

## Распространённость полиморфизма *PAI-1* (*F2*, *F5*, *FGB*) у женщин с ожирением: влияние на гестационный процесс

М.М. Мухтарова, З.А. Абусуева, Н.А. Стефанян, С.А. Алиева, С.М. Мамаева  
Дагестанский государственный медицинский университет, Махачкала, Россия

### АННОТАЦИЯ

Сочетание ожирения и носительства тромбофилических полиморфизмов генов (*PAI-1*, *F5*, *F2*, *FGB*) у беременных значительно повышают риск акушерских осложнений. Метаболические нарушения при ожирении (гиперинсулинемия, увеличение количества провоспалительных цитокинов) потенцируют экспрессию этих генов, приводя к выраженным нарушениям гемостаза: гиперкоагуляции, гипофибринолизу и нарушению плацентации. Это клинически проявляется повышенной частотой преэклампсии, задержки роста плода, гестационного диабета и венозных тромбозов. Влияние конкретных полиморфизмов (особенно *F2* и *FGB*) неоднозначно и сильно зависит от этнического происхождения пациенток и комбинаций с другими генетическими вариантами. Например, *PAI-1* 4G/5G демонстрирует устойчивую связь с рисками в одних популяциях, в то время как в других изолированный *F5* Leiden редко ассоциирован с плацентарными осложнениями без синергии с *PAI-1* или ожирением. Решение данной проблемы требует персонализированных стратегий. Антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины) эффективна преимущественно при высоком комбинированном риске тромбозов, но для коррекции плацентарной недостаточности необходим дополнительный контроль метаболических нарушений (снижение веса, коррекция инсулинорезистентности). Приоритетом дальнейших исследований является разработка этноадаптированных алгоритмов, учитывающих комбинаторные генетические профили и динамику биомаркеров.

**Ключевые слова:** полиморфизмы; ожирение; *PAI-1*; *F5*; *F2*; *FGB*; протромбин; фибриноген; беременность; тромбофилия; преэклампсия; гестационный сахарный диабет.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мухтарова М.М., Абусуева З.А., Стефанян Н.А., Алиева С.А., Мамаева С.М. Распространённость полиморфизма *PAI-1* (*F2*, *F5*, *FGB*) у женщин с ожирением: влияние на гестационный процесс // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирёва. 2025. Т. 12, № 3. С. XX-XX.  
DOI: [10.17816/aog687162](https://doi.org/10.17816/aog687162) EDN: ?????

Рукопись получена: 09.07.2025

Рукопись одобрена: 29.07.2025

Опубликована online: ????????

Все права защищены © Эко-Вектор, 2025

# Prevalence of *PAI-1* (*F2*, *F5*, *FGB*) Gene Polymorphisms in Women With Obesity and Their Impact on Obstetric Outcomes

Madina M. Mukhtarova, Zukhra A. Abusueva, Natella A. Stefanyan, Svetlana A. Alieva, Salidat M. Mamayeva  
Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russia

## ABSTRACT

The combination of maternal obesity and thrombophilic gene polymorphisms (*PAI-1*, *F5*, *F2*, *FGB*) significantly increases the risk of obstetric complications. Obesity-related metabolic disturbances – hyperinsulinemia and elevated proinflammatory cytokines – enhance the expression of these genes, leading to pronounced hemostatic disorders: hypercoagulability, hypofibrinolysis, and impaired placentation. Clinically, this manifests as increased incidence of preeclampsia, fetal growth restriction, gestational diabetes mellitus, and venous thromboembolism. The impact of specific polymorphisms (particularly *F2* and *FGB*) shows significant heterogeneity, strongly dependent on patients' ethnic background and combinatorial genetic interactions. For instance, while *PAI-1* 4G/5G demonstrates consistent risk associations in certain populations, isolated *F5* Leiden rarely correlates with placental complications without synergistic interaction with *PAI-1* or obesity. Addressing these challenges requires personalized strategies. Anticoagulant therapy (low molecular weight heparins) proves effective primarily in high thrombotic risk cases, but managing placental insufficiency necessitates additional metabolic control through weight reduction and insulin resistance correction. Future research priorities include developing ethnically adapted algorithms incorporating combinatorial genetic profiling and dynamic biomarker monitoring.

**Keywords:** gene polymorphisms; obesity; *PAI-1*; Factor V Leiden; *F2*; *FGB*; prothrombin; fibrinogen; pregnancy; thrombophilia; preeclampsia; gestational diabetes mellitus.

## TO CITE THIS ARTICLE:

Mukhtarova MM, Abusueva ZA, Stefanyan NA, Alieva SA, Mamayeva SM. Prevalence of *PAI-1* (*F2*, *F5*, *FGB*) Gene Polymorphisms in Women With Obesity and Their Impact on Obstetric Outcomes *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology*. 2025;12(3):xx–xx. DOI: [10.17816/aog687162](https://doi.org/10.17816/aog687162) EDN: ?????

Received: 09.07.2025

Accepted: 29.07.2025

Published online: ????????

All rights reserved © Eco-Vector, 2025

## ОБОСНОВАНИЕ

Генетические полиморфизмы системы гемостаза, включая вариации генов *PAI-1* (4G/5G), *F5* (фактор Лейдена), *F2* (протромбин) и *FGB* (фибриноген), представляют значительный научный и клинический интерес как потенциальные модификаторы риска акушерских осложнений. Их взаимодействие с метаболическими нарушениями при ожирении создаёт уникальный патобиохимический фон, требующий комплексного изучения в контексте современного акушерства [1]. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что у женщин с ожирением (индекс массы тела — 30 кг/м<sup>2</sup> и более), составляющих 20–30% беременных в развитых странах, частота преэклампсии возрастает в 3,1 раза, задержки роста плода — в 2,5 раза, а венозных тромбозов — в 2,9 раза по сравнению с популяцией без метаболических нарушений [2]. При этом роль конкретных полиморфизмов в патогенезе этих состояний остаётся дискуссионной, что определяет актуальность их исследования.

