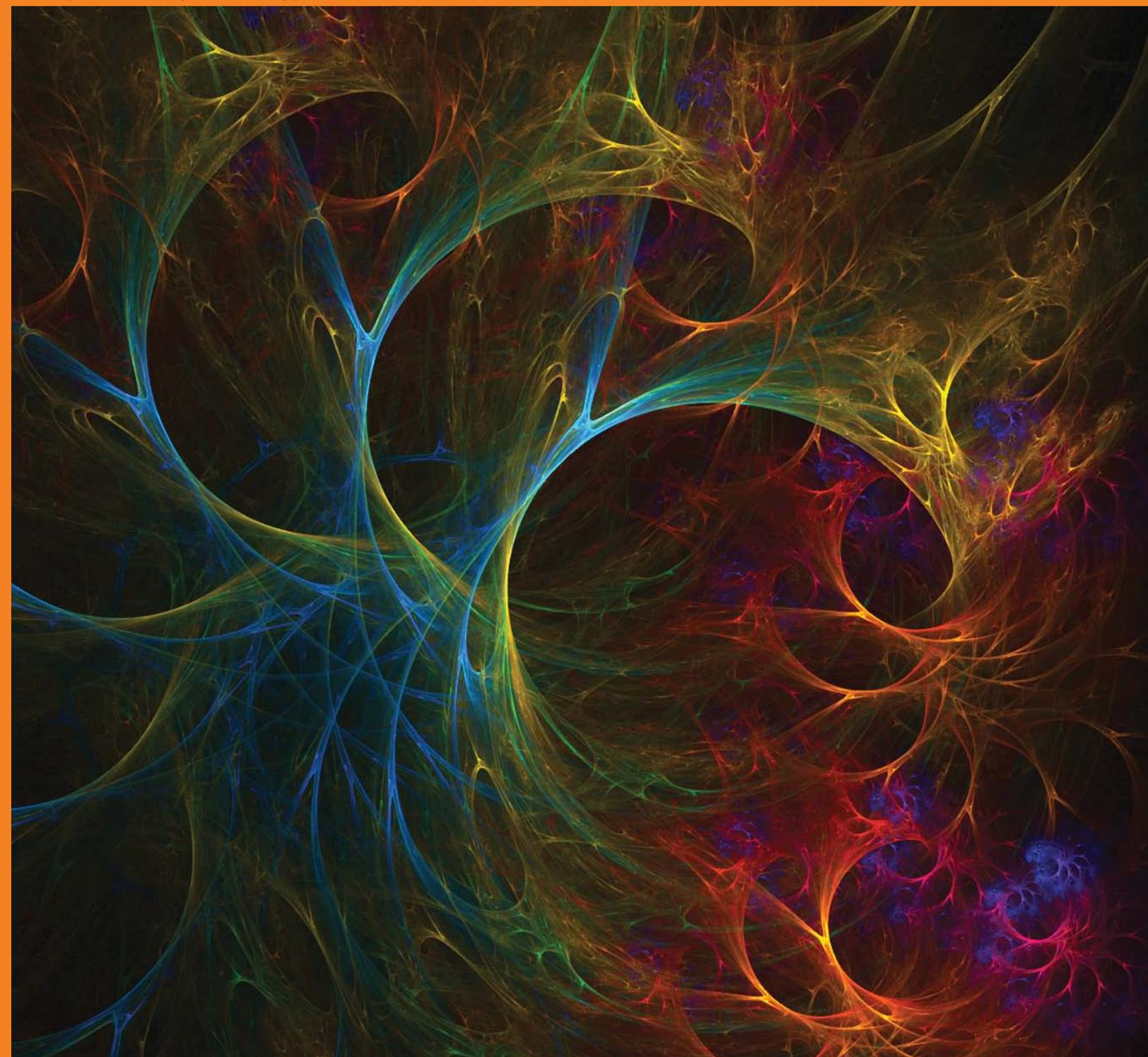


АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2018 • Том 12 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

ISSN 2313-7347

2018 Vol. 12 No 1

www.gynecology.su

Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами

Малышкина А.И.^{1,2}, Фетисова И.Н.^{1,2}, Жолобов Ю.Н.¹, Назарова А.О.², Ратникова С.Ю.¹, Фетисов Н.С.¹, Назаров С.Б.¹

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 153045, Иваново, ул. Победы, 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации Россия, 153012, Иваново, Шереметьевский проспект, 8

Резюме

Цель исследования: изучение особенностей полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими преждевременными родами (ПР) в популяции Ивановской области. **Материалы и методы.** В исследование включено 103 беременных с симптомами угрожающих ПР и 73 беременных с физиологически протекающей беременностью. Женщины с угрожающими ПР были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 53 женщины, родившие своевременно; 2 подгруппу – 50 женщин, у которых произошли самопроизвольные роды до 37 недель гестации. Беременность у всех пациенток была спонтанной и одноплодной. Диагноз «угрожающие преждевременные роды», классифицируемый по МКБ X O47.0, устанавливался при наличии абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки. Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB G -455A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора iCycler iQS (Bio-Rad) и наборов «Кардиогенетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия). **Результаты.** В генотипе пациенток с угрожающими ПР имеет место накопление полиморфных вариантов генов системы гемостаза, вероятно, причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения вследствие изменения фибринолитической активности крови и формирования предрасположенности к кровотечению. **Заключение.** Следует учитывать, что реализация неблагоприятного генетического фона сопряжена с участием определенных факторов внешней среды, комбинация которых индивидуальна.

Ключевые слова

Беременность, угрожающие преждевременные роды, генотип, полиморфные варианты генов, тромбофилия.

Статья поступила: 14.10.2016 г.; в доработанном виде: 14.12.2017 г.; принята к печати: 12.03.2018 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

Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н., Назарова А.О., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Назаров С.Б. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018; 12 (1): 23-33. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033.

