

УДК 618.145-007.61:616.151.5-056.7

DOI 10.52246/1606-8157_2023_28_3_51

ФАКТОР НАСЛЕДСТВЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ

С. М. Гасанова¹,
И. Н. Фетисова^{2,1}, доктор медицинских наук,
А. И. Малышкина^{1,2}, доктор медицинских наук,
А. К. Красильникова¹, доктор медицинских наук,
А. О. Назарова², доктор медицинских наук,
С. Ю. Ратникова^{1,2}, кандидат биологических наук,
Н. С. Фетисов¹, кандидат медицинских наук

¹ ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России, 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20

² ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский просп., д. 8

РЕЗЮМЕ Гиперплазия эндометрия (ГПЭ) может сопровождаться тромботическими осложнениями, что определяет актуальность исследования фактора наследственной тромбофилии (НТФ) у пациенток этой группы.

Цель – изучить особенности полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с ГЭ.

Материал и методы. На базе ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Минздрава России обследованы 43 пациентки с ГПЭ и 139 женщин без признаков ГПЭ с неосложненным акушерско-гинекологическим анамнезом. Изучены полиморфизмы *F2 G20210A*, *F5 G1691A*, *F7 G10976A*, *F13A1 G103T*, *FGB G(-455)A*, *PAI-1 5G(-675)4G*, *ITGA2 C807T*, *ITGB3 T1565C* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с применением набора «Тромбофилия» (Россия).

Результаты и обсуждение. Показано, что в группе женщин с ГПЭ по сравнению с группой контроля имеет место увеличение частоты гетерозиготного носительства варианта *FGB (-455)A* – 41,90 и 24,40 % соответственно, $p = 0,049$, $OR = 2,22$ (1,06–4,60), а также встречаемости аллеля *F13A1 G* – 77,9 и 59,4 % соответственно, $p = 0,002$, $OR = 2,41$ (1,39–4,37).

Заключение. Аллельные варианты *FGB (-455)A* и *F13A1 103G* являются факторами повышенного риска развития тромботических расстройств у пациенток с ГПЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, аномальные маточные кровотечения, полиморфизм генов тромбофилии, наследственная тромбофилия.

* Ответственный за переписку (corresponding author): sab.gasanowa2017@yandex.ru

Проблема аномальных маточных кровотечений (АМК) у женщин репродуктивного возраста по-прежнему остается актуальной в связи с достаточно высокой частотой их встречаемости в структуре гинекологических заболеваний (от 25,00 до 35,00 %) [7, 15], отсутствием тенденции к их снижению и частыми рецидивами [8, 16]. Ведущее место у женщин репродуктивного возраста с АМК занимает простая ГПЭ [17]. В последние годы активно исследуется фактор НТФ в генезе разви-

тия акушерско-гинекологической патологии, в частности, у беременных с различными формами гипертензии [14], а также у новорожденных с геморрагическими нарушениями [2].

Тромбофилия – это наследственное или приобретенное состояние, которое характеризуется чрезмерной склонностью организма к образованию тромбов в кровеносных сосудах. Разделение ТФ на наследственную и приобретенную в

известной степени является условным, поскольку усиленное внутрисосудистое свертывание крови может быть обусловлено как генетическими причинами, так и не иметь наследственного генеза. Например, дефицит антитромбина (АТ), протеинов С и S (PrC и PrS) в ряде случаев является отражением генотипических особенностей пациента, а также может быть вызван действием гемодиализа, химиотерапии или являться следствием печеночной недостаточности, сепсиса и многих других заболеваний [4]. Зарубежные клинические рекомендации полагают целесообразным обозначение пяти «классических» ТФ: дефицит АТ, PrC и PrS, мутации в генах II и V факторов свертывания крови [12]. По мнению ряда российских ученых, к значимым факторам риска развития ТФ также можно отнести гипергомоцистеинемия, обусловленную нарушением фолатного цикла [10, 15]. Наряду с этим высказываются суждения об отсутствии связи полиморфизмов в гене метилентетрагидрофолатредуктазы с клинически значимым увеличением риска возникновения тромбофилических расстройств во время беременности, поскольку на сегодняшний день отсутствует достаточная доказательная база [9].

