

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.379-008.64

ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Немыкина И. С., Ткачук А. С., Попова П. В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Попова Полина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.09.2023
и принята к печати 18.10.2023.

РЕЗЮМЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из самых частых осложнений беременности. Его распространенность ежегодно увеличивается вместе с ростом ожирения, малоподвижного образа жизни, неправильного питания, а также ростом количества беременностей, наступивших в более позднем возрасте. Известно, что ГСД сопровождается множественными осложнениями для матери и для ребенка. Исследования в области генетики и эпигенетики позволили по-новому взглянуть на патофизиологию ГСД, это открывает возможность для разработки новых стратегий для повышения эффективности диагностики, профилактики и лечения ГСД и его осложнений.

Данный обзор описывает роль генетических и эпигенетических факторов в развитии ГСД и его осложнений. В обзоре также обсуждаются вопросы сходства генетических изменений, лежащих в основе сахарного диабета 2 типа (СД2) и ГСД, которые указывают на многофакторный патогенез ГСД.

Ключевые слова: генетика, гестационный сахарный диабет, метилирование ДНК, ожирение, сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания, экспрессия генов, эпигенетика.

Для цитирования: Немыкина И.С., Ткачук А.С., Попова П.В. Генетика и эпигенетика гестационного сахарного диабета. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(6):21-28. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28. EDN: FMORMX

GENETICS AND EPIGENETICS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

Nemykina I. S., Tkachuk A. S., Popova P. V.

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Popova Polina V.,
Almazov National Medical Research
Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg,
Russia, 197341.
E-mail: popova_pv@almazovcentre.ru

Received 14 September 2023; accepted
18 October 2023.

ABSTRACT

Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common complications of pregnancy. Its prevalence is increasing every year with increasing obesity, sedentary lifestyle, poor or unhealthy diet and increasing age of pregnant women. GDM is known to be accompanied by multiple short- and long-term complications for both mother and child. Research in genetics and epigenetics has provided new insights into the pathophysiology of GDM, which provides an opportunity to develop new strategies to improve the diagnosis, prevention and treatment of GDM and its complications.

This review describes the role of genetic and epigenetic factors on the risks of developing GDM and its complications. The review also discusses the similarities in the genetic changes underlying type 2 diabetes mellitus and GDM, indicating a multifactorial pathogenesis of GDM.

Key words: cardiovascular disease, DNA methylation, epigenetics, gene expression, genetics, gestation diabetes, obesity, type 2 diabetes.

For citation: Nemykina IS, Tkachuk AS, Popova PV. Genetics and epigenetics of gestational diabetes mellitus. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(6):21-28. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-6-21-28. EDN: FMORMX

Список сокращений: ГСД — гестационный сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ЭКПВ — эпителиальные клетки пуповинной крови, GWAS — полногеномный поиск ассоциаций (genome-wide association studies).

ВВЕДЕНИЕ

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, которое характеризуется гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета [1].

По данным Атласа Международной диабетической федерации (IDF) в 2021 году более 21 млн детей родилось у матерей с нарушением обмена углеводов, преимущественно с ГСД (80,3 %). Распространенность ГСД в различных странах варьирует от 2 до 38,1 %, составляя в среднем 16,7 %. Эти цифры могут меняться в зависимости от методов скрининга, диагностических критериев и обследуемой популяции [2–4]. Ожидается, что частота ГСД будет продолжать расти вместе с увеличением распространенности ожирения и сахарного диабета 2 типа (СД2) [5–7]. ГСД ассоциирован со значительными неблагоприятными краткосрочными и долгосрочными осложнениями, включающими преэклампсию, артериальную гипертензию, макросомию плода, родовые травмы, увеличение частоты кесаревых сечений [1–3]. Женщины с ГСД имеют в 2 раза более высокий риск развития сахарного диабета 2 типа, метаболического синдрома, а также больше подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний [4, 5, 8–12].

