

Оригинальные статьи

© БАЙМУРАДОВА С.М., СЛУХАНЧУК Е.В., 2018
УДК 618.39-092:612.115

Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В.

НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОК С «НЕКРИТЕРИАЛЬНЫМИ» ФАКТОРАМИ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИМИ К РАЗВИТИЮ ТРОМБОФИЛИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

ООО «Научный центр гемостаза, тромбоза и фетальной медицины», 119019, г. Москва

Для корреспонденции: Баймурадова Седя Майрабековна, д-р мед. наук, генеральный директор Научного центра гемостаза, тромбоза и фетальной медицины, 119019, г. Москва; e-mail: baymuradova@gemostaz.ru

Многие практикующие врачи в нашей стране проводят диагностику тромбофилии при выявлении тромбогенных мутаций, а также антифосфолипидных антител. При этом имеет место как отрицание тромбофилии в генезе акушерских осложнений, так и гипердиагностика её у здоровых женщин. Встречаемость полиморфизмов и мутаций, включённых в классификацию тромбофилий (так называемых критерийных форм) среди пациенток с акушерскими осложнениями невысока. Частота гиперкоагуляционных состояний у пациенток с акушерскими осложнениями намного выше, и использование у них патогенетической терапии приводит к положительному исходу. У таких пациенток выявляют сочетания «некритерийных» форм тромбофилии, сочетание полиморфизмов в генах одного звена свёртывания, сочетания наследственной и приобретённой тромбофилии. В исследовании, в которое вошли 350 пациенток, в том числе с ранними преембрионическими потерями (неудачи ВРТ, биохимическая беременность) — 59, самопроизвольными абортными — 223, антенатальной гибелью плода — 68, продемонстрирована значимость тромбофилии в генезе акушерских осложнений. Показано, что клиническая реализация тромбофилических дефектов возможна как при точечных «критерийных» мутациях тромбофилии и их сочетании, так и при сочетании дефектов системы гемостаза, включая «некритерийные», полиморфизмы и мутации генов в одном звене системы гемостаза, при сочетаниях мутаций и/или полиморфизмов с приобретённой тромбофилией и/или факторами риска.

Ключевые слова: «критерийная» тромбофилия; «некритерийная» тромбофилия; антифосфолипидный синдром; антифосфолипидные антитела; мутации тромбофилии; полиморфизмы тромбофилии; мутация V Лейден; гиперкоагуляция.

Для цитирования: Баймурадова С.М., Слуханчук Е.В. Невынашивание беременности у пациенток с «некритерийными» факторами, предрасполагающими к развитию тромбофилии: современный взгляд на проблему. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва*. 2018; 5(4): 202-207. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-202-207>

Baymuradova S.M., Slukhanchuk E.V.

DISABILITY OF PREGNANCY IN PATIENTS WITH “NON-CRITERIA” FACTORS PREDISPOSING TO THE DEVELOPMENT OF THROMBOPHILIA: A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Scientific Center for Hemostasis, Thrombosis, and Fetal Medicine, Moscow, 119019, Russian Federation

Many practitioners in our country diagnose thrombophilia when detecting thrombogenic mutations, as well as antiphospholipid antibodies. At the same time, there is a rejection of thrombophilia in the genesis of obstetric complications, and its overdiagnosis in healthy women. The incidence of polymorphisms and mutations included in the classification of thrombophilia (the so-called “criterion” forms) among patients with obstetric complications is low. The frequency of hypercoagulable states in patients with obstetric complications is much higher, and their use of pathogenetic therapy leads to a positive outcome. In such patients, combinations of “non-criteria” forms of thrombophilia, a combination of polymorphisms in the genes of one coagulation unit, a combination of hereditary and acquired thrombophilia are detected. The study, which included 350 patients, including early pre-embryonic losses (failures of assisted reproductive technologies, biochemical pregnancy) — 59, spontaneous abortions — 223, antenatal death of the fetus — 68, demonstrated the importance of thrombophilia in the genesis of obstetric complications. The clinical implementation of thrombophilic defects has been shown to be possible both with point “criterion” mutations of thrombophilia and their combination, and with a combination of defects of the hemostasis system, including “non-criteria”, polymorphisms and mutations of genes in one link of the hemostasis system, with combinations of mutations and/or polymorphisms with acquired thrombophilia and/or risk factors.

Key words: “criteria” thrombophilia; “noncriteria” thrombophilia; antiphospholipid syndrome; antiphospholipid antibodies; thrombophilia mutations; polymorphisms of thrombophilia; mutation V Leiden; hypercoagulation.

