

ВЛИЯНИЕ УРОВНЕЙ СОДЕРЖАНИЯ КОНЕЧНЫХ ПРОДУКТОВ ГЛИКИРОВАНИЯ НА ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА, СОСТОЯНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ГСД

THE EFFECT OF THE LEVELS OF GLYCATION END PRODUCTS ON PREGNANCY OUTCOMES, FEATURES OF THE COURSE OF THE POSTPARTUM PERIOD, THE CONDITION OF NEWBORNS IN WOMEN WITH GSD

**L. Tselkovich
R. Balter
T. Ivanova
A. Ibragimova
A. Ryabov**

Summary. A comparative analysis of the outcomes of pregnancy and childbirth in women with gestational diabetes mellitus (GSD), depending on the content of glycation end-product receptors (sRAGE), was carried out. The data of 214 maternity hospitals with alimentary and moderate obesity were analyzed. It has been established that the frequency of operative delivery is quite high in women with GSD. The proportion of children with hypoxia, disorders of carbohydrate and electrolyte metabolism is also high. Laboratory data confirmed the conclusion that, regardless of the level of glycemia, insulin resistance and the therapy received, sRAGE levels in patients with GSD are higher than in healthy women. It was determined that the high content of sRAGE in patients with alimentary obesity is a fairly stable indicator indicating the development of gestational and perinatal complications, therefore, the algorithm for their prevention should be based on sRAGE indicators.

Keywords: receptors of glycation end products, preeclampsia, gestational diabetes mellitus, placental insufficiency, newborns, fetal macrosomia.

Целкович Людмила Савельевна

Д.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Балтер Регина Борисовна

*К.м.н., профессор, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
samaraobsgyn2@yandex.ru*

Иванова Татьяна Владимировна

*К.м.н., доцент, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
t.v.ivanova@samsmu.ru*

Ибрагимова Алина Ришатовна

*К.м.н., доцент, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
a.r.ibragimova@samsmu.ru*

Рябов Алексей Юрьевич

Соискатель, Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Аннотация. Проведен сравнительный анализ исходов беременности и родов у женщин с гестационным сахарным диабетом (ГСД) в зависимости от содержания рецепторов конечных продуктов гликирования (sRAGE). Проанализированы данные 214 родильниц с алиментарным и умеренным ожирением. Установлено, что у женщин с ГСД частота оперативных родоразрешений достаточно высока. Также высок удельный вес детей с гипоксией, нарушениями углеводного и электролитного обмена. Лабораторные данные подтвердили вывод о том, что, независимо от уровня гликемии, инсулинорезистентности и получаемой терапии, уровни sRAGE у пациенток с ГСД выше, чем у здоровых женщин. Определено, что высокое содержание sRAGE у пациенток с алиментарным ожирением — достаточно устойчивый показатель, указывающий на развитие гестационных и перинатальных осложнений, поэтому алгоритм их профилактики должен быть основан на показателях sRAGE.

Ключевые слова: рецепторы конечных продуктов гликирования, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, плацентарная недостаточность, новорожденные, макросомия плода.

В литературе описаны случаи наиболее частых осложнений у пациенток с ГСД: угроза прерывания беременности, сформировавшаяся недостаточность плацентарного комплекса, гестозы [1, 2, 3, 6]. Большинство исследователей указывает на сочетанный характер акушерских осложнений у таких пациенток [4, 5]. Рассматривая ассоциированную с ГСД акушерскую патологию, отметим, что основной удельный вес в ранние сроки гестации приходится на невынашивание беременности [7, 8]. По данным литературы частота угрозы прерывания беременности при ГСД достигает 30% [9]. В более поздние сроки имеет место развитие недостаточности фетоплацентарного комплекса и высокая частота преэклампсии [10, 11]. Со стороны плода наиболее грозным осложнением считается диабетическая фетопатия и макросомия плода [12, 13]. Их развитие обусловлено ассоциированным с ГСД эндотелиозом, поражением сосудов хориона с ранних сроков беременности [14, 15].

