

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2016 • Том 10 • № 3



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2016 Vol. 10 No 3

www.gynecology.ru

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@gibis-1.ru. Copyright © 2016 Издательство ИРБИС. Все права охраняются.

СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ У РОДИЛЬНИЦ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И ОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В АНАМНЕЗЕ

Хромылев А.В. Макацария А.Д.

ФГБОУ ВО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

Резюме

Цель работы – провести анализ структуры полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла у родильниц с метаболическим синдромом (МС) и осложненным течением беременности в анамнезе. **Материалы и методы.** В исследование было включено 115 родильниц с МС. Из них 1-я группа (64 пациентки) имели осложненное течение беременности в анамнезе и 2-я группа (51 пациентка) – с отсутствием беременностей в анамнезе. Группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Всем пациенткам был проведен молекулярный анализ полиморфизмов генов гемостаза, полиморфизмов генов рецепторов тромбоцитов, полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). **Результаты.** В результате обследования пациенток с метаболическим синдромом на широкий спектр полиморфизмов генов было выявлено наличие у всех исследуемых пациенток с МС патологии генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов или ферментов фолатного цикла, причем во всех случаях присутствовала мультигенная (более двух дефектов генов) форма патологии генов. В ходе исследования у пациенток с МС достоверно выше была частота встречаемости полиморфизма в гене ингибитора тканевого активатора плазминогена ($p < 0,001$), в гене тканевого активатора плазминогена ($p < 0,001$), в гене фибриногена ($p < 0,001$), в гене ангиотензин-конвертирующего фермента ($p < 0,001$), в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа ($p < 0,001$). Полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов были выявлены также достоверно чаще у пациенток с МС ($p < 0,001$). Анализ результатов исследования генов ферментов фолатного цикла показал широкую распространенность патологических полиморфизмов данной группы генов в генотипе пациенток с МС. У пациенток с МС и осложненным течением беременности в анамнезе была выявлена не только большая частота встречаемости патологических полиморфизмов генов, но также преобладание в структуре гомозиготных форм данных полиморфизмов. **Заключение.** Таким образом, становится очевидной патогенетическая роль скрытого тромбофилического состояния в развитии различных акушерских осложнений у пациенток с МС и характерная причина, обуславливающая данное состояние, а именно выявленная у всех пациенток с МС мультигенная структура полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла.

Ключевые слова

Метаболический синдром, ожирение, полиморфизмы генов, гестационные осложнения, тромбофилия.

Статья поступила: 22.06.2016 г.; в доработанном виде: 29.07.2016 г.; принята к печати: 15.09.2016 г.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия финансовой поддержки или конфликта интересов в отношении данной публикации.

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Хромылев А.В., Макацария А.Д. Структура генетических полиморфизмов у родильниц с метаболическим синдромом и осложненным течением беременности в анамнезе. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 3: 35-40.

THE STRUCTURE OF THE GENETIC POLYMORPHISMS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND A COMPLICATED PREGNANCY IN HISTORY

Khromylev A.V., Makatsariya A.D

FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia

Summary

Objective. To analyze the structure of the gene polymorphisms of hemostasis, platelet receptors and enzymes of the folate cycle in patients with metabolic syndrome (MS) and a complicated pregnancy in history. **Materials and Methods.** The study included 115 patients with MS. Of these, group 1 (64 patients) had a complicated course of pregnancy in anamnesis and group 2 (51 patient) with no pregnancies in anamnesis. The control group consisted of 50 somatically healthy mothers. All the patients were carried out molecular analysis of gene polymorphisms of the hemostatic polymorphisms of platelet receptor genes, polymorphisms of genes of folate cycle enzymes by polymerase chain reaction. **Results.** In all patients with MS was identified pathology of genes of hemostasis, platelet receptors or enzymes of the folate cycle, and in all cases attended a multigenic (more than two defect genes) form of pathology. In the study, the patients with MS was significantly higher frequency of polymorphism in the gene for inhibitor of tissue plasminogen activator, in the gene of tissue plasminogen activator, fibrinogen gene, in the gene for angiotensin-converting enzyme gene of the receptor of angiotensin II 1 type. Gene polymorphisms of platelet receptors were also found significantly more often in patients with MS. Results of the study of folate cycle enzymes genes showed the prevalence of pathological polymorphisms in this group of genes in the genotype of patients with MS. In patients with MS and a complicated pregnancy in history was revealed not only a large frequency of occurrence of a pathological gene polymorphisms, but also the predominance in the structure the homozygous forms of these polymorphisms. **Conclusion.** Thus, it becomes obvious pathogenetic role of latent thrombophilic states in the development of various obstetric complications in patients with MS and the reason underlying this condition is a multigenic structure of the gene polymorphisms of hemostasis, platelet receptors and enzymes of the folate cycle in all MS patients.