For citation: Baymuradova S.M., Slukhanchuk E.V. Disability of pregnancy in patients with “non-criteria” factors predisposing to the development of thrombophilia: a modern view on the problem. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2018; 5(4): 202-207. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2018-5-4-202-207>

For correspondence: Seda M. Baymuradova, MD, Ph.D., DSci., General Director of the Scientific Center of Hemostasis, Thrombosis and Fetal Medicine, Moscow, 119019, Russian Federation. E-mail: baymuradova@gemostaz.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Невынашивание беременности — всё ещё актуальная проблема для современного акушерства. Стандартные причины невынашивания — это инфекции, гормональные нарушения, анатомические особенности матки, внутриматочные образования, тромбофилия и другие. Тромбофилия как причина невынашивания исследуется уже около 20 лет, но все ещё является новой проблемой, не поддающейся обобщению и не укладывающейся в стандарты. Мультифакториальность данной проблемы представляет сложности как для статистики, так и с позиции определения тромбофилии. При этом полученные научные данные уже позволили врачам-практикам дифференцированно оценивать репродуктивные потери и минимизировать проявления тромбофилии в акушерско-гинекологической практике. Цель данной статьи — показать клиническую значимость диагностики, дифференциального подхода при ведении пациенток с репродуктивными потерями и полиморфизмами тромбофилии и возможности определе-

ния критериев тромбофилии в акушерско-гинекологической практике.

В 1995 г., через 30 лет после появления сообщения О. Egeberg о наследственном дефиците антитромбина III (АТ III), вызывающем тромбозы, Всемирная организация здравоохранения (WHO) и Международное общество по тромбозу и гемостазу (ISTH) дали определение тромбофилии как необычной склонности к тромбообразованию с ранним возрастным началом, сочетающейся с отягощённым семейным анамнезом и высокой вероятностью рецидива тромбоза [1]. В 2013 г. J. Heit в руководстве «Consultative Hemostasis and Thrombosis» привёл классификацию тромбофилии, включающую как нарушения в системе гемостаза и патологические состояния, так и последствия медикаментозного лечения (табл. 1). Интересно, что в данный список попали беременность и послеродовой период, а также ДВС-синдром [2].

Современная медицинская практика в России, с учётом всех предрасполагающих к тромбозам состоя-

Таблица 1

Классификация тромбофилии в соответствии с J. Heit (2013 г.) [цит. по: 2]

I. Врождённые (семейные, или первичные) тромбофилии	
Дефицит антитромбина III Дефицит протеина С Дефицит протеина S Резистентность фактора Va к активированному протеину С (АПС-резистентность) Мутация фактора V Лейден Мутация протромбина (20210A) Гомоцистинурия, гипергомоцистеинемия в связи с дефектом ферментов, участвующих в метаболизме метионина	Безусловно подтверждённые данные
Стойкое увеличение концентрации и/или активности факторов свёртывания крови: фибриногена, факторов II, VIII, IX или X Дисфибриногенемия Гипоплазминогенемия и дисплазминогенемия Серповидно-клеточная анемия	Подтверждённые данные
Снижение уровня витамин К-зависимого белка Z и Z-зависимого ингибитора Снижение уровня ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) Дефицит тканевого активатора плазминогена (t-PA) Высокий уровень ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1)	Слабые подтверждённые данные
Полиморфизм фактора XIII (Val34Leu) Повышенный уровень активированного тромбином ингибитора фибринолиза (TAFI)	Нет подтверждённых данных
II. Приобретённая, или вторичная тромбофилия	
Активный рак (включая миелопролиферативные и миелодиспластические заболевания) Наличие антифосфолипидных антител в диагностическом титре (волчаночный антикоагулянт, антикардиолипиновые антитела, антитела к β_2 -гликопротеину I) Аутоиммунные нарушения (синдром Бехчета, иммунно-воспалительное заболевание кишечника, первичная иммунная тромбоцитопения, тяжёлая миастения, ревматическая полимиалгия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, облитерирующий тромбангиит, системный склероз, тиреодит, геморрагический микротромбоваскулит) Гепарин-индуцированная тромбоцитопения Ночная пароксизмальная гемоглобинурия Инфекция (пневмония, сепсис, инфекция мочевых путей, ВИЧ-инфекция) Гипергомоцистеинемия Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Дислипидемия, ожирение Микроальбуминурия, нефротический синдром Обезвоживание Синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови (ДВС-синдром) Беременность, послеродовой период Химиотерапия при лечении злокачественных новообразований (приём L-аспарагиназы, антиангиогенная терапия, цитотоксическая и иммуносупрессивная терапия, применение эритропоэтина, иммуномодулирующая терапия) Терапия эстрогенами или прогестероном Приём селективных модуляторов рецепторов эстрогена (тамоксифена и ралоксифена)	

