



© Е. С. Вашукова¹, А. С. Готов¹,
М. Д. Канаева², Л. Б. Полушкина¹,
Н. А. Шабанова¹, П. Ф. Татарский³,
Е. Н. Носенко⁴, Б. Мертил⁵,
И. А. Жабченко⁶, М. В. Похитун⁶,
Л. А. Лившиц³, М. С. Зайнулина¹,
В. С. Баранов¹

¹ ГУ НИИ АГ им. Д. О. Отта СЗО
РАМН, Санкт-Петербург

² СПбГУ, Санкт-Петербург

³ ИМБИГ НАН Украины, Киев

⁴ НИИ медицинских проблем
семьи Донецкого национально-
го медицинского университета
им. М. Горького, Донецк, Украина

⁵ ДНМУ им. М. Горького, Донецк

⁶ ГУ «Институт педиатрии, аку-
шерства и гинекологии АМН
Украины», Киев

✳ С помощью биочип-диагностики исследован полиморфизм генов системы свертывания крови: *F5* 1691G>A, *F2* 20210G>A, *FGB* –455G>A, *ITGB3* 1565T>C, *PAI1* –675 5G>4G, *MTHFR* 677C>T у беременных женщин из России и Украины. Не выявлено значимых отличий в частотах полиморфизма генов *F5*, *F2* и *ITGB3*. В украинской группе отмечено повышение частот гетерозигот –455G/A по гену *FGB* и –675 5G/4G по гену *PAI1* по сравнению с группой из России. Обнаружены значимые отличия в частотах генотипов гена *MTHFR*. Для сравнения исследуемых групп по полиморфизму более чем в одном гене использован метод «суммы баллов генотипов». Средние суммы баллов оказались выше в группе беременных из Украины.

✳ **Ключевые слова:** беременность; система свертывания крови; ассоциация; полиморфизм; ген *F5*; ген *F2*; ген *FGB*; ген *ITGB3*; ген *PAI1*; ген *MTHFR*.

Поступила в редакцию 20.09.2010.
Принята к публикации 24.11.2010.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ СИСТЕМЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА У УСЛОВНО ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ РОССИИ И УКРАИНЫ

ВВЕДЕНИЕ

Исследования последних лет отчетливо продемонстрировали, что успешное прохождение всех этапов беременности напрямую зависит от состояния системы свертывания крови. Во время беременности происходит значительная перестройка данной системы: увеличивается содержание всех коагуляционных факторов (*F1*, *F2*, *F5*, *F7*, *F8*, *F9*, *F12*), снижается активность естественных ингибиторов свертывания крови (антитромбин III, протеина С, протеина S), снижается активность фибринолитической системы, отмечается тенденция к повышению адгезивных и агрегационных свойств тромбоцитов. Все эти изменения носят приспособительный характер. Они важны для эффективной имплантации яйцеклетки, а также адаптации материнского организма к появлению маточно-плацентарного круга кровообращения и направлены на уменьшение кровопотери во время родоразрешения (Репина, 2005; Зайнулина и др., 2005).

В норме такая перестройка системы свертывания крови, как правило, не приводит к патологическим состояниям. Однако при наличии нарушений, снижающих свертываемость крови, перестройка данной системы может оказаться недостаточной, что, в свою очередь, приведет к возникновению кровотечений. Напротив, нарушения, усиливающие коагуляционные свойства крови, могут приводить к более выраженным изменениям в системе свертывания во время беременности. Избыточная гиперкоагуляция может увеличивать вероятность возникновения тромбозов и развития многих акушерских осложнений, таких как отслойка нормально расположенной плаценты, задержка внутриутробного развития плода, гестоз, внутриутробная гибель плода, геморрагические осложнения вследствие тромбирования маточно-плацентарных сосудов (Курфеггинс, 2005).

Нарушения, приводящие к повышению свертывания крови, встречаются гораздо чаще. Они могут быть обусловлены как факторами внешней среды, так и эндогенными (генетически обусловленными) причинами. К первым относятся экстрагенитальные патологии, инфекционные заболевания, стрессы, травмы, прием лекарственных средств и др. Например, в исследовании Долгушиной (2009) было показано, что наличие хронических вирусных инфекций во время беременности способствует интенсивному развитию гиперкоагуляции на фоне снижения антикоагулянтного и фибринолитического потенциалов крови.

Значительные изменения в системе свертывания крови во время беременности предопределили повышенный интерес к изучению генов данной системы. К настоящему времени выявлены дефекты во многих генах системы свертывания крови и фибринолиза. Среди них наибольшее значение в развитии патологий беременности придают мутациям в генах фактора 5 (factor 5, *F5* 1691G>A/rs6025), протромбина (factor 2, *F2* 20210G>A/rs1799963) и полиморфизму генов фибриногена (β -fibrinogene, *FGB* –455G>A/rs1800790), гликопротеина 3a (integrin

beta-3, *ITGB3* 1565T>C/rs5918), ингибитора активатора плазминогена 1 типа (plasminogen activator inhibitor type 1, *PAI1* -675 5G>4G/rs1799899) и метилентетрагидрофолат редуктазы (methylenetetrahydrofolate reductase, *MTHFR* 677C>T/rs1801133) (Репина, 2005; Зайнулина и др., 2005; Макацария и др., 2006). Предполагается, что такие генетические изменения могут приводить к возникновению тромбозов, к нарушениям процессов имплантации, плацентации, к тромбированию маточно-плацентарных сосудов, что создает условия для развития акушерских патологий (Макацария и др., 2006). Изучение литературы показало, что, несмотря на многочисленные исследования, вопрос о роли и значимости этих генетических нарушений в развитии патологий беременности до сих пор остается открытым. Представление об их самостоятельной роли в развитии акушерской патологии постепенно вытесняет концепция, согласно которой дефекты генов системы свертывания крови скорее носят отягощающий характер и создают дополнительные неблагоприятные условия на фоне уже существующих патологических состояний беременной женщины, вызванных инфекционными и хроническими заболеваниями, неблагоприятными условиями окружающей среды (Репина, 2005). Для адекватной оценки вклада генетически обусловленных нарушений системы свертывания в развитие осложнений беременности важным является изучение генетического полиморфизма у беременных женщин без патологий (без акушерских патологий, тромбозов, хронических и инфекционных заболеваний).

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучение особенностей полиморфизма (частот аллелей) генов *F5* 1691G>A, *F2* 20210G>A, *FGB* 455G>A, *ITGB3* 1565T>C, *PAI1* -675 5G>4G и *MTHFR* 677C>T у беременных женщин Северо-Западного региона России и центральной части Украины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы образцы ДНК, выделенные из лейкоцитов периферической крови беременных женщин без патологий, проживающих либо в Северо-Западном регионе России (N = 100), либо в центральной части Украины (N = 100). Критериями отбора беременных женщин в исследуемые группы являлись отсутствие в анамнезе тромбозов, хронических и инфекционных заболеваний, акушерских патологий. Образцы крови беременных женщин Северо-Западного региона России были собраны на базе Роддома № 18, г. Санкт-Петербурга, а у женщин Центральной части Украины — на базе ИМГ НАНУ г. Киева.