Polymorphism of the haemostasis genes in women with threatened preterm delivery

Malyshkina A.I.^{1,2}, Fetisova I.N.^{1,2}, Zholobov Yu.N.¹, Nazarova A.O.¹,
Ratnikova S.Yu.¹, Fetisov N.S.¹, Nazarov S.B.¹

¹ Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named after V.N. Gorodkov,
Health Ministry of Russian Federation
20, ul. Pobedy, Ivanovo, 153045, Russia

² Ivanovo State Medical Academy, Health Ministry of Russian Federation
8, Sheremetevskiy prospekt, Ivanovo, 153012, Russia

Summary

***Aim:** to study polymorphism of the hemostasis-associated genes in women with physiological pregnancy and those with threatened preterm birth among the population of the Ivanovo region. **Materials and methods.** The study included 103 women with threatened preterm delivery and 73 women with physiological pregnancy. The women with threatened preterm delivery were divided into 2 subgroups: subgroup I totaled 53 women who had given birth in a timely manner; subgroup II consisted of 50 women who had had spontaneous birth before 37 weeks of gestation. In all patients, pregnancy was spontaneous and mono-fetal. The inclusion criteria for the main group were abdominal pain and structural changes in the cervix. Total genomic DNA was isolated from 100 µl of whole blood using a kit of «Trial-TOS-Genetics» («DNA-technology», Russia). Single nucleotide polymorphisms (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB G -455A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C) were determined by polymerase chain reaction in real time using an iQS iCycler (Bio-Rad) machine and reagent kits of «Kardiogenetika. Thrombophilia» («DNA-technology», Russia). **Results.** In patients with threatened preterm delivery, the presence of polymorphic variants of the hemostasis-associated genes exceeds that in women with normal pregnancy. The observed accumulation of polymorphic genes may play a role in hemostasis dysfunction, which affects the blood fibrinolytic activity. As a result, the incidence of bleeding increases and the utero-placental circulation deteriorates. **Conclusion.** The obtained results indicate an adverse genetic background in part of women in this geographical region, which, in turn, might be caused by unfavorable environmental factors.*

Key words

Pregnancy, threatened preterm delivery, genotype, polymorphic gene variants, thrombophilia.

Received: 14.10.2016; **in the revised form:** 14.12.2017; **accepted:** 12.03.2018.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the funding or conflict of interests with respect to this manuscript. Authors contributed equally to this article.

For citation

Malyshkina A.I., Fetisova I.N., Zholobov Yu.N., Nazarova A.O., Ratnikova S.Yu., Fetisov N.S., Nazarov S.B. Polymorphism of the haemostasis genes in women with threatened preterm delivery. *Obstetrics, gynecology and reproduction [Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya]*. 2018; 12 (1): 23-33 (in Russian). DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033.

Corresponding author

Address: 20, ul. Pobedy, Ivanovo, 153045, Russia.
E-mail: ivgenlab@gmail.com (Fetisova I.N.).

Введение

Проблема преждевременных родов (ПР) является одной из наиболее актуальных в современном акушерстве. Частота ПР, несмотря на все усилия научного и практического акушерства, остается высокой и составляет 5-10% [1].

В последние годы вопросам этиологии, патогенеза, терапии и профилактики невынашивания беременности посвящено большое количество работ, тем не

менее продолжается изучение патогенетических механизмов этой патологии с целью профилактики репродуктивных потерь.

Развитие современных методов исследования позволило существенно расширить представление о наследственном генезе многих патологических состояний. При изучении этиологии и патогенеза угрозы невынашивания беременности необходимо учитывать генетические факторы предрасположенности, кото-

рые при взаимодействии со средовыми обуславливают развитие целого ряда состояний: иммунопатологии, эндокринопатий, тромбофилий и др. [2].

Повышенное тромбообразование играет особую роль среди значимых причин развития осложнений беременности. Эпидемиологические исследования говорят о том, что в 40-75% случаев тромбофилия матери предрасполагает к развитию патогенетических механизмов осложнений беременности [3-8]. Беременность, сама по себе являющаяся тромбофилическим состоянием, при котором в 5-6 раз повышается риск венозных тромбозов, служит уникальным тестом на наличие скрытой тромбофилии, способствуя ее клиническому проявлению [7, 9]. При тромбофилии создаются условия для нарушения процессов имплантации, плацентации, роста плода, развивается системная эндотелиальная дисфункция, активируется провоспалительный ответ и формируется прокоагуляционный потенциал свертывающей системы крови [10]. Тромбофилия составляет неблагоприятный фон и является фактором риска синдрома потери плода (39,1%), отслойки хориона (11,5%), тромбоза во время беременности и в послеродовом периоде, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты (13,63%) [11, 12].

Определенную роль в возникновении угрозы прерывания беременности могут играть полиморфизмы генов факторов и компонентов системы гемостаза, приводящие к их аномальному синтезу или нарушению функциональной активности. Однако данные разных авторов существенно противоречивы. Так, одни исследователи установили ассоциацию между риском ПР и наличием у пациентки фактора V свертывания крови [13, 14]; а по данным других авторов, связь между полиморфизмом генов, определяющих тромбофилию, и риском ПР отсутствует [15, 16].

Изучение механизмов возникновения угрозы ПР имеет большую медицинскую и социальную значимость. В настоящее время в условиях демографического кризиса в России остро встает вопрос о предупреждении невынашивания беременности. Это диктует необходимость проведения дальнейших, в том числе и генетических исследований для наиболее эффективной диагностики и прогноза развития данной патологии.

Цель исследования: изучение особенностей полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими ПР в популяции Ивановской области.

Материалы и методы

Проведено обследование 176 беременных в сроки гестации 22-36 недель: 73 женщины с физиологически протекающей беременностью и своевременными родами, наблюдавшиеся с ранних сроков гестации в женских консультациях г. Иваново (контрольная группа), и 103 женщины с клиническими признаками угрожающих ПР, госпитализированных в акушерский

стационар ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ (основная группа). Женщины с угрожающими ПР были разделены на 2 подгруппы: 1 подгруппу составили 53 женщины, родившие своевременно; 2 подгруппу – 50 женщин, у которых произошли самопроизвольные роды до 37 недель гестации. Диагноз «угрожающие преждевременные роды», классифицируемый по МКБ X O47.0, устанавливался при наличии абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки. Обследование и лечение женщин, включенных в исследование, проводилось в акушерском стационаре ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ согласно клиническим рекомендациям МЗ РФ «Преждевременные роды» от 17 декабря 2013 г. №15-4/10/2-9480. Критерии включения в исследование: одноплодная самопроизвольно наступившая беременность, добровольное информированное согласие женщины, одобрение локального этического комитета.

