

© Коллектив авторов, 2017

Н.Б. КУЗНЕЦОВА^{2,3}, И.О. БУШТЫРЕВА^{1,2,3}, А.Е. ДОННИКОВ¹, Е.В. МАШКИНА⁴, В.С. ДЫБОВА²

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА И ФЕРМЕНТОВ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА В ФОРМИРОВАНИИ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ

¹ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия²ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия³ГБУ РО Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, Россия⁴ФГАОУ ВО Южный федеральный университет, Ростов-на-Дону, Россия

Цель исследования. Оценить роль полиморфизма генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в развитии ретрохориальной гематомы.

Материал и методы. В исследование были включены 305 беременных, которые находились на обследовании и лечении в ГБУ РО Перинатальный центр. Все беременные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 238 беременных с ретрохориальной гематомой, вторую (контрольную) группу составили 67 беременных с клинически нормально протекающей беременностью без ретрохориальной гематомы по результатам УЗИ в I триместре. С целью выявления генетических маркеров, определяющих развитие отслойки хориона, у беременных в I триместре проводили генотипирование четырех полиморфных локусов генов фолатного цикла (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, MTRR A66G) и восьми генов системы гемостаза (F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13 G103T, FGB G-455A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, SERPINE1-675 5G/4G).

Результаты. Получены достоверные различия при исследовании распределения аллелей G10976A гена F7, G103T гена F13, G-455A гена FGB в группе беременных с ретрохориальной гематомой при сравнении с группой беременных с клинически нормально протекающей беременностью. Аллель A полиморфизма G10976A гена F7, аллель T полиморфизма G103T гена F13 и аллель A полиморфизма G-455A гена FGB связаны с высоким риском развития ретрохориальной гематомы.

Заключение. Полиморфизм генов F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A (rs 6046), F13 (фибриназа, КФ XIII) G103T (rs 5985), FGB (β-цепь фибриногена) G-455A (rs 1800790) ассоциирован с риском развития ретрохориальной гематомы.

Ключевые слова: ретрохориальная гематома, полиморфизм генов, гены фолатного цикла, гены системы гемостаза.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кузнецова Н.Б., Буштырева И.О., Донников А.Е., Машкина Е.В., Дыбова В.С. Роль полиморфизма генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в формировании ретрохориальной гематомы. *Акушерство и гинекология*. 2017; 3: 62-7. <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.62-7>

N.B. KUZNETSOVA^{2,3}, I.O. BUSHTYREVA^{1,2,3}, A.E. DONNIKOV¹, E.V. MASHKINA⁴, V.S. DYBOVA²

THE ROLE OF GENE POLYMORPHISMS OF THE HEMOSTATIC SYSTEM AND FOLATE CYCLE ENZYMES IN THE DEVELOPMENT OF RETROCHORIAL HEMATOMA

¹Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of Russia, Moscow 117997, Ac. Oparina str. 4, Russia²Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don 344022, Nakhichevan lane 29, Russia³Rostov Regional Perinatal Center, Rostov-on-Don 344068, Bodraya str. 90, Russia⁴Southern Federal University, Rostov-on-Don 344006, Stachki avenue 194/1, office 319, Russia

Objective. To assess the role of gene polymorphisms of the hemostatic system and folate cycle enzymes in the development of retrochorial hematoma (RCH).

Subjects and methods. The investigation enrolled 305 pregnant women who were examined and treated at the Rostov Regional Perinatal Center. All the pregnant women were divided into 2 groups: 1) 238 pregnant women with RCH; 2) (a control group) 67 pregnant women with clinically normal pregnancy without RCH, as evidenced by first-trimester ultrasound. To identify genetic markers determining the development of chorion detachment, the pregnant women in the first-trimester underwent genotyping of four polymorphic loci of the folate cycle genes (MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756G, and MTRR A66G) and eight hemostatic genes (F2 G20210A, F5 G1691A, G10976A F7, F13 G103T, FGB G-455A, C807T ITGA2, ITGB3 T1565C, and SERPINE1-675 5G/4G).

