

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-137-144

Состояние липидного и углеводного обменов у детей, родившихся от матерей с гестационным сахарным диабетом

Папышева О. В.², Харитонов Л. А.¹, Котайш Г. А.², Шурыгина Д. А.¹¹ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва 117997, Россия² Городская клиническая больница № 29 им. Н. Э. Баумана Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва 111020, Россия

Lipid and carbohydrate exchanges in children born to mothers with gestational diabetes mellitus

O. V. Papysheva², L. A. Kharitonov¹, G. A. Kotaysh², D. A. Shurygina¹¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher professional Education of the Russian national research medical University n.a N.I. Pirogov, Moscow 117997, Russia² N.E. Bauman City Clinical Hospital No 29, Moscow Department of Health, Moscow 111020, Russia

Для цитирования: Папышева О. В., Харитонов Л. А., Котайш Г. А., Шурыгина Д. А. Состояние липидного и углеводного обменов у детей, родившихся от матерей с гестационным сахарным диабетом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;161(1): 137–144. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-137-144

For citation: Papysheva O. V., Kharitonov L. A., Kotaysh G. A., Shurygina D. A. Lipid and carbohydrate exchanges in children born to mothers with gestational diabetes mellitus. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;161(1): 137–144. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-161-1-137-144

Папышева Ольга Виуленовна, к.м.н., главный врач больницы, *Scopus Author ID: 57189702365*Харитонов Любовь Алексеевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой педиатрии с инфекционными болезнями у детей Факультета дополнительного профессионального образования, *Scopus Author ID: 7004072783*

Котайш Галина Александровна, к.м.н. врач-гинеколог

Шурыгина Дарья Алексеевна, ординатор кафедры неонатологии

Olga V. Papysheva, candidate of medical sciences, chief physician, *Scopus Author ID: 57189702365*Lyubov A. Kharitonova, doctor of medical sciences, professor, head. Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Continuing Professional Education, *Scopus Author ID: 7004072783*

Galina A. Kotaysh, gynecologist, candidate of medical sciences

Daria A. Shurygina, resident of the department of neonatology

✉ **Corresponding author:**

Папышева Ольга Виуленовна
Olga V. Papysheva
Scopus Author ID: 57189702365
viulen@mail.ru

Резюме

Гестационный сахарный диабет (ГСД) развивается у 7–18% женщин во всем мире. Количество беременных с этой патологией неуклонно растет. ГСД чаще развивается среди пациенток с ожирением. Женщины, страдающие ожирением, имеют признаки хронического воспаления, проявляющиеся повышением уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-12 (ИЛ-12) и С-реактивного белка. Ожирение характеризуется инсулинорезистентностью, чему способствуют снижение уровня адипонектина и повышение содержания лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка-4 (RBP4). Ожирение и избыточный гестационный прирост массы тела приводят к трехкратному увеличению риска неблагоприятных исходов беременности, включая развитие метаболического синдрома и эндокринных заболеваний у ребенка. У детей, рожденных у матерей с ГСД, отмечается более высокий ИМТ и повышается риск развития ожирения на протяжении всех периодов детства, по сравнению с потомством матерей без ГСД. Сахарный диабет у беременных может вызывать нарушения метаболизма у потомства посредством генетических механизмов.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, индекс массы тела

Summary

Gestational diabetes mellitus (GDM) develops in 7–18% of women worldwide. The number of pregnant with GDM is steadily increasing. GDM is more likely to develop among obese patients. Women who are obese have features of chronic low-grade inflammation, manifest by increased tumour necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-12 (IL-12), and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP). Obesity is characterised by insulin resistance, and down-regulation of adiponectin and up-regulation of leptin, resistin and retinol-binding protein-4 (RBP4) contribute to this. Obesity and excess gestational weight gain results in a three-fold increased risk of adverse pregnancy outcomes, including long term metabolic syndrome and endocrine diseases for baby. Offspring born from pregnancies complicated by GDM has higher body mass index (BMI) compared with non-GDM offspring and has high risk of obesity throughout all periods of childhood. GDM may have impact on genetic modifications in the offspring.

Keywords: gestational diabetes mellitus, insulin resistance, obesity

Особенности метаболизма жиров и углеводов у детей, рожденных у матерей с гестационным сахарным диабетом

Гестационный сахарный диабет (ГСД) развивается у 7–18% женщин во всем мире, и число беременных с этой патологией неуклонно растет [1–11]. Ежегодно у матерей с сахарным диабетом рождается 50–150 тысяч детей. В настоящее время не вызывает сомнений, что состояние новорожденных, родившихся у матерей с СД, требует особого внимания из-за повышенного риска возникновения различных заболеваний [1, 2, 5–8, 11–15]. Традиционно достаточное количество исследований посвящено изучению состояния плода и новорожденного матерей с сахарным диабетом [5–9, 11, 12, 14, 16–18].

В то же время, особый интерес представляет изучение катамнеза таких детей, так как позволяет оценить результаты усилий, которые врачи предпринимают в прегравидарный, гестационный, ранний неонатальный и постнатальный периоды. Важным аспектом изучения является оценка особенностей метаболизма жиров и углеводов у детей, рожденных у матерей, страдавших во время беременности сахарным диабетом. Ниже представлен обзор литературы по данной теме.

