

УДК 612.118.221.2:612.115.2:616-097.1

Гемостазиологический профиль в зависимости от групповой принадлежности крови по системе АВО

О.А. Гусякова, Ф.Н. Гильмиярова, А.А. Ерещенко, В.И. Кузьмичева, И.А. Бородин, Е.Е. Потякина

Аннотация

Цель — сравнение параметров гемостаза у представителей различных групп крови по системе АВО.

Материал и методы. В исследовании принял участие 51 человек (средний возраст $19,8 \pm 0,5$ года). У всех обследуемых лиц были определены параметры свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической систем. Исследовали следующие показатели гемостаза: факторы свертывания (II, VII, VIII, IX, X, XI, XII), АЧТВ, протромбиновое время, плазминоген, антиплазмин, анти-тромбин III, протеин С.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о наличии биологической вариации коагулогических параметров крови в зависимости от антигенной принадлежности группы крови по системе АВО, что проявляется в изменении концентрации и активности ряда факторов свертывания. Выявленные тенденции позволили сформировать гемостазиологический профиль в зависимости от групповой принадлежности крови по системе АВО.

Выводы. Изучение варибельности гемостазиологических показателей в зависимости от групповой принадлежности крови по системе АВО представляет собой важный этап на пути формирования персонализированного подхода в проведении лабораторных исследований.

Ключевые слова: группа крови, система АВО, гемостаз, внешний путь свертывания, внутренний путь свертывания, персонализированная медицина.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Гусякова О.А., Гильмиярова Ф.Н., Ерещенко А.А., Кузьмичева В.И., Бородин И.А., Потякина Е.Е. **Гемостазиологический профиль в зависимости от групповой принадлежности крови по системе АВО.** *Наука и инновации в медицине.* 2019;4(2):4-8. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-4-8

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Сведения об авторах

Гусякова О.А. — д.м.н. доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, заведующая клинико-диагностической лабораторией. ORCID: 0000-0002-5619-4583

Гильмиярова Ф.Н. — д.м.н., профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. ORCID: 0000-0001-5992-3609

Ерещенко А.А. — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. ORCID: 0000-0002-4221-4440

Кузьмичева В.И. — ординатор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. ORCID: 0000-0002-5232-1549

Бородин И.А. — ординатор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. ORCID: 0000-0001-7115-6430

Потякина Е.Е. — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой. ORCID: 0000-0002-1382-1831

Автор для переписки

Ерещенко Алёна Анатольевна

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Арцыбушевская, 171, г. Самара, Россия, 443001.

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Тел.: +7 (846) 337 04 63.

НПВС — нестероидные противовоспалительные препараты; КОК — комбинированный оральная контрацептив; ЭДТА — этилендиаминтетраацетат; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время.

Рукопись получена: 08.06.2019

Рецензия получена: 20.06.2019

Решение о публикации принято: 24.06.2019

Coagulation profile depending on ABO blood group system

Oksana A. Gusyaykova, Frida N. Gilmiyarova, Alyona A. Ereshchenko, Valeriya I. Kuzmicheva, Inessa A. Borodina, Elena E. Potyakina

Abstract

Objectives — to compare the parameters of hemostasis in representatives of various blood groups using the ABO system.

Material and methods. The study involved 51 people (mean age $19,8 \pm 0,5$ year). The parameters of the coagulation, anticoagulation and fibrinolytic systems were determined for all the examined persons. The following hemostasis parameters were investigated: coagulation factors (II, VII, VIII, IX, X, XI, XII), APTT, prothrombin time, plasminogen, antiplasmin, antithrombin III, protein C.

Results. The obtained results indicate the presence of biological variation of blood coagulation parameters depending on the antigenic affiliation of the blood group according to the ABO system, which is manifested in a change in the concentration and activity of a number of coagulation factors. The revealed tendencies made it possible to form a coagulation profile depending on the group of blood in the ABO system.

Conclusion. The study of variability of coagulation parameters, depending on the group of blood in the ABO system, is an important step towards the formation of personalized approach in laboratory research.

Keywords: blood group, ABO system, hemostasis, intrinsic way, extrinsic way, personalized medicine.

