

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

С позиции современного акушерства гестационный сахарный диабет рассматривается как эпидемия 21 века. Лекция посвящена структуризации знаний о факторах риска, патогенезе и отдаленных последствиях для матери и ребенка. Показана роль β -клеточной дисфункции поджелудочной железы, хронической резистентности к инсулину, микробиома кишечника в развитии гестационного сахарного диабета. Общепринятыми терапевтическими мероприятиями при ведении беременных с гестационным сахарным диабетом являются изменение образа жизни и питания, инсулинотерапия при отсутствии эффекта от вышеперечисленных методов. Целью лекции является систематизация имеющихся знаний о гестационном сахарном диабете, что, возможно, позволит разработать эффективные меры по его профилактике и терапии.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; факторы риска; патофизиология; акушерские осложнения; перинатальные осложнения

Andreeva M.V., Zabolotneva K.O., Tugay E.A.I.
Volograd State Medical University, Volgograd, Russia

MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

From the perspective of modern obstetrics, gestational diabetes mellitus is considered an epidemic of the 21st century. Hyperglycemia, which occurs as a consequence of impaired glucose tolerance and dysfunction of pancreatic β -cells, is the basis of the pathogenesis of this complication. Routine risk factors for the disease include overweight and obesity, late reproductive age, family history, and polycystic ovary syndrome. The long-term effects of GDM are the development of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology in both mother and child. Commonly accepted therapeutic measures for the management of such pregnant women are changes in lifestyle and nutrition, insulin therapy in the absence of effect from the above methods. The purpose of the lecture is to systematize existing knowledge about the mechanisms of development of gestational diabetes mellitus in order to assess the possibilities of developing effective means of preventing its development and progression

Key words: gestational diabetes mellitus; risk factors; pathophysiology; review

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — осложнение беременности, обусловленное внезапно возникшей гипергликемией [1]. Международная диабетическая федерация предоставила данные за 2021 год, согласно которым 21,1 млн беременных женщин (16,7 %) имели различные формы гипергликемии, из них 80,3 % составили женщины с гестационным сахарным диабетом [2].

Избыточный вес или ожирение, дефицит микронутриентов, возраст матери старше 35 лет, семейный анамнез сахарного диабета являются традиционными факторами риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Неконтролируемое течение заболевания приводит к развитию ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и патологии сердечно-сосудистой системы как у матери, так и у потомства [3]. К сожалению, по сей день акушеры-гинекологи и эндокринологи ограничены в средствах лечения и профилактики ГСД. В их арсенале лишь модификация образа жизни, диетотерапия с ограничением легко усваиваемых углеводов и усиление

физической активности, а также инсулинотерапия, назначаемая по показаниям, которая имеет лишь ограниченную эффективность из-за часто присутствующей резистентности к инсулину. Поэтому до сих пор ведется поиск безопасных, эффективных и простых в применении новых методов профилактики и лечения ГСД. Для разработки таких методов лечения требуется глубокое понимание патофизиологии данного заболевания.

Регуляция уровня глюкозы во время нормальной беременности

Во время нормальной беременности важной метаболической адаптацией организма матери является изменение чувствительности к инсулину, которая трансформируется в зависимости от ее потребностей. Начальные этапы гестации характеризуются повышением чувствительности к инсулину. Благодаря этому усиливается поглощение глюкозы адипоцитами, организм женщины подготавливается к возрастающим энергетическим потребностям на

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-82-86



MMTRDF

Андреева М.В., Заболотнева К.О., Тугай Е.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 82-86.



поздних сроках беременности. По мере прогрессирования беременности, со второго триместра происходит всплеск стероидных гормонов плаценты, повышается образование кортизола корой надпочечников. Активизация инсулиназы плаценты приводит к состоянию физиологической инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией. В результате этого уровень глюкозы в крови повышается, она легко транспортируется через плаценту и способствует росту плода. Легкое состояние инсулинорезистентности приводит к повышению эндогенной секреции глюкозы и разрушению жировых отложений, возникает гипергликемия и гиперлипидемия. При отсутствии адекватной метаболической адаптации во время беременности развивается ГСД.

Факторы риска ГСД

Эпидемиологические исследования обозначили общепринятые факторы риска ГСД, к которым относятся избыточная масса тела и ожирение, чрезмерное увеличение массы тела во время беременности, особенно в первом триместре, питание, богатое насыщенными жирами и углеводами, промышленными мясными продуктами, выпечкой из рафинированной муки и фастфудом на фоне дефицита овощей и фруктов, цельнозерновых и молочных продуктов, этническая принадлежность, генетические полиморфизмы, возраст матери старше 35 лет, недостаточный или избыточный вес при рождении, семейный и индивидуальный анамнез ГСД, наличие заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью, например, синдром поликистозных яичников [4-6]. Каждый из этих факторов риска имеет прямую или косвенную связь с нарушением функции β -клеток и чувствительностью к инсулину.

