 15 неделе беременности обусловлена экспрессией генов IGF2 и H19 в плаценте.

С. J. Petry et al. [54] уверены, что конфликт между эффектами отцовского и материнского геномов начинается с момента зачатия и может проявляться в изменениях метаболизма, в частности, повышении уровня триглицеридов, у матери на ранних сроках беременности еще до появления ГСД. Механизм влияния фетального генотипа на метаболизм матери до конца не изучен. По мнению С. J. Petry et al. [54], он опосредован через экспрессию генов (IGF2/H19) в плаценте с последующим изменением секреции плацентарных гормонов и регуляторных белков, а также является попыткой плода «манипулировать» материнским метаболизмом с целью извлечения максимально выгодных условий для своего развития. С. J. Petry et al. [55] сделали вывод, что ТГ, традиционно считающиеся молекулами накопления энергии, могут включиться в метаболическую связь, которая контролирует фетальное развитие.

Следовательно, анализ данных современной литературы показал, что дислипидемия, ожирение и СД во время беременности характеризуются присоединением неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, маточно-плацентарного атероза, как начального проявления атеросклероза, и ишемии [42, 45, 47, 48]. Перечисленные патологические процессы оказывают негативное влияние на развитие плода и здоровье

новорожденного. По данным M. Ruiz-Palacios M et al. [49] и D. Nasioudis et al. [3], ГСД с дислипидемией вызывают не только перинатальные осложнения, такие как макросомию и ожирение плода, но и могут увеличивать риск появления избыточного веса, метаболического синдрома, СД 2 типа, атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у детей на протяжении всех периодов детства.

Исследователи, изучая здоровье потомства матерей с ГСД и ожирением, отметили увеличение у них массы тела и окружности талии выше среднепопуляционных значений, а также формирование жирового гепатоза печени, начиная с полутора лет [11, 51, 56, 57]. J. Wang et al. [58] установили, что нарушение толерантности к глюкозе и ожирение во время беременности были связаны с высоким ИМТ у детей в возрасте 1–6 лет. Однако ученых не перестает волновать вопрос: каким образом опосредовано воздействие дислипидемии во время беременности на возникновение заболеваний у детей различного возраста?

Определенная роль в реализации вышеуказанного влияния отводится эпигенетическим механизмам, о которых было сказано выше. L. Hjort et al. [52] обследовали 608 детей, рожденных матерями с ГСД, и 626 здоровых подростков в возрасте от 9 до 16 лет. У 93 и 95 детей, соответственно, в периферической крови определены профили метилированных ДНК. У детей, матери которых страдали ГСД, исследователи выявили 76 дифференциально метилированных ДНК. Большинство этих эпигенетических изменений были вызваны преградидарным увеличением ИМТ матери, меньшая часть (13) — непосредственно ГСД. Авторы сделали вывод, что метилирование ДНК у детей, матери которых страдали ГСД, является программирующим механизмом развития заболевания, а также служит его биомаркером. Согласно исследованию L. Naertle et al. [59], степень метилирования более выражена у пациентов с ГСД, требующим инсулинотерапии, чем у беременных, использующих только диету.

Помимо эпигенетических механизмов, развитие ожирения и различных нарушений метаболизма является следствием генетической предрасположенности [60, 61]. E. Gesteiro et al. [62] свое исследование посвятили изучению влияния полиморфизмов гена FTO rs9939609 на возникновение нарушений жирового и углеводного обмена у 53 детей, рожденных у беременных с СД. Было установлено, что 66% женщин и их младенцев носили аллель А (АА или АТ), ассоциирующийся с ожирением. Матери с генотипом ТТ имели меньший вес во время беременности. У новорожденных с генотипом АА или АТ обнаружен более высокий уровень инсулина и ИР, чем у детей с ТТ. Было зафиксировано незначительное влияние материнских генов на массу тела новорожденного и его ИМТ. Но если беременные с генотипами АА и АТ отдавали предпочтение средиземноморской диете с низким содержанием жиров и углеводов, то гликемия, инсулинемия и выраженность ИР у их детей с генотипами АА и АТ снижалась. Ученые сделали вывод, что правильная диета во время беременности уравновешивала потенциально негативное

влияние «жирогенного» аллеля А на гомеостаз глюкозы детей.

R. C. Robertson et al. [63] в своей работе уделили внимание изучению микробиоты кишечника детей и подтвердили, что на ее формирование и становление метаболизм у потомства влиял профиль жирных кислот матери во время беременности и в период лактации. Снижение содержания омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) у матери приводило к значительному истощению колоний эпсилонпротеобактерий, бактероидов, аккермансий и относительно более высокой распространенности клостридий у потомства мужского пола. Метаболизм жирных кислот у матери в период лактации сильнее, чем во время беременности, оказывал влияние на состав микробиоты и обмен веществ у потомства. Это воздействие на детей длилось долго и сохранялось во взрослом возрасте. По мнению авторов исследования, полученные данные представляют новые доказательства того, что увеличение массы тела и метаболическая дисфункция у детей опосредованы через изменения липидного профиля и метаболизм жирных кислот у матери во время беременности и лактации, а также через длительную перестройку кишечной микробиоты у самого ребенка [63].

