

УДК 616.151.511-055.5/7-055.26-074:575.083

## ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА СУБЪЕДИНИЦ РЕЦЕПТОРОВ ТРОМБОЦИТОВ ГЛИКОПРОТЕИНА IIb/IIIa НА ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЛАЗМЕННОГО ГЕМОСТАЗА В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Муратова А.Ю., Бондарь Т.П.

ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский государственный университет»,  
Ставрополь, e-mail: anna.murato@yandex.ru

В работе приведены результаты изучения влияния полиморфизма гена субъединиц рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa на изменение параметров гемостаза у 408 родильниц по предложенному нами алгоритму обследования. Обследованные были разделены на группы: 1 – здоровые женщины с носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa (P1A1/P1A1); 2 – здоровые женщины с гетерозиготным вариантом мутации (P1A1/P1A2); 3 – женщины с тромбофилиями и нормальным генотипом; 4 – пациентки с тромбофилиями и гетерозиготной мутацией (P1A1/P1A2); 5 – пациентки с тромбофилиями и гомозиготной мутацией P1A2/P1A2. При сравнении показателей здоровых женщин выявлено усиление активности внутреннего механизма коагуляции у пациенток с гетерозиготной мутацией гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa (P1A1/P1A2). Сравнивая показатели женщин с тромбофилиями, выявлена гиперкоагуляция, тромбинемия, снижение резерва естественных антикоагулянтов и снижение активности фибринолиза. О возможной роли генетического дефекта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa в развитии тромбофилии свидетельствует тот факт, что наиболее выраженные изменения наблюдались в группе пациенток с гомозиготной мутацией этого гена. Установленные показатели плазменного гемостаза можно использовать как контрольные для оценки риска возникновения тромбогенных осложнений, обоснования для проведения терапии

**Ключевые слова:** плазменный гемостаз, полиморфизм гена рецепторов тромбоцитов гликопротеина IIb/IIIa, тромбофилия, гиперкоагуляция

## EFFECT OF GENE POLYMORPHISM RECEPTOR SUBUNITS PLATELET GLYCOPROTEIN IIb/IIIa ON THE CHANGED PARAMETERS OF PLASMA HEMOSTASIS IN THE EARLY POSTPARTUM PERIOD

Muratova A.Y., Bondar T.P.

North Caucasian State University, Stavropol, e-mail: anna.murato @ yandex.ru

The results of studying the influence of gene polymorphisms of platelet receptor subunits glycoprotein IIb / IIIa to change parameters of hemostasis in 408 postpartum women on our proposed algorithm survey. Patients were divided into two groups: 1 – healthy women carriage normal gene variant subunits platelet receptor glycoprotein IIb/IIIa (P1A1/P1A1); 2 – healthy women heterozygous for this mutation (P1A1/P1A2); 3 – Women thrombophilia and normal genotype; 4 – patients with thrombophilia and a heterozygous mutation (P1A1/P1A2); 5 – patients with thrombophilia and homozygous mutation P1A2/P1A2. Comparing the performance of healthy women revealed upregulation of the internal mechanism of coagulation in patients with heterozygous mutation in the receptor subunits trombocitov glikoproteina IIb/IIIa (P1A1/P1A2). Comparing the figures of women with thrombophilia, hypercoagulable identified, thrombinemia, reduced reserve of natural anticoagulants and decreased activity of fibrinolysis. On the possible role of a genetic defect gene subunits platelet receptor glycoprotein IIb/IIIa in the development trombofilii evidenced by the fact that the most pronounced changes were observed in the group of patients with homozygous mutation of this gene. Established indicators of plasma hemostasis can be used as reference for assessing the risk of thrombogenic complications justification for therapy.

**Keywords:** plasma hemostasis, platelet receptor gene polymorphism of glycoprotein IIb/IIIa, thrombophilia, hypercoagulable state

По данным Всемирной организации здравоохранения, тромбозы различной локализации являются основной причиной гибели человека. Ежегодно в странах Евросоюза смертность от венозных тромбоэмболических осложнений уносит жизни более полумиллиона человек [3].

Сегодня не вызывает сомнений, что тромботические эпизоды стали встречаться не только в зрелом, но и в молодом и даже детском возрасте [7, 15]. Учитывая адаптационные изменения в системе гемостаза во время беременности, проблема тромбо-геморрагических нарушений особое значение

приобретает в акушерской практике [5, 6]. В экономически развитых странах, где за последние 30 лет удалось снизить материнскую смертность от кровотечений, гестозов и сепсиса, тромбоэмболии заняли лидирующие позиции в ее структуре [2, 6, 9].