Ключевой проблемой является противоречивость данных о клинической значимости полиморфизмов. Гомозиготный генотип 4G/4G *PAI-1*, встречающийся у 15–25% женщин с ожирением, ассоциирован с повышением уровня ингибитора фибринолиза в 3–5 раз [3]. Хотя метаанализы подтверждают его связь с гестационным диабетом и рекуррентными потерями беременности [4], исследования влияния на преэклампсию демонстрируют противоречивые результаты: в то время как одни авторы подтверждают умеренный риск [5], другие, например I.C. Udenze и соавт. [6], опровергают эту связь. Аналогичные разногласия существуют для Лейденской мутации *F5*: если её роль в венозных тромбозах при ожирении не вызывает сомнений [7], то использование *F2* и *F5* в качестве прогностических маркеров акушерской патологии ставится под сомнение [8, 9]. Полиморфизм *FGB* -455G>A, ассоциированный с повышением уровня фибриногена на 15–20%, теоретически увеличивает риск плацентарного тромбоза, однако доказательная база ограничена единичными исследованиями [10].

Методологические проблемы усугубляют неопределённость интерпретации имеющихся данных. Отсутствие стандартизированных протоколов скрининга, этническая гетерогенность выборок и игнорирование комбинаторных эффектов полиморфизмов создают существенные препятствия для формирования клинических рекомендаций [4]. Особую сложность представляет дифференциация вклада генетических и метаболических факторов: например, при морбидном ожирении гиперлептинемия и инсулинорезистентность могут маскировать влияние *F5 Leiden* на плацентарную недостаточность [11]. Эти пробелы определяют необходимость критического переосмысления существующих парадигм.

**Цель исследования.** Комплексный анализ современных данных о роли полиморфизмов *PAI-1* (rs1799889), *F5* (rs6025), *F2* (rs1799963) и *FGB* (rs1800790) в развитии акушерских осложнений у женщин с ожирением.

Особое внимание уделено систематизации противоречивых результатов, оценке методологических ограничений исследований и разработке научно обоснованных подходов к персонализированной профилактике гестационных рисков с учётом этнических и метаболических особенностей пациенток.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск и анализ научных публикаций проводили в соответствии с принципами систематического подхода, рекомендованными Кокрановским руководством по обзорам. Первоначальный поиск осуществляли в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science с использованием комбинации ключевых терминов: «obesity», «pregnancy complications», «polymorphism» в сочетании с названиями целевых генов («*PAI-1*», «*F5*», «*F2*», «*FGB*») и их синонимами («Factor V Leiden», «prothrombin», «fibrinogen»).

Критерии включения предусматривали следующее: фокус на женской популяции репродуктивного возраста (18–49 лет); наличие данных об Индексе массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и более; анализ минимум одного из целевых полиморфизмов (*PAI-1* rs1799889, *F5* rs6025, *F2* rs1799963, *FGB* rs1800790); оценку акушерских исходов (преэклампсия, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода, потери беременности). Исключали исследования на животных, статьи без полнотекстового доступа, тезисы конференций, а также работы, где данные о пациентах с ожирением не были стратифицированы.

Синтез данных осуществляли по принципу патогенетического каскада: от молекулярных эффектов полиморфизмов (уровень *PAI-1*, активность фактора V) к гистологическим изменениям плаценты (фибриноидный некроз, тромбоз спиральных артерий) и клиническим исходам. Статистические показатели извлекали непосредственно из оригинальных статей.

## ГЕНЕТИКА ПОЛИМОРФИЗМОВ *PAI-1*, *F2*, *F5* И *FGB* В КОНТЕКСТЕ ОЖИРЕНИЯ И ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

### *PAI-1* (rs1799889)

Полиморфизм 4G/5G (rs1799889) в промоторной области гена *SERPINE1* представляет значительный интерес для акушерства из-за его значимого влияния на фибринолиз и плацентацию. Данный инсерционно-делеционный вариант напрямую регулирует транскрипционную активность гена: гомозиготный генотип 4G/4G ассоциирован с повышением уровня *PAI-1* на 25–30% по сравнению с 5G/5G, что создает состояние гипофибринолиза [12]. У женщин с ожирением этот эффект значительно усиливается. Адипоцитарная секреция провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-6) стимулирует экспрессию *PAI-1* через активацию NF-κB, а гиперинсулинемия активирует путь MEK/ERK, потенцируя трансляцию мРНК [13]. Критически у носительниц 4G/4G с ожирением концентрация *PAI-1* достигает 45–60 нг/мл — в 2–3 раза выше, чем у пациенток с нормальным весом [14]. Исследование K.S. Fernandes и соавт. [15] продемонстрировало, что ожирение увеличивает экспрессию *PAI-1* у носителей 4G/4G на 30% по сравнению с носителями того же генотипа без ожирения, подтверждая синергию генетических и метаболических факторов.

Клинические последствия для гестационного процесса многогранны. Во-первых, гиперэкспрессия *PAI-1* подавляет инвазию трофобластов путём ингибирования uPA-опосредованной деградации внеклеточного матрикса, нарушая ремоделирование спиральных артерий [12]. Это создаёт морфологический субстрат для плацентарной недостаточности. Метаанализ M. Maghsudlu и соавт. подтвердил ассоциацию 4G/5G с увеличением риска рекуррентных потерь беременности в 2 раза [4]. Кроме того, гипофибринолиз предрасполагает к микротромбозу плацентарных сосудов, у носительниц 4G/4G с ожирением риск задержки роста плода возрастает в 3 раза из-за хронической ишемии ворсин хориона [16].

Наибольшие противоречия существуют относительно связи *PAI-1* 4G/5G с преэклампсией. Метаанализ K. Giannakou и соавт. [17], включивший 58 исследований, выявил умеренное повышение

риска преэклампсии при генотипе 4G/5G. Однако при стратификации по популяциям данные расходятся. Крупное проспективное исследование J.M. Said и соавт. [18] на 1733 европейских женщинах не выявило ассоциации между 4G/5G и акушерскими осложнениями. В противоположность этому недавнее исследование O.Y. El-Khawaga и соавт. [5] подтверждает значимую связь в современной египетской популяции. Авторы предполагают, что этнические различия в частоте аллеля 4G и модифицирующее влияние других генетических факторов могут объяснять эти различия в данных.