Conflict of Interest: nothing to disclose.

Citation

Gusyaykova OA, Gilmiyarova FN, Ereshchenko AA, Kuzmicheva VI, Borodina IA, Potyakina EE. **Coagulation profile depending on ABO blood group system.** *Science & Innovations in Medicine.* 2019;4(2):4-8.

doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-4-8

Samara State Medical University (Samara, Russia)

Information about authors

Oksana A. Gusyaykova — PhD, Associate Professor, Head of the Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics, Head of the Clinical and Diagnostic Laboratory. ORCID: 0000-0002-5619-4583

Frida N. Gilmiyarova — Honored PhD, Professor, Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics. ORCID: 0000-0001-5992-3609

Alyona A. Ereshchenko — assistant of the Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics. ORCID: 0000-0002-4221-4440

Valeriya I. Kuzmicheva — resident of the Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics. ORCID: 0000-0002-5232-1549

Inessa A. Borodina — resident of the Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics. ORCID: 0000-0001-7115-6430

Elena E. Potyakina — assistant of the Chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics. ORCID: 0000-0002-1382-1831

Corresponding Author

Alyona A. Ereshchenko

Address: Samara State Medical University, 171 Artsybushevskaya st., Samara, Russia, 443001.

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Phone: +7 (846) 337 04 63.

Received: 08.06.2019

Revision Received: 20.06.2019

Accepted: 24.06.2019

■ ВВЕДЕНИЕ

Среди более чем тридцати пяти систем групп крови, известных на сегодняшний день, система АВО была открыта самой первой в 1901 году Карлом Ландштейнером [1]. Антигенные детерминанты этой системы встречаются не только на эритроцитах, но и на многих других клетках нашего организма, среди которых эндотелий сосудов, сенсорные нейроны, клетки эпителия [2, 3]. Кроме этого, антигены А и В находятся в растворимом состоянии в слезной, ротовой и семенной жидкостях, а также являются постоянными компонентами грудного молока [4]. Особый интерес представляет наличие антигенных детерминант АВО на мембране тромбоцитов, которые неразрывно связаны с функционированием системы гемостаза.

Известно, что некоторые генетические особенности могут являться причиной изменения активности системы гемостаза. Были установлены причинно-следственные взаимосвязи развития некоторых гипо- и гиперкоагуляционных состояний с групповой принадлежностью крови по системе АВО [5]. Регуляторное влияние антигенов А и В на активность фактора Виллебранда и VIII фактора вносит вклад в патогенез таких клинических состояний, как венозные тромбоэмболии, ишемическая болезнь сердца, инсульт [6]. Литературе известны примеры различного течения одного и того же заболевания, связанного с нарушением системы гемостаза при различной групповой принадлежности пациентов по системе АВО [7, 8].

На сегодняшний день имеется достаточное количество исследований, раскрывающих влияние антигенов групп крови АВО на течение и развитие тех или иных заболеваний, в то время как регуляторное влияние этой системы на поддержание гомеостаза в нашем организме все еще нуждается в более детальном изучении. В качестве примера изучения вариации признака в зависимости от наличия и отсутствия антигенных детерминант по системе групп крови АВО нами была выбрана система гемостаза.

■ ЦЕЛЬ

Сравнение параметров гемостаза у представителей различных групп крови по системе АВО.

■ МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой Самарского государственного медицинского университета и клинико-диагностической лаборатории Клиник Самарского государственного медицинского университета. В исследовании принял участие 51 человек (средний возраст $19,8 \pm 0,5$ года). Все обследуемые лица были клинически здоровы, что подтверждалось отсутствием острых и хронических инфекционных, соматических и гематологических заболеваний в анамнезе. Все участники дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись: наличие синдромов анемии и тромбоцитопении, любого заболевания системы крови, беременность, прием препаратов, влияющих

на систему гемостаза (НПВС, КОКи, антиагреганты, антикоагулянты и др.).

