

Д.А. Тарбаева, Т.Е. Белокриницкая, Н.Н. Страмбовская, Л.И. Анохова

**ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ-КАНДИДАТОВ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА
У БЕРЕМЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ГРИПП А(Н1N1)PDM2009**

Читинская государственная медицинская академия (Чита)

Изучены полиморфизмы генов-кандидатов нарушений гемостаза у 205 женщин, перенесших грипп А(Н1N1) pdm09 во время беременности, и у 75 женщин, не заболевших ОРВИ в этот период. Беременные с гриппом чаще были гетерозиготными носителями мутантного аллеля F2, генотипа F7:0976GA и F13:103G>T. Тяжелое течение гриппа ассоциировано с генотипами F7:0976GA и PAI-1:4G4G. Выявлено, что полиморфизмы генов F7:0976G>A, F13:103G>T и PAI-1:6755G>4G могут быть молекулярными предикторами осложненного течения гриппа А(Н1N1)pdm09 у беременных.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, гемостаз, грипп А(Н1N1)pdm09, беременность

**POLYMORPHISM OF CANDIDATE GENES OF HEMOSTASIS DISORDERS IN PREGNANT
WOMEN AFTER HAVING A(H1N1)PDM2009 INFLUENZA**

D.A. Tarbaeva, T.E. Belokrinitskaya, N.N. Strambovskaaya, L.I. Anokhova

Chita State Medical Academy, Chita

We studied polymorphisms of candidate genes of hemostasis disorders in 205 pregnant women after having A(H1N1) pdm2009 influenza during pregnancy and in 75 pregnant women who didn't have acute respiratory viral infections during pregnancy. Pregnant women with influenza were more often carriers of mutant alleles F2, genotypes F7:0976GA and F13:103G>T. Severe course of influenza is associated with genotypes F7:0976GA and PAI-1:4G4G. It was revealed that polymorphisms of genes F7:0976G>A, F13:103G>T and PAI-1:6755G>4G can be molecular predictors of complicated course of A(H1N1)pdm09 influenza in pregnant women.

Key words: genetic polymorphism, hemostasis, A(H1N1)pdm09 influenza, pregnancy

Системный анализ проблем, связанных с гриппом А(Н1N1)pdm09, вызвавшим первую пандемию в XXI веке, наглядно показал, что одной из самых уязвимых групп в популяции являются беременные женщины [2, 7, 8, 9, 10]. По данным управления Роспотребнадзора Забайкальского края, за период эпидемии 2009 г. гриппом переболели 28 % беременных Забайкалья, и практически у каждой десятой из них инфекционное заболевание осложнилось вирусно-бактериальной пневмонией (9,4 % против 3,8 % случаев в общей популяции) [2, 5]. Из числа пациенток с пандемическим гриппом, осложненным пневмониями, 8,89 % (20 из 225 женщин) находились в состоянии крайней степени тяжести («едва не умершие»).

В целом летальность от гриппа среди беременных Забайкалья составила 0,12 % (3 случая), в общей популяции – 0,05 %, что позволило отнести эпидемию гриппа А(Н1N1)pdm09 к категории тяжелых. По данным патологоанатомических исследований у всех умерших выявлены признаки острого респираторного дистресс-синдрома. Кроме того, характерной особенностью тяжелого гриппозного поражения у «едва не умерших» и в случаях с летальным исходом были проявления геморрагического синдрома и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [2].

На современном этапе развития молекулярной генетики и медицины представляется особо актуальным изучение генетических маркеров, определяющих тяжесть течения болезней [1]. А.А. Петровым с соавт. (2012) описан случай злокачественного течения гриппа А(Н1N1) у женщины в послеродовом периоде, осложненного тяжелым тромбозом, и выявлено, что больная являлась гомозиготным носителем мутации

МТНFR С-677Т [4]. Таким образом, вероятен вклад в развитие осложненных форм гриппа различных мутаций в генах факторов свертывающей системы крови, изучение распределения которых послужило целью настоящего исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения поставленной цели обследовано 205 женщин (основная группа), перенесших грипп А(Н1N1)pdm09 во время беременности, из них 85 женщин перенесли грипп тяжелой степени, 83 – средней степени тяжести, 37 – легкой степени. В группу сравнения были включены путем случайного отбора 75 женщин, проживающих в г. Чите, которые были беременными и не заболели в эпидемию 2009 г. гриппом А(Н1N1)pdm09 и ОРВИ и были сопоставимы по паритету и возрасту с основной группой.

