

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.50>

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРВИЧНОГО ГЕМОСТАЗА В РАЗНЫЕ ПЕРИОДЫ ГОДА У БЕРЕМЕННЫХ СЕВЕРНОГО РЕГИОНА

Научная статья

Астахова Т.Ю.^{1,*}, Еремеев С.И.², Соловьев В.Г.³¹ORCID : 0000-0002-8777-0686;²ORCID : 0000-0001-8685-4311;³ORCID : 0000-0003-4870-2282;^{1,2,3} Ханты-Мансийская государственная медицинская академия, Ханты-Мансийск, Российская Федерация¹ Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (atu-samba[at]mail.ru)

Аннотация

Цель – изучить и сравнить показатели первичного гемостаза в разные периоды года у беременных женщин, проживающих в северном регионе. *Методы*. Рассмотрены показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (количество тромбоцитов, индуцированная и спонтанная агрегация тромбоцитов, концентрация и активность фактора Виллебранда) в плазме крови 73 беременных женщин г. Ханты-Мансийска. Наблюдение проходило в холодный период года и теплый период на протяжении 2018-2022 гг. *Результаты*. В ходе исследования были выявлены сезонные колебания. Обнаружено, что агрегационная активность тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) в качестве индуктора в теплое время года у беременных женщин, проживающих на севере, была на 8,7 % ниже ($p = 0,011$), чем в холодное время года. В теплое время года концентрация фактора Виллебранда была на 21,2% выше ($p = 0,000$), и активность фактора Виллебранда была на 12,3% выше ($p = 0,048$), чем в холодное время. Медианы количества тромбоцитов, показателей гематокрита, агрегационной активности тромбоцитов с индукторами (ристомицином, коллагеном) и спонтанной агрегации смещаются, но незначительно. *Выводы*. У беременных северного региона выявлена сезонная неоднородность по трем показателям агрегация с АДФ, концентрация фактора Виллебранда и активность фактора Виллебранда. Агрегация тромбоцитов с АДФ снижена в теплый период и повышена в холодный период года. Высказывается предположение, что осенью, когда в рационе больше антиоксидантов, агрегационная способность тромбоцитов ослаблена. Другая возможная причина – в холодный период интенсифицируется повреждение свободными радикалами биомембран, в первую очередь, стенок эндотелия сосудов, что ведет к усилению агрегации тромбоцитов. Наиболее высокие показатели концентрации и активности фактора Виллебранда наблюдались в теплое время года, очевидно, связаны с усилением биосинтеза, а не с гемоконцентрацией. Таким образом, функциональное состояние клеточного гемостаза подвержено сезонным колебаниям в ответ на воздействия окружающей среды.

Ключевые слова: беременные женщины, периоды года, гемостаз, тромбоциты, северный регион, фактор Виллебранда.

A COMPARATIVE CHARACTERIZATION OF PRIMARY HAEMOSTASIS PARAMETERS AT DIFFERENT TIMES OF THE YEAR IN PREGNANT WOMEN IN THE NORTHERN REGION

Research article

Astahova T.Y.^{1,*}, Ereemeev S.I.², Solovev V.G.³¹ORCID : 0000-0002-8777-0686;²ORCID : 0000-0001-8685-4311;³ORCID : 0000-0003-4870-2282;^{1,2,3} Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation¹ Khanty-Mansiysk District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

* Corresponding author (atu-samba[at]mail.ru)

Abstract

The aim is to examine and compare primary haemostasis parameters in different periods of the year in pregnant women living in the northern region. *Methods*. The parameters of vascular and platelet haemostasis (platelet count, induced and spontaneous platelet aggregation, concentration and activity of Willebrand factor) in the blood plasma of 73 pregnant women in Khanty-Mansiysk were examined. The observation was carried out during the cold and the warm period during 2018-2022. *Results*. The study revealed seasonal variations. Platelet aggregation activity with adenosine diphosphate (ADP) as an inducer was found to be 8.7% lower ($p = 0.011$) during the warm season in pregnant women living in the north than during the cold season. In the warm season the concentration of Willebrand factor was 21.2% higher ($p = 0.000$), and Willebrand factor activity was 12.3% higher ($p = 0.048$) than in the cold season. The median platelet count, haematocrit indexes, platelet aggregation activity with inducers (ristomycin, collagen) and spontaneous aggregation shifted, but not much. *Conclusions*. Seasonal heterogeneity in three parameters of aggregation with ADP, Willebrand factor concentration and Willebrand factor activity has been detected in pregnant women in the northern region. Platelet aggregation with ADP is reduced in the warm period and increased in the cold period of the year. It has been proposed that platelet aggregation capacity is impaired in autumn, when there are more antioxidants in the diet. Another possible reason is that free radical damage to biomembranes,

primarily to vascular endothelial walls, intensifies in the cold period, which leads to increased platelet aggregation. The highest values of concentration and activity of Willebrand factor were observed in warm seasons, obviously related to the intensification of biosynthesis, rather than to hemoconcentration. Thus, the functional state of cellular haemostasis is subject to seasonal fluctuations in response to environmental influences.

Keywords: pregnant women, periods of the year, haemostasis, thrombocytes, northern region, Willebrand factor.

Введение

Система гемостаза занимает важное место в организме и выполняет важнейшие функции в организме по поддержанию жидкого состояния крови в кровотоке и противостоянию ее потери при нарушении целостности сосудов. Также сохранение крови в жидком состоянии жизненно важно для того, чтобы распределять кислород, питательные и другие вещества по организму [1]. Гемостаз – это баланс между факторами, способствующими тромбообразованию, и факторами, противодействующими тромбообразованию [2]. Для поддержания этого равновесия необходима согласованная работа большого количества биохимических процессов. Большое количество накопленной научной информации описывает процессы с биохимической, физиологической точки зрения. Основные положения ферментативной теории свертывания крови были разработаны А. Шмидтом еще более 100 лет назад.