Однако, как свидетельствуют современные исследования, потомству беременных с дислипидемией и СД грозит не только ожирение. Сегодня доказано [64, 65], что пациентки с увеличенным содержанием ХС ЛПНП в плазме на ранних сроках беременности рожают потомство с более высоким уровнем ХС ЛПНП, выявляемым в возрасте 6–13 лет и повышающим риск развития ССЗ в этом возрастном периоде или позже. Так как плод у беременной с ожирением и ГСД внутриутробно подвергается воздействию неблагоприятной среды, включая наличие дислипидемии, гипергликемии, ИР, повышенного уровня лептина, хронического воспаления, изменений симпатического тонуса и эпигенетического воздействия на геном, это способствует нарушению гемодинамики у ребенка, последующему aberrантному развитию кардиомиоцитов, повреждению эндотелиальных клеток, повышению атерогенности липидного профиля и возникновению эндотелиальной дисфункции [64]. J. J. Christensen et al. [66] изучили связь между повышенным уровнем ХС ЛПНП у беременных и риском развития сердечно-сосудистых заболеваний у детей в возрасте 6–13 лет. Уровень ХС ЛПНП на 14–16 неделе в группе беременных с гиперхолестеринемией ( $n=27$ ) составлял 4,0 ммоль/л, с гипохолестеринемией ( $n=34$ ) — 1,4 ммоль/л ( $p<0,001$ ). Установлено, что содержание ХС ЛПНП в плазме детей, матери которых имели во время беременности гиперхолестеринемию, был на 0,4 ммоль/л выше ( $p<0,01$ ), чем у детей, рожденных у беременных с гипохолестеринемией.

N. Rodríguez Vargas et al. [67] уверены, что процесс атеросклероза у детей начинается уже в раннем возрасте и тесно связан с выраженностью дислипидемии в их плазме, а именно с повышением уровней ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, а также снижением — ХС ЛПВП. Однако авторы решили уточнить, является ли макросомия при рождении

прогностическим фактором риска развития дислипидемии у школьников. Было обследовано 2 группы: в первую — вошли 140 детей, рожденных с макросомией; во вторую группу включены 100 детей с нормальным весом при рождении. У всех изучены антропометрические показатели и липидный профиль (уровень холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ТГ). Обнаружены значительные различия между показателями ИМТ двух групп на момент исследования. Повышенные значения триглицеридов выявлены у 14% наблюдаемых основной группы и у 0% — контрольной. В уровнях других липидных показателей между двумя группами не было статистических значимых различий. Клиницисты сделали вывод, что макросомия при рождении вызывала гипертриглицеридемию у школьников, что являлось фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

K. S. Mdaki et al. [68] в своей работе поставили цель изучить, может ли диета с высоким содержанием жиров у матери, независимо или в сочетании с СД, нарушать метаболизм, функцию митохондрий и физиологию сердца у потомства. Исследование проводилось на крысах. Было доказано, что у детенышей, рожденных у матерей с диабетом, была нарушена гликолитическая способность и уменьшена протонная утечка кардиомиоцитов. У потомков беременных с дислипидемией было повышено количество митохондрий, активировано перекисное окисление липидов, и имелись признаки митохондриальной дисфункции. Потомство матерей одновременно с диабетом и дислипидемией пострадало больше всего. У таких детей выявлено накопление липидных капель в тканях сердца, диагностирована диастолическая или систолическая дисфункция сердца, имитирующая диабетическую кардиомиопатию у взрослых. Авторы пришли к заключению, что дислипидемия в сочетании с диабетом у матери в результате метаболического стресса ухудшает сердечную функцию у потомства, служит важным фактором нарушения клеточной биоэнергетики и дальнейшего развития сердечно-сосудистых заболеваний.

J. G. Derraik et al. [69] в своем исследовании подтвердил негативное воздействие ожирения у матери на риск развития ССЗ у детей. Клиницисты обследовали 70 детей в возрасте 4–11 лет ( $8,9\pm1,9$  лет), родившихся на 38–40 неделе гестации и имеющих соответствующий гестационному возрасту вес. Показатели прегравидарного ИМТ матери обратно коррелировали с чувствительностью к инсулину у детей ( $r=-0,34$ ;  $p=0,004$ ). Повышение ИМТ матери ассоциировалось с ростом систолического АД в дневное ( $\beta=0,794$ ;  $p=0,010$ ) и ночное время ( $\beta=0,800$ ;  $p=0,017$ ), а также с параметрами среднесуточного АД ( $\beta=0,508$ ;  $p=0,025$ ) у ребенка.