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13A1 G/T, FGB G -455A, PAI-1 -675 5G/4G, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C) определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием прибора iCycler iQ5 (Bio-Rad) и наборов «Кардио-генетика. Тромбофилия» («ДНК-технология», Россия).

Математические методы обработки полученных данных включали статистический анализ с использованием программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), методы клинической эпидемиологии (расчет отношения шансов с использованием системы OpenEpi). Различия относительных показателей определяли с использованием критериев Стьюдента, Фишера, χ^2 и считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Обследованные группы были сопоставимы по возрасту. Так, средний возраст женщин контрольной группы составил $27,48 \pm 0,47$ лет, возраст женщин основной группы – $26,36 \pm 0,50$ лет ($p > 0,05$). Все женщины по этнической принадлежности были русскими и являлись жительницами Ивановской области. Бытовые условия семей были удовлетворительными в контрольной группе в 97,26%, в основной группе – в 95,15% ($p > 0,05$).

При изучении социально-экономического статуса среди обследованных были выявлены различия в уровне образования. Женщины основной группы чаще по сравнению с контрольной группой имели среднее образование (36,89% и 6,85%; $p = 0,000$; OR = 7,95 [2,95-21,45]), тогда как пациентки с нормально протекающей беременностью – высшее образование (71,23% и 37,86%; $p = 0,000$; OR = 0,25 [0,13-0,47]). При этом женщины основной группы реже были служащими по сравнению с контрольной группой

(33,98% и 68,49%; $p = 0,000$; $OR = 0,24 [0,12-0,45]$). Только в основной группе женщины были безработными (0% и 8,74%; $p = 0,000$). При оценке материальной обеспеченности выявлено, что у женщин основной группы достоверно чаще доход на одного члена семьи не превышал прожиточного минимума (23,30% и 10,96%; $p < 0,031$; $OR = 2,47 [1,04-5,86]$).

Женщины основной группы по сравнению с беременными контрольной группы достоверно чаще состояли в незарегистрированном браке (21,36% и 6,85%; $p = 0,005$; $OR = 3,69 [1,33-10,28]$) и отмечали более раннее начало половой жизни ($17,31 \pm 0,2$ лет и $18,32 \pm 0,25$ лет; $p = 0,000$).

При изучении экстрагенитальной патологии среди беременных основной группы чаще отмечалось наличие в анамнезе хронического пиелонефрита (8,74% и 1,37%; $p = 0,018$; $OR = 6,89 [1,85-55,65]$) и частых ОРЗ (45,63% и 21,92%; $p = 0,001$; $OR = 2,99 [1,52-5,88]$). В основной группе женщины чаще курили как до беременности (32,04% и 15,07%; $p = 0,009$; $OR = 2,66 [1,24-5,7]$), так и во время гестации (25,24% и 4,11%; $p = 0,000$; $OR = 7,88 [2,28-27,17]$).

При изучении генитальной патологии было выявлено, что у женщин основной группы в анамнезе чаще отмечался воспалительный процесс во влагалище (44,66% и 26,03%; $p = 0,011$; $OR = 2,29 [1,20-4,40]$). Другие формы гинекологических заболеваний встречались в обеих группах с одинаковой частотой.

Различий паритета у пациенток обеих групп не выявлено. Только у женщин основной группы в 5,83% случаев были ПР и погибшая беременность в анамнезе ($p = 0,002$).

Большинство женщин, включенных в данное исследование, было обследовано на наличие инфекций, передающихся половым путем, в течение настоящей беременности. У женщин основной группы чаще были обнаружены Ig G к цитомегаловирусу по сравнению с контрольной группой (30,10% и 5,48%; $p < 0,000$; $OR = 7,43 [2,49-22,14]$) и Ig G к вирусу простого герпеса (26,21% и 1,37%; $p < 0,000$; $OR = 25,58 [3,39-193,1]$). Частота выявления маркеров других инфекционных агентов (хламидий, уреаплазм и микоплазм) между группами обследованных не различалась.

Результаты исследования полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с физиологическим течением беременности и угрожающими ПР в популяции Ивановской области представлены в **таблице 1**.

Полученные нами данные подтверждают факт низкой распространенности полиморфных локусов генов II и V плазменных факторов свертывающей системы крови – F2 и F5 в человеческой популяции [17, 18]. Согласно данным литературы, частота мутации G1691A в гене фактора V в европеоидной популяции составляет 5-7%, мутации G20210A в гене FII – 1-2%. Гетерозиготными носителями Лейденской мутации является в среднем 5-8% европейского населения, гомозиготы встречаются редко (примерно 1:1600). Лейденская мутация практически не встреча-

ется в популяциях Африки и Азии [19]. В нашем исследовании мутация в гене протромбина была отмечена в сходном проценте случаев у женщин обследованных групп, которые являлись гетерозиготными носителями аллеля FII 20210A. Лейденская мутация была выявлена только у женщин контрольной группы в гетерозиготной форме.

Максимальная частота полиморфного варианта F7 10976A была отмечена у пациенток 1 подгруппы, однако статистически достоверной разницы в сравнении с контролем не отмечалось. Гетеро- и гомозиготное носительство аллеля F7 10976A у женщин контрольной и основной групп имело место в сходном проценте случаев.