Выделение ДНК

Образцы ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови фенольным методом, как описано ранее (Мани-

атис и др., 1984), или в соответствии с методикой Миллер с соавт. (Miller et al., 1988) с некоторыми модификациями.

Анализ образцов ДНК

Для исследования полиморфизма генов *F5* (1691G>A), *F2* (20210G>A), *FGB* (-455G>A), *ITGB3* (1565T>C), *PAI1* (-675 5G>4G) и *MTHFR* (677C>T) образцы ДНК были проанализированы с помощью «Фибр-биочипа» (Вашукова и др., 2008). Анализ образцов ДНК включал в себя следующие этапы: проведение первого раунда мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР), проведение второго раунда мультиплексной ПЦР, гибридизацию меченого продукта на микрочипе и интерпретацию результатов гибридизации.

1. Проведение первого раунда мультиплексной ПЦР

На первом этапе реакционная смесь (25 мкл) содержала 67 мМ Трис-НСl (рН 8.6), 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01 % Тритон X-100, 1,5 мМ MgCl₂, 0,2 мМ каждого из dNTP, 2,5 ед. акт. Таq-полимеразы и смесь оригинальных праймеров (табл. 1). Реакцию проводили в следующем режиме: денатурация при 95°C (5 мин), далее 40 циклов амплификации по следующей схеме: 95°C, 30 с; 60°C, 30 с; 72°C, 1 мин; далее 72°C, 5 мин.

2. Проведение второго раунда мультиплексной ПЦР

Полученные на первой стадии продукты мультиплексной ПЦР (1 мкл) использовали в качестве матрицы на втором этапе ПЦР, который проводили в реакционной смеси общего объема 25 мкл следующего состава: 67 мМ Трис-НСl (рН 8,6), 16,6 мМ (NH₄)₂SO₄, 0,01 % Тритон X-100, 1,5 мМ MgCl₂, 0,2 мМ каждого из dNTP, 0,25 мМ меченых цианиновым красителем дезоксиуридинтрифосфатов (dUTP-Су*, (ИМБ, Москва)), 2,5 ед. акт. Таq-полимеразы и смесь оригинальных праймеров (табл. 2). Реакцию проводили в следующем режиме: денатурация при 95°C (5 мин), далее 40 циклов амплификации по следующей схеме: 95°C, 30 с; 62°C, 30 с; 72°C, 1 мин; далее 72°C, 5 мин.

3. Гибридизация меченого продукта на биочипе и регистрация изображения

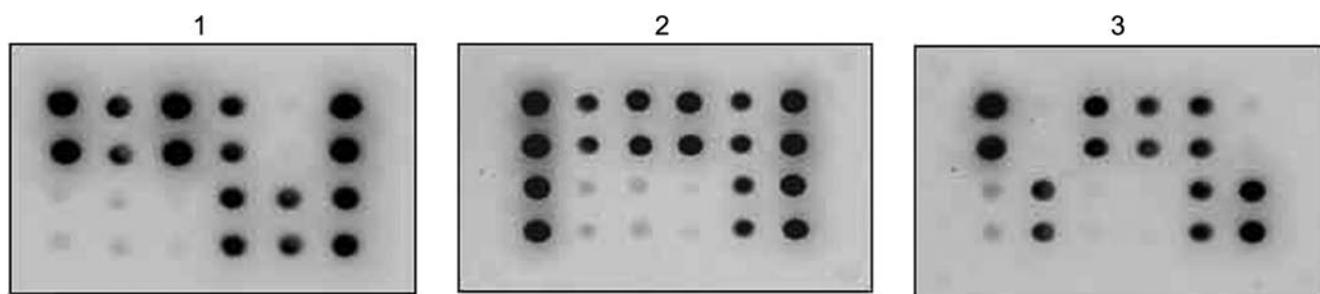
Для гибридизации на биочипе использовали флуоресцентно меченые образцы, полученные на второй стадии мультиплексной ПЦР. Гибридизацию проводили в 40 мкл смеси следующего состава: 25 % формамид ("Serva", США), 5х SSPE ("Promega", США), 20 мкл амплификата. Гибридизационную смесь денатурировали при 94°C (8 мин), охлаждали на льду (5 мин), наносили на биочип и оставляли на ночь при температуре 37°C. Далее чип отмывали в 1х SSPE в течение 5–10 мин при комнатной температуре и высушивали.

Флуоресцентный сигнал от ячеек микрочипа регистрировали с помощью широкопольного люминесцентного микроскопа, снабженного камерой ПЗС и программным

А

0							0
	<i>F5</i> 1691*G	<i>FGB</i> -455*G	<i>F2</i> 20210*G	<i>ITGβ3</i> 1565*T	<i>PAI1</i> -675- *5G	<i>MTHFR</i> 677*C	
	<i>F5</i> 1691*G	<i>FGB</i> -455*G	<i>F2</i> 20210*G	<i>ITGβ3</i> 1565*T	<i>PAI1</i> -675- *5G	<i>MTHFR</i> 677*C	
	<i>F5</i> 1691*A	<i>FGB</i> -455*A	<i>F2</i> 20210*A	<i>ITGβ3</i> 1565*C	<i>PAI1</i> -675- *4G	<i>MTHFR</i> 677*T	
	<i>F5</i> 1691*A	<i>FGB</i> -455*A	<i>F2</i> 20210*A	<i>ITGβ3</i> 1565*C	<i>PAI1</i> -675- *4G	<i>MTHFR</i> 677*T	
0							0

Б



1. Генотип
F5 (1691 G/G)
FGB (-455 G/G)
F2 (20210 G/G)
ITGβ3 (1565 T/C)
PAI1 (-675 4G/4G)
MTHFR (677 C/T)

2. Генотип
F5 (1691 G/A)
FGB (-455 G/G)
F2 (20210 G/G)
ITGβ3 (1565 T/T)
PAI1 (-675 5G/4G)
MTHFR (677 C/T)

3. Генотип
F5 (1691 G/A)
FGB (-455 A/A)
F2 (20210 G/G)
ITGβ3 (1565 T/T)
PAI1 (-675 5G/4G)
MTHFR (677 T/T)

Рис. 1. Анализ полиморфизма генов системы свертывания крови и фибринолиза с помощью «Фибр-биочипа» (из статьи Вашукова и др., 2008)

А — схема «Фибр-биочипа». В гелевых ячейках микрочипа находятся олигонуклеотидные зонды, комплементарные соответствующим участкам генов *F5*, *F2*, *FGB*, *ITGβ3*, *PAI1* и *MTHFR*. На рисунке указан только варибельный нуклеотид. С целью повышения надежности определения сигнала каждая олигонуклеотидная проба продублирована. 0 — обозначен гель без зондов.