Молекулярно-генетическое типирование для выявления полиморфизма генов F2:20210G>A, F5:1691G>A, F7:10976G>A, F13:103G>T, FGB:455G>A, ITGA2:807 C>T, ITGB3:1565 T>C, PAI-1:675 5G>4G проведено на ДНК, полученной из лейкоцитов периферической крови («Проба-РАПИД генетика», ООО «ДНК-Технология», Москва). В качестве метода исследования использована полимеразная цепная реакция с детекцией продукта амплификации в режиме реального времени (амплификатор «ДТ-96», ООО «ДНК-Технология», Москва) с использованием комплекта реагентов «КардиоГенетика тромбофилии» (ООО «ДНК-Технология», Москва).

Статистический анализ выполнен в центре «Биостатистика» (руководитель В.П. Леонов). Для оценки соответствия распределений генотипов ожидаемым

значениям при равновесии Харди – Вайнберга и для сравнения распределений частот генотипов и аллелей в двух группах использовался критерий χ^2 с поправкой Йетса. В исследовании применялся анализ таблиц сопряженности, где оценивались значение статистики Пирсона χ^2 , достигнутый уровень значимости (p) и показатель интенсивности связи V Крамера. Об ассоциации аллелей/генотипов с предрасположенностью к изучаемой патологии судили по отношению рисков

(ОР) [3]. Границы 95%-го доверительного интервала (CI) вычисляли методом В. Woolf. Значения уровня $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Анализ данных проводился с использованием статистического пакета программы «BioStat 2008».

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Читинской государственной медицинской академии (протокол № 4 от 17.11.2012 г.).

Таблица 1

Частоты генотипов и аллелей протромботических мутаций в сравниваемых группах беременных

