

УДК 618.39-021.3-039.41]-07

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD112514>

Роль полиморфизмов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла в развитии привычного невынашивания беременности

Л.Д. Белоцерковцева^{1,2}, Л.В. Коваленко¹, И.И. Мордовина¹, М.Ю. Донников¹, А.Э. Бабаева¹¹ Сургутский государственный университет, Сургут, Россия;² Сургутский окружной клинический центр охраны материнства и детства, Сургут, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Привычное невынашивание беременности представляет собой серьезную клиническую проблему, осложняющую течение около 2 % беременностей. Существуют данные, что причинами привычного невынашивания беременности могут быть тромбофилии и нарушения фолат-метионинового обмена.

Цель исследования — оценить вклад полиморфных вариантов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы. Проведено клиническое обследование 406 беременных женщин, разделенных на две группы: основную группу составили 206 женщин с двумя потерями беременности и более в сроке до 12 нед. в анамнезе, в контрольную группу включены 200 условно здоровых пациенток с двумя живорождениями и более в анамнезе, отсутствием самопроизвольных и искусственных прерываний беременности, бесплодия, эндометриоза. Всем пациенткам однократно проведено молекулярно-генетическое исследование статуса 12 однонуклеотидных полиморфизмов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Результаты. Изучены однонуклеотидные полиморфизмы в 8 генах, отвечающих за систему гемостаза, и 4 генах фолат-метионинового цикла. Выявлена ассоциация альтернативных вариантов 1565С (rs5918) гена интегрин бета-3 *ITGB3* и А66G (rs1801394) гена метионин-синтаза-редуктазы *MTRR* с развитием привычного невынашивания беременности. Частота их встречаемости составила 29,1 и 77,7 % в группе с привычным невынашиванием беременности против 12,0 и 49,0 % в контрольной группе соответственно ($p < 0,01$). Сочетанное носительство альтернативных вариантов 1565С (rs5918) гена *ITGB3* и А66G (rs1801394) гена *MTRR* в группе с привычным невынашиванием беременности диагностировали статистически значимо чаще, чем в контрольной группе — в 47 (22,8 %) против 12 (6,0 %) случаев ($\phi = 5,047$; $p < 0,01$; отношение шансов 3,631; 95 % доверительный интервал 2,374–9,034). Создана трехлокусная модель синергизма действия аллельных вариантов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла в развитии привычного невынашивания беременности на ранних сроках, включающая 10976 G>A (rs6046) гена *F7*, –455 G>A (rs1800790) гена *FGB* и 1565 T>C (rs5918) гена *ITGB3*. Воспроизводимость модели составила 8/10, чувствительность — 65,6 %, специфичность — 68,8 % ($\chi^2 = 15,7415$; $p < 0,0001$; отношение шансов 3,341; 95 % доверительный интервал 1,824–6,118).

Заключение. Исследование позволяет подтвердить предположение об эффективном использовании в качестве предикторов развития привычного невынашивания беременности статусов генетических вариантов генов *ITGB3* и *MTRR*, а также ассоциации трех однонуклеотидных полиморфизмов: rs6046 гена *F7*, rs1800790 гена *FGB* и rs5918 гена *ITGB3*.

Ключевые слова: привычное невынашивание беременности; однонуклеотидные полиморфизмы; ген интегрин бета-3; ген метионин-синтаза-редуктазы.

Как цитировать

Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Мордовина И.И., Донников М.Ю., Бабаева А.Э. Роль полиморфизмов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла в развитии привычного невынашивания беременности // Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72. № 4. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD112514>

DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD112514>

The role of polymorphisms in the genes of the hemostasis system and the folate-methionine cycle in the development of recurrent pregnancy loss

Larisa D. Belotserkovtseva^{1,2}, Lyudmila V. Kovalenko¹, Inna I. Mordovina¹, Maksim Yu. Donnikov¹, Aisel E. Babayeva¹

¹ Surgut State University, Surgut, Russia;

² Surgut District Clinical Center for Maternal and Child Health, Surgut, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: Recurrent pregnancy loss is a serious clinical problem that complicates about 2% of pregnancies. There is evidence that thrombophilia and disorders of folate-methionine metabolism may cause recurrent pregnancy loss.

AIM: The aim of this study was to evaluate the contribution of polymorphic variants of the genes of the hemostasis system and the folate-methionine cycle in women with recurrent pregnancy loss.

MATERIALS AND METHODS: Clinical examination of 406 pregnant women divided into two study groups was carried out. The main study group consisted of 206 women with two or more pregnancy losses known up to 12 weeks of pregnancy; the control group included 200 apparently healthy women with a known history of two or more live births, no spontaneous or induced abortions, infertility, or endometriosis. All patients underwent a molecular genetic study of 12 single nucleotide polymorphisms in the genes of the hemostasis system and the folate-methionine cycle performed by real-time polymerase chain reaction.

RESULTS: We studied single nucleotide polymorphisms in eight genes involved in the hemostasis system and in four genes of the folate-methionine cycle. An association of presence of alternative variants such as 1565C (rs5918) of the *ITGB3* integrin beta-3 gene and A66G (rs1801394) of the *MTRR* methionine synthase reductase gene with the development of recurrent pregnancy loss was found. The frequency of their occurrence was 29.1 and 77.7% in the recurrent pregnancy loss group vs. 12.0 and 49.0% in the control group, respectively ($p < 0.01$). The combined carriage of the alternative variants 1565C (rs5918) of the *ITGB3* gene and A66G (rs1801394) of the *MTRR* gene in the recurrent pregnancy loss group was diagnosed more often than in the control group and amounted to 47 (22.8%) vs. 12 (6.0%) cases ($\varphi = 5.047$; $p < 0.01$; odds ratio 3.631; 95% confidence interval 2.374–9.034). We have thus developed a three-locus model of the synergetic action of allelic variants of the above genes in the development of recurrent pregnancy loss in early pregnancy [10976 G>A (rs6046) of the *F7*, –455 G>A (rs1800790) of the *FGB*, 1565 T>C (rs5918) of the *ITGB3*] with reproducibility of 8/10, sensitivity of 65.6%, and specificity of 68.8% ($\chi^2 = 15.7415$, $p < 0.0001$; odds ratio 3.341, 95% confidence interval 1.824–6.118).

