

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С НАРУШЕНИЕМ ФОЛАТНОГО ЦИКЛА И РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ, В ГЕНЕЗЕ РЕТРОХОРИАЛЬНОЙ ГЕМАТОМЫ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

УДК 591.158:575.174.015.3:618.2

Поступила 25.09.2014 г.



И.О. Буштырева, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии¹;

Н.Б. Кузнецова, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии¹;

Е.И. Пелогейна, врач акушер-гинеколог²

¹Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, 344022, пер. Нахичеванский, 29;

²Перинатальный центр, Ростов-на-Дону, 344068, ул. Бодрая, 90

Цель исследования — оценить роль полиморфизмов генов фолатного цикла и генов системы гемостаза в генезе отслойки хориона.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 43 беременных с отслойкой хориона (1-я группа) и 43 беременных без отслойки (2-я группа), вошедших в группу контроля. Всем пациенткам в I триместре было выполнено генотипирование 4 полиморфизмов генов фолатного цикла: MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза) C677T; MTHFR A1298C; MTR (витамин B₁₂-зависимая метионин-синтаза) A2756G; MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) A66G, а также 8 полиморфизмов генов системы гемостаза: F2 (протромбин, КФ II) G20210A; F5 (проакцелерин, лабильный фактор, КФ V) G1691A (лейденская мутация); F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A; F13 (фибриназа, КФ XIII) G>T; FGB (β-цепь фибриногена) G455A; ITGA2 (α2-интегрин) C807T; ITGB3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIA) T1565C; PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1) -675 5G/4G.

Результаты. Статистически значимыми для риска развития отслойки хориона явились гетерозиготный вариант GA полиморфизма гена F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A и вариант мутантной гомозиготы GG полиморфизма гена MTRR A66G. Частота встречаемости гетерозиготного варианта GA полиморфизма 353Gln (G10976A) гена F7 у пациенток с отслойкой хориона составила 51% (22 женщины) по сравнению с 23,2% (10 женщин) в группе контроля, гомозиготного варианта GG полиморфизма гена MTRR A66G — 44% (19 женщин) по сравнению с 25,6% (11 женщин) в группе контроля.

Заключение. Формирование отслойки хориона в I триместре беременности может быть связано с наличием у женщины гетерозиготного варианта полиморфизма гена F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A и варианта мутантной гомозиготы GG полиморфизма гена MTRR A66G как изолированно, так и в их сочетании.

Ключевые слова: отслойка хориона; ретрохориальная гематома; полиморфизм генов; проконвертин.

English

Genetic Polymorphisms Associated with Impaired Folate Cycle and the Risk of Thrombophilia in Patients with Retrochorial Hematoma in the First Trimester of Pregnancy

I.O. Bushtireva, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology¹;

N.B. Kuznetsova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology¹;

E.I. Pelogeina, Obstetrician-Gynecologist²

¹Rostov State Medical University, 29 Nahichevansky Per., Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation;

²Perinatal Center, 90 Bodraya St., Rostov-on-Don, 344068, Russian Federation

The aim of the investigation is to evaluate the role of polymorphisms of folate cycle and hemostatic system in the genesis of chorion detachment.

Для контактов: Кузнецова Наталья Борисовна, e-mail: lauranb@inbox.ru

Materials and Methods. The study involved 43 pregnant women with a detachment of the chorion (group 1) and 43 pregnant women without it (group 2, control group). All patients underwent genotyping of 4 gene polymorphisms of folate cycle in the first trimester: MTHFR (5,10-methylenetetrahydrofolate reductase) C677T; MTHFR A1298C; MTR (vitamin B₁₂-dependent methionine synthase) A2756G; MTRR (methionine synthase reductase) A66G and 8 gene polymorphisms of the hemostatic system: F2 (prothrombin, FII) G20210A; F5 (proaccelerin, labile factor, FV) G1691A (Leiden mutation); F7 (proconvertin, FVII) G10976A; F13 (fibrinase, FXIII) G>T; FGB (fibrinogen β -chain) G455A; ITGA2 (α -2-integrin) C807T; ITGB3 (platelet glycoprotein IIIa) T1565C; PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) -675 5G/4G.