Results. Significant differences were obtained in a study of the distribution of the alleles G10976A of the F7 gene, G103T of the F13 gene, and G-455A of the FGB gene in a group of pregnant women with RCH versus that of pregnant women with clinically normal pregnancy. The A allele of F7 G10976A, the T allele F13 G103T, and the A allele of FGB G-455A were found to be associated with a high risk for RCH.

Conclusion. The F7 gene (proconvertin, CF VII) polymorphism G10976A (rs 6046), the F13 gene (Fibrinase, CF XIII) G103T polymorphism (rs 5985), and the FGB gene (fibrinogen β -chain) polymorphism G-455A (rs 1800790) are associated with the risk of RCH.

Keywords: retrochorial hematoma, gene polymorphisms, folate cycle genes, hemostatic genes.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citations: Kuznetsova N.B., Bushtyeva I.O., Donnikov A.E., Mashkina E.V., Dybova V.S. The role of gene polymorphisms of the hemostatic system and folate cycle enzymes in the development of retrochorial hematoma. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2017; (3): 62-7. (in Russian) <http://dx.doi.org/10.18565/aig.2017.3.62-7>

Ретрохориальная гематома (РХГ) – кровоизлияние, возникающее в результате отслойки хориона, окружающего эмбрион от эндометрия [1]. РХГ является одним из наиболее частых осложнений первого триместра беременности [2]. В проведенных исследованиях и мета-анализах было показано, что у беременных с РХГ выше риск развития самопроизвольного аборта, преждевременной отслойки плаценты, задержки внутриутробного развития, а также преждевременных родов [3]. В связи с достаточно высокой частотой встречаемости РХГ и ее неблагоприятным влиянием на исход беременности продолжается поиск факторов риска, предикторов данного осложнения беременности. В свете влияния на исход беременности и ее осложнения, в том числе на РХГ, активно изучается и роль врожденной тромбофилии [4]. Наиболее распространенными являются полиморфизм фактора V Лейдена (F5 G1691A), полиморфизм гена протромбина (F2 G20210A), дефицит протеина C и S, полиморфизмы метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и дефицит антитромбина III [5]. Однако интерес представляет причастность и других наследственных факторов в патогенезе РХГ. Ранее нами была изучена и установлена ассоциация между полиморфизмами F7 G10976A, MTRR A66G и отслойкой хориона [6].

Цель исследования: оценить роль полиморфизма генов системы гемостаза и ферментов фолатного цикла в развитии РХГ.

Материал и методы исследования

В исследование были включены 305 беременных, которые находились на обследовании и лечении в ГБУ РО Перинатальный центр с 2011 года по 2016 год. Все беременные были разделены на 2 группы: в первую группу вошли 238 беременных с РХГ, вторую (контрольную) группу составили 67 женщин с клинически нормально протекающей беременностью без ретрохориальной гематомы по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) в I триместре. Средний возраст беременных с РХГ составил $30 \pm 4,8$ года, в группе контроля – $29,4 \pm 5,4$ года (U-критерий Манна–Уитни, $p \geq 0,05$), группы сопоставимы.

У всех беременных женщин предварительно было получено информированное согласие на проведение данного исследования.

УЗИ выполнено на аппарате PhilipsHD 11, при этом оценивали: копчико-теменной размер, частоту сердцебиений, желточный мешок, его средне-внутренний диаметр, локализацию хориона, его расположение, структуру, особенности строения стенок и придатков матки; прицельно оценивали размер, объем РХГ, ее локализацию, стадию развития. По локализации РХГ классифицировали как корпоральную (расположенную вдоль стенки матки, дна) и супрацервикальную (над внутренним зевом). Объем РХГ у беременных, включенных в исследование, которым было выполнено молекулярно-генетическое генотипирование, составил от 0,022 до 4,86 см³, медиана – 0,29 см³, интерквартильный размах (25–75-й перцентиль) – 0,05–1,09 см³.

