

АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИМ АНАМНЕЗОМ У ЖЕНЩИН И ВЕНОЗНЫМИ ТРОМБОЗАМИ ВО ВРЕМЯ ГЕСТАЦИИ

Перевезенцев О. А.^{1,2}, Мамедов И. С.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактная информация:

Перевезенцев Олег Александрович,
ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России,
пер. Нахичеванский, д. 29, Ростов-на-Дону, Россия, 344022.
E-mail: PZPO@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.09.2024
и принята к печати 29.04.2025

Резюме

Актуальность. Венозные тромбозы этиопатогенетически связаны с наследственными и приобретенными состояниями, характеризующимися чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах. Одним из типов нарушений в системе гемостаза является гестационная тромбофилия, которая может приводить к развитию венозных тромбозов во время беременности и вызывать различные осложнения в гравидарный период. Поэтому важно понимать этиопатогенез данного патологического состояния, в том числе вклад наследственных факторов. **Цель.** Провести анализ ассоциации 8 генетических вариантов генов системы гемостаза с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом у женщин на фоне развития венозных тромбозов во время гестации. **Материалы и методы.** В исследование были включены 311 женщин в возрасте от 20 до 38 лет вне беременности, у которых хотя бы одна предыдущая беременность была с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, причем во время гестации были выявлены гестационные венозные тромбозы различных локализаций, и 225 женщин контрольной группы. Исследование генотипов выбранных генетических вариантов проводилось методом ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления. **Результаты.** Положительная ассоциация была выявлена для 4 генетических вариантов: 20210 G>A гена *F2* (генотипы GA+AA) (ОШ = 11,03 (95 % ДИ: 2,60–46,81), $P < 0,001$); 1691G>A гена *F5* (генотипы GA+AA) (ОШ = 6,02 (95 % ДИ: 2,52–14,38), $P < 0,001$); -455 G>A гена *FGB* (генотип AA) (ОШ = 5,65 (95 % ДИ: 3,05–10,45), $P < 0,001$) и -675 5G>4G гена *PAI-1* (генотип 4G/4G) (ОШ = 2,28 (95 % ДИ: 1,54–3,39), $P < 0,001$). **Заключение.** Таким образом, мы установили ассоциацию 4 генетических вариантов генов плазменных факторов гемостаза с наследственной предрасположенностью к отягощенному акушерско-гинекологическому анамнезу у женщин на фоне развития гестационных венозных тромбозов.

Ключевые слова: анализ ассоциации, венозный тромбоз, гемостаз, генетический вариант, гестационная тромбофилия, привычное невынашивание беременности

Для цитирования: Перевезенцев О.А., Мамедов И.С. Ассоциация генетических вариантов генов системы гемостаза с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом у женщин и венозными тромбозами во время гестации. Трансляционная медицина. 2025; 12(2): 144-152. DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-144-152. EDN: EOLQLA

ASSOCIATION OF GENETIC VARIANTS OF HEMOSTASIS SYSTEM GENES WITH A BURDENED OBSTETRIC-GYNECOLOGICAL HISTORY IN WOMEN AND VENOUS THROMBOSIS DURING GESTATION

Oleg A. Perevezentsev^{1,2}, Ilgar S. Mamedov¹

¹ Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

² Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for children named after V. F. Voyno-Yasenetsky Department of Health of the city of Moscow, Moscow, Russia

Corresponding author:

Oleg A. Perevezentsev,
Rostov State Medical University,
Nakhichevsky Lane, 29, Rostov-on-Don,
Russia, 344022.
E-mail: PZPO@mail.ru

