

Калимагамбетов А.М.¹,
Валяева М.И.¹, Исабек А.У.¹,
Ракишева З.Б.², Бейсембаева Ш.А.³,
Садуаева К.А.⁴, Даулетбаева С.Б.¹

¹Казахский национальный университет им. аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы

²Генетическая лаборатория ТОО «Tree Gene», Казахстан, г. Алматы

³Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Казахстан, г. Алматы

⁴Городской перинатальный центр, Казахстан, г. Алматы

Полиморфизм генов тромбофилии системы свертывания крови у женщин с осложнениями беременности казахской этнической группы

Kalimagambetov A.M.¹,
Valyaeva M.I.¹, Isabek A.U.¹,
Rakisheva Z.B.², Beysembaeva Sh.A.³,
Sadueva K.A.⁴, Dauletbaeva S.B.¹

¹Al-Farabi Kazakh National University, Kazakhstan, Almaty

²Genetic laboratory of LLP «Tree Gene», Kazakhstan, Almaty

³Asfeniyarov Kazakh National Medical University, Kazakhstan, Almaty

⁴City Perinatal Centre, Kazakhstan, Almaty

Influence of thrombophilia genes of the blood clotting system in women with complications of pregnancy of the kazakh ethnic group

Калимагамбетов А.М.¹,
Валяева М.И.¹, Исабек А.У.¹,
Ракишева З.Б.², Бейсембаева Ш.А.³,
Садуаева К.А.⁴, Даулетбаева С.Б.¹

¹Ал-Фараби атындағы Қазақ ұлттық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

²ЖШС «Tree Gene» генетикалық зертханасы, Қазақстан, Алматы қ.

³С.Д. Асфендияров атындағы Қазақ ұлттық медициналық университеті, Қазақстан, Алматы қ.

⁴Қалалық перинаталдық орталық, Қазақстан, Алматы қ.

Қазақ этникалық тобындағы жүктілігі асқынған әйелдердің қан ұю жүйесіндегі тромбофилия гендерінің полиморфизмі

В настоящей работе проведен анализ частоты встречаемости полиморфных генов тромбофилии системы свертывания крови у 120 беременных женщин с акушерскими осложнениями и 121 женщин с физиологическим течением беременности казахской этнической группы. Были изучены частоты четырех генов: полиморфизм гена протромбина G20210A, аллельный вариант G1691A пятого фактора (Лейдена) свертывающей системы, маркер G10976A гена F7, полиморфизм G455A гена FGB. Использован метод ПЦР-анализа генов тромбофилии в режиме реального времени. Детекция продуктов амплификации на аппарате CFX96 (BioRad, США) осуществлялась автоматически. Анализ результатов исследования показал отсутствие статистически значимых различий по частотам встречаемости аллелей и генотипов всех изученных генов в обеих обследованных группах беременных женщин. Отмечается низкая частота встречаемости мутантного аллеля А гена протромбина (F2) у женщин группы риска по сравнению с контролем в 1,5 раза, и увеличение частоты мутантного аллеля А гена Лейдена (F5) в 4,2 раза, соответственно. Отмечается отсутствие гомозиготных генотипов по мутантным аллелям генов F2 и F5 (Лейдена) в обеих группах обследованных женщин, что соответствует данным литературы по азиатским популяциям.

Ключевые слова: осложнения беременности, свертывающая система крови, тромбофилия, полиморфизм генов.

Frequency of occurrence of polymorphic thrombophilia genes of the blood clotting system in 120 pregnant women with obstetric complications and 121 women with the physiological course of pregnancy of the Kazakh ethnic group was analyzed in this study. The frequencies of four genes were investigated: the polymorphism of the prothrombin G20210A gene, the G1691A allele variant of the fifth factor "Leiden" of the clotting system, the G10976A marker of the F7 gene, the G455A polymorphism of the FGB gene. The method of PCR analysis of thrombophilia genes in real time was applied. Amplification products were determined on the CFX96 (BioRad, USA) automatically. Analysis of the data showed no statistically significant differences in the frequency of occurrence of alleles and genotypes of all the studied genes in both groups of pregnant women examined. A low frequency of occurrence of mutant allele A of the prothrombin gene (F2) among women at risk compared with the control is lower 1.5 times, where as an increase in the frequency of the mutant allele A of the Leiden gene (F5) is 4.2 times, respectively. There is a lack of homozygous genotypes in the mutant alleles of the F2 and F5 genes (Leiden) of both groups of the examined women, which corresponds to the literature on Asian populations.

Key words: pregnancy complications, blood coagulation system, thrombophilia, polymorphism of genes.