С целью выявления генетических маркеров, определяющих развитие отслойки хориона, у беременных в I триместре проводили генотипирование четырех полиморфизмов генов фолатного цикла (MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) C677T (rs 1801133), MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолатредуктаза) A1298C (rs 1801131), MTR (витамин B₁₂-зависимая метионинсинтаза) A2756G (rs 1805087), MTRR (метионинсинтазаредуктаза) A66G (rs 1801394)) и восьми полиморфизмов генов системы гемостаза (F2 (протромбин КФ II) G20210A (rs 1799963), F5 (проакселерин, лабильный фактор, КФ V) G1691A (Лейденская мутация) (rs 6025), F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A (rs 6046), F13 (фибриназа, КФ XIII) G103T (rs 5985), FGB (β -цепь фибриногена) G-455A (rs 1800790), ITGA2 (α_2 -интегрин) C807T (rs 1126643), ITGB3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIA) T1565C (rs 5918), SERPINE1 (PAI-1, ингибитор активатора плазминогена 1) -675 5G/4G (rs 1799768)). Для определения генетических полиморфизмов был применен метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени, анализ кривых плавления, качественный анализ с использованием комплекта реагентов «Генетика Метаболизма Фолатов» и «КардиоГенетика Тромбофилия» из комплекта «КардиоГенетика»

(ООО «НПО ДНК-Технология», Россия). Материал для исследования – периферическая кровь.

Тесты на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга (при $p > 0,05$ равновесие выполняется) и выявление ассоциаций между случаем возникновения отслойки хориона и генотипом проводили с помощью критерия χ^2 (критерий согласия Пирсона или точный критерий Фишера). Различия считались статистически достоверными при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

Распределение генотипов соответствовало ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга в группе с отслойкой хориона и группе контроля для полиморфных локусов генов MTHFR C677T, MTHFR A1298C, MTR A2756C, MTRR A66G, F2 G20210A, F5 G1691A, F7 G10976A, F13 G103T, FGB G-455A, ITGA2 C807T, ITGB3 T1565C, SERPINE1 -675 5G/4G. При выявлении взаимосвязи между отслойкой хориона и генотипом с помощью критерия χ^2 значимая ассоциация была выявлена только для исследуемых полиморфизмов генов F7 G10976A, F13 G103T и FGB G-455A.

Распределение частот аллелей, генотипов полиморфного гена F7 G10976A (rs 6046) и их ассоциация с ретрохориальной гематомой представлены в табл. 1.

Частота аллеля А полиморфизма G10976A гена F7 (табл. 1) в группе беременных с РХГ была достоверно выше, чем в группе беременных без РХГ и составила 18,1% против 7,5% (ОШ=2,73; ДИ [1,38–5,43], $p=0,003$), частота аллеля G – достоверно ниже – 81,9% против 92,5% (ОШ=0,37; ДИ [0,18–0,73], $p=0,003$). Расчет, проведенный с помощью генетических моделей, также показал, что согласно ауто-сомно-доминантной модели наследования аллель А полиморфизма G10976A гена F7 ассоциирован с РХГ (ОШ=2,78; ДИ [1,35–5,73], $p=0,004$) (табл. 1).

В табл. 2 нами была рассмотрена ассоциация с РХГ аллелей и генотипов полиморфного гена F13 G103T (rs 5985).

При исследовании частот аллелей полиморфизма G103T гена F13 (табл. 2) было выявлено, что частота аллеля Т полиморфизма G103T гена F13 в группе беременных с РХГ была достоверно выше, чем в группе контроля и составила 29,0% против 17,9% (ОШ=1,87; ДИ [1,15–3,04], $p=0,01$), частота аллеля G – достоверно ниже – 71,0% против 82,1% (ОШ=0,53; ДИ [0,33–0,87], $p=0,01$). Расчет с помощью ауто-сомно-доминантной модели наследования показал, что аллель Т полиморфизма G103T гена F13 ассоциирован с РХГ (ОШ=2,08; ДИ [1,18–3,66], $p=0,01$) (табл. 2).

Далее в табл. 3 мы рассмотрели ассоциацию с РХГ аллелей и генотипов полиморфного гена FGB G-455A (rs 1800790).