Успехи в области молекулярной генетики, биологии последних десятилетий позволили по-новому оценить многие факты, связанные с патологией гемостаза, включая наследственную предрасположенность к кровотечениям и тромбозам [4, 11]. Тромбофилические нарушения системы гемостаза являются одним из инициальных

моментов развития таких осложнений гестационного процесса, как невынашивание беременности, синдром потери плода, неудачи экстракорпорального оплодотворения, задержка внутриутробного развития плода, гестозы второй половины беременности, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты [6].

В настоящее время установлено, что генетические аномалии гемостаза ответственны за развитие тромбозов в 80–90% случаев. Мутация FV Leiden выявляется у 20% пациентов с тромботическими осложнениями, другие дефекты антикоагулянтной системы (дефицит антитромбина – III, дефицит протейна S, дефицит протейна C) – в 20% случаев, синдром липких тромбоцитов – в 14% случаев, а АФС – в 25% [13].

Наследственные тромбоцитарные тромбофилии могут быть связаны с мутацией в гене гликопротеина Пб/Ша (GP Пб/Ша). Рецепторный комплекс GP Пб/Ша является главным среди всех рецепторов Тр и входит в состав группы цитоадгезинов. Под влиянием определенных стимулов (аденозиндифосфата – АДФ, тромбина, тромбоксана, коллагена и др.) комплекс GP Пб/Ша активируется и взаимодействует с различными лигандами (фибриногеном, фибронектином, фактором фон Виллебранда, витронектином, тромбоспондином), в результате чего происходит агрегация Тр [12]. В настоящий момент известны мутации в гене GPШа, заключающиеся в нуклеотидной замене Т на G в положении 1585, что приводит к замене Leu на Arg в положении 40 аминокислотной последовательности белка и замена нуклеотида во втором экзоне гена, что приводит к замене лейцина на пролин в 33 положении. Вследствие мутации усиливаются сигнальные функции данного рецептора, ассоциированные с развитием тромбозов. Изменение структуры белка приводит к изменению его иммуногенных свойств, развивается аутоиммунная реакция, что в свою очередь является причиной нарушения свертываемости крови [8].

В настоящий момент в мировой литературе имеются данные об ассоциации наличия полиморфизма гена субъединиц рецепторов Тр GP Пб/Ша с развитием артериальных и венозных тромбозов [10], а его связь с тромбофилитическими осложнениями в акушерской практике остается неясной.

**Цель исследования** – изучение активности коагуляционного гемостаза в первые сутки после родов у женщин с физиологическим течением беременности и родов и у пациенток с тромбофилиями, имеющих гетеро- и гомозиготную мутацию гена субъединиц рецепторов Тр GP Пб/Ша.

## Материалы и методы исследования

По предложенному нами алгоритму обследовано 408 женщин, находящихся в период родоразрешения в родильном отделении городской больницы г. Ставрополя. Возраст рожениц колебался от 20 до 35 лет, в среднем  $25,2 \pm 0,6$  лет. Взятие крови проводилось в первые сутки после родов, с согласия лечащего врача при соблюдении правил преаналитического этапа исследования [1].

Обследованные условно были разделены на следующие группы: 1 – женщины с физиологическим течением беременности и родов, носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP Пб/Ша ( $P1^{A1}/P1^{A1}$ ) ( $n = 128$ ); 2 – здоровые родильницы с гетерозиготным вариантом мутации ( $P1^{A1}/P1^{A2}$ ) ( $n = 24$ ); 3 – пациентки с тромбофилиями и носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP Пб/Ша. ( $P1^{A1}/P1^{A1}$ ) ( $n = 163$ ); 4 – пациентки с тромбофилиями и гетерозиготной мутацией ( $P1^{A1}/P1^{A2}$ ) ( $n = 54$ ); 5 – пациентки с тромбофилиями и гомозиготной мутацией  $P1^{A2}/P1^{A2}$  ( $n = 39$ ). Из обследования были исключены пациентки с другими подтвержденными мутациями генов системы гемостаза.