Сегодня появились сведения ряда педиатров о том, что нарушение толерантности к глюкозе у матери во время беременности и ожирение у самого подростка могут привести к развитию дискинезии желчевыводящих путей и других коморбидных состояний в старшем возрасте [70, 71]. D. D. Dyachuk et al. [71] провели исследование среди 1103 школьников в возрасте 7–17 лет: 552 девочек (50,1%) и 551 мальчиков (49,9%). Ожирение было обнаружено у 75 (6,8%) детей, избыточный

вес — у 186 (16,9%). Риск развития (коэффициент шансов, г) дискинезии желчных путей у детей с избыточным весом составил 2,5; нарушений ЦНС — 2,1; сколиоза — 1,8; миопии — 2,5; у детей с ожирением — 4,8; 8,9; 2,1 и 5,1, соответственно. Авторы сделали вывод, что коррекция веса ребенка является перспективным направлением профилактики неинфекционных заболеваний.

В современной литературе широко обсуждаются данные о том, что помимо ожирения, ИР и ССЗ, у детей, рожденных у беременных с дислипидемией и СД, имеются отклонения нервно-психического развития [56, 72]. Y. Janthakhin et al. [72] в своем исследовании доказали, что потребление большого количества жиров, дислипидемия во время беременности и лактации по причине атрофии пирамидальных нейронных дендритов ухудшают у потомков функцию двух важных структур, отвечающих за эмоциональные и когнитивные процессы, — гиппокампа и миндалевидного тела. Авторы установили, что изменения морфологии нейронов и когнитивные отклонения у потомства были связаны, в первую очередь, с высоким уровнем лептина в их плазме в послеродовом периоде и в зрелом возрасте. Известно, что во время беременности лептин производится материнской, фетальной жировой тканью и плацентой [56]. Данный гормон влияет на периферический метаболизм через взаимодействие с эффектами инсулина. Лептин регулирует внутриутробный рост и раннее внешнее развитие ребенка. Также он оказывает нейротрофическое действие в критический период формирования гиппокампа, участвуя в обработке информации и работе памяти. Y. Janthakhin et al. [72] сделали вывод, что перинатальное воздействие диеты с высоким содержанием жиров и повышенный уровень лептина, изменяя морфологию нейронов гиппокампа и миндалевидного тела, нарушают память и когнитивную функцию у потомства, в том числе, во взрослой жизни.

F. J. Torres-Espinola et al. [73] в своем исследовании выявляли когнитивные нарушения у детей в более раннем возрасте. Авторы изучили влияние патологии обмена веществ у матери с ГСД на нервно-психическое развитие 331 ребенка в возрасте 6 и 18 месяцев. Беременные в соответствии

с показателями ИМТ до зачатия и наличием ГСД были разделены на 4 группы: 56 — имели избыточный вес, 64 — ожирение, 79 — ГСД, 132 — были здоровы. В 6 месяцев у детей, родившихся у тучных матерей, отмечены временное ускорение умственного развития и повышенные способности к познаниям языков, взамен которым последовало замедление развития вплоть до 18-месячного возраста.

Е. В. Карасева, Е. А. Гузий [74] уверены, что отсроченные эффекты внутриутробного воздействия ГСД и ожирения матери не всегда проявляются у ребенка в раннем детстве, а чаще возникают во время полового созревания. Потомство матерей с диабетом и дислипидемией склонно к возникновению метаболического синдрома и ожирения, гипертонии, гипергликемии и гиперхолестеринемии, которые развиваются совместно и увеличивают риск развития СД, ССЗ, инсульта и других коморбидных состояний.

**Следовательно,** согласно данным современной литературы, дислипидемия во время беременности может быть как физиологическим состоянием, так и следствием ожирения или ГСД матери. Дислипидемия (повышение уровня общего холестерина, ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП, НЭЖК, аполипопротеинов В, повышение содержания в плазме ХС ЛПВП, аполипопротеинов А и пр.), выходящая за рамки адаптации к беременности, характеризуется присоединением неспецифического воспаления, эндотелиальной дисфункции, маточно-плацентарного атероза, как начального проявления атеросклероза, и ишемии, а также оказывает негативное влияние на развитие плода, здоровье новорожденного, ребенка на протяжении всех периодов детства и взрослого возраста.

Дислипидемия беременных приводит к появлению у детей ожирения, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний, отклонений нервно-психического развития и когнитивных нарушений.

Возникновение различных коморбидных состояний у новорожденного и ребенка на фоне ГСД и дислипидемии у матери обусловлено непосредственно трансплацентарным переносом питательных веществ, а также подключением наследственных и эпигенетических механизмов.