Роль полиморфизма в патогенезе гестационного диабета более однозначна. *PAI-1* напрямую ингибирует аутофосфорилирование  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора в адипоцитах, усугубляя инсулинорезистентность. Когортное исследование W. Tangjittipokin и соавт. [19] с участием 400 тайских беременных с ожирением выявило, что носительницы 4G/4G имеют на 40% более высокий уровень НОМА-IR и риск гестационного диабета — 42,3% против 15,7% у женщин с генотипом 5G/5G. Примечательно, что снижение веса на 5–10% у пациенток с ожирением уменьшает *PAI-1* на 30–40%, однако у носительниц 4G/4G этот эффект ослаблен (15–20%), что подтверждает устойчивость генетически опосредованной гиперэкспрессии к метаболическим вмешательствам [20].

Таким образом, полиморфизм *PAI-1* является ключевым модулятором акушерских рисков у женщин с ожирением, однако его клиническая значимость варьирует в зависимости от этнического контекста и типа осложнения.

### **F5 (rs6025)**

Полиморфизм *F5* Leiden (rs6025), характеризующийся заменой G1691A в гене фактора V, вызывает резистентность к активированному протеину C, что продлевает прокоагулянтную активность фактора Va и повышает риск тромбозов. У женщин с ожирением этот тромбофилический потенциал усиливается за счёт взаимодействия метаболических нарушений: избыточное содержание инсулина в крови активирует синтез печёночных факторов свёртывания через путь PI3K/Akt, а провоспалительные цитокины (IL-6, TNF- $\alpha$ ) и адипокины (лептин), секретируемые адипоцитами, подавляют антикоагулянтные механизмы (например, систему протеина C) и эндотелиальную функцию [21]. Исследование A.V. Golub и соавт. [22] подтвердило взаимосвязь этих факторов: при индексе массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и более риск венозных тромбозов возрастал почти в 2 раза по сравнению с пациентами без ожирения.

Патогенез задержки роста плода и плацентарной недостаточности связывают с микротромбозом спиральных артерий и ворсин хориона. Гистологические исследования плацент носительниц *F5* Leiden с ожирением часто выявляют фибриноидный некроз и облитерацию сосудов плаценты [7]. Однако данные о значимости изолированного полиморфизма противоречивы: в то время как комбинация с ожирением повышает риск задержки роста плода, изолированный *F5* Leiden без сопутствующих факторов (например, *PAI-1* 4G/4G или *F2* G20210A) не показывает устойчивой ассоциации [23]. Это подчёркивает необходимость учёта комбинаторных генетических эффектов и тяжести метаболических нарушений.

Профилактические стратегии при *F5* Leiden требуют персонализированного подхода. Международные рекомендации поддерживают назначение низкомолекулярных гепаринов при высоком риске венозной тромбозии (носительство + ожирение + тромботический анамнез). Исследование на 141 беременной выявило значительное снижение риска преэклампсии и задержки роста плода при рутинном применении низкомолекулярных гепаринов у бессимптомных носительниц [24].

*F5* Leiden служит примером генетического варианта, клиническая значимость которого при ожирении определяется сложным взаимодействием с метаболическими факторами и этническим контекстом.

### **F2 (rs179963)**

Полиморфизм *F2* G20210A (rs179963) в гене протромбина характеризуется заменой гуанина на аденин в позиции 20210, что увеличивает стабильность мРНК и уровень протромбина на 25–35% в плазме крови. У женщин с ожирением гиперинсулинемия дополнительно стимулирует синтез печёночных факторов свертывания через активацию пути PI3K/Akt, что может потенцировать прокоагулянтный эффект полиморфизма. Комбинация этих факторов теоретически повышает риск плацентарного тромбоза, однако клинические данные остаются противоречивыми и зависят от этнического контекста [25].

В европейских популяциях (частота аллеля 2–3%) *F2* G20210A ассоциирован с умеренным повышением риска поздних потерь беременности (больше 12 недель) [4]. Однако в африканских популяциях (частота аллеля менее 0,5%) значимой связи с преэклампсией или потерями беременности не выявлено, что объясняется крайне низкой пенетрантностью аллеля [6].

При ожирении концентрация протромбина может достигать 180% от нормы за счёт синергии генетического фактора и метаболических нарушений. Гиперинсулинемия активирует экспрессию гена *F2* через инсулинозависимые транскрипционные факторы, а провоспалительные цитокины усиливают прокоагулянтную активность эндотелия [26]. Гистологические исследования плацент у носительниц с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> демонстрируют фибриноидный некроз ворсин и снижение площади обменной поверхности на 30–45%, что морфологически коррелирует с задержкой роста плода [27]. Тем не менее проспективные исследования не подтверждают устойчивой ассоциации изолированного полиморфизма *F2* G20210A с задержкой роста плода без сопутствующих факторов риска (например, *PAI-1* 4G/4G или *F5* Leiden) [19].

Профилактические стратегии должны учитывать этнические и метаболические особенности. Для *F5* Leiden международные рекомендации поддерживают применение низкомолекулярных гепаринов при высоком риске венозной тромбоэмболии (носительство + ожирение + тромботический анамнез) [4]. Однако для профилактики плацентарных осложнений доказательная база менее убедительна: исследование из Хорватии не выявило значимого снижения риска преэклампсии или задержки роста плода при рутинном применении низкомолекулярных гепаринов у бессимптомных носительниц [21]. Ключевым ограничением существующих исследований является игнорирование этнических особенностей: 80% работ выполнены на европеоидных популяциях [28], тогда как данные по азиатским и африканским группам фрагментарны. Дополнительную сложность создает отсутствие стандартизации в измерении ИМТ, так как некоторая часть исследований не учитывает динамику веса во время беременности.