Б — примеры гибридационных картин и их интерпретация. Выявление флюоресцентного сигнала только в ячейках двух верхних строк или только двух нижних строк биочипа означает гомозиготное носительство соответствующих аллелей для каждого из генов. Детекция сигнала в ячейках одного из столбцов означает гетерозиготное носительство аллелей для каждого из генов

обеспечением «Imageware» («Биочип-ИМБ», Россия) (рис. 1).

Статистическая обработка результатов

Для сравнения исследуемых групп по частотам генотипов и аллелей отдельных генов системы свертывания крови и фибринолиза был использован стандартный метод χ^2 («GraphPad InStat»).

Для сравнения исследуемых групп по полиморфизму более чем в одном гене был использован метод «суммы баллов генотипов» (Готов и др., 2007). Для этого гомозиготам «дикого типа» присваивали значение 0, гетерозиготам — 1, гомозиготам по «мутантной» аллели — 2.

После чего, баллы генотипов каждого индивидуума суммировали и определяли среднюю величину суммы баллов для всей группы. Далее сравнивали полученные результаты с помощью критерия Вилкоксона Манна-Уитни («STATISTICA v5.5a»). Подсчеты проводили как отдельно по генам каскада коагуляции (*F5*, *F2*, *FGB*), так и сразу по всем изучаемым генам.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты анализа частот генотипов и аллелей генов системы свертывания крови и фибринолиза у бе-

Таблица 1

Нуклеотидные последовательности праймеров для мультиплексной ПЦР первого раунда

Ген	Мутация/полиморфизм	Праймер	Нуклеотидная последовательность 5'→3'
F5	1691G>A (Arg506Gln), мутация Лейден, rs6025	F5_F	TCAGGCAGGAACAACACCATGATCA
		F5_R	CCTTCGGCAGTG ATGGTACTG
F2	20210G>A в 3'-концевой некодирующей части гена, rs1799963	F2_F	GATGTGACCTTGAACCTTACTCTATTGG
		F2_R	GAGTGCTCGGACTACCAGCGT
FGF	G>A в -455 положении промоторной области гена, rs1800790	FGF_F	CAGCACAAAAAAGGGTCTTTCTGATGTG
		FGF_R	CCTCAAAGAGAGATGTGTATCTTGTCTCTG
PAI1	5G>4G в -675 положении промоторной области гена, rs1799899	PAI1_F	TGGTCCCGTTCAGCCACC
		PAI1_R	TGTCTAGGTTTTGTCTGTCTAGG
ITGB3	1565T>C (Leu33Pro), PLA1/PLA2, rs5918	ITGB3_F	GGAGGTAGAGAGTCGCCATAG
		ITGB3_R	TGACTTGAGTGACCTGGG
MTHFR	677C>T, rs1801133	MTHFR_F	CCAGTCCCTGTGGTCTCTCAT
		MTHFR_R	GGAGCTTATGGGCTCTCCT

Таблица 2

Нуклеотидные последовательности праймеров для мультиплексной ПЦР второго раунда

Ген	Мутация/полиморфизм	Праймер	Нуклеотидная последовательность 5'→3'
F5	1691G>A (Arg506Gln), мутация Лейден, rs6025	F5_F	CCATACTACAGTGACGTGGACATCATG
		F5_R	CCCCATTATTTAGCCAGGAGACCTAAC
F2	20210G>A в 3'-концевой некодирующей части гена, rs1799963	F2_F	GAAGTGGATACAGAAGGTCATTGATCAGT
		F2_R	GCACCAGGTGGTGGATTCTTAAGTCTT
FGF	G>A в -455 положении промоторной области гена, rs1800790	FGF_F	TCTGATGTGTATTTTTCATAGAATAGGG
		FGF_R	GTGGAAACTACACAAGCTCCGAAAGAATA
PAI1	5G>4G в -675 положении промоторной области гена, rs1799899	PAI1_F	GTTGTTGACACAAGAGAGCCCTCAG
		PAI1_R	TGTCTAGGTTTTGTCTGTCTAGG
ITGB3	1565T>C (Leu33Pro), PLA1/PLA2, rs5918	ITGB3_F	GGAGGTAGAGAGTCGCCATAG
		ITGB3_R	TTATCCTCAGCAGA
MTHFR	677C>T, rs1801133	MTHFR_F	TACCCCAAAGGCCACCCCGAAGCA
		MTHFR_R	ATGTCGGTGCATGCCTTCACA

ременных женщин России и Украины представлены в таблице 5. Распределение соответствующих генотипов по всем генам в исследуемых группах соответствовало распределению Харди-Вайнберга ($p > 0,05$; $df = 2$).

Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей генов **F5**, **F2** и **ITGB3** не выявил статистически значимых различий между группами беременных женщин без патологий из России и Украины ($p > 0,05$; $df = 1$ и $p > 0,05$; $df = 2$, соответственно).

При анализе частот аллелей генов **PAI1** и **FGF** между исследуемыми группами также не было обнаружено статистически значимых отличий ($p > 0,05$; $df = 1$). Однако наблюдались заметные различия в частотах

генотипов. В частности, была выявлена тенденция к повышению частот гетерозигот -455G/A по гену **FGF** и -675 5G/4G по гену **PAI1** у женщин из Украины по сравнению с таковыми из России (44 % против 36 % и 51 % против 41 %, соответственно). Но эти отличия оказались статистически незначимыми ($\chi^2 = 2,012$, $p = 0,366$ — при сравнении частот генотипов по гену **FGF**, и $\chi^2 = 2,986$, $p = 0,225$ — при сравнении частот генотипов по гену **PAI1**; $df = 2$).

У беременных женщин Украины по сравнению с российской группой были отмечены различия в частотах аллелей гена **MTHFR**. Частоты аллелей 677C и 677T составляли -73,0 % и 27,0 % для жителей России и 64,0 %

и 36,0 % для жителей Украины. Однако эти различия оказались незначимыми ($\chi^2=3,754$, $p=0,053$; $df=2$). Статистически значимые отличия между изучаемыми группами были обнаружены при анализе частот генотипов С/С, С/Т и Т/Т гена *MTHFR* ($\chi^2=6,069$, $p=0,048$). Частота генотипа 677С/Т у женщин Украины оказалась в 1,4 раза (52,0 % против 36,0 %) по сравнению с женщинами России.

Полиморфизм более чем по одному гену системы свертывания крови и фибринолиза был выявлен в 71 % случаев в выборке беременных женщин России и в 79 % случаев в выборке беременных женщин Украины. Для сравнения исследуемых групп по полиморфизму всех изученных генов был использован метод «суммы баллов генотипов» (Глотов и др., 2007). Средние суммы баллов, полученные при оценке полиморфизма генов каскада коагуляции (*F5*, *F2*, *FGB*), оказались выше у женщин Украины, чем в русской выборке (0,67 против 0,55) (табл. 4). Но эти различия оказались незначимыми ($p=0,19$). Средняя сумма баллов по всем генам системы свертывания крови для украинской выборки составила 2,84 и была несколько выше, чем в группе беременных России, где она составила 2,48. Однако эти различия не достигали статистической значимости.