Различают первичный и вторичный гемостаз. Первичный или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз обеспечивается сосудистой стенкой и тромбоцитами [3]. Это звено свертывающей системы играет первостепенную роль в исходной остановке кровотечения в области микроциркуляции, преимущественно из мелких сосудов с низким артериальным давлением [1]. При повреждении крупных сосудов данного механизма недостаточно.

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз является лишь первичным, с которого начинается развёртывание всех фаз свертывания крови. Первичный гемостаз стартует с повреждения эндотелия [2].

Окончательный итог этого процесса – генерация тромбоцитарной пробки в месте травматизации сосуда [1], [4].

В реализации реакций сосудисто-тромбоцитарного гемостаза участвует множество белков, один из них – фактор Виллебранда (vWF) — большой мультимерный гликопротеин, один из важнейших факторов свертывания крови, обеспечивающий реализацию механизма остановки кровотечения [5]. Мономеры этого фактора имеют размер 2813 аминокислот и связываются «голова к голове» и «хвост к хвосту», образуя мультимеры фактора Виллебранда с молекулярной массой от 500 до 20 000 кДа [2], [6], [7].

vWF, продуцируемый эндотелиальными клетками и мегакариоцитами, связывается с тромбоцитами и соединяет их с обнаженным субэндотелиальным коллагеном [2], [8], [9].

АДФ и тромбоксан тромбоцитарного происхождения активируют неприкрепленные тромбоциты через их рецепторы GPIIb/IIIa, позволяя этим тромбоцитам участвовать в агрегации тромбоцитов [2], [3].

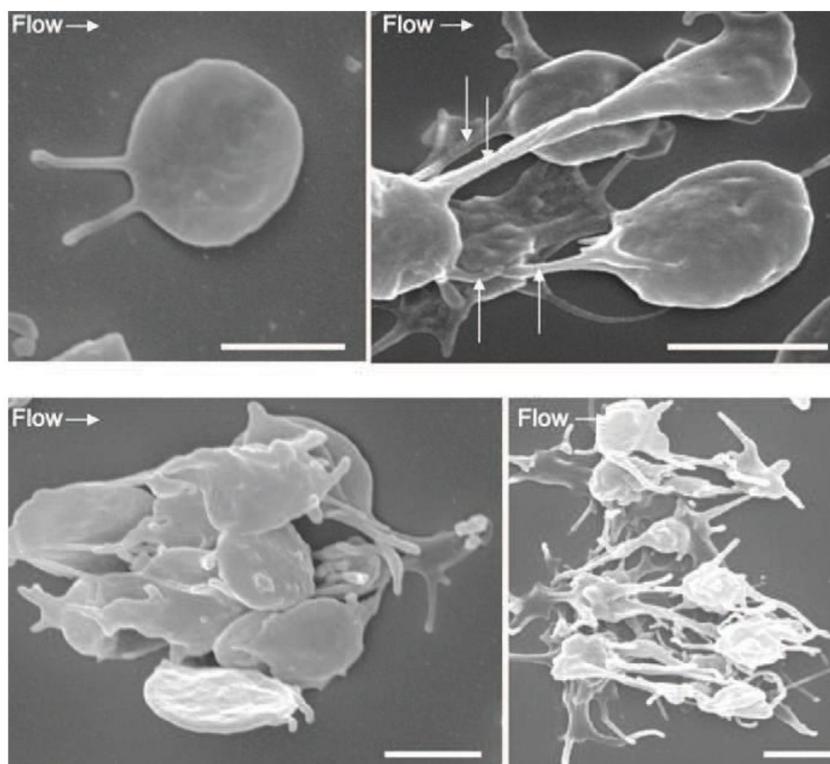


Рисунок 1 - Образование псевдоподий и адгезия тромбоцитов. Адгезия и агрегация тромбоцитов
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.50.1>

Состояние первичного звена гемостаза достаточно нестабильно и легко реагирует на внешние и внутренние возмущающие воздействия. Особый интерес представляет изучение его состояния в зависимости от климатических режимов, в частности, в условиях Северных широт.

Север часто определяют как природный экстремальный район, предъявляющий повышенные требования к приспособительным возможностям организма [11]. Город Ханты-Мансийск, в котором было проведено наше исследование, располагается на севере Тюменской области (61,0042° с. ш.; 69,0019° в. д.), отличаясь небольшим среднесуточным количеством солнечных дней и контрастностью природных режимов.

Известно, что адаптация — это устойчивый уровень активности и взаимосвязи функциональных систем, органов и тканей, а также механизмов управления. Она обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма, трудовую активность и способность к рождению здорового потомства. С увеличением контрастности природных условий напряженность адаптационных процессов становится выраженной, удлиняется срок восстановления функций. Какими бы не были по своей природе воздействия окружающей среды, организм всегда стремится сохранить свои биологические качества, обеспечивающие ему существование.

По-иному протекает адаптация к жизни в северных широтах. Здесь воздействия на организм всегда комплексные: попав в условия Севера, человек подвергается действию не только низкой температуры, но и измененного режима освещенности и уровня радиации. Неблагоприятный фактор Севера заключается еще и в том, что северные широты обладают меньшим магнитным полем, чем на Юге, поэтому гелио-магнитные возмущения более напряжены.

В настоящее время, когда необходимость освоения Крайнего Севера становится все более насущной, механизмы акклиматизации досконально изучаются.