Принято считать, что генетическая предрасположенность и параметры образа жизни способствуют развитию ожирения, сахарного диабета и связанных с ними заболеваний. Однако в последние два десятилетия исследования, как на людях, так и на животных, собрали немало фактов, подтверждающих «фетальное программирование» этих состояний внутриутробной средой [13, 14]. По данным ряда исследований показано, что дети, рожденные от матерей с ГСД, имеют повышенный риск избыточного веса и ожирения в будущем [15, 16]. Научные исследования показывают, что наличие внутриутробной гипергликемии предрасполагает к развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистых [14, 17–19] и онкологических заболеваний у потомства [20]. Соответственно, ожидается, что увеличение распространенности ГСД приведет к увеличению распространенности ожирения и связанных с ним расстройств, формируя тем самым порочный круг.

В то время как клинические проявления и потенциальные последствия ГСД для матери и плода изучены хорошо, молекулярные основы патогенеза ГСД остаются в значительной степени не известными [3]. Считается, что причиной может быть как генетическая предрасположенность, так и эпигенетическое воздействие внутриутробной гипергликемии. Основные патогенетические механизмы, лежащие в основе развития метаболических заболеваний у потомства, также остаются изученными не в полной мере, однако они могут быть связаны с эпигенетическими изменениями, которые вызваны воздействием материнской гипергликемии в течение беременности [21–23].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В различных исследованиях было продемонстрировано сходство генетических изменений, лежащих в основе СД2 и ГСД. К ним относятся: риск развития ГСД у женщин с семейным анамнезом СД2, связь ГСД с высоким риском развития СД2 типа в будущем, а также сходство патофизиологии, лежащей в основе ГСД и СД2 [24, 25].

Двумя основными подходами, которые используются для определения генетических изменений при ГСД, являются анализ генов-кандидатов и полногеномный поиск ассоциаций (GWAS).

При анализе генов-кандидатов тестируются варианты генов, которые, как предполагается, связаны с патофизиологией ГСД. Ранее гены-кандидаты для ГСД зачастую выбирались на основе биологической достоверности. Многие из этих ранних исследований генов-кандидатов содержали относительно небольшое число женщин в контрольной группе и группе ГСД. Таким образом, использование данного метода имело ограничения из-за небольших размеров выборки и включения в тестирование ограниченного числа вариантов генов [26, 27].

В ходе недавнего метаанализа [28] были проанализированы 23 исследования генетических вариаций, ассоциированных с ГСД. Всего было изучено 502 варианта генов с общим эффективным размером выборки от 2 373 до 24 237 человек для различных вариантов. В результате проведенного метаанализа было выявлено 16 вариантов генов в восьми локусах СД2, которые были в значительной степени ассоциированы с ГСД. Эти варианты генов включали: IGF2BP2, IGF2BP2, CDKAL1, GLIS3; CDKN2A/2B, HHEX/IDE, TCF7L2, MTNR1B и HNF1A. Необходимо отметить, что данные варианты генов ассоциированы не только с риском развития с ГСД и СД2, но и связаны со снижением функции бета-клеток [28].

При использовании полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) варианты генов проверяются на наличие какой-либо связи с признаком или с заболеванием по всему геному непредвзятым образом, без гипотез. На сегодняшний день выполнено четыре GWAS для ГСД [29–33].

В ходе использования данного метода было выявлено, что варианты генов из многих различных локусов были связаны с риском ГСД. Однако каждый из них показал незначительный вклад в развитие заболевания, поэтому нужны исследования на большей выборке, чтобы продемонстрировать более значительный эффект.

Так, в GWAS-исследовании, проведенном Kwak и соавторами [30], сравнили 1 399 пациенток с ГСД и 2 025 женщин контрольной группы. Для генотипирования были использованы 2,19 млн генетических маркеров, из которых выбрали 11 генов для дальнейшего исследования. Установлена связь между известными генетическими маркерами СД2 и ГСД, наиболее выраженная для вариантов гена CDKAL (ген, влияющий на жизнеспособность бета-клеток поджелудочной железы) и MTNR1B (ген, связанный с высокими уровнями глюкозы в плазме натощак и инсулина) [30]. MTNR1B является геном-рецептором мелатонина 1В. Мелатонин — нейроэндокринный гормон, который синтезируется в основном в шишковидной железе. Он играет важную роль в циркадных ритмах и сне, но также воздействует на метаболизм [34]. Исследования показывают, что мелатонин стимулирует секрецию глюкагона и инсулина в α - и β -клетках поджелудочной железы [34]. Метаболические и другие эффекты мелатонина опосредованы связыванием с трансмембранными рецепторами, связанными с G-белком, MT₁ и MT₂, последний из которых кодируется MTNR1B [33]. Варианты гена MTNR1B связаны не только с СД2, но и с изменениями важных маркеров метаболизма, включая глюкозу натощак, гликированный гемоглобин, раннюю секрецию инсулина в ответ на введение глюкозы, и скорость снижения секреции инсулина [34].