По современным представлениям беременность является физиологическим стрессовым тестом для β -клеток поджелудочной железы и «диабетогенным фактором» для всего организма [1, 3, 8, 17–24]. У беременных происходят сложные метаболические изменения гормонального фона, направленные на обеспечение энергией плода. С этой целью формируются новые гормонпродуцирующие органы и ткани: синтициобласт, цитотрофобласт, децидуальная ткань, плацента.

Согласно имеющимся научным данным [1, 2, 25] во время беременности меняется секреция ряда гормонов: увеличивается уровень пролактина, меланоцитстимулирующего гормона, соматотропного гормона (СТГ), тиреотропного гормона, адренотропного гормона, эстрогенов, прогестерона, хорионического гонадотропина человека (ХГЧ), плацентарного лактогена (ПЛ), тестостерона, кортизола (К), тиреоидных гормонов; снижается концентрация фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов (ЛГ). Также замедляется утилизация глюкозы материнским организмом для достаточного поступления ее к плоду.

Как показано в работах ряда авторов [8–10, 18, 24, 26], у беременных с предрасположенностью к СД гормональные изменения в сочетании с нарушениями метаболизма и тканевых эффектов инсулина, а также разрушение инсулина почками и активизация плацентарной инсулиназы способствуют развитию физиологической инсулинорезистентности (ИР) с компенсаторной гиперинсулинемией. При выраженной ИР отмечается избыточный синтез глюкозы печенью, что является главной причиной тощаковой гипергликемии у беременных [8, 17, 23, 24]. ИР может сопровождаться повышенной потребностью в инсулине, значимо превышающей функциональный резерв β -клеток, что приводит к развитию ГСД. В результате возникновения ИР и недостаточной секреции инсулина в плазме крови повышается уровень глюкозы, свободных жирных кислот, некоторых аминокислот и кетонов [2, 24, 25].

Однако ГСД развивается не у всех беременных. По данным большинства авторов [4, 5, 7, 8, 15, 27, 28], факторами риска ГСД являются: ожирение, склонность к воспалительным процессам кожи и мочевыводящих путей, патологическое течение предыдущих беременностей, наличие в анамнезе врожденных аномалий развития плода и перинатальной смертности, указание на ГСД в анамнезе или любые нарушения углеводного обмена вне беременности (в том числе, глюкозурию), СД у родственников первой линии, а также синдром поликистозных яичников (СПКЯ), использование вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), многоплодие, назначение глюкокортикоидов.

Особое место в развитии ГСД клиницисты отводят прегравидарному ожирению. J. Huet et al. [29] провели моноцентрическое ретроспективное когортное обследование 1484 беременных: 259 (1 группа) – с ГСД и ожирением (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 30 кг/м²), 549 (2) – с ГСД без ожирения, 676 (3) – с ожирением без ГСД. В первой группе диабет диагностировали рано, заболевание было менее контролируемым, и чаще назначался инсулин. Пациентки с ГСД и ожирением имели более высокий риск развития гестоза и макросомии у плода. Им чаще проводили кесарево сечение. Неконтролируемый ГСД независим от наличия ожирения ассоциировался с высоким риском индуцирования родов и рождения крупного ребенка. J. Huet et al. [29]

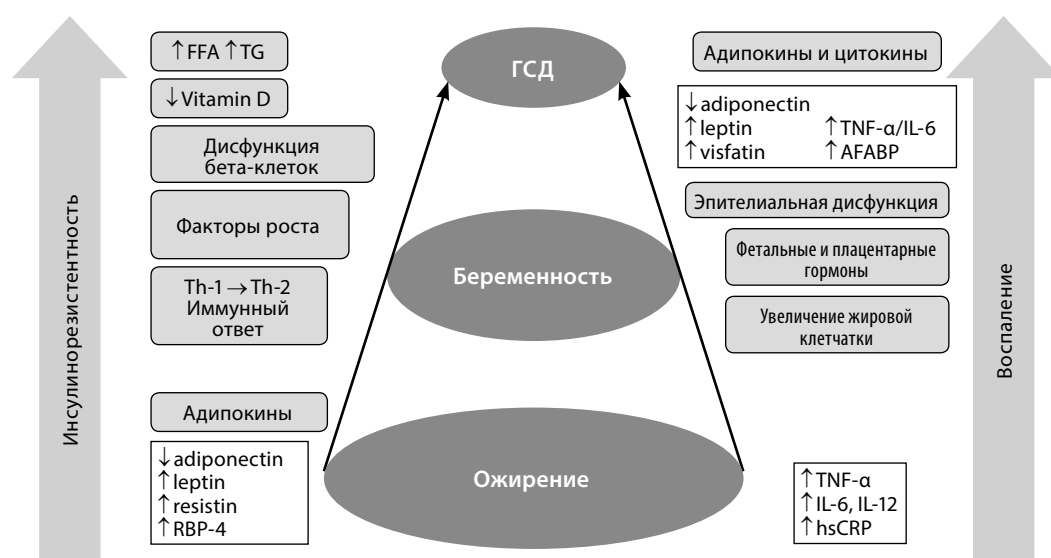


Рисунок 1.
Модель патогенеза развития ИР, воспаления и эндотелиальной функции и при ожирении, беременности и ГСД [33]

сделали вывод, что ожирение само по себе является фактором риска акушерских осложнений, а его связь с ГСД значительно влияет на исходы беременности и состояние новорожденных.