| Полиморфизм генов тромбофилии | | Интактные беременные (n = 75) | Беременные, заболевшие гриппом (n = 205) | df | χ^2 | p | V-критерий Крамера |
|-------------------------------|-------|-------------------------------|--|----|----------|-------|--------------------|
| F2:20210G>A | G/G | 75 (100 %) | 202 (98,5 %) | 1 | 1,11 | 0,57 | 0,06 |
| | G/A | 0 | 3 (1,5 %) | | | | |
| | A/A | 0 | 0 | | | | |
| | G | 1 | 0,992 | 1 | 1,1 | 0,29 | 0,04 |
| A | 0 | 0,008 | | | | | |
| F5:1691G>A | G/G | 73 (97,3 %) | 198 (96,6 %) | 1 | 0,1 | 0,946 | 0,02 |
| | G/A | 2 (2,7 %) | 7 (3,4 %) | | | | |
| | A/A | 0 | 0 | | | | |
| | G | 0,987 | 0,983 | 1 | 1,1 | 0,76 | 0,01 |
| A | 0,013 | 0,017 | | | | | |
| F7:10976 G>A | G/G | 70 (93,33 %) | 168 (82 %) | 2 | 5,731 | 0,05 | 0,14 |
| | G/A | 5 (6,67 %) | 35 (17 %) | | | | |
| | A/A | 0 | 2 (1 %) | | | | |
| | G | 0,967 | 0,905 | 1 | 5,79 | 0,02 | 0,1 |
| A | 0,033 | 0,095 | | | | | |
| F13:103 G>T | G/G | 27 (36 %) | 116 (56,5 %) | 2 | 11,04 | 0,004 | 0,19 |
| | G/T | 46 (61,3 %) | 80 (39 %) | | | | |
| | T/T | 2 (2,7 %) | 9 (4,4 %) | | | | |
| | G | 0,667 | 0,76 | 1 | 5,02 | 0,03 | 0,13 |
| T | 0,333 | 0,24 | | | | | |
| FGB:455 G>A | G/G | 43 (57,3 %) | 123 (60 %) | 2 | 0,525 | 0,769 | 0,08 |
| | G/A | 25 (33,3 %) | 68 (33,2 %) | | | | |
| | A/A | 7 (9,3 %) | 14 (6,8 %) | | | | |
| | G | 0,74 | 0,766 | 1 | 0,4 | 0,53 | 0,03 |
| A | 0,26 | 0,234 | | | | | |
| ITGA2:807 C>T | C/C | 29 (38,7 %) | 76 (37 %) | 2 | 0,154 | 0,926 | 0,07 |
| | C/T | 35 (46,7 %) | 101 (49,2 %) | | | | |
| | T/T | 11 (14,6) | 28 (13,6 %) | | | | |
| | C | 0,62 | 0,618 | 1 | 0,00 | 0,97 | 0,002 |
| T | 0,38 | 0,382 | | | | | |
| ITGB3:1565T>C | T/T | 55 (73,3 %) | 151 (73,6 %) | 2 | 1,568 | 0,457 | 0,09 |
| | T/C | 15 (20 %) | 47 (23 %) | | | | |
| | C/C | 5 (6,7 %) | 7 (3,4 %) | | | | |
| | T | 0,833 | 0,851 | 1 | 0,15 | 0,698 | 0,02 |
| C | 0,167 | 0,149 | | | | | |
| PAI-1:675 5G>4G | 5G/5G | 12 (16 %) | 49 (23,9 %) | 2 | 5,143 | 0,076 | 0,16 |
| | 5G/4G | 32 (42,7 %) | 99 (48,3 %) | | | | |
| | 4G/4G | 31 (41,3 %) | 57 (27,8 %) | | | | |
| | 5G | 0,373 | 0,480 | 1 | 4,66 | 0,031 | 0,09 |
| 4G | 0,627 | 0,520 | | | | | |

Примечание (здесь и далее): df – число степеней свободы; p – достигнутый уровень значимости; χ^2 – значение хи-квадрат.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение частот генотипов и аллелей искомым маркеров в обеих группах обнаружило соответствие равновесию Харди – Вайнберга (табл. 1).

Анализ таблиц сопряженности показал отсутствие связи гена фибриногена FGB:455G>A, гена интегрин ITGA2:807 C>T, гена интегрин ITGB3:1565 T>C с развитием гриппозной инфекции.

В исследованных группах не выявлено гомозиготных мутаций в протромботических генах F2:20210 G>A и F5:1691G>A. При этом отмечено, что частота мутантных аллелей полиморфизма представленных выше детерминант у больных гриппом имеет сравнительно большую частоту, нежели у представителей группы сравнения ($p > 0,05$). Так, гетерозиготное носительство мутантного аллеля F2 обнаружено только среди заболевших гриппом беременных (3 (1,5 %) случая) при его отсутствии у интактных женщин. Носителей генотипа G/A фактора Лейден в группе инфицированных вирусом гриппа было 7 (3,4 %) человек, в контроле – 2 (2,7 %). Следует отметить, что в среди пациенток со среднетяжелым и осложненным течением гриппа

зарегистрировано гетерозиготное носительство мутантных аллелей F2 и F5. Известно, что оба гена наследуются по аутосомно-доминантному типу, поэтому патологический эффект может реализоваться даже при наличии одной копии поврежденного гена [6].

