

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ФАКТОРА XIII СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

¹КДЦ «Центр Перинатального Здоровья», г. Томск

634029, г. Томск, ул. Сибирская 9/1

²Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Александрова Т.Н.¹, Юрьев С.Ю.^{1,2}, Куценко И.Г.², Михеенко Г.А.²

Резюме

Цель: определить влияние полиморфизма гена фактора XIIIIV34L на формирование фиброза эндометрия у женщин со спонтанным и привычным невынашиванием беременности в анамнезе.

Материалы и методы. Проведено открытое контролируемое исследование в группах, в котором приняло участие 38 женщин со спонтанным невынашиванием, 37 женщин с привычным невынашиванием и 55 женщин с нормальной репродукцией. Было проведено обследование на носительство полиморфизмов генов системы гемостаза, изучен профиль эмбриотропных аутоиммунных антител, выполнено морфологическое исследование биоптата эндометрия. Изучено влияние фактора XIII на процесс регенерации тканей, взаимосвязь носительства полиморфизма гена фактора XIIIIV34L и развития фиброза эндометрия у пациенток с невынашиванием беременности. Определена частота носительства данного полиморфизма при невынашивании и нормальной репродукции.

Результаты. Распространённость полиморфизма гена фактора XIIIIV34L у женщин города Томск с нормальной репродукцией составила 30,9% для гетерозиготного варианта и 3,6% для гомозиготного варианта. При спонтанном невынашивании носительство гетерозиготного полиморфизма составило 42,1%, гомозиготного – 5,3%. При привычном невынашивании гетерозиготный полиморфизм встречался у 56,6% женщин, гомозиготный – у 16,3% женщин. Выявлено достоверное различие по частоте встречаемости данного полиморфизма между женщинами со спонтанным и привычным невынашиванием ($p=0,01$), а также между женщинами с привычным невынашиванием беременности и нормальной репродукцией ($p=0,0001$). Носительство гомозиготного варианта по данному полиморфизму увеличивает риск формирования привычного невынашивания в 2,25 раз у женщин, перенесших потерю беременности ($RR=2,25$ CI: 1,18-4,29; $p=0,02$); риск для носительства гетерозиготного варианта статистически незначим. Наличие активного аутоиммунного воспаления в эндометрии после перенесенной потери беременности у носителей полиморфизма гена фактора XIIIIV34L способствует формированию умеренного фиброза в 88,7% случаев и выраженного фиброза в 73,8% случаев.

Заключение. Включение в алгоритм обследования женщин, перенесших потерю беременности, ПЦР теста на полиморфизм гена фактора XIIIIV34L и ИФА иммунологических маркеров аутоиммунного эндометрита позволит сформировать группу риска последующего фиброза эндометрия с целью персонифицированной реабилитации и прегравидарной подготовки.

Ключевые слова: невынашивание беременности, фиброз эндометрия, полиморфизм гена фактора XIIIIV34L

FACTOR XIII POLYMORPHISM IN RECURRENT MISCARRIAGE: UNRAVELING THE PATHOGENESIS OF COAGULATION SYSTEM DYSFUNCTION

¹Perinatal Health Center, Tomsk

634029, Tomsk, Sibirskaya Str. 9/1

²Siberian State Medical University, Tomsk

634050, Tomsk, Moskovsky Trakt 2

Alexandrova T.N.¹, Yuriev S.Y.^{1,2}, Kutsenko I.G.², Mikheenko G.A.²

Abstract

Objective: to determine the effect of the factor XIIIIV34L gene polymorphism on the formation of endometrial fibrosis in women with a history of spontaneous and recurrent miscarriage.

Materials and methods. An open-controlled group study was conducted that included 38 women with spontaneous miscarriage, 37 women with recurrent miscarriage and 55 women with normal reproduction. An examination was

performed for the carriage of polymorphisms in the hemostasis system, the profile of embryotropic autoimmune antibodies was studied, and a morphological study of the endometrial biopsy was performed. The influence of factor XIII on the process of tissue regeneration, the relationship between the carriage of factor XIIIIV34L gene polymorphism, and the development of endometrial fibrosis in patients with miscarriage were studied. The carrier frequency of this polymorphism was determined in the case of miscarriage and normal reproduction.