За последние 20 лет пандемия ожирения изменила профиль пациенток с ГСД, увеличив долю страдающих прегестационным ожирением вдвое [30]. По данным авторов [30–32] ГСД чаще развивается среди пациенток с ожирением (15–42%), чем в популяции (2–8%). Сегодня доказано, что при ожирении задействованы основные механизмы ИР. По современным представлениям в основе патогенеза развития ИР, СД и ГСД лежат факторы воспаления, окислительного стресса и эндотелиальной функции [24, 28, 33, 34]. При ГСД прогнозирование риска перинатальных осложнений, состояния здоровья новорожденных и детей в последующие годы жизни может быть основано на оценке уровня воспалительных маркеров, адипокинов и липидов, а также выраженности эндотелиальной функции [19, 33, 34].

S. Sureshchandra et al. [34] изучили молекулярные механизмы влияния прегравидарного ожирения (ПО) на уровень циркулирующих цитокинов, хемокина, адипокинов и факторов роста, а также риск развития ГСД, АГ, преэклампсии и отслойки плаценты. Было установлено, что ПО характеризовалось инсулинорезистентностью, высоким уровнем циркулирующих маркеров воспаления (IL-6 и CRP, IL-8), снижением числа CD4+ Т-клеток, увеличением количества CD4+ Т-клеток памяти и сдвигом в сторону продукции TH2 цитокинов. Следовательно, ПО вызывает активацию системного воспаления, приводя к нарушениям развития плода и состояния новорожденного.

По данным Е. Г. Дерябиной и соавт. [19], ожирение у матери повышало риск проведения преждевременных родов и появления избыточной массы тела у новорожденных из-за увеличения синтеза адипокинов в висцеральной жировой ткани, а также повышения уровня провоспалительных цитокинов в крови матери и плаценте. Дополнительные механизмы, которые могли способствовать преждевременным родам у женщин с ожирением,

по мнению авторов, включали дисфункцию эндотелия, резистентность к инсулину, окислительный стресс и липотоксичность. В исследовании Е. Г. Дерябиной и соавт. [19] 53,3% беременных без ГСД и 40% беременных с ГСД имели избыточную массу тела или ожирение. При анализе полученных данных выявлена корреляция между материнским ИМТ и массой тела новорожденного.

S. K. Abell et al. [33] в своем исследовании предложили модель патогенеза развития ИР, воспаления и эндотелиальной функции при ожирении, беременности и ГСД (рис. 1).

По мнению авторов, женщины, страдающие ожирением, имеют признаки хронического воспаления, проявляющиеся повышением уровня фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-12 (ИЛ-12) и С-реактивного белка. Ожирение характеризуется инсулинорезистентностью, чему способствуют снижение уровня адипонектина и повышение содержания лептина, резистина и ретинолсвязывающего белка-4 (RBP4).

Течение беременности на фоне ожирения характеризуется дальнейшим прогрессом воспалительных процессов и преобладанием иммунного ответа Th-2, что приводит к развитию различных осложнений [33]. Синтез гормонов плода, плаценты и факторов роста, а также ремоделирование тканей могут способствовать возникновению воспаления и повышению инсулинорезистентности. Так, на фоне дисфункции бета-клеток развивается ГСД, что характеризуется дальнейшим изменением профиля адипокинов и цитокинов, увеличением концентрации свободных жирных кислот (СЖК), триглицеридов (ТГ), снижением уровня витамина D и прогрессированием эндотелиальной дисфункции [33].

Важную роль в патофизиологии ГСД играет лептин – белковый гормон, регулирующий обмен веществ во всем организме. Сегодня доказано его влияние на секрецию инсулина, утилизацию глюкозы, синтез гликогена и метаболизм жирных кислот [35]. Концентрация лептина в сыворотке прямо пропорциональна массе жировой ткани. Ожирение

и беременность являются лептинорезистентными состояниями, связанными с нарушениями восприятия лептина в гипоталамусе [35, 36]. Увеличение концентрации лептина подавляет секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, что способствует развитию ГСД. В патогенезе заболевания участвуют также и другие эффекты лептина, опосредованные через воздействие на гипоталамус и связанные с контролем аппетита, массы тела и расходом энергии. Увеличение синтеза лептина при ГСД усиливает процессы воспаления за счет стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов (IL-6 и TNF- α), что дополнительно повышает продукцию лептина. Уровень лептина растет с ранних сроков гестации не только за счет увеличения массы тела беременной, но и благодаря секреции гормона плацентой, что влияет на вес плода независимо от уровня глюкозы матери.