Климатические условия Севера способствуют изменению гомеостаза в человеческом организме, влияют на биохимические реакции, функционирование мембран клеток, реологические свойства крови. Происходит гомеовязкостная адаптация мембран к холоду и гипоксии, в результате чего идет накопление в них липидов и перестройка фосфолипидов. Это делает мембрану более стабильной [12], [13].

В ответ на экстремальные условия Севера возникает долговременный хронический стресс, в основе которого лежат процессы, способные влиять на все функции и системы организма. Одной из первых чрезмерно напряженно реагируют различные звенья системы гемостаза [12].

Обеспечение высокого качества жизни человека в сложных условиях проживания на Севере имеет высокую социальную и практическую значимость, что нашло свое отражение в законе о качестве жизни населения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Особенно это касается охраны здоровья матери и ребенка, что является одним из приоритетных направлений здравоохранения.

Физиологически протекающая беременность связана с неизбежными переменами в работе органов и систем и сопровождается общей перестройкой обменных процессов, модификацией метаболической направленности органов и тканей, изменением внутренних параметров биологических сред, в том числе гемостатического и фибринолитического резерва крови, протромбогенными эффектами эндотелия кровеносных сосудов и уменьшением антикоагулянтного потенциала [14], [15].

При неосложненной беременности в организме женщины происходит целый ряд адаптационно-приспособительных процессов, направленных на обеспечение адекватного течения гестационного периода роста и развития плода.

Перестройка в системе гемостаза беременной является физиологической и связана с появлением маточно-плацентарного круга кровообращения. Этот процесс обусловлен различными факторами и представляет собой адаптивную реакцию организма беременной на компенсирование затрат в связи с развитием плода и потенциальной кровопотерей в родах [16], [17].

В ряду описанных ранее доступных источниках при беременности отмечают рассогласование баланса интенсивности свободно-радикальных процессов и антиоксидантного потенциала, изменение обмена витаминов, макро- и микроэлементов, а также изменения в системе крови и гемостаза.

Во время нормальной здоровой беременности происходят существенные изменения в системе гемостаза, многие из которых имеют прокоагулянтную направленность [18], [19]. При нормально протекающей беременности это снижает геморрагические осложнения в связи с родами [14], [20].

Вместе с тем, несмотря на наличие подобного рода сведений, малоизученным остается состояние вышеназванных процессов у беременных женщин в условиях северных регионов России, в частности, Ханты-Мансийского автономного округа. Между тем территория ХМАО-Югры представляет собой географическую область, сочетающую особенности северного климата с аспектами социального плана, а именно: сформирована и продолжает формироваться новая популяция народонаселения, состоящая из сообщества аборигенов и пришлого населения, в основном из средних и южных широт бывшего союза ССР; характер трудовой деятельности предполагает высокие физические или психологические перегрузки; климатические условия характеризуются низкими среднегодовыми профилями температуры, быстрыми сменами погодных факторов (температура, атмосферное давление, роза ветров), гипоксией (в силу особенностей природного ландшафта).

Учитывая сказанное, следует заметить, что изменения параметров гемостаза, окислительного метаболизма, витаминного и элементного статуса могут служить тем критерием, который достоверно отражает влияние внешних сдвигов на состояние физиологического течения беременности у женщин, проживающих на территории автономного округа.

Состояние перечисленных параметров является динамичным отражением суммарного воздействия на организм беременной женщины совокупности экзо- и эндогенных факторов.

Сезонные колебания параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у беременных, проживающих в северных широтах изучены мало. В этой связи целью нашего исследования стало изучение и сравнение показателей первичного гемостаза в разные периоды года (холодного и теплого) у этой группы женщин, проживающих в условиях Севера.

Методы и принципы исследования

На базе Окружной клинической больницы г. Ханты-Мансийска проведено обсервационное исследование типа «случай-контроль» с 2018–2022 года, в течение всех 12 месяцев. Пациенты отбирались случайным образом. Генеральная совокупность, из которой проводился отбор участников была представлена 73 беременными женщинами в возрасте 18–42 лет, проживающими в условиях Севера (г. Ханты-Мансийск). Все они наблюдались и в холодный (зима, осень), и в теплый (весна, лето) периоды года.

Критериями включения было наличие физиологически протекающей беременности, отсутствие соматической патологии; критериями невключения – возраст моложе 18 лет, осложненное течение беременности (угроза прерывания беременности, токсикоз средней и тяжелой степени, отслойка хориона), острые экстрагенитальные заболевания (наследственные и приобретенные заболевания различных органов и систем, в т. ч. системы регуляции агрегатного состояния крови), тромбозы в анамнезе, наличие факторов тромботического риска. К факторам риска отнесли курение во время настоящей беременности и в предшествующий за 6 месяцев до наступления беременности срок, избыточную массу тела, варикозную болезнь нижних конечностей.

Клиническое обследование включало в себя сбор анамнеза, заполнение информированного согласия, анализ медицинской документации.

С целью гемостазиологического исследования забор крови осуществляли утром, натощак, из локтевой вены. Отбор проб и их последующую обработку проводили согласно принятым требованиям. Для оценки функциональной активности тромбоцитов определяли индуцированную агрегацию: с ристомидином, АДФ, коллагеном турбидиметрическим методом по Born (1962 г.). Кроме стимулированной агрегации тромбоцитов, исследовали так называемую спонтанную агрегацию, учитывая, что изменение состава плазмы (повышение в крови уровня ряда биологически активных веществ) обуславливают повышенную способность тромбоцитов к формированию агрегатов [3], [10].

В исследовании использовали агрегометр Chrono-Log (США) и наборы фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул).