При оценке частот аллелей полиморфизма G-455A гена FGB (табл. 3) было отмечено, что частота аллеля А полиморфизма G-455A гена FGB в группе беременных с РХГ была достоверно выше по сравнению с группой контроля и составила 29,8% против 17,9% (ОШ=1,95; ДИ [1,20–3,16], $p=0,006$), частота аллеля G – достоверно ниже – 70,2% против 82,1% (ОШ=0,51; ДИ [0,32–0,83], $p=0,006$). Согласно ауто-сомно-доминантной модели наследования аллель А полиморфизма G-455A гена FGB ассоциирован с РХГ (ОШ=2,59; ДИ [1,46–4,61], $p=0,001$) (табл. 3).

Обсуждение

Итак, результаты наших исследований показали, что наличие полиморфизмов G10976A гена F7, G103T гена F13 и G-455A гена FGB является фактором риска формирования РХГ.

В отношении полиморфизма G10976A гена F7 ранее нами уже были представлены данные о наличии ассоциации с образованием РХГ [6]. В настоящем исследовании данная связь была подтверждена. Других публикаций, касающихся роли полиморфизма в генезе РХГ, мы не встретили ни в отечественной, ни в зарубежной литературе. Имеются лишь данные о протективной роли полиморфизма G10976A гена F7 при невынашивании [7], а также

Таблица 1. Частоты генотипов и аллелей полиморфного гена F7 G10976A (rs 6046) у беременных с РХГ в I триместре и в группе контроля

Предикторы	1-я группа (с РХГ) n=238, абс. (%)	2-я группа (контроль) n=67, абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Частоты генотипов				
G/G	160 (67,2%)	57 (85,1%)	0,01	0,36 (0,17–0,74)
G/A	70 (29,4%)	10 (14,9%)		2,38 (1,15–4,92)
A/A	8 (3,4%)	0 (0)		4,98 (0,28–87,37)
G/G vs. G/A+A/A (ауто-сомно-доминантная модель)			0,004	0,36 (0,17–0,74) 2,78 (1,35–5,73)
G/G + G/A vs. A/A (ауто-сомно-рецессивная модель)			0,13	0,20 (0,01–3,53) 4,98 (0,28–87,37)
Частоты аллелей				
G	390 (81,9%)	124 (92,5%)	0,003	0,37 (0,18–0,73)
A	86 (18,1%)	10 (7,5%)		2,73 (1,38–5,43)

Примечание. Сравнение групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного теста Фишера (при ожидаемых значениях в таблице сопряженности менее или равно 5) либо с помощью критерия χ^2 Пирсона (в остальных случаях).

результаты исследований, показывающие отсутствие какой-либо связи между полиморфизмом и невынашиванием [4, 7]. Учитывая данные о снижении экспрессии гена при наличии полиморфизма F7 G10976A, формирование РХГ, по нашему мнению, можно объяснить проявлением системного эффекта на локальном уровне (на уровне маточно-хориальной области).

Несмотря на широкое обсуждение роли полиморфизма G103T гена F13 в невынашивании ранних сроков [4, 8–10] и дискуссионность вопроса о влиянии полиморфизма G103T гена F13 на состояние свертывающей системы крови [11, 12], работ, посвященных роли полиморфизма в генезе кровотечений в ранние сроки беременности, мы не нашли. В работе P.S. Wells и соавт. было показано, что полиморфизм G103T гена F13 приводит к снижению концентрации активной субъединицы А F13 и образованию менее стабильных тромбов, в результате уменьшается вероятность тромбоза, но увеличивается риск кровотечения [11]. С другой стороны, A. Dossenbach-Glaninger и соавт. показали, что полиморфизм G103T сопровождается изме-

нениями в структуре фибрина, обеспечивающими антифибринолитический эффект [12]. Еще больший интерес представляют работы, показавшие, что полиморфизм G103T гена F13 может быть связан с невынашиванием беременности только в ассоциации с измененной концентрацией фибриногена [12, 13]. Таким образом, можно сказать, что обнаруженная нами ассоциация аллеля Т с риском РХГ свидетельствует о наследственной предрасположенности к кровотечениям, что проявляется отслойкой хориона с формированием РХГ с кровотечением в первом триместре.