ний, несовершенна и ориентируется на распознавание тромбофилии по определению носительства тромбогенных мутаций и полиморфизмов, а также содержания антифосфолипидных антител (АФА) после проведения генетического и иммунологического обследования [3]. Мы сталкиваемся, с одной стороны, с отрицанием тромбофилии в генезе акушерских осложнений, а с другой стороны, с гипердиагностикой тромбофилии у здоровых женщин. Встречаемость полиморфизмов и мутаций, включённых в классификацию тромбофилий (так называемых критериальных форм тромбофилии), у пациенток с акушерскими осложнениями достаточно невысока, вместе с тем частота гиперкоагуляционных состояний у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе значительна, и использование у них соответствующей патогенетической терапии приводит к положительному исходу [2]. В этой, 2-й группе пациенток мы зачастую выявляем сочетание «некритериальных» форм генетически обусловленной тромбофилии, сочетание полиморфизмов в одном звене свёртывания, неблагоприятные сочетания наследственной и приобретённой формы тромбофилии.

В настоящее время мы имеем в своем арсенале «Клинические рекомендации (протокол) профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии». Однако они затрагивают именно тромботические риски и не подразумевают профилактики и терапии акушерских осложнений у пациенток с «критериальными» и «некритериальными» формами тромбофилии [4].

Мутация фактора V Лейден не обязательно проявляется тромбинемией и/или повышением уровня D-димера. Реализация генотипа зависит от дополнительных факторов риска, например, обезвоживания или дистресса, сочетания с другими поломками в звене гемостаза, как генетическими, так и приобретёнными. Таким образом, тромбоз является многофакторным заболеванием, которое проявляется, когда человек с идентифицированной тромбофилией подвергается воздействию дополнительных факторов риска, связанных с болезнью или обусловленных внешней средой. Существует мнение, что тромбофилия не является болезнью, но может рассматриваться как патологическое состояние, обусловленное комбинацией генетических и приобретённых, постоянных и/или временных факторов риска, реализованных развитием тромбоза и акушерских осложнений, объективные данные о которых могут быть получены в настоящий момент или иметься в анамнезе. При развитии такого патологического состояния у пациентки отмечается тромботическая готовность с признаками активации гемостаза, повышением агрегации тромбоцитов, повышением уровня растворимого фибрина (РКМФ) и D-димера. В настоящее время описано более 100 факторов тромбогенного риска и состояний, относящихся к тромбофилиям, способных в своём сочетании привести к сосудистым катастрофам и акушерским осложнениям [2].

Если говорить о факторах тромбогенного риска, то сами по себе они могут не только способствовать развитию гиперкоагуляционных состояний, но и другими путями влиять на процессы плацентации и имплантации — ключевые точки становления беременности. Так, например, хорошо описаны нетромбогенные свойства АФА.

Генетические формы (полиморфизмы и мутации)

Тромбоцитарное звено. Окно имплантации [5] — это короткий промежуток времени, в который происходит сама имплантация эмбриона посредством взаимодействия эмбриональных клеток и клеток эндометрия, экспрессирующих молекулы адгезии [6]. В роли молекул адгезии выступают интегрины, трансмембранные рецепторы, взаимодействующие с внеклеточным матриксом и передающие межклеточные сигналы. Интегрин $\alpha_v\beta_3$ состоит из двух субъединиц — α_v и β_3 . Взаимодействие между интегрином $\alpha_v\beta_3$ и остеопонтином поверхностей клеток эндометрия и эмбриона является первым этапом межклеточных взаимодействий в процессе адгезии. β_3 -субъединица является частью и других интегринов, например, интегрин $\alpha_{IIb}\beta_3$, участника агрегации тромбоцитов. Полиморфизм в гене, кодирующем последовательность в субъединице β_3 (1567 T>C), увеличивает её сродство к лиганду. При этом нарушается как процесс агрегации тромбоцитов, так и процесс имплантации. В этом случае потеря беременности происходит на ранних сроках. Существуют и другие полиморфизмы тромбоцитарных рецепторов, роль которых в развитии тромбофилических состояний и потери беременности в настоящее время доказана (табл. 2).