Материалом для исследования являлась венозная кровь. Для определения групповой принадлежности по системе АВО и количества тромбоцитов использовали ЭДТА-стабилизированную кровь, для определения показателей коагулограммы – цитратную кровь (3,2% раствора цитрата натрия). Определение групповой принадлежности крови по системе АВО проводили перекрестным методом. Определение количества тромбоцитов проводилось на автоматическом гематологическом 5 diff анализаторе CELL-DYN Ruby.

Исследовали следующие показатели гемостаза: факторы свертывания (II, VII, VIII, IX, X, XI, XII), АЧТВ, протромбиновое время, плазминоген, антиплазмин, антитромбин III, протеин С. Активность факторов свертывания, АЧТВ, протромбиновое время определяли клоттинговым методом. Активность протеина С, плазминогена, антиплазмина, антитромбина III определяли с использованием хромогенного метода. Все коагулометрические исследования проводились на автоматическом гемостазиологическом анализаторе STA COMPACT (Roche Diagnostics, Швейцария).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23. Для признаков, имеющих нормальное распределение, были представлены средние (M), ошибка среднего (m) и 95% доверительный интервал. Нормальность распределения оценивалась с использованием теста Колмогорова – Смирнова. Межгрупповые сравнения проводились с использованием теста Стьюдента и Манна – Уитни.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке показателей внешнего и общего путей свертывания крови были получены следующие результаты (таблица 1). У лиц с O (I) группой крови был самый низкий протромбиновый индекс ($81,76 \pm 2,69\%$). Данный показатель является скрининговым тестом для оценки активности внешнего пути активации коагуляционной системы крови. Закономерным явился и тот факт, что для обладателей этой группы крови была характерна наименьшая активность II ($92,29 \pm 3,22\%$), VII ($83,79 \pm 5,18\%$) и X ($82,14 \pm 4,09\%$) факторов свертывания крови. Упомянутые факторы относятся к витамин К-зависимым. Нафтохиноны обеспечивают реализацию посттрансляционной перестройки белков-факторов свертывания крови путем гамма-карбоксилирования. Наличие гамма-карбоксильных групп необходимо для сопряжения с отрицательно заряженными активными группами тромбопластина [9]. Нехватка витамина К может привести к формированию неполноценных функционально неактивных молекул протромбина, так называемые белки PIVKA. Максимальное значение показателя протромбина по Квику было у обладателей A (II) группы крови ($88,56 \pm 2,19\%$). В этой группе также отмечалась наибольшая активность VII ($100,11 \pm 4,99\%$) и X ($90,05 \pm 3,34\%$) факторов свертывания.

