

Д.Т. Амирханова¹, А.А. Серикбаева¹, Ф.У. Нильдибаева¹, Д.Н. Шерьязданова¹,
З.Б. Тауешева¹, М.Н. Коваль¹, З.М. Туткушбаева²

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

¹Медицинский университет Караганды, кафедра внутренних болезней (Караганда, Казахстан)

²Областная клиническая больница г. Караганды (Караганда, Казахстан)

Дана Талгатовна Амирханова – к.м.н., ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней НАО «Медицинский университет Караганды», электронный адрес: D.Amirhanova@qmu.kz; контактный телефон: 8-775-281-31-17

В обзоре литературы приведен анализ генетических механизмов развития гестационного сахарного диабета. Предрасположенность к данному заболеванию рассматривается как комбинация функционально неблагоприятных аллелей разных групп генов, для которых установлены полиморфизмы, анализ которых позволит своевременно выявлять женщин с повышенным риском развития гестационного диабета и разрабатывать меры профилактики и лечения.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет, гены, полиморфизм

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета. Гестационный сахарный диабет является наиболее часто встречающейся экстрагенитальной патологией беременности и представляет серьезную медико-социальную проблему, увеличивая частоту нежелательных исходов беременности как для матери, так и для плода. Неблагоприятное влияние ГСД на здоровье матери и плода проявляется развитием в последующие годы у матерей ожирения и сахарного диабета (СД) 2 типа, а у потомства — ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, ГСД, СД 2 типа. Согласно мировым данным, частота ГСД колеблется от 4 до 20 % и имеет существенные популяционные различия, которые могут быть связаны с разнородностью изучаемых групп населения. Так, в странах с низким риском развития ГСД у беременных, таких как Швеция, Австралия, США (за исключением коренных американцев и некоторых других групп населения), распространенность данной патологии составляет менее 2%, около 9,5% и 4,8% соответственно. Более высокие показатели наблюдаются в странах Ближнего Востока: Объединенных Арабских Эмиратах (20,6%), Катаре (16,3%), Бахрейне (13,5%) и Саудовской Аравии (12,5%). Некоторые развитые страны, такие как Канада (17,8%) и Франция (12,1%), также имеют более высокие показатели распространенности гестационных нарушений углеводного обмена. В России частота ГСД варьирует в широких пределах от 1 до 14% (в среднем около 7%) и существенно зависит от методов диагностики [2,3,7,9,18,22].

Этническая принадлежность давно описывается как главный фактор риска развития ГСД, и широко признано, что женщины, принадлежащие к другим этническим группам (например,

азиатское или средневосточное происхождение, испанцы, индейцы, тихоокеанские островитяне, афроамериканцы), чем европеоиды, подвержены более высокому риску развития ГСД [12,28]. Согласно литературным данным, у европейских женщин частота ГСД не превышает 3%, тогда как у азиатских достигает 5—10%. Например, установлена высокая распространенность ГСД среди китайских женщин, которая в 4 раза выше, чем у женщин европеоидной расы, составляя 14,8% [3,29]. По данным крупного метаанализа общая распространенность ГСД в Азии составила 11,5% [27]. В последнее время отмечается рост числа случаев выявления гестационного сахарного диабета у беременных женщин, проживающих в Казахстане [26].

В настоящее время подробно описаны факторы риска, приводящие к развитию ГСД, включающие предшествующий ГСД в анамнезе, макросомию, врожденные аномалии, ожирение, артериальную гипертензию, семейный анамнез диабета, мертворождение, синдром поликистозных яичников, аборт в анамнезе, возраст старше 25 лет, преждевременные роды [29]. Однако, существующие в настоящий момент методы прогнозирования риска развития ГСД при ведении физиологической беременности в Республике Казахстан, основанные на изучении клинических факторов (анамнеза, антропометрии, определения глюкозы крови при ИМТ более 25) не всегда являются достаточно достоверными для идентификации высокого риска развития нарушений углеводного обмена.

