

УДК 612.115.12:618.2

ПАВЛОВСКАЯ Юлия Михайловна, аспирант, лаборант-исследователь лаборатории ДНК диагностики Северного государственного медицинского университета. Автор трех научных публикаций

ВОРОБЬЁВА Надежда Александровна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Северного государственного медицинского университета, директор Северного филиала Гематологического научного центра Министерства здравоохранения РФ. Автор более 300 научных публикаций, в т. ч. 14 монографий

ФИБРИНОГЕН И ФАКТОР XIII ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Нормально развивающаяся беременность сопровождается рядом важнейших биохимических, нейроэндокринных и морфологических изменений в организме женщины, которые создают условия для функционирования системы «мать – плацента – плод».

В настоящее время установлено, что важную роль в поддержании физиологии фетоплацентарной системы играет система гемостаза. По мере прогрессирования физиологически протекающей беременности происходит изменение активности и уровня факторов свертывания крови. Активность факторов изменяется неодинаково, но результатом данных изменений является нарастание коагуляционного потенциала крови. Так, уровень фибриногена увеличивается начиная с третьего месяца беременности и достигает максимума во время родов. Фибриноген является основным субстратом свертывания крови, необходимым для обеспечения адекватного гемостаза после отделения плаценты. В то же время активность фактора XIII снижается на 40–50 % к концу третьего триместра. Оба этих фактора играют важную роль в процессах имплантации и плацентации. Снижение или повышение уровня фибриногена и фактора XIII по сравнению с нормой может привести к фетоплацентарной недостаточности, гипоксии плода, задержке его роста и развития или внутриутробной гибели. В свою очередь и сама плацента является регулятором гемостаза матери: в ней происходит образование как прокоагулянтных, так и антикоагулянтных факторов. В послеродовом периоде постепенно происходит нормализация концентраций и активности факторов свертывания крови. Изменения, происходящие в системе гемостаза беременной, являются физиологической адаптацией организма, связанной с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. Знание адаптивных изменений системы гемостаза при физиологическом течении беременности позволяет проводить более точную диагностику нарушений свертывания крови в акушерстве.

Ключевые слова: беременность, фибриноген, фактор XIII свертывания крови, плацента.

После оплодотворения яйцеклетки сперматозоидом и образования зиготы через некоторое время наступает процесс ее митотического деле-

ния – дробление, в результате которого образуется бластоциста. В процессе оплодотворения яйцеклетка, а в последующем зигота, продолжает

свое продвижение по маточной трубе в сторону матки. В полости матки бластоциста находится в течение 1,5-2 сут. Имплантация происходит через 5-7 сут. после оплодотворения. Во время нее бластоциста вступает в тесный контакт со слизистой оболочкой матки. Под действием маточного секрета происходит растворение прозрачной оболочки, и бластоциста прикрепляется к эндометрию. Через двое суток она оказывается полностью погруженной в слизистую оболочку матки. Трофобласт по мере взаимодействия с эндометрием начинает цитолитически разрушать ткани эндометрия, в результате появляются полости (лакуны). Материнская кровь изливается в лакуны и не свертывается [1]. В дальнейшем происходит формирование первичных и вторичных ворсин с образованием межворсинчатого пространства, в которое уже в большем объеме поступает материнская кровь из артеризированных артериол, а затем из устьев маточно-плацентарных артериол [2]. С 3-й недели развития появляются третичные ворсинки, содержащие кровеносные сосуды. Данный период называют плацентацией. Структурно-функциональной единицей сформированной плаценты является котиледон. Он представлен стволовой ворсинкой и ее разветвлениями, содержащими сосуды плода. Формирование основных структур плаценты заканчивается к 4-му месяцу беременности [1].