Осложнения ГСД

Осложнения ГСД затрагивают физическое и психическое здоровье женщины. Наличие ГСД связывают с развитием депрессии во время беременности [7]. Риск преждевременных родов, преэклампсии, оперативного родоразрешения существенно возрастает. Каждые две из трех женщин с ГСД в анамнезе будут иметь СД2 в будущем, а риск сердечно-сосудистых заболеваний у них возрастает более чем на 60 % [8].

Усиление трансплацентарного перемещения глюкозы, аминокислот и жирных кислот стимулирует эндогенную выработку плодом инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, что может приводить к макросомии при рождении. В свою очередь, избыточная продукция инсулина плодом может вызвать дисфункцию β -клеток и резистентность к инсулину даже в пренатальном периоде. Макросомия, выступающая фактором риска дистопии плечиков, приводит к возрастанию процента оперативного родоразрешения [9, 10].

Также, после рождения дети находятся в группе риска развития гипогликемии, что, вероятно, связано с зависимостью от гипергликемии матери.

Гипогликемия способствует повреждению головного мозга. Имеются также данные о том, что на фоне ГСД отмечается увеличение риска мертворождения. Впоследствии у таких детей почти в два раза выше риск развития ювенильного ожирения, а нарушение толерантности к глюкозе может быть обнаружено уже в возрасте пяти лет [11].

Роль β -клеточной дисфункции при ГСД

Считается, что дисфункция β -клеток является результатом длительной сверхпороговой выработки инсулина в ответ на хроническую гипергликемию. Дефекты β -клеточной дисфункции возникают на любом этапе: синтез проинсулина, посттрансляционные изменения, депонирование, определение концентрации глюкозы в крови и экзоцитоз инсулина. Действительно, большинство генов, ассоциированных с ГСД, связаны с функцией β -клеток. К ним относятся калиевый потенциалзависимый канал KQT-подобный 1 (Kcnq1) и глюкокиназа (Gck). Незначительные поломки в функционировании β -клеток зачастую проявляются только во время метаболического стресса, такого как беременность. Наличие резистентности к инсулину усугубляет дисфункцию β -клеток. В результате, поглощение глюкозы снижается, что способствует гипергликемии и перегрузке в работе β -клеток, это называется феноменом глюкозотоксичности [12].

Хроническая резистентность к инсулину и ГСД

Инсулинорезистентность на молекулярном уровне описывается как отсутствие адекватной реакции клеток на инсулин. Нарушается сигнальная передача инсулина, как следствие, транслокация переносчика глюкозы 4 (GLUT4) через плазматическую мембрану становится неадекватной. GLUT4 — основной переносчик, ответственный за доставку глюкозы в клетку для использования ее в качестве энергии. Catalano PM показал, что скорость стимулированного инсулином поглощения глюкозы снижена на 54 % у беременных с ГСД [13]. В то время как количество рецепторов к инсулину обычно не изменяется, сниженное тирозинное или повышенное серин/треонинное фосфорилирование инсулиновых рецепторов ослабляет передачу сигналов инсулина. Кроме того, Catalano PM описал изменение экспрессии и/или фосфорилирования регуляторов передачи сигналов инсулина, таких как субстрат инсулинового рецептора (IRS)-1, фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и GLUT4 при ГСД [13]. Данные молекулярные стереотипы сохраняются после родоразрешения.

Метаболические маркеры и ГСД

Регуляция аппетита, расхода энергии и скорость основного обмена осуществляются сложным взаимодействием центральных и периферических сигналов. Нарушение их работы способствует развитию ГСД, влияя на ожирение и утилизацию глюкозы. Взаимодействие центральных и периферических

сигналов строго регулируется циркадными часами, поэтому нарушение сна, посменная работа прямо пропорциональны частоте развития ГСД [14, 15]. Fasso FL et al. предположили, что контролирующие массу тела нейронные сети закладываются в раннем возрасте [15]. Например, крысы, которые недоедали или перекармливались в раннем возрасте, испытывали эпигенетические изменения регуляторной установки гипоталамических нейронов. Это дополняет ранее упомянутое предположение о том, что предрасположенность к ГСД может быть сформирована в утробе матери.