Results. The prevalence of polymorphism of the factor XIIIIV34L gene in women from Tomsk with normal reproduction was 30.9% for the heterozygous variant and 3.6% for the homozygous variant. In the case of spontaneous miscarriage, the carriage of heterozygous polymorphism was 42.1%, homozygous - 5.3%. With recurrent miscarriage, heterozygous polymorphism occurred in 56.6% of women, homozygous - in 16.3% of women. A significant difference was found in the frequency of the appearance of this polymorphism between women with spontaneous and recurrent miscarriage ($p=0.01$), as well as between women with recurrent miscarriage and normal reproduction ($p=0.0001$). The presence of active autoimmune inflammation in the endometrium after loss of pregnancy in carriers of factor XIIIIV34L gene polymorphism contributes to the formation of moderate fibrosis in 88.7% of cases and severe fibrosis in 73.8% of cases.

Conclusion: Inclusion of a PCR test for the factor XIIIIV34L gene polymorphism and ELISA of immunological markers of autoimmune endometritis in the algorithm for examining women with loss of pregnancy will allow the formation of a risk group for subsequent endometrial fibrosis for personalized rehabilitation and preparation before pregnancy.

Keywords: miscarriage, endometrial fibrosis, and factor XIIIIV34L gene polymorphism

Введение

Невынашивание беременности остается актуальной медико-социальной проблемой: совокупный риск выкидыша составляет 15,3% всех выявленных беременностей; популяционная распространенность женщин, перенесших один выкидыш, составляет 10,8%, два выкидыша - 1,9%, три и более выкидышей - 0,7% [1].

Среди причин привычного невынашивания чаще всего рассматривается хронический эндометрит. При этом доказано, что в большинстве случаев патология эндометрия сочетается с генетическими, инфекционными, дисгормональными факторами и патологией гемостаза [2,3,23,24].

Принимая во внимание тот факт, что хронический эндометрит присутствует у абсолютного большинства женщин, перенесших хотя бы одну потерю беременности [4], необходимо выделять предикторы формирования привычного выкидыша. Хронический эндометрит не всегда приводит к привычному невынашиванию, но в случае развития фиброза стромы эндометрия или регенераторно-пластической недостаточности запускается целый ряд патологических процессов в эндометрии: снижение количества рецепторов в строме и железах, ангиопатия микроциркуляторного русла, эндотелиальная дисфункция, выработка провоспалительных цитокинов, нарушение взаимодействия клеток эндометрия и хориона, что ведет к дальнейшим репродуктивным потерям [5,6].

Процесс образования и регенерации соединительной ткани во многом генетически обусловлен [7]. Полиморфные варианты генов определяют изменение структуры белков, что при некоторых условиях приводит к фиброзу и последующему склерозу ткани. Так, например, происходит при наличии полиморфного варианта гена фактора XIII системы гемостаза [7].

Фактор XIII системы гемостаза представляет собой белок, который под действием тромбина превращается в свою активную форму - фак-

тор XIIIА - фермент транслугтаминазу. Данный фермент реализует конечную ступень каскада коагуляции - сшивает нити фибрина, формируя каркас для последующей организации первичного тромба [8].

В литературе хорошо изучено влияние фактора XIII на ключевые этапы процесса регенерации ткани: коагуляцию, фибринолиз, воспаление и инфекционный контроль [9-13]. Несмотря на то, что воспаление, ангиогенез и иммунитет играют ключевую роль в процессе регенерации тканей, репаративные процессы в первую очередь включают коагуляцию и фибринолиз [14, 15]. Как следствие, адекватная организация трехмерного фибринового каркаса может быть ответственна за оптимальное заживление, в то время как несбалансированное или чрезмерное заживление может способствовать образованию фиброза [14,15].

Учитывая, что фактор XIII непосредственно влияет на архитектуру и скорость организации трехмерного фибринового каркаса, а волокна фибрина содержат сайты клеточной адгезии, которые обеспечивают прикрепление, миграцию и пролиферацию клеток, то от пористости и толщины волокон будет зависеть не только адгезия клеток на поверхности сгустка, но и жизнеспособность клеток внутри матрицы, поскольку структура определяет скорость диффузии питательных веществ внутрь фибринового каркаса и удаление отработанных продуктов ткани [16,17].

Таким образом, фактор XIII действует не только как участник каскада свертывания крови, но и как клеточный фермент, способный катализировать молекулярные взаимодействия как внутриклеточно, так и внеклеточно - в матриксе соединительной ткани [18].