Results. Heterozygous variant GA of F7 (proconvertin, FVII) G10976A polymorphism and mutant homozygote GG variant of MTRR A66G polymorphism were statistically significant for the risk of chorion detachment. The frequency of heterozygous variant GA of F7 353Gln (G10976A) gene polymorphism in patients with chorion detachment was 51% (22 women) compared to 23.2% (10 women) in the control group, homozygous variant GG of MTRR A66G polymorphism amounted to 44% (19 women) relative to 25.6% (11 women) in the control group.

Conclusion. On the basis of the study it can be concluded that chorion detachment in women being in the first trimester of pregnancy may be associated with the availability of heterozygous variant of (proconvertin, FVII) G10976A polymorphism of gene F7 and mutant homozygous GG variant of MTRR A66G polymorphism, that can occur both separately and in combination.

Key words: chorion detachment; thrombophilia; gene polymorphism; proconvertin.

Отслойка хориона является частым осложнением беременности и по данным различных авторов встречается в 3–18% случаев [1, 2]. У 50% беременных ретрохориальная гематома приводит к выкидышу [3]. У другой половины беременных она повышает риск развития материнских и неонатальных осложнений: гипертензии беременных, преэклампсии, отслойки плаценты, задержки роста плода, дистресса плода и др. [4].

Новый взгляд на патогенез отслойки хориона и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты стал возможен благодаря открытию генетической и приобретенной тромбофилии — термин был введен в клиническую практику для определения состояний, при которых увеличен риск тромбозов и тромбоземболий [5, 6].

В многочисленных когортных и популяционных исследованиях вопрос ассоциации между отслойкой хориона и тромбофилией поднимался неоднократно. Наибольший интерес проявлялся к полиморфизму генов, участвующих в процессах коагуляции и фибринолиза [7–12]. Рассматривалась также роль полиморфизма генов фолатного цикла в развитии ранних тромбофилических осложнений гестации [13, 14]. Подчас эти исследования носят противоречивый характер, что подчеркивает интерес к данной проблеме.

Поскольку изучение медицинских аспектов генетического полиморфизма составляет концептуальную и методическую основу предиктивной (предсказательной) медицины [15], расширение и углубление знаний о возможностях профилактики одного из самых ранних и частых осложнений беременности — отслойки хориона и, соответственно, патогенетически связанных с ней поздних гестационных осложнений (преэклампсии, отслойки плаценты, задержки роста плода) является актуальным в современном акушерстве [16, 17].

Цель исследования — оценить роль полиморфизмов генов фолатного цикла и системы гемостаза в генезе отслойки хориона.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе Перинатального центра Ростова (Россия) в 2013–2014 гг. В 1-ю, основную, группу вошли 43 жен-

щины с наличием отслойки хориона в I триместре беременности, верифицированной по данным УЗИ в сроке беременности 6,8±1,3 нед. 2-ю группу, контрольную, составили 43 пациентки без осложненного течения беременности. Средний возраст пациенток — 30,0±0,8 и 29,0±0,9 года.

Критерием исключения являлась беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Всем беременным было выполнено стандартное клиничко-лабораторное исследование, включающее общеклинические лабораторные тесты, гемостазиологическое и ультразвуковое обследование.

Для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с нарушениями фолатного цикла, использованы комплект реагентов «Генетика Метаболизма Фолатов», а для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития тромбофилии — комплект реагентов «КардиоГенетика Тромбофилия» (НПО «ДНК-Технология», Россия).

Всем женщинам выполнено генотипирование 4 полиморфизмов генов фолатного цикла: MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза) C677T; MTHFR A1298C; MTR (витамин B₁₂-зависимая метионин-синтаза) A2756G; MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) A66G, а также 8 полиморфизмов генов системы гемостаза: F2 (протромбин КФ II) G20210A; F5 (проакцелерин, лабильный фактор, КФ V) G1691A (лейденовская мутация); F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A; F13 (фибриназа, КФ XIII) G>T; FGB (β -цепь фибриногена) G455A; ITGA2 (α 2-интегрин) C807T; ITGB3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIA) T1565C; PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1) -675 5G/4G.