В нашем исследовании было выявлено увеличение риска отслойки хориона при наличии аллеля А полиморфизма G-455A гена FGB. Полиморфизм G-455A гена FGB приводит к повышенной экспрессии гена и, соответственно, к повышению фибриногена в крови [14], что увеличивает вероятность образования тромбов. В связи с этим ряд исследователей предполагали ассоциацию полиморфизма G-455A гена FGB с ранней потерей беременности [15]. Однако в других работах говорится об отсутствии влияния полиморфизма на невынашивание [4].

Таблица 2. Частоты генотипов и аллелей полиморфного гена F13 G103T (rs 5985) у беременных с РХГ в I триместре и в группе контроля

Предикторы	1-я группа (с РХГ) n=238, абс. (%)	2-я группа (контроль) n=67, абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Частоты генотипов				
G/G	114 (47,9%)	44 (65,7%)	0,02	0,48 (0,27–0,85)
G/T	110 (46,2%)	22 (32,8%)		1,76 (0,99–3,11)
T/T	14 (5,9%)	1 (1,5%)		4,13 (0,53–31,96)
G/G vs. G/T+T/T (аутосомно-доминантная модель)			0,01	0,48 (0,27–0,85) 2,08 (1,18–3,66)
G/G + G/T vs. T/T (аутосомно-рецессивная модель)			0,14	0,24 (0,03–1,88) 4,13 (0,53–31,96)
Частоты аллелей				
G	338 (71,0%)	110 (82,1%)	0,01	0,53 (0,33–0,87)
T	138 (29,0%)	24 (17,9%)		1,87 (1,15–3,04)

Примечание. Сравнение групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного теста Фишера (при ожидаемых значениях в таблице сопряженности менее или равно 5) либо с помощью критерия χ^2 Пирсона (в остальных случаях).

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфного гена FGB G-455A (rs 1800790) у беременных с РХГ в I триместре и в группе контроля

Предикторы	1-я группа (с РХГ) n=238, абс. (%)	2-я группа (контроль) n=67, абс. (%)	p	ОШ (95% ДИ)
Частоты генотипов				
G/G	109 (45,8%)	46 (68,7%)	0,004	0,39 (0,22–0,69)
G/A	116 (48,7%)	18 (26,9%)		2,59 (1,42–4,70)
A/A	13 (5,5%)	3 (4,4%)		1,23 (0,34–4,46)
G/G vs. G/A+A/A (аутосомно-доминантная модель)			0,001	0,39 (0,22–0,69) 2,59 (1,46–4,61)
G/G+G/A vs. A/A (аутосомно-рецессивная модель)			0,75	0,81 (0,22–2,93) 1,23 (0,34–4,46)
Частоты аллелей				
G	334 (70,2%)	110 (82,1%)	0,006	0,51 (0,32–0,83)
A	142 (29,8%)	24 (17,9%)		1,95 (1,20–3,16)

Примечание. Сравнение групп по частоте встречаемости фактора осуществлялось с помощью точного теста Фишера (при ожидаемых значениях в таблице сопряженности менее или равно 5) либо с помощью критерия χ^2 Пирсона (в остальных случаях).

Формирование РХГ часто связывают с наличием полиморфизма гена SERPINE1 (-675 4G/4G и -675 5G/4G) [16, 17]. Однако результаты нашего исследования не выявили никакой связи между наличием данного полиморфизма и развитием РХГ, что аналогично публикациям, приведенным нами ранее [6].

Активно изучается вопрос влияния на формирование привычного невынашивания полиморфизма G1691A гена F5, полиморфизма гена протромбина (F2 G20210A), полиморфизмов метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR A1298C и MTHFR C677T) [4, 5], а также полиморфизма ITGB3 1565T/C [18]. Но, как и в результатах нашего исследования, данных о связи с отслойкой хориона представлено не было.