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день накоплено много данных подтверждающих, что благополучное течение беременности напрямую зависит от состояния системы свертывания крови. К настоящему времени выявлен целый ряд дефектов в генах системы свертывания крови, которые могут приводить к дисбалансу между коагуляционными и противосвертывающими процессами (Lane et al., 2000). Среди них особое значение в развитии патологий беременности придают дефектам, которые приводят к увеличению коагуляционных свойств крови. Предполагается, что наличие таких генетических дефектов может приводить к более выраженному состоянию гиперкоагуляции при беременности, и тем самым провоцировать развитие многих акушерских осложнений (Репина, 2005; Зайнулина и др., 2005; Макацария и др., 2006; Kupfermanc, 2005). В настоящей работе был изучен полиморфизм генов *F5* (1691G>A), *F2* (20210G>A), *FGB* (-455G>A), *ITGB3* (1565T>C), *PAI1* (-675 5G>4G) и *MTHFR* (677C>T) в группах беременных женщин без патологий Северо-Западного региона России и Центральной части Украины.

Мутация 1691G>A, Лейден в гене коагуляционного фактора 5 (*F5*) является важнейшей причиной повышенного свертывания крови и относится к наиболее значимым факторам риска развития акушерских осложнений (Kupfermanc, 2005). Замена 1691G>A в

гене *F5* приводит к аминокислотной замене аргинина на глутамин в положении 506 (Arg506Gln), в месте главного сайта расщепления *F5* активированным протеином С (АПС), вследствие чего может развиваться резистентность к АПС, увеличиваться скорость образования тромбина, что, в конечном счете, ведет к усилению прокоагуляционных свойств крови (Vertina et al., 1994). В нашем исследовании были установлены частоты генотипов и аллелей гена *F5* в группах беременных женщин без патологий, как из России, так и Украины (табл. 3). Полученные значения статистически значимо не отличались между собой и соответствовали данным мировых исследований (табл. 5). Вместе с тем, известно, что роль мутации Лейден в патогенезе осложненной беременности зависит от этнических факторов. В исследованиях Темпелхофа с соавт. (Tempelhoff et al., 2000) показана положительная ассоциация мутации *F5* 1691G>A Лейден с гестозом у женщин из Германии (OR=4,7; 95 % CI: 1,3–17,7), а в работе Шахнеси с соавт. (Shaughnessy et al., 1999) для женщин проживающих в Англии таких ассоциаций найдено не было (OR=0,96; 95 % CI: 0,43–2,14). Контрольные группы (беременные женщины без патологий) в этих двух исследованиях по частотам генотипов и аллелей гена *F5* не отличались друг от друга.

Согласно современным представлениям, удельный вклад одного и того же генетического полиморфизма в этиологию и патогенез какого-либо мультифакторного заболевания может значительно варьировать в разных популяциях вследствие не только особенностей генетической структуры, но и в связи с различиями условий внешней среды, образа и качества жизни, питания и др. (Глотов и др., 2004; Фаворова и др., 2007). Выявление и поиск факторов, оказывающих влияние на удельный вклад мутации *F5* 1691G>A в патогенез акушерских осложнений, может стать предметом будущих исследований. При этом нельзя исключать, что эти отличия могут быть обусловлены различным дизайном исследований, клинической гетерогенностью групп больных. Например, при изучении роли мутации Лейден в возникновении гестоза исследователи чаще находят положительные ассоциации мутации *F5* 1691G>A с чистыми и тяжелыми формами заболевания (Sibai, 2005).

К значительному смещению равновесия в системе свертывания крови в сторону гиперкоагуляции и, в конечном счете, к развитию акушерских осложнений может приводить также мутация 20210G>A в гене коагуляционного фактора 2 или протромбина *F2* (Kupfermanc, 2005). У носителей мутации отмечен повышенный уровень синтеза протромбина, что и обуславливает повышенную свертываемость крови (Poort et al., 1996; Gehring et al., 2001). Выявленные в нашем исследовании частоты генотипов и аллелей гена *F2* статистически значимо не отличались в группах жен-

Таблица 3

Частоты генотипов и аллелей генов *F5*, *F2*, *FGB*, *ITGβ3*, *PAI1* и *MTHFR* в группах беременных женщин России и Украины

Ген	Частоты аллелей, %		χ^2 ; df=1	Частоты генотипов, %			χ^2 ; df=2
	1691G	1691A		1691G/G	1691G/A	1691A/A	
F5	1691G	1691A	0,203 p=0,653	1691G/G	1691G/A	1691A/A	—
Россия (n=100)	99,0	1,0		98,0	2,0	0,0	
Украина (n=100)	98,5	1,5		97,0	3,0	0,0	
F2	20210G	20210A	2,041 p=0,153	20210G/G	20210G/A	20210A/A	—
Россия (n=100)	97,0	3,0		94,0	6,0	0,0	
Украина (n=100)	99,0	1,0		98,0	2,0	0,0	
FGB	-455G	-455A	1,785 p=0,181	-455G/G	-455G/A	-455A/A	2,012 p=0,366
Россия (n=100)	75,0	25,0		57,0	36,0	7,0	
Украина (n=100)	69,0	31,0		47,0	44,0	9,0	
ITGβ3	1565T	1565C	0,018 p=0,892	1565T/T	1565T/C	1565C/C	0,024 p=0,9877
Россия (n=100)	83,5	16,5		69,0	29,0	2,0	
Украина (n=100)	84,0	16,0		70,0	28,0	2,0	
PAI1	-675 5G	-675 4G	0,648 p=0,421	-675 5G/5G	-675 5G/4G	-675 4G/4G	2,986 p=0,225
Россия (n=100)	46,5	53,5		26,0	41,0	33,0	
Украина (n=100)	42,5	57,5		17,0	51,0	32,0	
MTHFR	677C	677T	3,754 p=0,053	677C/C	677C/T	677T/T	6,069 p=0,048*
Россия (n=100)	73,0	27,0		55,0	36,0	9,0	
Украина (n=100)	64,0	36,0		38,0	52,0	10,0	

Примечание: * — статистически значимые отличия

Таблица 4

«Суммы баллов генотипов» *F5*, *F2*, *FGB*, *ITGβ3*, *PAI1* и *MTHFR* генов в группах беременных женщин России и Украины

Гены	Средние значения «сумм баллов генотипов»		P
	Россия (n=100)	Украина (n=100)	
F5, F2, FGB	0,55	0,67	0,19
F5, F2, FGB, ITGβ3, PAI1, MTHFR	2,48	2,84	0,06

Примечание. При подсчетах гомозиготам «дикого типа» присваивали значение 0, гетерозиготам — 1, гомозиготам по «мутантной» аллели — 2.