Key words

Metabolic syndrome, obesity, gestational complications, polymorphisms, thrombophilia.

Received: 22.06.2016; **in the revised form:** 29.07.2016; **accepted:** 15.09.2016.

Conflict of interests

The authors declared that they do not have anything to disclosure regarding funding or conflict of interests with respect to this manuscript.

All authors contributed equally to this article.

For citation

Khromylev A.V., Makatsariya A.D. The structure of the genetic polymorphisms in patients with metabolic syndrome and a complicated pregnancy in history. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya / Obstetrics, gynecology and reproduction*. 2016; 3: 35-40 (in Russian).

Corresponding author

Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048

E-mail address: khromilev@mail.ru (Khromylev A.V.).

Введение

По результатам современных исследований, метаболический синдром (МС) ассоциирован с гиперкоагуляцией, при этом отмечается повышение активности плазматического звена гемостаза, снижение фибринолиза, эндотелиальная дисфункция, повышение активности тромбоцитов. Данные нарушения в системе коагуляции и фибринолиза являются дополнительными факторами, повышающими риск гестационных и тромбоэмболических осложнений у пациенток с (МС) [6,13].

Скрытые патологические формы полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и фолатного цикла являются пусковым механизмом повреждения эндотелия, нарушения регуляции тонуса сосудистой стенки, увеличения тромбогенного потенциала, влияют на состояние микроциркуляции и способствуют развитию эндотелиопатии. При эндотелиопатии снижается выработка эндотелиоцитами естественных антикоагулянтов и оксида азота и усиливается высвобождение индукторов активации тромбогенеза, способствующих образованию тромбина, фибрина, тромбоцитарных

агрегатов. Развиваются процессы микро- и макро-тромбирования сосудов, присутствующие при гестозе и других гестационных осложнениях [4,11].

По данным ряда авторов, у пациенток с МС отмечается повышение агрегации и адгезивной способности тромбоцитов как спонтанной, так и стимулированной [2,6,9]. На сегодняшний день имеется ряд объяснений данному фактору: нарушение аффинности и/или снижение числа гликопротеиновых рецепторов к адгезивным протеинам на поверхности тромбоцитов; повышение активности фибриногена, нарушение метаболизма и структуры мембран тромбоцитов и изменения в интратромбоцитарных сигнальных путях [3,10]. Нарушения в структуре мембран тромбоцитов могут являться основной причиной их гиперчувствительности и гиперфункции при метаболическом синдроме, а также негативно влиять на ряд метаболических процессов, например, повышать мобилизацию ионов кальция, а также синтез и высвобождение тромбоксана [12].

Результаты большого числа клинических исследований подтверждают повышенный уровень PAI-1 и снижение фибринолитической активности у пациентов с ожирением, в особенности на фоне беременности [7,8]. У беременных с метаболическим синдромом высокий уровень PAI-1 влияет на процесс имплантации плодного яйца, повышает риск ранних и поздних самопроизвольных выкидышей, развития тяжелых форм гестоза, а также является независимым фактором тромбофилии, повышающим риск тромботических осложнений на протяжении всего гестационного процесса. А сочетание метаболического синдрома и патологических форм полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов, фолатного цикла значительно увеличивает эти риски [1,5].

Цель настоящего исследования – провести анализ структуры полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла у родильниц с (МС) и осложненным течением беременности в анамнезе.