CONCLUSIONS: This study allows for confirming the hypothesis that the status of genetic variants of the *ITGB3* and *MTRR* genes and the association of three single nucleotide polymorphisms: rs6046 of the *F7*, rs1800790 of the *FGB*, and rs5918 of the *ITGB3* may be used as predictors of recurrent pregnancy loss development.

Keywords: recurrent pregnancy loss; single nucleotide polymorphism; integrin beta-3 gene; methionine synthase reductase gene.

To cite this article

Belotserkovtseva LD, Kovalenko LV, Mordovina II, Donnikov MYu, Babayeva AE. The role of polymorphisms in the genes of the hemostasis system and the folate-methionine cycle in the development of recurrent pregnancy loss. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023;72(4):5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD112514>

Received: 11.11.2022

Accepted: 14.07.2023

Published: 31.08.2023

ОБОСНОВАНИЕ

Привычное невынашивание беременности (ПНБ) представляет собой серьезную клиническую проблему, осложняющую течение около 2 % беременностей [1]. Патофизиологию ПНБ активно изучают в последние десятилетия, в том числе, с использованием новых молекулярно-генетических технологий [2].

Потеря беременности может быть вызвана различными причинами, такими как генетические факторы, дефекты иммунной системы, инфекция и анатомические аномалии [3, 4]. Однако даже после тщательного изучения этиология невынашивания в 50 % случаев остается неясной, что представляет огромную проблему для современного акушерства [5]. Есть данные, что причинами ПНБ могут быть тромбофилии и нарушения фолат-метионинового обмена [6, 7]. В ряде недавних исследований изучена частота мутаций и варианты в специфических генах гемостаза и фолатного цикла у женщин с идиопатической потерей беременности [8–12]. Прошлые работы показали, что альтернативные варианты однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов гемостаза и фолат-метионинового цикла влияют на связанные с беременностью патологии, такие как преэклампсия и самопроизвольные выкидыши [13, 14]. Несмотря на это, доказательства связи между полиморфными вариантами этих генов и ПНБ остаются противоречивыми [15] при сравнении исследований, проведенных на разных этнических группах [16–18]. Для гетерогенной женской популяции Ханты-Мансийского автономного округа (ХМАО) – Югры подобное исследование проведено впервые.

Цель исследования — оценить связь ряда SNP генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла с развитием ПНБ в выборке популяции женщин с ПНБ, постоянно проживающих на территории ХМАО – Югры.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 406 беременных женщин, проживающих на территории ХМАО – Югры и наблюдавшихся во время беременности в 2018–2019 гг. в Сургутском окружном клиническом центре охраны материнства и детства (медицинской организации III уровня). По результатам анализа исходов беременности, родов и послеродового периода все обследованные пациентки разделены на две группы: основную группу составили 206 женщин с двумя потерями беременности и более в сроке до 12 нед. в анамнезе, в контрольную группу включены 200 условно здоровых пациенток с двумя живорождениями и более в анамнезе, отсутствием самопроизвольных и искусственных прерываний беременности, бесплодия, эндометриоза.

К критериям невключения в исследование относились наличие ВИЧ-инфекции, хромосомные аномалии у плода, а также анатомические, гормональные, аутоиммунные или инфекционные причины невынашивания.

Всем пациенткам однократно проведено молекулярно-генетическое исследование SNP генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием детектирующего амплификатора ДТ-96 и коммерческих наборов «КардиоГенетика тромбофилия» и «Генетика метаболизма фолатов» (ООО «ДНК-Технология», Россия). У обследованных женщин определяли следующие SNP генов, ассоциированных с системой гемостаза и фолатного цикла:

- 20210 G>A (rs1799963) гена *F2*;
- 1691 G>A (мутация Leiden, rs6025) гена *F5*;
- 10976 G>A (rs6046) гена *F7*;
- 103 G>T (rs5985) гена *F13A1*;
- –455 G>A (rs1800790) гена *FGB*;
- 807 C>T (rs1126643) гена *ITGA2*;
- 1565 T>C (rs5918) гена *ITGB3*;
- –675 5G>4G (rs1799768) гена *SERPINE1 (PAI1)*;
- 677 C>T (rs1801133) и 1298A>C (rs1801131) гена *MTHFR*;
- 2756 A>G (rs1805087) гена *MTR*;
- 66 A>G (rs1801394) гена *MTRR*.

Степень различия по частоте аллелей между группами оценивали путем расчета критерия углового преобразования Фишера (ϕ). Статистически значимыми показателями считали значения $p < 0,05$. Для определения связи ПНБ с наличием альтернативных аллелей (SNP) генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла применяли отношение шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Межгенные взаимодействия проанализированы методом сокращения многофакторной размерности (Multifactor Dimensionality Reduction) в среде открытой программы MDR 3.0.2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По возрасту, началу менархе и сроку проживания в ХМАО – Югре группы статистически значимо не различались.