Таким образом, несмотря на достаточно большое количество работ, касающихся роли полиморфизмов в генезе осложнений беременности, в отношении РХГ вопрос остается открытым и требует дальнейших исследований.

Заключение

Генетическими маркерами развития РХГ могут являться полиморфизмы генов F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A, F13 (фибриназа, КФ XIII) G103T, FGB (β-цепь фибриногена) G-455A. Аллель А полиморфизма G10976A гена F7, аллель Т полиморфизма G103T гена F13, аллель А полиморфизма G-455A гена FGB связаны с высоким риском развития РХГ.

Литература/References

1. Pri-Paz S.M., D'Alton M.E. Placental abruption. In: Copel J.A., ed. Obstetric imaging. Saunders; 2012: 470-3.
2. Asato K., Mekaru K., Heshiki C., Sugiyama H., Kinjo T., Masamoto H., Aoki Y. Subchorionic hematoma occurs more frequently in in vitro fertilization pregnancy. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014; 181: 41-4.
3. Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A., Cahill A.G. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. Obstet. Gynecol. 2011; 117(5): 1205-12.
4. Poursadegh Zonouzi A., Chaparzadeh N., Ghorbian S., Sadaghiani M.M., Farzadi L., Ghasemzadeh A. et al. The association between thrombophilic gene mutations and recurrent pregnancy loss. J. Assist. Reprod. Genet. 2013; 30(10): 1353-9.
5. Davenport W.B., Kutteh W.H. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. Obstet. Gynecol. Clin. North Am. 2014; 41(1): 133-44.
6. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Пелоеина Е.И. Роль генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушением фолатного цикла и риском развития тромбофилии, в генезе ретрохориальной гематомы в I триместре беременности. Современные технологии в медицине. 2015; 7(3): 84-9. [Bushtyryeva I.O., Kuznetsova N.B., Peloeina E.I. Genetic Polymorphisms Associated with Impaired Folate Cycle and the Risk of Thrombophilia in Patients with Retrochorial Hematoma in the First Trimester of Pregnancy. Sovremennye tehnologii v medicine. 2015; 7(3): 84-89. (in Russian)]
7. Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Kurzawińska G., Barlik M., Mrozikiewicz P.M. The connection between Arg353Gln polymorphism of coagulation factor VII and recurrent miscarriages. Ginekol. Pol. 2009; 80(1): 8-13.
8. Elmahgoub I.R., Afify R.A., Abdel Aal A.A., El-Sherbiny W.S. Prevalence of coagulation factor XIII and plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms among Egyptian women suffering from unexplained primary recurrent miscarriage. J. Reprod. Immunol. 2014; 103: 18-22.
9. Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Dossenbach M., Oberkanins C., Moritz A., Krugluger W. et al. Plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G polymorphism and coagulation factor XIII Val34Leu polymorphism: impaired fibrinolysis and early pregnancy loss. Clin. Chem. 2003; 49(7): 1081-6.
10. Bagheri M., Rad I.A., Omrani M.D., Nanbakhsh F. The Val34Leu genetic variation in the A subunit of coagulation factor XIII in recurrent spontaneous abortion. Syst. Biol. Reprod. Med. 2011; 57(5): 261-4.
11. Wells P.S., Anderson J.L., Scarvelis D.K., Doucette S.P., Gagnon F. Factor XIII Val34Leu variant is protective against venous thromboembolism: a HuGE review and meta-analysis. Am. J. Epidemiol. 2006; 164(2): 101-9.
12. Dossenbach-Glaninger A., van Trotsenburg M., Oberkanins C., Atamaniuk J. Risk for early pregnancy loss by factor XIII Val34Leu: the impact of fibrinogen concentration. J. Clin. Lab. Anal. 2013; 27(6): 444-9.
13. Bagoly Z., Koncz Z., Hársfalvi J., Muszbek L. Factor XIII, clot structure, thrombosis. Thromb. Res. 2012; 129(3): 382-7.
14. Humphries S.E., Cook M., Dubowitz M., Stirling Y., Meade T.W. Role of genetic variation at the fibrinogen locus in determination of plasma fibrinogen concentrations. Lancet. 1987; 1(8548): 1452-5.
15. Torabi R., Zarei S., Zeraati H., Zarnani A.H., Akhondi M.M., Hadavi R. et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. J. Reprod. Infertil. 2012; 13(2): 89-94.
16. Alexandrova N.V., Baev O.R., Suchihch G.T., Shchegolev A.I., Trofimov D.Y., Donnikov A.E. Thrombophilia polymorphisms in women with pregnancy conceived by assisted reproductive technology. Reprod. Biomed. Online. 2010; 20(Suppl. 3): S1.
17. Кирющенко П.А., Ходжаева З.С., Тетруашвили Н.К., Донников А.Е., Белоусов Д.М., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Значение полиморфизма гена ингибитора активатора плазминогена I типа (SERPINE1: 5G>4G) при отслойках хориона и плаценты на ранних сроках беременности. Акушерство и гинекология. 2012; 5: 34-7. [Kiryushchenkov P.A., Khodzhaeva Z.S., Tetrushvili N.K., Donnikov A.E., Belousov D.M., Andamova E.V., Tambovtseva M.A. Significance of plasminogen activator inhibitor type 1 gene (SERPINE1: 5G>4G) polymorphism in chorionic detachment and placental abruption in early pregnancy. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2012; (5): 34-7. (in Russian)]
18. Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K., Walker S.P., Borg A.J., Monagle P.T. et al. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. Obstet. Gynecol. 2010; 115(1): 5-13.