## Литература | References

- McIlvrde S., Dixon P. H., Williamson C. Bile acids and gestation. *Mol Aspects Med.* 2017 Aug; 56: 90–100. doi: 10.1016/j.mam.2017.05.003.
- Bassily E., Bell C., Verma S., Patel N., Patel A. Significance of Obstetrical History with Future Cardiovascular Disease Risk. *Am J Med.* 2018 Dec 11. pii: S0002-9343 (18)31156-2. doi: 10.1016/j.amjmed.2018.11.029.
- Nasioudis D., Doulaveris G., Kanninen T. T. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva Ginecol.* 2018 Oct 11. doi: 10.23736/S0026-4784.18.04330-7.
- Santos A. P., Couto R. D. Lipoprotein Profile Modifications during Gestation: A Current Approach to Cardiovascular risk surrogate markers and Maternal-fetal Unit Complications. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018 May; 40 (5): 281–286. doi: 10.1055/s-0038-1642600.
- Miranda J., Simões R. V., Paules C., Cañueto D., Pardo-Cea M. A., García-Martín M. L., Crovetto F., Fuertes-Martin R., Domenech M., Gómez-Roig M. D., Eixarch E., Estruch R., Hansson S. R., Amigó N., Cañellas N., Crispi F., Gratacós E. Metabolic profiling and targeted lipidomics reveals a disturbed lipid profile in mothers and fetuses with intrauterine growth restriction. *Sci Rep.* 2018 Sep 11; 8 (1): 13614. doi: 10.1038/s41598-018-31832-5.
- Contreras-Duarte S., Carvajal L., Fuenzalida B., Cantin C., Sobrevia L., Leiva A. Maternal Dyslipidaemia in Pregnancy with Gestational Diabetes Mellitus: Possible Impact on Foetoplacental Vascular Function and Lipoproteins in the Neonatal Circulation. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019; 17 (1): 52–71. doi: 10.2174/1570161115666171116154247.