Наиболее изучен полиморфизм гена фактора XIIIIV34L, который кодирует замену аминокислоты валин на лейцин в 34 позиции аминокислотной последовательности. Участок белка, в котором происходит замена аминокислоты, находится вблизи взаимодействия фактора XIII с

тромбином, который активирует фактор XIII, что значительно сказывается на работе фермента.

Влияние носительства полиморфизма гена фактора XIII^{AV34L} на процесс заживления тканей в литературе детально не описан, но исследователи в разных областях медицины получают данные о влиянии данного полиморфизма на усиление фиброза [15,19].

При изучении влияния различных полиморфизмов гена фактора XIII на образование перитонеальных спаек было показано, что полиморфизм гена фактора XIII^{V34L} увеличивает риск до 3,1 раз за 5 лет наблюдения [15]. Также установлено быстрое прогрессирование гепатосклероза у носителей данного полиморфизма при вирусном гепатите [19].

По данным литературы, в различных популяциях распространенность полиморфизма составляет от 15 до 25% [12, 20]. Доказана связь носительства полиморфизма гена фактора XIII с привычным невынашиванием беременности [21], механизм формирования привычного невынашивания при данном полиморфизме детально не описан, что и обусловило цель нашего исследования.

Цель исследования. Определить влияние полиморфизма гена фактора XIII^{V34L} на формирование фиброза эндометрия у женщин со спонтанным и привычным невынашиванием беременности.

Материалы и методы

Проведено открытое контролируемое исследование в группах женщин со спонтанным невынашиванием, привычным невынашиванием и нормальной репродукцией.

Исходя из анамнеза женщины были разделены на следующие группы:

Группа 1 (основная группа) - женщины со спонтанным невынашиванием (n=38). Критерии включения: подтвержденная маточная беременность по УЗИ с последующим эпизодом потери беременности: замершая/выкидыш/анэмбриония.

Группа 2 (основная группа) - женщины с привычным невынашиванием (n=37). Критерии включения: подтвержденная маточная беременность по УЗИ с последующими двумя и более подряд эпизодами потери беременности: замершая/выкидыш/анэмбриония.

Критерий исключения из основных групп - беременность в результате ВРТ; ИППП, выявленные в период наблюдения.

Группа 3 (группа сравнения) - женщины с нормальной репродукцией (n=55). Критерии включения: минимум двое нормальных родов (по весу и сроку гестации). Критерий исключения: потери беременности в анамнезе, преждевременные роды в анамнезе. Рождение детей с задержкой роста плода в анамнезе, беременность в результате ВРТ.

Лабораторное исследование женщин в основной группе:

Наряду с инфекционным обследованием, определением степени активности аутоиммунных реакций, проведено генетическое тестирование на тромбофилию и морфологическое исследование эндометрия.

После исключения наличия мутаций высокого тромбогенного риска (F5 G1691A, F2 G20210A) пациентки трех групп дополнительно обследованы на носительство полиморфных вариантов генов PAI-1, (SERPINE1) -675 5G>4G (rs1799889) и F13A1c.103G>T (I63T; rs5985) методом ПЦР анализа.

Наличие и степень фиброза стромы эндометрия определялось с помощью морфологического исследования аспирата из полости матки в первую фазу менструального цикла. Использована окраска по Ван Гизону.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с применением программы IBM SPSS Statistics. Данные лабораторных показателей не имели нормального распределения, поэтому представлены в виде медианы (Me), 95% доверительного интервала (95%CI) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение количественных (медианы) и качественных показателей проведено с помощью методов непараметрической статистики. Характер распределения количественных признаков определяли методом Шапиро-Уилка. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину (%), определение статистической значимости различий проводили при помощи U-критерия Манна-Уитни в несвязанных выборках. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для сравнения вероятности исхода в зависимости от наличия фактора риска или его отсутствия рассчитывали относительный риск при 95% доверительном интервале (RR, 95% CI), оценивали площадь под ROC-кривой.

Для учета нелинейной взаимосвязи нескольких факторов использовался метод построения нейронной сети. В качестве классификатора использовался многослойный перцептрон с одним скрытым слоем. В качестве переменной состояния было выбрано отсутствие фиброза, наличие умеренного и выраженного фиброза. В качестве входных параметров модели выбраны количественные параметры: уровень исследованных аутоантител и качественные параметры - наличие или отсутствие хронического эндометрита, полиморфизма гена PAI-1, полиморфизма гена XIII^{AV34L}. В качестве активации нейрона использовался гиперболический тангенс (в скрытом слое). В выходном слое использовалась функция soft max. Количество нейронов в скрытом слое равно трём. Для увеличения размера выборки использовался метод буст-стреп.