По мере прогрессирования физиологически протекающей беременности происходит нарастание свертывающего потенциала крови матери [3], что является адаптацией организма к предстоящей кровопотере в родах. Наиболее важным считается повышение уровня фибриногена [4-7]. Несмотря на увеличение объема циркулирующей плазмы, в конце беременности он увеличивается не менее чем в два раза по сравнению с небеременным состоянием [8, 9]. Фибриноген (фактор I) – гликопротеин с молекулярной массой 340 кДа, синтезирующийся гепатоцитами и имеющий период полураспада 3-4,5 дня [10-12]. Фибриноген состоит из трех пар полипептидных цепей – 2 α , 2 β , 2 γ , связанных между собой дисульфидными мостиками и переплетенных

относительно друг друга. Пространственная структура молекулы состоит из центрального E-домена и двух периферических D-доменов. α - и β -цепи формируют глобулярные структуры – фибринопептиды A и B (ФПА и ФПВ), закрывающие комплементарные участки в молекуле фибриногена и не позволяющие ей полимеризоваться. Тромбин соединяется с фибриногеном и отщепляет 2 ФПА и 2 ФПВ, в результате образуются растворимые мономеры фибрина [13, 14]. Эти молекулы приобретают способность соединяться с себе подобными, образуя фибрин – полимер, который представляет собой гель (или сгусток) [15]. В процессе сборки мономеров фибрина сначала образуются димеры, далее – олигомеры, и в конечном итоге – мононити полимеризованного фибрина [1, 15]. Подобный фибрин называется растворимым, устойчивым к растворению (нерастворимым) он становится под действием фибриназы (фактора XIIIa) [11, 15].

Уровень фибриногена в плазме крови начинает повышаться с третьего месяца беременности и достигает максимума накануне родов (4-6 г/л) [5, 16]. Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что повышение концентрации фибриногена во время беременности происходит за счет увеличения его синтеза [4, 17]. Ближе к концу физиологически протекающей беременности в плаценте начинаются инволюционно-дистрофические процессы («старение» плаценты). Из крови межворсинчатого пространства начинает выпадать фибрин (фибриноид), откладывающийся преимущественно на поверхности ворсин, что способствует микротромбообразованию, выключению отдельных ворсин из активного обмена между организмом матери и плодом. Данный процесс, скорее всего, и обуславливает повышенный оборот фибриногена при беременности. Постепенно происходит истончение плацентарной мембраны, утолщение эндотелия капилляров, отложение солей кальция [2, 4]. При патологической плацентации вследствие нарушений васкуляризации, микроциркуляции в плаценте и гемостазиологических нарушений на любом сроке беременности происходит массивное

микротромбообразование в сосудах плаценты и отложение фибрина. Это является одной из причин острой или хронической плацентарной недостаточности, которая может привести к гипоксии плода, задержке его роста и развития или внутриутробной гибели [18].

В свою очередь гипо- и афибриногемии могут приводить к невынашиванию беременности [19]. Они бывают врожденными и приобретенными. Приобретенные гипофибриногемии с патогенетических позиций могут быть разделены на два типа: обусловленные неполноценностью синтеза этого коагуляционного фактора, расходом его в ходе внутрисосудистой коагуляции, и возникшие вследствие применения тромболитических препаратов. В основе наследственных гипо- и афибриногемий лежат разнообразные мутации трех генов, ответственных за синтез различных цепей коагуляционного фактора I [20, 21].

В процессе образования фибрина участвует фактор XIII свертывания крови (фибринстабилизирующий, фибриназа, плазменная трансглутаминаза, фактор Лаки-Лоранда). Это глобулин плазмы крови, который катализирует в присутствии кальция превращение растворимого фибрина в нерастворимый [15, 22, 23]. Выделяют плазменную и внутриклеточную форму фактора XIII [24].

В плазме крови фактор XIII циркулирует в виде профермента как гетеротетрамер (A_2B_2) с молекулярной массой 340 кДа. Он состоит из двух субъединиц А (XIII-A, молекулярная масса 75 кДа), обладающих ферментативной активностью, и двух субъединиц В (XIII-B, молекулярная масса 80 кДа), защищающих субъединицу А от протеолитической дегградации и препятствующих ее медленной спонтанной активации. Связь четырех субъединиц происходит за счет ионных взаимодействий. В плазме крови субъединица А всегда связана с субъединицей В, присутствующей в избытке. Примерно половина количества субъединиц В циркулирует в крови в свободном виде [24]. Почти все молекулы фактора XIII в плазме нековалентно связаны с фибриногеном [10, 15, 19, 24].

Внутриклеточная форма фактора XIII ($XIII - A_2$) состоит из двух ферментативно активных субъединиц А. Данная форма определяется в тромбоцитах [25], мегакариоцитах, моноцитах и их костномозговых предшественниках, макрофагах, гистиоцитах, дендроцитах, плаценте [26], матке, мышцах, почках, легких, печени и в соединительной ткани [15, 24].