Работы, посвященные изучению генетики гиперплазии, немногочисленны. В ранних исследованиях приводятся данные о причастности к развитию гиперпластических процессов ряда онкогенов (протоонкогены), генов-супрессоров опухолевого роста (антионкогены) и генов-модуляторов [1]. Ряд авторов сообщают о высокой частоте встречаемости в генотипе пациенток с ГПЭ полиморфизмов генов сигнального пути T353 [12], ассоциации полиморфизма генов рецепторов эстрогенов *ESR1* и *ESR2* и прогестерона *PRG* [9-11] и генов цитокинов с развитием ГПЭ [3]. Поскольку ГПЭ может сопровождаться не только кровотечениями, но и тромботическими осложнениями, особенно на фоне гормонального или хирургического лечения [6, 13], актуальным является исследование вопроса об особенностях генотипа этих пациенток в генах системы гемостаза.

Цель исследования – изучить особенности полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с ГПЭ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе гинекологической клиники и лаборатории медицинской генетики ФГБУ «Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Всего в

исследование включено 182 женщины, из которых 43 пациентки с АМК на фоне ГПЭ составили основную группу; 139 женщин без признаков ГПЭ с неосложненным акушерско-гинекологическим анамнезом – группу сравнения. Все включенные в исследование были представительницами русской нации и проживали в Центральном федеральном округе.

Клиническая документация пациенток обеих групп отражала историю настоящего заболевания и его симптомы. Диагноз ГПЭ был верифицирован гистологически при взятии биоптата эндометрия в ходе проведения гистероскопии. Полиморфные варианты в генах системы гемостаза (табл. 1) определяли методом ПЦР в режиме реального времени с использованием анализатора (DTpraim) (Россия) и набора реагентов «Кардиогенетика. Тромбофилия» (Россия). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Open Epi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health) Version 3.01.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Во всех исследуемых группах женщины находились в репродуктивном возрасте – до 45 лет. В основной группе превалировал поздний репродуктивный возраст, тогда как в группе контроля значимо чаще встречались женщины активного репродуктивного возраста, что не противоречит современным данным, т. к. частота встречаемости ГПЭ возрастает пропорционально возрасту.

Возрастной диапазон в группах был распределен следующим образом: в группе контроля значимо чаще встречались женщины до 25 лет – 9/43 (20,93 %) по сравнению с основной группой – 0 %, 26–30 лет – 11/43 (25,58 %) против 13/139 (9,35 %) соответственно и 31–35 лет – 12/43 (27,91 %) против 26/139 (18,70 %) ($p < 0,001$ во всех случаях), что свидетельствует о достаточно редкой частоте встречаемости ГПЭ в активном репродуктивном возрасте по сравнению с поздним: 36–45 лет – 11/43 (25,58 %) против 100/139 (71,95 %) соответственно ($p < 0,001$).

Результаты изучения полиморфных вариантов генов системы гемостаза у пациенток с ГПЭ представлены в таблице 2.

По данным исследования установлено, что к числу наиболее значимых генных маркеров НТФ относят мутации в генах факторов V и II. Поли-

Таблица 1. Полиморфизмы генов системы гемостаза

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>F2</i> (протромбин, фактор II свертывания крови)	11p11.2	G20210A rs1799963
<i>F5</i> (фактор V свертывания крови)	1q23	G1691A rs6025
<i>F7</i> (фактор VII свертывания крови)	13q34	G10976A rs6046
<i>F13A1</i> (фактор XIII свертывания крови)	F13A1	G103T rs5985
<i>FGB</i> (фибриноген, фактор I свертывания крови)	4q31.3	G(-455)A rs1800790
<i>PAI-1</i> (серпин 1, антагонист тканевого активатора плазминогена)	7q22.1	5G(-675)4G rs1799889
<i>ITGA2</i> ($\alpha 2$ -интегрин, тромбоцитарный рецептор к коллагену, GpIa)	5q11.2	C807T rs1126643
<i>ITGB3</i> (β -интегрин, тромбоцитарный рецептор фибриногена, GPIIb)	17q21.32	T1565C rs5918

Таблица 2. Генные и генотипические частоты в генах системы гемостаза у пациенток с аномальными маточными кровотечениями на фоне гиперплазии эндометрия и у женщин без гиперплазии эндометрия