7. Ghodke B., Pusukuru R., Mehta V. Association of Lipid Profile in Pregnancy with Preeclampsia, Gestational Diabetes Mellitus, and Preterm Delivery. *Cureus*. 2017 Jul 3; 9 (7): e1420. doi: 10.7759/cureus.1420.
8. Wang X., Guan Q., Zhao J., Yang F., Yuan Z., Yin Y., Fang R., Liu L., Zuo C., Gao L. Lipids Health Dis. 2018 Association of maternal serum lipids at late gestation with the risk of neonatal macrosomia in women without diabetes mellitus. *Apr* 11; 17 (1): 78. doi: 10.1186/s12944-018-0707-7.
9. Barrett H. L., Dekker Nitert M., McIntyre H. D., Callaway L. K. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care*. 2014 May; 37 (5): 1484–93. doi: 10.2337/dcl3-1934.
10. Song G. J., Kim S. M., Park K. H., Kim J., Choi I., Cho K. H. SR-BI mediates high density lipoprotein (HDL)-induced anti-inflammatory effect in macrophages *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 Jan 30; 457 (1):112–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.12.028.
11. Collins K., Oehmen R., Mehta S. Effect of obesity on neonatal hypoglycaemia in mothers with gestational diabetes: A comparative study. *Aust. N. Z. J. Obstet Gynaecol*. 2017; 13. DOI: 10.1111/ajo.12717.
12. Moen G. H., Sommer C., Prasad R. B., Sletner L., Groop L., Qvigstad E., Birkeland K. I. Mechanisms in endocrinology: Epigenetic modifications and gestational diabetes: a systematic review of published literature. *Eur J Endocrinol*. 2017 May; 176 (5): R247-R267. doi: 10.1530/EJE-16-1017.
13. Reichelt A. J., Weinert L. S., Mastella L. S., Gnielka V., Campos M. A., Hirakata V. N., Oppermann M. L. R., Silveiro S. P., Schmidt M. I. Clinical characteristics of women with gestational diabetes — comparison of two cohorts enrolled 20 ears apart in southern Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2017 Jul-Aug; 135 (4): 376–382. doi: 10.1590/1516-3180.2016.0332190317.
14. Prados M., Flores-Le Roux J. A., Benaiges D., Llauradó G., Chillarón J. J., Paya A., Pedro-Botet J. Previous Gestational Diabetes Increases Atherogenic Dyslipidemia in Subsequent Pregnancy and Postpartum. *Lipids*. 2018 Apr; 53 (4): 387–392. doi: 10.1002/lipd.12040.
15. Pac-Kożuchowska E., Rakuś-Kwiatosz A., Krawiec P. Cord blood lipid profile in healthy newborns: A prospective single-center study. *Adv Clin Exp Med*. 2018 Mar; 27 (3): 343–349. doi: 10.17219/acem/65854.
16. Ахметова Е. С., Ларева Н. В., Мудров В. А., Гергесова Е. Е. Особенности течения беременности при гестационном сахарном диабете и прогнозирование диабетической фетопатии // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66, вып. 4. — С. 14–24. Akhmetova E. S., Lareva N. V., Mudrov V. A., et al. Features of pregnancy with gestational diabetes mellitus and prediction of diabetic fetopathy. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 66 (4): 14–24 (in Russ).
17. Cristina B., Giovanni G., Matilde R., Michele A., Lorella B., Prato Stefano D., Alessandra B. Pre-pregnancy obesity, gestational diabetes or gestational weight gain: which is the strongest predictor of pregnancy outcomes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2018 Sep 3. pii: S0168–8227 (18) 30972–0. doi: 10.1016/j.diabres.2018.08.019.
18. Domanski G., Lange A. E., Ittermann T., Allenberg H., Spoo R. A., Zygmunt M., Heckmann M. Evaluation of neonatal and maternal morbidity in mothers with gestational diabetes: a population-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Sep 10; 18 (1): 367. doi: 10.1186/s12884-018-2005-9.
19. Ferreira A. F., Silva C. M., Antunes D., Sousa F., Lobo A. C., Moura P. Gestational Diabetes Mellitus: Is There an Advantage in Using the Current Diagnostic Criteria? *Acta Med Port*. 2018 Aug 31; 31 (7–8): 416–424. doi: 10.20344/amp.10135. Epub 2018 Aug 31.
20. Hosseini E., Janghorbani M., Shahshahan Z. Comparison of risk factors and pregnancy outcomes of gestational diabetes mellitus diagnosed during early and late pregnancy. *Midwifery*. 2018 Aug 2; 66: 64–69. doi: 10.1016/j.midw.2018.07.017.
21. Goldstein R. F., Abell S. K., Ranasinha S., Misso M. L., Boyle J. A., Harrison C. L., Black M. H., Li N., Hu G., Corrado F., Hegaard H., Kim Y. J., Haugen M., Song W. O., Kim M. H., Bogaerts A., Devlieger R., Chung J. H., Teede H. J. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Med*. 2018 Aug 31; 16 (1): 153. doi: 10.1186/s12916-018-1128-1.
22. Noushin Ghalandarpour-Attar S., Borna S., Mojean Ghalandarpour-Attar S., Hantoushzadeh S., Khezerdoost S., Ghotbizadeh F. Measuring fetal thymus size: a new method for diabetes screening in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Aug 28: 1–171. doi: 10.1080/14767058.2018.1517309.
23. Ridha F., Houssein R., Latifa M., Ines M., Sabra H. Facteurs de risque et pronostic materno-fœtal de la macrosomie fœtale: étude comparative a propos de 820 cas Risk factors and materno-fetal prognosis of foetal macrosomia: comparative study of 820 cases. *Pan Afr Med J*. 2017 Oct 10; 28: 126. doi: 10.11604/pamj.2017.28.126.8508.
24. Saccone G., Khalifeh A., Al-Kouatly H. B., Sendek K., Berghella V. Screening for gestational diabetes mellitus: one step versus two step approach. A meta-analysis of randomized trials. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018 Sep 3:1–231. doi: 10.1080/14767058.2018.1519543.
25. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. *Curr Pharm Biotechnol*. 2014; 15 (1): 24–31.
26. Dong Y., Chauhan M., Betancourt A., Belfort M., Yallampalli C. Adipose Tissue Inflammation and Adrenomedullin Overexpression Contribute to Lipid Dysregulation in Diabetic Pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Oct 1; 103 (10): 3810–3818. doi: 10.1210/jc.2018-00905.
27. Liu B., Geng H., Yang J., Zhang Y., Deng L., Chen W., Wang Z. Early pregnancy fasting plasma glucose and lipid concentrations in pregnancy and association to offspring size: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016 Mar 17; 16: 56. doi: 10.1186/s12884-016-0846-7.
28. Korkmazer E., Solak N. Correlation between inflammatory markers and insulin resistance in pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2015 Feb; 35 (2): 142–5. doi: 10.3109/01443615.2014.948408.
29. Olmos P. R., Rigotti A., Busso D., Berkowitz L., Santos J. L., Borzone G. R., Poblete J. A., Vera C., Belmar C., Goldenberg D., Samith B., Acosta A. M., Escalona M., Niklitschek I., Mandiola J. R., Mertens N. Maternal hypertriglyceridemia: A link between maternal overweight-obesity and macrosomia in gestational diabetes. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Oct; 22 (10): 2156–63. doi: 10.1002/oby.20816. Epub 2014 Jun 23.
30. Layton J., Powe C., Allard C., Battista M. C., Doyon M., Bouchard L., Perron P., Wessel J., Hivert M. F. Maternal lipid profile differs by gestational diabetes physiologic subtype. *Metabolism*. 2018 Nov 20. pii: S0026–0495 (18) 30247–6. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.008.