При развитии ГСД по мере увеличения сроков беременности возрастает количество гликированных белков. Это приводит к повышению уровня фруктозамина и развитию макросомии плода [16, 17]. На ранних этапах формирования ГСД активируются эндотелиальные клетки, которые взаимодействуют с полиморфно-ядерными лейкоцитами. В условиях окислительного стресса развивается свободно-радикальное повреждение мембранных фосфолипидов [15, 18]. У пациенток с ГСД повышенное гликирование белков сопровождается накоплением продуктов конечного гликирования — Advanced Glycation End Product (AGE) [19]. Под воздействием AGE меняются свойства коллагена, утолщается базальная мембрана в клубочковом аппарате (мезангиальном матриксе) почек (повышается клубочковая проницаемость) и развивается артериосклероз в артериолах мышечного типа [1, 20, 21]. В свою очередь, дисфункция эндотелия сопровождается снижением адгезии эндотелиальных клеток и образованием оксида азота. Нарушения внеклеточного матрикса приводят к изменению структуры сосудов, что выражается в снижении эластичности сосудистой стенки [22]. Кроме указанных воздействий, AGE принимают непосредственное участие в экспрессии генов, ответственных за синтез белка [23]. Таким образом, гестационные осложнения у женщин с ГСД вполне объяснимы. Вместе с тем для конкретизации роли sRAGE в патогенезе нарушений здоровья родильниц и новорожденных необходимо проведение дополнительных сравнительных исследований.

Проанализированы данные 214 родильниц с алиментарным и умеренным ожирением, у 93 из них в период гестации был выставлен диагноз ГСД, у 121 женщины нарушений углеводного обмена не было. Средний возраст женщин основной группы был в пределах 32,4 (3,2) года, группы сравнения — 31,5 (3,8) лет.

Критерии включения в группы:

- ◆ беременность, наступившая самопроизвольно;
- ◆ репродуктивный возраст;
- ◆ ИМТ до беременности 25–34,9;
- ◆ ранняя явка и учет по беременности в сроки до 12 недель;
- ◆ отсутствие в анамнезе указаний на глюкозотолерантность или инсулинорезистентность.

Критерии исключения из групп:

- ◆ беременность в результате использования ВРТ;
- ◆ ранний или поздний репродуктивный возраст;
- ◆ наличие в анамнезе эпизодов глюкозотолерантности или инсулинорезистентности;
- ◆ отсутствие СД 1 типа;
- ◆ ГСД в предыдущую беременность;
- ◆ ИМТ ниже 25 или выше 34,9 (ожирение II и более степени) до беременности;
- ◆ хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, диагностированные до наступления беременности, требующие медикаментозной коррекции в период гестации (артериальная гипертензия, патология почек и сердечно-сосудистой системы, заболевания печени и желчевыносящих протоков);
- ◆ начало диспансерного наблюдения по беременности позже 12 недель;
- ◆ наличие хронических интоксикаций (курение, алкоголь).

Все женщины наблюдались в период беременности согласно приказу № 1130н. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» МЗ РФ. Роды проводились в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями с учетом имеющихся или развившихся осложнений. Оценку физического состояния 214 новорожденных и соответствия гестационному сроку проводили с использованием дифференцированных по полу ребенка диаграмм INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по росту плода и новорожденного) (<http://www.intergrowth21.org.uk>).

Определение содержания рецепторов конечных продуктов гликозилирования (sRAGE) (в пг/мл) осуществлялось количественным методом иммуноферментного анализа (Автоматический иммуноанализатор ChemWell® FUSION, США). Для проведения анализа использовались кит-наборы Human RAGE Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, США).

Для определения степени нарушений углеводного обмена применялись **методы**:

- ◆ иммунохемилюминисцентный анализ (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) — количе-

Таблица 1. Показания к оперативным родам в сравниваемых группах

Показатель	Основная группа (n = 93)	Группа сравнения (n = 121)	p
	M(SD)		
Несостоятельность рубца на матке от предыдущего кесарева сечения в сочетании с прогрессирующей хронической внутриутробной гипоксией плода	17 18,3 (4,0)	17 14,0 (3,2)	0,40
Преэклампсия среднетяжелой и тяжелой степени с прогрессирующей гипоксией плода	6 6,5 (2,6)	3 2,5 (1,4)	0,17
Крупный плод в сочетании с тазовым предлежанием	1 1,1 (1,1)	-	-
Острая гипоксия плода, клинически узкий таз	4 4,3 (2,1)	1 0,8 (0,8)	0,12
Упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся коррекции	1 1,1 (1,1)	-	-

Примечание. p — показатель статистической значимости различий в сравниваемых группах

ственное определение С-пептида (нг/мл), инсулина (мкЕд/мл);

- ◆ ионообменная высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) — определение гликированного гемоглобина (А1с) (%);
- ◆ ферментативный УФ метод (гексокиназный) (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария) — глюкоза в плазме крови (ммоль/л), глюкоза в моче (ммоль/л).