Қазақ этникалық тобындағы 120 жүктілігі асқынған әйелдердің және физиологиялық жүктілігі бар 121 әйелдердің қан ұю жүйесіндегі тромбофилия гендерінің полиморфизмінің ерекшеліктері зерттелді. Тромбофилияның маңызды төрт геннің жиілігі анықталды: F2 протромбин генінің полиморфизмі, F5 Лейден генінің аллельдік мутациясы, F7 генінің мутациясы және FGB генінің полиморфизмі. Генетикалық полиморфизмдер ПТР RealTime әдісі бойынша, ал амплификация нәтижесі автоматты түрде CFX96 аппаратында (BioRad, АҚШ) жүргізілді. Алынған нәтижелер жүкті әйелдердің екі тобында гендердің генотиптері мен аллелдерінің кездесу жиілігі статистикалық маңыздылығын көрсетпеді. Қауіпті топта бақылау тобымен салыстырғанда протромбин (F2) генінің А мутантты аллелінің кездесу жиілігі 1,5 есе төмен екендігі және Лейден (F5) генінің А мутантты аллелі 4,2 есе, сөйкесінше, артуы байқалды. F2, F5 (Лейден) гендерінің мутантты аллелінің гомозиготалық генотиптері жүкті әйелдердің екі топтарында да кездеспеді, яғни алынған нәтижелер азиаттық популяциялардың әдебиеттік мәліметтеріне сай келеді.

Түйін сөздер: жүктілігі асқынулар, қан ұю жүйесі, тромбофилия, гендік полиморфизм.

**ПОЛИМОРФИЗМ
ГЕНОВ ТРОМБОФИЛИИ
СИСТЕМЫ
СВЕРТЫВАНИЯ
КРОВИ У ЖЕНЩИН
С ОСЛОЖНЕНИЯМИ
БЕРЕМЕННОСТИ
КАЗАХСКОЙ
ЭТНИЧЕСКОЙ ГРУППЫ**

Введение

Тромбофилия – это нарушение гемостаза, которая характеризуется повышенной склонностью к развитию рецидивирующих тромбозов и повышением свертывания крови. Нарушения в системе свертывания крови и фибринолиза могут явиться причиной развития ранних инфарктов, инсультов, привычного невынашивания беременности а также тромботических заболеваний [1].

Риск различных тромботических осложнений повышен в период беременности вследствие перестройки свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем организма. Этот риск увеличивается у женщин с приобретенной или наследственной тромбофилией [2]. Беременность является фактором скрытой тромбофилии и способствует ее фенотипическому проявлению, что приводит к неблагоприятным исходам беременности – потере плода, преэклампсии, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, тромбоэмболизму, массивным кровотечениям, к различным плацентарным развитиям зародыша [3]. Беременность является состоянием, в 5–6 раз увеличивающим риск венозных тромбозов, что обусловлено состоянием физиологической гиперкоагуляции. При осложненном течении беременности, родов и послеродового периода риск возникновения тромботических осложнений возрастает [4].

В настоящее время установлен вклад наследственных факторов в возникновении тромбофилии генов системы свертывания крови, фолатного цикла, фибринолиза, гликопротеинов тромбоцитарных рецепторов и др.

Мутация гена протромбина (F2) является наиболее распространенной генетической причиной возникновения тромбофилии. Эта мутация происходит в результате точечной замены нуклеотида в положении 20210 гуанина на аденин в гене протромбина. **Данная мутация наследуется по аутосомно-доминантному типу.** Частота встречаемости мутантного аллеля А в европейской популяции составляет 2-5% [5].

При наличии фактора Лейдена (F5) активированный С-белок не в состоянии ингибировать активность фактора

V, другими словами – активированный фактор V устойчив к воздействию активированного C-белка. Причиной является точечная мутация гена, кодирующего полипептид фактора V, которая в конечном итоге приводит к замене аминокислоты аргинина на аминокислоту глутамин в позиции 506 полипептидной цепи фактора V. Частота встречаемости мутантного аллеля A в европейской популяции составляет 2-5% [6].

Ген *F7* кодирует свертывающий фактор VII (проконвертин) – белок, синтезируемый в печени и регулирующий свертывание крови, выступающая в качестве активатора факторов свертывания крови X (F10) и IX (F9) в присутствии витамина K. Участок ДНК гена *F7*, в котором происходит замена гуанина (G) на аденин (A) в позиции 10976, обозначается как генетический маркер *F7 G10976A*. Arg353Gln – замена аминокислоты аргинина на глутамин в аминокислотной последовательности белка *F7*. Частота встречаемости мутантного аллеля A в европейской популяции составляет 10% [7].