Аллель/генотип	Контроль			ГПЭ			p	ОШ
	n	N	%	n	N	%		
<i>F2 G20210A (rs1799963)</i>								
<i>F2 20210G</i>	274	278	98,56	86	86	100	0,999	1,24 (0,15–31,05)
<i>F2 20210A</i>	4	278	1,44	0	86	0	0,999	0,81 (0,03–6,51)
<i>F2 20210G/G</i>	135	139	97,12	43	43	100	0,999	1,24 (0,15–31,49)
<i>F2 20210G/A</i>	4	139	2,88	0	43	0	0,999	0,80 (0,30–6,60)
<i>F2 0,14-20210A/A</i>	0	139	0	0	43	0	0,835	3,26 (0,08–129)
<i>F5 G1691A (rs6025)</i>								
<i>F5 1691G</i>	272	278	97,84	83	86	96,51	0,956	1,88 (0,27–43,91)
<i>F5 1691A</i>	6	278	2,16	3	86	3,49	0,956	0,53 (0,02–3,68)
<i>F5 1691G/G</i>	133	139	95,68	40	43	93,02	0,712	0,60 (0,14–3,07)
<i>F5 1691G/A</i>	6	139	4,32	3	43	6,98	0,720	1,66 (0,33–6,97)
<i>F5 1691A/A</i>	0	139	0	0	43	0	0,835	3,26 (0,08–129)
<i>F7 G10976A (rs6046)</i>								
<i>F7 10976G</i>	221	278	79,50	73	86	84,88	0,000	7,11 (2,41–29,39)
<i>F7 10976A</i>	57	278	20,50	13	86	15,12	0,000	0,14 (0,03–0,41)
<i>F7 10976G/G</i>	111	139	79,86	31	43	72,09	0,385	0,65 (0,30–1,47)

Продолжение табл. 2

Аллель/генотип	Контроль			ГПЭ			p	ОШ
	n	N	%	n	N	%		
F7 10976G/A	23	139	16,55	11	43	25,58	0,271	1,73 (0,74–3,91)
F7 10976A/A	5	139	3,59	1	43	2,33	0,999	0,64 (0,03–4,78)
F13A1 G103T (rs5985)								
F13A1 103G	165	278	59,35	67	86	77,91	0,002	2,41 (1,39–4,37)
F13A1 103T	113	278	40,65	19	86	22,09	0,002	0,42 (0,23–0,72)
F13A1 103G\G	61	139	43,88	26	43	60,47	0,084	1,95 (0,97–3,98)
F13A1 103G\T	57	139	41,00	15	43	34,88	0,593	0,77 (0,37–1,57)
F13A1 103T\T	21	139	15,12	2	43	4,65	0,107	0,27 (0,04–1,07)
FGB G(-455)A (rs1800790)								
FGB (-455)G	206	262	78,63	62	86	72,09	0,272	0,70 (0,40–1,24)
FGB (-455)A	56	262	21,37	24	86	27,91	0,272	1,42 (0,81–2,47)
FGB (-455)G/G	87	131	66,41	22	43	51,16	0,109	0,53 (0,26–1,08)
FGB (-455)G/A	32	131	24,43	18	43	41,86	0,049	2,22 (1,06–4,60)
FGB (-455)A/A	12	131	9,16	3	43	6,98	0,933	0,74 (0,16–2,62)
PAI-1 5G(-675)4G (rs1799889)								
PAI-1 (-675)5G	106	240	44,17	42	86	48,84	0,284	3,25 (1,92–5,64)
PAI-1 (-675)4G	134	240	55,83	44	86	51,16	0,534	0,83 (0,50–1,36)
PAI-1 (-675)5G\5G	30	120	25,00	11	43	25,58	0,999	1,03 (0,45–2,78)
PAI-1 (-675)5G\4G	46	120	38,33	20	43	46,51	0,448	1,40 (0,68–2,84)
PAI-1 (-675)4G\4G	44	120	36,67	12	43	27,91	0,397	0,67 (0,30–1,42)
ITGA2 C807T (rs1126643)								
ITGA2-a2 807C	153	264	58,95	43	86	50,00	0,244	0,73 (0,44–1,19)
ITGA2-a2 807T	111	264	42,05	43	86	50,00	0,244	1,37 (0,84–2,25)
ITGA2-a2 807C/C	48	132	36,36	15	43	34,88	0,999	0,94 (0,45–1,92)
ITGA2-a2 807C/T	57	132	43,18	23	43	53,49	0,316	1,51 (0,75–3,04)
ITGA2-a2 807T/T	27	132	20,46	5	43	11,63	0,281	0,51 (0,17–1,37)
ITGB3 T1565C (rs5918)								
ITGB3-b 1565T	228	276	82,61	63	86	73,26	0,085	0,58 (0,33–1,03)