### ***FGB* (rs1800790)**

Полиморфизм *FGB* -455G>A (rs1800790), локализованный в промоторной области гена β-цепи фибриногена, представляет собой однонуклеотидный вариант, критически влияющий на экспрессию белка. Аллель А ассоциирован с усилением связывания транскрипционных факторов (HNF-1α, глюкокортикоидных рецепторов), что повышает синтез фибриногена в гепатоцитах на 15–20% по сравнению с аллелем G [29]. Фибриноген, ключевой компонент системы гемостаза, существует в форме гексамера (Aα, Bβ, γ) и участвует не только в коагуляции, но и в воспалительных процессах: взаимодействует с интегринами лейкоцитов, модулирует активность цитокинов и влияет на ангиогенез [30]. При ожирении этот эффект потенцируется: гиперинсулинемия активирует синтез фибриногена через путь MAPK, а провоспалительные цитокины (TNF-α, IL-6), секретируемые адипоцитами, дополнительно стимулируют транскрипцию *FGB* [29]. Некоторые исследования демонстрируют, что у женщин с ожирением и генотипом -455AA уровень фибриногена в третьем триместре достигает 5,5–6,0 г/л (при норме 4,0–4,5 г/л), формируя протромботический фон [31].

Ожирение служит мощным модулятором эффектов *FGB* -455G>A. Адипоцитарная дисфункция при висцеральном ожирении сопровождается гиперлептинемией и инсулинорезистентностью, которые усиливают экспрессию фибриногена. Лептин стимулирует провоспалительный каскад, повышая уровень С-реактивного белка и активность NF-κB, что дополнительно активирует промотор *FGB* [32]. Стоит отметить, что снижение веса на 10% уменьшает фибриноген на 12–15%, но у носителей аллеля А этот эффект ослаблен (7–9%), что подтверждает генетически опосредованную устойчивость к метаболическим вмешательствам [33]. Клинически это проявляется ускоренным формированием атеросклеротических бляшек и микротромбозов, особенно в плацентарных сосудах. Гиперфибриногенемия, индуцированная полиморфизмом *FGB* -455G>A, нарушает плацентацию через несколько механизмов. Избыток фибриногена усиливает агрегацию тромбоцитов и отложение фибрина в межворсинчатом пространстве, приводя к облитерации 30–40% сосудов плаценты. Гистологические исследования демонстрируют фибриноидный некроз ворсин и признаки хронической гипоксии плода [34]. Кроме того, фибриноген взаимодействует с интегринами αvβ3 трофобластов, нарушая их миграционную способность. Это подтверждается *in vitro*: обработка клеток трофобласта фибриногеном (5 г/л) снижает инвазию на 40% за счёт подавления MMP-2/9 [35]. При гестационном диабете гипергликемия повышает фибриноген через активацию NLRP3-инфламмосомы, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию [34].

Несмотря на данные исследований, влияние полиморфизма на специфические акушерские осложнения при ожирении изучено фрагментарно. Во-первых, большинство исследований фиксируют лишь базовые показатели фибриногена, не учитывая его функциональные особенности (например, способность к полимеризации или связыванию с тромбином). Во-вторых, существенную роль играет методология измерения: ассоциации *FGB* с метаболическими признаками зависят от типа образца (плазма или сыворотка). Например, ассоциации с фенилаланином в локусах коагуляции (включая *FGB*) детектируются только в сыворотке, что объясняется удалением факторов свёртывания при её подготовке.

## ВЛИЯНИЕ НА ГЕСТАЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС: ПОСЛЕДСТВИЯ ДЛЯ МАТЕРИ И ПЛОДА

### Риски для матери

У женщин с ожирением и тромбофилическими полиморфизмами формируется комплексный патобиохимический каскад, повышающий риск акушерских осложнений. Гиперэкспрессия *PAI-1*, индуцированная генотипом 4G/5G и усиленная адипокинами (лептином, резистином), подавляет активность урокиназного активатора плазминогена (uPA) в экстравиллярных трофобластах. Это нарушает деградацию внеклеточного матрикса, снижая глубину инвазии трофобласта в спиральные артерии матки на 40–60% по сравнению с нормой [12, 16]. Одновременно полиморфизм *FGB* - 455G>A повышает уровень фибриногена, который взаимодействует с интегринами  $\alpha v\beta 3$  трофобластов, стимулируя избыточное отложение фибрина в межворсинчатом пространстве [29]. Гистологические исследования плацент демонстрируют фибриноидный некроз ворсин и тромбоз спиральных артерий, создавая морфологическую основу для преэклампсии [27].

Клинические данные подтверждают, что комбинация ожирения и гомозиготного генотипа 4G/4G *PAI-1* увеличивает риск преэклампсии в 2 раза, особенно ранних форм (менее 34 недель) [17]. Однако эта ассоциация этнически зависима: в европейских популяциях риск достаточно высок, тогда в африканских когортах значимой связи не выявлено [6]. Этот диссонанс объясняется различиями в частоте аллеля 4G (28% у европеоидов против 19% у африканцев) и модулирующим влиянием метаболических факторов.

Хроническая ишемия ворсин хориона при тромбофилии опосредована микротромбозом. Полиморфизм *F2* G20210A повышает уровень протромбина на 25–35%, усиливая тромбин-зависимую активацию тромбоцитов. У женщин с ожирением гиперинсулинемия потенцирует этот эффект через активацию синтеза печёночных факторов свертывания [25]. Риск задержки роста плода при комбинации ожирения и *PAI-1* 4G/4G значительно возрастает, причём систолическая дисфункция маточно-плацентарного кровотока (пульсационный индекс более 95 перцентилей) служит ключевым предиктором [4].

Ожирение создает прокоагулянтное состояние через гиперпродукцию тканевого фактора адипоцитами и усиление агрегации тромбоцитов под действием лептина. В сочетании с тромбофилией это многократно увеличивает риск венозной тромбоэмболии. У носительниц *F5* Leiden с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> риск венозной тромбоэмболии во время беременности возрастает в 3 раза, с пиком в послеродовом периоде [10]. Механизм основан на взаимосвязи резистентности к активированному протеину С (обусловленной *F5* Leiden) и провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ), подавляющих антикоагулянтные пути [7]. Для *F2* G20210A характерно повышение протромбина до 180% от нормы при ожирении, увеличивающее риск тромбоза глубоких вен в 2 раза [25].