| Аналит. | | O (I) | A (II) | B (III) | AB (IV) |
|--------------------------|------------|----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|
| Протромбин по Квику, % | M±m | 81,76±2,69 | 88,56±2,19 | 85,18±1,82 | 87,5±2,99 |
| | Me [Q1;Q3] | 81,4 [76,75;89] | 88,5 [81,5;97] | 85 [80;91] | 87,5 [83,25;89] |
| | Минимум | 62 | 70 | 75 | 75 |
| | Максимум | 100 | 102 | 94 | 105 |
| II фактор, % | M±m | 92,29±3,22 | 94,11±5,8 | 96,45±3,34 | 95,88±3,82 |
| | Me [Q1;Q3] | 89,5 [81,5;98,75] | 100,5 [83,25;110,2] | 100 [88;102] | 97 [86,5;106,25] |
| | Минимум | 79 | 11 | 80 | 80 |
| | Максимум | 123 | 116 | 118 | 110 |
| VII фактор, % | M±m | 83,79±5,18 | 100,11±4,99 | 93,81±4,9 | 94,5±6,55 |
| | Me [Q1;Q3] | 79,5 [72,25;102,5] | 100,5 [82;120,25] | 92 [81;103] | 100,5 [78;111,25] |
| | Минимум | 45 | 60 | 72 | 65 |
| | Максимум | 117 | 137 | 130 | 115 |
| | P | 0,032 | | | |
| X фактор, % | M±m | 82,14±4,09 | 90,05±3,34 | 81,91±3,59 | 85,75±3,91 |
| | Me [Q1;Q3] | 87 [66,5;91,25] | 92 [77;102,25] | 84 [79;92] | 84,5 [77,5;92,75] |
| | Минимум | 59 | 70 | 53 | 69 |
| | Максимум | 114 | 114 | 93 | 105 |
| Плазминоген, % | M±m | 107,38±2,79 | 107,33±3,1 | 104±3,37 | 101,5±3,92 |
| | Me [Q1;Q3] | 111 [101,75;114,08] | 102 [98,25;117,25] | 105 [97;112] | 104,5 [88,75;110] |
| | Минимум | 84 | 92 | 84 | 86 |
| | Максимум | 123 | 143 | 123 | 114 |
| Антиплазмин, % | M±m | 99,36±5,08 | 98,83±3,63 | 95,64±3,82 | 87,88±5,39 |
| | Me [Q1;Q3] | 99,5 [85,75;120,5] | 99,5 [85;109,43] | 96 [90;102] | 89 [76,5;97,75] |
| | Минимум | 69 | 80 | 71 | 64 |
| | Максимум | 126 | 140 | 117 | 114 |
| Протеин С, % | M±m | 104,29±8,18 | 100,89±3,48 | 105,55±5,07 | 96,25±6,65 |
| | Me [Q1;Q3] | 94 [87,75;113,5] | 100,5 [87;113,25] | 102 [91;114] | 94 [82,75;115,75] |
| | Минимум | 78 | 79 | 83 | 69 |
| | Максимум | 200 | 129 | 138 | 123 |
| Антитромбин III, % | M±m | 97,74±1,95 | 101,55±2 | 97,72±2,79 | 99,37±3,09 |
| | Me [Q1;Q3] | 98,56 [93,1;101,72] | 100,12 [94,74;109,26] | 99,44 [91,76;106,48] | 103,36 [91,66;106,16] |
| | Минимум | 81,6 | 88,56 | 79,12 | 84,56 |
| | Максимум | 112,32 | 116,16 | 109,84 | 108,4 |
| АЧТВ, сек | M±m | 35,51±0,62 | 34,57±0,63 | 34,95±1,16 | 35,78±1,17 |
| | Me [Q1;Q3] | 35,1 [33,58;37,73] | 34 [32,53;37] | 35,2 [30,9;38,6] | 35,3 [32,65;38,1] |
| | Минимум | 31,4 | 29,4 | 29,7 | 32,2 |
| | Максимум | 39,2 | 39,5 | 39,9 | 41,6 |
| VIII фактор, % | M±m | 66,97±6,14 | 95,78±7,06 | 92,35±10,57 | 90,15±10,42 |
| | Me [Q1;Q3] | 64,8 [50,38;87,53] | 88,45 [74,7;126,4] | 81,9 [74,4;106,4] | 89,05 [61,78;115,35] |
| | Минимум | 31,5 | 39,1 | 55,3 | 58,5 |
| | Максимум | 101,5 | 141,6 | 186,6 | 140,7 |
| | P | 0,04 | | | |
| IX фактор, % | M±m | 97,17±6,18 | 89,83±3,92 | 90,15±4,71 | 81,5±5,03 |
| | Me [Q1;Q3] | 97,5 [78,18;106,15] | 92,6 [77,18;103,03] | 88 [73,7;106] | 77,4 [72,33;93,35] |
| | Минимум | 65,4 | 54,5 | 70,4 | 60,3 |
| | Максимум | 147,4 | 119,5 | 112 | 104 |
| XI фактор, % | M±m | 123,71±4,51 | 120±6,72 | 121,18±8,89 | 111±12,16 |
| | Me [Q1;Q3] | 121,5 [110,75;141,5] | 118 [97,75;142,25] | 132 [88;146] | 99,55 [93;132,25] |
| | Минимум | 90 | 76 | 76 | 67 |
| | Максимум | 146 | 182 | 157 | 179 |
| XII фактор, % | M±m | 115,21±5,89 | 130,89±10,65 | 110,91±12,68 | 102,13±13,8 |
| | Me [Q1;Q3] | 113,5 [100;119,75] | 124,5 [115,5;158,25] | 109 [78;144] | 105 [63,5;120] |
| | Минимум | 85 | 45 | 43 | 55 |
| | Максимум | 167 | 237 | 181 | 176 |
| PLT, ×10 ⁹ /л | M±m | 250,00±8,59 | 262,67±16,19 | 238,64±10,29 | 267,36±13,32 |
| | Me | 254,75 | 241,25 | 243,50 | 253,50 |
| MPV, фл | M±m | 10,53±0,12 | 10,24±0,18 | 10,76±0,25 | 10,33±0,16 |
| | Me | 10,55 | 10,45 | 12,60 | 10,25 |