Активация фактора XIII (A_2B_2) происходит путем ограниченного протеолиза тромбином (фактором IIa) с одновременным отщеплением пептида А от фибриногена [13, 24]. Активный фактор XIIIa образует ковалентные связи между γ -цепями (D-доменами) нитей растворимого фибрина, которые соединяются за счет образования пептидных мостиков между боковыми радикалами лизина и глутамина. Сшитые между собой мономерные фибрина образуют прочную сеть, менее подверженную фибринолизу и более устойчивую к механическим воздействиям [13, 26]. Если происходит снижение активности фактора XIII, то сгустки крови быстро распадаются, даже при нормальной фибринолитической активности крови. В крови здоровых людей содержится 80–120 % фактора XIII (растворение сгустка за 50–100 с), период полураспада – 72 ч [15]. Исследование, проведенное E.L. Nethershaw с соавторами [27], показало, что участие фактора XIII в процессе формирования сгустка приводит к образованию фибринового сгустка, имеющего в 2,1 раза меньший размер пор, определяемых константой Дарси (K_s), и образованию более тонких нитей ($74,7 \pm 1,5$ нм) с большей плотностью по сравнению с фибриновыми сгустками, образующимися без участия фактора XIII ($86,0 \pm 1,7$ нм, $p < 0,001$). Также наблюдалось удлинение времени лизиса сгустков, сформированных в присутствии фактора XIII. Эти результаты показывают, что независимая от α_2 -антиплазмина активность фактора XIII играет роль в повышении стабильности фибринового сгустка путем изменения его структуры и повышения резистентности фибринолизу [27].

Во время беременности концентрация фактора XIII в плазме крови снижается к концу третьего триместра примерно на 40–50 % [4, 5, 28].

Минимальный уровень фактора XIII, необходимый для нормального течения беременности, не известен, однако только 0,5–2 % фактора XIII требуется для нормального гемостаза [15].

Механизм, посредством которого фактор XIII поддерживает нормальную беременность, до конца не ясен. Он необходим для имплантации, прикрепления плаценты и дальнейшего ее развития с помощью формирования перекрестных связей не только между цепями фибрина, но также между фибронектином и коллагеном, основными компонентами соединительнотканного матрикса. Предполагается, что фактор XIII играет существенную роль во взаимодействии между бластоцистой и эндометрием во время имплантации. Фактор XIII также сшивает фибрин(оген) и фибронектин, которые оба важны для поддержания прикрепления плаценты к матке. Недостаточность фактора XIII может привести к периплацентарному кровоизлиянию и последующей спонтанной потере плода. Эта гипотеза подтверждается данными, полученными на мышинной модели недостаточности фактора XIII: беременные мыши, не имеющие субъединицу А фактора XIII, страдали от обильных маточных кровотечений с последующей смертью эмбриона. Kobayashi с соавторами [10] обнаружили, что фактор XIII присутствует в экстрацеллюлярном пространстве оболочки вневорсинчатого цитотрофобласта, прилегающего к слою Нитабух. Фактор XIII-А локализован совместно с фибриногеном и фибронектином. Также сообщалось, что фактор XIII-А отсутствовал в плацентарном ложе у женщин с недостаточностью фактора XIII, приводя к дефициту формирования цитотрофобластической оболочки. Таким образом, недостаточность фактора XIII-А в месте имплантации отрицательно влияет на формирование перекрестных связей между фибрином и фибронектином, приводя к отслойке плаценты и последующему выкидышу [10, 29].

Недостаточность фактора XIII может быть врожденной или приобретенной. Приобретенные варианты недостаточности фибринстабилизирующего фактора с патогенетических

позиций разделяются на две группы: обусловленные неполноценностью синтеза этого коагуляционного фактора (при болезнях печени снижена концентрация субъединицы А), расходом его в ходе внутрисосудистой коагуляции, специфическим расщеплением ядами, афибриногенемией, дисфибриногенемией; возникшие вследствие появления аутоантител к этому коагуляционному фактору [20].

Первичный дефицит фактора XIII представляет собой редкое аутосомно-рецессивное заболевание с примерной частотой 1 случай на 2–5 млн. В основе наследственного дефицита фактора XIII лежат аномалии генов, ответственных за синтез его субъединиц А и В. Большая часть известных генетических аномалий характеризуется дефицитом субъединицы А [20, 24].