Звено фибринолиза. Начальные этапы инвазии трофобласта в децидуальную ткань происходят с участием протеаз (матриксных металлопротеиназ). Ферментативную активность цитотрофобласта регулирует активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), который активирует металлопротеиназы цитотрофобласта. Регуляция работы самого uPA осуществляется с помощью ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), формирующим с плазминогеном ковалентный комплекс, тем самым регулируя процессы фибринолиза. PAI-1 способен связываться также с компонентами внеклеточного матрикса, регулировать процессы адгезии и миграции, влияя на взаимодействие между интегринными и рецепторами к uPA и витронектину. При наличии полиморфизма в гене PAI-1 (2675 4G/5G) концентрация PAI-1 в плазме крови растёт, а следовательно, ферментативная активность цитотрофобласта снижается [7].

Для полноценной инвазии цитотрофобласта необходимо равновесие между процессами свёртывания крови, отложения фибрина и фибринолизом. Подавление процессов фибринолиза (гипофибринолиз) за счёт повышения активности ингибиторов активатора плазминогена, таких как PAI-1, также приводит к нарушению инвазии цитотрофобласта [8]. Помимо мутации PAI-1 к нарушениям фибринолиза и, как следствие, к дефектам

Таблица 2

«Некритериальные» полиморфизмы генов, предрасполагающие к развитию тромбофилии

Тромбоцитарное звено	Полиморфизмы генов фолатного цикла
Полиморфизм 807С/Т в гене гликопротеина Gp-Ia тромбоцитов Полиморфизм 1565Т/С в гене гликопротеина Gp-IIIa тромбоцитов Полиморфизм 434С/Т в гене гликопротеина GpIba Полиморфизм Н1/Р2 в гене Р2У12 тромбоцитарного рецептора АДФ	Мутация МТНFR С677Т Полиморфизм I/D цистатионин-β-синтазы (СBS) Полиморфизм 66 А/С редуктазы метионинсинтазы (МТRR) Полиморфизм 2756 метионинсинтазы (МТS) Полиморфизм 1958 G/A метилентетрагидрофолат-дегидрогеназы Полиморфизм 1298 А/С метилентетрагидрофолат-редуктазы (МТНFR)
Звено фибринолиза	Полиморфизмы генов сосудистого звена гемостаза
Полиморфизм I/D в гене тканевого активатора плазминогена Полиморфизм 163 G/T в гене А субъединицы фактора XIII Полиморфизм 46 С/Т фактора Хагемана Мутация 455 G/A в гене фибриногена	Полиморфизм 1166 А/С в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа (АТGR1) Полиморфизм I/D в гене ангиотензин-превращающего фермента Полиморфизм Т704→С (Met235→Thr) в гене ангиотензиногена Полиморфизм Т-786→С в гене синтазы оксида азота Полиморфизм эндотелиального рецептора протеина С
Полиморфизмы генов сосудистого звена гемостаза	Полиморфизмы провоспалительных цитокинов
Полиморфизм 1166 А/С в гене рецептора ангиотензина II 1-го типа (АТGR1) Полиморфизм I/D в гене ангиотензинпревращающего фермента Полиморфизм Т704→С (Met235→Thr) в гене ангиотензиногена Полиморфизм Т-786→С в гене синтазы оксида азота Полиморфизм эндотелиального рецептора протеина С	Полиморфизм -31 Т/С в гене интерлейкина-1В (IL-1В) Полиморфизм -308G/A в гене фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) Полиморфизм 5032 С/С в гене CD 46 Полиморфизм -174 G/C в гене интерлейкина-6 (IL-6)

имплантации ведут и другие генетические дефекты, такие как мутация «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена; мутация 46 С/Т фактора Хагемана; мутация «455 G/A» в гене фибриногена [9].

Полиморфизмы генов ферментов фолатного цикла. На этапах преимплантации и в процессе инвазии в децидуальную оболочку в самом эмбрионе также происходят процессы деления клеток. Клеточное деление и дифференцировка протекают на фоне активации и инактивации генной активности. Одним из основных способов регуляции активности гена является метилирование генома. Метилирование участков ДНК при регуляции активности гена происходит с участием таких доноров метильных групп, как, например, S-аденозилметионин (SAM). Метильные группы в составе SAM являются производными серии реакций фолиевой кислоты [10].