Гемостазиологическое исследование включа-

ло определение активированного частичного тромбoplastинового времени, протромбинового индекса, тромбинового времени, уровня фибриногена, уровня антитромбина III, Д-димера, растворимых комплексов мономеров фибрина.

Ультразвуковое исследование выполнено на аппарате Philips HD 11 (Philips, Голландия). Особое внимание уделялось ретрохориальной гематоме, ее размерам, локализации.

Из анамнеза выявлено, что у 22 женщин (51%) 1-й группы были внутриматочные вмешательства, из них самопроизвольное прерывание беременности — у 5, неразвивающаяся беременность — у 10, искусственный аборт — у 7, что в свою очередь могло привести к формированию хронического эндометрита, к нарушению имплантации, а ввиду неполноценной пенетрации ворсин хориона, возможно, и к формированию отслойки при последующем развитии беременности. Внутриматочные вмешательства у пациенток во 2-й группе отмечены значительно реже — в 12 случаях (27,9%).

Бесплодие в анамнезе отмечено у 6 пациенток в 1-й группе, у 5 — во 2-й группе; врожденные пороки развития матки (двуродая, седловидная) — у 2 пациенток в 1-й группе, у 1 — во 2-й группе; миома матки — у 5 пациенток в 1-й группе, у 4 — во 2-й группе.

Соматический статус у пациенток обеих групп не

различался: хронический пиелонефрит, хронический гастрит, хронический панкреатит, вегетативно-сосудистая дистония, хронический тонзиллит отмечены в равном числе случаев.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью тестов на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга и выявление ассоциаций методом χ^2 в программе DeFinetti. Для всех статистических расчетов при $p < 0,05$ результат считался статистически значимым.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ генетических полиморфизмов генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и фолатного цикла, позволил оценить частоту встречаемости аллелей, генотипов полиморфных локусов исследуемых генов у беременных в I триместре и выявить их ассоциации с отслойкой хориона (см. таблицу).

Статистическая обработка результатов с помощью тестов на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга и выявление ассоциаций методом χ^2 показали статистическую значимость встречаемости у беременных с отслойкой хориона гетерозиготного варианта полиморфизма гена F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A и варианта мутантной гомозиготы GG полиморфизма гена MTRR A66G. Частота встречаемости гетерозиготного варианта GA полиморфизма 353Gln (G10976A) гена F7 у пациенток составила 51% (22 женщины), го-

Частота встречаемости аллелей, генотипов полиморфных локусов исследуемых генов в I триместре беременности и их ассоциации с отслойкой хориона, абс. число/%

Состояние хориона в группе беременных	Частота встречаемости генотипа			Соответствие закону Харди–Вайнберга (χ^2 df=1)*, p	Выявленная ассоциация (отношение шансов — ОШ)
	CC	CT	TT		
MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза) C677T					
	CC	CT	TT		
С отслойкой	23/53,5	15/34,9	5/11,6	p=0,3122	Для аллеля T: ОШ=183, p=0,7430
Без отслойки	23/53,5	17/39,5	3/7	p=0,9530	
MTHFR (5,10-метилентетрагидрофолат-редуктаза) A1298C					
	AA	AC	CC		
С отслойкой	20/46,5	16/37,2	7/16,3	p=0,2353	Для аллеля C: ОШ=1,178, p=0,6481
Без отслойки	21/48,8	17/39,5	5/11,6	p=0,5897	
MTR (витамин B₁₂-зависимая метионин-синтаза) A2756G					
	AA	AG	GG		
С отслойкой	24/55,8	17/39,5	22/4,6	p=0,6412	Для аллеля G: ОШ=0,903, p=0,8585
Без отслойки	24/55,8	16/37,2	3/7	p=0,8815	
MTRR (метионин-синтаза-редуктаза) A66G					
	AA	AG	GG		
С отслойкой	3/7	21/48,8	19/44,2	p=0,3805	Для аллеля G: ОШ=2,503, p=0,0090
Без отслойки	12/27,9	20/46,5	11/25,6	p=0,6496	
F2 (протромбин КФ II) G20210A					
	GG	GA	AA		
С отслойкой	40/93	1/2,3	2/4,6	p=0,7364	Для аллеля A: ОШ=0,833, p=0,8212
Без отслойки	40/93	0	3/7	p=0,6868	