Наиболее важными регуляторами нейрогормонального метаболического контроля являются лептин и адипонектин. Лептин отвечает за процесс насыщения при адекватном поступлении энергии. Его влияние на снижение аппетита опосредовано через нейроны дугообразного ядра гипоталамуса, в которых подавляется активность стимуляторов аппетита нейропептида Y и агути-родственного пептида (AgRP) и активируется анорексигенный полипептид проопиомеланокортин (ПОМС) [16]. Ожирение связано с чрезмерной концентрацией лептина в плазме в результате резистентности к нему, а его концентрация в плазме обычно пропорциональна степени морбидности данного состояния. Резистентность к лептину может возникать либо как дефект его транспорта через гематоэнцефалический барьер, либо через внутриклеточные механизмы, сходные с резистентностью к инсулину [17]. Резистентность к лептину еще больше увеличивается при ГСД, что приводит к гиперлептинемии [18]. Однако предгестационный ИМТ является основным предиктором концентрации лептина. Во время беременности основным источником лептина выступает плацента. На фоне ГСД имеется резистентность плаценты к инсулину, что, вероятно, способствует гиперлептинемии и усилению транспорта аминокислот через плаценту. Данный механизм также может лежать в основе макросомии плода.

Концентрация адипонектина в плазме напрямую зависит от количества жировой ткани, особенно у лиц с ожирением. На фоне ГСД снижается количество адипонектина за счет его связи с резистентностью к инсулину. Адипонектин усиливает передачу сигналов инсулина и окисление жирных кислот, а также ингибирует глюконеогенез. Стимулирующее влияние адипонектина на секрецию инсулина опосредовано усилением экспрессии генов инсулина, а также реализацией молекул инсулина из β -клеток. В небольшом количестве адипонектин производится синцитиотрофобластом плаценты. Его синтез регулируется фактором некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкином (IL)-6, интерфероном гамма (IFN- γ) и лептином. Роль плацентарного адипонектина как при нормальной беременности, так и на фоне ГСД неясна и находится на этапе изучения. Однако новые данные свидетельствуют о том, что адипонектин нарушает передачу сигналов инсулина и транспорт аминокислот через плаценту, ограничивая рост плода [19].

Жировая ткань и ГСД

Жировая ткань обеспечивает безопасное распределение энергии и активно секретирует лептин, адипонектин и цитокины (TNF- α , IL-6 и IL-1 β). В ранние сроки гестации происходит нарастание доли жировой ткани, в поздние сроки – жиромобилизация из депо для обеспечения роста плода. Rojas-Rodriguez R et al. считают, что оба эти процесса лимитированы при ГСД [19]. На фоне ГСД нарушенная дифференцировка адипоцитов и их гипертрофия сопровождаются поломкой генов регуляторов передачи сигналов инсулина, переносчиков жирных кислот и ключевых факторов адипогенной транскрипции, таких как PPAR γ [20]. Сочетание вышеперечисленных изменений с инсулинорезистентностью приводит к потере способности тканями безопасно избавляться от лишней энергии, способствуя глюко- и липотоксичности в других периферических органах.

Микробиом кишечника и ГСД

Li X et al. в своей работе приводят данные о роли «кишечного микробиома» в патогенезе метаболических заболеваний, включая ГСД [21]. На микробиом кишечника влияют такие события, как срок наступления родов, наличие грудного вскармливания, питание, антибиотикотерапия. Установлено, что кишечный микробиом имеет свои особенности у метаболически здоровых людей и у больных ожирением, наличие беременности также накладывает отпечаток на его состав [22]. У женщин с ГСД в отделяемом кишечника отмечалась более низкая концентрация Firmicutes и более высокая – Prevotellaceae [23]. При ожирении, СД2, жировой болезни печени и гиперхолестеролемии описаны сходные изменения [24]. Firmicutes метаболизируют полисахариды в кишечнике, что может объяснить некоторые пищевые факторы риска ГСД, обсуждаемые выше [25].

Окислительный стресс и ГСД

Окислительный стресс приводит к повреждению клеток, влияя на состояние белков, липидов и ДНК, и участвуя в патогенезе многих заболеваний, включая ГСД. Гипергликемия напрямую коррелирует с окислительным стрессом. У беременных с ГСД на фоне избытка образующих свободных радикалов нарушены механизмы антиоксидантной защиты. При стимуляции инсулином утилизация глюкозы клетками не происходит, так как активные формы кислорода вмешиваются в работу IRS-1 и GLUT4 [26]. Также они причастны к замедлению неогликогенеза в печени и мышцах.

Считается, что гомоцистеин также способствует развитию ГСД посредством усиления окислительного стресса, приводя к β -клеточной дисфункции. Недавний метаанализ показал наличие более высоких концентраций гомоцистеина в сыворотке крови у женщин с ГСД по сравнению с женщинами без ГСД [27]. Витамины B2, B6 и B12, а также фолиевая кислота, связаны с гомеостазом гомоцистеина,

поэтому считается, что дефицит и дисбаланс этих микронутриентов связаны с ГСД [28].