Received 18 September 2024; accepted
29 April 2025

Abstract

Background. One of the types of disorders in the hemostasis system is gestational thrombophilia. Therefore, it is important to understand the etiopathogenesis of this pathological condition, including the contribution of hereditary factors. **Objective.** To analyze the association of 8 genetic variants of the hemostasis system genes in women with gestational thrombophilia. **Materials and methods.** The study included 311 women aged 20 to 38 years outside pregnancy, who had at least 1 previous pregnancy with complicated obstetric and gynecological history, and gestational venous thrombosis of various localizations was detected during gestation, and 225 women in the control group. The genotypes of the selected genetic variants were studied by real-time PCR. **Results.** A positive association was found for 4 genetic variants: 20210 G>A of the *F2* gene (GA + AA) (OR = 11.03 (95 % CI: 2.60–46.81), $P < 0.001$); 1691G>A of the *F5* gene (GA + AA) (OR = 6.02 (95 % CI: 2.52–14.38), $P < 0.001$); -455 G>A of the *FGB* gene (AA) (OR = 5.65 (95 % CI: 3.05–10.45), $P < 0.001$) and -675 5G>4G of the *PAI-1* gene (4G/4G) (OR = 2.28 (95 % CI: 1.54–3.39), $P < 0.001$). **Conclusion.** Thus, we established an association of 4 genetic variants of the genes of plasma hemostasis factors with a hereditary predisposition to AGA in women against the background of the development of gestational venous thrombosis.

Key words: association analysis, genetic variant, gestational thrombophilia, hemostasis, recurrent miscarriage, venous thrombosis

For citation: Perevezentsev OA, Mamedov IS. Association of genetic variants of hemostasis system genes with a burdened obstetric-gynecological history in women and venous thrombosis during gestation. *Translational Medicine*. 2025; 12(2): 144-152. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2025-12-2-144-152. EDN: EOLQLA

Список сокращений: АФС — антифосфолипидный синдром, ОАГА — отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, ОШ — отношение шансов, ПНБ — привычное невынашивание беременности.

Введение

Венозные тромбозы этиопатогенетически связаны с наследственными и приобретенными состояниями, характеризующимися чрезмерной склонностью организма к тромбообразованию в кровеносных сосудах [1]. Заболевания, так или иначе связанные с нарушениями свертывания в сосудистом русле (инфаркты миокарда, инсульты, атеросклероз, гипертоническая болезнь), составляют до 65 % от всех патологических форм [2–4]. Тромбофилические состояния могут возникать как самостоятельный патологический процесс, так и как коморбидная реакция на ряд заболеваний [1]. Венозные тромбозы являются типичной мультифакториальной патологией, в этиопатогенезе которой играют роль как внешние факторы, так и генетические [1, 5].

В последнее время активно изучается ассоциация генетических вариантов с так называемой гестационной тромбофилией, которая возникает у женщин во время беременности и может проявляться развитием венозных тромбозов различных локализаций [6]. Показано, что развитие нарушений свертывания в период гестации может нарушать маточно-плацентарный кровоток и приводить к невынашиванию беременности, то есть ассоциировано с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [6, 7]. Также большую роль в этиопатогенезе тромбофилии играет антифосфолипидный синдром (АФС) [7, 8]. Под антифосфолипидным синдромом подразумевают па-

тологическое состояние, которое включает в себя определенные клинические признаки и лабораторные изменения — наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими нарушениями [8]. Таким образом, АФС и нарушения свертывания во время беременности связаны с ОАГА. Поэтому своевременная диагностика нарушений гемостаза во время беременности, в том числе и выявление наследственной предрасположенности к данному состоянию, с последующей адекватной антикоагулянтной терапией в 98 % случаев приводит к нормальному вынашиванию беременности [9, 10].

Цель

Провести анализ ассоциации 8 генетических вариантов (20210G>A гена *F2*, 1691G>A гена *F5*, 10976G>A гена *F7*, G>T гена *F13*, -455 G>A гена *FGB*, 807C>T гена *ITGA2*, 1565 T>C гена *ITGB3*, -675 5G>4G гена *PAI-1*) генов системы гемостаза у женщин с ОАГА на фоне развития венозных тромбозов во время гестации.