Ген *FGB* кодирует бета-полипептидную цепь белка фибриногена, растворимого белка плазмы крови, который относится к группе глобулинов (фактор I свертывания крови). Под действием фермента тромбина этот белок способен превращаться в фибрин и образовывать тромб. При повреждении кровеносных сосудов фибриноген переходит в фибрин – основной компонент кровяных сгустков (тромбов). Мутация -455A бета фибриногена (*FGB*) сопровождается активной экспрессией гена, что приводит к повышенному уровню фибриногена в крови и увеличивает вероятность образования тромбов. Частота встречаемости мутантного аллеля A в европейской популяции составляет 5-10% [8].

Целью работы явилось исследование полиморфизма генов тромбофилии системы свертывания крови у женщин с осложнениями беременности казахской этнической группы.

Материалы и методы исследования

В рамках данной работы были обследованы 241 беременная женщина казахской этнической группы, которые были разделены на две группы – группу риска и контроля. Группу риска составили беременные из городского перинатального центра, а группу контроля – беременные с городских поликлиник города Алматы. Все женщины дали информированное согласие на обследование.

Основным критерием отбора женщин в группу риска явились наличие в анамнезе первых двух беременностей, прерванных самопроизвольными выкидышами, и наличие акушерских осложнений виде преэклампсии, эклампсии, синдрома потери плода при последующих беременностях. Группу контроля составили женщины, у которых в анамнезе имелись первые две беременности с нормальными родами и отсутствие осложнений при текущей беременности. Средний возраст женщин в группе риска составил $31,8 \pm 0,5$ лет, в контрольной группе – $32,6 \pm 0,5$ лет.

ДНК выделялась из лимфоцитов периферической крови с помощью методики «DNA Blood», Центр Молекулярной Генетики, Москва, РФ. Исследование полиморфизма генов проводилось с использованием аллель-специфических праймеров методом ПЦР на RealTime амплификаторе CFX96 (BioRad, USA). Детекция продуктов амплификации на аппарате CFX96 BioRad осуществлялась автоматически в каждом цикле амплификации («SNPexpress» Lytech, Москва, РФ).

Были изучены частоты встречаемости четырех наиболее значимых генов тромбофилии: полиморфизм **G20210A гена протромбина (фактор II свертывания крови)**, аллельный вариант G1691A пятого фактора свертывающей системы (фактор V свертывания крови, фактор Leiden), маркер G10976A гена *F7* (фактор свертывания VII крови), полиморфизм G455A гена *FGB* (фактор I свертывания крови).

В исследуемых группах для сравнения частоты полиморфных аллелей, которые ассоциированы с заболеванием, вычисляли отношение шансов (OR) и доверительный интервал (CI) для отношения шансов (95% CI). Для вычисления OR и определения распределения генотипов всех изученных генов в соответствии уравнению Харди–Вайнберга использовали онлайн-программу SNPstats (<https://www.snpstats.net.htm>) с поправкой на доверительный интервал (CI) 95%. Расчет показателей отношения шансов (OR) с 95%-м доверительным интервалом (CI) проводился по пяти моделям наследования признаков (кододоминантной, доминантной, рецессивной, сверхдоминантной и лог-аддитивной). Релевантность моделей наследования признака для каждого конкретного полиморфизма оценивалась по информационному критерию Акаике (Akaike information criterion, AIC); наиболее релевантной модель считалась та модель, для которой значение AIC было наименьшим.

Результаты исследований и их обсуждение

Известно, что возраст является фактором, который может влиять на результаты зачатия, течения и исхода беременности. В связи с этим, проведен анализ частоты распределения бере-

менных по различным возрастным группам. В таблице 1 приведены данные о распределении женщин по возрастному составу.

Как видно из таблицы 1, отмечается однородность частоты распределения женщин в обеих обследованных группах по их возрастному составу.

Таблица 1 – Распределение обследованных женщин по возрастному составу

Возраст	Основная группа		Контрольная группа	
	n	%	n	%
20-24	5	4,2	4	3,3
25-29	39	32,5	37	30,6
30-34	35	29,2	43	35,5
35-39	30	25,0	29	24,0
40-44	11	9,1	8	6,6
ВСЕГО	120	100,0	121	100,0

Примечание: n – количество обследованных женщин

Нами изучена клиническая характеристика обследованных женщин, которая включала в себя акушерско-гинекологические осложнения и наличие признаков тромбофилии в семейном анамнезе. К акушерско-гинекологическим осложнениям относили воспалительные заболевания органов малого таза, миому матки,

эндометриоз, эрозию шейки матки, тяжелую преэклампсию, эклампсию и т.д. При анализе наличия признаков тромбофилии в семейном анамнезе учитывались случаи инсультов, инфарктов, ранней гипертензии и тромбозов вен. В таблице 2 приведена клиническая характеристика обследованных групп женщин.