Окончание таблицы

Состояние хориона в группе беременных	Частота встречаемости генотипа			Соответствие закону Харди-Вайнберга (χ^2 df=1)*, p	Выявленная ассоциация (отношение шансов — ОШ)
	GG	GA	AA		
F5 (проакцелерин, лабильный фактор, КФ V) G1691A (лейденовская мутация)					
	GG	GA	AA		
С отслойкой	36/83,7	6/13,9	1/2,3	p=0,2564	Для аллеля A: ОШ=1,683, p=0,1750
Без отслойки	41/95,3	1/2,3	1/2,3	p=0,0000	
F13 (фибриназа, КФ XIII) G>T					
	GG	GT	TT		
С отслойкой	20/46,5	22/51,2	1/2,3	p=0,0750	Для аллеля T: ОШ=1,808, p=0,4091
Без отслойки	23/53,5	20/46,5	0	p=0,0469	
F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A					
	GG	GA	AA		
С отслойкой	17/39,5	22/51,2	4/9,3	p=0,4079	Для аллеля A: ОШ=3,131, p=0,0013
Без отслойки	32/74,4	10/23,2	1/2,3	p=0,8361	
ITGA2 (α2-интегрин) C807T					
	CC	CT	TT		
С отслойкой	15/34,9	20/46,5	8/18,6	p=0,7707	Для аллеля T: ОШ=0,878, p=0,6418
Без отслойки	12/37,9	23/53,5	8/18,6	p=0,6039	
ITGB3 (тромбоцитарный гликопротеин IIIA) T1565C					
	TT	TC	CC		
С отслойкой	31/72	11/25,6	1/2,3	p=0,9834	Для аллеля C: ОШ=1,268, p=0,5111
Без отслойки	34/79	8/18,6	1/2,3	p=0,5344	
PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена 1) -675 5G/4G					
	5G/5G	4G/5G	4G/4G		
С отслойкой	9/20,9	21/48,8	13/30,2	p=0,9230	Для аллеля 4G: ОШ=1,841, p=0,0620
Без отслойки	4/9,3	19/44,2	20/46,5	p=0,8659	

Примечание: * — критерий χ^2 использован для оценки соответствия наблюдаемого (выборочного) распределения генотипов ожидаемому (популяционному) при равновесии Харди-Вайнберга во всех группах для всех исследуемых полиморфизмов генов, т.е. частота встречаемости полиморфизма генов в выборке соответствует распределению генов в популяции.

мозиготного варианта GG полиморфизма гена MTRR A66G — 44% (19 женщин). Следует отметить, что в нашем исследовании не установлено зависимости между формированием отслойки хориона и наличием у женщины низкофункциональных аллелей генотипа MTHFR 667T.

Исследование показало, что у носителей аллеля G10976A гена F7 риск развития ретрохориальной гематомы был выше в 3,1 раза (ОШ=3,131; p=0,00134), а при наличии мутантного варианта гомозиготы гена MTRR A66G он был выше в 2,5 раза по сравнению с таким риском у беременных без отслойки хориона (ОШ=2,503; p=0,00902).

Проакцелерин (коагуляционный фактор FVII) принимает участие во внешнем механизме свертывания крови. В случае гипопроакцелеринемии замедляется образование тромбина, который катализирует превращение фибриногена в фибрин, и образование сгустка с

остановкой кровотечения, этим объясняется развитие геморрагического осложнения. Распространенность AG полиморфизма 353Gln (G10976A) гена F7 в европейских популяциях составляет 10–20%, однако до настоящего времени его влияние на прогноз развития отслойки хориона не было определено.