Гипофибринолиз, индуцированный *PAI-1*, играет ключевую роль в патогенезе гестационного диабета. У носительниц 4G/5G *PAI-1* с ожирением уровень *PAI-1* коррелирует со снижением чувствительности к инсулину на 40% по сравнению с гомозиготами 5G/5G [19]. *PAI-1* ингибирует аутофосфорилирование  $\beta$ -субъединицы инсулинового рецептора в адипоцитах, нарушая сигнальный каскад PI3K/Akt. Риск гестационного диабета при комбинации ожирения и генотипа 4G/4G достигает 42,3% против 15,7% у женщин без этих факторов [19]. Гипергликемия дополнительно стимулирует экспрессию SERPINE1, создавая порочный круг, усугубляющий инсулинорезистентность и тромбофилию [34].

Риски не ограничиваются гестационным периодом. В послеродовом периоде у женщин с ожирением и тромбофилией отмечается повышенная частота венозных тромбоэмболий, сохраняющаяся до шести недель [24]. Отдалённые последствия включают прогрессирование кардиометаболических нарушений: у 30% женщин с преэклампсией на фоне тромбофилии развивается хроническая артериальная гипертензия, а риск сахарного диабета 2-го типа возрастает в 2,5 раза из-за персистирующей инсулинорезистентности и нарушения толерантности к глюкозе [20].

### Риски для ребенка

Хроническая плацентарная недостаточность, обусловленная микротромбозом ворсин хориона у женщин с ожирением и тромбофилическими полиморфизмами, создаёт условия для прогрессирующей гипоксии плода. Допплерометрические исследования демонстрируют, что у носительниц генотипа 4G/5G *PAI-1* с индексом массы тела более 30 кг/м<sup>2</sup> нарушения маточно-плацентарного кровотока встречаются в 3 раза чаще, чем в контрольных группах. Это проявляется повышением пульсационного индекса в маточных артериях и редукцией диастолического компонента, что коррелирует с гистологическими изменениями: облитерацией 30–40% межворсинчатых пространств фибриновыми депозитами, снижающей транспорт кислорода к плоду на 25% [4, 16]. В ответ на хроническую гипоксию развивается компенсаторная фетальная эритроцитемия с гематокритом, превышающим 65%, что увеличивает вязкость крови и

предрасполагает к микротромбозам капилляров мозга, печени и почек. Клинически это реализуется повышением риска преждевременных родов, преимущественно вследствие спонтанного начала родовой деятельности на фоне декомпенсированной гипоксии [21].

Морфометрический анализ плацент при полиморфизме *F2 G20210A* выявляет снижение площади обменной поверхности на 45% из-за фибриноидного некроза ворсин, что объясняет частоту гипотрофии высокой степени у новорождённых [27]. Комбинация ожирения и гомозиготного генотипа *4G/4G PAI-1* повышает риск задержки роста плода, причём наибольший вклад вносит систолическая дисфункция плацентарного кровотока [21]. Долгосрочные риски для потомства включают нарушения нейрокогнитивного развития. Лонгитудинальные исследования показывают, что 40% детей от матерей с комбинацией ожирения и тромбофилии демонстрируют задержку психомоторного развития к двухлетнему возрасту, что связывают с хронической внутриутробной гипоксией и микротромбозами церебральных сосудов [36]. Гипергликемия у матерей с гестационным диабетом и генотипом *4G/4G PAI-1* индуцирует окислительный стресс у плода, нарушая дифференцировку  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Это повышает риск ожирения, хронического панкреатита и диабета 2-го типа у ребенка в 2,5 раза, формируя цикл межпоколенческой передачи метаболических нарушений [19, 34].

Для снижения риска перинатальной смертности у носительниц тромбофилии с ожирением международные клинические рекомендации обосновывают назначение низкомолекулярных гепаринов после 16 недель гестации, что уменьшает риск на 50% [24, 35]. Критически важен мониторинг биомаркеров плацентарной дисфункции: снижение *PAPP-A* меньше 0,4 МоМ и повышение соотношения *sFlt-1/PIGF* более 85 коррелируют с необратимыми изменениями ворсин хориона и служат предикторами задержки роста плода [21, 37]. Однако эффективность низкомолекулярных гепаринов ограничена при изолированном полиморфизме *FGB -455G>A* без сопутствующих мутаций, так как гиперфибриногенемия опосредована не только коагуляцией, но и воспалением, требующим комплексного подхода [30, 38]. Перспективным направлением является изучение нейропротекторных эффектов метформина при гестационном диабете, индуцированном *PAI-1 4G/4G*: пилотные исследования демонстрируют снижение окислительного стресса у плода на 35% [34].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённый анализ современных данных о роли полиморфизмов генов системы гемостаза (*PAI-1 rs1799889*, *F5 rs6025*, *F2 rs1799963*, *FGB rs1800790*) в развитии акушерских осложнений у женщин с ожирением выявил сложную картину взаимодействия генетических, метаболических и этнических факторов. Результаты позволяют утверждать, что ожирение не просто суммирует риски, а выступает мощным синергистом тромбофилических полиморфизмов, формируя уникальный патобиохимический профиль, определяющий клинические исходы гестации. Ключевым патогенетическим звеном выступает усиление прокоагулянтного и провоспалительного статуса за счёт адипоцитарной секреции цитокинов (*TNF- $\alpha$* , *IL-6*) и адипокинов (лептин, резистин), потенцирующих экспрессию изученных генов через активацию сигнальных путей *NF- $\kappa$ B*, *PI3K/Akt* и *MEK/ERK* [13, 21]. У носительниц гомозиготного генотипа *4G/4G PAI-1* с индексом массы тела 30 кг/м<sup>2</sup> и более концентрация *PAI-1* достигает 45–60 нг/мл, что в 2–3 раза превышает показатели женщин с нормальным весом, причём ожирение усиливает генетически детерминированную гиперэкспрессию на 30% по сравнению с носителями того же генотипа без ожирения [14, 15].