В более позднем GWAS [31], включавшем 5 485 пациенток с ГСД и 347 856 женщин группы контроля, было выявлено пять генов, связанных с ГСД. К ним относятся MTNR1B, CDKAL1, TCF7L2, CDKN2A-CDKN2B и HKDC. Причем в ходе исследования обнаружено, что влияние вариантов гена MTNR1B на риск развития ГСД (ОШ 1,41) достоверно выше, чем на риск развития СД2 (ОШ 1,09) [31].

По мере накопления результатов GWAS для СД2 исследования генов-кандидатов на ГСД стали фокусироваться на генетических вариантах, ассоциированных с риском развития СД2 [35, 36].

Связь между определенными вариантами генов с риском развития СД2 и ГСД была изучена Нуорю Н. и его коллегами [37] на выборке из 533 женщин с ГСД и 407 беременных из контрольной группы, проживающих в Финляндии, у которых было проведено генотипирование 69 однонуклеотидных полиморфизмов генов (SNP). В ходе исследования выявили, что варианты rs10830963 и rs1387153 гена MTNR1B были достоверно ассоциированы с риском развития ГСД, а также в значительной степени были связаны с повышением уровня глюкозы натощак и снижением секреции инсулина при последующем наблюдении. Результаты данного исследования представляют дополнительные доказательства того, что варианты гена MTNR1B связаны с риском развития ГСД за счет повышения уровня глюкозы в плазме натощак и снижения секреции инсулина [37].

В исследовании, проведенном в НМИЦ им. В. А. Алмазова, также была подтверждена значимая связь двух вариантов гена MTNR1B (rs10830963 и rs1387153), а также rs1799884 в гене GSK с риском развития ГСД в популяции российских женщин [38, 39].

Анализ генов-кандидатов, как и GWAS, выявил общую генетическую структуру между ГСД и СД2, что подтверждает схожую патофизиологию этих заболеваний. Тем не менее, были выявлены примечательные различия: большее влияние вариантов гена MTNR1B на риски развития ГСД по сравнению с СД 2 типа, а также связь варианта гена HKDC1 только с ГСД, но не с СД 2 типа.

Имеющиеся к настоящему времени генетические исследования показывают, что в патофизиологию ГСД вовлечено несколько генов. Однако большинство исследований было проведено на ограниченных выборках, чаще всего в пределах одной популяции. Кроме того, некоторые исследования не учитывают сопутствующие факторы (возраст матери, питание, образ жизни). Поэтому для более глубокого понимания патофизиологии ГСД необходимы генетические исследования, учитывающие факторы окружающей среды и образа жизни.

ЭПИГЕНЕТИКА ГСД

Термин «эпигенетика» ввел Конрад Уоддингтон в 1942 году как среднее между «генетикой» и аристотелевским «эпигенезом» — учением о последовательном эмбриональном развитии [40]. Эпигенетика — это изучение изменений в экспрессии генов или фенотипа, вызванных механизмами, отличными от вариаций последовательностей ДНК

[41]. Основные типы эпигенетических изменений включают метилирование ДНК, модификации гистонов (ацетилирование, метилирование, фосфорилирование и убиквитинирование) и микроРНК (миРНК), и могут вызывать наследуемые фенотипические изменения без изменения последовательности ДНК [42–44]. Как показал целый ряд недавних исследований, к ним следует отнести и такой важный фактор, как пространственная организация ядра [45, 46].