Роль гена MTRR заключается в кодировании аминокислотной последовательности фермента метионин-синтазы-редуктазы, одной из функций которого является обратное превращение гомоцистеина в метионин. В результате замены аминокислотного остатка изолейцина на метионин в позиции 66 функциональная активность фермента снижается, нарушаются процессы метилирования ДНК. Метилирование ДНК играет ведущую роль в формировании и поддержании эпигенетической изменчивости — наследственного динамического процесса, определяющего степень активности генов. Выявленный факт позволяет выдвинуть гипоте-

зу, заключающуюся в том, что дефицит фермента метионин-синтазы-редуктазы сопровождается недостатком метильных групп. Это, в свою очередь, оказывает влияние на эпигенетический статус и реализацию эффекта гипоконвертинемии, обусловленного мутацией коагуляционного фактора F7, в результате чего наблюдаем манифестацию такого клинического проявления, как отслойка хориона.

Следует отметить отсутствие зависимости между формированием отслойки хориона и наличием низкофункциональных аллелей генотипа MTHFR 667T ввиду отсутствия в рамках данного исследования статистической значимости полученного показателя согласно тесту на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга.

Заключение. Формирование отслойки хориона в I триместре беременности может быть результатом наличия у женщины гетерозиготного варианта полиморфизма гена F7 (проконвертин, КФ VII) G10976A и варианта мутантной гомозиготы GG полиморфизма гена MTRR A66G как изолированно, так и в их сочетании. При данных полиморфизмах на фоне дефицита метильных групп гипоконвертинемия является причиной нарушения гемостатического «замка», в результате чего происходит формирование ретрохориальной гематомы.

Финансирование исследования. Работа проведена на личные средства авторов.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Nagy S., Bush M., Stone J., Lapinski R., Gardó S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Orv Hetil* 2005 Oct; 146(42): 2157–2161.
2. Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A., Cahill A.G. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011 May; 117(5): 1205–1212, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821568de>.
3. Vaginal bleeding during pregnancy. In: *Ferri's clinical advisor*. Editor by Fred F. Ferri. Mosby; 2014; p. 1143–1143.
4. Kyser Kathy L. Meta-analysis of subchorionic hemorrhage and adverse pregnancy outcomes. *Proc Obstet Gynecol* 2012; 2(4), URL: <http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1137&context=pog>.
5. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности. М: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2010; 536 с.
6. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. М: МИА; 2011.
7. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(6): 735–748, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612053381855>.
8. Procházka M., Happach C., Marsál K., Dahlbäck B., Lindqvist P.G. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG* 2003 May; 110(5): 462–466, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.02369.x>.
9. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P., Lindqvist P.G., Dizon-Townson D., Said J., Seligsohn U., Carrier M., Salomon O.,

Greer I.A. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010 Jun; 7(6): e1000292, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.

10. Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K., Walker S.P., Borg A.J., Monagle P.T., Brennecke S.P. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010 Jan; 115(1): 5–13, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c68907>.

11. Акиншина С.В., Смирнова Л.М., Макацария А.Д. Ведение беременности и родов у пациенток с тромбозами и тромбоэмболиями в анамнезе. В кн.: Современная перинатология: организация, технологии и качество. М; 2010; с. 4.

12. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Ионанидзе Т.Б. Гемостатическая терапия при кровотечениях во время беременности. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология 2013; 1: 6–10.

13. Vettriselvi V., Vijayalakshmi K., Paul S.F., Venkatachalam P. ACE and MTHFR gene polymorphisms in unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(3): 301–306, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00792.x>.

14. Бескоровая Т.С., Гудзенко С.В., Тверская С.М., Поляков А.В. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности. *Проблемы репродукции* 2006; 1: 53–60.

15. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. Под ред. Баранова В.С. СПб: Изд-во Н-Л; 2009; 528 с.

16. Кирющенков П.А., Шмаков Р.Г., Андамова Е.В., Тамбовцева М.А. Алгоритм клинико-гемостазиологического обследования в акушерско-гинекологической практике. *Акушерство и гинекология* 2013; 1: 101–106.

17. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M., Makatsaria A.D. P.82 Prevention of recurrent thromboembolic complications in women with thrombophilia. *Thrombosis Research* 2011 Feb; 127: S148, [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848\(11\)70137-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848(11)70137-2).