О повышенном риске развития кровотечений у пациенток с угрожающими ПР по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности свидетельствуют результаты анализа распределения генных и генотипических частот по локусу F13A1 G103T. Частота встречаемости мутантного аллеля F13A1 T в контрольной группе была достоверно выше, чем у пациенток с угрожающими ПР (38,36% и 25,24%, соответственно; $p = 0,015$; $OR = 0,54 [0,34-0,86]$) и у пациенток с реализовавшимися ПР (38,36% и 23,00%, соответственно; $p = 0,015$, $OR = 0,48 [0,27-0,85]$). Обращает на себя внимание факт, что гетерозиготное носительство варианта F13A1 T в обследованных группах было сходным, однако гомозиготное носительство аллеля F13A1 T у женщин контрольной группы практически в 4 раза превышало аналогичный показатель у пациенток с угрожающими ПР. Ген F13A1 кодирует белок – фибринстабилизирующий фактор, ответственный за конечную стадию в каскаде свертывания крови. При генотипе F13A1 T/T изменяется способность белка «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего фибриновые сгустки становятся более тонкими и нестабильными, что повышает риск кровотечений [6]. При оценке риска тромбоэмболии и инфаркта миокарда особое внимание уделяется генам коагуляционных факторов крови 7 и 13 (F7, F13), изменения в которых в большинстве случаев направлены на обеспечение защитного эффекта; снижение активности данных факторов способствует уменьшению тромбообразования, следовательно, уменьшению тромбофилических осложнений беременности. Однако достоверное накопление соответствующих аллельных вариантов гена F13, особенно в гомозиготной форме, у женщин с угрожающими ПР позволяет расценивать данный факт как генетическую составляющую повышенного риска нарушения плацентарного кровообращения, развития кровотечения и досрочного прерывания беременности.

Частота присутствия в генотипе женщины аллеля A гена фибриногена повышалась от контрольной группы к группе пациенток с угрожающими ПР, но родившими своевременно, и группе пациенток с предшествующей и реализовавшейся угрозой, однако разница была статистически недостоверна. Тем не менее частота

Таблица 1. Генные и генотипические частоты по полиморфизмам, ассоциированных с риском развития тромбозов, у женщин с нормально протекающей беременностью и с угрожающими преждевременными родами в зависимости от исходов беременности.

Table 1. Gene and genotypic frequencies of polymorphisms associated with the risk of thrombophilia, in women with normal ongoing pregnancy and those with threatened premature birth, in relation to the pregnancy outcome.

Алель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control				Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth				OR (CI-95%)				Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes														
	n		%		n		%		p ₁		OR (CI-95%)		Своевременные роды / Term birth		Преждевременные роды / Preterm birth		p ₁		OR (CI-95%)		p ₂		OR (CI-95%)				
	n	N	%		n	N	%		n	N	%		n	N	%	n	N	%		n	N	%		n	N	%	
F2 G20210A																											
G	144	146	98,63	203	206	98,54	0,946	0,94	(0,16-5,70)	104	106	98,11	0,752	0,72	(0,10-5,21)	99	100	99,00	0,790	1,38	(0,12-15,37)	0,594	1,90	(0,17-21,33)			
A	2	146	1,37	3	206	1,46	0,946	1,06	(0,18-6,45)	2	106	1,89	0,752	1,39	(0,19-9,99)	1	100	1,00	0,790	0,73	(0,07-8,13)	0,594	0,53	(0,05-5,89)			
GG	71	73	97,26	100	103	97,09	0,946	0,94	(0,15-5,77)	51	53	96,23	0,747	0,72	(0,09-5,27)	49	50	98,00	0,791	1,38	(0,12-15,65)	0,588	1,92	(0,17-21,88)			
GA	2	73	2,74	3	103	2,91	0,946	1,07	(0,17-6,54)	2	53	3,77	0,747	1,39	(0,19-10,21)	1	50	2,00	0,791	0,72	(0,06-8,21)	0,588	0,52	(0,05-5,93)			
AA	0	73	0,00	0	103	0,00	1			0	53	0	1			0	50	0,00	1			1					
F5 G1691A																											
G; %	140	146	95,89	204	206	99,03	0,122	4,37	(0,87-21,97)	104	106	98,11	0,337	2,23	(0,44-11,26)	100	100	100,00	0,033			0,159					
A; %	6	146	4,11	2	206	0,97	0,122	0,23	(0,05-1,15)	2	106	1,89	0,337	0,45	(0,09-2,27)	0	100	0,00	0,033			0,159					
G/G	68	73	93,15	101	103	98,06	0,104	3,71	(0,70-19,69)	51	53	96,23	0,444	1,88	(0,35-10,06)	50	50	100,00	0,005			0,050					
G/A	4	73	5,48	2	103	1,94	0,209	0,34	(0,06-1,92)	2	53	3,77	0,652	0,68	(0,12-3,84)	0	50	0,00	0,011			0,050					
A/A	1	73	1,37	0	103	0,00	0,127			0	53	0	0,196			0	50	0,00	0,204			1					

Примечание: p₁ – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой; p₂ – статистическая значимость различий по сравнению со своевременными родами.

Note: p₁ – statistically significant differences in comparison with the control group; p₂ – statistically significant differences in comparison with timely delivery.

Таблица 1 (продолжение).

Table 1 (continuation).

Алель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control		Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth		p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes													
							Своевременные роды / Term birth	p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды / Preterm birth	p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)						
F7 G10976A																				
G; %	130	144	90,28	179	204	87,75	0,507	0,77 (0,39-1,54)	88	104	84,62	0,246	0,59 (0,28-1,28)	91	100	91,00	0,869	1,09 (0,45-2,62)	0,228	1,84 (0,77-4,38)
A; %	14	144	9,72	25	204	12,25	0,507	1,30 (0,65-2,60)	16	104	15,38	0,246	1,69 (0,78-3,63)	9	100	9,00	0,869	0,92 (0,38-2,21)	0,228	0,54 (0,23-1,30)
G/G	60	72	83,33	82	102	80,39	0,620	0,82 (0,37-1,81)	39	52	75,00	0,260	0,6 (0,25-1,45)	43	50	86,00	0,688	1,23 (0,45-3,38)	0,160	2,05 (0,74-5,66)
G/A	10	72	13,89	15	102	14,71	0,880	1,07 (0,45-2,54)	10	52	19,23	0,430	1,48 (0,57-3,86)	5	50	10,00	0,515	0,69 (0,22-2,15)	0,185	0,47 (0,15-1,48)
A/A	2	72	2,78	5	102	4,90	0,469	1,80 (0,34-9,57)	3	52	5,77	0,411	2,14 (0,35-13,31)	2	50	4,00	0,713	1,46 (0,20-10,71)	0,678	0,68 (0,11-4,26)
F13A1 G/T																				
G; %	90	146	61,64	154	206	74,76	0,015	1,84 (1,17-2,91)	77	106	72,64	0,073	1,65 (0,96-2,84)	77	100	77,00	0,015	2,08 (1,18-3,69)	0,470	1,26 (0,67-2,37)
T; %	56	146	38,36	52	206	25,24	0,015	0,54 (0,34-0,86)	29	106	27,36	0,073	0,61 (0,35-1,04)	23	100	23,00	0,015	0,48 (0,27-0,85)	0,470	0,79 (0,42-1,49)
G/G	31	73	42,47	57	103	55,34	0,093	1,68 (0,92-3,08)	27	53	50,94	0,348	1,41 (0,69-2,86)	30	50	60,00	0,057	2,03 (0,98-4,23)	0,357	1,44 (0,66-3,16)
G/T	28	73	38,36	40	103	38,83	0,949	1,02 (0,55-1,89)	23	53	43,40	0,571	1,23 (0,60-2,53)	17	50	34,00	0,622	0,83 (0,39-1,76)	0,329	0,67 (0,30-1,49)
T/T	14	73	19,18	6	103	5,83	0,007	0,26 (0,09-0,72)	3	53	5,66	0,020	0,25 (0,07-0,93)	3	50	6,00	0,027	0,27 (0,07-0,99)	0,942	1,06 (0,20-5,54)