Другим фактором развития ИР и ГСД при ожирении является адипонектин – гормон, синтезируемый белой жировой тканью, преимущественно адипоцитами висцеральной области, а также плацентой. Адипонектин циркулирует в сыворотке крови в виде мультимеров и изоформ с высокой молекулярной массой [33]. Адипонектин обладает инсулиносенсибилизирующим, противовоспалительным и антиатерогенным эффектами, также он активирует поглощение глюкозы скелетными мышцами и снижает выработку глюкозы в печени за счет продукции АМФ-активированных протеинкиназ [35]. При нормально протекающей беременности секреция материнского адипонектина прогрессивно снижается, а его уровень отрицательно коррелирует с ИМТ и степенью ожирения. ФНО- α и другие провоспалительные медиаторы, секретируемые при ГСД, подавляют транскрипцию адипонектина адипоцитами, что еще больше усугубляет процессы хронического воспаления [35]. Кроме того, материнский адипонектин влияет на рост плода, регулируя инсулинозависимый транспорт аминокислот [36]. Снижение концентрации адипонектина может способствовать развитию макросомии плода как у женщин с ГСД, так и без него [37].

Предвестниками ГСД и его осложнений, в том числе макросомии плода и новорожденного, могут стать изменения в метаболизме липидов беременной, так как дислипидемия характерна для ожирения. Е. Korkmazer et al. [38] в своем исследовании установили, что триглицериды (ТГ) и атерогенные индексы, определяемые на 24–28 неделе, при ГСД были выше, чем у здоровых беременных. Если во время беременности у женщины отмечается накопление жировых отложений, это, в свою очередь, вызывает гиперлипидемию. Несмотря на то, что материнские ТГ не проходят через плаценту, диффузия жирных кислот к плоду обеспечивается наличием в плаценте липопротеиновых рецепторов, работой липопротеиновых липаз и внутриклеточной липазной активностью. Считается, что повышенный уровень жирных кислот у беременной способствует развитию макросомии плода и увеличению его жировых отложений [39]. Доказано, что концентрация триацилглицеринов и неэтерифицированных жирных кислот в материнской плазме

коррелирует с уровнем липидов плода и его жировой массой [39]. При ГСД отмечена положительная корреляция между концентрацией триацилглицеринов матери и массой тела / жира новорожденного даже при нормогликемии.

Следовательно, беременность на фоне абдоминального ожирения является источником целого ряда обменных нарушений, поддерживающих состояние «мета-воспаления» в организме матери [40], что не может не влиять на состояние плода и новорожденного, а также здоровье ребенка на протяжении последующих периодов детства.

Как сказано ранее, одним из основных осложнений СД и проявлением негативного влияния на плод является макросомия – увеличение массы тела новорожденного более 4000 г при доношенной беременности, или превышение 90-го перцентиля массы по таблицам внутриматочного роста плода при недоношенной беременности [5–8, 11–13, 15, 16, 18]. Патогенез макросомии до конца не ясен. Известно [1, 16, 24], что, начиная со II триместра, на гипергликемию плод реагирует гиперплазией β -клеток и увеличением уровня инсулина (состояние гиперинсулинизма), что приводит к клеточному росту, усилению выработки белка и липогенезу. На фоне гипергликемии в печени, селезенке и фибробластах в ответ на рост уровня соматотропного гормона повышается синтез соматомединов (факторов роста), которые обуславливают формирование макросомии. К формированию макросомии плода и новорожденного, помимо гипергликемии, причастны также нарушения жирового обмена (снижение уровня адипонектина, повышение содержания лептина, дислипидемия и пр.), имеющиеся у беременных с СД и ожирением [33, 37, 39, 40].

Е. В. Шапошникова и соавт. [41] оценили состояние 23 новорожденных от матерей с ГСД. Признаки диабетической фетопатии, в частности, диспропорциональное телосложение (маленькая относительно туловища голова, широкий плечевой пояс, большой живот, короткие конечности, маленькие кисти и стопы), выявлены у 21,7%. Н. В. Боровик и соавт. [26], обследовав 134 беременных с СД 1 типа, макросомию диагностировали у 63 детей (47%).

Новорожденные матерей с ГСД имеют не только морфологические отличия, но и изменения некоторых лабораторных показателей. Клиницистами установлено, что у 21–60% детей, рожденных у матерей с СД, отмечается неонатальная гипогликемия: у недоношенных – менее 1,7 ммоль/л, у доношенных – менее 2,2 ммоль/л [5, 9, 14, 42]. Основной причиной фетальной гипогликемии, дисглюкоземии (чередование гипо- и гипергликемии) и гиперинсулинемии является гипергликемия матери.

По данным И. Л. Никитиной и соавт. [43], обследовавших 28 детей, рожденных у матерей с ГСД, гипогликемии с уровнем глюкозы крови менее 3 ммоль/л отмечена у 12 новорожденных (43%), из них 2 ребенка имели значимое снижение уровня глюкозы – менее 2 ммоль/л. Клиническими проявлениями гипогликемии авторы считали (описаны у 25–30%): необычный плач, апатию, гипотонию, тахипноэ, апноэ, возбуждение, тремор, судорожную готовность, цианоз, гипотермию.