Результаты

В выборке женщин, проживающих в городе Томск и Томской области (n=130), исследована распространенность полиморфизма гена ХПВ34L в зависимости от репродуктивного статуса (табл. 1).

Подтверждено достоверное различие встречаемости полиморфизма гена фактора ХПВ34L у женщин со спонтанным и привычным невынашиванием (p=0,01), а также между женщинами с привычным невынашиванием и нормальной репродукцией (p=0,0001).

Таблица 1

Распространенность полиморфизма гена фактора ХПВ34L

Полиморфизм	Спонтанное невынашивание, n=38		Привычное невынашивание, n=37		Нормальная репродукция, n=55		Статистика
	абс.	уд. вес	абс.	уд. вес	абс.	уд. вес	
Гетерозиготный	16	42,1%	21	56,8%	17	42,1%	p=0,0001* p=0,01** p=0,2***
Гомозиготный	2	5,3%	6	16,2%	2	5,3%	
«Дикий» тип	20	52,6%	10	27%	36	52,6%	

Примечание:

*Различие между привычным невынашиванием и нормальной репродукцией;

**Различие между спонтанным и привычным невынашиванием;

***Различие между спонтанным невынашиванием и нормальной репродукцией.

При анализе влияния наличия полиморфизма гена фактора ХПВ34L на прогрессирование беременности в первом триместре, обнаружено, что носительство гомозиготного варианта данного полиморфизма увеличивает риск повторной потери (формирования привычного невынашивания) в 2,25 раза (CI: 1,18-4,29; p=0,02), риск невынашивания при носительстве гетерозиготного полиморфизма был статистически незначим.

Учитывая, что одним из основных механизмов формирования привычного невынашивания является фиброз стромы эндометрия [21], была изучена морфологическая картина эндометрия у женщин с невынашиванием беременности с регистрацией степени фиброза стромы эндометрия на фоне хронического эндометрита (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность фиброза стромы эндометрия у женщин с невынашиванием беременности

	Нет фиброза		Умеренный фиброз		Выраженный фиброз		Статистика
	абс.	уд. вес	абс.	уд. вес	абс.	уд. вес	
Спонтанное невынашивание	18	47,4%	12	31,6%	8	21,1%	p=0,006*
Привычное невынашивание	3	8,1%	24	64,9%	10	27%	

Примечание:

*Различие по частоте встречаемости фиброза у женщин со спонтанным и привычным невынашиванием

Фиброз эндометрия увеличивает риск формирования привычного невынашивания у женщин с потерей беременности в анамнезе в 4,4 раза (RR=4.4 CI: 1,5-12,8; p=0,01). Ограниченность выборки не позволила выявить зависимость риска от степени тяжести фиброза. Для умеренного склероза RR=4.67 CI: 1,5-13; p=0,01; для выраженного склероза RR=3,89 CI: 1,2-11,9; p=0,01.

Учитывая преимущественно аутоиммунный характер воспаления эндометрия у женщин с невынашиванием, изучено содержание уровня антител, регулирующих аутоиммунные процессы, значимые в процессе имплантации и развития эмбриона.

Аутоиммунные реакции, происходящие при невынашивании, одинаковы как при спонтанном, так и при повторном эпизодах, потому некоррек-

тен поиск различий в профиле антител. Так, достоверных различий по отклонению содержания аутоантител между женщинами со спонтанным и привычным невынашиванием не выявлено.

Вместе с тем установлено, что носительство полиморфизма гена фактора XIII^{V34L} после перенесенной потери беременности, при наличии активного аутоиммунного воспаления в эндометрии, способствует формированию умеренного фиброза в 88,7% случаев и выраженно-го фиброза в 73,8% случаев.

Обсуждение

Таким образом носительство полиморфизма гена фактора XIII^{V34L} и активного аутоиммунного воспаления являются факторами риска формирования фиброза стромы эндометрия после первичного эпизода невынашивания.

Механизм усиления фиброза у носителей полиморфизма гена фактора XIII^{V34L} при системном воспалении сложен и основан на том, что при различной концентрации фибриногена фермент при полиморфизме и фермент, определяемый «диким типом» гена, ведут себя диаметрально противоположно. При низкой концентрации фибриногена, при наличии полиморфизма сгустки фибрина образуются более плотные и имеют пониженную проницаемость по сравнению с таковыми при «диком типе», а при более высоких концентрациях фибриногена сгустки при полиморфизме образуются более рыхлые и имеют более высокую проницаемость, чем при «диком типе» [22].