Нормальная беременность характеризуется инсулинорезистентностью, возрастающей ко II триместру беременности и компенсаторной гиперактивностью β-клеток, обеспечивающий гомеостаз глюкозы. Именно эти особенности углеводного метаболизма при беременности, являющейся «естественным стрессом», могут реализоваться у женщин с генетической предрас-

положенностью к СД [8]. Женщины, у которых выявляется ГСД в ранний период беременности (до 20 недели), могут относиться к одной из трех основных категорий: ранее существовавшая инсулинорезистентность, аутоиммунные индуцированные расстройства, моногенные заболевания, такие как MODY [3]. Поиск методов раннего выявления лиц с высоким риском ГСД позволит разработать профилактические и интервенционные меры для снижения риска развития заболевания и неблагоприятных перинатальных исходов.

Поскольку частота ГСД значительно различается среди этнических популяций и рост ее находится в прямой пропорции с увеличением СД 2-го типа, который развивается в последующие годы жизни у перенесших ГСД, внимание исследователей в последние годы привлечено к изучению генетических факторов предрасположенности к этому осложнению беременности [1]. Гены предрасположенности, индивидуальный повреждающий эффект которых не велик, при неблагоприятных сочетаниях нескольких функционально ослабленных (рецессивных) вариантов и повреждающих экзогенных факторов могут стать причиной развития заболевания. Рецессивные формы ГСД полиморфны. Согласно современным представлениям, с ними ассоциировано несколько десятков генов, многие (но не все) из которых тождественны генам—кандидатам СД 2 типа. Выделяют следующие основные группы генов-кандидатов, ответственных за развитие ГСД: секреция инсулина (KCNJ11, ABCC8, TCF7L2, ND1); синтез инсулина (INS) и ассоциированные с передачей инсулинового сигнала (INSR, IGF2, IRS1); регулирующие углеводный и липидный обмен (PPARG, PPARGC1A, ADRB3, GLUT1, ADIPOQ, FOXC2); ассоциированные с MODY и его редкими формами (HNF1A, GSK, HNF4A, PDX1, NEUROD1, INS); другие (PAI-1, SLC30A8, CDKAL1, MTNR1B, (FTO) gene)[4,5,6, 10,11,14,15,16,21,23,24,25,30,31,32,33]. Участие этих генов в развитии ГСД подтверждается как методом функционального картирования (случай—контроль) единичных полиморфных сайтов у больных ГСД, так и при обобщенном анализе результатов таких исследований.

У беременных с ГСД имеется генетическая особенность, ассоциированная как с нарушением чувствительности тканей к инсулину, так и с нарушением его секреции — клетками поджелудочной железы. При ГСД имеется достоверная ассоциация гена калиевых каналов, ответственного за секрецию инсулина—KCNJ11, его белка Kir6.2, Lys/Lys полиморфного маркера Gly23K гена KCNJ11 аллеля, являющегося одной из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов [4,32]. В литературе также обсуждается взаимосвязь различных полиморфизмов гена TCF7L2 — rs7903146, rs12255372, rs7901695, [9,16] с риском ГСД, который кодирует Т-клеточный транскрипционный фактор, участвующий в контроле гомеостаза глюкозы. При взаимодействии с белками Wnt- сигнального пути продукт гена регулирует секрецию проглюкагона в энтероэндокринных

клетках, что, в свою очередь, определяет глюкозо-индуцированную секрецию инсулина.

К факторам, определяющим развитие патологической инсулинорезистентности, относятся генетические дефекты, приводящие к изменению чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях (мутация генов субстрата инсулинового рецептора IRS1, CIP-1, гликогенсинтетазы, гормончувствительной липазы, β-адренорецепторов, разобщающего протеина UCP-1, а также молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина: снижение мембранной концентрации и активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани. Полиморфизм Gly972ArgIRS-1 также связан с риском ожирения [5,21,30].

У беременных с ГСД имеется достоверная ассоциация генов, регулирующих метаболизм мышечных тканей и определяющих обмен жиров и углеводов, как PPARG, ADIPOQ. По данным крупных мета-анализов, включивших пациентов с гестационным диабетом, установлено, что вариация ADIPOQ rs266729 может увеличить риск развития ГСД в азиатской и европейской популяции [10,33].