Метаболизм фолиевой кислоты неразрывно связан с таким ферментом, как метилентетрагидрофолатредуктаза (МТНFR). Дефицит фолиевой кислоты и других витаминов, участников обмена фолиевой кислоты, а также генетические дефекты фермента МТНFR и ряда других приводят к нарушениям процессов метилирования генома и резко влияют на синтез и дифференцировку клеток растущего эмбриона. Именно эти генетические нарушения (являясь основой для возможного развития гипергомоцистеинемии) и при нормальных концентрациях гомоцистеина в крови могут приводить к ранним потерям беременности в связи со снижением

качества генетического материала эмбриона и плода, способствовать появлению врождённых аномалий развития [11].

Приобретённая тромбофилия. «Некритериальные» маркеры АФС. Исследования в области диагностики АФС продолжаются, и в настоящее время предложены и другие лабораторные критерии синдрома: антитела к протромбину, антитела к аннексину V, антитела к фосфатидилсерину, антитела к фосфатидилинозитолу, антитела к фосфатидиловой кислоте, антитела к двухспиральной ДНК, антинуклеарный и ревматоидный факторы [12].

Материал и методы

В данное исследование включили 350 пациенток, в том числе с ранними преэмбрионическими потерями (неудачи ВРТ, биохимическая беременность) — 59, самопроизвольными абортами — 223, антенатальной гибелью плода — 68.

Результаты и обсуждение

Из числа пациенток с ранними преэмбрионическими потерями/бесплодием (n = 59) сочетанные формы тромбофилии (генетические и приобретённые) имелись у 34 (57%) женщин, гипергомоцистеинемия обнаружена у 11 (18%), и циркуляция антифосфолипидных антител у 18 (31%). Крайне интересные результаты выявлены нами при анализе генов, предрасполагающих к генетическому гипофибринолизу (полиморфизмы ге-

нов PAI-1, «I/D» в гене тканевого активатора плазминогена, «46C/T» фактора Хагемана. У 20 (34%) пациенток выявлено сочетание различных полиморфизмов. Сочетание генетически обусловленного гипофибринолиза с циркуляцией АФА обнаружено у 12 (20,3%) пациенток, гипофибринолиз с другими формами генетически опосредованной тромбофилии — у 28 (47,4%). Таким образом, генетически обусловленный гипофибринолиз составил более 50% от числа всех генетических полиморфизмов, что, по-видимому, определяет его ведущую роль в неудачах наступления беременности. Опираясь на полученные нами результаты, мы можем утверждать, что генетический гипофибринолиз, циркуляция антифосфолипидных антител, а также сочетанные формы тромбофилии являются причиной бесплодия неясного генеза, ранних преембрионических потерь, а также неудач ЭКО.

В группе пациенток с самопроизвольными абортми ($n = 223$) в анамнезе генетические формы тромбофилии выявлены у 140 (63%) женщин, и у 89 (39,9%) — антифосфолипидный синдром. Мутация FV Leiden (G1691A) выявлена у 9 (4%) пациенток, мутация MTHFR C677T — у 36 (16,3%), полиморфизмы фолатного цикла — у 27 (12,2%) пациенток, полиморфизмы, обуславливающие эндогенный гипофибринолиз, — у 14 (6,1%). Гомозиготное носительство обнаружено у 2% женщин в гене Gr-IIIa тромбоцитов и гетерозиготное носительство — у 6% в гене GrIa, GrIba тромбоцитов. При этом наличие нескольких мутаций и полиморфизмов, предрасполагающих к тромбофилии, выявлено у 73 (32,6%) пациенток. Сочетание генетических форм с АФС (сочетанная тромбофилия) отмечено у 54 (24,4%) женщин.

Результаты обследования на генетические и приобретенные факторы тромбофилии у беременных с антенатальной гибелью плода ($n = 68$) показали высокую частоту генетических форм тромбофилии — у 54 (78,9%) пациенток. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания выявлен у 14 (21%) пациенток; наиболее тромбогенные мутации — FV Leiden (G1691A) и PtG 20210A — у 3 (5%) обследованных. Мутация MTHFR C677T обнаружена у 18 (26%) пациенток. Полиморфизмы фолатного цикла, осложнённое течение беременности, дефекты нервной трубки у плода, возникновение хромосомных aberrаций — MTHFD «1958G/A», MTHFR «1298A/C», «2756» метионинсинтетазы (MTS), «46A/G» редуктазы метионинсинтетазы (MTRR) зарегистрированы у 7 (10,4%) женщин; сочетание генетических форм тромбофилии выявлено у 21 (31,5%) и сочетание генетических форм с АФС — у 11 (15,7%) пациенток.