Таблица 1 (продолжение).
Table 1 (continuation).

Алель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control		Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth		P ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes												
			Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth	Преждевременные роды / Preterm birth			P ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды / Preterm birth	P ₁	OR (CI-95%)	P ₂	OR (CI-95%)						
FGB -455 G/A																			
G; %	73	102	71,57	85	124	68,55	0,87 (0,49-1,54)	50	72	69,44	0,779	0,90 (0,47-1,75)	35	52	67,31	0,591	0,82 (0,40-1,68)	0,801	0,9 (0,42-1,95)
A; %	29	102	28,43	39	124	31,45	1,16 (0,65-2,05)	22	72	30,56	0,779	1,11 (0,57-2,14)	17	52	32,69	0,591	1,22 (0,59-2,52)	0,801	1,10 (0,51-2,38)
G/G	28	51	54,90	29	62	46,77	0,72 (0,34-1,52)	18	36	50,00	0,653	0,82 (0,35-1,93)	11	26	42,31	0,298	0,60 (0,23-1,56)	0,551	0,73 (0,27-2,03)
G/A	17	51	33,33	27	62	43,55	1,54 (0,72-3,33)	14	36	38,89	0,596	1,27 (0,52-3,09)	13	26	50,00	0,163	2 (0,76-5,25)	0,387	1,57 (0,57-4,36)
A/A	6	51	11,76	6	62	9,68	0,80 (0,24-2,66)	4	36	11,11	0,925	0,94 (0,24-3,59)	2	26	7,69	0,568	0,63 (0,12-3,34)	0,649	0,67 (0,11-3,95)
PAI-1 -675 5G/4G																			
5G; %	64	140	45,71	77	202	38,12	0,73 (0,47-1,13)	37	104	35,58	0,133	0,66 (0,39-1,10)	40	98	40,82	0,492	0,82 (0,49-1,38)	0,453	1,25 (0,71-2,21)
4G; %	76	140	54,29	125	202	61,88	1,37 (0,88-2,12)	67	104	64,42	0,133	1,53 (0,91-2,57)	58	98	59,18	0,492	1,22 (0,72-2,06)	0,453	0,80 (0,45-1,41)
5G/5G	20	70	28,57	15	101	14,85	0,44 (0,21-0,93)	6	52	11,54	0,019	0,33 (0,12-0,88)	9	49	18,37	0,196	0,56 (0,23-1,37)	0,336	1,73 (0,56-5,27)
5G/4G	24	70	34,29	47	101	46,53	1,67 (0,89-3,13)	25	52	48,08	0,127	1,78 (0,85-3,70)	22	49	44,90	0,245	1,56 (0,74-3,30)	0,750	0,88 (0,40-1,93)
4G/4G	26	70	37,14	39	101	38,61	1,07 (0,57-2,00)	21	52	40,38	0,717	1,15 (0,55-2,39)	18	49	36,73	0,964	0,98 (0,46-2,09)	0,707	0,86 (0,38-1,91)

Таблица 1 (конт.)

Table 1 (end).

Алель (генотип) / Allele (genotype)	Контроль / Control		Угрожающие преждевременные роды / Threatened preterm birth		p ₁	OR (CI-95%)	Угрожающие преждевременные роды в зависимости от исходов беременности / Threatened preterm births and pregnancy outcomes												
							Своевременные роды / Term birth	p ₁	OR (CI-95%)	Преждевременные роды / Preterm birth	p ₁	OR (CI-95%)	p ₂	OR (CI-95%)					
ITGA2 C807T																			
C; %	33	58	56,90	64	70,31	0,205	1,79 (0,85-3,79)	22	40	55,00	0,878	0,93 (0,41-2,08)	23	24	95,83	0,000	17,42 (2,20-137,9)	0,001	18,82 (2,31-153,2)
T; %	25	58	43,10	64	29,69	0,205	0,56 (0,26-1,18)	18	40	45,00	0,878	1,08 (0,48-2,43)	1	24	4,17	0,000	0,06 (0,01-0,45)	0,001	0,05 (0,007-0,43)
C/C	12	29	41,38	32	59,38	0,163	2,07 (0,75-5,75)	8	20	40,00	0,923	0,94 (0,29-3,01)	11	12	91,67	0,002	15,58 (1,77-137,4)	0,003	16,5 (1,77-154,1)
C/T	9	29	31,03	7	21,88	0,420	0,62 (0,20-1,96)	6	20	30,00	0,939	0,95 (0,28-3,29)	1	12	8,33	0,090	0,20 (0,02-1,81)	0,127	0,21 (0,02-2,03)
T/T	8	29	27,59	6	18,75	0,415	0,61 (0,18-2,02)	6	20	30,00	0,855	1,13 (0,32-3,95)	0	12	0,00	0,003		0,003	
ITGB3 T1565C																			
T; %	121	144	84,03	176	86,27	0,569	1,20 (0,66-2,17)	86	104	82,69	0,788	0,91 (0,46-1,79)	90	100	90,00	0,159	1,71 (0,78-3,77)	0,131	1,88 (0,82-4,31)
C; %	23	144	15,97	28	13,73	0,569	0,84 (0,46-1,52)	18	104	17,31	0,788	1,10 (0,56-2,17)	10	100	10,00	0,159	0,58 (0,27-1,29)	0,131	0,53 (0,23-1,22)
T/T	51	72	70,83	76	74,51	0,592	1,20 (0,61-2,37)	36	52	69,23	0,848	0,93 (0,43-2,02)	40	50	80,00	0,248	1,65 (0,70-3,89)	0,212	1,78 (0,72-4,41)
C/T	19	72	26,39	102	23,53	0,668	0,86 (0,43-1,72)	14	52	26,92	0,947	1,03 (0,46-2,30)	10	50	20,00	0,412	0,70 (0,29-1,66)	0,410	0,68 (0,27-1,71)
C/C	2	72	2,78	2	1,96	0,727	0,7 (0,10-5,09)	2	52	3,85	0,743	1,4 (0,19-10,28)	0	50	0,00	0,071		0,049	