Концентрацию vWF измеряли на коагулометре STA Compact (Франция) с помощью реактивов компании Stago (Франция).

Активность vWF оценивали с помощью наборов реактивов фирмы Siemens (Германия) на анализаторе Sysmex CS-2000i (Япония). Количество тромбоцитов определяли на Sysmex XN-550 (Япония).

Полученные данные подвергали статистическому анализу при помощи программ Statsoft Statistica 10 и Microsoft Excel 2013. Анализ нормальности распределения уровней параметров выполняли при помощи критерия Шапиро–Уилка. Если распределение показателей отличалось от нормального распределения, центральную тенденцию количественного показателя представляли медианой (*Me*), а меру вариабельности признака – значениями 25-го и 75-го перцентилей (*Q*₁–*Q*₃). Статистическую значимость различий изучаемых параметров сравниваемых групп оценивали с применением критерия Манна–Уитни. Был принят критический уровень статистической значимости $\alpha=0,05$. Диаграммы размаха уровня признака получали методом рангового дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса.

При проведении исследования руководствовались основными этическими нормами, изложенными в Хельсинкской декларации, от всех обследуемых лиц было получено добровольное согласие на участие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (протокол № 133 от 07. 11. 2018).

Основные результаты

В табл. представлены медианные значения показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в разные периоды года у беременных женщин, проживающих в северном регионе.

Таблица 1 - Состояние первичного гемостаза у беременных женщин в условиях Севера

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.50.2>

Показатели	1-й (холодный) период года	2-ой (теплый) период года
Агрегация с ристомидином (1,25 мг/мл), %	102 (97-110)	103 (98-111)
Агрегация с АДФ (5 мг/мл), %	75 (69,6-82,0)	69 (65-79) ^x
Агрегация с коллагеном (2 мг/мл), %	87 (80-92)	86 (81-95)
Спонтанная агрегация, %	3 (2-4)	3 (2-4)
Количество тромбоцитов, (*10 ⁹ л)	221,5 (195-283,5)	225 (194-281)
Гематокрит, %	35,4 (32,7-38,0)	34,9 (33,0-35,9)
Концентрация vWF (Ag), %	129,5 (95-166,5)	157 (124-228) ^x
Активность vWF (Act), %	144 (100,7-182,0)	161,7 (130,6-217,4) ^x

Примечание: $n=73$; Me (Q_1-Q_3); установлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) при сравнении показателей: χ^2 - с беременными женщинами в 1-м периоде года

Как видно из таблицы, некоторые показатели, сравниваемые в 1-м и 2-м периодах года у беременных, остались почти неизменными. Установлено, что в течение холодного и теплого периодов года не отмечается статистически значимой динамики по количеству тромбоцитов в крови, гематокриту, агрегационной активности тромбоцитов по некоторым агонистам агрегации (ристомин, коллаген) и по спонтанной агрегации. Медианы вышеперечисленных показателей смещаются, но незначительно.

Вместе с тем выявлены статистически значимые различия по следующим трем показателям: агрегация с АДФ ($p = 0,011$); концентрация фактора Виллебранда ($p = 0,000$) и активность фактора Виллебранда ($p = 0,048$).

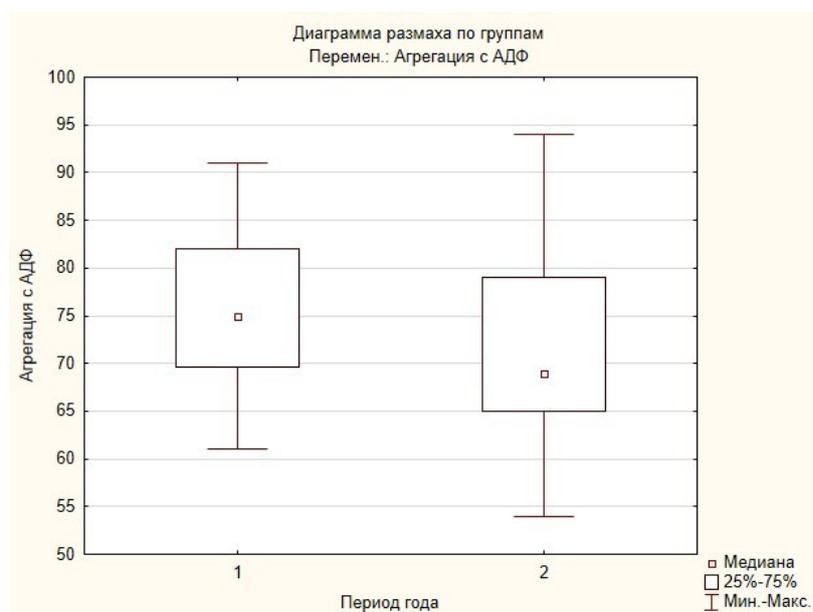


Рисунок 2 - Диаграмма размаха Краскела-Уоллиса: динамика агрегационной активности тромбоцитов с индуктором АДФ в плазме крови беременных женщин в разные периоды года
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.50.3>