Нарушения углеводного и жирового обмена у матери во время беременности отрицательно влияют не только на рост и развитие плода, здоровье новорожденного, но и на состояние ребенка в последующие периоды детства (грудной возраст, ранний, дошкольный, школьный и подростковый возраст). Анализируя данные литературы, мы обратили внимание на тот факт, что у детей, рожденных у матерей с ГСД и СД, увеличивается частота возникновения эндокринной патологии [41, 43–47]. В структуре заболеваемости таких детей на первый план выходит ожирение разной степени выраженности [45, 48].

Важным, на наш взгляд, является вопрос: какие периоды жизни ребенка являются критическими для развития ожирения, ИР и эндокринной патологии? Отметим, что среди авторов единая точка зрения отсутствует. И. Л. Никитина и соавт. [43] провели анализ параметров физического развития 28 детей, рожденных у матерей с ГСД. Было установлено, что у 3-х новорожденных (11%) показатель стандартного отклонения (standard deviation score [SDS]) ИМТ был более 1. К 6 месяцам 2 ребенка сохранили ИМТ выше среднего, тогда как у остальных – к окончанию первого полугодия жизни данный параметр нормализовался. В шестимесячном возрасте SDS ИМТ выше среднего был выявлен у 5 детей (18%): 3 из 5 – родились со средними показателями ИМТ, но ускорили темпы роста в первые месяцы жизни. SDS ИМТ меньше 1 (то есть ниже среднего) при рождении имели 8 детей (29%), к 6 месяцам их количество не изменилось. Достоверной зависимости между снижением ИМТ и наличием инсулинотерапии во время беременности выявлено не было ($p > 0,05$). Авторы [43] сделали вывод, что дети, родившиеся у матерей с ГСД, в первые полгода жизни чаще имели ИМТ ниже среднего, а не выше, как ожидалось.

Е. В. Шапошниковой и соавт. [41] получены противоположные данные. Клиницисты в течение 1,5–2 лет (в среднем, $1,7 \pm 0,3$ года) наблюдали 23 новорожденных от матерей с ГСД. На грудном вскармливании находились 78,2% детей, на искусственном – 13,1%. При анализе прибавки массы тела по месяцам было выявлено, что за первые 5 месяцев жизни 30,4% детей набрали вес больше физиологической нормы. Ожирение I степени диагностировано у 8,6% младенцев, II степени – у 4,3%, гипотрофия – у 8,6%. Лабораторные показатели были в пределах возрастной нормы. Следовательно, как утверждают Е. В. Шапошникова и соавт. [41], у детей, рожденных у матерей с ГСД, ожирение может развиваться уже в первые 6 месяцев жизни.

Другие исследователи [31, 49–51], изучая здоровье потомства матерей с ГСД и ожирением, отметили увеличение массы тела и окружности талии выше среднепопуляционных значений, а также формирование жирового гепатоза печени, начиная с полутора лет. J. Wang et al. [45] оценили связь между уровнем гипергликемии у матери во время беременности и риском появления избыточного веса у детей. Авторы [45] установили, что нарушение толерантности к глюкозе во время беременности было связано с высоким ИМТ у детей в возрасте 1–6 лет.

В. Patro Golab et al. [48] уверены, что ИМТ у детей, матери которых страдали ГСД, повышается, начиная с 2-летнего возраста, и риск развития ожирения сохраняется вплоть до 17–18 лет. Авторы проанализировали истории болезни 160757 пар «мать-ребенок» из 34 европейских или североамериканских стран. ГСД у матери был ассоциирован с повышением ИМТ у ребенка в возрасте 2–4,9 лет ($OR=1,59$), 5–9,9 лет ($OR=1,41$) и 10–17,9 лет ($OR=1,59$). Гестационная артериальная гипертензия (АГ) также была связана с увеличением ИМТ детей на протяжении всех трех периодов: 1,19; 1,23 и 1,49, соответственно. Преэклампсия (ПЭ) ассоциировалась с повышением ИМТ только в раннем детстве. Однако основным фактором риска, влияющим на риск развития ожирения у ребенка, оказался прегравидарный ИМТ матери. Авторы [48] сделали вывод, что своевременная диагностика и устранение ГСД, АГ и ПЭ оказывают важное влияние на исход беременности и здоровье детей в последующие годы жизни. Однако профилактика детского ожирения должна быть направлена, в первую очередь, на снижение прегравидарного ИМТ матери.

Сегодня доказано, что, помимо развития ожирения, начиная с двухлетнего возраста, у детей, рожденных у матерей с ГСД и СД, может нарушаться толерантность к глюкозе. М. Kawasaki et al. [47] изучили взаимосвязь между материнской гипергликемией во время беременности и риском развития ожирения, а также возникновением нарушений толерантности к глюкозе у ребенка. В метаанализ были включены 20 обсервационных исследований с участием в общей сложности 26509 детей. У матерей с ГСД дети в пубертатном возрасте имели более высокий уровень глюкозы в плазме через 2 часа после еды. У детей матерей с СД1 выявлен повышенный уровень глюкозы еще за 2–5 лет до начала пубертата. Авторы [47] сделали выводы, что гипергликемия во время беременности вызывала ожирение и нарушала толерантность к глюкозе у детей с самого раннего возраста, особенно при СД1.