Материалы и методы

В исследование было включено 115 родильниц (средний возраст – 30,5±6,4 года) с метаболическим синдромом (ИМТ 31,8±5,6 кг/м²). Из них 1-я группа (64 пациентки) имели осложненное течение беременности в анамнезе и 2-я группа (51 пациентка) – с отсутствием беременностей в анамнезе. Группу контроля составили 50 соматически здоровых родильниц. Критериями исключения являлись: многоплодная беременность, сахарный диабет 1-го и 2-го типа, тяжелая форма экстрагенитальной патологии.

Всем пациенткам был проведен молекулярный анализ полиморфизмов генов гемостаза, полиморфизмов генов рецепторов тромбоцитов, полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических для каждой группы полиморфизмов комплектов реагентов.

Спектр исследуемых полиморфизмов включал: мутация "G1691A" в гене фактора V свертывания (Лейдена), мутация "G20210A" в гене фактора II свертывания (протромбина), полиморфизм "675 4G/5G" в гене ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), полиморфизм "I/D" в гене тканевого активатора плазминогена (t-PA), полиморфизм "I/D" в гене ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизм «1166 A/C» в гене рецептора ангиотензина II 1 типа, полиморфизм «455G/A» в гене фибриногена, полиморфизм «807C/T» в гене гликопротеина Gp-Ia тромбоцитов (тромбоцитный рецептор к коллагену), полиморфизм «1565 T/C» в гене гликопротеина Gp-IIIa тромбоцитов (тромбоцитарный рецептор фибриногена), полиморфизм «434C/T» в гене гликопротеина Gp-1ba тромбоцитов (тромбоцитарного рецептора фактора фон Виллебранда), полиморфизм "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), полиморфизм "1298A/C" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы (MTHFR), полиморфизм "1958G/A" в гене метилентетрагидрофолат дегидрогеназы (MTHFD), полиморфизм "66A/G" в гене редуктазы метионин синтазы (MTRR), полиморфизм "2756A/G" в гене метионин синтазы (MTR).

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программы IBM SPSS Version 20 (США). Для проверки статистических гипотез использовался критерий хи-квадрат и точный критерий Фишера. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$. У всех пациенток до включения в исследование было получено информированное согласие.

Результаты и их обсуждение

В результате обследования пациенток с метаболическим синдромом на широкий спектр полиморфизмов генов была выявлена характерная для них особенность – присутствие у всех исследуемых пациенток с МС патологии генов гемостаза, тромбоцитарных рецепторов или ферментов фолатного цикла, причем во всех случаях присутствовала мультигенная (более двух дефектов генов) форма патологии генов.

Сравнительная характеристика структуры генетических полиморфизмов у пациенток с МС и группы контроля представлена на рисунке 1.

Сравнительная характеристика структуры генетических полиморфизмов у пациенток с МС 1-ой и 2-ой групп представлена на рисунке 2.

Характерной особенностью структуры полиморфизма генов у пациенток с МС было преобладание в общей структуре дефектов генов полиморфизма "675 4G/5G" в гене PAI-1, который был выявлен у 93 (80,87%) пациенток с МС. Причем у пациенток с МС, имеющих осложненное течение беременности в анамнезе, он встречался в 58 (90,63%) случаях, когда во 2-й группе данный полиморфизм был выявлен только в 35 (68,63%) наблюдениях. Также интересной особенностью данных пациенток было преобладание у них гомозиготного варианта полиморфизма "4G/4G" в гене