Примечание: $p = 0,011$

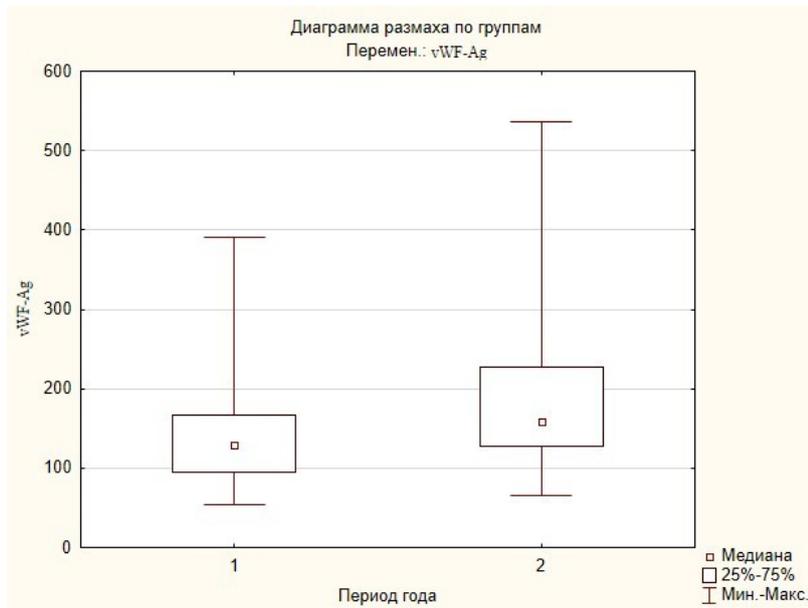


Рисунок 3 - Диаграмма размаха Краскела-Уоллиса: динамика содержания концентрации фактора Виллебранда в плазме крови беременных женщин в разные периоды года
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.50.4>

Примечание: $p=0,000$

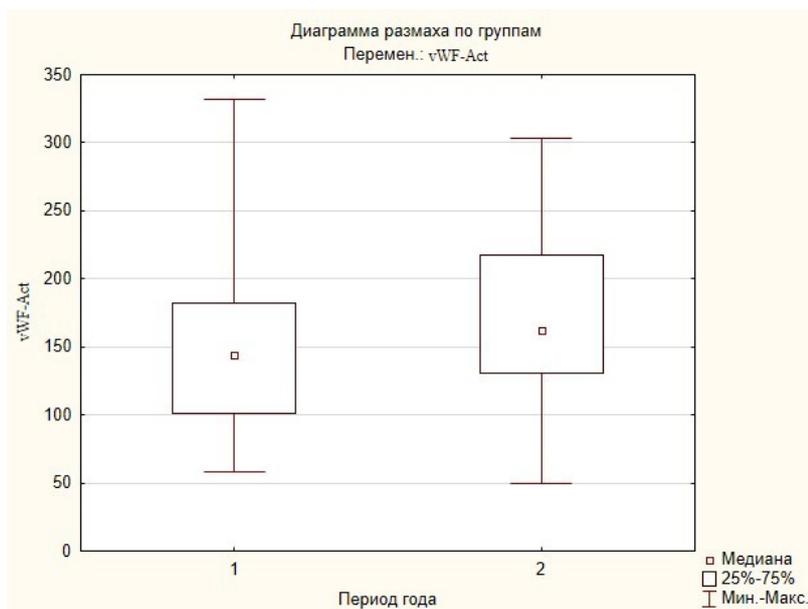


Рисунок 4 - Диаграмма размаха Краскела-Уоллиса: динамика активности фактора Виллебранда в плазме крови беременных женщин в разные периоды года
DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.131.50.5>

Примечание: $p=0,048$

На рисунках 2-4 отчетливо видно статистически значимое снижение индуцированной АДФ - агрегации во 2-ой период (теплый период); повышение концентрации и активности фактора Виллебранда летом.

Агрегационная активность тромбоцитов с индуктором АДФ снижена в теплый период на 8,7% ($p = 0,011$) по сравнению с холодным периодом. Концентрация фактора Виллебранда наоборот увеличивается в теплое время года по сравнению с показателями в холодное время и прирост составляет 21,2% ($p = 0,000$). Активность фактора Виллебранда также соответственно увеличивается в теплое время года в отличие от холодного времени на 12,3% ($p = 0,048$).

Обсуждение

Проведен сравнительный анализ сезонных колебаний параметров сосудисто-тромбоцитарного гемостаза в разные периоды года у беременных женщин северного региона.

Исследование показало, что показатели количества тромбоцитов, гематокрита, агрегации с ристомидином, с коллагеном, спонтанной агрегации не имели динамических статистических различий по периодам года.

Другие изучаемые маркеры первичного гемостаза проявили статистически значимую сезонную гетерогенность, а именно: агрегация с АДФ ($p = 0,011$); концентрация фактора Виллебранда ($p = 0,000$) и активность фактора Виллебранда ($p = 0,048$).

При исследовании системы регуляции агрегантного состояния крови выявлено уменьшение агрегации тромбоцитов с АДФ в теплый период и повышение в холодный период года. Сезонная неоднородность этого показателя была небольшой, всего 8,7% сезонных колебаний.

Аналогичный характер связи был обнаружен и другими авторами [21], [22]. Показано, что состояние микроциркуляторного гемостаза и антиагрегационная активность сосудов у здоровых людей связаны с сезонным содержанием антиоксидантов в организме. Высказывается предположение, что осенью, когда имеются естественные условия для увеличения уровня антиоксидантов (режим питания связан с преобладанием в рационе овощей и фруктов), коагуляционная и агрегационная способность тромбоцитов ослаблена [21].

Иным образом себя ведет агрегационная способность тромбоцитов в зимний период. Известно, что холод является специфическим активатором внутреннего механизма гемокоагуляции, активация которого ведет к интенсивному внутрисосудистому тромбообразованию. После восстановления тканевой температуры на клеточном уровне развивается реперфузионный синдром. Повреждение свободными радикалами биомембран, в первую очередь стенок эндотелия сосудов, ведет к усилению агрегации тромбоцитов, тромбообразованию, повышению проницаемости сосудистой стенки, сопровождающемуся сгущением крови [22].