Чтобы не допустить потери беременности (обычно выкидыши происходят на ранних сроках – 5–10 недель) у женщин с наследственным дефицитом фактора XIII, необходимо постоянное профилактическое введение концентрата данного фактора начиная с 5 недели гестации. Однако имеются публикации, согласно которым не всегда дефицит фактора XIII приводит к привычному невынашиванию беременности. В 1996 году было проведено исследование ETRO в Европе, которое показало, что лишь у 7 из 30 женщин (23 %) фертильного возраста с наследственным дефицитом фактора XIII случались выкидыши [10, 24, 30].

Недавние исследования показали, что фактор XIII имеет проангиогенную активность, как *in vitro*, так и *in vivo*. Так как имплантация эмбриона требует адекватного ангиогенеза, поддерживающая роль фактора XIII в имплантации может быть частично объяснена его проангиогенной активностью [10].

Также в настоящее время есть единичные работы, в которых изучается роль внутриклеточной формы фактора XIII в материнской части плаценты и макрофагах матки здоровых женщин. Начиная с 5-й недели физиологически протекающей беременности в мезенхиме хориона появляются моноциты крови, содержащие

внутриклеточный фактор XIII, а к 7-й неделе их количество достигает 30 % всех мезенхимальных клеток хориона. В это время моноциты дифференцируются, превращаются в вакуолизованные макрофаги, а с 8-й недели распределяются по периферии хориона, в то время как в центре происходит формирование фиброзной ткани.

Все эти данные, а также отсутствие субъединицы А фактора XIII в макрофагах при его гомозиготном наследственном дефиците, позволяют предположить, что внутриклеточная форма фактора XIII, возможно, участвует в успешном протекании беременности. В то же время тот факт, что введение концентрата фактора XIII таким женщинам, т. е. поддержание его плазменного пула, предотвращает выкидыши, не поддерживает это предположение [24].

Таким образом, при физиологически протекающей беременности фибриноген участвует в процессах имплантации и плацентации, но при патологических состояниях избыточное отложение фибриногена и микротромбообразование может привести к фетоплацентарной недостаточности, которая может стать причиной гипоксии плода, задержки его роста и развития или внутриутробной гибели. В свою очередь гипо- и афибриногенемия могут быть причиной невынашивания беременности. Все эти данные подтверждают необходимость контроля уровня фибриногена во время беременности. Механизм, посредством которого фактор XIII поддерживает нормальную беременность, до конца не ясен. Поэтому необходимо дальнейшее исследование его роли в поддержании беременности [18, 24].

Список литературы

1. Гистология, эмбриология, цитология: учеб. для вузов / под ред. Э.Г. Улумбекова, Ю.А. Чельшева. 3-е изд. М., 2012.
2. Милованов А.П., Кирющенко П.А., Шмаков Р.Г., Оразмурадов А.А., Хубецева М.Т. Плацента – регулятор гемостаза матери // Акушерство и гинекология. 2001. № 3. С. 3–5.
3. Paidas M.J., Hossain N., Shamsi T.S., Rodger M.A., Langhoff-Roos J. Hemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynecology. UK, 2011. 112 p.
4. Абдурахманов Ф.М. Циркуляторная адаптация системы гемостаза к гестационному процессу // Акушерство и гинекология. 1989. № 11. С. 6–9.
5. Ельцова-Стрелкова Л.И., Мищенко А.Л., Шенгеля М.Т. Состояние системы гемостаза при физиологическом течении беременности, родов и послеродового периода // Акушерство и гинекология. 1987. № 12. С. 3–4.
6. Smith R.P., Waugh J.J.S. Thromboelastography and Recurrent Miscarriage // Recurrent Pregnancy Loss. 2007. P. 175–180.
7. Каюмова Л.Х. Гемостаз при физиологической и осложненной гестозом беременности // Мед. альм. 2009. № 4. С. 63–66.
8. Фаткуллин И.Ф., Зубаиров Д.М. Наследственные и приобретенные дефекты системы гемостаза в акушерско-гинекологической практике. М., 2002. С. 64.
9. Brenner B., Grabowski E.F., Hellgren M., Kenet G., Massicotte P., Manco-Johnson M., Mathew P., Muntean W., Schlegel N., Nowak-Göttl U. Thrombophilia and Pregnancy Complications // Tromb. Haemost. 2004. Vol. 11, № 92(4). P. 678–681.
10. Inbal A., Carp H.J.A. Defects in Coagulation Factors Leading to Recurrent Pregnancy Loss // Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment. London, 2007. P. 127–129.
11. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000. 367 с.
12. Blombäck B. Fibrinogen Structure, Activation, Polymerization and Fibrin Gel Structure // Thromb. Res. 1994. Vol. 75, № 3. P. 327–328.
13. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.; Тверь, 2005.
14. Brass E.P., Forman W.B., Edwards R.V., Lindan O. Fibrin Formation: The Role of the Fibrinogen-Fibrin Monomer Complex // Thromb. Haemost. 1976. Vol. 36, № 1. P. 37–48.