31. Stirm L., Kovárová M., Perschbacher S., et al. BMI-Independent Effects of Gestational Diabetes on Human Placenta. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018 Sep 1; 103 (9): 3299–3309. doi: 10.1210/jc.2018-00397.
32. Moriyama K. Low-density Lipoprotein Subclasses are Associated with Serum Uric Acid Levels. *Clin Lab.* 2018 Jul 1; 64 (7): 1137–1144. doi: 10.7754 / Clin. Lab.2018.180108.
33. Yokoyama K., Tani S., Matsuo R., Matsumoto N. Increased triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio may be associated with reduction in the low-density lipoprotein particle size: assessment of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *Heart Vessels.* 2018 Aug 23. doi: 10.1007/s00380-018-1247-9.
34. Chapman M. J., Orsoni A., Robillard P., Therond P., Giral P. Duality of statin action on lipoprotein subpopulations in the mixed dyslipidemia of metabolic syndrome: Quantity vs quality over time and implication of CETP. *J Clin Lipidol.* 2018 May — Jun; 12 (3): 784–800. e4. doi: 10.1016/j.jacl.2018.02.001.
35. Kwon Y. J., Lee H. S., Lee J. W. Direct bilirubin is associated with low-density lipoprotein subfractions and particle size in overweight and centrally obese women. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018 Oct; 28 (10): 1021–1028. doi: 10.1016/j.numecd.2018.05.013.
36. Chen Y., Du M., Xu J., Chen D. The small dense LDL particle/large buoyant LDL particle ratio is associated with glucose metabolic status in pregnancy. *Lipids Health Dis.* 2017 Dec 14; 16 (1): 244. doi: 10.1186/s12944-017-0627-y.
37. Abell S. K., De Courten B., Boyle J. A., Teede H. J. Inflammatory and Other Biomarkers: Role in Pathophysiology and Prediction of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2015 Jun 11; 16 (6): 13442–73. doi: 10.3390/ijms160613442.
38. Simpson S., Smith L., Bowe J. Placental peptides regulating islet adaptation to pregnancy: clinical potential in gestational diabetes mellitus. *Curr Opin Pharmacol.* 2018 Sep 7; 43: 59–65. doi: 10.1016/j.coph.2018.08.004.
39. Sureshchandra S., Marshall N. E., Wilson R. M., Barr T., Rais M., Purnell J. Q., Thornburg K. L., Messaoudi I. Inflammatory Determinants of Pregravid Obesity in Placenta and Peripheral Blood. *Front Physiol.* 2018 Aug 7; 9: 1089. doi: 10.3389/fphys.2018.01089.
40. Vieira M. C., Begum S., Seed P. T., Badran D., Briley A. L., Gill C., Godfrey K. M., Lawlor D. A., Nelson S. M., Patel N., Sattar N., White S. L., Poston L., Pasupathy D.; UPBEAT Consortium. Gestational diabetes modifies the association between PlGF in early pregnancy and preeclampsia in women with obesity. *Pregnancy Hypertens.* 2018 Jul; 13:267–272. doi: 10.1016/j.preghy.2018.07.003.
41. Pan B. L., Ma R. M. Correlation of serum omentin-1 and chemerin with gestational diabetes mellitus. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2016 Aug 20; 36 (9): 1231–1236.
42. Cao W., Wang X., Chen T., Xu W., Feng F., Zhao S., Wang Z., Hu Y., Xie B. Maternal lipids, BMI and IL-17/IL-35 imbalance in concurrent gestational diabetes mellitus and preeclampsia. *Exp Ther Med.* 2018 Jul; 16 (1): 427–435. doi: 10.3892/etm.2018.6144. Epub 2018 May 10.
43. Pantham P., Aye I. L., Powell T. L. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta.* 2015 Jul; 36 (7): 709–15. doi: 10.1016/j.placenta.2015.04.006.
44. Committee Opinion No. 638: First-Trimester Risk Assessment for Early-Onset Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep; 126 (3): e25–7. doi: 10.1097/AOG.0000000000001049.