Согласно различным исследованиям, диабет матери вызывает стойкие изменения функции эндотелия плода [47]. Гипергликемия может изменить функцию эндотелия, экспрессию генов и белков через окислительный стресс и воспаление. Эндотелиальная дисфункция считается начальной стадией развития атеросклеротического процесса при диабете, до появления микро- и макрососудистых осложнений. Нарушение эндотелиальной функции часто возникает до постановки диагноза СД [48], а эндотелиальная дисфункция часто присутствует за годы до появления каких-либо признаков микроангиопатии [49]. Такие результаты породили гипотезу о том, что при СД 2 типа эндотелиальная дисфункция может предшествовать развитию хронической гипергликемии [50]. Эндотелиальная дисфункция, вероятно, частично является следствием гипергликемии, которая вызывает изменения в пролиферации и воспалительных ответах эндотелиальных клеток *in vitro*. Отмечалось увеличение гибели и снижение пролиферации эпителиальных клеток пуповинной крови (ЭКПВ), подвергшихся воздействию повышенного уровня глюкозы [51].

В исследовании «случай-контроль» продемонстрировано увеличение циркулирующих молекул адгезии у пациентов с ГСД. Выявлено, что ЭКПВ, полученные из пуповины женщин с ГСД, имеют увеличенную экспрессию молекул адгезии лейкоцитов (ICAM-1) [52]. Результаты свидетельствуют о том, что изменения эндотелиальной функции присутствуют как у матерей, так и у их плодов при беременности с ГСД. Если эти показатели остаются повышенными, возможно, эти изменения могут приводить к повышенному риску развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа в будущем [53].

Hajj N. [54] и соавторы изучили влияние ГСД на эпигенетические изменения, исследовав ЭКПВ новорожденных и плаценту у женщин с ГСД, из которых 88 находились на диетотерапии и 98 получали инсулинотерапию. Материнские гены MEST и NR3C1, связанные с ростом плаценты и плода, показали более низкие уровни метилирования как в ЭКПВ, так и в плаценте в обеих группах с ГСД

по сравнению с беременными без ГСД. Также было выявлено, что у взрослых с ожирением метилирование гена MEST ниже, чем в контрольной группе с нормальным ИМТ [54]. Эти результаты могут указывать на то, что гипергликемия у женщин с ГСД оказывает долгосрочное воздействие на эпигеном потомства и что эпигенетическое программирование MEST может способствовать предрасположенности к ожирению в более позднем возрасте.

Еще в одном исследовании [55] сравнивались закономерности полногеномного метилирования ДНК в пуповинной крови плода у беременных женщин с ГСД и здоровых женщин. Между пациентами с ГСД и беременными женщинами из контрольной группы выявлены незначительные различия в метилировании генов. Эти различия были более очевидными у пациенток с ГСД, находившихся на инсулинотерапии, чем у женщин с ГСД, придерживавшихся диетотерапии, и могли быть объяснены более тяжелыми эпизодами гипергликемии при ГСД, требующими назначения инсулина. Изменения в метилировании наблюдались для следующих генов: ATP5A1, который кодирует субъединицу митохондриальной АТФ-синтетазы, предотвращающую митохондриальное окисление; MFAP4, который участвует в клеточной адгезии и межклеточном взаимодействии; PRKCH, принадлежащий к семейству протеинов C и участвующий в различных сигнальных путях; и SLC17A, ген котранспортера натрия/фосфата, ассоциированного с гипоксией. Интересно, что все эти изменения в метилировании имели небольшой размер эффекта, но затрагивали несколько генов [55].

По данным исследования, выполненного в НМИЦ им. В. А. Алмазова [56], изучение экспрессии генов в ЭКПВ новорожденных выявило увеличение соотношения лептина и адипонектина, а также снижение экспрессии ангиопоэтин-подобного белка 4-го типа в ЭКПВ новорожденных у матерей с ГСД по сравнению с группой контроля. В свою очередь, достижение целевых уровней гликемии было связано с нормализацией повышенного уровня соотношения лептина и адипонектина в пуповинной крови.