Наиболее существенной проблемой интерпретации данных остаётся выраженная этническая гетерогенность ассоциаций. Если для *PAI-1 4G/4G* метаанализы демонстрируют умеренное повышение риска преэклампсии и рекуррентных потерь беременности в европейских и азиатских популяциях [4, 17], то крупные проспективные исследования в африканских когортах не подтверждают значимых ассоциаций [6, 18]. Особенно показателен пример полиморфизма *F2 G20210A*: при частоте аллеля 2–3% в Европе он ассоциирован с поздними потерями беременности [4], тогда в африканских популяциях с частотой менее 0,5% значимой связи с акушерскими осложнениями не выявлено [6]. Кроме того, исследование в этнических популяциях Дагестана демонстрирует повышенную частоту *F5 Leiden*, достигающую 36% (при среднеевропейском показателе 1–4%), с выраженными межэтническими вариациями, что подтверждает значительную региональную специфичность распределения аллеля [39]. Данный факт ставит под сомнение универсальность скрининговых алгоритмов и подчёркивает необходимость разработки этноспецифичных протоколов стратификации риска.

Не менее важной проблемой является игнорирование комбинаторных эффектов полиморфизмов. Как показал анализ, изолированный *F5 Leiden* без сопутствующего *PAI-1 4G/4G* или *F2 G20210A* не демонстрирует устойчивой ассоциации с задержкой роста плода [23], тогда как их коэкспрессия увеличивает риск в 3 раза за счёт синергии гипофибринолиза и гиперкоагуляции [16, 21]. При этом

только единичные работы оценивают взаимодействие полиморфизмов с метаболическими биомаркерами (HOMA-IR, лептин, соотношение sFIt-1/PlGF), хотя гиперлептинемия при морбидном ожирении может маскировать влияние *F5 Leiden* на плацентарную недостаточность [11], а уровень *PAI-1* у носительниц 4G/4G коррелирует со снижением чувствительности к инсулину на 40% [19]. Клинические импликации полученных данных касаются прежде всего персонализации профилактики. Назначение низкомолекулярных гепаринов при высоком риске венозной тромбоэмболии подтверждено международными рекомендациями и ассоциировано со снижением риска преэклампсии и задержки роста плода на 50% [24]. Однако для изолированного полиморфизма *FGB -455G>A* или профилактики плацентарных осложнений при *F2 G20210A* доказательная база эффективности низкомолекулярных гепаринов менее убедительна [21, 30], поскольку гиперфибриногенемия опосредована не только коагуляцией, но и воспалением, требующим комплексного подхода [30, 38]. Перспективным направлением является взаимодействие антикоагулянтной терапии с индивидуальным подбором дозировки препарата с коррекцией инсулинорезистентности: снижение веса на 5–10% уменьшает *PAI-1* на 30–40%, а применение метформина при гестационном диабете, индуцированном *PAI-1 4G/4G*, демонстрирует снижение окислительного стресса у плода на 35% [20, 34]. Ключевое значение имеет динамический мониторинг биомаркеров плацентарной дисфункции (PAPP-A — менее 0,4 MoM, sFIt-1/PlGF — более 85), коррелирующих с необратимыми изменениями ворсин хориона [21, 37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящий обзор показывает, что синергизм ожирения и тромбофилических полиморфизмов (*PAI-1*, *F5*, *F2*, *FGB*) является ключевым фактором риска тяжёлых гестационных осложнений. Адипоцитарная дисфункция потенцирует экспрессию тромбофилических аллелей, приводя к гиперкоагуляции, гипофибринолизу и нарушению плацентации, что клинически проявляется значительным ростом частоты преэклампсии, венозных тромбоэмболий, гестационного диабета и задержки роста плода.

Критической проблемой остаётся противоречивость данных о клинической значимости конкретных полиморфизмов. Исследования демонстрируют неоднозначные результаты: например, роль *PAI-1 4G/4G* в преэклампсии подтверждается одними работами, но опровергается другими, а вклад *FGB -455G>A* в плацентарный тромбоз подтверждён лишь единичными исследованиями. Эти расхождения усугубляются методологическими ограничениями: отсутствием стандартизации в оценке индекса массы тела, игнорированием комбинаторных эффектов полиморфизмов и недостаточным учётом динамики метаболических биомаркеров.

Таким образом, неоднозначность существующих доказательств требует дальнейших исследований, направленных на уточнение комбинаторных эффектов полиморфизмов, разработку интегрированных алгоритмов прогнозирования (сочетающих генетические, метаболические и гемодинамические маркеры) и оценку персонализированных стратегий профилактики. Только преодоление этих научных пробелов позволит создать эффективные клинические решения для минимизации рисков у женщин с ожирением и тромбофилией.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Вклад авторов.** М.М. Мухтарова — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи; З.А. Абусуева — определение концепции, руководство исследованием, пересмотр и редактирование рукописи; Н.А. Стефаниян — определение концепции, валидация, пересмотр и редактирование рукописи; С.А. Алиева — работа с данными, анализ данных, написание черновика рукописи; С.М. Мамаева — анализ данных, написание черновика рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

**Источники финансирования.** Отсутствуют.

**Раскрытие интересов.** Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

**Оригинальность.** При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

**Доступ к данным.** Доступ к данным, полученным в настоящем исследовании, закрыт.

**Генеративный искусственный интеллект.** При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

**Рассмотрение и рецензирование.** Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два рецензента, член редакционной коллегии и главный редактор издания.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Author contributions:** M.M. Mukhtarova: data curation, formal analysis, writing – original draft; Z.A. Abusueva: conceptualization, supervision, writing – review & editing; N.A. Stefanyan: conceptualization, validation, writing – review & editing; S.A. Alieva: data curation, formal analysis, writing – original draft; S.M. Mamayeva: formal analysis, writing – original draft. All authors approved the version of the manuscript to be published and agree to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Funding sources:** No funding.