Моногенные варианты ГСД обусловлены мутациями в генах β-клеток поджелудочной железы и характерны для диабета подтипа MODY. В настоящее время идентифицировано 13 мутаций подтипа MODY, что доказывает значительный вклад этих моногенных форм в развитие ГСД. Наиболее частыми из них являются варианты, обусловленные мутациями в гене глюкокиназы (GSK) и в гене ядерного фактора гепатоцитов 1A (HNF1A), (HNF4A) [11]. По данным некоторых авторов, в 3 % случаев гипергликемия беременных была обусловлена гетерозиготными мутациями в генах факторов транскрипции HNF4A, HNF 1A. В случае подтверждения у будущей матери — HNF4A, HNF 1A — MODY, инициация инсулинотерапии должна быть максимально ранней, с целью подтверждения макросомии плода и гипогликемических состояний [6]. Остальные варианты MODY вызваны мутациями других генов, встречаются редко, и до настоящего времени мало изучены.

Представляет интерес изучение гена трансмембранного переносчика цинка типа 8 (SLC30A8), который играет важную роль в регуляции созревания, хранения и секреции инсулина β-клетками, а также гена белка, ассоциированного с регуляторной субъединицей-1 циклинзависимой киназы типа 5 (CDKAL1) и его полиморфизмов (rs7756992, rs10946398, и rs9465871 г), участвующего в повышении эффективности секреции гранул инсулина в кровотоке [15].

Согласно литературным данным, изучаются и другие полиморфизмы различных генов, например полиморфизм SNP PvuII и Xba I в гене ERα, который обнаружен у 175 беременных женщин с ГСД, экспрессия которого повышена в тканях плаценты, что может играть важную роль в патогенезе ГСД [14].

Недавно была установлена связь полиморфизма интерлейкина-10 (ИЛ-10) с диабетом и его осложнениями, а также изучалась потенциальная роль ИЛ-10 в развитии гестационного диабета. Исследование продемонстрировало, что аллель А и генотип А / А SNP rs3021094 в гене IL-10 были связаны с повышенным риском ГСД, уровнем IL-10 в плазме и резистентностью к инсулину, которые могут быть потенциальными мишенями для раннего скрининга и выявления ГСД[25].

Согласно общепринятому мнению, в основе наследственной предрасположенности к многофакторной патологии, к которой относится и ГСД, лежит специфическая комбинация аллелей нескольких генов, оказывающих влияние на развитие заболевания или модифицирующих клинические проявления болезни. В настоящее время, большинство исследователей считают, что отдельные генетические варианты вносят достаточно низкий вклад в формирование патологического фенотипа, поэтому для понимания ключевых звеньев патогенеза заболевания, следует анализировать межгенные и ген-средовые взаимодействия, играющие роль в формировании клинического фенотипа заболевания [13,17,19,20,23,25,34].

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о том, что идентификация генов предрасположенности ГСД и их функциональных полиморфизмов, а также связанных с ними патофизиологических механизмов, имеют значение для своевременного выявления женщин группы риска и определения тактики их ведения на прегравидарном этапе, во время беременности, а также после родоразрешения, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения и поиска прогностических маркеров.

ЛИТЕРАТУРА

1 Айламазян Э. К. Роль мелатонина в развитии гестационного сахарного диабета / Э. К. Айламазян, И. И. Евсюкова., М. И. Ярмолинская // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67, № 1. – С. 85–91.

2 Ахметова Е. С. Патофизиологические и генетические изменения в организме беременной при гестационном сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. 66, №5. – С. 27-36.

3 Беляева И. А. Роль сахарного диабета типа MODY в структуре гестационного сахарного диабета / И. А. Беляева, А. К. Овсянникова, О. Д. Рымар // Доктор.Ру. – 2021, № 11. – С. 68-72.

4 Гестационный сахарный диабет – генетические аспекты / Н. В. Башмакова, Т. Б. Третьякова, О. Б. Фролухина, Е.Г. Дерябина. // Проблемы репродукции. – 2019. – Т. 25, №6. – С. 22-28.

5 Древаль А. В. Гестационный сахарный диабет (по материалам скринингового исследования в Московской области) / А. В. Древаль, Т. П. Шестакова, И. В. Бунак // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 4. – С. 406-413.

6 Мутации в генах ядерных факторов гепатоцитов как редкая причина диабета у беременных / Н. А. Зубкова, Ф. Ф. Бурумкулова, В. А. Петрухин и др. // Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, №3. – С. 274-280.

7 Никонова Л. В. Гестационный сахарный диабет: генетические маркеры инсулинорезистентности, диагностические критерии и тактика ведения / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, О. С. Бутрим // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2020. – Т.18, №6. – С. 732-738.