В другом исследовании этих же авторов [57] была выявлена зависимость экспрессии гена TRIB1 в ЭКПВ от продолжительности внутриутробного воздействия гипергликемии. Известно, что ген TRIB1 влияет на концентрацию липидов в плазме и связан с риском развития ишемической болезни сердца [57].

Так как пациентки с ГСД в анамнезе подвергаются большему риску развития диабета 2 типа после беременности, Michalczyk с соавторами [58]

проанализировали несколько эпигенетических маркеров (метилование гистонов H3K27, H3K4, H3K79, H3K36 и H3K9) во время и после беременности у женщин, выделив несколько групп: пациентки с ГСД, у которых впоследствии развился диабет 2 типа; женщины с ГСД, у которых после родов не развился сахарный диабет 2 типа; больные с сахарным диабетом 2 типа и женщины, не страдающие ГСД. Когда авторы подсчитали долю метилированных гистонов H3, то она оказалась на 50 % ниже для гистонов H3K27 у женщин с ГСД, у которых после беременности развился диабет 2 типа, чем у женщин без диабета; и на 75 % ниже для гистонов H3K4 у пациенток с ГСД, у которых после беременности развился диабет 2 типа, чем у женщин с ГСД, у которых этого не произошло. Хотя данное исследование было проведено на небольшой выборке, оно продемонстрировало, что доля метилирования гистонов может быть полезным предиктором развития СД2 у женщин с ГСД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные данные наглядно показывают, что развитие ГСД может быть результатом сложного взаимодействия генетических, эпигенетических параметров и факторов окружающей среды. Эпигенетические процессы при ГСД влияют не только на течение беременности, но и на потомство и его дальнейшую жизнь. Глубокое понимание эпигенетических нарушений, сопровождающих ГСД, из-за их часто обратимого характера, может позволить избежать их нежелательных последствий. Современные публикации продемонстрировали потенциал использования результатов генетических и эпигенетических исследований для оказания клинической помощи. Понимание метаболических особенностей, связанных с диабетом, с эпигенетической точки зрения может предложить новые оптимальные стратегии профилактики и лечения осложнений ГСД у женщин и их детей. Очевидно, что для продвижения в этом направлении необходимо не только пропагандировать здоровое питание и образ жизни во время и после беременности у женщин фертильного возраста, но и оценивать генетическую предрасположенность и образ жизни. Однако для расширения знаний в этой области необходимы дальнейшие интервенционные и наблюдательные исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Andreeva EN. Gestational diabetes mellitus. Diagnostics, treatment, obstetric tactics, postpartum observation. 2020; 7. In Russian [Андреева Е.Н. Гестационный сахарный диабет. Диагностика, лечение, акушерская тактика, послеродовое наблюдение. 2020; 7].
2. Ferrara A. Increasing Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus: A public health perspective. *Diabetes Care*. 2007; 30(Supplement 2):S141–S146.
3. HaPo Study cooperative research group, Metzger Be, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2008;358:1991–2002.
4. Popova PV, et al. The new combination of risk factors determining a high risk of gestational diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol*. 2015;40(4):239–47.
5. Pantham P, et al. Inflammation in maternal obesity and gestational diabetes mellitus. *Placenta*. 2015 Jul;36(7):709–15.
6. Woolcott OO, et al. Temporal trends in obesity defined by the relative fat mass (RFM) index among adults in the United States from 1999 to 2020: a population-based study. *BMJ Open*. 2023 Aug 17;13(8):e071295.
7. Khan MAB, et al. Epidemiology of Type 2 Diabetes — Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020 Mar;10(1):107–111.
8. Burlina S, et al. Short- and long-term consequences for offspring exposed to maternal diabetes: a review. *J Mater Fetal Neonatal Med*. 2019;32(4):687–94.
9. Lowe WL, et al. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA*. 2018;320(10):1005–16.
10. Burlina S, et al. Clinical and biochemical approach to predicting post-pregnancy metabolic decompensation. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;145:178–83.
11. Sermer M, et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: The Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:146–56.
12. Yang X, et al. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. *Diabetes Care*. 2002;25:1619–24.
13. Kwon EJ, et al. What is fetal programming?: a lifetime health is under the control of in utero health. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(6):506–519.
14. Barker DJP, et al. Infant mortality, childhood nutrition, and ischemic heart disease in England and Wales. *Lancet*. 1986;1(8489):1077–1081.
15. Lowe WL, et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia

and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia*. 2019 Apr;62(4):598–610.