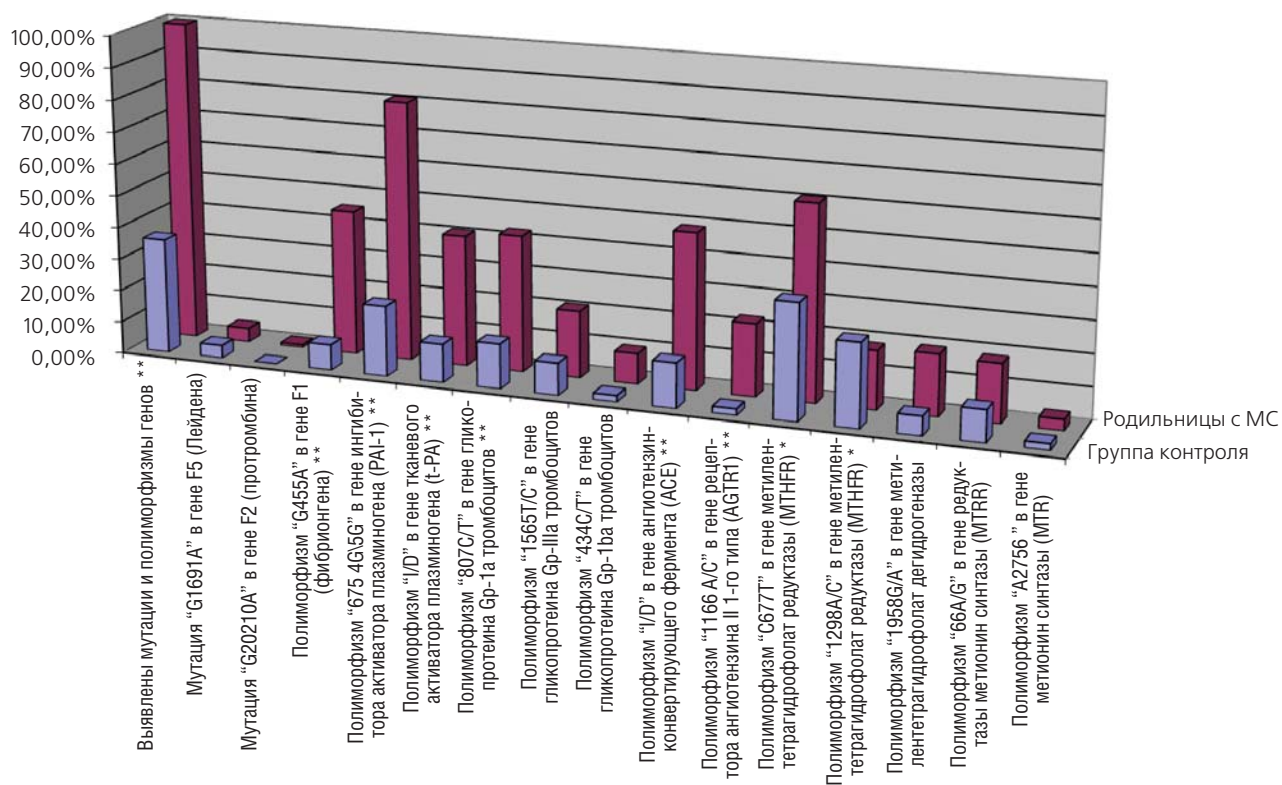


Рисунок 1. Структура генетических полиморфизмов у пациенток с метаболическим синдромом (МС) и группы контроля.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между группами по хи-квадрат Пирсона.