Таблица 2 – Клиническая характеристика обследованных женщин

Клинические характеристики	Основная группа (n=120)		Контроль (n=121)	
	n	%	n	%
Акушерско-гинекологические осложнения	88	73,3	54	44,6
Наличие признаков тромбофилии в семейном анамнезе	69	57,5	36	29,8

Как видно из таблицы 2, у женщин основной группы частота акушерско-гинекологических осложнений составила 73,3%, а в контрольной группе 44,6%, т.е. отмечается увеличение акушерских осложнений в 1,6 раза. Анализ семейного анамнеза показал увеличение частоты наличия признаков тромбофилии в группе риска по сравнению с контрольной группой в 1,9 раза.

Данные о генетических характеристиках изученных генов системы свертывания крови, установленные к настоящему времени, приведены в таблице 3.

Результаты исследования частоты встречаемости аллелей и генотипов генов системы свертывания крови у обследованных женщин представлены в таблице 4 и 5. Согласно данным, представленным в таблице 4, статистически значимых различий по частоте встречаемости аллелей генов системы свертывания крови у женщин группы риска и контрольной группы не было обнаружено. Следует отметить очень низкую частоту встречаемости аллеля А гена протромбина (F2) у женщин группы риска и контроля – 0,8% и 1,2%, соответственно, и аллеля А гена Лейдена – 1,7% и 0,4%, соответственно.

Таблица 3 – Характеристика исследованных генов свертывающей системы крови [9, 10].

Название гена, локализация в хромосоме	Патологические генотипы	SNPs	Предковый аллель	Тип мутации, тип наследования
F2-протромбин (фактор II свертывания крови) 11p11.2	G/A, A/A	G20210A <i>rs 1799963</i>	G	Нуклеотидная замена в 3'-НТР
F5 (фактор V свертывания крови, фактор Leiden) 1q24.2	G/A, A/A	G1691A <i>rs 6025</i>	G	Аминокислотная замена Arg506Gln
F7 (фактор свертывания VII крови) 13q34	G/A, A/A	G10976A <i>rs 561241</i>	G	Аминокислотная замена Arg353Gln
FGB-фибрино-ген (фактор I свертывания крови) 4q31.3	G/A, A/A	G455A <i>rs 4220</i>	G	Нуклеотидная замена в промоторе

Таблица 4 – Частота встречаемости аллелей генов свертывающей системы крови

Название гена, аллели		Осложнение беременности n=240		Контроль n=242	
		n	%	n	%
F2	G	238	99,2	239	98,8
	A	2	0,8	3	1,2
F5	G	236	98,3	241	99,6
	A	4	1,7	1	0,4
F7	G	219	91,7	213	88,0
	A	21	8,3	29	12,0
FGB	G	206	85,4	215	88,8
	A	34	14,6	27	11,2

Примечание: n – количество аллелей обследованных женщин

Таблица 5 – Частота встречаемости генотипов генов свертывающей системы крови

Название гена, генотипы		Осложнения беременности n=120		Контроль n=121		HWE, p-value	
		n	%	n	%	Осложнения беременности	Контроль
F2	G/G	118	98,3	118	97,5	1,0	1,0
	G/A	2	1,7	3	2,5		
	A/A	0	0	0	0		
F5	G/G	116	96,7	120	99,2	1,0	1,0
	G/A	4	3,3	1	0,8		
	A/A	0	0	0	0		
F7	G/G	99	82,5	96	79,3	0,70	0,60
	G/A	21	17,5	21	17,4		
	A/A	0	0	4	3,3		
FGB	G/G	89	74,2	96	79,3	0,60	0,06
	G/A	28	23,3	23	19,0		
	A/A	3	2,5	2	1,7		

Примечание: n – количество обследованных женщин, HWE – равновесие Харди-Вайнберга, p-value – уровень статистической значимости.

Как видно из таблицы 5, статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов генов системы свертывания крови у женщин группы риска и контрольной группы не было обнаружено. Распределение генотипов всех изученных генов соответствовало распределению Харди-Вайнберга в обеих обследованных группах (HWE $p > 0,05$). Отмечается отсутствие гомозиготных генотипов по мутантным аллелям генов **F2 и F5 (Лейдена) в обеих группах обследованных женщин**, что соответствует данным литературы по азиатским популяциям. В тоже время показано значительное увеличение частоты гетерозиготных генотипов G/A по гену F5 в 4,1 раза при осложнениях беременности по сравнению с контролем.