Мутация гена проконвертина, заключающаяся в замене гуанина на аденин в позиции 10976, приводит к снижению экспрессии гена F7 на 30 %. Пониженный уровень F7, с одной стороны, является защитным фактором в развитии инфаркта миокарда и тромбозов, а с другой – увеличивает вероятность кровотечений. Частота встречаемости аллеля A в европейской популяции составляет 10 % [6]. Исследование полиморфизма F7 показало, что генотип G/A встречался значимо чаще среди заболевших беременных (17 %), чем у представителей контрольной группы (6,67 %) ($p = 0,05$; OR = 2,9) (табл. 1, 2).

Выявлена зависимость: чем тяжелее протекал грипп, тем большая частота мутантного аллеля была обнаружена в гетерозиготном состоянии (табл. 3). Гомозиготный вариант A/A отмечен только среди лиц, перенесших среднетяжелую форму инфекции.

Таблица 2
Отношение рисков частоты встречаемости генов F7:10976, F13:103, PAI-1:675 в сравниваемых группах беременных

| Полиморфизм генов тромбофилии | | Беременные, заболевшие гриппом (n = 205) | Интактные беременные (n = 75) | ОР (95% ДИ) |
|-------------------------------|-------|--|-------------------------------|-------------------|
| F7:10976 | G/G | 168 (82 %) | 70 (93,33 %) | 0,32 (0,12 %0,96) |
| | G/A | 35 (17 %) | 5 (6,67 %) | 2,9 (1,08 %7,66) |
| | A/A | 2 (1 %) | 0 | 1,86 (0,09-39,1) |
| F13:103 | G/G | 116 (56,5 %) | 27 (36 %) | 2,32 (1,34 %4,0) |
| | G/T | 80 (39 %) | 46 (61,3 %) | 0,4 (0,23 %0,69) |
| | T/T | 9 (4,4 %) | 2 (2,7 %) | 1,68 (0,35 %7,94) |
| PAI-1:675 | 5G/5G | 49 (23,9 %) | 12 (16 %) | 1,65 (0,82 %3,31) |
| | 5G/4G | 99 (48,3 %) | 32 (42,7 %) | 1,26 (0,74 %2,14) |
| | 4G/4G | 57 (27,8 %) | 31 (41,3 %) | 0,55 (0,31 %0,95) |

Таблица 3
Анализ таблиц сопряженности полиморфизма генов F7, F13, PAI-1 в зависимости от тяжести течения гриппа

| Полиморфизм генов тромбофилии | | Тяжесть течения гриппа | | | df | χ^2 | p |
|-------------------------------|-------|------------------------|------------------------|------------------|----|----------|-------|
| | | Легкое (n = 37) | Среднетяжелое (n = 83) | Тяжелое (n = 85) | | | |
| F7:10976 G>A | G/G | 34 (91,9 %) | 71 (85,5 %) | 63 (74,1 %) | 4 | 10,9 | 0,027 |
| | G/A | 3 (8,11 %) | 10 (12,1 %) | 22 (25,9 %) | | | |
| | A/A | 0 | 2 (2,41 %) | 0 | | | |
| F13:103 G>T | G | 0,959 | 0,916 | 0,871 | 2 | 49 | 0,000 |
| | A | 0,041 | 0,084 | 0,129 | | | |
| | G/G | 18 (48,65 %) | 50 (60,2 %) | 48 (56,5 %) | 4 | 2,1 | 0,711 |
| | G/T | 18 (48,65 %) | 29 (35 %) | 33 (38,8 %) | | | |
| | T/T | 1 (2,7 %) | 4 (4,8 %) | 4 (4,7 %) | | | |
| PAI-1:675 5G>4G | G | 0,729 | 0,777 | 0,759 | 2 | 6,3 | 0,042 |
| | T | 0,271 | 0,223 | 0,241 | | | |
| | 5G/5G | 10 (27 %) | 19 (22,9 %) | 20 (23,5 %) | 4 | 9,9 | 0,04 |
| | 5G/4G | 20 (54,1 %) | 47 (56,6 %) | 32 (37,7 %) | | | |
| | 4G/4G | 7 (18,9) | 17 (20,5 %) | 33 (38,8 %) | | | |
| | 5G | 0,541 | 0,513 | 0,423 | 2 | 30,4 | 0,000 |
| | 4G | 0,459 | 0,487 | 0,577 | | | |