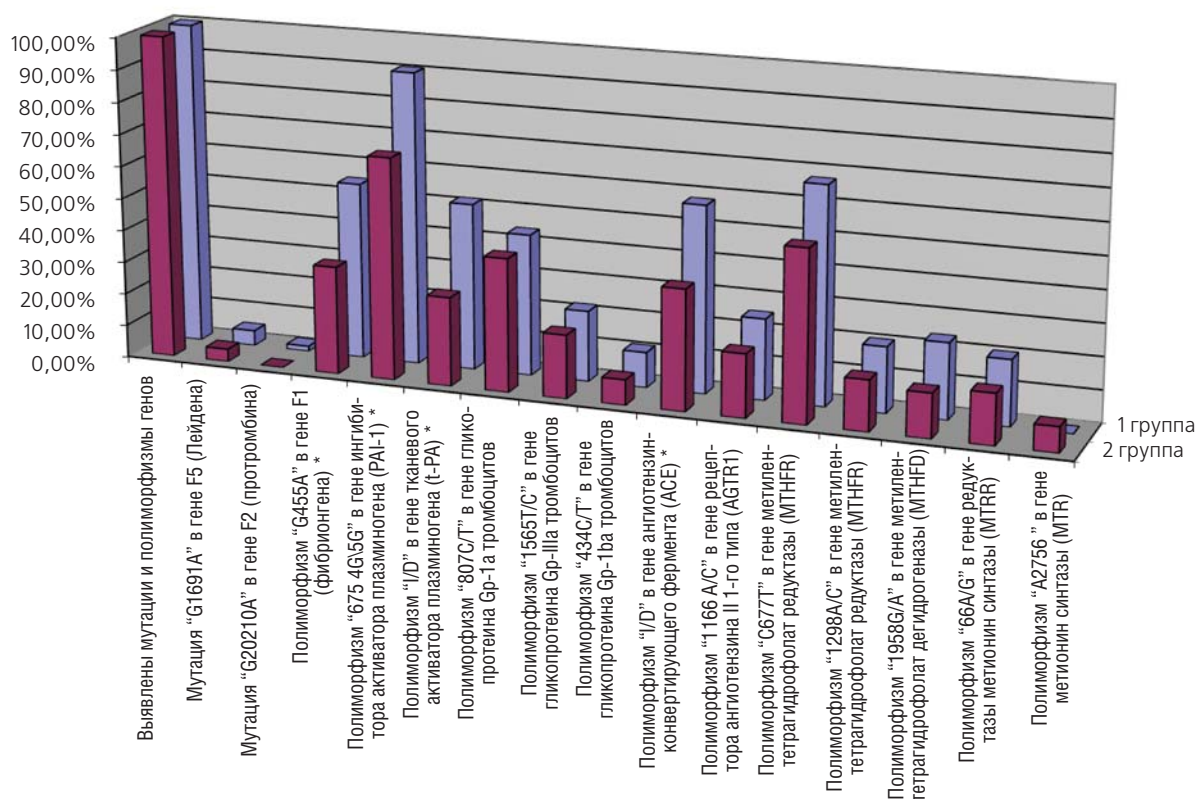


Рисунок 2. Структура генетических полиморфизмов у пациенток с метаболическим синдромом (МС).

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ между группами по хи-квадрат Пирсона.

PAI-1, выявленного в 60,87% ($n=70$). Гетерозиготный вариант полиморфизма "4G/5G" в гене PAI-1 был выявлен лишь в 20,00% ($n=23$). В контрольной группе поли-

морфизм "675 4G/5G" в гене PAI-1 был диагностирован только у 11 (22,00%) родильниц – во всех случаях его гетерозиготная форма. Следует отметить, что у паци-

енток 1-й группы достоверно выше ($p=0,003$) была не только частота встречаемости самого полиморфизма "675 4G\5G" в гене PAI-1, но и достоверно чаще ($p=0,001$) наблюдалась гомозиготная форма данного полиморфизма по сравнению с пациентками 2-й группы исследования – 76,56% ($n=49$) и 41,18% ($n=21$) соответственно. Гетерозиготная форма полиморфизма встречалась в 14,06% ($n=9$) у пациенток с МС и осложненным течением беременности в анамнезе и в 27,45% ($n=14$) случаях у первобеременных пациенток. Таким образом, высокая распространенность данного полиморфизма, а именно его гомозиготной формы, у пациенток с МС, имеющих осложненное течение беременности в анамнезе, указывает на патогенетическую взаимосвязь данного полиморфизма с развитием гестационных осложнений в предыдущую беременность.