15. Воробьева Н.А. Избранные вопросы клинической и лабораторной гемостазиологии: моногр. Архангельск, 2012. 189 с.
16. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Очан Т.Б., Файзуллин Л.З., Джобавва Э.М. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности // Проблемы репродукции. 2004. № 2. С. 52–59.
17. Аляутдина О.С., Смирнова Л.М., Брагинская С.Г. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбгеморрагических осложнений // Акушерство и гинекология. 1999. № 2. С. 18–23.
18. Бычков В.И., Образцова Е.Е., Шамарин С.В. Диагностика и лечение хронической фетоплацентарной недостаточности // Акушерство и гинекология. 1999. № 6. С. 3–6.
19. Chi C., Kadir R.A. Obstetric Management // Inherited Bleeding Disorders in Women. UK, 2009. P. 124–150.
20. Мамаев А.Н. Коагулопатии: рук. М., 2012.
21. Bolton-Maggs P., Wilde J. The Rarer Inherited Coagulation Disorders // Practical Hemostasis and Thrombosis. UK, 2009. P. 88–95.
22. Макацария А.Д., Брагинская С.Г. Наследственные дефекты плазматических факторов свертывания крови, предрасполагающие к кровотечению, и беременность // Акушерство и гинекология. 1993. № 2. С. 8–12.
23. Mosesson M.W. Fibrinogen and Fibrin Polymerization: Appraisal of the Binding Events That Accompany Fibrin Generation and Fibrin Clot Assembly // Blood Coagul. Fibrinolysis. 1997. Vol. 8(5). P. 257–267.
24. Момот А.П., Сидор Н.В. Современные представления о структуре и функции фактора XIII // Гемостазиология. 2012. № 2. С. 45–61.
25. Buluk K. An Unknown Function of Blood Platelets // Pol. Tyg. Lek. (Wars.). 1955. Vol. 10(6). P. 191–197.
26. Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М., 2007.
27. Hethershaw E.L., Cilia La Corte A.L., Duval C., Ali M., Grant P.J., Ariëns R.A., Philippou H. The Effect of Blood Coagulation Factor XIII on Fibrin Clot Structure and Fibrinolysis // J. Thromb. Haemost. Vol. 12, iss. 2. P. 197–205.
28. Сидельникова В.М., Шмаков Р.Г. Механизмы адаптации и дисадаптации гемостаза при беременности. М., 2004. 192 с.
29. Clark P., Greer I.A. Practical Obstetric Hematology: Bleeding Disorders in Pregnancy. UK, 2006. 86 p.
30. Царегородцева Н.А. Мониторинг системы гемостаза в прогнозировании коагулопатий при развивающейся беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 2002. С. 3.