45. Wojcik-Baszko D., Charkiewicz K., Laudanski P. Role of dyslipidemia in preeclampsia-A review of lipidomic analysis of blood, placenta, syncytiotrophoblast microvesicles and umbilical cord artery from women with preeclampsia. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2018 Nov; 139: 19–23. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2018.09.006.
46. Guariguata L., Whiting D. R., Hambleton I., Beagley J., Linnenkamp U., Shaw J. E. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Feb; 103 (2): 137–49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002.
47. Bugatto F., Quintero-Prado R., Visiedo F. M., Vilar-Sánchez J. M., Figueroa-Quinones A., López-Tinoco C., Torrejón R., Barthá J. L. The Influence of Lipid and Proinflammatory Status on Maternal Uterine Blood Flow in Women With Late Onset Gestational Diabetes. *Reprod Sci.* 2018 Jun; 25 (6): 837–843. doi: 10.1177/1933719117698576.
48. Moe K., Alnaes-Katjavivi P., Størvold G. L., Sugulle M., Johnsen G. M., Redman C. W., Dechend R., Staff A. C. Classical Cardiovascular Risk Markers in Pregnancy and Associations to Uteroplacental Acute Atherosclerosis. *Hypertension.* 2018 Sep; 72 (3): 695–702. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10964.
49. Ruiz-Palacios M., Ruiz-Alcaraz A. J., Sanchez-Campillo M., Larqué E. Role of Insulin in Placental Transport of Nutrients in Gestational Diabetes Mellitus. *Ann Nutr Metab.* 2017; 70 (1): 16–25. doi: 10.1159/000455904.
50. Трошина Е. А., Покусаева В. Н., Андреева В. Н. Ожирение у женщин / под ред. Г. А. Мельниченко, проф. Н. К. Никифоровского. — М.: «Медицинское информационное агентство». — 2017. — 272 с.  
Troshina E. A., Pokuseava V. N., Andreeva V. N. Obesity in women. Moscow, Medical information Agency, 2017. 272 p. (in Russ).
51. Li S., Zhu Y., Yeung E., Chavarro J. E., Yuan C., Field A. E., Missmer S. A., Mills J. L., Hu F. B., Zhang C. Offspring risk of obesity in childhood, adolescence and adulthood in relation to gestational diabetes mellitus: a sex-specific association. *Int J Epidemiol.* 2017 Oct 1; 46 (5): 1533–1541. doi: 10.1093/ije/dyx151.
52. Hjort L., Martino D., Grunnet L. G., Naeem H., Maksimovic J., Olsson A. H., Zhang C., Ling C., Olsen S. F., Saffery R., Vaag A. A. Gestational diabetes and maternal obesity are associated with epigenome-wide methylation changes in children. *JCI Insight.* 2018 Sep 6; 3 (17): pii: 122572. doi: 10.1172/jci.insight.122572.
53. Su R., Wang C., Feng H., Lin L., Liu X., Wei Y., Yang H. Alteration in Expression and Methylation of IGF2/H19 in Placenta and Umbilical Cord Blood Are Associated with Macrosomia Exposed to Intrauterine Hyperglycemia. *PLoS One.* 2016 Feb 3; 11 (2): e0148399. doi: 10.1371/journal.pone.0148399.
54. Petry C. J., Mooslehner K., Prentice P., Hayes M. G., Nodzenski M., Scholtens D. M., Hughes I. A., Acerini C. L., Ong K. K., Jr Lowe W. L., Dunger D. B. Associations between a fetal imprinted gene allele score and late pregnancy maternal glucose concentrations. *Diabetes Metab.* 2017 Sep; 43 (4): 323–331. doi: 10.1016/j.diabet.2017.03.002.
55. Petry C. J., Koulman A., Lu L., Jenkins B., Furse S., Prentice P., Matthews L., Hughes I. A., Acerini C. L., Ong K. K., Dunger D. B. Associations between the maternal circulating lipid profile in pregnancy and fetal imprinted gene alleles: a cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018 Aug 29; 16 (1): 82. doi: 10.1186/s12958-018-0399-x.