Материалы и методы

Исследование было выполнено на базе кафедры персонализированной и трансляционной медицины Ростовского государственного медицинского университета. Выборка женщин включала в себя 311 пациенток в возрасте от 20 до 38 лет (средний возраст 27 лет) вне беременности, у которых хотя бы одна предыдущая беременность была с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, причем во время гестации были выявлены венозные тромбозы. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза представлены в табли-

Таблица 1. Особенности акушерско-гинекологического анамнеза женщин с гестационной тромбофилией

Table 1. Features of the obstetric and gynecological history of women with gestational thrombophilia

Тип отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (ОАГА)	Количество
Факты преждевременных родов	78
Аntenатальная гибель плода	43
Выкидыши на поздних сроках	68
Регрессы и выкидыши на ранних сроках	17
Риск прерывания последней беременности	105

це 1. Клинические особенности группы пациентов представлены в таблице 2. Критериями исключения были отсутствие ОАГА, наличие подтвержденных моногенных наследственных заболеваний, ассоциированных с нарушением свертывания крови, пороки сердца и сосудов, а также ИБС, атеросклероз (по данным УЗИ и с индексом атерогенности ниже 3,0), сахарный диабет 1 и 2 типов, гестационный диабет, артериальная гипертензия тяжелых степеней, ожирение, ряд эндокринологических заболеваний (синдром Кушинга, метаболический синдром, патология надпочечников и щитовидной железы). Также исключались женщины, у которых были беременности с диагностированной преэклампсией. В контрольную группу вошли 225 здоровых женщин в возрасте от 22 до 39 лет (средний возраст 29 лет) без ОАГА. Клинические особенности контрольной группы представлены

в таблице 3. ДНК выделялась из периферической крови набором «Проба-Рapid-Генетика» («ДНК технология»). Идентификация генотипов по полиморфным вариантам 20210G>A гена *F2*, 1691G>A гена *F5*, 10976G>A гена *F7*, G>T гена *F13*, -455 G>A гена *FGB*, 807C>T гена *ITGA2*, 1565 T>C гена *ITGB3*, -675 5G>4G гена *PAI-1* проводилась методом ПЦР в реальном времени с анализом кривых плавления с использованием набора «Кардиогенетика Тромбофилия» («ДНК-технология») на детектирующем амплификаторе с 4 каналами детекции ДТпрайм. Регистрация и учет результатов ПЦР выполнялись автоматически программным обеспечением для данного амплификатора.

Для анализа ассоциации определенных генетических вариантов с венозными тромбозами использовались четырехпольные таблицы распределения с вычислением отношения шансов (ОШ) как

Таблица 2. Клиническая характеристика исследуемой группы женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, у которых во время гестации наблюдались эпизоды венозных тромбозов

Table 2. Clinical characteristics of the study group of women with a complicated obstetric and gynecological history, who experienced episodes of venous thrombosis during gestation

Характеристика	Количество беременностей			Возраст, лет				
	2	3	>3	20–24	25–29	30–34	30–38	
Количество	253	49	9	112	95	71	33	
Характеристика	ИМТ				Локализация венозных тромбозов			
	16 и менее	16,1–18,5	18,5–25	Более 25	ВПВ	НПВ	МВ	Нет данных
Количество	1	6	297	7	255	37	9	10

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ВПВ — бассейн верхней полой вены, НПВ — бассейн нижней полой вены, МВ — мозговые вены.

Таблица 3. Характеристика контрольной группы женщин без признаков отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза

Table 3. Characteristics of the control group of women without signs of a burdened obstetric and gynecological history

Характеристика	Количество беременностей			Возраст, лет			
	2	3	> 3	20–24	25–29	30–34	35–38
Количество	173	45	7	64	67	65	29
Характеристика	ИМТ						
	16 и менее			16,1–18,5	18,5–25	Более 25	
Количество	2			4	214	5	

критерия ассоциации с венозными тромбозами во время гестации у женщин с ОАГА с расчетом доверительного интервала 95 % ДИ. В качестве порога уровня значимости был выбран стандартный уровень $P < 0,05$. Для установления однородности контрольной выборки мы проанализировали ее на выполнение соотношения Харди-Вайнберга касательно частот рассмотренных нами полиморфных вариантов. Данный анализ показал, что это соотношение выполняется для всех проанализированных генетических вариантов. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 10.0. Статистический анализ модели наследования определенного генетического варианта выполнялся с использованием программы SNPstats.