Мутация в гене F13 изменяет способность белка «сшивать» фибриновые мономеры, вследствие чего сгустки становятся более тонкими и нестабильными. Напротив, гомозиготное носительство аллеля T ассоциировано с образованием плотного фибринового сгустка. Частота этого полиморфизма в европейской популяции составляет 44 %, у негроидной расы – 29 %, тогда как в Азии – лишь 2,5 % [6, 11]. Изучение распределения аллелей и генотипов полиморфизма F13:103G>T показало, что 56,5 % заболевших имели генотип G/G, в группе сравнения данный показатель составил 36 % ($p < 0,001$; OR = 2,2). Частота мутантных гомозигот F13 среди инфицированных женщин составила 4,4 %, в группе сравнения – 2,7 % ($p > 0,05$; OR = 1,68). «Протекторный» генотип G/T чаще встречался у здоровых лиц (61,3 %), чем в основной группе (39 %) ($p < 0,001$; OR = 2,47) (табл. 1, 3).

Ген PAI-1 кодирует белок, который обеспечивает до 60 % общей ингибиторной активности в отношении активатора плазминогена в плазме крови и тем самым играет важную роль в регуляции фибринолиза, препятствуя растворению тромбов, что повышает риск сосудистых осложнений и различных тромбоэмболий. В настоящее время специфические аллели 4G гена PAI-1 связывают с более высоким уровнем и активностью активатора плазминогена, чем у гетерозигот или гомозигот по 5G-аллелю с нормальной и низкой активностью последнего соответственно. Частота указанного полиморфизма в общей популяции достигает 20 %. При варианте 4G/4G уровень PAI-1 повышается на 25 % [6, 12]. Согласно результатам нашего исследования, частота носительства полиморфизма PAI-1:675 5G>4G в сравниваемых клинических группах значимо не отличалась и в целом соответствовала описанным ранее общепопуляционным показателям [6]. Однако частота мутантного генотипа в гомозиготном состоянии у пациенток с тяжелым гриппом была наибольшей (38,8 %), по сравнению с пациентками со среднетяжелым и легким течением ($p < 0,005$; OR = 2,5). Гетерозиготный вариант PAI-1, напротив,кратно чаще зарегистрирован в группе с неосложненными формами гриппа ($p < 0,05$; OR = 2,0).

Следует отметить, что обнаруженные тенденции характеризуются не очень высокими показателями интенсивности, что выражается в небольших значениях V-критерия Крамера (табл. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что беременность – это состояние, которое является своеобразным тестом на наличие скрытой приобретенной или врожденной тромбофилии, поскольку она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации ранее бессимптомной тромбофилии в форме типично акушерских осложнений: плацентарной недостаточности, задержки роста плода, преэклампсии, привычного невынашивания [6]. Наличие дополнительных факторов риска, к которым относят, например, вирусные инфекции, также приводит к проявлению эффектов тромбофилии.

Результаты наших исследований показывают, что у заболевших гриппом A(H1N1)pdm2009 женщин

имелись протромботические мутации в генах F2, F7, F13, PAI-1, реализовавшиеся в большинстве случаев в осложненном или среднетяжелом течении инфекции.

Интересные сведения получены по VII коагуляционному фактору, мутантный полиморфизм которого, по данным литературы, предрасполагает к геморрагическим состояниям [6]. У заболевших гриппом отмечена тенденция в сторону увеличения частоты носительства мутантного аллеля F7 в гетеро- и гомозиготном состоянии. Возможно, наличие генотипа G/A и A/A гена F7 в большей степени у женщин с тяжелым и среднетяжелым гриппом объясняет проявления у них геморрагического синдрома.