Также выявлены сезонные колебания уровня и активности vWF . Полученные нами данные демонстрируют нарастание концентрации и активности этого фактора в теплый период, что соответствует данным другого автора [22].

Самое большое увеличение произошло по концентрации фактора Виллебранда – показатель к лету увеличился на 21,2%. Активность фактора Виллебранда тоже возросла в теплое время года на 12,3%.

Это, очевидно, связано именно с усилением биосинтеза этого фактора, а не с гемоконцентрацией, учитывая отсутствие статистически значимой динамики гематокрита в теплый период в исследуемой группе больных.

Мономеры фактора Виллебранда имеют размер 2813 аминокислот и сообщается о нескольких сотнях наиболее часто встречающихся одиночных нуклеотидных замен в различных локусах гена фактора Виллебранда. Чрезвычайная изменчивость структуры гена предопределяет мозаичную природу белка фактора Виллебранда и широкую вариабельность в реализации его функции [5]. Поэтому до конца этот гликопротеин досконально не изучен, как не изучены и его сезонные колебания.

Повышение концентрации и активности фактора Виллебранда, которые в настоящее время рассматриваются в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции, могут увеличивать риск тромбообразования в жару [23].

Заключение

Таким образом, на негативное воздействие различных факторов окружающей природной среды организм человека отвечает мобилизацией адаптационных механизмов регуляции функционирования систем, в том числе и системы крови, что может проявляться изменением ее клеточного состава.

Колебание сезонной динамики может быть объяснено климатогеографическими и другими особенностями региона, а также проведением наблюдений в годы с неодинаковой активностью Солнца. Некоторые авторы отмечают, что функциональное состояние свертывающей системы подвержено сезонным колебаниям и влиянию именно солнечной активности [21], [24].

Знание сезонной динамики функционирования системы свертывания крови, их реактивности и чувствительности к различным воздействиям позволяет наметить более рациональную тактику предупреждения и лечения тромбозоморфических нарушений.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Farred J. Physiology of Hemostasis. / J. Farred, O. Iqbal // Anticoagulation and Hemostasis in Neurosurgery. — 2016. — 1. — p. 3-16. — DOI: 10.1007/978-3-319-27327-3
2. Winter W.E. Coagulation Testing in the Core Laboratory. / W.E. Winter, S.D. Flax, N.S. Harris // Lab Med. — 2017. — 48(4). — p. 295-313. — DOI: 10.1093/labmed/lmx050
3. Schiffman FredJ. Hematologic Pathophysiology / FredJ. Schiffman — М.: BINOM, 2019. — 432 p.
4. Versteeg H.H. New Fundamentals in Hemostasis. / H.H. Versteeg, J.W. Heemskerk, M. Levi et al. // Physiol Rev. — 2013. — 93(1). — p. 327-58. — DOI: 10.1152/physrev.00016.2011

5. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. / Е.В. Чернова // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2018. — 10(4). — с. 73-80. — DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80
6. Chen J. Inflammation, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. / J. Chen, D.W. Chung // Blood. — 2018. — 132 (2). — p. 141-147. — DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000
7. Haberichter S.L. Von Willebrand Factor Propeptide: Biology and Clinical Utility. / S.L. Haberichter // Blood. — 2015. — 126 (15). — p. 1753-61. — DOI: 10.1182/blood-2015-04-512731
8. Lenting P.J. Von Willebrand Factor Biosynthesis, Secretion, and Clearance: Connecting the Far Ends. / P.J. Lenting, O.D. Christophe, C.V. Denis // Blood. — 2013. — 125 (13). — p. 2019-28. — DOI: 10.1182/blood-2014-06-528406
9. Ward S.E. The Relationship between ABO Blood Group, von Willebrand Factor, and Primary Hemostasis. / S.E. Ward, J.M. O'Sullivan, J.S. O'Donnell // Blood. — 2020. — 136 (25). — p. 2864-2874. — DOI: 10.1182/blood.2020005843
10. Козловский В.И. Методы исследования и клиническое значение агрегации тромбоцитов. Фокус на спонтанную агрегацию. / В.И. Козловский, О.М. Ковтун, О.П. Сероухова и др. // Вестник ВГМУ. — 2013. — 12 (4). — с. 79-91.
11. Елисеев Д.Н. Компенсаторные процессы в системе крови в условиях гипотермического воздействия. / Д.Н. Елисеев // Журнал фундаментальной медицины и биологии. — 2018. — 1. — с. 32-36.
12. Громов А.А. Особенности состояния гемостаза и липидного профиля на Севере. / А.А. Громов, М.В. Кручинина, В.Н. Кручинин // Научно-практический журнал Атеросклероз. — 2019. — 15(3). — с. 62-77. — DOI: 10.15372/ATER20190306
13. Мокрушников П.В. Микровязкость мембран эритроцитов у жителей пос. Самбург Ямало-Ненецкого автономного округа. / П.В. Мокрушников, Л.П. Осипова, Т.В. Гольцова и др. // Якутский медицинский журнал. — 2016. — 2(54). — с. 15-16.
14. Момот А.П. Роль фибринолитической активности крови в предупреждении тромбозов при физиологической беременности. / А.П. Момот, И.Ю. Кудинова, В.А. Елыкомов и др. // Доктор. Ру. Гематология. — 2016. — 5(122). — с. 21-28.
15. Колосков А.В. Гемостаз у беременных и наследственные нарушения свертывающей системы крови. / А.В. Колосков // Здоровье и образование в XXI веке. — 2017. — 19(6). — с. 50-54.
16. Момот А.П. Физиологическая беременность как модель несостоявшегося тромбоза. / А.П. Момот // Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. — 2017. — 2. — с. 44-52.
17. Вереина Н.К. Динамика показателей гемостаза при физиологически протекающей беременности. / Н.К. Вереина, С.П. Сеницын, В.С. Чулков // Коагулология. — 2012. — 2. — с. 43-45.
18. Cui C. Trimester-specific Coagulation and Anticoagulation Reference Intervals for Healthy Pregnancy. / C. Cui, S. Yang, J. Zhang et al. // Thromb. Res. — 2017. — 156. — p. 82-86. — DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.021
19. Joly B. Comparison of Markers of Coagulation Activation and Thrombin Generation Test in Uncomplicated Pregnancies. / B. Joly, V. Barbay, J.-Y. Borg et al. // Thromb. Res. — 2013. — 132(3). — p. 386-391. — DOI: 10.1016/j.thromres.2013.07.022
20. Макацария А.Д. Нарушения гемостаза и массивные послеродовые кровотечения. / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, А.Л. Мищенко // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2014. — 8(2). — с. 17-26.
21. Ващенко В.И. Показатели системы гемостаза и морфологического состава крови у доноров клеток крови при изменении солнечной активности в течение года. / В.И. Ващенко, В.Н. Вильянинов, Е.А. Павлова и др. // Вестник гематологии. — 2013. — 9(2). — с. 70-74.
22. Самодова А.В. Взаимосвязь эритроцитарных, тромбоцитарных показателей и гематокрита в крови с характером иммунной реакции человека на кратковременное общее охлаждение. / А.В. Самодова, Л.К. Добродеева // Журн. мед.-биол. исследований. — 2019. — 7(4). — с. 427-435. — DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.427
23. Козловская И.Л. Влияние времени года и температуры воздуха на состояние пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца. / И.Л. Козловская, О.С. Булкина, В.В. Лопухова и др. // Кардиология. Терапия. — 2016. — 2(119). — с. 5-11.
24. Хотамова М.Н. Особенности свертывающей системы крови в зависимости от средней температуры летом и зимой у новорожденных в раннем неонатальном периоде. / М.Н. Хотамова, Д.С. Додхоев, Б.Х. Кабилова // Международный научно-исследовательский журнал. — 2016. — 7(49)-3. — с. 104-109. — DOI: 10.18454/IRJ.2016.49.129