Результаты и обсуждение

В таблице 4 приведена краткая характеристика исследованных генов.

По результатам анализа ассоциации отдельных генетических вариантов с гестационной тромбофилией у женщин с ОАГА был получен положительный результат для генетических вариантов 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1*.

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта *F2* с.20210G>A гена протромбина приведены в таблице 5.

Анализ частоты встречаемости генотипов генетического варианта *F2* с.20210G>A в исследуемой выборке и в группе сравнения по разным моделям

Таблица 4. Характеристика исследованных генетических вариантов генов системы гемостаза

Table 4. Characteristics of the studied genetic variants of the genes of the hemostasis system

Название гена	Кодируемый белок	Функция	Исследованный генетический вариант	Частота варианта в европейской популяции
<i>F2</i>	Протромбин	Фактор II свертывания крови (предшественник тромбина)	20210G>A	2–3 % (аллель А)
<i>F5</i>	Проакцелерин	Фактор V свертывания крови (активация образования протромбина из тромбина)	1691G>A (мутация Лейдена)	2–6 % (аллель А)
<i>F7</i>	Проконвертин	Фактор VII свертывания крови (активация факторов X и IX в присутствии витамина К)	10976G>A	10 % (аллель А)
<i>F13</i>	F13A1, субъединица A1	Фактор XIII свертывания крови (белок, ответственный за конечную фазу каскада гемостаза)	G>T (G103T)	23 % (аллель T)
<i>FGB</i>	Фибриноген, бета-полипептид	Предшественник фибрина (основного компонента тромба)	-455 G>A (промоторный вариант)	~20 % (аллель А)
<i>ITGA2</i>	Интегрин альфа-2	Мембранный гликопротеин GPIa (компонент тромбоцитарного рецептора коллагена)	807C>T	40 % (аллель T)
<i>ITGB3</i>	Интегрин бета-3	Бета-субъединица рецептора фибриногена тромбоцитов	1565 T>C	13 % (аллель C)
<i>PAI-1</i>	Ингибитор активатора плазминогена (SERPINE-1)	Ингибирует работу тканевого активатора плазминогена и урокиназы, которые в свою очередь активируют переход плазминогена в плазмин, расщепляющий фибрин тромбов	-675 5G>4G (промоторный вариант)	53–61 % (аллель 4G)

Таблица 5. Частотное распределение генотипов по генетическому варианту 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1* в выборке женщин с ОАГА в анамнезе на фоне гестационной тромбофилии и в контрольной выборке

Table 5. Frequency distribution of genotypes for the genetic variant 20210 G>A of the *F2* gene, 1691 G>A of the *F5* gene, -455 G>A of the *FGB* gene and -675 5G>4G of the *PAI-1* gene in a sample of women with a history of OAGA against the background of gestational thrombophilia and in a control sample