щин из России и Украины и соответствовали мировым данным (табл. 3, 5). Согласно данным зарубежных авторов удельный вклад мутации **F2** 20210G>A в этиологию и патогенез осложнений беременности отличается в разных этнических группах и популяциях. Так, Мелло с соавт. (Mello et al., 1995) показали, что эта мутация является фактором риска развития тяжелого гестоза и гестоза средней тяжести для женщин из Италии (OR=6,0; 95 % CI: 2,7–14,1 и OR=3,3; 95 % CI: 1,1–10,3, соответственно), в то время как для жителей Англии, Германии и Турции положительной ассоциации между носительством мутации в гене протромбина

и риском развития гестоза обнаружено не было (Mello et al., 2005; O’Shaughnessy et al., 1999; Gerhardt et al., 2005; Yalinskaya et al., 2006).

В последние годы в качестве фактора риска осложнений беременности стали рассматривать полиморфизм -455G>A в гене β-субъединицы фибриногена (коагуляционный фактор 1) — **FGB** (Camilleri et al., 2004; Laasanen et al., 2002; Малышева и др., 2007). Результатом замены G на A в положении -455 в гене **FGB** может явиться усиление коагуляции в связи повышенным уровнем синтеза фибриногена у носителей аллели A (Tybjaerg-Hansen et al., 1997). Однако до сих

Таблица 5

Частоты генотипов по генам *F5*, *F2*, *FGB*, *ITGB3*, *PAI1* и *MTHFR* у беременных женщин разных популяций

Гены	Генотипы	Частоты генотипов, %							
		Италия	Турция	Англия	Шотландия	Германия	Финляндия	Россия, Сибирь	Япония
<i>F5</i>	1691G/G	96,3	96,0	94,0	95,1	92,1	97,4	97,1	100,0
	1691G/A	3,7	4,0	6,0	4,9	7,9	2,6	2,9	0,0
	1691A/A	0,0 (n=406)	0,0 (n=100)	0,0 (n=100)	0,0 (n=164)	0,0 (n=277)	0,0 (n=776)	0,0 (n=103)	0,0 (n=109)
<i>F2</i>	20210G/G	98,0	98,0	96,6	100,0	97,8	99,1	95,2	
	20210G/A	2,0	1,0	3,4	0,0	2,2	0,9	4,8	—
	20210A/A	0,0 (n=406)	1,0 (n=100)	0,0 (n=90)	0,0 (n=164)	0,0 (n=277)	0,0 (n=776)	0,0 (n=103)	
<i>FGB</i>	–455G/G			70,0			63,5		
	–455G/A	—	—	24,4	—	—	31,3	—	—
	–455A/A			5,6* (n=90)			5,2* (n=115)		
<i>ITGB3</i>	1565T/T			72,5					
	1565T/C	—	—	27,0	—	—	—	—	—
	1565C/C			0,5 (n=200)					
<i>PAI1</i>	–675 5G/5G	25,0			23,0	19,6	20,8		11,9
	–675 5G/4G	51,3	—	—	51,0	52,8	49,6	—	40,0
	–675 4G/4G	23,7 (n=80)			26,0 (n=164)	27,6 (n=275)	29,6 (n=115)		48,1** (n=210)
<i>MTHFR</i>	677C/C		51,1	51,0			56,0	67,0	
	677C/T	—	36,2	37,0	—	—	39,1	33,0	—
	677T/T		12,7 (n=47)	12,0 (n=100)			4,9* (n=772)	0,0* (n=43)	

Примечание. * — статистически значимые отличия в частотах генотипов с группой беременных женщин из Украины (** — с группой беременных женщин из России), $p < 0,05$. Частоты соответствующих генотипов были взяты из работ: Camilleri et al., 2004; Laasanen et al., 2002; O'Shaughnessy et al., 1999; O'Shaughnessy et al., 2001; Fabbro et al., 2003; Gerhardt et al., 2005; Hakli et al., 2003; Wiwanitkit, 2006; Yamada et al., 2000; Hiltunen et al., 2009; Lin et al 2005; Tempelhoff et al., 2004; Спиридонова и др., 2007.

пор не было выявлено ассоциаций полиморфизма *FGB* –455G>A с акушерскими осложнениями (Camilleri et al., 2004; Laasanen et al., 2002; Малышева и др., 2007). Установленные в нашем исследовании частоты генотипов и аллелей *FGB* у женщин России не отличались от таковых для женщин Украины, Англии и Финляндии (табл. 3, 5). Однако статистически значимые отличия в частотах аллелей и генотипов были выявлены для беременных женщин Украины при их сравнении с аналогичными выборками женщин Англии и Финляндии ($\chi^2=8,896$, $p=0,002$ и $\chi^2=5,767$, $p=0,016$, соответственно, $df=1$; $\chi^2=10,306$, $p=0,006$ и $\chi^2=6,016$, $p=0,049$ соответственно, $df=2$). Обращает на себя внимание наличие определенной тенденции к повышению частот аллели –455A с запада на восток (18,0 % в Англии, 21,0 % у жителей Финляндии, 25,0 % и 30,0 % у жителей России и Украины), и с севера на юг (18,0 % в Англии, 30,0 % у жителей Украины). Выявленные закономерности указывают на необходимость

дальнейших исследований популяционных особенностей распределения частот аллелей гена *FGB*. Наличие западно-восточного и северо-южного градиентов в распределении частот аллелей ранее было отмечено для многих других генов, в том числе для гена рецептора устойчивости к вирусу ВИЧ (*CCR5*), гена муковисцидоза (*CFTR*), гена коллагена (*COLLA1*) и др. (Libert et al., 1998; Limborska et al., 2002; Баранов и др., 2000; Москаленко и др., 2004).

Среди дефектов в генах гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов важную роль в усилении свертывающих свойств крови и развитии акушерских осложнений вследствие повышенной агрегации тромбоцитов играет замена 1565 T>C в гене гликопротеина *ITGB3* (Honda et al., 1995; Ridker et al., 1997). К настоящему времени проведены только единичные исследования по изучению полиморфизма 1565T>C этого гена у беременных женщин, и объективно судить о его популяционных или этнических особенностях распределения не представля-

ется возможным. В нашем исследовании не было обнаружено статистически значимых отличий между группами беременных женщин без патологий из России и Украины (табл. 3). Достоверные отличия отсутствовали и при сравнении с аналогичной выборкой женщин Англии (табл. 5).