Заключение

В завершение хотелось бы ещё раз отметить, что клиническая реализация тромбофилических дефектов возможна как при точечных «критериальных» мутациях тромбофилии и их сочетаниях, так и при сочетании

различных дефектов системы гемостаза, включая «некритериальные», полиморфизмы и мутации генов в одном звене системы гемостаза, при сочетаниях мутаций и/или полиморфизмов с приобретённой тромбофилией и/или факторами риска, то есть по типу «генетическая тромбофилия плюс приобретённая плюс ятрогенная».

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13: 516-30.
- Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. *Российский журнал детской гематологии и онкологии.* 2015; 2(1): 36-48. Doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48
- Rey E., Garnean P. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 58-64.
- Сухих Г.Т., Филиппов О.С., Белокриницкая Т.Е., Бицадзе В.О., Гурьянов В.А., Долгушина Н.В. и др. *Профилактика венозных тромбозных осложнений в акушерстве и гинекологии. Клинические рекомендации (Протокол).* М.; 2014.
- Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 522-9.
- Margadant C., Monsuur H.N., Norman J.C., Sonnenberg A. Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2011; 23(5): 607-14.
- Adams M.N., Ramachandran R. et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 248-82.
- Sun L., Lv H., Wei W., Zhang D., Guan Y. Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator-1 4G-5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33(2): 77-82. doi:10.3275/647
- Coolman M., de Groot C.J., Steegers E.A. et al. Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 128 (1-2): 22-8.
- Nijhout H. F., Reed M. C., Budu P., Ulrich C.M. A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(53): 55008-16.
- Kupfermanc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.
- Shahzad K., Isermann B. The involving plasticity of coagulation protease-dependent cytoprotective signaling. *Haemostaseologie.* 2001; 3:179-83.

REFERENCES

- Egeberg O. Inherited antithrombin deficiency causing thrombophilia. *Thromb. Diath. Haemorrh.* 1965; 13: 516-30.
- Momot A.P. The problem of thrombophilia in clinical practice. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii.* 2015; 2(1): 36-48. Doi: 10.17650/2311-1267-2015-1-36-48 (in Russian)
- Rey E., Garnean P. et al. Dalteparin for the prevention of recurrence of placenta-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (1): 58-64.
- Sukhikh G.T., Filippov O.S., Belokrinitskaya T.E., Bitsadze V.O., Gur'yanov V.A., Dolgushina N.V. et al. *Prevention of venous thromboembolic complications in obstetrics and gynecology. Clinical recommendations (Protocol).* [Profilaktika venoznykh tromboembolicheskikh oslozhneniy v akusherstve i ginekologii. Klinicheskiye rekomendatsii (Protokol)]. Moscow; 2014. (in Russian)
- Lessey B.A. Assessment of endometrial receptivity. *Fertil. Steril.* 2011; 96: 522-9.
- Margadant C., Monsuur H.N., Norman J.C., Sonnenberg A. Mechanisms of integrin activation and trafficking. *Curr. Opin. Cell Biol.* 2011; 23(5): 607-14.
- Adams M.N., Ramachandran R. et al. Structure, function and pathophysiology of protease activated receptors. *Pharmacol. Ther.* 2011; 130: 248-82.

Оригинальные статьи

8. Sun L., Lv H., Wei W., Zhang D., Guan Y. Angiotensin-converting enzyme D/I and plasminogen activator-1 4G-5G gene polymorphisms are associated with increased risk of spontaneous abortions in polycystic ovarian syndrome. *J. Endocrinol. Invest.* 2010; 33(2): 77-82. doi:10.3275/647
9. Coolman M., de Groot C.J., Steegers E.A. et al. Concentrations of plasminogen activators and their inhibitors in blood preconceptionally, during and after pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2006; 128 (1-2): 22-8.
10. Nijhout H. F., Reed M. C., Budu P., Ulrich C.M. A mathematical model of the folate cycle: new insights into folate homeostasis. *J. Biol. Chem.* 2004; 279(53): 55008-16.
11. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2003; 1: 111.
12. Shahzad K., Isermann B. The evolving plasticity of coagulation protease-dependent cytoprotective signaling. *Haemostaseologie.* 2001; 3:179-83.

Поступила 31.07.2018

Принята к печати 25.08.2018