Генетический вариант	20210 G>A гена <i>F2</i>			1691 G>A гена <i>F5</i> (мутация Лейдена)			-455 G>A гена <i>FGB</i>			675 5G>4G гена <i>PAI-1</i>		
Генотип	GG (%)	GA (%)	AA (%)	GG (%)	GA (%)	AA (%)	GG (%)	GA (%)	AA (%)	5G/5G (%)	5G/4G (%)	4G/4G (%)
Пациенты	283 (91,0)	26 (8,4)	2 (0,6)	267 (85,9)	42 (13,5)	2 (0,6)	142 (45,7)	89 (28,6)	80 (25,7)	73 (23,5)	121 (38,9)	117 (37,6)
Контроль	223 (99,2)	2 (0,8)	0 (0,0)	219 (97,4)	5 (2,2)	1 (0,4)	157 (69,8)	55 (24,4)	13 (5,8)	58 (25,3)	120 (53,8)	47 (20,9)
ОШ (95 % ДИ)	0,09 (0,02–0,39 (р.м.))	11,03 (2,60–46,81) (д.м.*)		0,17 (0,07–0,40) (р.м.)	6,02 (2,52–14,38) (д.м.)		0,36 (0,25–0,52) (р.м.)	1,24 (0,84–1,83) (р.м.)	5,65 (3,05–10,45) (р.м.)	0,90 (0,61–0,35) (р.м.)	0,56 (0,39–0,79) (р.м.)	2,28 (1,54–3,39) (р.м.)
P	< 0,001	< 0,001		< 0,001	< 0,001		< 0,001	> 0,283	< 0,001	< 0,001	< 0,001	> 0,620

* Примечание: д.м. — доминантная модель наследования, р.м. — рецессивная модель наследования.

наследования показал следующие результаты. Для доминантной модели наследования (генотипы AA+GA) ОШ составило 11,03 (95 % ДИ: 2,60–46,81; $P < 0,001$). Для кодоминантной модели (генотип GA) ОШ = 10,24 (95 % ДИ: 2,41–43,62; $P < 0,001$). Для генотипа GG ОШ = 0,09 (95 % ДИ: 0,02–0,39; $P < 0,001$). Из наших данных видно, что этот генетический вариант гена протромбина обладает рисковым эффектом в отношении гестационной тромбофилии у женщин с ОАГА. Это согласуется с литературными данными, в которых также показана положительная ассоциация варианта 20210 G>A гена протромбина с привычным невынашиванием беременности [11–14].

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта 1691 G>A гена *F5* (мутация Лейдена) приведены в таблице 5.

Анализ частоты встречаемости генотипов генетического варианта *F5* с.1691G>A в исследуемой выборке и в группе сравнения по разным моделям наследования показал следующие результаты. Для доминантной модели наследования (генотипы AA+GA) ОШ составило 6,02 (95 % ДИ: 2,52–14,38; $P < 0,001$). Для кодоминантной модели (генотип GA) ОШ = 6,89 (95 % ДИ: 2,68–17,1; $P < 0,001$). Для генотипа GG ОШ = 0,17 (95 % ДИ: 0,07–0,40; $P < 0,001$). Из нашего анализа видно, что генетический вариант *F5* с.1691G>A увеличивает риск разви-

тия гестационной тромбофилии по доминантной и кодоминантной моделям наследования у женщин с ОАГА, а генотип GG оказывает выраженный протективный эффект. Это также согласуется с литературными данными [13, 15]. Значение ОШ для мутации Лейдена варьируется в широких пределах, что, возможно, связано с различными особенностями выборок в других исследованиях, в частности, этническими и возрастными [15, 16].

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта -455 G>A гена *FGB* приведены в таблице 5. После анализа частот генотипов GG, GA и AA в выборке с гестационной тромбофилией и в контрольной получились следующие результаты: для генотипа AA ОШ = 5,65 (95 % ДИ: 3,05–10,45; $P < 0,001$); для гетерозиготного GA ОШ = 1,24 (95 % ДИ: 0,84–1,83; $P > 0,283$); для частого GG ОШ составил 0,36 (95 % ДИ: 0,25–0,52; $P < 0,001$). Из таблицы 5 видно, что генотип AA по данному генетическому варианту обладает рисковым эффектом в отношении гестационной тромбофилии у женщин с ОАГА, генотип же GG показывает протективный эффект. Также мы проанализировали наши результаты по моделям наследования. Для доминантной модели (генотипы GA+AA) ОШ = 2,75 (95 % ДИ: 1,91–3,94; $P < 0,001$), для рецессивной модели (генотип AA) ОШ = 5,65 (95 % ДИ: 3,05–10,45; $P < 0,001$), для кодоминантной модели (генотип GA) ОШ = 1,79 (95 %

ДИ: 1,19–2,68; $P < 0,001$). Наши данные согласуются с результатами других авторов, полученных на различных этнических популяциях [17–19]. Также показана ассоциация аллеля А с повышением риска нарушений развития эмбриона после ЭКО, возможно, связанная с тромботическим нарушением маточно-плацентарного кровотока [17].