На первом этапе проводили определение генотипа по полиморфизму  $P1^{A1}/P1^{A2}$  амплификационно-рестрикционным методом. Источником для выделения ДНК служили пробы цельной крови, отобранной из вены пациентов в пробирки с 6% раствором ЭДТА (1:20). Выделение ДНК осуществляли сорбционным методом при помощи набора «ДНКсорб Б» в соответствии с инструкцией. Амплификационные смеси готовили на основе универсального набора реактивов и препаратов для ПЦР «Ампли Сенс-200-1» производства ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора. Праймеры были синтезированы в ООО «Литех» в соответствии с последовательностями, описанными *Vojesen S.E. et al.*, 2000. Идентификацию рестрикционных фрагментов ДНК проводили, сравнивая их размеры с эталонами в виде коммерческих маркеров молекулярных размеров фрагментов ДНК. Аллели генотипов определяли в соответствии с наборами рестрикционных фрагментов ДНК [10].

После установления генотипа исследовали показатели плазменного гемостаза на автоматическом коагулометрическом анализаторе ACL 7000 фирмы Instrumentation Laboratory (США).

Методы исследования плазменно-коагуляционного звена гемостаза включали следующие тесты: активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) по Саен, активированное время рекальцификации (АВР) по Идельсон Л.И., протромбиновый индекс (ПТИ) и протромбиновое время (ПВ) по Quick с тромбопластином; концентрацию фибриногена (Ф) в плазме по Clauss, определение растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) ортофенантролиновым методом количественно, Определение D-диера – иммунотурбидиметрическим методом, XIIIa – зависимый лизис зуглобулинов по Еремину Г.Ф. и Архипову А.Г. (ХЗФ).

Для лабораторной оценки звена естественных ингибиторов свертывания крови использовались следующие методы: определение активности анти-тромбина III (АТ III) и протейна С методом хромогенного субстрата.

Степень достоверности различий изучаемых показателей определялась по критерию t-Стьюдента, уровень значимости считался достоверным при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

При проведении сравнительного анализа показателей плазменного звена гемостаза женщин без клинических проявлений тромбофилии (1 и 2 группы) выявлено, что они существенно не отличаются между собой.

Однако у женщин, имеющих полиморфизм P1<sup>A1</sup>/P1<sup>A2</sup> гена субъединиц рецепторов Tr GP IIb/IIIa, отмечено усиление активности внутреннего механизма свертывания крови, что находит отражение в достоверном укорочении показателей АПТВ и АВР ( $p \leq 0,05$ ). Полученные данные представлены в таблице.

Изменение показателей плазменного гемостаза здоровых женщин и женщин с тромбо-геморрагическими осложнениями ( $X \pm m$ )

Показатели, единицы измерения	Группы родильниц				
	1 (n = 128)	2 (n = 24)	3 (n = 163)	4 (n = 54)	5 (n = 39)
Ф, г/л	4,8 ± 0,24	4,9 ± 0,25	5,7 ± 0,24***	5,8 ± 0,24***	6,51 ± 0,23*
АПТВ, с	26,1 ± 0,38	25,0 ± 0,36#	23,3 ± 0,33*	23,1 ± 0,34*	22,1 ± 0,31*
АВР, с	62,1 ± 1,57	57,2 ± 1,58#	55,6 ± 1,51***	54,8 ± 1,56**	53,2 ± 1,49*
ПТИ, %	107,5 ± 2,68	107,6 ± 2,71	112,5 ± 2,52	115,1 ± 2,63#	126,5 ± 2,9*
ПВ, с	11,2 ± 0,25	11,2 ± 0,32	10,4 ± 0,25#	9,7 ± 0,25*	8,7 ± 0,25*
РФМК, мкг/мл	4,5 ± 0,21	4,4 ± 0,24	5,6 ± 0,21*	5,9 ± 0,22*	6,5 ± 0,22*
D-димер, мг/дл	0,41 ± 0,01	0,43 ± 0,02	0,45 ± 0,02	0,46 ± 0,02#	0,54 ± 0,03*
АТ III, %	88,3 ± 1,82	88,5 ± 1,74	83,2 ± 1,79	82,4 ± 1,75#	79,1 ± 1,85*
Протеин С, %	93,5 ± 2,52	92,6 ± 2,5	88,5 ± 1,56	87,6 ± 1,57	83,5 ± 1,57*
ХЗФ, мин	9,7 ± 0,27	10,6 ± 0,33	10,4 ± 0,26	12,8 ± 0,35*	16,7 ± 0,45*