Список литературы на английском языке / References in English

1. Farred J. Physiology of Hemostasis. / J. Farred, O. Iqbal // Anticoagulation and Hemostasis in Neurosurgery. — 2016. — 1. — p. 3-16. — DOI: 10.1007/978-3-319-27327-3
2. Winter W.E. Coagulation Testing in the Core Laboratory. / W.E. Winter, S.D. Flax, N.S. Harris // Lab Med. — 2017. — 48(4). — p. 295-313. — DOI: 10.1093/labmed/lmx050
3. Schiffman Fred J. Hematologic Pathophysiology / Fred J. Schiffman — M.: BINOM, 2019. — 432 p.
4. Versteeg H.H. New Fundamentals in Hemostasis. / H.H. Versteeg, J.W. Heemskerk, M. Levi et al. // Physiol Rev. — 2013. — 93(1). — p. 327-58. — DOI: 10.1152/physrev.00016.2011
5. Chernova E.V. Faktor Villebranda [Von Willebrand factor]. / E.V. Chernova // Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova [Bulletin of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov]. — 2018. — 10(4). — p. 73-80. — DOI: 10.17816/mechnikov201810473-80 [in Russian]
6. Chen J. Inflammation, von Willebrand Factor, and ADAMTS13. / J. Chen, D.W. Chung // Blood. — 2018. — 132 (2). — p. 141-147. — DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000