Обработка полученного материала проводилась при помощи стандартного пакета статистических программ SPSS Statistica 10,0 для Windows (разработчик — компания StatSoft, США). Оценка степени значимости различий осуществлялась при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для расчета корреляций по Пирсону использовалась шкала Чеддера с расчетом парной линейной регрессии, коэффициентом детерминации и средней ошибкой аппроксимации. Величина уровня значимости *p* определялась как критическая при значениях менее 0,05.

Проведенные исследования течения родового процесса у женщин с ГСД и без него свидетельствовали о том, что способы и сроки родоразрешения в группах имели статистически значимые различия. В срок через естественные родовые пути были родоразрешены только 54–58,1 (5,1)% женщин основной группы. В группе сравнения таких родильниц было 99–88,8 (3,5)%, ($p < 0,001$). Плановое кесарево сечение было проведено 24–25,8 (4,6)% беременным основной группы и 19–15,7 (3,3)% группы сравнения ($p = 0,07$). Экстренным кесаревым сечением беременность закончилась у 5–5,4 (2,4)% женщин основной группы и у 2–1,6 (1,16)% группы сравнения ($p = 0,15$). У остальных 10–10,8 (3,2)% пациенток основной группы и у одной 0,8 (0,8)% женщины группы

сравнения роды индуцировали на сроке 38 и более недель, ($p = 0,002$).

Показания к плановому родоразрешению были в основном сочетанными как со стороны матери, так и со стороны плода:

- ◆ несостоятельность рубца на матке от предыдущего кесарева сечения в сочетании с прогрессирующей хронической внутриутробной гипоксией плода;
- ◆ сочетание преэклампсии среднетяжелой и тяжелой степени с прогрессирующей гипоксией плода;
- ◆ крупный плод в сочетании с тазовым предлежанием.

Основные **показания к экстренному кесареву сечению во время родов**:

- ◆ острая гипоксия плода;
- ◆ клинически узкий таз;
- ◆ упорная слабость родовой деятельности, не поддающаяся коррекции.

Показанием к индуцированным родам у беременных основной группы была преэклампсия в сочетании с многоводием и макросомией плода. В группе сравнения показанием было маловодие в сочетании с хронической внутриутробной гипоксией плода. Индуцированные роды проводились исключительно у женщин со «зрелыми» родовыми путями. Все женщины были повторнородящими (таблица 1).

Роды через естественные пути также имели ряд особенностей. В обеих группах наиболее часто регистрировалась угроза разрыва промежности, что служило показанием для проведения перинео- или эпизиотомии — в основной группе таких женщин было

88,8 (4,3)% от общего числа, рожающих через естественные родовые пути, в группе сравнения — 46,5 (5)%, ($p < 0,001$). Раннее излитие околоплодных вод регистрировалось у 18,5 (5,3)% женщин основной группы и у 12,1 (3,2)% пациенток группы сравнения ($p = 0,30$). Слабость родовых сил, требующая медикаментозной коррекции, была у 22,2 (5,7)% женщин с ГСД и только у 5,1 (2,2)% женщин группы сравнения ($p = 0,005$). Без осложнений роды были у 37,4 (4,9)% женщин группы сравнения и статистически значимо реже — у 5 (3,1)% пациенток с ГСД, $p < 0,001$.

Наиболее частые осложнения послеродового периода:

- ◆ патологическая кровопотеря у 7–7,5 (2,7)% пациенток основной группы, в группе сравнения таких женщин не было;
- ◆ расхождение швов на промежности у 4–4,3 (2,1)% пациенток основной группы и у 1–0,8 (0,8)% группы сравнения ($p = 0,12$);
- ◆ послеродовый эндометрит у 2–2,1 (1,5)% женщин с ГСД, в группе сравнения такие пациентки отсутствовали;
- ◆ лактостаз на третьи сутки послеродового периода у 27–29,0 (4,7)% женщин основной группы и у 10–8,2 (2,5)% группы сравнения ($p < 0,001$).