16. Page KA, et al. Children Exposed to Maternal Obesity or Gestational Diabetes Mellitus During Early Fetal Development Have Hypothalamic Alterations That Predict Future Weight Gain. *Diabetes Care*. 2019 Aug;42(8):1473–1480.

17. Tam WH, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*. 2017 May;40(5):679–686.

18. West NA, et al. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011 Mar;54(3):504–7.

19. Dabelea D, et al. Intrauterine diabetic environment confers risks for type 2 diabetes mellitus and obesity in the offspring, in addition to genetic susceptibility. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001 Sep-Oct;14(8):1085–91.

20. Contreras ZA, et al. Maternal pre-pregnancy and gestational diabetes, obesity, gestational weight gain, and risk of cancer in young children: a population-based study in California. *Cancer Causes Control*. 2016 Oct;27(10):1273–85.

21. Hjort L, et al. Diabetes in pregnancy and epigenetic mechanisms-how the first 9 months from conception might affect the child's epigenome and later risk of disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Oct;7(10):796–806.

22. Abad FRM, et al. Evaluation of H19, Mest, Meg3, and Peg3 genes affecting growth and metabolism in umbilical cord blood cells of infants born to mothers with gestational diabetes and healthy mothers in Rafsanjan City, Iran. *J Dev Orig Health Dis*. 2023 Apr;14(2):182–189.

23. Antoun E, et al. Maternal dysglycaemia, changes in the infant's epigenome modified with a diet and physical activity intervention in pregnancy: Secondary analysis of a randomised control trial. *PLoS Med*. 2020 Nov 5;17(11):e1003229.

24. Sweeting A, et al. Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022 Sep 26;43(5):763–793.

25. Fu J, et al. The life course perspective of gestational diabetes: An opportunity for the prevention of diabetes and heart disease in women. *EClinicalMedicine*. 2022 Feb 12;45:101294.

26. Robitaille J, et al. The genetics of gestational diabetes mellitus: evidence for relationship with type 2 diabetes mellitus. *Genet Med*. 2008 Apr;10(4):240–50.

27. Watanabe RM, et al. Genetics of gestational diabetes mellitus and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007 Jul;30 Suppl 2(Suppl 2):S134–40.

28. Powe CE, et al. Genetic Studies of Gestational Diabetes and Glucose Metabolism in Pregnancy. *Curr Diab Rep*. 2020 Nov 9;20(12):69.

29. Wu NN, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 May;34(10):1557–1564.

30. Kwak SH, et al. A genome-wide association study of gestational diabetes mellitus in Korean women. *Diabetes*. 2012 Feb;61(2):531–41.

31. Pervjakova N, et al. Multi-ancestry genome-wide association study of gestational diabetes mellitus highlights genetic links with type 2 diabetes. *Hum Mol Genet*. 2022 Sep 29;31(19):3377–3391.

32. Hayes MG, et al. Identification of HKDC1 and BACE2 as genes influencing glycemic traits during pregnancy through genome-wide association studies. *Diabetes*. 2013 Sep;62(9):3282–91.

33. Zhang M, et al. Lipolysis and gestational diabetes mellitus onset: a case-cohort genome-wide association study in Chinese. *J Transl Med*. 2023 Jan 25;21(1):47.

34. Karamitri A, et al. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb;15(2):105–125.

35. Jääskeläinen T, et al. Genetic Risk Factors and Gene-Lifestyle Interactions in Gestational Diabetes. *Nutrients*. 2022 Nov 13;14(22):4799.

36. Lowe WL, et al. Genetics of Gestational Diabetes Mellitus and Maternal Metabolism. *Curr Diab Rep*. 2016 Feb;16(2):15.

37. Huopio H, et al. Association of risk variants for type 2 diabetes and hyperglycemia with gestational diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jul 29;169(3):291–7.