Примечания: \* – различия достоверны по сравнению с группой 1 ( $p \leq 0,001$ ); \*\* – различия достоверны по сравнению с группой 1 ( $p \leq 0,005$ ); \*\*\* – различия достоверны по сравнению с группой 1 ( $p \leq 0,01$ ); # – различия достоверны по сравнению с группой 1 ( $p \leq 0,05$ );

В результате сравнения данных исследования плазменного гемостаза женщин без патологии гемостаза и женщин с клиническими проявлениями тромбофилии выявлено увеличение концентрации фибриногена у пациенток 3 и 4 группы на 19 и 21% соответственно. Наибольшая достоверность изменения этого показателя ( $p \leq 0,001$ ) отмечалась в 5 группе женщин с тромбофилиями и гомозиготным вариантом мутации гена рецепторов Tr GP IIb/IIIa (P1<sup>A2</sup>/P1<sup>A2</sup>). Ф является основным субстратом тромба, поэтому гиперфибриногемия в группах 3–5 следует рассматривать как фактор высокого риска возникновения тромбоза в родах и послеродовом периоде.

У женщин с клиническими проявлениями тромбофилии выявлено усиление активности внешнего пути коагуляции. У пациенток, не имеющих мутации в гене рецепторов Tr GP IIb/IIIa (P1<sup>A1</sup>/P1<sup>A1</sup>), отмечено увеличение ПТИ до 112,5% и достоверное укорочение ПВ ( $p \leq 0,05$ ). У пациенток с генотипом P1<sup>A1</sup>/P1<sup>A2</sup> ПВ укорочено до 9,7 с ( $p \leq 0,001$ ), а ПТИ увеличен до 115% ( $p \leq 0,05$ ). Наибольшая степень достоверности изменений показателей активности внешнего пути коагуляции выявлена у женщин с гомозиготным вариантом мутации ( $p \leq 0,001$ ).

Определение активности факторов внутреннего пути свертывания крови проводили методами АЧТВ и АВР. У женщин с клиническими проявлениями тромбофилии отмечается их достоверное укорочение АЧТВ ( $p \leq 0,001$ ), что свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге и рассматривается как фактор риска развития тромбозов. Укорочение показателя АВР свидетельствует об активации плазменных и тромбоцитарных факторов свертывания крови.

В группе женщин с тромбофилиями обнаружено повышение концентрации РФМК. У пациенток 3 группы этот показатель был выше на 24,4%, у пациенток, имеющих гетерозиготную и гомозиготную мутацию в гене рецепторов Tr GP IIb/IIIa, этот показатель отличался на 31 и 44% соответственно. РФМК это фибрин-мономеры и олигомеры, а также их комплексы с продуктами деградации фибрина, которые отражают активность тромбина *in vivo*. Благодаря количественному выражению результатов, тест позволил произвести динамический контроль за содержанием РФМК в плазме и наблюдение за эффективностью лечебных мероприятий.

Уровень D-димера указывает на интенсивность процессов тромбообразования и фибринолиза. В группе женщин

с тромбофилиями, с нормальным генотипом отмечено увеличение D-димера до 0,45 мг/дл и было недостоверным, у пациенток 4 группы отмечалось достоверное увеличение этого показателя до 0,46 мг/дл ( $p \leq 0,05$ ), а у пациенток 5 группы – 0,54 мг/дл ( $p \leq 0,001$ ).

У женщин с тромбофилиями наряду с гиперкоагуляцией отмечено снижение резерва естественных антикоагулянтов. У пациенток, не имеющих мутации в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa ( $P1^{A1}/P1^{A1}$ ), отмечено недостоверное снижение активности АТ III и протеина С по сравнению с данными здоровых женщин. У пациенток с генотипом  $P1^{A1}/P1^{A2}$  активность АТ III была снижена на 7% ( $p \leq 0,05$ ), активность протеина С – на 6,5%. Обследование женщин с генотипом  $P1^{A2}/P1^{A2}$  показало, что дефицит АТ III и протеина С составил в среднем 11% ( $p \leq 0,001$ ) в сравнении с пациентками 1 группы.

Сравнив степень выраженности изменения ХЗФ пациенток с клиническими проявлениями тромбофилии, установили, что наиболее ярко этот показатель изменялся у пациенток с клиническими проявлениями тромбофилии и полиморфизмом в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa ( $p \leq 0,001$ ), а у пациенток 1–3 групп не прослеживалось четкой динамики изменения ХЗФ.