8 Пакин В. С. Молекулярно-генетические аспекты гестационного сахарного диабета // Проблемы Эндокринологии – 2017. – Т 63, №3. – С. 204-207

9 Фролухина О. Б. Клинико-генетические основы формирования гестационного сахарного диабета и нарушений углеводного обмена после завершения беременности: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – Челябинск, 2021. – С. 24.

10 Adiponectin gene polymorphisms and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis / L T. Huang, S L. Wu, X. Liao, et al. // World J. Clin Cases. – 2019. – V 7, №5. – P. 572-584.

11 Association of recently identified type 2 diabetes gene variants with Gestational Diabetes in Asian Indian population / S. Kanthimathi, M. Chidambaram, D. Bodhini et al. // Mol. Genet Genomics. – 2017. – V. 292, №3. – P. 585-591.

12 Ethnic differences in prevalence, risk factors, and perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus: A comparison between immigrant ethnic Chinese women and Australian-born Caucasian women in Australia / C S. Wan, S. Abell, R. Aroni, et al. // J. Diabetes. – 2019. – V. 11, №10. – P. 809-817.

13 Fasting and post-prandial plasma glucose screening for gestational diabetes mellitus / H. Kansu-Celik, A. S. Ozgu-Erdinc, B. Kisa-Karakaya, et al. // East. Mediterr. Health J. – 2019. – V. 25, №4. – P. 282-289.

14 Fat mass and obesity-associated (FTO) gene epigenetic modifications in gestational diabetes: new insights and possible pathophysiological connections / M. Franzago, F. Fraticelli, M. Marchioni. et al. // Acta. Diabetol. – 2021. – V. 58, №8. – P. 997-1007.

15 Genetic susceptibility, lifestyle intervention and glycemic changes among women with prior gestational diabetes / Z. Liang, L. Wang, H. Liu, et al. // Clinical. Nutrition. – 2020. – V .39, №7. – P. 2144-2150

16 Genetic variants of TCF7L2 gene and its coherence with metabolic parameters in Lithuanian (Kaunas district) women population with previously diagnosed gestational diabetes mellitus compared to general population / M. Francaite-Daugeliene, V. Lesauskaite, A. Tamosiunas, et al. // Diabetes Research and Clinical Practic. – Available. – 2020. - [http:// www.elsevier.com/locate/diabres](http://www.elsevier.com/locate/diabres)

17 Gestational diabetes mellitus / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, D. Bancher-Todesca D., et al. //

Wien Klin. Wochenschr. – 2016. – V. 128, №2. – P. 103-112.

18 Immanuel J. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Immanuel, D. Simmons // *Curr. Diab. Rep.* - 2017. – V. 17, №11. – P. 115

19 Diabetes Atlas. – Brussels: IDF, 2019. – 8 th., ed. – P. 123.

20 Jawad F. Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology / F. Jawad, K. Ejaz. // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2016. – V. 66, №1. – P. 5-7.

21 Lack of association between IGF2BP2 rs4402960 polymorphism and gestational diabetes mellitus: a case-control study, meta-analysis and trial sequential analysis. / J. Liu, Song G, Zhao G, et al. // *Biosci Rep.* - 2020. – V. 40, №7 BSR20200990.

22 Lawrence R L. Prevalence of gestational diabetes according to commonly used data sources: an observational study. / R L. Lawrence, C R. Wall, F H. Bloomfield // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2019. – V. 19, №1. – P. 349.

23 Molecular Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus / S. Dias, C. Pfeiffer, Y. Abrahams, et. al. // *Int J. Mol Sci.* – 2018. – V. 19, №8. – P. 2926.

24 Molecular pathways disrupted by gestational diabetes mellitus / C. Nguyen-Ngo, N. Jayabalan, C. Salomon, M. Lappas // *J. Mol. Endocrinol.* – 2019. – V. 63, №3. – P. 51-72.

25 Novel Interleukin-10 Gene Polymorphism Is Linked to Gestational Diabetes in Taiwanese Population / J. Kang, C H. Liu, C N Lee, et.al. // *Front Genet.* – 2019 – V. 18, №10. – P. 89.

26 Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus / A. Meiramova, B Ainabekova, G Sadybekova, et al. // *Acta. Endocrinol.* – 2018. – V. 14, №2. – P. 213-218.