Повышение свертывания крови может быть также обусловлено снижением активности фибринолитической системы. Важная роль в этом отводится полиморфизму 5G>4G гена ингибитора активатора плазминогена 1 (**PAI1**), расположенного в -675 положении от стартовой точки транскрипции. Известно, что у носителей генотипа 4G/4G уровень **PAI1** на 25–30 % выше, чем в норме (Капустин, 2007). Согласно нашим данным, частоты генотипов и аллелей гена **PAI1** у беременных женщин Северо-Западного региона России и центральной части Украины не отличались между собой и были близки у таковых женщин большинства европейских стран (табл. 3, 5). Статистически значимые отличия этих показателей были отмечены только для беременных женщин Японии ($p < 0,05$; $df = 1$ и $p < 0,05$; $df = 2$ соответственно) (табл. 5). В странах Европы частота аллели 4G варьирует от 49,0 % до 50,0 %, а частота гомозигот по аллели 4G от 24,0 % до 30,0 %. Для беременных женщин без патологий из Японии частота аллели 4G составила 68,0 %, а частота гомозигот 48,1 % (табл. 5). Эти данные свидетельствуют о наличии популяционных и этнических различий в частотах аллелей гена **PAI1**. Можно предполагать, что удельный вклад данного полиморфизма в возникновении осложнений беременности в разных популяциях может значительно варьировать. Действительно, для большинства европейских стран, как и для Японии, были выявлены положительные ассоциации между полиморфизмом в гене **PAI1** и риском возникновения акушерских осложнений (Fabbro et al., 2003; Nakli et al., 2003; Wiwanitkit, 2006; Yamada et al., 2000). По всей вероятности данный полиморфизм можно отнести к самостоятельным факторам риска осложнений беременности.

Замена 677C>T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы **MTHFR** рассматривается как «вторичная поломка» системы свертывания крови (Зайнулина и др., 2005; Капустин, 2007). Она связана с образованием термолabileй формы фермента, энзиматическая активность которой снижена на 50 %. В результате нарушается реметилирование гомоцистеина в метионин, может развиваться гипергомоцистеинемия, которая в свою очередь усиливает прокоагуляционные свойства крови (Капустин, 2007). В нашем исследовании отмечено повышение частоты аллели 677T у беременных женщин Украины по сравнению с русской группой (36 % против 27 %) (табл. 3). Однако эти различия статистически не значимы ($\chi^2 = 3,754$, $p = 0,053$; $df = 2$). Вместе с тем, при сравнении частот генотипов C/C, C/T и T/T гена **MTHFR** между этими группами выявляются статисти-

чески значимые отличия ($\chi^2 = 6,069$, $p = 0,048$). Последние могут быть обусловлены популяционными особенностями распределения генотипов по гену **MTHFR**. Анализ данных литературы свидетельствует о наличии тенденции к снижению частоты аллели 677T с запада на восток (табл. 3, 5). Для большинства европейских стран частота аллели 677T в выборках беременных женщин без патологий составляет более 30,0 %, в Финляндии и европейской части России она находится в пределах 24,0–27,0 %, а у жителей Сибири составляет только 16,5 % (Camilleri et al., 2004; O'Shaughnessy et al., 2001; Lin et al., 2005; Спиридонова и др., 2007). Можно полагать, что удельный вес полиморфизма 677C>T в развитии осложнений беременности варьирует в разных популяциях. Действительно, для жителей Сибири была показана ассоциация аллели 677T с невынашиванием беременности и гестозом ($p < 0,05$, $df = 1$) (Спиридонова и др., 2007). В то время для Северо-Западного региона России достоверных различий частоты аллели 677T между пациентками с невынашиванием беременности и контролем найдено не было (Малышева и др., 2007). Для европейских стран данные о роли полиморфизма 677C>T в развитии акушерской патологии противоречивы (Lin et al., 2005).

Повышение свертывания крови может носить более выраженный характер при сочетании в геноме сразу нескольких неблагоприятных аллелей. В этом случае риск развития акушерских осложнений должен оказаться значительно выше (Зайнулина и др., 2005; Kupferminc et al., 1999; Preston et al., 1996; Dekker et al., 1995). Однако до настоящего времени такие исследования ограничивались изучением полиморфизма не более чем 3–4 генов. В нашем исследовании впервые было проанализировано распределение частот генотипов и аллелей сразу шести генов системы свертывания. Для объективизации оценки коагуляционного потенциала системы свертывания крови в настоящей работе был применен метод «суммы баллов генотипов» (Глотов и др., 2007). Средние суммы баллов, полученные как при оценке полиморфизма генов каскада коагуляции, так и всей системы свертывания крови оказались выше в группе беременных Украины (табл. 4). Исходя из функциональной значимости полиморфизма изученных генов, можно предполагать, что коагуляционный потенциал у женщин Украины в среднем несколько выше по сравнению с таковыми у жителей России. Такое предположение вполне согласуется с данными мировых исследований, в которых отмечаются определенные этнические различия в биохимических показателях системы свертывания крови и фибринолиза. Так, Кук с соавт. (Cook et al., 2001) показали, что уровень фибриногена может зависеть от этнической принадлежности человека. Капуччио с соавт. (Carruccio et al., 2002) сообщили об этнических различиях в уровне гомоцистеина в крови.

Таким образом, полученные результаты и анализ литературы свидетельствуют о существовании определенных межэтнических и популяционных различий в распределении частот генотипов и аллелей генов системы свертывания крови, которые необходимо учитывать в дальнейших исследованиях по изучению вклада полиморфизма генов системы свертывания крови в патогенез осложнений беременности у женщин России и Украины.

Работа выполнена при поддержке ГК № 02.512.11.2275.