38. Popova PV, et al. Association of Common Genetic Risk Variants With Gestational Diabetes Mellitus and Their Role in GDM Prediction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Apr 19;12:628582.

39. Popova PV, et al. Effect of gene-lifestyle interaction on gestational diabetes risk. *Oncotarget*. 2017 Dec 6;8(67):112024–112035.

40. Patrushev LI. Gene expression. 2000; 23–25. In Russian [Патрушев Л.И. Экспрессия генов. 2000; 23–25].

41. Wu CT, Morris JR. Genes, genetics, and epigenetics: a correspondence. *Science*. 2001;293(5532):1103–1105.

42. Fischer JJ, et al., Combinatorial effects of four histone modifications in transcription and differentiation. *Genomics*. 2008 Jan;91(1):41–51.

43. Mehler M. F Epigenetic principles and mechanisms underlying nervous system functions in health and disease. *Prog Neurobiol*. 2008 Dec 11;86(4):305–41.

44. Klose RJ, et al. Genomic DNA methylation: the mark and its mediators. *Trends Biochem Sci*. 2006 Feb;31(2):89–97.

45. Fraser P, et al. Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature*. 2007 May 24;447(7143):413–7.

46. Patkin EL, et al. Epigenetical mechanisms of susceptibility to complex human diseases. *Ecological genetics*. 2010; Vol. 8(4):44–56.

47. Valero P, et al. Platelets and endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Acta Physiologica (Oxf)*. 2023 Apr;237(4):e13940.

48. Iwamoto S, et al. The role of TRIB1 in lipid metabolism; from genetics to pathways. *Biochem Soc Trans*. 2015 Oct;43(5):1063–8.

49. West NA, et al. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia*. 2011 Mar;54(3):504–7.

50. Sena CM, et al. Endothelial dysfunction — a major mediator of diabetic vascular disease. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Dec;1832(12):2216–31.

51. Acosta JC, et al. Gestational diabetes mellitus alters maternal and neonatal circulating endothelial progenitor cell subsets. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Mar;204(3):254.e8–254.e15. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.10.913.

52. Sáez T, et al. Fetoplacental endothelial exosomes modulate high d-glucose-induced endothelial dysfunction. *Placenta*. 2018 Jun;66:26–35.

53. Halcox JPJ, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002 Aug 6;106(6):653–8.

54. El Hajj N, et al. Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. *Diabetes*. 2013 Apr;62(4):1320–8.

55. Haertle L, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation. *Clin Epigenetics*. 2017 Mar 27;9:28.

56. Popova PV, et al. Randomised, Controlled Study of Different Glycaemic Targets during Gestational Diabetes Treatment: Effect on the Level of Adipokines in Cord Blood and ANGPTL4 Expression in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Int J Endocrinol*. 2018 May 14;2018:6481658.

57. Popova PV, et al. Association of tribbles homologue 1 gene expression in human umbilical vein endothelial cells with duration of intrauterine exposure to hyperglycaemia. *Genet Res (Camb)*. 2018 Mar 5;100:e3.

58. Michalczyk AA, et al. 2016. Epigenetic Markers to Predict Conversion From Gestational Diabetes to Type 2 Diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016, 101(6), 2396–2404.

Информация об авторах:

Немыкина Ирина Сергеевна, лаборант-исследователь НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ткачук Александра Сергеевна, научный сотрудник НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Попова Полина Викторовна, к.м.н., заведующая НИЛ метаболических заболеваний и микробиоты НИО генетических рисков и персонализированной профилактики НЦМУ «Центр персонализированной медицины», заведующая НИЛ эндокринных заболеваний у беременных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nemykina Irina S., research assistant of Research Laboratory of Metabolic Diseases and Microbiota, Research Department of Genetic Risks and Personalized Prevention, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Tkachuk Aleksandra S., researcher of Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Almazov National Medical Research Centre;

Popova Polina V., MD, PhD, Head of Research Laboratory of Metabolic Diseases and Microbiota, World-Class Research Center for Personalized Medicine, Head of Research Laboratory of Endocrine Diseases in Pregnancy, Almazov National Medical Research Centre.