27 Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis / KW. Lee, SM. Ching, V. Ramachandran, et al. // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2018. – V. 18, №1. – P. 494.

28 Prevalence of gestational diabetes among Chinese and South Asians: A Canadian population-based analysis. / R O. Yeung, A. Savu, B. Kinniburgh, et al. // *J. Diabetes Complications.* – 2017. – V. 31, №3. – P. 529-536.

29 Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: A systematic review and meta-analysis. / C. Gao, X. Sun, L. Lu, et al // *J Diabetes Investig.* – 2019.- V.10, №1. – P. 154-162.

30 Polymorphism analysis of the Gly972Arg IRS-1 and Gly1057Asp IRS-2 genes in obese pregnant women / A. Górska, M. Wolek, B. Czerny, et al. // *Reproductive Biology.* – 2020. – V. 20, №3. – P. 365-370.

31 TCF7L2 rs7903146 polymorphism modulates the association between adherence to a Mediterranean diet and the risk of gestational diabetes mellitus / A Barabash, J D Valerio, N Garcia, et. al. // *Metabol. Open.* – 2020. – V. 26, №8. – P. 100069.

32 The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus/ J. Rosik, B. Szostak, F. Machaj, et al. // *Ann. Hum Genet.* – 2020. – V. 84, №2. – P. 114-124.

33 The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis / Yu Bai, Lei Tang, Ling Li, et al. // *Gene.* – 2020. – V. 730:144302.

34 Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy / L. Jovanović, Y. Liang, W Weng, et al. // *Diabetes Metabolism Research and Reviews.* – 2015. – V. 31, №7. – P. 707-716.

35 Yuen L. Ethnic Disparities in Gestational Diabetes / L. Yuen, V W. Wong, D. Simmons. // *Curr Diab Rep.* - 2018. – V. 18, №9. – P. 68.

REFERENCES

1 Ajlamazyan E. K. Rol' melatonina v razvitii gestacionnogo saharnogo diabeta / E. K. Ajlamazyan, I. I Evsyukova., M. I. YArmolinskaya // *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* – 2018. – T. 67, № 1. – S. 85–91.

2 Ahmetova E. S. Patofiziologicheskie i geneticheskie izmeneniya v organizme beremnoy pri gestacionnom saharnom diabete // *ZHurnal akusherstva i zhenskih boleznej.* – 2017. – T. 66, №5. – C. 27-36.

3 Belyaeva I. A. Rol' saharnogo diabeta tipa MODY v strukture gestacionnogo saharnogo diabeta / I. A. Belyaeva, A. K. Ovsyannikova, O. D. Rymar // *Doktor.Ru.* – 2021, № 11. – S. 68-72.

4 Gestacionnyj saharnyj diabet – geneticheskie aspekty / N. V. Bashmakova, T. B. Tret'yakova, O. B. Froluhina, E.G. Deryabina. // *Problemy reprodukcii.* – 2019. – T. 25, №6. – S. 22-28.

5 Dreval' A. V. Gestacionnyj saharnyj diabet (po materialam skringovogo issledovaniya v Moskovskoj oblasti) / A. V. Dreval', T. P. SHeStakova, I. V. Bunak // *Al'manah klinicheskoy mediciny.* – 2016. – V. 44, № 4. – S. 406-413.

6 Mutacii v genah yadernyh faktorov gepatocitov kak redkaya prichina diabeta u beremnyh / N. A. Zubkova, F. F. Burumkulova, V. A. Petruhin i dr. // *Saharnyj diabet.* – 2019. – T. 22, №3. – S. 274-280.

7 Nikonova L. V. Gestacionnyj saharnyj diabet: geneticheskie markery insulino rezistentnosti, diagnosticheskie kriterii i taktika vedeniya / L. V. Nikonova, S. V. Tishkovskij, O. S. Butrim // *ZHurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta.* – 2020. – T.18, №6. – S. 732-738.

8 Pakin V. S. Molekulyarno-geneticheskie aspekty gestacionnogo saharnogo diabeta // *Problemy Endokrinologii* – 2017. – T 63, №3. – S. 204-207

9 Froluhina O. B. Kliniko-geneticheskie osnovy formirovaniya gestacionnogo saharnogo diabeta i narushenij uglevodnogo obmena posle zaversheniya beremennosti: avtoref. dis. ...kand. med. nauk. – CHelyabinsk, 2021. – S. 24. Bai Y. The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B

rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis / Yu Bai, Lei Tang, Ling Li, Ling Li and al. // *Gene*. – 2020. – 730:144302.