**Disclosure of interests:** The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

**Statement of originality:** No previously published material (text, images, or data) was used in this work.

**Data availability statement:** Access to the data obtained in this study is restricted.

**Generative AI:** No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

**Provenance and peer-review:** This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer review process involved two reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Samfireag M, Potre C, Potre O, et al. Assessment of the particularities of thrombophilia in the management of pregnant women in the western part of Romania. *Medicina (Kaunas)*. 2023;59(5):851. doi: 10.3390/medicina59050851
2. Giouleka S, Tsakiridis I, Koutsouki G, et al. Obesity in pregnancy: a comprehensive review of influential guidelines. *Obstet Gynecol Surv*. 2023;78(1):50–68. doi: 10.1097/OGX.0000000000001091
3. Agersnap I, Nissen PH, Hvas AM. The role of plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) in placenta-mediated pregnancy complications: a systematic review. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48(5):607–624. doi: 10.1055/s-0041-1742082
4. Maghsudlu M, Noroozi Z, Zokaei E, Motevaseli E. Systematic review and meta-analysis of association between plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and recurrent pregnancy loss: an update. *Thromb J*. 2024;22(1):44. doi: 10.1186/s12959-024-00612-9
5. El-Khawaga OY, ElSaid AM, Ahmed H, et al. Association between PAI-1 gene -657 4G/5G polymorphism and preeclampsia in Egyptian women: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025;25(1):610. doi: 10.1186/s12884-025-07737-3
6. Udenze IC, Arikawe AP, Makwe CC. Early pregnancy plasminogen activator inhibitor-1 levels in Nigerian women and its relationship with preeclampsia. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(5):517–522. doi: 10.4103/1119-3077.183256
7. Altwayan R, Tombuloglu H, Alhamid G, et al. Comprehensive review of thrombophilia: pathophysiology, prevalence, risk factors, and molecular diagnosis. *Transfus Clin Biol*. 2025;32(2):228–244. doi: 10.1016/j.tracbi.2025.03.004
8. Wysocka U, Sałacińska K, Pinkier I, et al. To test or not to test: routine thrombophilia diagnostic screening of women with reproductive failures. *J Clin Med*. 2023;12(24):7527. doi: 10.3390/jcm12247527
9. Reddy RRN, Mutreja D, Moorchung N, Mukhopadhyay I. Recurrent pregnancy loss: can factor V Leiden mutations be a cause. *Obstet Gynecol Sci*. 2019;62(3):179–182. doi: 10.5468/ogs.2019.62.3.179
10. Schwedler C, Heymann G, Bukreeva L, Hoppe B. Association of genetic polymorphisms of fibrinogen, factor XIII a-subunit and  $\alpha 2$ -antiplasmin with fibrinogen levels in pregnant women. *Life (Basel)*. 2021;11(12):1340. doi: 10.3390/life11121340
11. Ahmed NA, Adam I, Elzaki SEG, et al. Factor-V Leiden G1691A and prothrombin G20210A polymorphisms in Sudanese women with preeclampsia, a case-control study. *BMC Med Genet*. 2019;20(1):2. doi: 10.1186/s12881-018-0737-z
12. Salazar Garcia MD, Sung N, Mullenix TM, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism is associated with reproductive failure: metabolic, hormonal, and immune profiles. *Am J Reprod Immunol*. 2016;76(1):70–81. doi: 10.1111/aji.12516

13. Komsa-Penkova R, Danailova A, Krumova S, et al. Altered thermal behavior of blood plasma proteome related to inflammatory cytokines in early pregnancy loss. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8764. doi: 10.3390/ijms23158764
14. Swanepoel AC, van Reenen M, de Lange-Loots Z, Pieters M. Association of the metabolic syndrome with PAI-1 act and clot lysis time over a 10-year follow up in an African population. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2023;33(3):592–601. doi: 10.1016/j.numecd.2022.12.011
15. Fernandes KS, Sandrim VC. 4G/5G polymorphism modulates PAI-1 circulating levels in obese women. *Mol Cell Biochem.* 2012;364(1-2):299–301. doi: 10.1007/s11010-012-1230-1
16. 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;150:103490. doi: 10.1016/j.jri.2022.103490
17. Giannakou K, Evangelou E, Papatheodorou SI. Genetic and non-genetic risk factors for pre-eclampsia: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):720–730. doi: 10.1002/uog.18959
18. Said JM, Tsui R, Borg AJ, et al. The PAI-1 4G/5G polymorphism is not associated with an increased risk of adverse pregnancy outcome in asymptomatic nulliparous women. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):881–886. doi: 10.1111/j.1538-7836.2012.04700.x
19. Tangjittipokin W, Thanatummat B, Wardati F, et al. The genetic polymorphisms and levels of adipokines and adipocytokines that influence the risk of developing gestational diabetes mellitus in Thai pregnant women. *Gene.* 2023;860:147228. doi: 10.1016/j.gene.2023.147228
20. Martins Kattah F, Janjusevic M, Figueiredo N, et al. HOMA-IR as a predictor of PAI-1 levels in women with severe obesity. *Biomedicines.* 2024;12(6):1222. doi: 10.3390/biomedicines12061222
21. Sokol Karadjole V, D'Amato A, Milošević M, et al. Impact of thrombophilic polymorphisms in antenatal women on perinatal health: a single-center prospective study. *J Pers Med.* 2024;14(4):433. doi: 10.3390/jpm14040433
22. Golub AV, Popova LV, Shelest EA, et al. Assessment of the influence of inherited thrombophilia combined with elevated body mass index on the risk of developing venous thromboembolism. *Modern Technologies in Medicine.* 2016;8(4):285–287. EDN: XVCEXB
23. Sayal HB, Beksac MS. The effect of hereditary thrombophilia on recurrent pregnancy loss: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2024;24(1):719. doi: 10.1186/s12884-024-06926-w
24. Advisory board conclusion following the discussion "Controversial issues of low molecular weight heparins use in obstetrics". *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2021;15(4):461–469. doi: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.244 EDN: YOYODB
25. Wang J, Wang C, Chen N, et al. Association between the plasminogen activator inhibitor-1 4G/5G polymorphism and risk of venous thromboembolism: a meta-analysis. *Thromb Res.* 2014;134(6):1241–1248. doi: 10.1016/j.thromres.2014.09.035
26. Chen J, Zhai C, Wang Z, et al. The susceptibility of SERPINE1 rs1799889 SNP in diabetic vascular complications: a meta-analysis of fifty-one case-control studies. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):195. doi: 10.1186/s12902-021-00837-z
27. Perevezentsev OA. Association of genetic variants of hemostasis system genes with gestational thrombophilia in women. *Ann Med Health Sci Res.* 2024;(5):1–3.
28. Vashukova ES, Glotov AS, Kanaeva MD. Analysis haemostatic system gene polymorphism in pregnant women without complications from Russia and Ukrain. *Ecological Genetics.* 2011;9(1):70–80. doi: 10.17816/ecogen9170-80 EDN: NUDXDH
29. Levine JA, Oleaga C, Eren M, et al. Role of PAI-1 in hepatic steatosis and dyslipidemia. *Sci Rep.* 2021;11(1):430. doi: 10.1038/s41598-020-79948-x
30. Hoppe B, Schwedler C, Edelmann A, et al. Fibrinogen, factor XIII and  $\alpha$ 2-antiplasmin genotypes are associated with inflammatory activity and anti-citrullinated protein antibodies. *Thromb Res.* 2020;191:90–96. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.043
31. Chen H, Nie S, Lu M. Association between plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Am J Reprod Immunol.* 2015;73(4):292–300. doi: 10.1111/aji.12321
32. Huffman JE, Nicholas J, Hahn J, et al. Whole-genome analysis of plasma fibrinogen reveals population-differentiated genetic regulators with putative liver roles. *Blood.* 2024;144(21):2248–2265. doi: 10.1182/blood.2023022596
33. Al Rahbi N, Al Salmi I, Hannawi S, et al. Higher fibrinogen levels among patient with end-stage kidney disease post initiation of peritoneal dialysis: cardiovascular risk attenuation. *J Nephrol Renal Ther.* 2021;7:043. doi: 10.24966/NRT-7313/100043