Вероятно, у носителей полиморфизма при системном или локальном воспалении за счет увеличения уровня фибриногена изменяется скорость образования и структура фибринового сгустка. Одновременно нарушается баланс про- и противовоспалительных цитокинов, что, соответственно, влияет на сдвиг в системе фибриногенеза и фибринолиза. Происходящая при этом активация образования межклеточного матрикса, ангиогенеза, активности макрофагов зависит от множества факторов, что требует дальнейшего детального изучения.

Заключение

Вопрос целесообразности дополнительного обследования женщины после первого эпизода невынашивания, его объема и алгоритма остается открытым. Включение в алгоритм обследования женщин, перенесших потерю беременности, определения носительства полиморфизма гена фактора XIII^{V34L} и маркеров аутоиммунного эндометрита позволит прогнозировать риск формирования фиброза эндометрия, персонализировать проведение реабилитации и прегравидарной подготовки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021 May 1; 397(10285): 1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)
2. Побединская О.С. Хронический эндометрит в генезе невынашивания беременности (спонтанные и неразвивающиеся беременности) Диссертация. М., 2011.
3. Момот А.П., Сердюк Г.В., Григорьева Е.Е., Николаева М.Г. Генетически обусловленные тромбофилии и невынашивание беременности. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2012; 1(49): 60-64.
4. XVIII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics. 2006, November 5-10, Kuala Lumpur, Malaysia. Kuala Lumpur; 2006
5. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. М., 2013. 6-7 с.
6. Krieg S.A., Fan X., Global Y alteration in gene expression profiles of deciduas from women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *HongMol Hum Reprod*. 2012 Sep; 18(9):442-50. <https://doi.org/10.1093/molehr/gas017>
7. Золотарева Н.А. Особенности метаболизма наследственных соединительнотканых дисплазий. *Укр. ревм. журн*. 2003; 3(13); 53-54.
8. Shi D.Y. Advances of Coagulation Factor XIII *Chin Med J (Engl)*. 2017 Jan 20; 130(2): 219-223. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.198007>
9. Gemmati D. Coagulation Factor XIII^A (F13A1): Novel Perspectives in Treatment and Pharmacogenetics. *Current Pharmaceutical Design*. 2016; 22: 1449-1459. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151210122954>
10. Hoppe B. Fibrinogen and factor XIII at the intersection of coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Thromb Haemost*. 2014; 112(4): 649-58. <https://doi.org/10.1160/TH14-01-0085>.
11. Ichinose A. Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control. *Int J Hematol*. 2012; 95(4): 362-70. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1064-3>.
12. Muszbek L. Deficiency causing mutations and common polymorphisms in the factor XIII-A gene. *Thromb Haemost*. 2000; 84(4): 524-7.
13. Inbal A. Recombinant factor XIII and congenital factor XIII deficiency: an update from human and animal studies. *Research Reports in Clinical Cardiology* 2013; 4: 159-165. <https://doi.org/10.2147/RRCC.S53225>
14. Baum C.L., Arpey C.J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg*. 2005; 31(6): 674-86; discussion 686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612>.
15. Gemmati D., Occhionorelli S., Tisato V., Vigliano M., Longo G., Gonelli A., Sibilla M.G., Serino M.L., Zamboni P. Inherited genetic

predispositions in F13A1 and F13B genes predict abdominal adhesion formation: identification of gender prognostic indicators. *Sci Rep.* 2018; 8(1):16916. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35185-x>.

16. Barsotti M.C., Magera A., Armani C., Chiellini F., Felice F., Dinucci D., Piras A.M., Minnocci A., Solaro R., Soldani G., Balbarini A., Di Stefano R. Fibrin acts as biomimetic niche inducing both differentiation and stem cell marker expression of early human endothelial progenitor cells. *Cell Prolif.* 2011; 44(1): 33-48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00715.x>.

17. Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Глушкова Т.В. Влияние различных концентраций фибриногена на свойства фибриновой матрицы для тканевой сосудистой инженерии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2021; 29(1) 21-34. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202129121-34>

18. Adany R. Intracellular factor XIII: cellular distribution of factor XIII subunit a in humans. *Semin Thromb Hemost.* 1996; 22(5): 399-408.