Наряду с полиморфизмом "4G\5G" в гене PAI-1 у пациенток с метаболическим синдромом с высокой частотой также были выявлены полиморфизм "G455A" в гене фибриногена – 45,22% ($n=52$), полиморфизм "I/D" в гене тканевого активатора плазминогена – 40,87% ($n=47$), полиморфизм "I/D" в гене ангиотензин-конвертирующего фермента – 48,70% ($n=56$), полиморфизм "1166 A/C" в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа – 22,61% ($n=26$). Сочетание данных полиморфизмов обуславливает характерное для пациенток с МС снижение фибринолиза и вазоконстрикцию. Известно, что регуляция продукции PAI-1 и оксида азота эндотелиальными и гладкомышечными клетками осуществляется посредством влияний на них ангиотензина II, образующегося из ангиотензина I под действием ангиотензин-конвертирующего фермента. Таким образом, развитие гипофибринолиза у пациентов с МС обусловлено не только дефектом в генах самого ингибитора активатора плазминогена-1 и гена тканевого активатора плазминогена, но и опосредованно, через полиморфизмы гена рецептора ангиотензина II и гена ангиотензин-конвертирующего фермента. Исходя из вышесказанного, можно сделать заключение, что полиморфизмы гена рецептора ангиотензина II и гена ангиотензин-конвертирующего фермента наряду с полиморфизмами в гене PAI-1 и в гене t-PA являются независимыми факторами развития гестационных, а также тромбозомболических осложнений у пациентов с МС.

В результате исследования структуры генетических полиморфизмов, помимо анализа полиморфизмов генов гемостаза, пациентки с МС также были обследованы на полиморфизмы генов тромбоцитарных рецепторов. Данная группа полиморфизмов была выявлена у пациенток с МС достоверно чаще ($p=0,001$) по сравнению с группой контроля. Полиморфизм "807C/T" в гене гликопротеина Gr-1a рецепторов тромбоцитов был диагностирован в 42,61% ($n=49$) случаях, полиморфизм "1565T/C" в гене гликопротеина Gr-IIIa рецепторов тромбоцитов – в 20,87% ($n=24$), полиморфизм "434C/T" в гене гликопротеина Gr-1ba рецепторов тромбоцитов был диагностирован у 9,57% ($n=11$) пациенток с МС. В группе контроля данные полимор-

физмы встречались значительно реже: 14,00% ($n=7$), 10,00% ($n=5$), 2,00% ($n=1$) соответственно.

Достоверной разницы в структуре данной группы полиморфизмов среди пациенток с МС, имевших осложненное течение беременности в анамнезе, и первобеременных пациенток с МС выявлено не было ($p=0,076$).

Известно, что пациентки с МС, помимо генетически детерминированного гипофибринолиза, имеют повышенную активность тромбоцитов и снижение их чувствительности к влиянию антиагрегантов, возможно обусловленные именно высокой распространенностью полиморфизмов тромбоцитарных рецепторов у пациенток с МС.

Отдельного внимания заслуживают полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла и ассоциированная с их наличием гипергомоцистемия у пациенток с метаболическим синдромом.

Анализ результатов исследования генов ферментов фолатного цикла показал широкую распространенность патологических полиморфизмов данной группы генов в генотипе пациенток с метаболическим синдромом. В общей структуре дефектов генов ферментов фолатного цикла, выявленных среди пациенток с МС, преобладал полиморфизм "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, диагностированный у 60,87% ($n=70$) родильниц. Другие полиморфизмы из данной группы генов встречались у пациенток с МС с несколько меньшей частотой: полиморфизм "1298A/C" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы был выявлен в 18,26% ($n=21$) случаях, полиморфизм "1958G/A" в гене метилентетрагидрофолат дегидрогеназы – в 19,13% ($n=22$), полиморфизм "66A/G" в гене редуктазы метионин синтазы – в 18,26% ($n=21$), полиморфизм "A2756" в гене метионин синтазы был диагностирован у 8,7% ($n=10$) пациенток с МС.

Обращает внимание то, что в большинстве случаев у родильниц с МС в группе полиморфизмов генов ферментов фолатного цикла преобладала гетерозиготная форма полиморфизмов, однако у пациенток с осложненным течением беременности в анамнезе в большем проценте случаев была выявлена гомозиготная форма полиморфизма "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, комбинация полиморфизма "1298A/C" с полиморфизмом "C677T" в гене метилентетрагидрофолат редуктазы, а также различные комбинации других полиморфизмов из данной группы генов. Возможно, именно большая частота встречаемости гомозиготной формы полиморфизма и сочетание полиморфизмов генов нескольких ферментов фолатного цикла и приводили к гипергомоцистемии во время предыдущей беременности, и обуславливали развитие гестационных осложнений под эндотелиотоксическим влиянием высоких уровней гомоцистеина.

