

Статья поступила в редакцию 14.07.2024 г.

Гребенникова Э.К., Гребенников С.В., Домрачева М.Я., Соколова-Попова Т.А., Яметова Н.М.,
Домрачева О.А., Вишневская А.С.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.С. Карповича,
г. Красноярск, Россия

НАРУШЕНИЕ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА, КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Представлен случай успешной коррекции нарушений фолатного обмена у пациентки с генетическими мутациями генов фолатного цикла MTHFR, MTRR и неоднократным формированием пороков развития у плодов (spina bifida) в анамнезе. Фолатная недостаточность повышает риск развития осложнений беременности, невынашивания и пороков развития плода.

Применение стандартных дозировок фолиевой кислоты оказалось неэффективным, у плода сформировалась Spina bifida. Повышение дозировки фолиевой кислоты до максимально рекомендованных позволило избежать формирования пороков развития плода.

Ключевые слова: фолиевая кислота; метафолин; гипергомоцистеинемия; дефекты нервной трубки плода; прегравидарная подготовка

Grebennikova E.K., Grebennikov S.V., Domracheva M.Ya., Sokolova-Popova T.A., Yametova N.M.,
Domracheva O.A., Vishnevskaya A.S.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Jaseneckiy,
Krasnoyarsk interdistrict clinical hospital of emergency medical care named after N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia

VIOLATION OF FOLATE METABOLISM AS A POSSIBLE CAUSE OF PREGNANCY LOSS. A CLINICAL CASE

The article describes a case of successfully reversing folate metabolism disorders in a patient with genetic mutations in the folate cycle genes MTHFR and MTRR, and multiple developmental defects in fetuses (spina bifida) during their history.

Folate deficiency increases the risk of pregnancy complications, miscarriage and fetal malformations.

The use of standard folic acid dosages proved ineffective, and the fetus developed spina bifida. The formation of developmental defects in the fetus was prevented by increasing the recommended dosage of folic acid.

Key words: folic acid; metafolin; hyperhomocysteinemia; fetal neural tube defects; pre-conception preparation of women

Чем отличаются фолиевая кислота и витамин B9? Можно сказать, что фолиевая кислота является предшественником витамина B9. Фолаты — это натуральная фолиевая кислота, которая содержится в различных растениях и некоторых пищевых продуктах. Искусственно синтезированная фолиевая кислота часто используется как пищевая добавка, например, в хлебопекарном и кондитерском производстве.

Комплекс биохимических реакций, в реализации которых задействованы такие биологически незаменимые вещества, как витамины группы «В» (B2, B6, B9, B12), а также метионин и холин, имеют название «Фолатный цикл» [1, 2]. Все реакции этого цикла регулируются тремя ферментами — метилентетрагидрофолатредуктазой (MTHFR), метионинсинтазой-редуктазой (MTRR), метионинсинтазой

(MTR). Для того, чтобы эти ферменты активно работали, должны синтезироваться и активироваться соответствующие гены. MTHFR требуется для присоединения метильной группы (МГ) и восстановления фолатов. Далее МГ прикрепляется к витамину B12, который отдает ее гомоцистеину (ГЦ), на который действует фермент MTR и образует метионин. Для того, чтобы фермент MTR находился в активной форме, необходимо, чтобы произошло восстановительное метилирование при помощи фермента MTRR.

Следовательно, цель работы фолатов — доставка МГ к ГЦ. За счет этой метильной группы ГЦ превращается в метионин и становится безвредным и нетоксичным. При недостатке поступления в организм фолиевой кислоты за счет метаболических нарушений повышается уровень ГЦ. Кроме того,

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-3-99-104



UYXKSW

Гребенникова Э.К., Гребенников С.В., Домрачева М.Я., Соколова-Попова Т.А., Яметова Н.М., Домрачева О.А., Вишневская А.С. НАРУШЕНИЕ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА, КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ПОТЕРЬ БЕРЕМЕННОСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №3(98). С. 99-104.



сами ферменты могут иметь генетические дефекты, либо может быть нарушена цепочка их образования, что также способствует нарушениям в обмене фолатов. ГЦ является серосодержащей непротеиногенной аминокислотой, которая является токсичным веществом для организма.

Токсическое воздействие ГЦ многообразно. ГЦ вызывает повреждение внутренней эндотелиальной поверхности сосудов и запускает процессы коагуляции, вызывает снижение продукции пораженной сосудистой стенкой оксида азота, который, в свою очередь, является важнейшим фактором вазодилатации и защиты эндотелия. Кроме влияния на выработку оксида азота, гомоцистеин также негативно сказывается на активности тромбокаса и простаглицлинов. ГЦ в больших количествах значительно снижает синтез простаглицлина и повышает образование тромбокаса клетками эндотелия сосудов, что отражается на их тонусе и усиливает тромбогенез.