В таблице 6 представлены данные по пяти моделям наследования признаков. Согласно таблице 6, статистически значимых различий в частотах встречаемости генотипов у женщин с осложнениями беременности и контрольной группы по всем пяти моделям наследования не выявлено. Для гена **F2 и F5 расчет OR для кодоминантной, рецессивной и аддитивной моделей наследования признаков неприменим**, так как

отсутствует гомозиготный генотип по мутантному аллелю в обеих обследованных группах. Аналогично неприменим и расчёт OR для гена F7 по рецессивной модели наследования неприменим, поскольку отсутствует гомозиготный генотип по мутантному аллелю в группе женщин с осложнениями беременности. Таким образом, статистически достоверной связи носительства полиморфизма изученных вариантов генотипов генов протромбина F2 (фактор II свертывания крови), гена F5 (фактор V свертывания крови, фактор Leiden), гена F7 (фактор свертывания VII крови), гена FGB (фактор I свертывания крови) между группой женщин с осложнениями беременности и контрольной группой, по результатам текущего исследования, не установлено.

Согласно исследованию отечественных ученых, отмечается значительная роль тромбофилии в развитии синдрома потери плода у женщин казахской популяции. Мутация в гене фактора V Лейдена обнаружена в гетерозиготной форме у 9 пациенток ($9,0 \pm 2,9\%$; $p < 0,05$). Кроме того, было установлено и гетерозиготное носительство мутации гена протромбина G20210A F2 у 4 пациенток ($4,0 \pm 2,0\%$) [11].

Таблица 6 – Сравнение отношения шансов для четырех моделей наследования признаков

Ген (SNP), Генотип		Кодоминантная OR (95% CI) GGvsGA,AA	Доминантная OR (95% CI) GGvsGA+AA	Рецессивная OR (95% CI) GG+GAvsAA	Сверхдоминантная OR (95% CI) GG+AAvsGA	Лог-аддитивная OR (95% CI)
F2	GG	неприменимо	1,50 (0,25-9,14)	неприменимо	неприменимо	неприменимо
	GA					
	AA					
p-value			0,66			
AIC			337,9			
F5	GG	неприменимо	0,24 (0,03-2,19)	неприменимо	неприменимо	неприменимо
	GA					
	AA					
p-value			0,16			
AIC			336,1			
F7	GG	1,03 (0,53-2,01), неприменимо	1,23 (0,64-2,34)	неприменимо	0,99 (0,51-1,93)	1,39 (0,78-2,48)
	GA					
	AA					
p-value		0,061	0,53	-	0,98	0,26
AIC		334,5	337,7	-	338,1	336,8
FGB	GG	0,76 (0,41-1,42), 0,62 (0,10-3,78)	0,75 (0,41-1,36)	0,66 (0,11-3,99)	0,77 (0,41-1,43)	0,77 (0,45-1,31)
	GA					
	AA					
p-value		0,62	0,34	0,64	0,41	0,33
AIC		339,1	337,2	337,9	337,4	337,1

Примечание: OR – отношение шансов, CI – доверительный интервал, p-value – уровень статистической значимости, AIC – информационный критерий Акаике.

Результаты исследований европейской популяции свидетельствуют о наличии статистически значимой связи между полиморфизмом гена протромбина F2 и рецидивирующей потерей плода [12]. Ряд авторов также сообщают о наличии статистически значимых показателей между мутацией гена протромбина и высоким риском развития невынашивания беременности в 4,81 раз выше у носителей гетерозиготной мутации, чем у здоровых женщин в европейской популяции [13].

Популяционное исследование (более 4000 женщин) показало, что нет взаимосвязи между полиморфизмом гена протромбина F2 и невынашиванием беременности, при этом частота встречаемости гетерозиготных генотипов составила 4,4% среди американских женщин, 3,2% среди афроамериканских женщин, 3,8% среди испанских женщин [14-16]. Исследование частоты встречаемости мутантного аллеля гена F2 среди беременных женщин индийского населения показало, что общая распространенность полиморфизма гена протромбина F2 при осложнениях беременности составляет 0,7% (1/148) и все они были гетерозиготными [17].