10 Adiponectin gene polymorphisms and risk of gestational diabetes mellitus: A meta-analysis / L T. Huang, S L. Wu, X. Liao, et al. // *World J. Clin Cases*. – 2019. – V 7, №5. – P. 572-584.

11 Association of recently identified type 2 diabetes gene variants with Gestational Diabetes in Asian Indian population / S. Kanthimathi, M. Chidambaram, D. Bodhini et al. // *Mol. Genet Genomics*. – 2017. – V. 292, №3. – P. 585-59.

12 Ethnic differences in prevalence, risk factors, and perinatal outcomes of gestational diabetes mellitus: A comparison between immigrant ethnic Chinese women and Australian-born Caucasian women in Australia / C S. Wan, S. Abell, R. Aroni, et al. // *J. Diabetes*. – 2019. – V. 11, №10. – P. 809-817.

13 Fasting and post-prandial plasma glucose screening for gestational diabetes mellitus / H. Kansu-Celik, A. S. Ozgu-Erdinc, B. Kisa-Karakaya, et al. // *East. Mediterr. Health J.* – 2019. – V. 25, №4. – P. 282-289.

14 Fat mass and obesity-associated (FTO) gene epigenetic modifications in gestational diabetes: new insights and possible pathophysiological connections / M. Franzago, F. Fraticelli, M. Marchioni. et al. // *Acta. Diabetol.* – 2021. – V. 58, №8. – P. 997-1007.

15 Genetic susceptibility, lifestyle intervention and glycemic changes among women with prior gestational diabetes / Z. Liang, L. Wang, H. Liu, et al. // *Clinical. Nutrition*. – 2020. – V. 39, №7. – P. 2144-2150

16 Genetic variants of TCF7L2 gene and its coherence with metabolic parameters in Lithuanian (Kaunas district) women population with previously diagnosed gestational diabetes mellitus compared to general population / M. Francaite-Daugeliene, V. Lesauskaite, A. Tamosiunas, et al. // *Diabetes Research and Clinical Practic.* – Available. – 2020. – <http://www.elsevier.com/locate/diabres>

17 Gestational diabetes mellitus / A. Kautzky-Willer, J. Harreiter, D. Bancher-Todesca D., et al. // *Wien Klin. Wochenschr.* – 2016. – V. 128, №2. – P. 103-112.

18 Immanuel J. Screening and treatment for early-onset gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Immanuel, D. Simmons // *Curr. Diab. Rep.* - 2017. – V. 17, №11. – P. 115

19 *Diabetes Atlas*. – Brussels: IDF, 2019. – 8 th., ed. – P. 123.

20 Jawad F. Gestational diabetes mellitus in South Asia: Epidemiology / F. Jawad, K. Ejaz. // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2016. – V. 66, №1. – P. 5-7.

21 Lack of association between IGF2BP2 rs4402960 polymorphism and gestational diabetes mellitus: a case-control study, meta-analysis and trial sequential analysis. / J. Liu, Song G, Zhao G, et al. // *Biosci Rep.* - 2020. – V. 40, №7 BSR20200990.

22 Lawrence R L. Prevalence of gestational diabetes according to commonly used data sources:

an observational study. / R L. Lawrence, C R. Wall, F H. Bloomfield // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2019. – V. 19, №1. – P.349.

23 Molecular Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus / S.Dias, C. Pfeiffer, Y. Abrahams, et. al. // *Int J. Mol Sci.* – 2018. – V. 19, №8. – P. 2926.

24 Molecular pathways disrupted by gestational diabetes mellitus / C. Nguyen-Ngo, N. Jayabalan, C. Salomon, M. Lappas // *J. Mol. Endocrinol.* – 2019. – V. 63, №3. – P. 51-72.

25 Novel Interleukin-10 Gene Polymorphism Is Linked to Gestational Diabetes in Taiwanese Population / J. Kang, C H. Liu, C N Lee, et.al. // *Front Genet.* – 2019 – V. 18, №10. – P. 89.

26 Peculiarities of the course of gestation and pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus / A. Meiramova, B Ainabekova, G Sadybekova, et al. // *Acta. Endocrinol.* – 2018. – V. 14, №2. – P. 213-218.