гетерозиготного носительства неблагоприятного аллеля у женщин с досрочным прерыванием беременности в 1,5 раза превышала таковую в контрольной группе. Следует отметить, что частота встречаемости аллеля FGB -455A, ассоциированного с повышенной концентрацией в плазме крови белка фибриногена и склонностью к тромбообразованию, в Ивановской популяции превышает таковую в других европейских популяциях (около 20%).

Анализ генных и генотипических частот по гену серпина (ингибитор активатора плазминогена-1 – PAI-1 -675 5G/4G) показал следующее. Частота встречаемости негативного аллеля 4G у женщин с угрожающими ПР была выше, чем у женщин контрольной группы, хотя разница была статистически недостоверна (54,29% и 61,88%, соответственно). Однако частота генотипа PAI-1 -675 5G/5G, не ассоциированного с нарушением фибринолитической системы крови и повышением риска тромбозов, у женщин с физиологическим течением беременности оказалась достоверно выше, чем у пациенток с угрозой ПР (28,57% и 14,85%, соответственно; $p = 0,032$, OR = 0,44 [0,21-0,93]). Следовательно, суммарное гомо- и гетерозиготное носительство неблагоприятного аллеля в гене серпина при угрозе досрочного прерывания беременности существенно превышает таковое при физиологическом течении беременности. Роли PAI-1 в последнее время уделяется большое внимание как при соматической патологии человека, так и при нарушении репродуктивной функции [6, 20, 21]. Причем полиморфизм PAI-1 675 4G в структуре предрасположенности к осложненному течению беременности относят не к этноспецифическим, а к общим генам, проявляющим свою негативную роль у женщин разной расовой принадлежности [17]. Как известно, ингибитор активатора плазминогена образуется в клетках эндотелия, гепатоцитах, может высвобождаться из тромбоцитов в неактивной форме. Концентрация его зависит, в частности, от количества гуаниловых нуклеотидов в промоторной области гена серпина. При наличии пяти нуклеотидов (аллель 5G) с промотором гена может связываться как активатор, так и репрессор, а при варианте 4G – только активатор. В результате полиморфный вариант 4G сопровождается усиленной работой гена, повышением уровня PAI-1 и снижением активности фибринолитической системы крови [22].

Анализ распределения частот полиморфных вариантов в гене тромбоцитарного рецептора к коллагену (ITGA2, α_2 -интегрин) показал, что в Ивановской популяции частота встречаемости аллеля ITGA2 807T сопо-

ставима с таковой в европейских популяциях (около 40%). Аллель T ассоциирован с изменением свойств рецепторов тромбоцитов, увеличением скорости их склеивания и повышением риска возникновения тромбофилии, развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта и тромбозов, особенно в молодом возрасте. В литературе есть данные о достоверном увеличении частоты встречаемости генотипа ITGA2 807T/T у пациенток с привычным невынашиванием беременности по сравнению со здоровыми женщинами (29,8% и 5,7%, соответственно; $p = 0,019$) [23]. В настоящем исследовании частота гомозиготного генотипа по аллелю «дикого» типа ITGA2 807C/C у женщин с физиологическим течением беременности и пациенток, у которых беременность осложнилась угрозой прерывания, но роды были своевременными, была сходной. Однако доля гомозиготных носительниц по условно «здоровому» аллелю ITGA2 807C среди пациенток с досрочным прерыванием беременности была достоверно выше аналогичного показателя как в контрольной группе, так и в группе женщин с угрозой прерывания, родивших своевременно.

Частота встречаемости аллеля 1565C в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена (ITGB3) у женщин с угрожающими ПР и женщин контрольной группы была сопоставимой с частотами в других европейских популяциях (13-16%). Анализ генотипических частот выявил следующую закономерность: гетерозиготное носительство аллеля ITGB3 1565C у женщин контрольной и основной групп было сходным. Статистически значимой разницы гомозиготного носительства аллеля C в гене тромбоцитарного рецептора фибриногена у женщин основной и контрольной групп не наблюдалось, однако у пациенток первой подгруппы генотип ITGB3 1565C/C был отмечен в 3,85% случаев при отсутствии такового у женщин второй подгруппы.

Заключение

Таким образом, показано, что имеет место накопление в генотипе пациенток с угрожающими ПР полиморфных вариантов генов системы гемостаза, вероятно, причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения вследствие изменения фибринолитической активности крови и формирования предрасположенности к кровотечению. Вместе с тем следует учитывать, что реализация неблагоприятного генетического фона сопряжена с участием определенных внешнесредовых факторов, комбинация которых индивидуальна.