При анализе данных молекулярно-генетического тестирования 12 SNP генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла выявлена ассоциация вариантов 1565C (rs5918) гена интегрин бета-3 (*ITGB3*) и 66G (rs1801394) гена метионин-синтаза-редуктазы (*MTRR*) с развитием ПНБ (таблица). Аллельная частота встречаемости этих двух вариантов составила 29,1 и 77,7 % в основной группе против 12,0 и 49,0 % в группе контроля соответственно ($p < 0,01$). Известно, что аллель 1565C гена *ITGB3* повышает предрасположенность к преждевременному развитию острого коронарного синдрома и риск инсульта у молодых женщин европеоидной расы [19]. Аллель 66G гена *MTRR*, ответственного за активность ферментов метионинсинтаза-редуктазы и метионинсинтазы, фенотипически может проявляться развитием гипергомоцистеинемии и тромбоцистических нарушений [20, 21].

Таблица. Частота изучаемых однонуклеотидных полиморфизмов генов-маркеров системы гемостаза и фолат-метионинового цикла у женщин с привычным невынашиванием беременности и условно здоровых беременных

Table. Frequency of the single nucleotide polymorphisms in the marker genes of the hemostasis system and the folate-methionine cycle in women with recurrent pregnancy loss and in apparently healthy pregnant women

Аллель	Основная группа (<i>n</i> = 206), <i>n</i> (%)	Контрольная группа (<i>n</i> = 200), <i>n</i> (%)	Критерий углового преобразования Фишера (φ), статистическая значимость (<i>p</i>)	Отношение шансов (95 % доверительный интервал)
Полиморфизм 20210 G>A гена <i>F2</i>				
G/G	205 (99,52)	200 (100)	$\varphi = 1,405$ $p > 0,05$	–
G/A	0 (0,00)	0 (0,00)		
A/A	1 (0,48)	0 (0,00)		
Полиморфизм 1691 G>A (мутация Leiden) гена <i>F5</i>				
G/G	200 (97,09)	200 (100)	$\varphi = 3,455$ $p < 0,01$	–
G/A	6 (2,91)	0 (0,00)		
A/A	0 (0,00)	0 (0,00)		
Полиморфизм 10976 G>A гена <i>F7</i>				
G/G	168 (81,55)	128 (64,00)	$\varphi = 3,916$ $p < 0,01$	0,408 (0,258–0,643)
G/A	35 (16,99)	51 (25,50)		
A/A	3 (1,46)	20 (10,50)		
Полиморфизм 103 G>T гена <i>F13A1</i>				
G/G	111 (53,88)	110 (55,00)	$\varphi = 1,245$ $p > 0,05$	1,046 (0,708–1,546)
G/T	80 (38,84)	76 (38,00)		
T/T	15 (7,28)	14 (7,00)		
Полиморфизм –455 G>A гена <i>FGB</i>				
G/G	114 (55,34)	118 (59,00)	$\varphi = 0,745$ $p > 0,05$	1,161 (0,784–1,721)
G/A	75 (36,41)	82 (41,00)		
A/A	17 (8,25)	0 (0,00)		
Полиморфизм 807 C>T гена <i>ITGA2</i>				
C/C	75 (36,41)	87 (43,50)	$\varphi = 1,562$ $p > 0,05$	1,345 (0,903–2,003)
C/T	98 (47,57)	82 (41,00)		
T/T	33 (16,02)	31 (15,50)		
Полиморфизм 1565 T>C гена <i>ITGB3</i>				
T/T	146 (70,87)	180 (90,00)	$\varphi = 4,358$ $p < 0,01$	3,014 (1,789–5,078)
T/C	50 (24,27)	20 (10,00)		
C/C	10 (4,85)	0 (0,00)		
Полиморфизм –675 5G>4G гена <i>SERPINE1 (PAI1)</i>				
5G/5G	31 (15,05)	36 (18,00)	$\varphi = 0,801$ $p > 0,05$	1,239 (0,733–2,096)
5G/4G	107 (51,94)	97 (48,50)		
4G/4G	68 (33,01)	67 (33,50)		
Полиморфизм 677 C>T гена <i>MTHFR</i>				
C/C	110 (53,40)	120 (60,00)	$\varphi = 1,343$ $p > 0,05$	1,309 (0,883–1,941)
C/T	85 (41,26)	74 (37,00)		
T/T	11 (5,34)	6 (3,00)		
Полиморфизм 1298 A>C гена <i>MTHFR</i>				
A/A	90 (43,69)	100 (50,00)	$\varphi = 1,577$ $p > 0,05$	1,289 (0,872–1,905)
A/C	88 (42,72)	85 (42,50)		
C/C	28 (13,59)	15 (7,50)		
Полиморфизм 66 A>G гена <i>MTRR</i>				
A/A	46 (22,33)	102 (51,00)	$\varphi = 6,109$ $p < 0,01$	3,620 (2,356–5,562)
A/G	98 (47,57)	61 (30,50)		
G/G	62 (30,10)	37 (18,50)		
Полиморфизм 2756 A>G гена <i>MTR</i>				
A/A	112 (54,37)	107 (53,50)	$\varphi = 0,175$ $p > 0,05$	0,966 (0,654–1,427)
A/G	80 (38,84)	67 (33,50)		
G/G	14 (6,80)	26 (13,00)		

Статистически значимые различия по частоте носительства вариантных аллелей SNP других генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла между исследуемыми группами не обнаружены.

Сочетанное носительство вариантов 1565C гена *ITGB3* и 66G гена *MTRR* в группе с ПНБ диагностировали статистически значимо чаще, чем в контрольной группе. Оно составило 47 (22,8 %) против 12 (6,0 %) случаев ($\varphi = 5,047$; $p < 0,01$; ОШ 3,631; 95 % ДИ 2,374–9,034).