Особое внимание обращали на себя новорожденные дети. УЗИ-скрининг в период беременности показал наличие макросомии плодов у 69 женщин основной группы, в группе сравнения — у 9 беременных. Проанализирован вес родившихся детей. Среди них недоношенных не было, самый ранний гестационный срок — 37 недель. Новорожденных девочек в основной группе было 44–47,3 (5,2)%, в группе сравнения — 57–47,1 (4,6)%; мальчиков 49–52,6 (5,2) и 64–52,9 (4,6)%, соответственно. В основной группе 74,1 (4,6)% детей весили более 4001,0 г, в группе сравнения — 7,4 (2,4)%; детей с массой 3501–4000 г было 23,6 (4,4) и 53,7 (4,6)%, соответственно ($p < 0,001$). Дети массой 2800–3200 г регистрировались только в группе сравнения — 7,4 (2,4)%. Вместе с тем у 24–25,8 (4,6)% детей основной группы, рожденных на сроке 37–38 недель, отмечались признаки физиологической незрелости (адинамия, гипотония, отечный синдром, неонатальная желтуха). Оценку физического состояния ребенка и соответствия гестационному сроку проводили с использованием дифференцированных по полу ребенка диаграмм INTERGROWTH-21st (Международный консорциум по росту плода и новорожденного / <http://www.intergrowth21.org.uk>). Антропометрические показатели (масса, длина, окружность головы) считали соответствующими гестационному возрасту, если они находились в интервале между 10 и 90 перцентилем. Все дети соответствовали гестационному возрасту.

В основной группе дети были в диапазоне Р 75–97, в группе сравнения — Р 25–90.

При рассмотрении распространенных осложнений неонатального периода новорожденных сравниваемых групп отмечено, что большинство нарушений приходилось на основную группу: кардиомиопатия (25–26,8 (4,6)%) и гипогликемия (79,6 (4,2)%). В основной группе новорожденных с гипербилирубинемией было 50–53,7 (5,2)%, в группе сравнения — 6–4,9 (2)%, ($p < 0,001$). Респираторный дистресс выявлен у 25–26,8 (4,6)% новорожденных основной группы, у 2–1,6 (1,2)% в группе сравнения ($p < 0,001$). Нарушение электролитного обмена диагностировано у 4–50,5 (5,2)% детей в основной группе, у двоих (1,6 (1,2)%) — в группе сравнения, соответственно ($p < 0,001$). В группу асфиксий внесены дети с показателями по шкале Апгар менее 6 баллов при рождении.

Для увеличения возможности прогноза гестационных осложнений у женщин с ГСД проанализирована **гистологическая структура плацент** женщин сравниваемых групп. Показатели сопоставлены с содержанием рецепторов продуктов конечного гликирования sRAGE, ранжированы на три группы:

- ◆ умеренные (109 женщин группы сравнения с индивидуальными показателями 605,6–810,7 пг/мл);
- ◆ средние (16 женщин основной группы и 12 — группы сравнения, у которых показатели sRAGE варьировали в диапазоне 812,3–1010,3 пг/мл);
- ◆ высокие (77 человек основной группы с содержанием конечных продуктов гликирования в пределах 1011–1240,1 пг/мл).

Отмечено, что наибольшее число сосудистых нарушений фиксировалось у женщин с высоким содержанием рецепторов к конечным продуктам гликирования. У пациенток с низкими значениями sRAGE число нарушений структуры плаценты не превышало 5,5 (2,2)% случаев. Наибольший интерес в диагностическом и прогностическом плане представляла группа с умеренными значениями sRAGE, в которой у большинства пациенток — 78,5 (7,9)% — имелись признаки субкомпенсированной плацентарной недостаточности, не зависящие от наличия или отсутствия гипергликемических состояний. Полученные результаты условны, поскольку все женщины с ГСД в этой подгруппе получали терапию, поддерживающую нормальные уровни сахара с одной стороны, с другой — проводилось лечение акушерских осложнений. В условиях эксперимента на животных показатели могли быть иными.