Поступила 16.12.2016

Принята в печать 23.12.2016

Received 16.12.2016

Accepted 23.12.2016

Сведения об авторах:

Кузнецова Наталья Борисовна, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицины № 4, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России. Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Телефон: 8 (928) 770-97-62. E-mail: lauranb@inbox.ru
 Буштырева Ирина Олеговна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицины № 4, Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, ведущий научный сотрудник отдела медико-социальных исследований ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Телефон: 8 (928) 770-97-62. E-mail: kio4@mail.ru
 Донников Андрей Евгеньевич, к.м.н., с.н.с. лаборатории молекулярно-генетических методов ФГБУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова Минздрава России. Адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: 8 (495) 438-22-92. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru.

Машкина Елена Владимировна, д.б.н., доцент кафедры генетики ФГАОУ ВО Южный федеральный университет.

Адрес: 344006, Россия, г. Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/1, оф. 319. Телефон: 8 (863) 219-87-94. E-mail: lenmash@mail.ru

Дыбова Виолетта Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГБУ Ростовской области Перинатальный центр.

Адрес: 344068, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Бодрая, д. 90. Телефон: 8 (961) 272-04-12. E-mail: viola-kovaleva@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2391-8952>

About the authors:

Kuznetsova Natalia Borisovna, Ph.D. in medical sciences, the assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction № 4, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia. 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29. Tel.: +79287709762. E-mail: lauranb@inbox.ru

Bushtyreva Irina Olegovna, MD, Professor, the Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproduction № 4, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; leading researcher, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia.

344022, Russia, Rostov-on-Don, Nakhichevan lane 29. Tel.: +7928770972. E-mail: kio4@mail.ru

Donnikov Andrey Evgenievich, Ph.D. in medical sciences, leading researcher of Laboratory of molecular genetic methods, Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str. 4. Tel.: +74954382088. E-mail: a_donnikov@oparina4.ru

Mashkina Elena Vladimirovna, Ph.D. in biological sciences, the assistant of the genetics department of Federal Autonomous Educational Institution of Higher Education the Southern Federal University. 344006, Russia, Rostov-on-Don, Stachki avenue 194/1, office 319. Tel.: +7(863)219-87-94. E-mail: lenmash@mail.ru

Dybova Violetta Sergeevna, obstetrician-gynecologist, Perinatal Center, Rostov-on-Don.

344068, Russia, Rostov-on-Don, Bodraya str. 90. Tel.: +79612720412. E-mail: viola-kovaleva@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-2391-8952>