Окончание табл. 2

Аллель/генотип	Контроль			ГПЭ			p	ОШ
	n	N	%	n	N	%		
<i>ITGB3-b 1565C</i>	48	276	17,39	23	86	26,74	0,085	1,73 (0,97–3,06)
<i>ITGB3-b 1565T/T</i>	95	138	68,84	22	43	51,16	0,055	0,48 (0,24–0,96)
<i>ITGB3-b 1565T/C</i>	38	138	27,54	19	43	41,19	0,065	2,07 (1,01–4,24)
<i>ITGB3-b 1565C/C</i>	5	138	13,62	2	43	4,65	0,999	1,30 (0,17–6,83)

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (аллели/генотипы); n – число носителей аллеля/генотипа в группе.

морфные варианты *F5 A* (лейденская мутация) и *F2 A* в настоящее время расцениваются именно как мутации, поскольку их негативный эффект не подвергается сомнению. При лейденской мутации повышается устойчивость фактора V к расщепляющему действию протеина C и, как следствие, повышается его концентрация в крови, что и обуславливает тромбофилическое действие. Мутация *F2* приводит к повышению уровня протромбина в крови в полтора-два раза, что значительно повышает риск развития тромбоза. Тип наследования обеих мутаций – аутосомно-доминантный, вследствие чего фенотипическое проявление имеет место как при гомозиготном, так и при гетерозиготном генотипе по данным локусам. Частота встречаемости *F5 1691A* и *F2 20210A* среди здоровых людей в европейских популяциях составляет 2–5 % и имеет значительно более высокие показатели среди лиц с нарушенной репродуктивной функцией [2, 14].

В настоящем исследовании гетерозиготное носительство варианта *F2 20210A* было выявлено только в контрольной группе у четырех женщин (2,88 %). Лейденская мутация была диагностирована также в гетерозиготном состоянии у трех пациенток с ГПЭ (6,98 %) и у шести женщин группы сравнения (4,32 %). Несмотря на то что в основной группе имело место превалирование частоты встречаемости *F5 1691A* по сравнению с контролем, разница не была достоверной.

Аллельный вариант *FVII 10976A* определяет снижение активности проконвертина и, как следствие, уменьшение риска тромбообразования. В литературе есть данные о превалировании частоты встречаемости аллеля *FVII 10976A* у пациенток с угрожающими преждевременными родами, что позволяет говорить о возможном участии данного локуса в генной сети предрасположенности к

кровотечению [5]. В настоящем исследовании у женщин с АМК на фоне ГПЭ отмечалась повышенная частота присутствия в генотипе аллеля *FVII 10976A* по сравнению с контролем, однако разница не была статистически значимой.

Основным антагонистом тканевого активатора плазминогена (tissue plasminogen activator, tPA) является ингибитор активатора плазминогена-1 (plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1). Анализ полиморфизма в гене *PAI-1* показал сходные генные и генотипические частоты встречаемости у пациенток с ГПЭ и женщин контрольной группы (см. табл. 2). Полиморфный вариант (-675)4G в настоящее время расценивают как один из основных молекулярно-генетических маркеров НТФ, присутствие которого в генотипе существенно повышает риск осложненного течения беременности [14]. Так, по данным И. Н. Фетисовой и др. (2022) присутствие в генотипе делеционного аллеля 4G значительно повышает риск развития преэклампсии как при беременности, наступившей на фоне хронической артериальной гипертензии, так и при беременности, наступившей на фоне нормального артериального давления [14]. А. И. Малышкиной и др. (2018) было показано, что у пациенток с угрожающими преждевременными родами частота встречаемости негативного аллеля гена ингибитора активатора плазминогена-1 в гомо- и гетерозиготном состоянии существенно превышает таковое при неосложненном течении беременности [5].