Таблица 1. Значения показателей коагулограммы в зависимости от групповой принадлежности крови по системе ABO

| Компонент гемостаза | O (I) | A (II) | B (III) | AB (IV) |
|---|--------------------------------------|-------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Внутренний и общий пути свертывания крови | ↓ II, VII, X | ↑ VII, X | ↑ II | |
| Внешний путь свертывания крови | ↓↓↓ VIII; ↑ IX, XI | ↑ VIII, XII | | ↓ IX, XI, XII |
| Противосвертывающая система | ↓ антитромбин III | ↑ антитромбин III | ↓ антитромбин III | |
| Система фибринолиза | ↑ пламиноген, протеин С, антиплазмин | ↑ пламиноген | ↑ протеин С | ↓ пламиноген, протеин С, антиплазмин |
| Тромбоцитарный гемостаз | | | ↓ PLT, ↑ MPV | ↑ PLT, ↓ MPV |

Таблица 2. Гемостазиологический профиль в зависимости от групповой принадлежности крови по системе АВО

Изучение показателей внутреннего пути свертывания крови позволило сделать следующие заключения. У показателя активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), который является рутинным тестом для оценки внутреннего пути свертывания, была выявлена незначительная вариация. У обладателей АВ (IV) группы крови была отмечена самая низкая активность факторов IX ($81,5 \pm 5,03\%$), XI ($111 \pm 12,16\%$), XII ($102,13 \pm 13,8\%$). Максимальная активность факторов IX и XI была характерна для обладателей O (I) группы крови ($97 \pm 6,18\%$ и $123,71 \pm 4,51\%$ соответственно). Значительные различия между сравниваемыми группами были выявлены по VIII фактору: у лиц с O (I) группой крови его активность ($66,97 \pm 6,14\%$) была снижена более чем на 30% по сравнению с «антигенными» группами. Данный факт объясняется тем, что активность фактора VIII так же, как и фактора Виллебранда зависит от группоспецифических антигенных детерминант системы АВО. Имеются данные о том, что однонуклеотидный полиморфизм, отвечающий за активность упомянутых факторов, находится в геномном локусе, кодирующем АВО систему [10]. Тем не менее вопрос о том, оказывают ли агглютиногены АВО системы прямое или косвенное влияние, все еще остается открытым. В отношении фактора Виллебранда известно, что некоторые из его N- и O- участков подвергаются превращениям посредством антигенов системы АВО, известны три O-гликана, связывающиеся с антигенными детерминантами, что вызывает в молекулах посттрансляционные изменения [11]. Вероятно, поэтому для обладателей O (I) группы крови, эритроциты которых не содержат агглютиногены, характерна более низкая активность этих факторов.

В ходе анализа данных, полученных при обработке параметров антикоагулянтной и фибринолитической систем крови, также были выявлены определенные закономерности. Отмечена разнонаправленная тенденция к изменению активности естественных антикоагулянтов у представителей разных групп крови по системе АВО: активность протеина С выше в O (I) и A (II) группах крови и составляет $104,29 \pm 8,18\%$ и $105,55 \pm 5,07\%$ соответственно, в то время как значение активности антитромбина III в данных группах крови самая низкая ($97,74 \pm 1,95\%$ и $97,72 \pm 2,79\%$). При этом следует отметить, что показатель системы фибринолиза

пламиноген также максимален в O (I) и A (II) группах крови и составляет $107,38 \pm 2,79\%$ и $107,33 \pm 3,1\%$ соответственно. Однако в O (I) группе крови также максимальна и активность ингибитора фибринолиза антиплазмина ($99,36 \pm 5,08\%$). Для обладателей АВ (IV) группы крови характерны наиболее низкие значения активности пламиногена ($101,5 \pm 3,92\%$), антиплазмина ($87,88 \pm 5,39\%$) и протеина С ($96,25 \pm 6,65\%$).