Литература

1. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э. и др., 2000. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика. 272 с.
2. Вашукова Е. С., Готов А. С., Иващенко Т. Э. и др., 2008. Современные подходы к диагностике наследственных форм тромбофилии // Российский педиатрический журнал. № 5. С. 48–53.
3. Готов А. С., Иващенко Т. Э., Образцова Г. И. и др., 2007. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем на формирование // Молекулярная биология. Т. 41. № 1. С. 18–25.
4. Готов О. С., Готов А. С., Тарасенко О. А. и др., 2004. Исследование функционально-значимого полиморфизма ACE, AGTR1, eNOS, MTHFR, MTRR и APOE генов в популяции Северо-Западного региона России // Экологическая генетика. Т. 2. № 3. С. 32–35.
5. Долгушина Н. В., 2009. Патогенез и профилактика плацентарной недостаточности и синдрома потери плода у беременных с вирусными инфекциями: Автореф. дис. докт. мед. наук. Москва. 48 с.
6. Зайнулина М. С., Корнюшина Е. А., Мозговая М. Л. и др., 2005. Тромбофилия в акушерской практике: учебно-методическое пособие / под ред. Э. К. Айламазяна, Н. Н. Петрищева. СПб.: Издательство Н-Л. 46 с.
7. Капустин С. И., 2007. Молекулярно-генетические аспекты патогенеза венозного тромбоемболизма: Автореф. дис. докт. мед. наук. СПб, 294 с.
8. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., 2006. Антифосфолипидный синдром, генетические тромбофилии в патогенезе основных форм акушерской патологии // РМЖ. Специальный выпуск. С. 2–11.
9. Малышева О. В., Беспалова О. Н., Иващенко Т. Э. и др., 2007. Невынашивание беременности и полиморфизм генов системы свертывания крови // Журнал акушерства и женских болезней. Т. LVI. № 1. С. 21–27.
10. Маниатис Т., Фрич Э., Сэмбрук Д., 1984. Молекулярное клонирование. — М.: Мир, 480 с.
11. Москаленко М. В., Асеев М. В., Котова С. М. и др., 2004. Анализ ассоциации аллелей генов Col1A1, VDR и CALRC с развитием остеопороза // Экологическая генетика. Т. 2. № 1. С. 38–43.
12. Спиридонова М. Г., Трифонова Е. А., Фадюшина С. В. и др., 2007. Молекулярно-генетический анализ полиморфных маркеров генов, ответственных за функционирование факторов эндотелиальной системы в связи с осложненным течением беременности // Медицинская генетика. Т. 6. № 7. Вып. 61. С. 38–42.
13. Фаворова О. О., Николаева Т. Я., Чугунова С. А. и др., 2007. Вклад генетических факторов в развитие артериальной гипертензии при разных типах инсульта у якутов // Кардиологический вестник. Т. 02. № 1. URL: <http://www.consiliummedicum.com/magazines/magazines/cardio/cardiology/article/7238>.
14. Bertina R. M., Koeleman B. P., Koster T. et al., 1994. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // Nature. Vol. 369. N 6475. P. 64–67.
15. Camilleri R. S., Peebles D., Portmann C. et al., 2004. —455G/A b-fibrinogen gene polymorphism, factor V Leiden, prothrombin G20210A mutation and MTHFR C677T, and placental vascular complications // Blood Coagulation and Fibrinolysis. Vol. 15 N 2. P. 139–147.
16. Cappuccio F., Bell R., Perry I. et al., 2002. Homocysteine levels in men and women of different ethnic and cultural background living in England. // Atherosclerosis. V. 164. N. 1. P. 95–102.
17. Cook D. G., Cappuccio F. P., Atkinson R. W. et al., 2001. Ethnic differences in fibrinogen levels: the role of environmental factors and the β -fibrinogen gene // American Journal of Epidemiology. V. 153. N. 8. P. 799–806.
18. Dekker G. A., de Vries JI. P., Doelitzsch P. M. et al., 1995. Underlying disorders associated with severe early-onset preeclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. Vol. 173. P. 1042–1048.
19. Fabbro D., D'Elia A. V., Spizzo R. et al., 2003. Association between plasminogen activator inhibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia // Gynecol Obstet Invest. Vol. 56. P. 17–22.
20. Gehring N. H., Frede U., Neu-Yilik G., 2001. Increased efficiency of mRNA 3' end formation: a new genetic mechanism contributing to hereditary thrombophilia // Nature Genet. V. 28. P. 389–392.
21. Gerhardt A., Goecke T. W., Beckmann M. W. et al., 2005. The G20210A prothrombin-gene mutation and the plasminogen activator inhibitor (PAI-1) 5G/5G genotype are associated with early onset of severe preeclampsia // J Thrombosis and Haemostasis. Vol. 3. P. 686–691.

22. Hakli T., Romppanen E. -L., Hiltunen M. et al., 2003. Plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism in women with pre-eclampsia // Genetic testing. Vol. 7. N. 3. P. 265–268.
23. Hiltunen L. M., Laivuori H., Rautanen A. et al., 2009. Factor V Leiden as risk factor for unexplained stillbirth — a population-based nested case-control study // Thrombosis Research (in press).
24. Honda S., Honda Y., Bauer B. et al., 1995. The impact of three-dimensional structure on the expression of P1A alloantigens on human integrin beta 3 // Blood. Vol. 86. P. 234–242.
25. Kupferminc M. J., Eldor A., Steinman N. et al., 1999. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy // N. Engl. J. Med. Vol. 340. N. 1. P. 9–13.
26. Kupferminc M. J., 2005. Thrombophilia and pregnancy // Curr Pharm Des. Vol. 11. N 6. P. 735–748.
27. Laasanen J., Hiltunen M., Punnonen K. et al., 2002. Fibrinogen and factor VII promoter polymorphisms in women with preeclampsia // Obstetrics & Gynecology. Vol. 100, N. 2. P. 317–320.
28. Lane D. A., Grant P. J., 2000. Role of hemostatic gene polymorphisms in venous and arterial thrombotic disease // Blood. Vol. 95. N 5. P. 1517–1532.
29. Libert F., Cochaux P., Beckman G. et al., 1998. The Accr5 mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populations has a single and recent origin in Northeastern Europe // Human Molecular Genetics. V. 7. N 3. P. 399–406.
30. Lin J., August P., 2005. Genetic Thrombophilias and Preeclampsia: a meta-analysis // Obstetrics & Gynecology. Vol. 105. P. 182–192.
31. Limborska S. A., Balanovsky O. P., Balanovskaya E. V. et al., 2002. Analysis of CCR5Δ32 geographic distribution and its correlation with some climatic and geographic factors // Hum Hered. Vol. 53. P. 49–54.
32. Mello G., Parretti E., Marozio L. et al., 2005. Thrombophilia is significantly associated with severe preeclampsia Results of a large-scale, case-controlled study // Hypertension. Vol. 46. P. 1270–1274.
33. Miller S. A., Dykes D. D., Polesky H. F., 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells // Nucleic Acids Research. Vol. 16. N 3. P. 1215.
34. O'Shaughnessy K. M., Fu B., Ferraro F. et al., 1999. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort // Hypertension. Vol. 33. P. 1338–1341.
35. O'Shaughnessy K. M., Fu B., Downing S. et al., 2001. Thrombophilic polymorphisms in pre-eclampsia: altered frequency of the functional 98C>T polymorphism of glycoprotein IIIa. // J. Med. Genet. Vol. 38. P. 775–777.
36. Poort S. R., Rosendaal F. R., Reitsma P. H. et al., 1996. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis // Blood. V. 88. N 10. P. 3698–3703.
37. Preston F. E., Rosendaal F. R., Walker I. D. et al., 1996. Increased fetal loss in women with heritable thrombophilia // Lancet. Vol. 348. N 9032. P. 913–916.
38. Ridker P. M., Hennekens C. H., Schmitz C. et al., 1997. PIA1/A2 polymorphism of platelet glycoprotein IIIa and risks of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis // Lancet. N. 349. P. 385–388.
39. Sibai B. M., 2005. Thrombophilia and severe preeclampsia: time to screen and treat in future pregnancies? // Hypertension. Vol. 46. P. 1252–1253.
40. Tempelhoff von G.-F., Heilmann L., Spanuth E. et al., 2000. Incidence of the factor V leiden-mutation, coagulation inhibitor deficiency, and elevated antiphospholipid-antibodies in patients with preeclampsia or HELLP-syndrome // Thrombosis Research. Vol. 100. P. 363–365.
41. Tybjaerg-Hansen A., Agerholm-Larsen B., Humphries S. E. et al., 1997. A common mutation (G-455>A) in the β-Fibrinogen promoter is an independent predictor of plasma fibrinogen, but not of ischemic heart disease // J. Clin. Invest. Vol. 99. N 12. P. 3034–3039.
42. Wiwanitkit V., 2006. Correlation between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and pre-eclampsia: an appraisal // Arch Gynecol Obstet. Vol. 273. P. 322–324.
43. Yalinskaya A., Erdemoglu M., Akdeniz N. et al., 2006. The relationship between thrombophilic mutations and preeclampsia: a prospective case-control study // Ann Saudi Me. Vol. 26. N 2. P. 105–109.
44. Yamada N., Arinami T., Yamakawa-Kobayashi K. et al., 2000. The 4G/5G polymorphism of the plasminogen activator inhibitor-1 gene is associated with severe preeclampsia // J. Hum. Genet. Vol. 45. P. 138–141.