References

1. Nagy S., Bush M., Stone J., Lapinski R., Gardó S. Clinical significance of subchorionic and retroplacental hematomas detected in the first trimester of pregnancy. *Orv Hetil* 2005 Oct; 146(42): 2157–2161.
2. Tuuli M.G., Norman S.M., Odibo A.O., Macones G.A., Cahill A.G. Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011 May; 117(5): 1205–1212, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e31821568de>.
3. Vaginal bleeding during pregnancy. In: *Ferri's clinical advisor*. Editor by Fred F. Ferri. Mosby; 2014; p. 1143–1143.
4. Kyser Kathy L. Meta-analysis of subchorionic hemorrhage and adverse pregnancy outcomes. *Proc Obstet Gynecol* 2012; 2(4), URL: <http://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1137&context=pog>.
5. Sidel'nikova V.M., Sukhikh G.T. *Nevynashivanie beremennosti* [Miscarriage]. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2010; 536 p.
6. Makatsariya A.D. *Trombogemorragicheskie oslozhneniya v akushersko-ginekologicheskoy praktike*

[Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecologic practice]. Moscow: MIA; 2011.

7. Kupferminc M.J. Thrombophilia and pregnancy. *Curr Pharm Des* 2005; 11(6): 735–748, <http://dx.doi.org/10.2174/1381612053381855>.

8. Procházka M., Happach C., Marsál K., Dahlbäck B., Lindqvist P.G. Factor V Leiden in pregnancies complicated by placental abruption. *BJOG* 2003 May; 110(5): 462–466, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-0528.2003.02369.x>.

9. Rodger M.A., Betancourt M.T., Clark P., Lindqvist P.G., Dizon-Townson D., Said J., Seligsohn U., Carrier M., Salomon O., Greer I.A. The association of factor V Leiden and prothrombin gene mutation and placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS Med* 2010 Jun; 7(6): e1000292, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000292>.

10. Said J.M., Higgins J.R., Moses E.K., Walker S.P., Borg A.J., Monagle P.T., Brennecke S.P. Inherited thrombophilia polymorphisms and pregnancy outcomes in nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2010 Jan; 115(1): 5–13, <http://dx.doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181c68907>.

11. Akin'shina S.V., Smirnova L.M., Makatsariya A.D. Vedenie beremennosti i rodov u patsientok s trombozami i tromboemboliyami v anamneze. V kn.: *Sovremennaya perinatologiya: organizatsiya, tekhnologii i kachestvo* [Pregnancy and labor management in patients with thrombosis

and thromboembolism in the history. In: *Modern perinatology: organization, technologies and quality*]. Moscow; 2010; p. 4.

12. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A., Ionanidze T.B. Hemostatic therapy in hemorrhages during pregnancy. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 1: 6–10.

13. Vetriselvi V., Vijayalakshmi K., Paul S.F., Venkatachalam P. ACE and MTHFR gene polymorphisms in unexplained recurrent pregnancy loss. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34(3): 301–306, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1447-0756.2008.00792.x>.

14. Beskorovainaia T.S., Gudzenko S.V., Tverskaia S.M., Poliakov A.V. The association of polymorphic alleles of folate metabolism genes with recurrent pregnancy loss. *Problemy reproduktivnoy meditsiny* 2006; 1: 53–60.

15. *Geneticheskiy pasport — osnova individual'noy i prediktivnoy meditsiny* [Genetic passport is the basis of personalized and predictive medicine]. Pod. red. Baranova V.S. [Baranov V.S. (editor)]. Saint Petersburg: Izd-vo N-L; 2009; 528 p.

16. Kiryushchenkov P.A., Shmakov R.G., Andamova E.V., Tambovtseva M.A. An algorithm for clinical and hemostasiological investigation in obstetric and gynecological care. *Akusherstvo i ginekologiya* 2013; 1: 101–106.

17. Akinshina S.V., Bitsadze V.O., Baimuradova S.M., Makatsaria A.D. P.82 Prevention of recurrent thromboembolic complications in women with thrombophilia. *Thrombosis Research* 2011 Feb; 127(Suppl 3): S148, [http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848\(11\)70137-2](http://dx.doi.org/10.1016/s0049-3848(11)70137-2).