В генах тромбоцитарных рецепторов к коллагену и фибриногену, определяющих процессы агрегации и адгезии тромбоцитов, у пациенток с ГПЭ и у женщин контрольной группы определены сходные генные и генотипические частоты (табл. 2). В гене фибриногена (фактор I свёртывания крови) у пациенток с ГПЭ по сравнению с контролем

было выявлено некоторое превалирование частоты встречаемости негативного аллеля А. Полиморфизм *FGB* (-455)А определяет повышенную активность работы гена, в результате чего синтез белка-фибриногена увеличивается. Как известно, фибриноген является предшественником фибрина, который представляет собой основу тромба, следовательно, присутствие в генотипе аллеля *FGB* (-455)А способствует повышенному тромбообразованию. Нами было показано достоверное увеличение частоты встречаемости варианта *FGB* (-455)А в гетерозиготном состоянии в группе женщин с ГПЭ по сравнению с контролем – 41,86 и 24,43 % соответственно, $p = 0,049$, $OR = 2,22$ (1,06–4,60).

Анализ распределения генных частот в локусе фибринстабилизирующего фактора (фибриназы) показал, что у пациенток основной группы достоверно снижена частота встречаемости полиморфного варианта *F13A1* 103Т по сравнению с контрольной группой (табл. 2). Фактор XIII соединяет мономеры фибрина и участвует в образовании нерастворимого фибрина, представляющего собой основу кровяного сгустка, или тромба. Аллель *F13A1* 103Т определяет измененные биохимические свойства фибринстабилизирующего фактора, при которых возможность «сшивать» молекулы фибрина снижается, что способствует разрыхлению кровяного сгустка и повышает риск развития кровотечения. Проведенное нами раннее исследование полиморфизма генов системы гемостаза у пациенток с угрожающими и реализовавшимися преждевременными родами показало, что у пациенток данной группы достоверно чаще выявляется го-

мозиготный генотип *F13A1* 103Т/Т по сравнению с женщинами, у которых имели место своевременные роды. Данный факт может свидетельствовать в пользу генетической составляющей повышенного риска нарушения маточно-плацентарного кровообращения с развитием кровотечения и досрочного прерывания беременности [5]. Повышенная частота встречаемости аллелей «дикого» типа в генах *FVII* и *F13A1*, predisposing к развитию кровотечения, была показана у новорожденных с геморрагическими нарушениями [2].

Согласно результатам настоящего исследования у пациенток с ГПЭ статистически значимо чаще в генотипе присутствует аллель «дикого» типа *F13A1* 103G, при котором активность фибриназы не изменена, что способствует нормальной организации кровяного сгустка и может быть расценено как фактор повышенного риска тромбообразования.

ВЫВОДЫ

1. У пациенток с ГПЭ имеет место статистически значимое увеличение частоты присутствия в генотипе полиморфного варианта *FGB* (-455)А, что способствует усиленной продукции белка-фибриногена, а также полиморфного варианта *F13A1* 103G, при котором фибринстабилизирующий фактор организует мономеры фибрина в плотный кровяной сгусток.
2. Аллельные варианты *FGB* (-455)А и *F13A1* 103G являются факторами повышенного риска развития тромбофилических расстройств у пациенток с ГПЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алтухова О.Б., Радзинский В.Е., Полякова И.С., и др. Роль генов факторов роста в развитии миомы матки в сочетании с гиперплазией эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2021;4:104-110. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.104-110>.
2. Будалова А.В., Харламова Н.В., Фетисова И.Н., и др. Особенности полиморфизма генов, контролирующих гемостаз у глубоко недоношенных новорожденных с геморрагическими нарушениями. *Международный журнал научной педиатрии*. 2022;6:20-25.
3. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2018;4(2):26-39. <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4>
4. Зотова И.В., Затейщиков Д.А. Наследственная тромбофилия и венозные тромбоэмболические осложнения: правила тестирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(35):4024. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4024>
5. Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н., и др. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2018;12(1):11-21.
6. Озолина Л.А., Аникеева А.А. Особенности состояния системы гемостаза у больных с гиперплазией эндометрия и риск венозных тромбозов (обзор литературы). *Архив акушерства и гинекологии*