27 Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus in Asia: a systematic review and meta-analysis / KW. Lee, SM. Ching, V. Ramachandran, et al. // *BMC Pregnancy Childbirth*. – 2018. – V. 18, №1. – P. 494.

28 Prevalence of gestational diabetes among Chinese and South Asians: A Canadian population-based analysis. / R O. Yeung, A. Savu, B. Kinniburgh, et al. // *J. Diabetes Complications*. – 2017. – V. 31, №3. – P. 529-536.

29 Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: A systematic review and meta-analysis. / C. Gao, X. Sun, L. Lu, et al // *J Diabetes Investig.* – 2019.- V, №1. – P. 154-162.

30 Polymorphism analysis of the Gly972Arg IRS-1 and Gly1057Asp IRS-2 genes in obese pregnant women / A. Górska, M. Wolek, B. Czerny et al. // *Reproductive Biology*. – 2020. – V. 20, №3. – P. 365-370.

31 TCF7L2 rs7903146 polymorphism modulates the association between adherence to a Mediterranean diet and the risk of gestational diabetes mellitus / A Barabash, J D Valerio, N Garcia, et. al. // *Metabol. Open*. – 2020. V. 26, №8. – P. 100069.

32 The role of genetics and epigenetics in the pathogenesis of gestational diabetes mellitus/ J. Rosik, B. Szostak, F. Machaj, et al. // *Ann. Hum Genet.* 2020. – V. 84, №2. – P. 114-124.

33 The roles of ADIPOQ rs266729 and MTNR1B rs10830963 polymorphisms in patients with gestational diabetes mellitus: A meta-analysis / Yu Bai, Lei Tang, Ling Li, et al. // *Gene*. – 2020. – V. 730:144302.

34 Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy / L. Jovanović, Y. Liang, W Weng, et al. // *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. – 2015. – V. 31, №7. – P. 707-716.

35 Yuen L. Ethnic Disparities in Gestational Diabetes / L. Yuen, V W. Wong, D. Simmons. // *Curr Diab Rep.* - 2018. – V. 18, №9. – P. 68.

Поступила 30.03.2022

Д. Т. Амирханова¹, А. А. Серікбаева¹, Ф. У. Нильдибаева¹, Д. Н. Шерьязданова¹,
З. Б. Таеуешева¹, М. Н. Коваль¹, З.М. Туткушбаева²

ГЕСТАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИАБЕТИЧЕСКИЙ ДАМУЫНДАҒЫ ГЕНЕТИКАЛЫҚ ПОЛИМОРФИЗМДЕРДІҢ РӨЛІ

¹Қарағанды медицина университеті, ішкі аурулар кафедрасы (Қарағанды, Қазақстан)

²Қарағанды облыстық клиникалық ауруханасы (Қарағанды, Қазақстан)

Әдебиеттерге шолу барысында гестациялық қант диабетінің дамуының генетикалық механизмдеріне талдау жасалған. Бұл ауруға бейімділік полиморфизмдер орнатылған гендердің әртүрлі топтарының функционалды қолайсыз аллельдерінің жиынтығы ретінде қарастырылды. Оларды анықтау арқылы гестациялық қант диабетінің даму қаупі жоғары әйелдерді уақытылы анықтауға, оның алдын-алу және емдеу шараларын жасауға мүмкіндік береді.

Кілт сөздер: гестациялық қант диабеті, гендер, полиморфизм

D. T. Amirkhanova¹, A. A. Serikbayeva¹, F. U. Nildibayeva¹, D. N. Sheryzdanova¹,
Z. B. Taueshcheva¹, M. N. Koval¹, Z.M. Tutkushbayeva²

THE ROLE OF GENETIC POLYMORPHISMS IN THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL DIABETES

¹Kagorandy Medical University, department of internal diseases (Karaganda, Kazakhstan)

²Karaganda regional clinical hospital (Karaganda, Kazakhstan)

The literature review provides an assessment of gestational diabetes genetic mechanisms. Predisposition to gestational diabetes is identified as a combination of functionally unfavorable alleles of different gene groups, for which polymorphisms have been established. The analysis of gene polymorphism would serve for well-timed identification of women with an increased risk of gestational diabetes and the development of prevention and treatment measures.

Key words: gestational diabetes, genes, polymorphism