Сформирована трехлокусная модель совместного влияния альтернативных аллельных вариантов генов системы гемостаза и фолат-метионинового цикла на развитие ПНБ в ранние сроки гестации, включающая 10976 G>A (rs6046) гена *F7*, –455 G>A (rs1800790) гена *FGB* и 1565 T>C (rs5918) гена *ITGB3*. Оперативные характеристики модели: воспроизводимость — 8/10, чувствительность — 65,6 %, специфичность — 68,8 % ($\chi^2 = 15,7415$; $p < 0,0001$; ОШ 3,341; 95 % ДИ 1,824–6,118).

В группе контроля статистически значимо чаще встречался wild-type вариант SNP 10976G (rs6046) гена *F7* (таблица). Этот ген кодирует витамин К-зависимый фактор VII — гликопротеид, играющий ключевую роль в свертывании крови за счет активации фактора свертывания X. Концентрация фактора VII во время беременности в норме повышается, а также зависит от внешнесредовых факторов и высокого уровня триглицеридов. Курение, ожирение и сахарный диабет могут ее увеличивать. Наличие гомозиготного по альтернативному аллелю варианта GG ассоциируют с повышенными сосудистыми рисками и тромбообразованием, что может усугубляться физиологическим повышением активности фактора VII во время гестации. При этом варианты GA и AA можно рассматривать как протективные, снижающие риски неблагоприятного течения беременности в отсутствие других факторов риска тромбозов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Здоровье матери и ребенка, а также уровень рождаемости являются одними из ведущих показателей качества оказания медицинской помощи в стране, поэтому вопросы вынашивания беременности актуальны.

ПНБ является частым акушерским осложнением, включающим нарушения свертывания крови, аутоиммунные дефекты, эндокринные нарушения и дефекты эндометрия [22, 23]. По данным различных исследований, у 15 % женщин в репродуктивном возрасте встречается один выкидыш, а почти у 5 % — два выкидыша и более [24, 25]. Точная этиология ПНБ остается в значительной степени неизвестной. В последние десятилетия отечественные и зарубежные ученые выявили высокое значение тромбозов сосудов маточно-плацентарной системы в развитии патологии, связанной с беременностью, в том числе потери беременности [26, 27].

При физиологическом течении беременности с целью адаптации организма матери и нормального функцио-

нирования системы мать – плацента – плод на уровне гемостаза происходит повышение всех факторов свертывания до 200 % (кроме фактора XIII), снижается активность естественных ингибиторов свертывания (антитромбина III, протеина С), угнетается активность фибринолиза, увеличиваются адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов [23, 26, 27]. При наличии врожденных тромбофилий эти процессы нарушаются, что может привести к потере беременности, внутриутробной гипоксии, а также недостаточному росту плода и его антенатальной гибели [23].

Ряд недавних исследований были сосредоточены на поиске связи между генетическими вариантами тромбофилий, метаболической циркуляцией фолиевой кислоты, метионина и ПНБ [10, 28, 29].

Ген *ITGB3* кодирует белок интегрин бета-3 — мембранный гликопротеин, известный как тромбоцитарный гликопротеин IIIa (GPIIIa), образующий комплекс с GPIIb на мембране тромбоцитов. Этот комплекс играет основную роль в регуляции адгезии и агрегации тромбоцитов во время гемостаза. При активации тромбоцитов агонистом инициируется процесс передачи сигналов, приводящий к конформационным изменениям внутри GPIIb/IIIa, что увеличивает сродство рецептора к его первичному лиганду — фибриногену. Связанный фибриноген затем действует как «мостик», облегчая взаимодействие соседних тромбоцитов. После связывания фибриногена комплекс GPIIb/IIIa претерпевает дальнейшие изменения, запуская передачу сигнала от рецептора внутрь тромбоцитов, что в конечном итоге приводит к ускорению процесса агрегации. Качественные или количественные аномалии в GPIIb/IIIa приводят к патологическому тромбообразованию и снижению воздействия антиагрегантов. Авторы нескольких зарубежных исследований продемонстрировали ассоциацию SNP 1565 T>C (rs5918) гена *ITGB3* с развитием невынашивания беременности [30–32]. При носительстве альтернативного варианта C в GPIIIa происходит замена аминокислот (лейцина на пролин) в позиции 59, повышающая склонность тромбоцитов к агрегации, что может стать причиной увеличения риска тромбообразования и привести к прерыванию беременности. Эта ассоциация является биологически правдоподобной, поскольку для успешного исхода беременности необходима эффективная маточно-плацентарная сосудистая система, которая может быть нарушена вследствие тромбоза в межворсинчатом пространстве и спиральных артериях, а также из-за неадекватной плацентарной перфузии. Частота встречаемости данного полиморфного варианта гена *ITGB3* в популяции составляет от 16 до 25 %.

Ген *MTRR* кодирует 5-метилтетрагидрофолат-гомоцистеинметилтрансферазу редуктазу (*MTRR*) — фермент, взаимодействующий с метионинсинтазой для непрерывного производства незаменимой аминокислоты — метионина. Недавно проведенное в Китае исследование по изучению ассоциации полиморфизмов генов

фолат-метионинового обмена с ПНБ показало, что альтернативный аллель G (rs1801394) связан с более высокой восприимчивостью к ПНБ, что, видимо, связано с возникновением гипергомоцистеинемии [28]. MTRR представляет собой фермент, активизирующий метионинсинтазу, играющую важную роль в фолатном цикле. Более того, MTRR также имеет решающее значение для использования метильных групп, что вызывает необходимость метилирования ДНК и гистонов из фолатного цикла [29, 33]. Нарушения функции этого жизненно важного фермента в метаболизме фолиевой кислоты приводят к выраженным эпигенетическим изменениям многих генов. Несмотря на то что в нескольких исследованиях изучена взаимосвязь между вариантом с.66 A>G гена MTRR и ПНБ, результаты достаточно противоречивы.