References

1. *Gistologiya, embriologiya, tsitologiya* [Histology, Embryology, Cytology]. Ed. by Ulumbekov E.G., Chelyshev Yu.A. 3rd ed. Moscow, 2012.
2. Milovanov A.P., Kiryushchenkov P.A., Shmakov R.G., Orazmuradov A.A., Khubetseva M.T. Platsenta – regulator gemostaza materi [Placenta – Mother’s Hemostasis Regulator]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 2001, no. 3, pp. 3–5.
3. Paidas M.J., Hossain N., Shamsi T.S., Rodger M.A., Langhoff-Roos J. *Hemostasis and Thrombosis in Obstetrics and Gynecology*. UK, 2011. 112 p.
4. Abdurakhmanov F.M. Tsirkulyatornaya adaptatsiya sistemy gemostaza k gestatsionnomu protsessu [Circulatory Adaptation of the Hemostatic System to Gestation]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 1989, no. 11, pp. 6–9.
5. El'tsova-Strelkova L.I., Mishchenko A.L., Shengelaya M.T. Sostoyanie sistemy gemostaza pri fiziologicheskom techenii beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda [The Hemostatic System in Physiological Pregnancy, Delivery and Puerperium]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 1987, no. 12, pp. 3–4.
6. Smith R.P., Waugh J.J.S. Thromboelastography and Recurrent Miscarriage. *Recurrent Pregnancy Loss*, 2007, pp. 175–180.
7. Kayumova L.Kh. Gemostaz pri fiziologicheskoy i oslozhnennoy gestozom beremennosti [Hemostasis at Physiological Pregnancy, Complicated with Gestosis]. *Meditinskij al'manakh*, 2009, no. 4, pp. 63–66.
8. Fatkullin I.F., Zubairov D.M. *Nasledstvennyye i priobretennyye defekty sistemy gemostaza v akushersko-ginekologicheskoy praktike* [Hereditary and Acquired Defects of the Hemostatic System in Obstetrics]. Moscow, 2002, p. 64.
9. Brenner B., Grabowski E.F., Hellgren M., Kenet G., Massicotte P., Manco-Johnson M., Mathew P., Muntean W., Schlegel N., Nowak-Göttl U. Thrombophilia and Pregnancy Complications. *Tromb. Haemost.*, 2004, vol. 11, no. 92 (4), pp. 678–681.

10. Inbal A., Carp H.J.A. Defects in Coagulation Factors Leading to Recurrent Pregnancy Loss. *Recurrent Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Treatment*. London, 2007, pp. 127–129.
11. Zubairov D.M. *Molekulyarnye osnovy svertyvaniya krovi i tromboobrazovaniya* [The Molecular Bases of Blood Coagulation and Clotting]. Kazan, 2000. 367 p.
12. Blombäck B. Fibrinogen Structure, Activation, Polymerization and Fibrin Gel Structure. *Thromb. Res.*, 1994, vol. 75, no. 3, pp. 327–328.
13. Dolgov V.V., Svirin P.V. *Laboratornaya diagnostika narusheniy gemostaza* [Laboratory Diagnosis of Hemostatic Disorders]. Moscow, Tver, 2005.
14. Brass E.P., Forman W.B., Edwards R.V., Lindan O. Fibrin Formation: The Role of the Fibrinogen-Fibrin Monomer Complex. *Thromb. Haemost.*, 1976, vol. 36, no. 1, pp. 37–48.
15. Vorob'eva N.A. *Izbrannye voprosy klinicheskoy i laboratornoy gemostaziologii* [Selected Issues of Clinical and Laboratory Hemostasiology]. Arkhangelsk, 2012. 189 p.
16. Dobrokhotova Yu.E., Sukhikh G.T., Ochan T.B., Fayzullin L.Z., Dzhobava E.M. Rol' gemostaziologicheskikh narusheniy v geneze nevnashivaniya beremennosti [The Role of Hemostatic Disorders in the Genesis of Miscarriage]. *Problemy reproduksii*, 2004, no. 2, pp. 52–59.
17. Alyautdina O.S., Smirnova L.M., Braginskaya S.G. Znachenie issledovaniya sistemy gemostaza pri neoslozhnennom techenii beremennosti i prognozirovaniy trombogemorragicheskikh oslozhneniy [The Role of Examining the Hemostatic System in Patients with Uncomplicated Pregnancy and Predicting Thrombohemorrhagic Complications]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 1999, no. 2, pp. 18–23.
18. Bychkov V.I., Obratsova E.E., Shamarin S.V. Diagnostika i lechenie khronicheskoy fetoplatsentarnoy nedostatochnosti [Diagnosis and Treatment of Chronic Placental Insufficiency]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 1999, no. 6, pp. 3–6.
19. Chi C., Kadir R.A. Obstetric Management. *Inherited Bleeding Disorders in Women*. UK, 2009, pp. 124–150.
20. Mamaev A.N. *Koagulopatii* [Clotting Disorders]. Moscow, 2012.
21. Bolton-Maggs P., Wilde J. The Rarer Inherited Coagulation Disorders. *Practical Hemostasis and Thrombosis*. UK, 2009, pp. 88–95.
22. Makatsariya A.D., Braginskaya S.G. Nasledstvennye defekty plazmaticheskikh faktorov svertyvaniya krovi, predispolagayushchie k krvotekheniyu, i beremennost' [Hereditary Defects in Plasma Coagulation Factors Predisposing to Bleeding, and Pregnancy]. *Akusherstvo i ginekologiya*, 1993, no. 2, pp. 8–12.
23. Mosesson M.W. Fibrinogen and Fibrin Polymerization: Appraisal of the Binding Events That Accompany Fibrin Generation and Fibrin Clot Assembly. *Blood Coagul. Fibrinolysis*, 1997, vol. 8 (5), pp. 257–267.
24. Momot A.P., Sidor N.V. Sovremennyye predstavleniya o strukture i funktsii faktora XIII [Current View on the Structure and Functions of Factor XIII]. *Gemostaziologiya*, 2012, no. 2, pp. 45–61.
25. Buluk K. An Unknown Function of Blood Platelets. *Pol. Tyg. Lek. (Wars.)*, 1955, vol. 10 (6), pp. 191–197.
26. Kishkun A.A. *Rukovodstvo po laboratornym metodam diagnostiki* [A Guide on Laboratory Diagnostic Techniques]. Moscow, 2007.
27. Hethershaw E.L., Cilia La Corte A.L., Duval C., Ali M., Grant P.J., Ariëns R.A., Philippou H. The Effect of Blood Coagulation Factor XIII on Fibrin Clot Structure and Fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost.*, vol. 12, iss. 2, pp. 197–205.
28. Sidel'nikova V.M., Shmakov R.G. *Mekhanizmy adaptatsii i disadaptatsii gemostaza pri beremennosti* [Mechanisms of Hemostatic Adaptation and Maladaptation During Pregnancy]. Moscow, 2004. 192 p.
29. Clark P., Greer I.A. *Practical Obstetric Hematology: Bleeding Disorders in Pregnancy*. UK, 2006. 86 p.
30. Tsaregorodtseva N.A. *Monitoring sistemy gemostaza v prognozirovaniy koagulopatii pri razvivayushcheyseya beremennosti: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Hemostatic System Monitoring to Predict Clotting Disorders at Progressive Pregnancy: Cand. Med. Sci. Diss. Abs.]. Ufa, 2002, p. 3.