При беременности, в результате влияния гипергомоцистеинемии, образуются мелкие тромбы и нарушается микроциркуляция в тканях и органах, в том числе в стенке матки и плаценте. При этом необходимо помнить, что при беременности физиологически, адаптационно увеличивается активность свертывающей системы и в несколько раз увеличивается риск повышенного тромбообразования. Недостатки микроциркуляции в стенках матки могут приводить к нарушениям имплантации и плацентации, потерям беременности и привычному невынашиванию. Во второй половине беременности развивается плацентарная недостаточность, что приводит к задержке внутриутробного развития плода и его гибели.

Витамин В9 играет большую роль в реализации нормальной беременности. Недостаток витамина В9 может вызвать развитие преждевременных родов, преждевременную отслойку плаценты, и значительно увеличивает частоту гипотонических послеродовых кровотечений [3, 4]. Дефицит фолиевой кислоты играет большую роль в возникновении синдрома задержки внутриутробного роста и развития плода, так как она является коферментом образования пуриновых и пиримидиновых оснований и играет огромную роль в биосинтезе ДНК и РНК. Полиморфизм фермента МТНFR влияет на появление геномных мутаций у плода вследствие нерасхождения хромосом в гаметогенезе у родителей [1, 5]. Врожденные пороки, формирующиеся вследствие нарушений обмена фолатов, многообразны. Однако наиболее тяжелыми являются дефекты нервной трубки [6]. Дефекты нервной трубки чаще проявляются анэнцефалией, незаращением дужек позвонков (spina bifida), грыжами мозговых оболочек, спинного мозга и головного мозга.

Дефекты нервной трубки встречаются во всех странах, при этом частота их регистрации варьирует, но в среднем составляет 1-5 случаев на 1000 новорожденных. Например, в США выявляют 1 случай дефекта нервной трубки на 1000 беременностей (0,1 %) в год. В Российской Федерации частота

обнаружения дефектов нервной трубки выше, по сравнению с США, в 4,5 раза (0,45 % в год). Смертность, связанная с дефектом нервной трубки, составляет ≈300 новорожденных в год (2 % общей детской смертности) [6].

В России распределение полиморфных вариантов генов МТНFR, МТRR и МТR изучалось в различных регионах как у здоровых доноров, так и у лиц, имеющих различные заболевания [2]. По результатам проведенных исследований, учитывая наличие недостаточной обеспеченности населения различных регионов Российской Федерации микроэлементами, участвующими в фолатном цикле, медицинским сообществом приняты рекомендации о назначении витамина В9 в прегравидарный период для профилактики врожденных пороков развития нервной системы у плода [3, 4, 7]. Для профилактики дефектов нервной трубки, других пороков развития и осложненного течения беременности всем без исключения женщинам, готовящимся к зачатию, необходимо в течение 3 месяцев до планирования беременности и, как минимум, на протяжении I триместра гестации принимать фолаты в составе фолатсодержащих комплексов в дозировке 400-800 мкг/сут. Следует особо отметить, что с позиций клинической фармакологии для компенсации и профилактики дефицита фолатов на популяционном уровне именно дозы от 400 до 800 мкг/сут являются физиологическими [1, 8]. Учитывая, что риск развития тромбофилических осложнений особенно высок в послеродовом периоде, учитывая изменения в организме роженицы, прием фолатов рекомендовано продолжить в течение 3-6 месяцев после родов [8].

Цель работы — представить для ознакомления клинический случай благополучного ведения беременности с помощью коррекции фолатного обмена у пациентки с отягощенным акушерским анамнезом по пороку развития внутриутробного плода spina bifida, несовместимому со здоровьем и жизнью.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка В., 32 лет, обратилась с прогрессирующей беременностью 16 недель для консультации к врачу акушеру-гинекологу. Состоит на учете в женской консультации, получает фолиевую кислоту в дозе 400 мкг/сутки. Проведено обследование. По результатам ультразвукового исследования выявлено: Беременность 16 недель. Эхопризнаки врожденного порока развития плода (дефект нервной трубки — spina bifida).

Наследственный и соматический анамнезы пациентки без особенностей. Отмечается только избыточная масса тела (ИМТ — 30).