Результаты исследования состояния здоровья женщин через 6 месяцев послеродового периода свиде-

тельствовали о том, что в основной группе у 23–24,7 (4,5)% пациенток сохранялась артериальная гипертензия, впервые появившаяся в период гестации. Индекс массы тела восстановился у 59–63,4 (5)% пациенток; 34–36,6 (5)% женщин отметили прибавку массы тела, по сравнению с догестационным периодом, в среднем — на 6,5 (0,5) кг. Достаточно высоким оставался удельный вес женщин с железодефицитной анемией (легкая степень — 21–22,5 (4,4)%, средняя — 8–8,6 (2,9)%). Были проанализированы состояния углеводного обмена женщин с ГСД через 6 недель (согласно актуальным Клиническим рекомендациям от 2020 г.) и через 6 месяцев послеродового периода, соответственно. Установлено, что лактационная аменорея и, соответственно, регулярная лактация была у 37–39,8 (5,1)% пациенток. Остальные 56–60,2 (5,1)% закончили кормление в течение 3–4 мес., через 6 мес. у них восстановился регулярный менструальный цикл. Установлено, что, независимо от наличия лактации, практически у всех женщин показатели вернулись в физиологическую норму. Средний уровень инсулина составил 12,1 (0,3) мкМД/мл, С-пептида — 4,8 (0,1) нг/мл и IR-НОМА — 2,4 (0,2). После окончания лактационного периода пациентки, которые для контроля глюкозы использовали инсулин, переведены на метформин. Содержание sRAGE продолжало оставаться достаточно высоким — 1100,7 (34,2) пг/мл, что статистически значимо выше аналогичных

показателей группы сравнения — 980,3 (18,4) пг/мл ($p = 0,002$).

Сделан вывод, что у пациенток с ГСД статистически значимо выше, по сравнению с женщинами без ГСД, частота оперативного родоразрешения. Она обусловлена осложнениями беременности, которые связаны с нарушениями функции плаценты, в том числе с преэклампсией и с особенностями влияния гипергликемии на развивающийся плод (макросомия). Определен высокий удельный вес детей с гипоксией, с нарушениями углеводного и электролитного обмена. Согласно лабораторным показателям, независимо от уровня гликемии, инсулинорезистентности и получаемой терапии, уровни рецепторов к конечным продуктам гликирования у пациенток с ГСД выше, чем у женщин без ГСД, что сохраняется даже в послеродовом периоде после нормализации показателей углеводного обмена. Кроме того, в послеродовом периоде у части женщин сохранилась артериальная гипертензия, анемия легкой и средней степеней тяжести. Установлено, что высокий уровень содержания sRAGE у пациенток с алиментарным ожирением — достаточно устойчивый показатель, указывающий на развитие гестационных и перинатальных осложнений. Поэтому алгоритм их профилактики у женщин с ГСД должен основываться на показателях sRAGE.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние фетоплацентарной системы при гестационном сахарном диабете / Е.В. Андреева, Ю.Э. Доброхотова, М.В. Юшина, Л.А. Хейдар, Е.А. Бояр, Н.А. Лукина, Э.Ш. Шихмирзаева // Съезд акушеров-гинекологов России, 4-й. М., 2008. С. 11–20.
2. Аржанова О.Н., Кветной И.М., Полякова В.О. Акушерские и патоморфологические особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом // Журнал акушерства и женских болезней. 2011. Т. 60. № 3. С. 44–48.
3. Преждевременные роды у женщин с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, Е.Н. Алексеенкова, О.Н. Аржанова, А.В. Петяева, М.Г. Атаева, С.Р. Юсенко // Журнал акушерства и женских болезней. 2020. Т. 69 (1). С. 17–26.
4. Ахметова Е.С. Патфизиологические и генетические изменения в организме беременной при гестационном сахарном диабете // Журнал акушерства и женских болезней. 2017. Т. 66. № 5. С. 27–36.
5. Бондарь И.А., Малышева А.С. Изменения гемостаза у беременных с нарушениями углеводного обмена // Сахарный диабет. 2013. № 2. С. 77–81.
6. Hod M., Jovanovic L.D., Di Renzo G.C. Textbook of diabetes and pregnancy // 3rd ed. London: CRC Press — 2016.
7. Матейкович Е.А. Неблагоприятные исходы беременности и гестационный сахарный диабет: от исследования НАРО к современным данным // Акушерство и гинекология. 2021. № 2. С. 13–20.
8. Клинико-иммунологические факторы риска очень ранних преждевременных родов / А.В. Смирнова, Н.Ю. Борзова, Н.Ю. Сотникова, А.И. Малышкина // Проблемы репродукции. 2020. Т. 26 (2). С. 113–119.
9. Obesity, gestational diabetes and macrosomia are associated with increasing rates of early-term induction of labour at The Canberra Hospital / J.T. Mc Guane, L. Grlj, M.J. Peek, N.Z. Aust // J. Obstet. Gynaecol. 2019. Т. 59 (2). P. 215–220.
10. Навменова Я.Л. Сахарный диабет и беременность. Гестационный сахарный диабет. Гомель: ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», 2016. 28 с.
11. World Health Organization. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division: executive summary. WHO; 2019.
12. Петрухин В.А., Бурмукулова Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2014. № 1. С. 48–51.
13. Особенности течения беременности у женщин с гестационным сахарным диабетом / З.С. Ходжаева, Н.В. Снеткова, К.Т. Муминова, К.А. Горина, М.Е. Абрамова, Р.М. Есян // Акушерство и гинекология. 2020. № 7. С. 47–52.
14. Общность клинических проявлений преэклампсии и метаболического синдрома: поиск обоснования / И.С. Липатов, Ю.В. Тезиков, А.Р. Азаматов, Р.Г. Шамаков // Акушерство и гинекология. 2021. № 3. С. 81–89.