Абсолютные и относительные частоты распределения генотипов генетического варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* приведены в таблице 5. Проанализировав частоту встречаемости различных генотипов в исследуемой и контрольной выборках по данному генетическому варианту, мы получили следующие результаты: для гомозиготного генотипа 4G/4G ОШ = 2,28 (95 % ДИ: 1,54–3,39; $P < 0,001$) (рецессивная модель наследования); для гетерозиготного генотипа 5G/4G ОШ = 0,56 (95 % ДИ: 0,39–0,79; $P < 0,001$); для гомозиготного генотипа 5G/5G ОШ = 0,90 (95 % ДИ: 0,61–0,35; $P > 0,620$). Анализ по моделям наследования показал следующие результаты: для рецессивной модели (генотип 5G/5G) статистически значимых различий не получено ($P > 0,54$); для доминантной модели (генотипы 5G/5G+5G/4G) ОШ = 0,44 (95 % ДИ: 0,29–0,65; $P < 0,0001$); для кодоминантной модели (генотип 5G/4G) ОШ = 0,41 (95 % ДИ: 0,27–0,62; $P < 0,0001$). Таким образом, генотип 4G/4G связан с повышенным риском гестационной тромбофилии у женщин с ОАГА, в то время как гетерозиготный генотип дает протективный эффект. В литературе сведения относительно ассоциации генетического варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* являются достаточно противоречивыми. В одних работах взаимосвязь данного варианта с ОАГА не показана [20, 21]. В исследовании же китайских ученых установлено, что в случае доминантной модели влияния варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* на привычное невынашивание беременности степень риска составляет 1,8, что близко к значениям, полученным в нашей работе [22]. Также рискованный эффект генетического варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* на невынашивание беременности показан на иранской популяции [23]. Исследованиями установлено, что генотип 4G/4G варианта -675 5G>4G гена *PAI-1* ассоциирован с повышением экспрессии ингибитора фактора плазминогена, что может приводить к различным осложнениям во время беременности [24]. Также в одном из последних исследований, выполненных на выборке женщин из Румынии, показана взаимосвязь высокого риска невынашивания беременности с генетическими вариантами 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1*, что согласуется с нашими результатами [25].

Следует также отметить, что ключевую роль в развитии ОАГА на фоне нарушений свертывания во время беременности играет мутация Лейдена. Это связано с тем, что данный генетический вариант приводит к снижению активности протеина С, что на фоне потенциального развития антифосфолипидного синдрома в гравидарный период приводит к выраженной активации свертывающей системы [26].

Заключение

В нашем исследовании мы установили ассоциацию 4 генетических вариантов генов системы гемостаза с ОАГА и развитием венозных тромбозов во время гестации и выявили наиболее рискованные генотипы данных вариантов. Также мы проанализировали ассоциацию указанных вариантов по различным моделям наследования. Из ассоциированных генов 3 относятся к плазменным факторам свертывания, один же (*PAI-1*) является фактором фибринолиза. Таким образом, можно предположить, что именно данные факторы играют ключевую роль в этиопатогенезе отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза на фоне нарушения гемостаза во время гестации и развития венозных тромбозов, поэтому генетические варианты 20210 G>A гена *F2*, 1691 G>A гена *F5*, -455 G>A гена *FGB* и -675 5G>4G гена *PAI-1* можно рекомендовать для исследования у женщин с ОАГА в качестве выборочных скринирующих маркеров наследственной предрасположенности к развитию венозных тромбозов во время беременности. Следует подчеркнуть, что исследование данных генетических маркеров позволяет оценивать только потенциальный риск развития нарушения гемостаза во время беременности, для полноценной оценки риска необходим персонализированный подход к каждому пациенту с анализом клинических, генетических и лабораторных параметров системы гемостаза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest

Список литературы /References

- Colman RW, Marder VJ, Clowes AW. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice. Philadelphia. 2006.:1827. DOI:10.1373/49.2.345/-a.
- Buller HR, Sohne M, Middeldorp S. Treatment of venous thromboembolism. J Thromb Haemost. 2005 Aug;3(8):1554–60. DOI:10.1111/j.1538-7836.2005.01414.x.