Pavlovskaya Yuliya Mikhailovna

Postgraduate Student, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Vorobyeva Nadezda Aleksandrovna

Northern State Medical University; Northern Branch of the Hematology Research Centre,
Ministry of Health of the Russian Federation (Arkhangelsk, Russia)

FIBRINOGEN AND FACTOR XIII IN PREGNANCY

Normally developing pregnancy is accompanied by a number of most important biochemical, neuroendocrine and morphological changes in a woman's body, which create conditions for the functioning of the "mother-placenta-fetus" system.

It is well-known that hemostasis plays an important role in maintaining the physiology of the fetoplacental system. In the course of physiological pregnancy, the activity and level of coagulation factors undergo certain changes. Their activity changes in various ways, but the result of these changes is increased blood coagulation potential. For example, fibrinogen level starts increasing in the 3rd month of pregnancy and reaches its maximum at childbirth. Fibrinogen is the main substrate of blood clotting required to ensure adequate hemostasis after delivery of placenta. At the same time, by the end of the 3rd trimester the activity of factor XIII is reduced by 40–50 %. Both of these factors play an important role in the processes of implantation and placentation. Decreased or increased levels of fibrinogen and factor XIII, compared to normal values, can lead to placental insufficiency, fetal hypoxia, delayed growth and development or fetal death. Placenta itself, in its turn, is a regulator of mother's hemostasis: both procoagulant and anticoagulant factors are formed in it. During the postpartum period, the concentration and activity of coagulation factors gradually reach the normal levels. Changes in the pregnant woman's hemostatic system are a physiological adaptation of the body caused by the formation of utero-placental circulation. The knowledge of adaptive changes of the hemostatic system at physiological pregnancy allows us to make more accurate diagnoses of blood coagulation disorders in obstetrics.

Keywords: pregnancy, fibrinogen, blood coagulation factor XIII, placenta.

Контактная информация:

Павловская Юлия Михайловна

адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51;

e-mail: julia.pawlovskaya@yandex.ru

Воробьева Надежда Александровна

адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Троицкий, д. 51;

e-mail: nadejdav0@gmail.com