J. G. Derraik et al. [44] обследовали 70 детей в возрасте 4–11 лет ($8,9 \pm 1,9$ лет), родившихся на 38–40 неделе беременности и имеющих соответствующий гестационному возрасту вес. Показатели прегравидарного ИМТ матери обратно коррелировали с чувствительностью к инсулину у этих детей ($r = -0,34$; $P=0,004$). Каждый дополнительный $1 \text{ кг}/\text{м}^2$ ИМТ матери ассоциировался со снижением чувствительности к инсулину у ребенка на 4%. Авторы [44] уверены, что увеличение прегравидарного ИМТ у матери вызывало снижение чувствительности к инсулину у ребенка и могло способствовать повышению у него риска развития СД 2 типа, а также прочих метаболических заболеваний.

Другие исследователи [46] подтвердили, что ГСД матери влияет на метаболизм жиров ребенка в пубертатном возрасте. Они обследовали 135 детей в возрасте 4,4–9,7 лет: 77 – были рождены от матерей с ГСД; 58 – от здоровых женщин. Клиницисты не выявили различий в росте, весе, ИМТ, уровне сывороточного инсулина, глюкозы плазмы натощак и липидов между исследуемыми группами. Однако С-реактивный белок был достоверно выше

в основной группе, чем в контрольной ($p=0,001$). Ученые уверены, полученные результаты свидетельствуют о продолжающемся процессе метаболических изменений у детей, рожденных у беременных с ГСД.

Следовательно, согласно данным литературы не вызывает сомнений наличие различных нарушений метаболизма жиров и углеводов у детей, рожденных у матерей с ГСД. Однако остается вопрос, каким образом перечисленные воздействия опосредуются?

Сегодня доказано, что развитие СД является следствием генетической предрасположенности к заболеванию [3, 20–23, 52]. К возникновению ГСД и СД-2 причастны полиморфизмы тождественных генов [3, 20, 52], отвечающих за синтез и секрецию инсулина (INS, KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, ND1), связанных с передачей инсулинового сигнала (INSR, IGF2, IRS1), регулирующих углеводный и липидный обмены (PPARG, PPARGC1A, ADRB3, GLUT1, ADIPOQ, FOXC2) и пр. Известно [3, 52], что ГСД патогенетически близок не только к СД2, но и к СД1, при котором нарушения функции или гибель β -клеток являются результатом действия эндогенных (генетических, иммунологических, гормональных) и экзогенных (инфекций, пищевых

токсичных) факторов. По мнению ряда авторов [22, 45], ведущая роль в гибели β -клеток отводится генам HLA класса II: DRB1, DQA1 и DQB (гаплотипы DR3 и DR4). Следовательно, предрасположенность к нарушениям метаболизма жиров и углеводов, имеющаяся у матери, может передаваться по наследству детям и проявляться у них в различном возрасте.

Таким образом, ГСД чаще развивается среди пациенток с ожирением, характеризующимся инсулинорезистентностью, дислипидемией, снижением уровня адипонектина, повышением содержания лептина, резистина, а также ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-12 и С-реактивного белка.

Нарушения углеводного и жирового обмена у матери во время беременности негативно влияют на развитие и рост плода, здоровье новорожденного, а также состояние ребенка в последующие периоды детства.

У детей, рожденных от матерей с ГСД, с самого раннего возраста и на протяжении всех периодов детства повышен риск развития ожирения и нарушения толерантности к глюкозе.

Возникшие у детей нарушения метаболизма жиров и углеводов опосредуются через наследственные и эпигенетические механизмы.

Литература | References

1. Айламазян Э.К., Евсюкова И.И., Ярмолинская М.И. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета: обзор // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, вып. 1. – С. 85–91.
Aulamazyan E. K., Evsyukova I. I., Yarmolinskaya M. I. The role of melatonin in development of gestational diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2017; 67(1): 85–91 (in Russ).
2. Бурмукулова Ф.Ф., Петрухин В.А. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра: обзор // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 109–115.
Burumkulova F. F., Petrukhin V. A. Gestacionnyj saharный diabetes mellitus: yesterday, today, tomorrow]. *Terapevticheskij arhiv* – [Therapeutic archive], 2014, V. 86, no. 10, pp. 109–115 (in Russ).
3. 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).
4. Alharthi A.S., Althobaiti K. A., Alswat K. A. Gestational Diabetes Mellitus Knowledge Assessment among Saudi Women. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Aug 19;6(8):1522–1526. doi: 10.3889/oamjms.2018.284.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Kominarek M.A., Saade G., Mele L., Bailit J., Reddy U. M., Wapner R. J., Varner M. W., Thorp J.M. Jr., Caritis S. N., Prasad M., Tita A. T.N., Sorokin Y., Rouse D. J., Blackwell S. C., Tolosa J. E. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU). Network Association Between Gestational Weight Gain and Perinatal Outcomes. *Obstet Gynecol*. 2018 Sep 7. doi: 10.1097/AOG.0000000000002854.
10. Lekva T., Godang K., Michelsen A. E., Qvigstad E., Normann K. R., Norwitz E. R., Aukrust P., Henriksen T., Bollerslev J., Roland M.C.P., Ueland T. Prediction of Gestational Diabetes Mellitus and Pre-diabetes 5 Years Postpartum using 75 g Oral Glucose Tolerance Test at 14–16 Weeks' Gestation. *Sci Rep*. 2018 Sep 6;8(1):13392. doi: 10.1038/s41598-018-31614-z.
11. 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.