7. Haberichter S.L. Von Willebrand Factor Propeptide: Biology and Clinical Utility. / S.L. Haberichter // *Blood*. — 2015. — 126 (15). — p. 1753-61. — DOI: 10.1182/blood-2015-04-512731
8. Lenting P.J. Von Willebrand Factor Biosynthesis, Secretion, and Clearance: Connecting the Far Ends. / P.J. Lenting, O.D. Christophe, C.V. Denis // *Blood*. — 2013. — 125 (13). — p. 2019-28. — DOI: 10.1182/blood-2014-06-528406
9. Ward S.E. The Relationship between ABO Blood Group, von Willebrand Factor, and Primary Hemostasis. / S.E. Ward, J.M. O'Sullivan, J.S. O'Donnell // *Blood*. — 2020. — 136 (25). — p. 2864-2874. — DOI: 10.1182/blood.2020005843
10. Kozlovskij V.I. Metody' issledovaniya i klinicheskoe znachenie agregacii trombocitov. Fokus na spontannuyu agregaciyu [Research Methods and Clinical Value of Platelet Aggregation. Focus on Spontaneous Aggregation]. / V.I. Kozlovskij, O.M. Kovtun, O.P. Serouxova et al. // *Vestnik VGMU [Bulletin of VSMU]*. — 2013. — 12 (4). — p. 79-91. [in Russian]
11. Eliseev D.N. Kompensatorny'e processy' v sisteme krovi v usloviyax gipotermicheskogo vozdejstviya [Compensatory Processes in the Blood System under Conditions of Hypothermic Exposure]. / D.N. Eliseev // *Zhurnal fundamental'noj mediciny' i biologii [Journal of Fundamental Medicine and Biology]*. — 2018. — 1. — p. 32-36. [in Russian]
12. Gromov A.A. Osobennosti sostoyaniya gemostaza i lipidnogo profilya na Severe [Hemostasis and Lipid Profile Features in the North]. / A.A. Gromov, M.V. Kruchinina, V.N. Kruchinin // *Nauchno-prakticheskij zhurnal Ateroskleroz [Scientific-practical Journal Atherosclerosis]*. — 2019. — 15(3). — p. 62-77. — DOI: 10.15372/ATER20190306 [in Russian]
13. Mokrushnikov P.V. Mikrovязkost' membran e'ritrocitov u zhitelej pos. Samburg Yamalo-Neneczkogo avtonomnogo okruga [Microviscosity of Erythrocyte Membranes in vill. Samburg of Yamal-Nenets Autonomous Okrug]. / P.V. Mokrushnikov, L.P. Osipova, T.V. Gol'czova et al. // *Yakutskij medicinskij zhurnal [Yakut Medical Journal]*. — 2016. — 2(54). — p. 15-16. [in Russian]
14. Momot A.P. Rol' fibrinoliticheskoy aktivnosti krovi v preduprezhdenii trombozov pri fiziologicheskoy beremennosti [Role of Blood Fibrinolytic Activity in Preventing Thrombosis in Normal Pregnancy]. / A.P. Momot, I.Yu. Kudina, V.A. Ely'komov et al. // *Doktor. Ru. Gematologiya [Doctor. Ru. Hematology]*. — 2016. — 5(122). — p. 21-28. [in Russian]
15. Koloskov A.V. Gemostaz u beremenny'x i nasledstvenny'e narusheniya sverty'vayushhej sistemy' krovi [Hemostasis in Pregnancy and Inherited Bleeding Disorders]. / A.V. Koloskov // *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke [Health and Education Millennium]*. — 2017. — 19(6). — p. 50-54. [in Russian]
16. Momot A.P. Fiziologicheskaya beremennost' kak model' nesostoyavshegosya tromboza [Obstetrics and Gynaecology in Saint Petersburg]. / A.P. Momot // *Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga [Obstetrics and Gynaecology in Saint Petersburg]*. — 2017. — 2. — p. 44-52. [in Russian]
17. Vereina N.K. Dinamika pokazatelej gemostaza pri fiziologicheski protekayushhej beremennosti [The Dynamics of Indicators of Hemostasis in Case of Physiologically Progressing Pregnancy]. / N.K. Vereina, S.P. Sinicy'n, V.S. Chulkov // *Koagulologiya [Coagulology]*. — 2012. — 2. — p. 43-45. [in Russian]
18. Cui C. Trimester-specific Coagulation and Anticoagulation Reference Intervals for Healthy Pregnancy. / C. Cui, S. Yang, J. Zhang et al. // *Thromb. Res.* — 2017. — 156. — p. 82-86. — DOI: 10.1016/j.thromres.2017.05.021
19. Joly B. Comparison of Markers of Coagulation Activation and Thrombin Generation Test in Uncomplicated Pregnancies. / B. Joly, V. Barbay, J.-Y. Borg et al. // *Thromb. Res.* — 2013. — 132(3). — p. 386-391. — DOI: 10.1016/j.thromres.2013.07.022
20. Makaczariya A.D. Narusheniya gemostaza i massivny'e poslerodovy'e krvotecheniya [Haemostatis Abnormalities and Massive Obstetric Bleeding]. / A.D. Makaczariya, V.O. Biczadze, A.L. Mishhenko // *Akusherstvo, ginekologiya i reprodukcija [Obstetrics, Gynecology and Reproduction]*. — 2014. — 8(2). — p. 17-26. [in Russian]
21. Vashhenko V.I. Pokazateli sistemy' gemostaza i morfologicheskogo sostava krovi u donorov kletok krovi pri izmenenii solnechnoj aktivnosti v techenie goda [Indices of Hemostatic System and Differential Blood Counts in Blood Donors upon Changes in Annual Solar Activity and Its Random Perturbances]. / V.I. Vashhenko, V.N. Vil'yaninov, E.A. Pavlova et al. // *Vestnik gematologii [Bulletin of Hematology]*. — 2013. — 9(2). — p. 70-74. [in Russian]
22. Samodova A.V. Vzaimosvyaz' e'ritrocitarny'x, trombocitarny'x pokazatelej i gematokrita v krovi s xarakterom immunoj reakcii cheloveka na kratkovremennoe obshee oxlazhdenie [Interrelation of Red Blood Cell and Platelet Levels and Haematocrit with Human Immune Response to Short-Term Whole-Body Cooling]. / A.V. Samodova, L.K. Dobrodeeva // *Zhurn. med.-biol. issledovanij [Journal of Medical and Biological Research]*. — 2019. — 7(4). — p. 427-435. — DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.4.427 [in Russian]
23. Kozlovskaya I.L. Vliyanie vremeni goda i temperatury' vozduxa na sostoyanie pacientov so stabil'noj ishemicheskoy bolezn'yu serdca [Seasonal and Air-temperature Effects in Patients with Stable Ischemic Heart Disease]. / I.L. Kozlovskaya, O.S. Bulkina, V.V. Lopuxova et al. // *Kardiologiya. Terapiya [Cardiology. Internal Medicine]*. — 2016. — 2(119). — p. 5-11. [in Russian]
24. Xotamova M.N. Osobennosti sverty'vayushhej sistemy' krovi v zavisimosti ot srednej temperatury' letom i zimoj u novorozhdenny'x v rannem neonatal'nom periode [System Features Coagulation Depending Blood on the Average Temperature in Summer and Winter Newborns in the Early Neonatal Period]. / M.N. Xotamova, D.S. Dodxoev, B.X. Kabilova // *Mezhdunarodny'j nauchno-issledovatel'skij zhurnal [International Research Journal]*. — 2016. — 7(49)-3. — p. 104-109. — DOI: 10.18454/IRJ.2016.49.129 [in Russian]