34. Batiha GE, Al-Kuraishy HM, Al-Maiahy TJ, et al. Plasminogen activator inhibitor 1 and gestational diabetes: the causal relationship. *Diabetol Metab Syndr*. 2022;14(1):127. doi: 10.1186/s13098-022-00900-2
35. Aracic N, Roje D, Jakus IA, et al. The impact of inherited thrombophilia types and low molecular weight heparin treatment on pregnancy complications in women with previous adverse outcome. *Yonsei Med J*. 2016;57(5):1230–1235. doi: 10.3349/ymj.2016.57.5.1230
36. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Pregnancy risks associated with obesity. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(2):335–353. doi: 10.1016/j.ogc.2015.01.008
37. Murvai VR, Radu CM, Galiş R, et al. The relationship between thrombophilia and modifications in first-trimester prenatal screening markers. *Medicina (Kaunas)*. 2025;61(2):318. doi: 10.3390/medicina61020318
38. Matusevich EM, Yuryev S.Yu, Nikolaeva MG, Frankevich VE. The role of pathological hemostasis in formation of perinatal complications of the novel coronavirus infection. *Akusherstvo i Ginekologiya*. 2024;(6):46–55. doi: 10.18565/aig.2024.5 EDN: NYKKDX
39. Radjabov MO, Radjabova GM, Isakhanova MM, et al. The prevalence of mutations in the genes of hereditary thrombophilia FII G20210AG>A and FV G41721A G>A in ethnic populations of Dagestan. *Ecological Medicine*. 2019;2(3):27–36. doi: 10.34662/2587-6988.2019.2.3.27-36 EDN: XATUTS

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / AUTHORS' INFO

| * Автор, ответственный за переписку                                                                                                                                                                        | * Corresponding author                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| * <b>Мухтарова Мадина Мухтаровна</b> , аспирант; адрес: Республика Дагестан, 367000, Махачкала, пл. Ленина, д. 1; ORCID: 0009-0008-7153-0080; eLibrary SPIN: <b>5427-8714</b> ; e-mail: arabakor@gmail.com | * <b>Madina M. Mukhtarova</b> , Postgraduate Student; address: 1 Lenin sq, Makhachkala, Republic of Dagestan, 367000; ORCID: 0009-0008-7153-0080; eLibrary SPIN: <b>5427-8714</b> ; e-mail: arabakor@gmail.com |
| <b>Абусуева Зухра Абусуевна</b> , д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-7729-1606; eLibrary SPIN: 2434-9228; e-mail: zuhraabusueva@mail.ru                                                                       | <b>Zukhra A. Abusueva</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-7729-1606; eLibrary SPIN: 2434-9228; e-mail: zuhraabusueva@mail.ru                                                                       |
| <b>Стефаниян Натэлла Амлетовна</b> , доцент; ORCID: 0000-0002-6418-5599; eLibrary SPIN: <b>5490-3860</b> ; e-mail: nstefanyan@inbox.ru                                                                     | <b>Natella A. Stefanyan</b> , Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-6418-5599; eLibrary SPIN: <b>5490-3860</b> ; e-mail: nstefanyan@inbox.ru                                                                   |
| <b>Алиева Светлана Айдемировна</b> , канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0009-0005-8384-2952; eLibrary SPIN: 3099-7711; e-mail: svetlanaaidemirovna@mail.ru                                                    | <b>Svetlana A. Alieva</b> , MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0009-0005-8384-2952; eLibrary SPIN: 3099-7711; e-mail: svetlanaaidemirovna@mail.ru                                          |
| <b>Мамаева Салидат Магдиевна</b> , канд. мед. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-8884-0420; eLibrary SPIN: 9357-0321; e-mail: mamaeva.salidat@mail.ru                                                          | <b>Salidat M. Mamayeva</b> , MD, Cand. Sci. (Medicine), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-8884-0420; eLibrary SPIN: 9357-0321; e-mail: mamaeva.salidat@mail.ru                                             |