12. *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.
13. *Noushin Ghalandarpour-Attar S., Borna S., Mojgan 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.
14. *Basri N.I., Mahdy Z.A., Ahmad S., Abdul Karim A.K., Shan L.P., Abdul Manaf M.R., Ismail N.A.M.* The World Health Organization (WHO) versus The International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group (IADPSG) diagnostic criteria of gestational diabetes mellitus (GDM) and their associated maternal and neonatal outcomes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018 Feb 17;34(1). pii: f/j/hmbci.2018.34.issue-1/hmbci-2017-0077/hmbci-2017-0077.xml. doi: 10.1515/hmbci-2017-0077.
15. *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.
16. *Ларькин Д. М.* Оптимизация акушерских и перинатальных исходов у пациенток с гестационным сахарным диабетом: дис... на соискание уч. степ. канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2016 г. – 114 с.
Lar'kin D. M. Optimizaciya akusherskih i perinatal'nyh iskhodov u pacientok s gestacionnym saharnym diabetom. Diss. kand. med. nauk [Optimization of obstetric and perinatal outcomes in patients with gestational diabetes mellitus. Ph D. med. sci. diss.]. Yekaterinburg, 2016. 114 p.
17. *Лысенко С.Н., Чечнева М.А., Петрухин В.А., Бурумкулова Ф.Ф., Ермакова Л.Б.* Ультразвуковая диагностика диабетической фетопатии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. – Т. 16, № 3. – С. 23–30.
Lysenko S. N., Chechneva M. A., Petrukhin V. A., Burumkulova F. F., Ermakova L. B. Ultrasound diagnosis of diabetic fetopathy. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016; 3 (16): 23–30 (in Russ).
18. *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).
19. *Дерябина Е.Г., Якорнова Г.В., Пестряева Л.А., Сандырева Н.Д.* Преждевременные роды у пациенток с гестационным сахарным диабетом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2017. – Т. 17, № 3. – С. 27–32.
Deryabina E. C., Yakornova G. V., Pestryaeva L. A., Sandyreva N. D. Premature labor in patients with gestational diabetes mellitus. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2017; 3 (17): 27–32 (in Russ).
20. *Pivovarova O., Gögebakan Ö., Sucher S., Groth J., Murahovschi V., Kessler K., Osterhoff M., Rudovich N., Kramer A., Pfeiffer A. F.* Regulation of the clock gene expression in human adipose tissue by weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2016 Jun; 40(6): 899–906. doi: 10.1038/ijo.2016.34. Epub 2016 Feb 23.
21. *Lan T., Morgan D. A., Rahmouni K., Sonoda J., Fu X., Burgess S. C., Holland W. L., Kliewer S. A., Mangelsdorf D. J.* FGF19, FGF21, and an FGFR1/β-Klotho-Activating Antibody Act on the Nervous System to Regulate Body Weight and Glycemia. *Cell Metab.* 2017 Nov 7; 26(5):709–718.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.09.005.
22. *Stamatouli A.M., Quandt Z., Perdigoto A. L., Clark P. L., Kluger H., Weiss S. A., Gettinger S., Sznol M., Young A., Rushakoff R., Lee J., Bluestone J. A., Anderson M., Herold K. C.* Diabetes. Collateral Damage: Insulin-Dependent Diabetes Induced With Checkpoint Inhibitors. *Diabetes.* 2018 Aug; 67(8):1471–1480. doi: 10.2337/dbi18-0002.
23. *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.
24. *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.
25. *Никонова Т.В., Витязева И.И., Пекарева Е.В., Бармина И.И., Алексеева Ю.В., Шестакова М.В.* Успешная беременность и роды у пациентки с сахарным диабетом 1-го типа и бесплодием при применении ЭКО и помповой инсулинотерапии (описание случая) // Проблемы репродукции. – 2015. – Т. 21, № 3. – С. 75–80
Nikonova T. V., Vityazeva I. I., Pekareva E. V., Barmina I. I., Alekseeva Y. V., Shestakova M. V. The successful in vitro fertilization in the patient with type 1 diabetes on insulin pump therapy (a case report). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2015; 3(21): 75–80 (in Russ).
26. *Боровик Н.В., Потин В.В., Рутенбург Е.Л.* Диабетические микрососудистые осложнения (ретинопатия и нефропатия) и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. – 2013. – Т. LXII, вып. 2. – С. 75–82
Borovik N. V., Potin V. V., Rutenburg E. L. Diabeticheskie mikrososudistye oslozhneniya (retinopatiya i nefropatiya) i beremennost' [Diabetic microvascular complications (retinopathy and nephropathy) and pregnancy]. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej* – [Journal of obstetrics and women's diseases], 2013, V. LXII, pp. 75–82 (in Russ).
27. *Bender W., Hirshberg A., Levine L. D.* Interpregnancy Body Mass Index Changes: Distribution and Impact on Adverse Pregnancy Outcomes in the Subsequent Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2018 Sep 7. doi: 10.1055/s-0038-1670634.