Гинекологический анамнез: Половая жизнь с 19 лет, замужем, менструальный цикл регулярный, менструации с 13 лет, по 4 дня, умеренные.

В анамнезе одни роды в срок, через естественные родовые пути, без осложнений, массой 3250 г, ребенок — здоровая девочка.

Через 6 лет после первых родов — одна неразвивающаяся беременность. Выявлена в сроке 8 недель, проведено выскабливание полости матки, осложнений не было.

Через семь и девять лет после первых родов (дважды) проводилось прерывание беременности в сроке 19-20 недель по медицинским показаниям — у детей врожденный порок развития плода — дефект нервной трубки (Spina bifida). Осложнений после прерывания беременности не было.

Пациентка прошла полное обследование после прерывания последней беременности.

По результатам обследования имелось повышение уровня гомоцистеина и выраженный дефицит фолиевой кислоты (табл. 1).

При определении показателей коагулограммы было выявлено увеличение концентрации фибриногена, растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, а также было выявлено укорочение таких показателей, как активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время и тромбиновое время, что является свидетельством нарушений в системе гемостаза и указывает на склонность к гиперкоагуляции (табл. 2).

При определении генетических полиморфизмов, связанных с нарушением фолатного цикла, выявлен полиморфизм MTHFR (677 C>T), MTHFR (1298 A>C), MTRR (66 A>G). Выявленные нарушения могут увеличивать возможные риски невынашивания беременности, преждевременной отслойки плаценты, задержки развития и дефектов развития

плода — чаще всего дефектов развития нервной трубки плода (табл. 3).

Для коррекции имеющейся патологии пациентке была назначена фолиевая кислота в дозировке 400 мкг. Учитывая неэффективную коррекцию, имеющийся у плода порок развития, данная беременность также была прервана.

После прерывания беременности пациентка получала фолаты (метафолин) в дозировке 800 мкг/сут в течении 6 месяцев, с продлением приема до 9 месяцев, с последующим контролем лабораторных показателей.

Для получения быстрого и стойкого лекарственного эффекта целесообразно выбирать такой лекарственный препарат или средство, чтобы обеспечить быстрое усвоение, высокую активность, быстрое и полное всасывание лекарственного вещества из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в кровь, минуя ферментативные системы ЖКТ, что позволит обеспечить нужное присутствие фолатов в тканях без оглядки на функциональное состояние пищеварительной системы. Мы выбрали метафолин, как наиболее активную форму фолатов, которая при этом не вызывает каких-либо метаболических нарушений в организме женщины. Кроме этого, были назначены препараты витаминов группы В и С, препараты железа (до нормализации показателей). Контроль лабораторных показателей проводился через 1 год после назначенного лечения и перед непосредственно планированием беременности — все показатели оказа-

Таблица 1
Лабораторные показатели
Table 1
Laboratory values

Показатель	Результат	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	5,5	3,85 – 5,9
Билирубин общий, ммоль/л	5,9	3,4 – 20,5
Билирубин прямой, ммоль/л	2,4	до 8,6
Билирубин не прямой, ммоль/л	3,5	до 19,0
АлАТ, Ед/л	11	до 35
АсАТ, Ед/л	16	до 32
Креатинин, ммоль/л	67	50 – 100
Мочевина, ммоль/л	5,2	3,5 – 12
Общий белок,	68 г/л	62 – 85
Фолиевая кислота, нг/мл	2,0	3 – 25
Вит В12, пг/мл	153	187 – 883
Гомоцистеин, мкмоль/л	17,5	4,6 – 12

Таблица 2
Показатели коагулограммы
Table 2
Coagulogram values

Показатель	Результат	Норма
Активированное частичное (парциальное) тромбопластиновое время, сек.	28,4	28,6 – 33,6 сек
Тромбиновое время, сек.	11,8	18 – 24 сек
Фибриноген, г/л	4,3	2 – 4
Растворимые фибрин-мономерные комплексы	4,5	До 4

лись в пределах допустимой нормы. Увеличились показатели содержания фолиевой кислоты, витамина В12, снизилось количество гомоцистеина (табл. 4).