Мутация в гене F13 аналогично F7 снижает риск развития тромбообразования [11]. Частота встречаемости гомозигот по аллелю T фибринстабилизирующего фактора (F13:103TT), ассоциированного с менее прочным фибрином и более высокой скоростью фибринолиза, и, соответственно, с повышенным риском развития геморрагических и тромбоэмболических осложнений, была наибольшей в группе со среднетяжелым и тяжелым гриппом. В то же время «нормальный» генотип G/G, ассоциированный со стабильным фибрином и сниженным лизисом сгустка и, вероятно, высоким риском тромбозов, в этих группах также встречался значимо чаще.

Мы не выявили отличий в группах больных и здоровых женщин по частоте носительства гена PAI-1:675 5G>4G, одному из возможных генов-кандидатов, определяющих наследственную предрасположенность к сосудистым осложнениям и различным тромбоэмболиям [12]. Однако при градации по степеням тяжести перенесенной инфекции обнаружена ассоциация с мутантным генотипом 4G/4G, наиболее ярко проявившаяся у пациенток с тяжелым гриппом, что также вносит вклад в объяснение причин тромбозов у женщин с вирус-А(H1N1)-ассоциированной пневмонией.

Таким образом, полиморфизмы указанных генов, возможно, оказывают влияние не только на риск развития тромбофилий, но и на тяжесть течения и клинические проявления гриппа у беременных.

ВЫВОДЫ

1. Гетерозиготное носительство мутантного аллеля F2 обнаружено только среди заболевших гриппом A(H1N1)pdm2009 беременных (3 (1,5 %) случая).
2. Встречаемость генотипа F7:0976GA в 2,9 раза больше у беременных, переболевших гриппом A(H1N1)pdm2009, по сравнению с не заболевшими гриппом. Выявлена зависимость: чем тяжелее протекал инфекционный процесс, тем большей была частота мутантного аллеля F7-0976A.
3. Показатели распространенности нормального (103G/G) и мутантного (T/T) генотипов гена F13 были выше в 2,2 и 1,67 раза у беременных, заболевших гриппом A(H1N1)pdm09.
4. Мутантный генотип PAI-1 4G/4G ассоциирован с тяжелым течением гриппа.
5. Обнаруженные ассоциации тяжелого течения гриппозной инфекции с полиморфизмами генов проконвертина (F7:0976 G>A), фибринстабилизирующего фактора (F13:103 G>T) и ингибитора тка-

невого активатора плазминогена (PAI-1:675 5G>4G) позволяют использовать их в качестве молекулярных предикторов осложненного течения гриппа A(H1N1) pdm09 у беременных.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.А., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности (введение в предиктивную медицину). – СПб.: Интермедика, 2000. – 271 с.

Baranov V.S., Baranova E.V., Ivaschenko T.A., Aseev M.V. Human genome and susceptibility genes (introduction to predictive medicine). – Saint-Petersburg: Intermedika, 2000. – 271 p. (in Russian)

2. Белокриницкая Т.Е., Тарбаева Д.А., Чарторижская Н.Н., Трубицына А.Ю. Материнская смертность и акушерские случаи с высоким риском летального исхода при гриппе A(H1N1)2009 // Доктор.Ру. Гинекология, эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 64–68.

Belokrinitskaya T.E., Tarbaeva D.A., Chartorizhskaya N.N., Trubitsina A.Yu. Maternal mortality and obstetric cases with high risk of lethal outcome at A(H1N1)2009 influenza // Doktor.Ru. Ginekologija, jendokrinologija. – 2013. – N 1. – P. 64–68. (in Russian)

3. Ланг Т.А., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 480 с.

Lang T.A., Sesik M. How to describe statistics in medicine. Annotated guidance for authors, editors and reviewers. – Moscow: Prakticheskaja medicina, 2011. – 480 p. (in Russian)

4. Петров А.А., Емельянова А.Н., Чарторижская Н.Н., Витковский Ю.А. Случай тяжелого течения заболевания, вызванного штаммом вируса гриппа A/H1N1, у молодой женщины в послеродовом периоде // Инфекционные болезни. – 2012. – Т. 10, № 2. – С. 90–93.