### Заключение

Анализ данных гемостаза здоровых женщин указывает на активизацию внутреннего пути свертывания крови пациенток с гетерозиготной мутацией в гене рецепторов Тр GP IIb/IIIa в сравнении с пациентками, имеющими генотип  $P1^{A1}/P1^{A1}$ . Возможно, это связано с потреблением на инактивацию активированных факторов свертывающей системы крови в родах. Также отмечается незначительное угнетение фибринолиза в группе пациенток, имеющих полиморфизм  $P1^{A1}/P1^{A2}$ , что является основной причиной сдвига гемостатического баланса к гиперкоагуляции. Выявленные изменения показателей системы гемостаза, возможно, носят компенсаторно-приспособительный характер, способствующий общим механизмам адаптации к родам, и соответствуют данным Макацария А.Д., 2004 г., и Mufson D., 2008 г.

При проведении сравнительного анализа данных исследования плазменного звена гемостаза женщин с тромбофилиями выявлены изменения показателей коагуляционного гемостаза, характеризующиеся гиперкоагуляцией, тромбинемией и снижением резерва естественных антикоагулянтов, а также снижением активности

фибринолиза. О возможной роли генетического дефекта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa в развитии тромбофилии свидетельствует тот факт, что наиболее выраженные изменения наблюдались в группе пациенток с гомозиготной мутацией этого гена.

Так как гетерозиготный вариант мутации ( $P1^{A1}/P1^{A2}$ ) встречался у здоровых женщин, не имеющих клинических проявлений тромбофилии, то можно предположить, что генетический полиморфизм субъединиц рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa не обязательно ведет к состоянию болезни, возможно, действуют другие провоцирующие факторы, например, экстрагенитальная патология, применение гормональных контрацептивов. Обнаружение мутации в гене является показанием к мониторингу состояния системы гемостаза, так как наличие мутации в гене субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa может ассоциироваться с риском развития тромбофилии. Наличие клинической картины тромбофилии у женщин с носительством нормального варианта гена субъединиц рецепторов Тр GP IIb/IIIa, свидетельствует о полиэтиологичности заболевания.

Установленные показатели плазменного гемостаза могут быть использованы как контрольные для оценки риска возникновения тромбогенных осложнений, обоснования целенаправленного применения противотромботических препаратов и антикоагулянтов, так как результаты проведенных исследований системы гемостаза у женщин с тромбофилиями имеют прогностическое значение и подтверждают клиническую картину тромбогенных осложнений.

### Список литературы

1. ГОСТ Р 53079.4-2008 Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4. Правила проведения преаналитического этапа.
2. Айламазян Э.К., Мозговая Е.В. Гестоз: теория и практика. – М.: МЕД пресс-информ, 2008. – 272 с.
3. Баранов А.А., Лапин Ю.Е. Государственная политика в области охраны здоровья детей: вопросы теории и практика: монография. – М., 2009 – 188 с.
4. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю. Влияние полиморфизма гена субъединиц рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa на изменение показателей тромбоцитарного гемостаза в акушерской практике // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 2. – С. 46–49
5. Бондарь Т.П., Муратова А.Ю., Цатурян Е.О. Динмика показателей плазменного гемостаза у женщин с тромбогенными осложнениями беременности и родов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – (июль-сентябрь). – С. 720–723.
6. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической практике: Молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений: рук.

для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. – 1064 с.

7. Рябинина Е.А., Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф. Определение факторов риска развития тромбоз-ассоциированных заболеваний у детей в центрах здоровья // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7 (часть 2). – С. 440–444.

8. Сироткина О.В. Новая мутация гена GPIIIa в российской популяции – Leu40Arg, сцепленная с Leu33Pro / О.В. Сироткина [и др.] // Генетика: журнал Российской академии наук. – 2005. – Т. 41, № 6. – С. 838–843.

9. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al.; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008 Jun; 133 (6 Suppl): 844S-886S.

10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P. et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa P1A2/ P1A2 Homozygosity Associated With Risk of Ischemic Cardiovascular Disease and Myocardial Infarction in Young Men // Journal of the American College of Cardiology. – 2003. – Vol. 42. – № 4. – P. 661–667.

11. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // Thrombosis a. Haemostasis. – 1999. – Vol. 82. – № 2. – P. 634–641.

12. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D., Platelets: new understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ Program), 2000, P. 222–240.

13. Kitchens K.S. Consultative haemostasis and thrombosis / K.S. Kitchens, B.M. Alving, C.M. Kessler. – Elsevier Science, 2002. – 617 p.

14. Mufson D. Pathophysiology: Pretest Self-Assessment & Review. – Hill, 2008.

15. Nowak-Gottl U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // Hamostaseologie. – 2008. – Т. 28. – № 1–2. – P. 16–20.

## References

1. GOST R 53079.4-2008 Tehnologii laboratornye klinicheskie. Obespechenie kachestva klinicheskikh laboratornykh issledovanij. Chast' 4. Pravila provedenija preanaliticheskogo jetapa.

2. Ajlamazjan Je.K., Mozgovaja E.V. Gestoz: teorija i praktika. M.: MED press-inform, 2008. 272 p.

3. Baranov A.A., Lapin Ju.E. Gosudarstvennaja politika v oblasti ohrany zdorov'ja detej: voprosy teorii i praktika: monografija. M., 2009 188 p.

4. Bondar' T.P., Muratova A.Ju. Vlijanie polimorfizma gena subedinic receptorov trombocitov GPIIb/IIIa na izmenenie pokazatelej trombocitarnogo gemostaza v akusherskoj praktike // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2012. no. 2. pp. 46–49.

5. Bondar' T.P., Muratova A.Ju., Caturjan E.O. Dinimika pokazatelej plazmennogo gemostaza u zhenshhin s trombogenymi oslozhnenijami beremennosti i rodov // Saratovskij nauch-

no-medicinskij zhurnal. 2012. Tom 8, no. 3. (ijul'-sentjabr). pp. 720–723.

6. Makacarija A.D., Bicaдзе V.O., Akin'shina C.B. Trombozy i tromboembolii v akushersko-ginekologicheskoj praktike: Molekuljarno-geneticheskie mehanizmy i strategija profilaktiki tromboembolicheskikh oslozhnenij: Ruk. dlja vrachej. M.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. 1064 p.

7. Rjabinina E.A., Strozhenko L.A., Lobanov Ju.F. Opredelenie faktorov riska razvitija tromboz-associirovannyh zabolevanij u detej v centrakh zdorov'ja // Fundamentalnye issledovaniya. 2013. no. 7 (chast' 2). pp. 440–444.

8. Sirotkina O.V. Novaja mutacija gena GPIIIa v Rossijskoj populjacii Leu40Arg, scepennaja s Leu33Pro / O.V. Sirotkina [i dr.] // Genetika : zhurnal Rossijskoj akademii nauk. 2005. T. 41, no. 6. pp. 838–843.

9. Bates S.M., Greer I.A., Pabinger I. et al.; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) // Chest. 2008 Jun; 133(6 Suppl): 844S-886S.

10. Bojesen S.E., Juul K., Schnohr P. et al. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa P1A2/ P1A2 Homozygosity Associated With Risk of Ischemic Cardiovascular Disease and Myocardial Infarction in Young Men // Journal of the American College of Cardiology. 2003. Vol. 42. no. 4. pp. 661–667.

11. Brenner B. Inherited thrombophilia and pregnancy loss // Thrombosis a. Haemostasis. 1999. Vol. 82. no. 2. pp. 634–641.

12. Bussel J.B., Kunicki T.J., Michelson A.D., Platelets: new understanding of platelet glycoproteins and their role in disease. Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ Program), 2000, pp. 222–240.

13. Kitchens K.S. Consultative haemostasis and thrombosis / K.S. Kitchens, B.M. Alving, C.M. Kessler. Elsevier Science, 2002. 617 p.

14. Mufson D. Pathophysiology: Pretest Self-Assessment & Review. Hill, 2008.

15. Nowak-Gottl U., Kurnik K. et al. Thrombophilia in the young // Hamostaseologie. 2008. T. 28. no. 1–2. pp. 16–20.

## Рецензенты:

Гладилин Г.П., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики ФПК и ППС, ГБОУ ВПО «СГМУ имени В.И. Разумовского» МЗ и СР РФ, г. Саратов;

Алиева Е.В., д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом бактериологии ИН и ПДО, ГБОУ ВПО СГМУ, г. Ставрополь.

Работа поступила в редакцию 04.06.2014.