ВЫВОДЫ

Беременность — это состояние высокой метаболической активности, при котором поддержание гомеостаза глюкозы имеет первостепенное значение. Для манифестации ГСД имеют значение и генетические, и эпигенетические данные матери, и условия ее проживания, и дисфункция β -клеток поджелудочной железы, и резистентность к инсулину, и гиперг-

ликемия, и хроническое воспаление, и окислительный стресс. Для разработки эффективных моделей лечения и профилактики все еще требуется более глубокое понимание этих процессов и их вклада в развитие ГСД.

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. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed.; IDF: Brussels, Belgium, 2021. / www.diabetesatlas.org
3. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019; 42(3): 381-392. doi: 10.2337/dc18-2021
4. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Semin Perinatol*. 2015; 39(4): 254-258. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.002
5. Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, Bao W, Wang D, Ley SH, Hu FB. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g5450. doi: 10.1136/bmj.g5450
6. Anghelbem-Oliveira MI, Martins BR, Alberton D, de Ramos EAS, Picheth G, de Rego FGM. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR γ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch Endocrinol*. 2017; 61(3): 238-248. doi: 10.1590/2359-3997000000258
7. Byrn M, Penckofer S. The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2015; 44(2): 246-55. doi: 10.1111/1552-6909.12554
8. Shostrom DCV, Sun Y, Oleson JJ, Snetselaar LG, Bao W. History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women. *Front Endocrinol*. 2017; 8: 144. doi: 10.3389/fendo.2017.00144
9. Gascho CLL, Leandro DMK, Ribeiro E, Silva T, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39(2): 60-65. doi: 10.1055/s-0037-1598644
10. Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, Catov JM. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2015; 126(5): 978-986. doi: 10.1097/AOG.0000000000001097
11. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*. 2017; 40(5): 679-686. doi: 10.2337/dc16-2397
12. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metab*. 2017; 26(1): 17-23. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.014
13. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014; 31(3): 273-281. doi: 10.1111/dme.12381
14. Cai S, Tan S, Gluckman PD, Godfrey KM, Saw S-M, Teoh OH, et al. Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Sleep*. 2017; 40(2). doi: 10.1093/sleep/zsw058
15. Facco FL, Grobman WA, Reid KJ, Parker CB, Hunter SM, Silver RM, et al. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(4): 447.e1-447.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.066
16. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 22(5): 353-359. doi: 10.1097/MED.0000000000000184
17. Koch CE, Lowe C, Pretz D, Steger J, Williams LM, Tups A. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *J Neuroendocrinol*. 2014; 26(2): 58-67. doi: 10.1111/jne.12131
18. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes MeTable*. 2015; 41(5): 393-400. doi: 10.1016/j.diabet.2015.03.003
19. Rojas-Rodriguez R, Lifshitz LM, Bellve KD, Min SY, Pires J, Leung K, et al. Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2015; 58(9): 2106-2114. doi: 10.1007/s00125-015-3662-0
20. Lappas M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism*. 2014; 63(2): 250-62. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.001
21. Li X, Yu D, Wang Y, Yuan H, Ning X, Rui B, et al. The Intestinal Dysbiosis of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Its Impact on the Gut Microbiota of Their Newborns. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021; 2021: 3044534. doi: 10.1155/2021/3044534

22. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD, SPRING Trial Group. Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*. 2016; 65(8): 2214-2223. doi: 10.2337/db16-0278
23. Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, Banning F, Ferrari U, Sacco V, et al. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13212. doi: 10.1038/srep13212
24. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahl MI. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80(3): 1142-1149. doi: 10.1128/AEM.03549-13
25. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505(7484): 559-563. doi: 10.1038/nature12820
26. Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C, Chen M. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: A case-control study. *PLoS ONE.* 2015; 10(4): e0126490. doi: 10.1371/journal.pone.0126490
27. Gong T, Wang J, Yang M, Shao Y, Liu J, Wu Q, et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2016; 393(10174): 877-888. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8
28. Debreceni B, Debreceni L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32(3): 130-138. doi: 10.1111/1755-5922.12064

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЗАБОЛОТНЕВА Ксения Олеговна

400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Тел: 8 (8442) 38-50-05. E-mail: kselofon@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

АНДРЕЕВА Маргарита Викторовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail vaa1947@yandex.ru

ТУГАЙ Екатерина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail vaa1947@yandex.ru

ЗАБОЛОТНЕВА Ксения Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail kselofon@yandex.ru

ЗАБОЛОТНЕВА Ксения Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail kselofon@yandex.ru

АНДРЕЕВА Маргарита Викторовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail vaa1947@yandex.ru

ANDREEVA Margarita Viktorovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of obstetrics and gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.
E-mail vaa1947@yandex.ru