Анализе литературных данных показал разнообразие результатов, касающихся гена F5. Согіу с соавт. (2014) сообщает, что риск потери плода у беременных с полиморфным вариантом фактора V Лейдена 1,58 раза выше, чем риск для женщин, которые не имеют данный полиморфизм, но это не является статистически значимым ($p>0,05$) [13]. В пакистанской популяции установлено, что роль в этиологии рецидивирующих абортів полиморфизм гена фактора V Лейдена не существенна ($p=0,06$) [18].

Полиморфный вариант Лейденовской мутации гена F5 был связан с более частыми случаями преэклампсии среди афроамериканских (15,0%) и латиноамериканских (12,5%) женщин, чем среди американских женщин (2,6%, $OR=2,4$; $95\%CI=1,0-5,2$, при $p=0,4$) [19]. Но Kupferminc (2003) сообщил, что частота встречаемости гетерозиготных генотипов гена F5 у больных тяжелым гестозом была значительно выше (26,5%), чем в контрольной группе (6%, $p<0,001$) [20]. Аналогичные данные были получены итальянскими исследователями. Согласно их данным,

частота носительства аллеля 1691A была также выше среди больных гестозом (10,4%), чем в группе женщин с физиологической беременностью (2,3%; $p=0,01$) [21].

Можно предположить, что частота встречаемости полиморфного варианта гена F5 связана с этнической принадлежностью, так как его частота в европейско-кавказской популяции составляет от 3% до 5%, в еврейской популяции – около 31,2% [22, 23]. Частота встречаемости полиморфизма гена F5 в европейской популяции составляет 4,4%, с самым высоким уровнем распространенности среди греков (7%), а частота встречаемости среди населения Малой Азии составляет лишь 0,6%, в то время когда в африканской популяции и среди населения Юго-Восточной Азии полиморфизм данного гена не наблюдается. Следовательно, полиморфизм данного гена редко проявляется в азиатской популяции [12, 24]. Наше исследование также подтвердило, что полиморфизм гена F5 является редкой в азиатской популяции (3,3% гетерозиготных генотипов и отсутствие гомозиготных генотипов по мутантным аллелям, таблица 6).

Согласно литературным данным наблюдается более низкая частота встречаемости гетерозиготного генотипа гена F7 у женщин основной группы европейской популяции по сравнению с контрольной группой (21,1% и 23,9%, соответственно) [25]. Нами не было обнаружено статистически значимых различий по частоте встречаемости генотипов и аллелей гена F7 системы свертывания крови у женщин группы риска и контрольной группы. Аналогично, частота встречаемости гетерозиготного генотипа гена F7 у женщин основной группы по сравнению с контрольной группой составила 16,7% и 17,4%, соответственно (таблица 6).

Таким образом, полученные предварительные результаты показывают отсутствие статистически значимой связи между частотой встречаемости полиморфных вариантов генов тромбофилии F2, F5, F7, FGB в системе свертывания крови и риском осложнения беременности среди женщин казахской этнической группы.

Работа выполнена в рамках проекта МОН РК (№ 1519/ГФ4).