Заключение

Таким образом, становится очевидной роль скрытого тромбофилического состояния в патогенезе

развития различных акушерских осложнений у пациенток с МС, а также характерные особенности данного состояния, а именно выявленная у всех пациенток с МС мультигенная структура полиморфизмов генов гемостаза, рецепторов тромбоцитов и ферментов фолатного цикла. Здесь надо особо отметить, что у пациенток с МС, имевших осложненное течение беременности в анамнезе, частота выявления патологических полиморфизмов генов, а также частота гомозиготных форм данной патологии и частота сочетаний полиморфизмов различных генов у одной пациентки

была выше, чем у первобеременных с МС. Данный факт указывает на патогенетическую взаимосвязь описанного выше тромбофилического состояния, обусловленного полиморфизмом генов, у пациенток с МС и осложненным течением беременности. Возможно, своевременная диагностика патологических полиморфизмов генов и назначение профилактической терапии НМГ во время предыдущей беременности привели бы к коррекции тромбофилического состояния и препятствовали бы развитию и усугублению гестационных осложнений.

Литература:

1. Макацария А.Д., Пшеничникова Е.Б., Пшеничникова Т.Б., Бицадзе В.О. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии. М. 2006; 480 с.
2. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
3. Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19: 440-419.
4. Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
5. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al. Venous thromboembolism, thrombophilia,

- antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.
6. Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2008; 122: 727-735.
7. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.
8. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
9. Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine

- disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33: 798-809.
10. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
11. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006; 18: 969-974.
12. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 528-530.
13. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.

References:

1. Makatsariya A.D., Pshenichnikova E.B., Pshenichnikova T.B., Bitsadze V.O. Metabolic syndrome and thrombophilia in obstetrics and gynecology [*Metabolicheskii sindrom i trombofiliya v akusherstve i ginekologii (in Russian)*]. Moscow. 2006; 480 s.
2. Alessi M.C., Juhan-Vague I. Metabolic syndrome, haemostasis and thrombosis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99: 995-1000.
3. Anfossi G., Russo I., Trovati M. Platelet dysfunction in central obesity. *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases*. 2009; 19: 440-419.
4. Badimon L., Hernandez Vera R., Vilahur G. Atherothrombotic risk in obesity. *Hamostaseologie*. 2013; 33: 259-68.
5. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al.

- Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008; 133: 844-886.
6. Franchini M., Targher G., Montagnana M., Lippi G. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venous thrombosis. *Thrombosis Research*. 2008; 122: 727-735.
7. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation*. 2006; 113: 1888-1904.
8. Maury E., Brichard S.M. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 314: 1-16.
9. Mina A., Favaloro E.J., Koutts J. Hemostatic dysfunction associated with endocrine

- disorders as a major risk factor and cause of human morbidity and mortality: a comprehensive meta-review. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 33: 798-809.
10. Nieuwdorp M., Stoes E.S., Meijers J.C., Buller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005; 5: 155-159.
11. Palomo I., Alarcon M., Moore-Carrasco R., Argiles J.M. Hemostasis alterations in metabolic syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*. 2006; 18: 969-974.
12. Randriamboavonjy V., Fleming I. Insulin, insulin resistance, and platelet signaling in diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 528-530.
13. Robertson L., Wu O., Langhorne P. et al. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. *Br J Haematol*. 2006; 132: 171-196.

Сведения об авторах:

Хромылев Алексей Викторович – аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

Макацария Александр Давидович – д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии медико-профилактического факультета, ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. Адрес: ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, Россия, 119048. Тел.: +7(495)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.

About the authors:

Khromylev Aleksei Viktorovich – graduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. E-mail: khromilev@mail.ru.

Makatsariya Aleksandr Davidovich – MD, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medical and Preventive, FSBEI HE I.M. Sechenov First MSMU MOH Russia. Address: ul. Trubetskaya, 8-2, Moscow, Russia, 119048. Tel.: +7(495)788-58-40. E-mail: gemostasis@mail.ru.