Комбинация SNP 10976 G>A (rs6046) гена F7, -455 G>A (rs1800790) гена FGB и 1565 T>C (rs5918) гена ITGB3 также может приводить к ПНБ вследствие нарушения фибринолиза и тромбообразования. Ген FGB кодирует β цепь фибриногена, вырабатываемую в печени. Фибриноген играет ключевую роль в первичном гемостазе, во время которого происходят поверхностные взаимодействия между фибриногеном и рецептором GPIIb/IIIa тромбоцитов [34]. Этим взаимодействиям способствует высвобождение внутриклеточного троса GPIIb/IIIa, возможно, путем высвобождения из цитоскелетных актиновых компонентов (так называемой передачи сигналов наизнанку), что позволяет внеклеточным доменам рецепторного комплекса GPIIb/IIIa подвергаться воздействию множественных сайтов связывания для фибриногена и фактора фон Виллебранда. В свою очередь, это событие запускает агрегацию тромбоцитов путем соединения рецепторов GPIIb/IIIa соседних активированных тромбоцитов. Связывание лигандов и кластеризация GPIIb/IIIa впоследствии активируют внешнюю сигнализацию, инициирующую и усиливающую различные клеточные тромбоцитарные процессы: расширение и консолидацию тромба, а также ретракцию сгустка [35]. Мутации в гене FGB представляют интерес, поскольку цепь β считается фактором, ограничивающим скорость в печеночной продукции гексамера фибриногена и, следовательно, может привести к количественным изменениям фибриногена из-за нарушения его секреции. Возможно, это подмножество мутаций способно нарушать образование гексамеров, частично избегающих деградации после контроля качества в эндоплазматическом ретикулуме, и может быть обнаружено в циркуляции, хотя и на низких уровнях. В этих случаях даже низкие уровни мутированного фибриногена могут способствовать гиперкоагуляционному состоянию, влияя на свойства сгустка фибрина, такие как фибринолиз [36]. Сочетанное носительство SNP генов, отвечающих за систему гемостаза, может воздействовать на агрегацию тромбоцитов и формирование фибринового сгустка, а также способствует гиперкоагуляционным состояниям, нарушающим течение беременности.

Частота носительства альтернативных вариантов SNP других генов, отвечающих за гемостаз и фолат-метиониновый цикл, таких как 20210 G>A (rs1799963) гена F2, 1691 G>A (мутация Leiden, rs6025) гена F5, 103 G>T (rs5985) гена F13A1, 807 C>T (rs1126643) гена ITGA2, -675 5G>4G (rs1799768) гена SERPINE1 (PAI1), 677 C>T (rs1801133) и 1298 A>C (rs1801131) гена MTHFR, а также 2756 A>G (rs1805087) гена MTR, не показала статистически значимых различий между группой с ПНБ и группой условно здоровых пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование позволяет подтвердить возможность использования в качестве предикторов развития ПНБ для женской популяции, постоянно проживающей в ХМАО – Югре, гетерозиготный или гомозиготный статус альтернативных вариантов SNP 1565C (rs5918) гена ITGB3, 66G (rs1801394) гена MTRR, и наличие комбинации альтернативных вариантов SNP, включающей 10976A (rs6046) гена F7, -455A (rs1800790) гена FGB и 1565C (rs5918) гена ITGB3. При небольшом размере выборки в настоящем исследовании полученные результаты статистически значимы. С учетом существующих противоречивых результатов генотипирования при поиске генетических причин ПНБ в различных этносах и незначительного количества опубликованных исследований, посвященных изучению вклада SNP гена ITGB3 в патогенезе ПНБ, необходимо изучение данной темы на более крупной региональной выборке.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Фонда научно-технологического развития Югры в рамках научного проекта № 2022-05-04.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, И.И. Мордовина, М.Ю. Донников — концепция и дизайн исследования, редактирование; И.И. Мордовина, А.Э. Бабаева — сбор и обработка материала, статистическая обработка данных; Л.Д. Белоцерковцева, Л.В. Коваленко, И.И. Мордовина, М.Ю. Донников, А.Э. Бабаева — написание текста.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Этическое утверждение. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом БУ ВО «Сургутский государственный университет» (протокол № 5 от 16.05.2022).

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. The research was carried out with the financial support of the Foundation for Scientific and Technological Development of Ugra in the framework of scientific project No. 2022-05-04.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Author contributions. L.D. Belotserkovtseva, L.V. Kovalenko, I.I. Mordovina, M.Yu. Donnikov — the concept and design of the study, editing; I.I. Mordovina, A.E. Babaeva — collection and processing of material, statistical data processing; L.D. Belotserkovtseva,

L.V. Kovalenko, I.I. Mordovina, M.Yu. Donnikov, A.E. Babaeva — writing of the text.

All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article, read and approved the final version before its publication.