Литература

- 1 Горбунова В.Н. Медицинская генетика. – СПб.: СПбГПМУ, 2012.- 357 с.
- 2 Lackwood C.J. Inherited thrombophilias in prefnant patients: detection and treatment paradigm // *Obstetrics and Hynecology*. – 2002. – Vol. 99. – P. 333-341.
- 3 Grandone E., Margaglione M. Inherited thrombophilia and gestational vascular complications // *Best Practice & Research Clin. Haematol*. – 2003. – Vol. 16, № 2. – P. 321-332.
- 4 Бицадзе В.О., Макацария А.Д., Хизроева Д.Х., Макацария Н.А., Яшенина Е.В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложненной беременности // *Практическая медицина*. – 2012. – Т. 60, № 5. – С. 22-29.
- 5 Bafunno V., Margaglione M. Genetic basis of thrombosis // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2010. – Vol. 48, № 1. – P. 41-51.
- 6 Dawood F., Pregnancy and Thrombophilia // *J. Blood Disorders*. – 2013. – Vol. 4, № 5. – P. 1-11.
- 7 Girelli D., Russo C., Ferraresi P., Olivieri O., Pinotti M., Friso Manzato F., Mazzucco A., Bernardi F., Corrocher R. Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* -2000. – Vol. 343, № 11. – P. 774-80.
- 8 Ticconi C., Mancinelli F., Gravina P., Federici G., Piccione E., Bernardini S. Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 2011. — Vol. 71, № 3. – P.198-201.
- 9 База ОМИМ. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>
- 10 Genetics Home Reference – <http://www.ghr.nlm.nih.gov>
- 11 Рапильбекова Г. К., Мамедалиева Н. М. Роль тромбофилии в генезе синдрома потери плода у женщин казахской популяции // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2006. – № 3. – С.31-34.
- 12 Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 191. – P. 412-424.
- 13 Coriu L., Copaciu E., Tulbure D., Talmaci., Secara D., Coriu D., Cirstoiu M. Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction // *Maedica. A. Journal of Clinical Medicine*. – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 351-55.
- 14 Silver R.M., Zhao Y., Spong C.Y., Sibai B., Wendel G Jr, et al. Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications // *Gynecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 115. – P. 14-20.
- 15 Altintas A., Pasa S., Akdeniz N., Cil T., Yurt M., et al. Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey // *Ann. Hematol.* – 2007. – Vol. 86. – P. 727-731.
- 16 Serrano F., Lima M.L., Lopes C., Almeida J.P., Branco J. Factor V Leiden and prothrombin G20210A in Portuguese women with recurrent miscarriage: is it worthwhile to investigate? // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2011. – Vol. 284. – P. 1127-1132.
- 17 Gunathilake K.M., Sirisena U.N., Nisansala P.K., Goonasekera H.W., Jayasekara R.W., Dissanayake V.H. The prevalence of the prothrombin (F2) 20210G>A mutation in a cohort of Sri Lankan patients with thromboembolic disorders // *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* – 2015. – Vol. 31, № 3. – P. 356-361.
- 18 Aksoy M., Tek I., Karabulut H., Berker B., Soylemez F. The role of thrombophilia related to Factor V Leiden and Factor II G20210A mutations in recurrent abortions // *J. Pak. Med. Assoc.* – 2005. – Vol. 55, № 3. – P. 104-108.
- 19 Dizon-Townson D., Miller C., Sibai B., Spong C.Y., Thom E., Wendel G Jr, Wenstrom K., Samuels P., Cotroneo M.A., Moawad A., Sorokin Y., Meis P., Miodovnik M., O'Sullivan M.J., Conway D., Wapner R.J., Gabbe S.G. The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus // *Gynecol. Obstet.* – 2005. – Vol. 106, № 3. – P. 517-524.
- 20 Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 1. – P. 111.
- 21 Grandone E., Margaglione M., Colaizzo D. et al. Factor V Leiden, C→T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 77, № 6. – P. 1052-1054.
- 22 Villarreal C., García-Aguirre G., Hernández C., Vega O., Borbolla J.R., et al. Congenital thrombophilia associated to obstetric complications // *J. Thromb. Thrombolysis*. – 2002. – Vol. 14. – P. 163-169.
- 23 Finan R.R., Tamim H., Ameen G., Sharida H.E., Rashid M., et al. Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population // *Am. J. Hematol.* – 2002. – Vol. 71. – P. 300-305.
- 24 Chan W.P., Lee C.K., Kwong Y.L., Lam C.K., Liang R. A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong // *Chinese. Blood.* – 1998. – Vol. 91, № 4. – P. 1135-1139.
- 25 Barlik M., Seremak-Mrozikiewicz A., Drews K., Klejewski A., Kurzawińska G., Łowicki Z., Wolski H. Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage // *Ginekol. Pol.* – 2016. – Vol. 87, № 7. – P. 504-509.

References

- 1 Gorbunova VN (2012) Medical genetics [Meditsinskaya genetika]. SPb, Spbpgmu, pp. 357.
- 2 Lackwood CJ (2002) Inherited thrombophilias in prefnant patients: detection and treatment paradigm, *Obstetrics and Hynecology*, Vol. 99, pp. 333-341.
- 3 Grandone E, Margaglione M (2003) Inherited thrombophilia and gestational vascular complications, *Best Practice & Research Clin. Haematol*, Vol. 16, No. 2, pp. 321-332.
- 4 Bitsadze VO, Makatsaria AD, Khizroeva DH, Makatsaria NA, Ashanina EV (2012) Thrombophilia as a key link in the pathogenesis of pregnancy complications [Trombofilija kak vazhneysheye zveno patogeneza oslozhneniy beremennosti]. *Medicine Practical*, Vol. 60, No. 5, pp. 22-29.
- 5 Bafunno V, Margaglione M (2010) Genetic basis of thrombosis, *Clin. Chem. Lab. Med*, Vol. 48, No. 1, pp. 41-51.
- 6 Dawood F (2013) Pregnancy and Thrombophilia, *J. Blood Disorders*, Vol. 4, No. 5, pp. 1-11.