Учитывая эффективную коррекцию, нормализацию лабораторных показателей, была запланирована беременность. Клиническим исходом данной беременности явилось рождение через естественные родовые пути в срок живого, доношенного мальчика без пороков развития, с оценкой по шкале Апгар 9 баллов на первой и пятой минутах жизни, весом 3650 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, общеизвестно, что недостаточность фолатов повышает риск развития осложнений беременности, невынашивания и пороков развития плода. Исследование полиморфизмов генов фолатного цикла чрезвычайно важно, так как позволяет выявить риск формирования внутриутробной патологии плода. Наиболее важно проводить оценку метаболизма фолатов у пациенток с привычными выкидышами, невынашиванием беременности и при рождении детей с пороками развития. При выявлении генетических полиморфизмов, связанных с нарушениями фолатного цикла, учитывая, что дан-

ные прогностические параметры являются генами предрасположенности, увеличивающими риск развития различной патологии, важно еще на этапе планирования беременности сглаживать их воздействие восполнением дефицита фолиевой кислоты и витаминов группы В.

При этом необходимо к каждой пациентке подходить индивидуально, обращать внимание на особенности анамнеза, использовать весь комплекс профилактических мероприятий, направленных на минимизацию рисков при реализации репродуктивной функции. В группах повышенного риска для коррекции имеющихся нарушений в некоторых клинических ситуациях следует использовать не стандартные, а максимальные рекомендованные дозировки лекарственных препаратов. При выборе препаратов ФК для прегравидарной подготовки, беременной и кормящей женщине важно учитывать не только дозы, длительность приема, но и форму фолатов, входящих в их состав, выбирая такой лекарственный препарат, который будет быстро и полностью всасываться в кровь, наиболее быстро усваиваться организмом пациентки, сможет обеспечить высокую биологическую активность. Это увеличит шансы у этих пациенток на благополучную беременность и повторные/третьи роды здоровым ребенком.

Таблица 3
Генетика метаболизма фолатов
Table 3
Genetics of folate metabolism)

Ген	Полиморфизм	Результат	Лабораторное заключение
MTHFR	MTHFR:677	T/T	Обнаружен гомозиготный вариант полиморфного гена. Имеется снижение функциональной активности фермента
	MTHFR:1298	A/A	Полиморфизм не обнаружен. Нарушение функциональной активности фермента отсутствует
MTR	MTR:2756 A>G	A/A	Полиморфизм не обнаружен. Нарушение функциональной активности фермента отсутствует
MTRR	MTRR: 66 A>G	A/G	Снижение функциональной активности фермента

Таблица 4
Лабораторные показатели после лечения
Table 4
Laboratory parameters after treatment

Показатель	Результат	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	5,3	3,85 – 5,9
Билирубин общий, ммоль/л	5,8	3,4 – 20,5
Билирубин прямой, ммоль/л	2,4	до 8,6
Билирубин непрямой, ммоль/л	3,4	до 19,0
АлАТ, Ед/л	14	до 35
АсАТ, Ед/л	12	до 32
Креатинин, ммоль/л	62	50 – 100
Мочевина, ммоль/л	5,4	3,5 – 12
Общий белок, г/л	67	62 – 85
Фолиевая кислота, нг/мл	8,1	3 – 25
Вит В12, пг/мл	399	187 – 883
Гомоцистеин, мкмоль/л	4,8	4,6 – 12