Ethics approval. This study was approved by the local Ethics Committee of the Surgut State University (protocol No. 5 dated May 16, 2022).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dimitriadis E., Menkhorst E., Saito S., et al. Recurrent pregnancy loss // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2020. Vol.6. No. 1. P. 98. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z
2. Downes K., Megy K., Duarte D., et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders // *Blood*. 2019. Vol. 134. No. 23. P. 2082–2091. DOI: 10.1182/blood.2018891192
3. Udumudi A., Lava C. Genetic markers for inherited thrombophilia related pregnancy loss and implantation failure in Indian population — implications for diagnosis and clinical management // *J. Matern. Fetal Neonatal. Med*. 2022. Vol. 35. No. 25. P. 9406–9414. DOI: 10.1080/14767058.2022.2038560
4. Bespalova O., Bakleicheva M., Ivashchenko T., et al. Expression of HLA-G and KIR2DL4 receptor in chorionic villous in missed abortion // *Gynecol. Endocrinol*. 2020. Vol. 36 (suppl.). P. 43–47. DOI: 10.1080/09513590.2020.1816716
5. van Dijk M.M., Kolte A.M., Limpens J., et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis // *Hum. Reprod. Update*. 2020. Vol. 26. No. 3. P. 356–367. DOI: 10.1093/humupd/dmz048
6. 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. Vol. 41. No. 1. P. 133–144. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.10.005
7. Eslami M.M., Khalili M., Soufizomorrod M., et al. Factor V Leiden 1691G > A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis // *Thromb. J*. 2020. Vol. 18. P. 11. DOI: 10.1186/s12959-020-00224-z
8. Andreeva T., Komsa-Penkova R., Langari A., et al. Morphometric and nanomechanical features of platelets from women with early pregnancy loss provide new evidence of the impact of inherited thrombophilia // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. Vol. 22. No. 15. DOI: 10.3390/ijms22157778
9. Zhao X., Zhao Y., Ping Y., et al. Association between gene polymorphism of folate metabolism and recurrent spontaneous abortion in Asia: a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99. No. 40. DOI: 10.1097/MD.00000000000021962
10. Talwar S., Prasad S., Kaur L., et al. MTR, MTRR and CBS gene polymorphisms in recurrent miscarriages: a case control study from North India // *J. Hum. Reprod. Sci*. 2022. Vol. 15. No. 2. P. 191–196. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_186_21
11. Jivraj S., Rai R., Underwood J., et al. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod*. 2006. Vol. 21. P. 1161–1165. DOI: 10.1093/humrep/dei466
12. Deng Y-J., Liu S-J., Zhao M. Research trends and hotspots of recurrent pregnancy loss with thrombophilia: a bibliometric analysis // *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022. Vol. 22. No. 1. P. 944. DOI: 10.1186/s12884-022-05210-z
13. Rey E., Kahn S.R., David M., Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis // *Lancet*. 2003. Vol. 361. P. 901–908. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12771-7
14. Colucci G., Tsakiris D.A. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine // *Review J. Thromb. Thrombolysis*. 2020. Vol. 49. No. 4. P. 618–629. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y
15. Barut M.U., Bozhkurt M., Kahraman M., et al. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the enigma continues // *Med. Sci. Monit*. 2018. Vol. 24. P. 4288–4294. DOI: 10.12659/MSM.908832
16. Ahangari N., Doosti M., Mousavifar N., et al. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss // *Arch. Gynecol. Obstet*. 2019. Vol. 300. No. 3. P. 777–782. DOI: 10.1007/s00404-019-05224-7
17. Turki R.F., Assidi M., Banni H.A., et al. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguinity in Saudi Arabia // *BMC Med. Genet*. 2016. Vol. 17(suppl. 1). P. 69. DOI: 10.1186/s12881-016-0331-1
18. Joksic I., Mikovic Z., Filimonovic D., et al. Combined presence of coagulation factor XIII V34L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population // *J. Med. Biochem*. 2020. Vol. 39. No. 2. P. 199–207. DOI: 10.2478/jomb-2019-0028
19. Khidri F.F., Waryah Y.M., Ali F.K., et al. MTHFR and F5 genetic variations have association with preeclampsia in Pakistani patients: a case control study // *BMC Med. Genet*. 2019. Vol. 20. No. 1. P. 163. DOI: 10.1186/s12881-019-0905-9
20. Zhang L., Fu H., Wei T., et al. MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels in spontaneous abortion of pregnant women // *Am. J. Transl. Res*. 2021. Vol. 13. No. 6. P. 7083–7088.
21. Li W-X., Cheng F., Zhang A-J., et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk // *Clin. Lab*. 2017. Vol. 63. No. 3. P. 523–533. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917
22. Беспалова О.Н., Жернакова Т.С. Опыт применения препарата Интралипид при ранних репродуктивных потерях // *Акушерство и гинекология*. 2021. № 11. С. 194–201. DOI: 10.18565/aig.2021.11.194-201
23. Макацария А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии (синдром потери плода, гестозы, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и тромбоемболии). Руководство для врачей. Москва: Триада-Х, 2011.
24. Carter A.M., Catto A.J., Bamford J.M., et al. Platelet GP IIIa/PIA and GP Ib variable number tandem repeat polymorphisms and markers of platelet activation in acute stroke // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1998. Vol. 18. No. 7. P. 1124–1131. DOI: 10.1161/01.atv.18.7.1124

25. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., et al. New insights into mechanisms behind miscarriage // *BMC Med.* 2013. Vol. 11. P. 154. DOI: 10.1186/1741-7015-11-154
26. Бицадзе В.О., Самбурова Н.В., Макацария Н.А., и др. Фолатный дефицит в акушерстве и проблема его коррекции // *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2016. Т. 10. № 1. С. 38–48. DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048
27. Белоцерковцева Л.Д., Исаев Т.И., Коваленко Л.В. Наследственные тромбофилии при осложненном течении и неблагоприятных исходах беременности // *Вестник СурГУ. Медицина.* 2019. Т. 42. № 4. С. 67–70. DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-66-73
28. Zhang Y., Zhan W., Du Q., et al. Variants c.677 C>T, c.1298A>C in MTHFR, and c.66A>G in MTRR affect the occurrence of recurrent pregnancy loss in chinese women // *Genet. Test. Mol. Biomarkers.* 2020. Vol. 24. No. 11. P. 717–722. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0106
29. Буштырева И.О., Кузнецова Н.Б., Пелогоина 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. Т. 7. № 3. С. 84–89. DOI: 10.17691/stm2015.7.3.12
30. Abu-Heija A. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: is heparin still the drug of choice? // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.* 2014. Vol. 14. No. 1. P. e26–e36. DOI: 10.12816/0003333
31. Ruzzi L., Ciarafoni I., Silvestri L., et al. Association of PLA2 polymorphism of the ITGB3 gene with early fetal loss // *Fertil. Steril.* 2005. Vol. 83. No. 2. P. 511–512. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.024
32. Ivanov P., Komsa-Penkova R., Ivanov I., et al. High risk of recurrent spontaneous abortion during second trimester in women carriers of polymorphism A2 in platelet glycoprotein IIb/IIIa // *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2008. Vol. 47. No. 4. P. 3–9. DOI: 10.1097/mbc.0b013e32832545f3
33. Kasak L., Rull K., Söber S., et al. Copy number variation profile in the placental and parental genomes of recurrent pregnancy loss families // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7. DOI: 10.1038/srep45327
34. Joo S.J. Mechanisms of platelet activation and integrin α IIb β 3 // *Korean Circ. J.* 2012. Vol. 42. No. 5. P. 295–301. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.5.295
35. Zafar H., Shang Y., Li J., et al. α IIb β 3 binding to a fibrinogen fragment lacking the γ -chain dodecapeptide is activation dependent and EDTA inducible // *Blood Adv.* 2017. Vol. 1. No. 7. P. 417–428. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017004689
36. Korte W., Poon M.C., Iorio A., et al. Thrombosis in inherited fibrinogen disorders // *Transfus. Med. Hemother.* 2017. Vol. 44. No. 2. P. 70–76. DOI: 10.1159/000452864

REFERENCES

1. Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):98. DOI: 10.1038/s41572-020-00228-z
2. Downes K, Megy K, Duarte D, et al. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders. *Blood.* 2019;134(23):2082–2091. DOI: 10.1182/blood.2018891192
3. Udumudi A, Lava C. Genetic markers for inherited thrombophilia related pregnancy loss and implantation failure in Indian population — implications for diagnosis and clinical management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(25):9406–9414. DOI: 10.1080/14767058.2022.2038560
4. Bepalova O, Bakleicheva M, Ivashchenko T, et al. Expression of HLA-G and KIR2DL4 receptor in chorionic villous in missed abortion. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(suppl):43–47. DOI: 10.1080/09513590.2020.1816716
5. van Dijk MM, Kolte AM, Limpens J, et al. Recurrent pregnancy loss: diagnostic workup after two or three pregnancy losses? A systematic review of the literature and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(3):356–367. DOI: 10.1093/humupd/dmz048
6. Davenport WB, Kutteh WH. Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a review of screening patterns and recommendations. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(1):133–144. DOI: 10.1016/j.ogc.2013.10.005
7. Eslami MM, Khalili M, Soufizomorrod M, et al. Factor V Leiden 1691G > A mutation and the risk of recurrent pregnancy loss (RPL): systematic review and meta-analysis. *Thromb J.* 2020;18:11. DOI: 10.1186/s12959-020-00224-z
8. Andreeva T, Komsa-Penkova R, Langari A, et al. Morphometric and nanomechanical features of platelets from women with early pregnancy loss provide new evidence of the impact of inherited thrombophilia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(15). DOI: 10.3390/ijms22157778
9. Zhao X, Zhao Y, Ping Y, et al. Association between gene polymorphism of folate metabolism and recurrent spontaneous abortion in Asia: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(40). DOI: 10.1097/MD.00000000000021962
10. Talwar S, Prasad S, Kaur L, et al. MTR, MTRR and CBS Gene polymorphisms in recurrent miscarriages: a case control study from North India. *J Hum Reprod Sci.* 2022;15(2):191–196. DOI: 10.4103/jhrs.jhrs_186_21
11. Jivraj S, Rai R, Underwood J, et al. Genetic thrombophilic mutations among couples with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006;21:1161–1165. DOI: 10.1093/humrep/dei466
12. Deng Y-J, Liu S-J, Zhao M. Research trends and hotspots of recurrent pregnancy loss with thrombophilia: a bibliometric analysis. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):944. DOI: 10.1186/s12884-022-05210-z
13. Rey E, Kahn SR, David M, et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet.* 2003; 361:901–908. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)12771-7
14. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. *Review J Thromb Thrombolysis.* 2020;49(4):618–629. DOI: 10.1007/s11239-020-02090-y
15. Barut MU, Bozhkurt M, Kahraman M, et al. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the enigma continues. *Med Sci Monit.* 2018;24:4288–4294. DOI: 10.12659/MSM.908832
16. Ahangari N, Doosti M, Mousavifar N, et al. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(3):777–782. DOI: 10.1007/s00404-019-05224-7
17. Turki RF, Assidi M, Banni HA, et al. Associations of recurrent miscarriages with chromosomal abnormalities, thrombophilia allelic polymorphisms and/or consanguin-