- 7 Girelli D, Russo C, Ferraresi P, Olivieri O, Pinotti M, Friso Manzato F, Mazzucco A, Bernardi F, Corrocher R (2000) Polymorphisms in the factor VII gene and the risk of myocardial infarction in patients with coronary artery disease, *N. Engl. J. Med.*, Vol. 343, No. 11, pp. 774-80.
- 8 Ticconi C, Mancinelli F, Gravina P, Federici G, Piccione E, Bernardini S (2011) Beta-fibrinogen G-455A polymorphisms and recurrent miscarriage, *Gynecol. Obstet. Invest.*, Vol. 71, No. 3, pp. 198-201.
- 9 Database OMIM, Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>
- 10 Genetics Home Reference – <http://www.ghr.nlm.nih.gov>
- 11 Rapilbekova GK, Mamedalieva NM (2006) The role of thrombophilia in the genesis of fetal loss syndrome in women of the Kazakh population, *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*, No. 3, pp. 31-34.
- 12 Kujovich JL (2004) Thrombophilia and pregnancy complications, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, Vol. 191, pp. 412-424.
- 13 Coriu L, Copaciu E, Tulbure D, Talmaci, Secara D, Coriu D, Cirstoiu M (2014) Inherited thrombophilia in pregnant women with intrauterine growth restriction, *Maedica A. Journal of Clinical Medicine*, Vol. 9, No. 4, pp. 351-355.
- 14 Silver RM, Zhao Y, Spong CY, Sibai B, Wendel GJr, et al (2010) Prothrombin gene G20210A mutation and obstetric complications, *Gynecol. Obstet.*, Vol. 115, pp. 14-20.
- 15 Altintas A, Pasa S, Akdeniz N, Cil T, Yurt M, et al (2007) Factor V Leiden and G20210A prothrombin mutations in patients with recurrent pregnancy loss: data from the southeast of Turkey, *Ann. Hematol.*, Vol. 86, pp. 727-731.
- 16 Serrano F, Lima ML, Lopes C, Almeida JP, Branco J (2011) Factor V Leiden and prothrombin G20210A in Portuguese women with recurrent miscarriage: is it worthwhile to investigate? *Arch. Gynecol. Obstet.*, Vol. 284, pp. 1127-1132.
- 17 Gunathilake KM, Sirisena UN, Nisansala PK, Goonasekera HW, Jayasekara RW, Dissanayake VH (2015) The prevalence of the prothrombin (F2) 20210G>A mutation in a cohort of Sri Lankan patients with thromboembolic disorders, *Indian J. Hematol. Blood Transfus.*, Vol. 31, No. 3, pp. 356-361.
- 18 Aksoy M, Tek I, Karabulut H, Berker B, Soylemez F The role of thrombophilia related to Factor V Leiden and Factor II G20210A mutations in recurrent abortions, *J Pak Med Assoc.*, Vol. 55, No. 3, pp. 104-108.
- 19 Dizon-Townson D, Miller C, Sibai B, Spong CY, Thom E, Wendel GJr, Wenstrom K, Samuels P, Cotroneo MA, Moawad A, Sorokin Y, Meis P, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Conway D, Wapner RJ, Gabbe SG (2005) The relationship of the factor V Leiden mutation and pregnancy outcomes for mother and fetus, *Gynecol. Obstet.*, Vol. 106, No. 3, pp. 517-524.
- 20 Kupferminc MJ (2003) Thrombophilia and pregnancy, *Reprod. Biol. Endocrinol.*, Vol. 1, pp. 111.
- 21 Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D (1997) Factor V Leiden, C→T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia, *Thromb. Haemost.*, Vol. 77, No. 6, pp. 1052-1054.
- 22 Villarreal C, García-Aguirre G, Hernández C, Vega O, Borbolla JR (2002) Congenital thrombophilia associated to obstetric complications, *J. Thromb. Thrombolysis.*, Vol. 14, pp. 163-169.
- 23 Finan RR, Tamim H, Ameen G, Sharida HE, Rashid M, (2002) Prevalence of factor V G1691A (factor V-Leiden) and prothrombin G20210A gene mutations in a recurrent miscarriage population, *Am. J. Hematol.*, Vol. 71, pp. 300-305.
- 24 Chan WP, Lee CK, Kwong YL, Lam CK, Liang R (1998) A novel mutation of Arg306 of factor V gene in Hong Kong, Chinese. *Blood.*, Vol. 91, No. 4, pp. 1135-1139.
- 25 Barlik M, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Klejewski A, Kurzawińska G, Łowicki Z, Wolski H (2016) Correlation between factor VII and PAI-1 genetic variants and recurrent miscarriage, *Ginekol. Pol.*, Vol. 87, No. 7, pp. 504-509.