15. Радзинский В.Е., Боташева Т.Л., Котайш Г.А. Ожирение. Диабет. Беременность. Версии и контраверсии. Клинические практики // Перспективы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 528 с.
16. Матейкович Е.А. Неблагоприятные исходы беременности и гестационный сахарный диабет: от исследования HAPO к современным данным // Акушерство и гинекология. 2021. № 2. С. 13–20.
17. Circulating microRNAs as biomarkers of gestational diabetes mellitus: Updates and perspectives / E. Guarino, C. Delli Poggi, G.E. Grieco, V. Cenci, E. Ceccarelli, I. Crisci // *Int. J. Endocrinol.* 2018. P. 638–639.
18. Характеристика преэклампсии у беременных с гестационным диабетом / О.А. Беттихер, И.Е. Зазерская, П.В. Попова, Е.Ю. Васильева, В.А. Барт // *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019. Т. 68 (5). С. 19–36.
19. Холодова Е.А. Уровень гликированных белков у женщин с гестационным сахарным диабетом // *ARS MEDICA.* 2012. Т. 70. № 15. С. 106–109.
20. Абашова Е.И., Ярмолинская А.И., Булгакова О.Л. Роль конечных продуктов гликирования в репродукции // *Проблемы репродукции.* 2019. Т. 25 (4). С. 13–20.
21. Dereke J. Pregnancy-associated plasma protein-A2 levels are increased in early-pregnancy gestational diabetes: a novel biomarker for early risk estimation / J. Dereke, C. Nilsson, H. Strevens, M. Landin-Olsson, M. Hillman // *Diabet. Med.* 2020. Т. 37 (1). P. 131–137.
22. Association between retinol-binding protein 4 concentrations and gestational diabetes mellitus (A1GDM and A2GDM) in different pregnancy and postpartum periods / X. Du, Y. Dong, L. Xiao, G. Hui Liu, W. Qin, H. Yu // *Ann Transl Med.* 2019. Т. 7 (18). P. 479.
23. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders / C. Echeverria, F. Eltit, J.F. Santibanez, S. Gatica, C. Cabello-Verrugio, F. Simon // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2020. Т. 1866 (2). P. 165–414.

© Целкович Людмила Савельевна, Балтер Регина Борисовна (samaraobsgyn2@yandex.ru),

Иванова Татьяна Владимировна (t.v.ivanova@samsmu.ru), Ибрагимова Алина Ришатовна (a.r.ibragimova@samsmu.ru), Рябов Алексей Юрьевич.

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Самара