- ity in Saudi Arabia. *BMC Med Genet.* 2016;17(Suppl 1):69. DOI: 10.1186/s12881-016-0331-1
18. Joksic I, Mikovic Z, Filimonovic D, et al. Combined presence of coagulation factor XIII V34L and plasminogen activator inhibitor 1 4G/5G gene polymorphisms significantly contribute to recurrent pregnancy loss in Serbian population. *J Med Biochem.* 2020;39(2):199–207. DOI: 10.2478/jomb-2019-0028
19. Khidri FF, Waryah YM, Ali FK, et al. MTHFR and F5 genetic variations have association with preeclampsia in Pakistani patients: a case control study. *BMC Med Genet.* 2019;20(1):163. DOI: 10.1186/s12881-019-0905-9
20. Zhang L, Fu H, Wei T. MTHFR gene polymorphism and homocysteine levels in spontaneous abortion of pregnant women. *Am J Transl Res.* 2021;13(6):7083–7088.
21. Li WX, Cheng F, Zhang AJ, et al. Folate deficiency and gene polymorphisms of MTHFR, MTR and MTRR elevate the hyperhomocysteinemia risk. *Clin Lab.* 2017;63(3):523–533. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160917
22. Bespalova ON, Zhernakova TS. Experience with Intralipid in early reproductive losses. *Obstet and Gynecology.* 2021;(11):194–201. (In Russ.) DOI: 10.18565/aig.2021.11.194-201
23. Makatsariya AD. Профилактика повторных осложненных беременностей в условиях тромбофилии (синдром потери плода, gestozy, prezhevremennaya otsloyka normal'no raspolozhennoy platsenty, trombozy i tromboembolii). Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow: Triada-X; 2011. (In Russ.)
24. Carter AM, Catto AJ, Bamford JM, et al. Platelet GP IIIa P1A and GP Ib variable number tandem repeat polymorphisms and markers of platelet activation in acute stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(7):1124–1131. DOI: 10.1161/01.atv.18.7.1124
25. Larsen EC, Christiansen OB, Kolte AM, et al. New insights into mechanisms behind miscarriage. *BMC Med.* 2013;11:154. DOI: 10.1186/1741-7015-11-154
26. Bitsadze VO, Samburova NV, Makatsariya NA, et al. Folate deficiency in obstetrics and the problem of its correction. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2016;10(1):38–48. (In Russ.) DOI: 10.17749/2313-7347.2015.10.1.038-048
27. Belotserkovtseva LD, Isaev TI, Kovalenko LV. Hereditary thrombophilia during complicated course of pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Vestnik SurGU. Medicina.* 2019; 42(4):66–73. (In Russ.) DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-66-73
28. Zhang Y, Zhan W, Du Q, et al. Variants c.677 C>T, c.1298 A>C in MTHFR, and c.66 A>G in MTRR affect the occurrence of recurrent pregnancy loss in Chinese women. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2020;24(11):717–722. DOI: 10.1089/gtmb.2020.0106
29. Bushtireva IO, Kuznetsova NB, Pelogeina EI. 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 Russ.) DOI: 10.17691/stm2015.7.3.12
30. Abu-Heija A. Thrombophilia and recurrent pregnancy loss: is heparin still the drug of choice? *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2014;14(1):e26–e36. DOI: 10.12816/0003333
31. Ruzzi L, Ciarafoni I, Silvestri L, et al. Association of PLA2 polymorphism of the ITGB3 gene with early fetal loss. *Fertil Steril.* 2005;83(2):511–512. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.10.024
32. Ivanov P, Komsa-Penkova R, Ivanov I, et al. High risk of recurrent spontaneous abortion during second trimester in women carriers of polymorphism A2 in platelet glycoprotein IIb/IIIa. *Akush Ginekol (Sofia).* 2008; 47(4):3–9. DOI: 10.1097/mbc.0b013e32832545f3
33. Kasak L, Rull K, Söber S, et al. Copy number variation profile in the placental and parental genomes of recurrent pregnancy loss families. *Sci Rep.* 2017;7. DOI: 10.1038/srep45327
34. Joo SJ. Mechanisms of platelet activation and integrin α IIb β 3. *Korean Circ J.* 2012;42(5):295–301. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.5.295
35. Zafar H, Shang Y, Li J, et al. α IIb β 3 binding to a fibrinogen fragment lacking the γ -chain dodecapeptide is activation dependent and EDTA inducible. *Blood Adv.* 2017;1(7):417–428. DOI: 10.1182/bloodadvances.2017004689
36. Korte W, Poon MC, Iorio A, et al. Thrombosis in inherited fibrinogen disorders. *Transfus Med Hemother.* 2017;44(2):70–76. DOI: 10.1159/000452864

ОБ АВТОРАХ

Лариса Дмитриевна Белоцерковцева, д-р мед. наук, профессор, заслуженный врач РФ;
ORCID: 0000-0001-6995-4863;
Scopus Author ID: 37007307200;
e-mail: info@surgut-kpc.ru

Людмила Васильевна Коваленко, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-0918-7129;
Scopus Author ID: 7103412682;
e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

AUTHORS INFO

Larisa D. Belotserkovtseva, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation;
ORCID: 0000-0001-6995-4863;
Scopus Author ID: 37007307200;
e-mail: info@surgut-kpc.ru

Lyudmila V. Kovalenko, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: 0000-0002-0918-7129;
Scopus Author ID: 7103412682;
e-mail: kovalenko_lv@surgu.ru

ОБ АВТОРАХ

*** Инна Игоревна Мордовина**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: Россия, 628412, Тюменская область, ХМАО – Югра,
Сургут, пр. Ленина, д. 1;
ORCID: 0000-0003-4415-7897;
e-mail: mordovina_ii@surgu.ru

Максим Юрьевич Донников, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0003-0120-4163;
e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Айсель Эльвиновна Бабаева;
e-mail: babaeva_ae@edu.surgu.ru

AUTHORS INFO

*** Inna I. Mordovina**, MD, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor;
address: 1 Lenina Ave., Surgut, Khanty-Mansi Autonomous
Okrug – Ugra, 628412, Russia;
ORCID: 0000-0003-4415-7897;
e-mail: mordovina_ii@surgu.ru

Maksim Yu. Donnikov, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: 0000-0003-0120-4163;
e-mail: donnikov_myu@surgu.ru

Aisel E. Babaeva;
e-mail: babaeva_ae@edu.surgu.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author