3. Wells PS. Integrated strategies for the diagnosis of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:41–50. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02493.x.
4. Schellong SM. Distal DVT: worth diagnosing? Yes. *J Thromb Haemost.* 2007 Jul;5 Suppl 1:51–4. DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02490.x.
5. Vasil'yev SA, Vinogradov VL. The role of heredity in the development of thrombosis. *Tromboz, gemostaz i reologiya=Thrombosis, hemostasis and rheology.* 2007;3:32–40. In Russian [Васильев С.А., Виноградов В.Л. Роль наследственности в развитии тромбозов. Тромбоз, гемостаз и реология. 2007;3:32–40].
6. Shatalov AE, Petrov YuA. Thrombophilia as a factor in miscarriage. Health and education in the 21st century. 2019;4:63–67. In Russian [Шаталов А.Е. Тромбофилия как фактор невынашивания беременности / А. Е. Шаталов, Ю. А. Петров // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2019. Т. 21. № 4. С. 63–67]. DOI:10.26787/nydha-2226-7425-2019-21-4-63-67.
7. Yarygin DN, Ignatiev SV, Butina EV, et al. Genetic polymorphisms associated with the risk of thrombophilia in women with recurrent miscarriage. Current issues of transfusiology and clinical medicine. 2015;1:225–228. In Russian [Ярыгин Д.Н., Игнатьев С.В., Бутина Е.В. и др. Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии, у женщин с привычным невынашиванием беременности. Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины. 2015;1:225–228].
8. Arachchillage DRJ, Laffan M. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol.* 2017 Jul;178(2):181–195. DOI:10.1111/bjh.14632.
9. Skvortsova MYu. Prevention of reproductive losses and complications of gestation in patients with miscarriage [Text]. *Gynecology.* 2010;12(1):40–42. In Russian [Скворцова М.Ю. Профилактика репродуктивных потерь и осложнений гестации у пациенток с невынашиванием беременности [Текст]. Гинекология. 2010;12(1):40–42].
10. Perés Wingeyer S, Aranda F, Udry S, et al. Inherited thrombophilia and pregnancy loss. Study of an Argentinian cohort. *Med Clin (Barc).* 2019 Apr 5;152(7):249–254. English, Spanish. DOI:10.1016/j.medcli.2017.12.019.
11. Mahmutbegović E, Marjanović D, Medjedović E, et al. Prevalence of F5 1691G>A, F2 20210G>A, and MTHFR 677C>T polymorphisms in Bosnian women with pregnancy loss. *Bosn J Basic Med Sci.* 2017 Nov 20;17(4):309–314. DOI:10.17305/bjbms.2017.1954.
12. Younis M, Ali MAM, Ghareeb DA, et al. Maternal Thrombophilic and Hypofibrinolytic Genetic Variants in Idiopathic Recurrent Pregnancy Loss: a Continuing Mystery. *Reprod Sci.* 2023 Feb;30(2):656–666. DOI:10.1007/s43032-022-01063-1.
13. Pereza N, Ostojić S, Kapović M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril.* 2017 Jan;107(1):150–159.e2. DOI:10.1016/j.fertnstert.2016.10.007.
14. Loizidou EM, Kucherenko A, Tatarsky P, et al. Risk of Recurrent Pregnancy Loss in the Ukrainian Population Using a Combined Effect of Genetic Variants: A Case-Control Study. *Genes (Basel).* 2021 Jan 5;12(1):64. DOI:10.3390/genes12010064.
15. Sergi C, Al Jishi T, Walker M. Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Mar;291(3):671–9. DOI:10.1007/s00404-014-3443-x.
16. Hamed B, Feulefack J, Khan A, Sergi C. Association between factor V Leiden mutation and recurrent pregnancy loss in the middle east countries: a Newcastle-Ottawa meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Aug;302(2):345–354. DOI:10.1007/s00404-020-05610-6.
17. Dankova IV, Melkozerova OA, Tretyakova TB, et al. Genetic and hemostasiological predictors of IVF pregnancy. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(supl):32–35. DOI:10.1080/09513590.2017.1404237.
18. Jeddi-Tehrani M, Torabi R, Zarnani AH, et al. Analysis of plasminogen activator inhibitor-1, integrin beta3, beta fibrinogen, and methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms in Iranian women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2011 Aug;66(2):149–56. DOI:10.1111/j.1600-0897.2010.00974.x.
19. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, et al. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? *Am J Reprod Immunol.* 2006 Oct;56(4):230–6. DOI:10.1111/j.1600-0897.2006.00419.x.
20. Su MT, Lin SH, Chen YC, Kuo PL. Genetic association studies of ACE and PAI-1 genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013 Jan;109(1):8–15. DOI:10.1160/TH12-08-0584.
21. Cho HY, Park HS, Ahn EH, et al. Association of Polymorphisms in Plasminogen Activator Inhibitor-1 (PAI-1), Tissue Plasminogen Activator (tPA), and Renin (REN) with Recurrent Pregnancy Loss in Korean Women. *J Pers Med.* 2021 Dec 16;11(12):1378. DOI:10.3390/jpm11121378.
22. Wen Y, He H, Zhao K. Thrombophilic gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 2023 Jul;40(7):1533–1558. DOI:10.1007/s10815-023-02823-x. Epub 2023 May 30.
23. Dastgheib SA, Karimi-Zarchi M, Bahrami R, et al. A meta-analysis of the association of the ACE I/D and PAI-1 4G/5G polymorphisms with recurrent pregnancy loss in Iranian women: Are the investigations adequate? *Turk J Obstet Gynecol.* 2021 Jun 2;18(2):139–150. DOI:10.4274/tjod.galenos.2021.58997.
24. Zhai J, Li Z, Zhou Y, Yang X. The role of plasminogen activator inhibitor-1 in gynecological and