19. Dik K., Bruijine J., Takkenberg R.B. Factor XIII Val34Leu mutation accelerates the development of fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C *Hepatol Res.* 2012; 42(7): 668-76. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00963.x>.

20. Шостак Д.П., Папов А.И., Патрушева В.Е. Исследование генов системы гемостаза у беременных в европейской популяции. *Сибирское медицинское обозрение.* 2018; (2); 5-12. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-5-12>

21. Jung J.H., Kim J.H., Song G.G., Choi S.G. Association of the F13A1 Val34Leu polymorphism and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis.. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 215: 34-240. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.032>

22. Kobbervig C., Williams E. FXIII polymorphisms, fibrin clot structure and thrombotic risk. *Biophys Chem.* 2004; 112(2-3): 223-8. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2004.07.023>.

23. Утробин М.В., Юрьев С.Ю. Возможности прогнозирования привычного выкидыша в прегравидарном периоде. *Бюллетень медицинской науки.* 2020; 2(18): 39–42. URL: <https://newbmna.asmu.ru/bmn/article/view/82>.

24. Момот А.П., Фадеева Н.И. Гемостатический баланс в разные сроки физиологически протекающей беременности и опасности его срыва. *Бюллетень медицинской науки.* 2017; 1(5): 54-60. URL: <https://newbmna.asmu.ru/bmn/issue/view/20/28>

References

1. Quenby S., Gallos I.D., Dhillon-Smith R.K. et al Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet* 2021 May 1; 397(10285): 1658-1667. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00682-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00682-6)

2. Pobedinskaya O.S. Chronic endometritis in the genesis of pregnancy failure (spontaneous and nonconvulsive pregnancies) Dissertation. M., 2011. (In Russ.)

3. Momot A.P., Serdyuk G.V., Grigoryeva E.E., Nikolaeva M.G. Genetically determined thrombophilia and pregnancy failure. *Thrombosis, hemostasis, and rheology.* 2012; 1(49): 60-64. (In Russ.)

4. XVIII FIGO Congress of Gynecology and Obstetrics. 2006, November 5-10, Kuala Lumpur, Malaysia. Kuala Lumpur; 2006

5. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis: A guide. M., 2013. 6-7 c. (In Russ.)

6. Krieg S.A., Fan X., Global Y alteration in gene expression profiles of deciduas from women with idiopathic recurrent pregnancy loss. *HongMol Hum Reprod.* 2012 Sep; 18(9):442-50. <https://doi.org/10.1093/molehr/gas017>

7. Zolotareva N.A. Peculiarities of metabolism in hereditary connective tissue dysplasia. *Ukr. rheum. journal* 2003; 3(13); 53-54. (In Russ.)

8. Shi D.Y. Advances of Coagulation Factor XIII *Chin Med J (Engl).* 2017 Jan 20; 130(2): 219–223. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.198007>

9. Gemmati D. Coagulation Factor XIII A (F13A1): Novel Perspectives in Treatment and Pharmacogenetics. *Current Pharmaceutical Design.* 2016; 22: 1449–1459. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151210122954>

10. Hoppe B. Fibrinogen and factor XIII at the intersection of coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Thromb Haemost.* 2014; 112(4): 649-58. <https://doi.org/10.1160/TH14-01-0085>.

11. Ichinose A. Factor XIII is a key molecule at the intersection of coagulation and fibrinolysis as well as inflammation and infection control. *Int J Hematol.* 2012; 95(4): 362-70. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1064-3>.

12. Muszbek L. Deficiency causing mutations and common polymorphisms in the factor XIII-A gene. *Thromb Haemost.* 2000; 84(4): 524-7.

13. Inbal A. Recombinant factor XIII and congenital factor XIII deficiency: an update from human and animal studies. *Research Reports in Clinical Cardiology* 2013; 4: 159-165. <https://doi.org/10.2147/RRCC.S53225>

14. Baum C.L., Arpey C.J. Normal cutaneous wound healing: clinical correlation with cellular and molecular events. *Dermatol Surg.* 2005; 31(6): 674-86; discussion 686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2005.31612>.

15. Gemmati D., Occhionorelli S., Tisato V., Vigliano M., Longo G., Gonelli A., Sibilla M.G., Serino M.L., Zamboni P. Inherited genetic predispositions in F13A1 and F13B genes predict abdominal adhesion formation: identification of gender prognostic indicators. *Sci Rep.* 2018; 8(1):16916. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-35185-x>.