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Larina TN, Suprun SV. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (review). Bulletin Physiology and Pathology of Respiration. 2018; (70): 113-120. Russian (Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности //Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 70. С. 113-120.) doi: 10.12737/article_5c127a27ba9a85.88292840
2. Smol'kov I.V., Tuguz A.R., Shumilov D.S., Kushu L.T., Muzhenya D.V., Ashkanova T.M., Tatarkova E.A., Kulova I.G. Rol' polimorfizmov genov folatnogo tsikla v razvitiі perifericheskogo ateroskleroza v ehnicheskikh gruppakh Respubliki Adygeya. Vestnik Adygeiskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya 4: Estestvenno-matematicheskie i tekhnicheskie nauki. 2017; 1(196): 72-80. Russian (Смольков И.В., Тугуз А.Р., Шумилов Д.С., Кушу Л.Т., Муженя Д.В., Ашканова Т.М., и др. Роль полиморфизмов генов фолатного цикла в развитии периферического атеросклероза в этнических группах Республики Адыгея //Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2017. № 1(196). С. 72-80.)
3. Ivanov AM, Gil'manov AZh, Mal'yutina NN, Khovaeva YaB, Nenasheva OYu, Ehl'kin GI, Sosnin DYU. Polymorphism of folate cycle genes as a risk factor of hyperhomocysteinemia. Health Risk Analysis. 2020; 4: 137-146. Russian (Иванов А.М., Гильманов А.Ж., Малютин Н.Н., Ховаева Я.Б., Ненашева О.Ю., Элькин Г.И., Соснин Д.Ю. Полиморфизм генов фолатного цикла как фактор риска формирования гипергомоцистеинемии //Анализ риска здоровью. 2020. № 4. С. 137-146.) doi: 10.21668/health.risk/2020.4.16
4. Popova AYU, Tutel'yan VA, Nikityuk DB. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. Problems of Nutrition. 2021; 90(4): 6-19. Russian (Попова А.Ю., Тутьян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации //Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 6-19.) doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19
5. Berezina OV, Weiner AS, Voropaeva EN, Voronina EN, Pospelova TI, Filipenko ML. Influence of single-nucleotide replacements in genes of folate cycle on risk of aggressive non-Hodgkin's lymphoma development. Siberian Medical Review. 2011; 69(3): 22-26. Russian (Березина О.В., Вайнер А.С., Воропаева Е.Н., Воронина Е.Н., Поспелова Т.И., Филипенко М.Л. Влияние однонуклеотидных замен в генах фолатного цикла на риск развития агрессивных неходжкинских лимфом //Сибирское медицинское обозрение. 2011. Т. 69, № 3. С. 22-26.)
6. Shumatova TA, Prikhodchenko NG, Odenbakh LA, Efremova IV. Role of dna methylation and folate metabolism in the development of pathological processes in the human body. Pacific Medical Journal. 2013; (4): 39-43. Russian (Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А., Ефремова И.В. Роль метилирования днк и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека //Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. № 4. С. 39-43.)
7. Nikitina SYU, Khar'kova TL, Chumarina VZh, Smelov PA, Ageeva LI, Aleksandrova GA, i dr. Zdravookhranenie v Rossii: statisticheskii sbornik. M.: Stat.sb./Rosstat, 2021. 171 s. Russian (Никитина С.Ю., Харьковская Т.Л., Чумарина В.Ж., Смельов П.А., Агеева Л.И., Александрова Г.А., и др. Здравоохранение в России: статистический сборник. М.: Стат.сб./Росстат, 2021. 171 с.)
8. Radzinskii VE, Pustotina OA, Verizhnikova EV, Dikke GB, Ilovaiskaya IA, Kurmacheva NA, et al. Pregravidarnaya podgotovka: klinicheskii protokol. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens, 2016. 80 s. Russian (Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижников Е.В., Дикке Г.Б., Иловайская И.А., Курмачева Н.А., и др. Прегравида́рная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 80 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ГРЕБЕННИКОВА Эльвира Константиновна

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

E-mail: ilay_m@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ГРЕБЕННИКОВА Эльвира Константиновна, канд. мед. наук, доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.
E-mail: ilay_m@mail.ru

ГРЕБЕННИКОВ Сергей Васильевич, главный врач, КМКБСМП им. Н.С. Карповича, г. Красноярск, Россия.
E-mail: vasilich.69@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

GREBENNIKOVA Elvira Konstantinovna, candidate of medical sciences, docent of the department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of medicine, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.

GREBENNIKOV sergey Vasilyevich, Krasnoyarsk Interdistrict Clinical Emergency Hospital named after N.S. Karpovich, Chief Physician.
17 Kurchatova St., Krasnoyarsk, 660130 E-mail: vasilich.69@mail.ru

ДОМРАЧЕВА Марина Яковлевна, канд. мед. наук, доцент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: m-domracheva@mail.ru

DOMRACHEVA Marina Yakovlevna, candidate of medical sciences, docent of the department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of medicine, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: m-domracheva@mail.ru

СОКОЛОВА-ПОПОВА Татьяна Алексеевна, канд. мед. наук, зам. главного врача по медицинской части ЦНИЛ, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: tatiana_sokolova@mail.ru

SOKOLOVA-POPOVA Tatyana Alekseevna, candidate of medical sciences, deputy chief physician for the medical department of the Central Scientific Research Laboratory, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tatiana_sokolova@mail.ru

ЯМЕТОВА Наталья Михайловна, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: tejrus@mail.ru

YAMETOVA Natalia Michailovna, assistant of the department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of medicine, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tejrus@mail.ru

ДОМРАЧЕВА Ольга Александровна, ассистент кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: olmed@yandex.ru

DOMRACHEVA Olga Aleksandrovna, assistant of the department of perinatology, obstetrics and gynecology, faculty of medicine, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: olmed@yandex.ru

ВИШНЕВСКАЯ Анна Сергеевна, студентка лечебного факультета, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: vishnevskaya-anna@inbox.ru

VISHNEVSKAYA Anna Sergeevna, student of the faculty of medicine, Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: vishnevskaya-anna@inbox.ru