Литература:

1. Белоцерковцева Л.Д., Буданов П.В., Давыдов А.И. Дискуссионные вопросы применения β -адреномиметиков в современной практике. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2010; 9 (6): 82-6.
2. Фетисова И.Н., Посисеева Л.В., Поляков А.В. Наследственные факторы при различных формах нарушения репродуктивной функции супружеской пары. *Иваново: ОАО Издательство «Иваново»*. 2009: 240 с.
3. Арутюнян А.В., Зайнулина М.С., Корнюшина Е.А., Пустыгина А.В., Миравшили М.И. Современные подходы к диагностике, медикаментозной терапии и профилактике акушерских осложнений у женщин с тромбофилией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010; LIX (4): 90-8.
4. Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия

- как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012; 5 (60): 22-29.
- Волкова А.С., Круглова Е.А., Кузьмин А.А., Соколова Т.М., Кузьмина В.В. Тромбофилии в клинической практике акушера-гинеколога. *Медицина и образование в Сибири*. 2014; 3: 79.
 - Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей [Под ред. А.Д. Макарария]. М.: МИА. 2011: 1056 с.
 - Хруслов М.В., Боева М.И., Жабин С.Н., Уханова И.Ю., Авагова С.А. Частота встречаемости тромбофилических полиморфизмов у женщин с синдромом потери плода, проживающих на территории Курской области. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2014; 3: 35-8.
 - Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *Clin Lab Med*. 2010; 30 (3): 747-60.
 - Хруслов М.В., Жабин С.Н., Боева М.И., Иванов С.В., Пашина И.В., Авагова С.А. Изучение условий нормального течения беременности у женщин с наследственными тромбофилиями. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 2: 6-12.
 - Акушерство: национальное руководство [Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой]. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2013: 1200 с.
 - Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Демченко Н.С. Генетические предикторы акушерских осложнений: межгенные ассоциации. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12 (6): 18-20.
 - Kosar A., Kasapoglu B., Kalyoncu S., Turan H., Balcik O.S., Gumus E.I. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (1): 14-8.
 - Gargano J.W., Holzman C.B., Senagore P.K., Reuss M.L., Pathak D.R., Friderici K.H., Jernigan K., Fisher R. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201 (3): 317. e1-9.
 - Hiltunen L.M., Laivuori H., Rautanen A., Kaaja R., Kere J., Krusius T., Rasi V., Paunio M. Factor V Leiden as a risk factor for preterm birth – a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 (1): 71-8.
 - Kramer M.S., Kahn S.R., Rozen R., Evans R., Platt R.W., Chen M.F. et al. Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Epidemiol*. 2009; 38 (3): 715-23.
 - Uvuz F., Kilic S., Yilmaz N., Tuncay G., Cakar E., Yuksel B., Bilge U. Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study. *Gynecol Obstet Invest*. 2009; 68 (4): 234-8.
 - Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск. 2014: 23 с.
 - Медяникова И.В., Гудинов Ж.В. Распространенность генетических полиморфизмов, ассоциируемых с тромбогеморрагическими и сосудистыми осложнениями гестационного периода, в когорте беременных женщин российской популяции. *Акушерство и гинекология*. 2012; 4 (1): 10-5.
 - Мальцева Л.И., Павлова Т.В. Генетические факторы риска развития гестоза у первородящих женщин. *Практическая медицина*. 2011; 5: 111-3.
 - Александрова Н.В., Донников А.Е., Баев О.Р., Сухих Г.Т. Генетические факторы риска акушерских осложнений при самопроизвольной беременности и беременности после вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2012; 2: 16-23.
 - Шифман Е.М., Баринов С.В., Долгих В.Т., Медяникова И.В., Блауман С.И. Профилактика акушерских осложнений, ассоциированных с полиморфизмом генов тромбофилии. *Гематология и трансфузиология*. 2015; 1: 24-8.
 - Ma Z., Paek D., Oh C.K. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. *Clin Exp Allergy*. 2009; 39 (8): 1136-44.
 - Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Ковалева А.В., Баринова В.В., Сундеева А.Г. Распространенность тромбофилических полиморфизмов у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2015; 9 (2): 13-8.

References:

- Belotserkovtseva L.D., Budanov P.V., Davydov A.I. Discussion questions of β -adrenomimetics use in modern practice [Diskussionnye voprosy primeneniya β -adrenomimetikov v sovremennoj praktike]. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii*. 2010; 9 (6): 82-6 (in Russian).
- Fetisova I.N., Posiseeva L.V., Polyakov A.V. Hereditary factors in various forms of reproductive harm to the married couple [Nasledstvennyye faktory pri razlichnyh formah narusheniya reproduktivnoj funktsii supruzheskoj pary]. *Ivanovo: OAO Izdatel'stvo «Ivanovo»*. 2009: 240 s (in Russian).
- Arutyunyan A.V., Zainulina M.S., Korniyushina E.A., Pustygina A.V., Mirashvili M.I. Modern approaches to diagnosis, drug therapy and prevention of obstetric complications in women with thrombophilia [Sovremennyye podhody k diagnostike, medikamentoznoy terapii i profilaktike akusherskih oslozhnenij u zhenshchin s trombofiliej]. *Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej*. 2010; LIX (4): 90-8 (in Russian).
- Bitsadze V.O., Makatsariya A.D., Khizroeva D. Kh., Makatsariya N.A., Yashenina E.V. Thrombophilia as the most important link in the pathogenesis of pregnancy complications [Trombofiliya kak vazhneyshee zveno patogeneza oslozhnenij beremennosti]. *Prakticheskaya medicina*. 2012; 5 (60): 22-29 (in Russian).
- Volkova A.S., Kuzmina A.A., Sokolova T.M., Kuzmina V.V. Thrombophilia in the clinical practice of obstetrician-gynecologist [Trombofilii v klinicheskoy praktike akushera-ginekologa]. *Medicina i obrazovanie v Sibiri*. 2014; 3: 79 (in Russian).
- Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecological practice: a guideline for doctors [Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike: rukovodstvo dlya vrachej (Pod red. A.D. Makatsariya)]. *Moskva: MIA*. 2011: 1056 s (in Russian).
- Khruslov M.V., Boyeva M.I., Zhabin S.N., Ukhanova I.Yu., Avagova S.A. Frequency of occurrence of thrombophilic polymorphisms in women with fetal syndrome, living in the territory of Kursk region [Chastota vstrechaemosti trombofilicheskikh polimorfizmov u zhenshchin s sindromom poteri ploda, prozhivayushchih na territorii Kurskoj oblasti]. *Trombоз, gemostaz i reologiya*. 2014; 3: 35-8 (in Russian).
- Carbone J.F., Rampersad R. Prenatal screening for thrombophilias: indications and controversies. *Clin Lab Med*. 2010; 30 (3): 747-60.
- Khruslov M.V., Zhabin S.N., Boeva M.I., Ivanov S.V., Pashina I.V., Avagova S.A. Study of the conditions of normal course of pregnancy in women with hereditary thrombophil [Izuchenie uslovij normal'nogo techeniya beremennosti u zhenshchin s nasledstvennymi trombofiliyami]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija*. 2015; 2: 6-12 (in Russian).
- Obstetrics: national guideline [Akusherstvo: nacional'noe rukovodstvo (Pod red. E.K. Ajlamazyana, V.I. Kulakova, V.E. Radzinskogo, G.M. Savel'evoj)]. *Moskva: GEOTAR-Media*. 2013: 1200 s (in Russian).
- Tret'yakova T.B., Bashmakova N.V., Demchenko N.S. Genetic predictors of obstetric complications: intergenic associations [Geneticheskie prediktory akusherskih oslozhnenij: mezhhennyye assotsiatsii]. *Rossiyskij vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12 (6): 18-20 (in Russian).
- Kosar A., Kasapoglu B., Kalyoncu S., Turan H., Balcik O.S., Gumus E.I. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011; 22 (1): 14-8.
- Gargano J.W., Holzman C.B., Senagore P.K., Reuss M.L., Pathak D.R., Friderici K.H., Jernigan K., Fisher R. Polymorphisms in thrombophilia and renin-angiotensin system pathways, preterm delivery, and evidence of placental hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 201 (3): 317. e1-9.
- Hiltunen L.M., Laivuori H., Rautanen A., Kaaja R., Kere J., Krusius T., Rasi V., Paunio M. Factor V Leiden as a risk factor for preterm