16. Barsotti M.C., Magera A., Armani C., Chiellini F., Felice F., Dinucci D., Piras A.M.,

Minnocci A., Solaro R., Soldani G., Balbarini A., Di Stefano R. Fibrin acts as biomimetic niche inducing both differentiation and stem cell marker expression of early human endothelial progenitor cells. *Cell Prolif.* 2011; 44(1): 33-48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2184.2010.00715.x>.

17. Matveeva V.G., Khanova M.Y., Glushkova T.V. Effect of different concentrations of fibrinogen on the properties of fibrin matrix for tissue vascular engineering. *Pavlov Russian Medical and Biological Bulletin.* 2021; 29(1) 21-34. <https://doi.org/10.23888/PAVLOVJ202129121-34> (In Russ.)

18. Adany R. Intracellular factor XIII: cellular distribution of factor XIII subunit a in humans. *Semin Thromb Hemost.* 1996; 22(5): 399-408.

19. Dik K., Bruijine J., Takkenberg R.B. Factor XIII Val34Leu mutation accelerates the development of fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C *Hepatol Res.* 2012; 42(7): 668-76. <https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2011.00963.x>.

20. Shostak D.P., Pashov A.I., Patrusheva V.E. Study of genes of the hemostasis system in pregnant women in the European population. *Siberian Medical Review.* 2018; (2); 5-12. <https://doi.org/10.20333/2500136-2018-2-5-12> (In Russ.)

21. Jung J.H., Kim J.H., Song G.G., Choi S.G. Association of the F13A1 Val34Leu polymorphism and recurrent pregnancy loss: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017; 215: 34-240. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.06.032>

22. Kobbervig C., Williams E. FXIII polymorphisms, fibrin clot structure and thrombotic risk. *Biophys Chem.* 2004; 112(2-3): 223-8. <https://doi.org/10.1016/j.bpc.2004.07.023>.

23. Utrobin M.V., Yuryev S.Y. Possible prediction of habitual miscarriage in the pre-pregnatal period. *Bulletin of Medical Science.* 2020; 2(18): 39-42. URL: <https://newbmn.asmu.ru/bmn/article/view/82>. (In Russ.)

24. Momot A.P., Fadeeva N.I. Hemostatic balance in different terms of physiological pregnancy and the dangers of its failure. *Bulletin of medical science.* 2017; 1(5): 54-60. URL: <https://newbmn.asmu.ru/bmn/issue/view/20/28>. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Александрова Татьяна Николаевна, врач акушер-гинеколог КДЦ «Центр Перинатального Здоровья», г. Томск.

E-mail: n_tatyana_n@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0106-2038>

Информация об авторах

Юрьев Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии; Сибирский государственный медицинский университет, врач акушер-гинеколог КДЦ «Центр Перинатального Здоровья», г. Томск.

E-mail: sergeiyuriev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

Куценко Ирина Георгиевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск.

E-mail: kutsenko.ig@ssmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8495-8210>

Михеенко Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск.

E-mail: mchnk@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3869-1906>

Contact information

Corresponding author: Tatiana N. Aleksandrova, Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Health Center, Tomsk, Russia.

E-mail: n_tatyana_n@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0106-2038>

Author information

Sergey Yu. Yuriev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University; Obstetrician-Gynecologist, Perinatal Health Center, Tomsk, Russia.

E-mail: sergeiyuriev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1343-5471>

Irina G. Kutsenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: kutsenko.ig@ssmu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8495-8210>

Galina A. Mikheenko, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

E-mail: mchnk@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3869-1906>

Поступила в редакцию 01.03.2023

Принята к публикации 24.04.2023

Для цитирования: Александрова Т.Н., Юрьев С.Ю., Куценко И.Г., Михеенко Г.А. Роль полиморфизма фактора XIII системы гемостаза в патогенезе привычного выкидыша. *Бюллетень медицинской науки.* 2023; 2(30): 35-41. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-35>

Citation: Alexandrova T.N., Yuriev S.Y., Kutsenko I.G., Mikheenko G.A. Factor XIII polymorphism in recurrent miscarriage: unraveling the pathogenesis of coagulation system dysfunction. *Bulletin of Medical Science.* 2023; 2(30): 35-41. <https://doi.org/10.31684/25418475-2023-2-35> (In Russ.)