56. Михалев Е. В., Шанина О. М., Саприна Т. В. Гормональные, электролитные нарушения и особенно-сти гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. — 2015. — № 1. — С. 78–86.  
Mikhalev E. V., Shanina O. M., Saprina T. V. Hemostasis regulation and metabolic (hormonal, electrolyte) disturbances in term newborns from women with gestational diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2015; 1: 78–86 (in Russ).
57. Bellatore A., Scherzinger A., Stamm E., Martinez M. et al. Fetal overnutrition and adolescent hepatic fat fraction: the exploring perinatal outcomes in children study. *J. Pediatr*. 2017 Oct 15. pii: S0022–3476 (17) 31169–1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.09.008.
58. Wang J., Pan L., Liu E., Liu H., Liu J., Wang S., Guo J., Li N., Zhang C., Hu G. Gestational diabetes and offspring's growth from birth to 6 years old. *Int J Obes (Lond)*. 2018 Sep 4. doi: 10.1038/s41366-018-0193-z.
59. Haertle L., El Hajj N., Dittrich M., Müller T., Nanda I., Lehnen H., Haaf T. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clin Epigenetics*. 2017 Mar 27; 9: 28. doi: 10.1186/s13148-017-0329-3.
60. Никитин А. Г., Потапов В. А., Бровкин А. Н., Лаврикова Е. Ю., Ходырев Д. С., Шамхалова М. Ш., Сметанина С. А., Суплотова Л. Н., Шестакова М. В., Носиков В. В., Аверьянов А. В. Ассоциация полиморфных маркеров генов FTO, KCNJ11, SLC30A8 и CDKN2B с сахарным диабетом типа 2 // Молекулярная биология. — 2015. — Т. 49, № 1. — С. 119–128.  
Nikitin A. G., Potapov V. A., Brovkin, et al. Association of the polymorphisms of the FTO, KCNJ11, SLC30A8 and CDKN2B genes with type 2 diabetes. *Molecular Biology*. 2015; 1 (49): 119–128 (in Russ).
61. Пакин В. С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. — 2017. — Т. 63, № 3, май/июнь. — С. 204–207.  
Pakin V. S. Molecular genetic aspects of gestational diabetes. *Problems of Endocrinology* 2017; 63 (3): 204–207 (in Russ).
62. Gesteiro E., Sánchez-Muniz F. J., Ortega-Azorín C., Guillén M., Corella D., Bastida S. Maternal and neonatal FTO rs9939609 polymorphism affect insulin sensitivity markers and lipoprotein profile at birth in appropriate-for-gestational-age term neonates. *J Physiol Biochem*. 2016 Jun; 72 (2): 169–81. doi: 10.1007/s13105-016-0467-7.
63. Robertson R. C., Kaliannan K., Strain C. R., Ross R. P., Stanton C., Kang J. X. Maternal omega-3 fatty acids regulate offspring obesity through persistent modulation of gut microbiota. *Microbiome*. 2018 May 24; 6 (1): 95. doi: 10.1186/s40168-018-0476-6.
64. Van De Maele K., Devlieger R., Gies I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. *Atherosclerosis*. 2018 Aug; 275: 182–195. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016.
65. Zhang R., Zhou Q., Cai X., Dong S., Le Z., Cai X., Xiao R., Yu H. Lipidomic analysis reveals the significant increase in diacylglycerophosphocholines in umbilical cord blood from pregnant women with gestational hypercholesterolemia. *Placenta*. 2017 Nov; 59: 39–45. doi: 10.1016/j.placenta.2017.08.004.
66. Christensen J. J., Retterstøl K., Godang K., Roland M. C., Qvigstad E., Bollerslev J., Ueland T., Henriksen T., Holven K. B. LDL cholesterol in early pregnancy and offspring cardiovascular disease risk factors. *J Clin Lipidol*. 2016 Nov — Dec; 10 (6): 1369–1378.e7. doi: 10.1016/j.jacl.2016.08.016.
67. Rodríguez Vargas N., Martínez Pérez T. P., Martínez García R., Garriga Reyes M., Ortega Soto M., Rojas T. Dyslipidemia in schoolchildren with a history of a high birth weight. *Clin Investig Arterioscler*. 2014 Sep-Oct; 26 (5): 224–8. doi: 10.1016/j.arteri.2014.02.006. Epub 2014 Apr 3.
68. Mdaki K. S., Larsen T. D., Wachal A. L., Schimelpfennig M. D., Weaver L. J., Dooyema S. D., Louwagie E. J., Baack M. L. Maternal high-fat diet impairs cardiac function in offspring of diabetic pregnancy through metabolic stress and mitochondrial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016 Mar 15; 310 (6): H681–92. doi: 10.1152/ajpheart.00795.2015.
69. Derraik J. G., Ayyavoo A., Hofman P. L., Biggs J. B., Cutfield W. S. Increasing maternal prepregnancy body mass index is associated with reduced insulin sensitivity and increased blood pressure in their children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Sep; 83 (3): 352–6. doi: 10.1111/cen.12665.
70. Rothstein D. H., Harmon C. M. Gallbladder disease in children. *Semin Pediatr Surg*. 2016 Aug; 25 (4): 225–31. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2016.05.005.
71. Dyachuk D. D., Zabolotna I. E., Yaschenko Y. B. Analysis of the extension of childhood expectations and evaluation of the risks of the development of diseases associated with overweight. *Wiad Lek*. 2018; 71 (3 pt 1): 546–550.
72. Janthakhin Y., Rincel M., Costa A. M., Darnaudéry M., Ferreira G. Maternal high-fat diet leads to hippocampal and amygdala dendritic remodeling in adult male offspring. *Psychoneuroendocrinology*. 2017 Sep; 83: 49–57. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.05.003.
73. Torres-Espinola F. J., Berglund S. K., García-Valdés L. M., Segura M. T., Jerez A., Campos D., Moreno-Torres R., Rueda R., Catena A., Pérez-García M., Campoy C. Maternal Obesity, Overweight and Gestational Diabetes Affect the Offspring Neurodevelopment at 6 and 18 Months of Age — A Follow Up from the PREOBE Cohort. *PLoS One*. 2015 Jul 24; 10 (7): e0133010. doi: 10.1371/journal.pone.0133010.
74. Карасева Е. В., Гузий Е. А. Гестационный сахарный диабет и макросомия // Журнал научных статей здоровья и образование в XXI веке. — 2018. — № 3 (20). — С. 57–60.  
Karaseva E. V., Guzii E. A. Gestational diabetes mellitus and macrosomia. *The Journal of scientific articles «Health and Education Millennium»*, 2018; 3 (20): 57–60 (in Russ).