obstetrical diseases: An update review. J Reprod Immunol. 2022 Mar;150:103490. DOI:10.1016/j.jri.2022.103490.

25. Borsi E, Potre O, Ionita I, et al. Risk Factors of Thrombophilia-Related Mutations for Early and Late Pregnancy Loss. Medicina (Kaunas). 2024 Mar 22;60(4):521. DOI:10.3390/medicina60040521.

26. Iordache O, Anastasiu-Popov DM, Anastasiu DM, et al. A Retrospective Assessment of Thrombophilia in Pregnant Women with First and Second Trimester Pregnancy Loss. Int J Environ Res Public Health. 2022 Dec 8;19(24):16500. DOI:10.3390/ijerph192416500.

Информация об авторах:

Перевезенцев Олег Александрович, к.м.н., доцент кафедры персонализированной и трансляционной медицины ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; врач лабораторной генетики ГБУЗ г. Москвы «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ»;

Мамедов Ильгар Салехович, к.м.н., ведущий научный сотрудник ГБУЗ г. Москвы «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В. Ф. Войно-Ясенецкого ДЗМ».

Authors information:

Oleg A. Perevezentsev, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Personalized and Translational Medicine of Rostov State Medical University; Doctor of Laboratory Genetics of the Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voyno-Yasenetsky;

Ilgar S. Mamedov, MD, PhD, Leading Researcher, Scientific and Practical Center for Specialized Medical Care for Children named after V. F. Voyno-Yasenetsky.