- им. В.Ф. Снегирёва. 2022;9(4):193-201. <https://doi.org/10.17816/2313-8726-2022-9-4-193-20>
7. Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Араkelов С.Э., и др. Факторы риска гиперпластических процессов эндометрия у женщин в репродуктивном возрасте. Трудный пациент. 2019;17(5).
 8. Оразов М.Р., Краснопольская К.В., Михалева Л.М., и др. Взгляд на патогенетические механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. Трудный пациент. 2021;19(3):35-38.
 9. Ордянец И.М., Куулар А.А., Ямурзина А.А., и др. Современные представления о частоте встречаемости полиморфизма генов *ESR1* и *PRG* при гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста. Ульяновский медико-биологический журнал. 2020;3:112-120. <https://doi.org/10.34014/2227-18482020-3-112-120>
 10. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена *ESR2* с развитием гиперплазии эндометрия. Акушерство и гинекология. 2019;4:66-72.
 11. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносков М.И. Гиперпластические процессы эндометрия: этиопатогенез, факторы риска, полиморфизм генов-кандидатов. Акушерство и гинекология. 2019;1:13-18.
 12. Путило А.О., Джигладзе Т.А., Позднякова Н.В., и др. Значение определения полиморфизма генов сигнального пути *TP53* у пациенток с бесплодием и доброкачественными процессами в эндометрии. Российский вестник акушера-гинеколога. 2023;23(1):11-16.
 13. Сагиндыкова Р.Р., Аскольская С.И., Коган Е.А., и др. Молекулярно-генетические механизмы гиперплазии и интраэпителиальной неоплазии эндометрия у женщин перименопаузального периода. Акушерство и гинекология. 2014;7:22-28.
 14. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Фетисов Н.С. Фолатный статус в программе реабилитации женщин с невынашиванием беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2019;24(1):33-36.
 15. Helou CM, Zhao Z, Ding T, et al. Should body mass index replace age to drive the decision for endometrial sampling in premenopausal women with abnormal uterine bleeding? *Gynecological Endocrinology*. 2022;38(5):432-437.
 16. Petersdorf K, Groettrup-Wolfers E, Overton P, et al. Endometrial hyperplasia in pre-menopausal women: A systematic review of incidence, prevalence, and risk factors. 2022;271:158-171. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.02.015>
 17. Zhao J, Hu Y, Zhao Y, et al. Risk factors of endometrial cancer in patients with endometrial hyperplasia: implication for clinical treatments. *BMC Women's Health*. 2021;21:312. <https://doi.org/10.1186/s12905-021-01452-9>

HEREDITARY THROMBOPHILIA FACTOR IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA

S. M. Gasanova, I. N. Fetisova, A. I. Malyskina, A. K. Krasilnikova, A. O. Nazarova, S. Yu. Ratnikova, N. S. Fetisov

ABSTRACT Endometrial hyperplasia (EHP) may be accompanied by thrombotic complications and it stipulates the relevance of the study of the hereditary thrombophilia factor in such patients.

Objective – to study the peculiarities of gene polymorphism of hemostasis system in women with EHP.

Material and methods. 43 patients with EHP and 139 women without EHP signs with uncomplicated obstetric and gynecological history were examined at Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood by V.N.Gorodkov. The authors studied polymorphism of *F2G20210A*, *F5G1691A*, *F7G10976A*, *F13A1G103T*, *FGBG(-455)A*, *PAI-1 5G(-675)4G*, *ITGA2C807T*, *ITGB3T1565C* by polymerase chain reaction method (PCR) in real time by “Thrombophilia” set (Russia).

Results. It was demonstrated that in women with EHP in comparison with control group there was an increase in the frequency of heterozygous carrier of variant *FGB (-455)A* – 41,90 and 24,40 % respectively, $p=0,049$, $OR= 2,22$ (1,06–4,60), as well as the occurrence of the allele *F13A1G-77,9* and 59,4% respectively, $p=0,002$, $OR=2,41$ (1,39–4,37).

Conclusion. Allele variants *FGB (-455)A* and *F13A1103G* are increased risk factors for thrombophilic disorders in patients with EHP.

Key words: endometrial hyperplasia, abnormal uterine bleedings, polymorphism of thrombophilia genes, hereditary thrombophilia.