Petrov A.A., Emeljanova A.N., Chartorizhskaya N.N., Vitkovskiy Yu.A. Case of severe course of the disease caused by influenza strain A/H1N1 in young woman in postpartum period // Infekcionnye bolezni. – 2012. – Vol. 10, N 2. – P. 90–93. (in Russian)

5. Родина Н.Н., Скрипченко Е.М., Дорожкова А.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа A(H1N1)/2009 // Итоги эпидемии гриппа АН1/ N1: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием (26–27 октября 2010, Чита). – Чита: ЧГМА, 2010. – С. 165–167.

Rodina N.N., Skripchenko E.M., Dorozhkova A.A. Clinical and epidemiological characteristics of A(H1N1)/2009 influenza // Results of AH1N1 Influenza Epidemiy: Proceedings of All-Russian research-to-practice conference with international participation (Oct. 26–27, 2010, Chita). – Chita: Chita State Medical Academy, 2010. – P. 165–167. (in Russian)

6. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макасария. – М.: Медицинское информационное агентство. – 2011. – 1056 с.

Thrombohemorrhagic complications in obstetric-gynecologic practice: Guideline for Physicians / Ed. by A.D. Makatsariya. – Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2011. – 1056 p.

7. Al Hajjar S., McIntosh K. The first influenza pandemic of the 21st century // Ann. Saudi. Med. – 2010. – Vol. 30 (1). – P. 1–10.

8. CDC. Pregnant women and novel influenza A(H1N1) virus: Considerations for clinicians [Digital Source]. – Access on-line: http://www.cdc.gov/h1n1/clinical_pregnant_guidance.htm.

9. Critical illness due to 2009 A/H1N1 influenza in pregnant and postpartum women: Population based cohort study // Br. Med. J. – 2010. – Vol. 340. – P. 1279.

10. Elliott E. Pregnancy and pandemic flu // Clinical Infections Diseases. – 2010. – Vol. 50 (5). – P. 691–692.

11. Shafey M., Anderson J.L., Scarvelis D., Doucette S.P. et al. Factor XIII Val34Leu variant and the risk of myocardial infarction: a meta-analysis // Thromb. Haemost. – 2007. – Vol. 97. – P. 635–641.

12. Wiklund P.G., Nilsson L, Ardnor S.N., Eriksson P. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of stroke replicated findings in two nested case – control studies based on independent cohorts // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 1661–1665.

Сведения об авторах

Тарбаева Долгорма Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Читинской государственной медицинской академии (672007, г. Чита, ул. Горького, 39а; e-mail: dolgorma35@mail.ru)

Белокриницкая Татьяна Евгеньевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Читинской государственной медицинской академии (e-mail: tanbell24@mail.ru)

Страмбовская Наталья Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нервных болезней, нейрохирургии и медицинской генетики, заведующая лабораторией молекулярной генетики НИИ молекулярной медицины Читинской государственной медицинской академии (e-mail: strambovszkaya@yandex.ru)

Анохова Людмила Ильинична – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета, факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Читинской государственной медицинской академии (e-mail: milaanokh@yandex.ru)

Information about the authors

Tarbaeva Dolgorma Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Pediatric Faculty, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Chita State Medical Academy (Gorkogo str., 39a, Chita, 672007; e-mail: dolgorma35@mail.ru)

Belokrinitskaya Tatyana Evgenjevna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Pediatric Faculty, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Chita State Medical Academy (e-mail: tanbell24@mail.ru)

Strambovszkaya Natalia Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Docent, Assistant Professor of the Department of Nervous Diseases, Neurosurgery and Medical Genetics of the Research Institute of Molecular Medicine of Chita State Medical Academy (e-mail: strambovszkaya@yandex.ru)

Anokhova Lyudmila Ilijinichna – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynaecology of Pediatric Faculty, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Chita State Medical Academy (e-mail: milaanokh@yandex.ru)