- birth – a population-based nested case-control study. *J Thromb Haemost.* 2011; 9 (1): 71-8.
15. Kramer M.S., Kahn S.R., Rozen R., Evans R., Platt R.W., Chen M.F. et al. Vasculopathic and thrombophilic risk factors for spontaneous preterm birth. *Int J Epidemiol.* 2009; 38 (3): 715-23.
 16. Uvuz F., Kilic S., Yilmaz N., Tuncay G., Cakar E., Yuksel B., Bilge U. Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study. *Gynecol Obstet Invest.* 2009; 68 (4): 234-8.
 17. Vorozhishcheva A.Yu. Genetic factors of development of preeclampsia in populations of different ethnic origin. [Geneticheskie faktory razvitiya preeklampsii v populyatsiyah razlichnogo etnicheskogo proiskhozhdeniya]. Avtoref. diss. kand. med. nauk. *Tomsk.* 2014: 23 s (in Russian).
 18. Medyannikova I.V., Gudinov Zh.V. The prevalence of genetic polymorphisms associated with thrombohemorrhagic and vascular complications of the gestational period, in the cohort of pregnant women of the Russian population [Rasprostranennost' geneticheskikh polimorfizmov, associiruemyyh s trombogemorragicheskimi i sosudistymi oslozhneniyami gestacionnogo perioda, v kogorte beremennykh zhenshchin rossijskoj populyacii]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 4 (1): 10-5 (in Russian).
 19. Maltseva L.I., Pavlova T.V. Genetic risk factors for gestosis in primiparous women [Geneticheskie faktory riska razvitiya gestoza u pervorodnyashchikh zhenshchin]. *Prakticheskaya medicina.* 2011; 5: 111-3 (in Russian).
 20. Alexandrova N.V., Donnikov A.E., Baev O.R., Sukhikh G.T. Genetic risk factors for obstetric complications in spontaneous pregnancy and pregnancy after ancillary reproductive technologies. [Geneticheskie faktory riska akusherskih oslozhnenij pri samoproizvol'noj beremennosti i beremennosti posle vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologij]. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2012; 2: 16-23 (in Russian).
 21. Shifman E.M., Barinov S.V., Dolgikh V.T., Medyannikova I.V., Blauman S.I. Prevention of obstetric complications associated with polymorphism of thrombophilia genes [Profilaktika akusherskih oslozhnenij, associirovannykh s polimorfizmom genov trombofilii]. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2015; 1: 24-8 (in Russian).
 22. Ma Z., Paek D., Oh C.K. Plasminogen activator inhibitor-1 and asthma: role in the pathogenesis and molecular regulation. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (8): 1136-44.
 23. Bushtyreva I.O., Kuznetsova N.B., Kovaleva A.V., Barinova V.V., Sundeeva A.G. The prevalence of thrombophilic polymorphisms in women with a history of habitual miscarriage [Rasprostranennost' trombofilicheskikh polimorfizmov u zhenshchin s vivychnym nevnashivaniem beremennosti v anamneze]. *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija.* 2015; 9 (2): 13-8 (in Russian).

Сведения об авторах:

Мальшкина Анна Ивановна – д.м.н., доцент, директор ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Зав. кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Фетисова Ирина Николаевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. Профессор кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Жолобов Юрий Николаевич – аспирант ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Назарова Алла Олеговна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО «ИвГМА» МЗ РФ. E-mail: aonazarova02@gmail.com.

Ратникова Светлана Юрьевна – к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Фетисов Николай Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Назаров Сергей Борисович – д.м.н., профессор, зам. директора по науке ФГБУ «ИвНИИ М и Д им. В.Н. Городкова» МЗ РФ. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

About the authors:

Malyskhina Anna Ivanovna – MD, Associate Professor, Director of IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. Head of Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, IvSMA HM of RF. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Fetisova Irina Nicolaevna – MD, Leading Researcher, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, IvSMA HM of RF. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Zholobov Yury Nikolaevich – Postgraduate student, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.

Nazarova Alla Olegovna – PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, IvSMA HM of RF. E-mail: aonazarova02@gmail.com.

Ratnikova Svetlana Yuryevna – PhD, Senior Researcher, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Fetisov Nikolay Sergeevich – Junior Researcher, IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivgenlab@gmail.com.

Nazarov Sergey Borisovich – MD, Professor, Deputy Director (Science), IvRI M and C n.a. after V.N. Gorodkov HM of RF. E-mail: ivniimid@ivnet.ru.