ANALYSIS HAEMOSTATIC SYSTEM GENE POLYMORPHISM IN PREGNANT WOMEN WITHOUT COMPLICATIONS FROM RUSSIA AND UKRAINE

E. S. Vashukova, A. S. Glotov, M. D. Kanaeva, L. B. Polushkina, N. A. Shabanova, P. F. Tatarsky, E. N. Nosenko, B. Mertil, I. A. Zhabchenko, M. V. Pohitun, L. A. Livshitsc, M. S. Zainulina, V. S. Baranov

✪ **SUMMARY:** Polymorphism of *F5* 1691G>A, *F2* 20210G>A, *FGB* –455G>A, *ITGB3* 1565T>C, *PAI1* –675 5G>4G, *MTHFR* 677C>T genes in pregnant women from Russia and Ukraine was studied by biochip methods. No differences in distribution of *F5*, *F2* and *ITGB3* gene polymorphism

were detected. Higher rates of $-455G/A$ *FGB* and -675 *5G/4G* *PAII* genotypes in ukrainians compared to pregnant women from Russia were found. Also variable distribution of *MTHFR* gene polymorphism in women from different countries was registered. The complex approach based on the calculation of relative "score" as a sum of relevant genetic polymor-

phisms has detected somewhat elevated risk of trombophilia for pregnant women from Ukraine compared to this one from Russia.

✿ **KEY WORDS:** pregnancy; haemostatic system; association; polymorphism; gene *F5*; gene *F2*; gene *FGB*; gene *ITGB3*; gene *PAII*; gene *MTHFR*.

✿ Информация об авторах

Вашукова Елена Сергеевна — аспирант, лаборант-исследователь. Лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний человека. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: Vi_lena@list.ru.

Vashukova Elena Sergeevna — Ph.D. student, scientist. Lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. E-mail: Vi_lena@list.ru.

Глотов Андрей Сергеевич — к. б. н., старший научный сотрудник. Лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний человека. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru.

Glotov Andrey Sergeevich — candidate of biological sciences, senior scientist. Lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. E-mail: iagmail@ott.ru.

Канаева Мария Дмитриевна — студент. Биолого-почвенный факультет. Санкт-Петербургский Государственный Университет. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7—9. E-mail: iagmail@ott.ru.

Kanaeva Maria Dmitrievna — student. Faculty of Biology and Soil Sciences, Saint-Petersburg State University. 199034, Russia, Saint-Petersburg, 7-9 Universitetskaya nab. E-mail: iagmail@ott.ru.

Полушкина Любовь Борисовна — аспирант, лаборант-исследователь. Лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний человека. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru.

Polushkina Lubov' Borisovna — Ph.D. student, scientist. Lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. E-mail: iagmail@ott.ru.

Шабанова Надежда Александровна — аспирант, врач акушер-гинеколог. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru.

Shabanova Nadezhda Aleksandrovna — Ph.D. student, obstetrician-gynecologist. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. E-mail: iagmail@ott.ru.

Татарский Павел Феликсович — аспирант. Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины. 03680, Украина, Киев, Ул. Академика Заболотного, 150. E-mail: livshits@imbg.org.ua.

Tatarsky Pavel Feliksovich — Ph.D. student. Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine. 03143, Ukraine, Kiev-143, 150 Zabolotny Str. E-mail: livshits@imbg.org.ua.

Носенко Елена Николаевна — д. м. н., доцент, заместитель директора по научной работе. НИИ медицинских проблем семьи Донецкого НМУ им. М. Горького. 83114, Украина, Донецк-114, пр. Панфилова, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru.

Nosenko Elena Nikolaevna — doctor of medical sciences, docent, deputy director for science. Maxim Gorky Research Institute of Medical Problems of Family, Donetsk National Medical University. 83114, Ukraine, Donetsk -114, 3 Panfilova pr. E-mail: iagmail@ott.ru.

Бешир Мертил — аспирант. Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии, факультет интернатуры и последипломного образования Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького. 83114, Украина, Донецк-114, пр. Панфилова, д. 3. E-mail: babich@mama.dn.ua.

Beshir Mertil — Ph.D. student. Department of obstetrics and gynecology, faculty of internships and postgraduate education, Maxim Gorky Research Institute of Medical Problems of Family, Donetsk National Medical University. 83114, Ukraine, Donetsk-114, 3 Panfilova pr. E-mail: babich@mama.dn.ua.

Жабченко Ирина Анатольевна — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины». 04050, Украина, Киев, ул. Мануильского, 8. E-mail:

Zhabchenko Irina Anatol'evna — Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Medical Sciences of Ukraine. 83114, Ukraine, Donetsk-114, 3 Panfilova pr. E-mail:

Похитун Марина Васильевна — ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины». 04050, Украина, Киев, ул. Мануильского, 8. E-mail:

Pohitun Marina Vasil'evna — Ph.D. student. Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology, Medical Sciences of Ukraine. 04050, Ukraine, Kiev, 8, Manuil'skogo str. E-mail:

Лившиц Людмила Аврамовна — проф., д. б. н., заведующая лабораторией. Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины. 03680, Украина, Киев, Ул. Академика Заболотного, 150. E-mail: livshits@imbg.org.ua.

Livshits Ludmila Avramovna — professor, doctor of biological sciences, head of the laboratory. Institute of Molecular Biology and Genetics, National Academy of Sciences of Ukraine. 03143, Ukraine, Kiev-143, 150 Zabolotny str. E-mail: livshits@imbg.org.ua.

Зайнулина Марина Сабировна — д. м. н., главный врач, заместитель директора по лечебной и научной работе. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru.

Zainulina Marina Sabirovna — doctor of medical sciences, head doctor, deputy director of medical and scientific work. D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. E-mail: iagmail@ott.ru.

Баранов Владислав Сергеевич — проф., чл.-корр. РАМН, заведующий лабораторией. Лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний человека. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru.

Baranov Vladislav Sergeevich — professor, chl.-corr. Russian Academy of Medical Sciences, head of the laboratory, lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleyevskaya line. E-mail: iagmail@ott.ru.