28. *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.
29. *Huet J., Beucher G., Rod A., Morello R., Dreyfus M.* Joint impact of gestational diabetes and obesity on perinatal outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018 Aug 25. pii: S2468-7847(18)30217-4. doi: 10.1016/j.jogoh.2018.08.003.
30. *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 years apart in southern Brazil. *Sao Paulo Med J.* 2017 Jul-Aug;135(4):376–382. doi: 10.1590/1516-3180.2016.0332190317.
31. *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.
32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Miehle K., Stepan H., Fasshauer M. Leptin, adiponectin and other adipokines in gestational diabetes mellitus and pre-eclampsia. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Jan;76(1):2-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04234.x.
 36. Fasshauer M., Blüher M., Stumvoll M. Adipokines in gestational diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014 Jun;2(6):488-99. doi: 10.1016/S2213-8587(13)70176-1.
 37. Retnakaran R., Ye C., Hanley A.J., Connelly P.W., Sermer M., Zinman B., Hamilton J.K. Effect of maternal weight, adipokines, glucose intolerance and lipids on infant birth weight among women without gestational diabetes mellitus. CMAJ. 2012 Sep 4; 184(12):1353-60. doi: 10.1503/cmaj.111154.
 38. 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.
 39. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Lipid metabolism during pregnancy and its implications for fetal growth. Curr Pharm Biotechnol. 2014; 15(1): 24-31.
 40. Yanai S., Tokuhara D., Tachibana D., Saito M., Sakashita Y., Shintaku H., Koyama M. Diabetic pregnancy activates the innate immune response through TLR5 or TLR1/2 on neonatal monocyte. J Reprod Immunol. 2016 Sep;117:17-23. doi: 10.1016/j.jri.2016.06.007.
 41. Шапошникова Е.В., Ведмедь А.А., Бацунина О.В. Перинатальные исходы при гестационном сахарном диабете: особенности течения периода новорожденности, раннего детства // Журнал Смоленский медицинский альманах. – 2017. № 4. – С. 57–60.
Shaposhnikova E.V., Vedmed A.A., Batchinina O.V. The effects of gestational diabetes on pregnancy and the neonate: complication and outcomes in births. Smolensk medical almanac. 2017; 4: 57–60 (in Russ).
 42. Аксенов А.Н., Боcharова И.И., Башакин Н.Ф., Троицкая М.В., Якубина А.А., Букина М.Ю., Бурумкулова Ф.Ф., Гурьева В.М. Особенности ранней постнатальной адаптации и ведения новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. № 4. – С. 75–80.
Aksenov A.N., Bocharova I.I., Bashakin N.F., Troitskaya M.V., Yakubina A.A., Burumkulova F.F., Guryeva V.M. Specific features of early postnatal adaptation and management of neonates born to mothers with gestational diabetes mellitus. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2015; 4: 75–80 (in Russ).
 43. Никитина И.Л., Конопля И.С., Полянская А.А., Лискина А.С., Попова П.В. Характеристика физического и психомоторного развития детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 14–20.
Nikitina I.L., Konoplya I.S., Polyanskaya A.A., Liskina A.S., Popova P.V. Characterization of psychological and physical development in children of gestation diabetes pregnancies. Meditsinsky Sovet. 2017; 9: 14–20 (in Russ).
 44. 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.
 45. 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.
 46. Antikainen L., Jääskeläinen J., Nordman H., Voutilainen R., Huopio H. Prepubertal Children Exposed to Maternal Gestational Diabetes Have Latent Low-Grade Inflammation. Horm Res Paediatr. 2018 Aug 15;1-7. doi: 10.1159/000491938.
 47. Kawasaki M., Arata N., Miyazaki C., Mori R., Kikuchi T., Ogawa Y., Ota E. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2018 Jan 12; 13(1): e0190676. doi: 10.1371/journal.pone.0190676.
 48. Patro Golab B., Santos S., Voerman E., Lawlor D.A., Jaddeo V.W.V., Gaillard R. MOCO Study Group Authors. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. Lancet Child Adolesc Health. 2018 Sep 7. pii: S2352-4642(18)30273-6. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30273-6.
 49. Михалев Е.В., Шанина О.М., Саприна Т.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С. 78–86.
Shanina O.M., Mikhalev E.V., Saprina T.V. Hemostasis regulation and metabolic (hormonal, electrolyte) disturbances in term newborns from women with gestational diabetes. Diabetes Mellitus. 2015; 1: 78–86
 50. 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.
 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. 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, Lavrikova E.Y., Khodyrev D.S., Shamhalova M. Sh., Smetanina S.A., Suplotova A.N., Shestakova M.V., Nosikov V.V., Averyanov A.V. 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).