Что касается оценки тромбоцитарного звена, было отмечено, что для обладателей B (III) группы крови характерно более низкое содержание тромбоцитов ($238,64 \pm 10,29 \times 10^9/\text{л}$), но при этом показатель среднего объема тромбоцита (MPV) в этой группе максимальный ($10,76 \pm 0,25$ фл). У лиц с АВ (IV) группой крови, напротив, отмечено самое большое количество тромбоцитов ($267,36 \pm 13,32 \times 10^9/\text{л}$), тогда как показатель MPV у них один из самых низких ($10,33 \pm 0,16$ фл).

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии биологической вариации коагулологических параметров крови в зависимости от антигенной принадлежности группы крови по системе АВО, что проявляется в изменении концентрации и активности ряда факторов свертывания.

Суммарные результаты позволили нам сформировать гемостазиологический профиль для представителей различных групп крови (таблица 2).

Ввиду межлабораторных различий в референсных величинах коагулограммы [12] и отсутствия унификации в проведении некоторых гемостазиологических методик [13], роль отдельных факторов, приводящих к вариации изучаемых параметров, требует более детального описания.

Изучение изменения гемостазиологических показателей в зависимости от групповой принадлежности крови по системе АВО представляет собой важный этап на пути формирования персонализированного подхода в проведении лабораторных исследований. Применение оценки показателей коагулограммы с учетом вариативности признаков по системе АВО может стать полезным инструментом в рутинной практике клинициста при назначении и коррекции лечения пациента с заболеваниями системы гемостаза. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Daniels G, Reid ME. Blood groups: the past 50 years. *Transfusion*. 2010;50(2):281-9. doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02456.x
2. Xu X, Xu F, Ying Y, Hong X, Liu Y, Chen S, He J, Zhu F, Hu W. ABO antigen levels on platelets of normal and variant ABO blood group individuals. *Platelets*. 2018;1-7. doi: 10.1080/09537104.2018.1543863
3. Eastlund T. The histo-blood group ABO system and tissue transplantation. *Transfusion*. 1998;38:975-88. doi: 10.1046/j.1537-2995.1998.381098440863
4. Franchini M, Liumbruno GM. ABO blood group: old dogma, new perspectives. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2013;51(8):1545-53. doi: 10.1515/cclm-2013-0168
5. Dong R, Wang N, Yang Y, et al. Review on Vitamin K Deficiency and its Biomarkers: Focus on the Novel Application of PIVKA-II in Clinical Practice. *Clinical Laboratory*. 2018;64(4):413-424. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.171020
6. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1995;345:152-155.
7. Kosiakova YuA, Davidkin IL, Stepanova TYu, Kurtov IV, Kudinova NA. [Evaluation of anemia syndrom in haemophilia]. *Vestnik Rossijskogo universiteta družby narodov*. Serija: Medicina. 2010;4:258-259. (In Russ.). Косякова Ю.А., Давыдкин И.Л., Степанова Т.Ю., Куртов И.В., Кудинова Н.А. Оценка синдрома анемии при гемофилии. *Вестник Российского университета дружбы народов*. Серия: Медицина. 2010;4:258-259.
8. Kosiakova YuA. [Blood biochemistry parameters in patients with hemophilia]. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2013;94(5):707-710. (In Russ.). Косякова Ю.А. Биохимические показатели крови у больных гемофилией. *Казанский медицинский журнал*. 2013;94(5):707-710.
9. Berkovskij AL, Sergeeva EV, Suvorov AV, Kozlov AA. [External path of blood clotting. *Methods of research*. Methodological guidance]. Moscow: RENAM, 2017. (In Russ.). Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В., Козлов А.А. Внешний путь свертывания крови. *Методы исследования*. Методическое руководство. М.: РЕНАМ, 2017.
10. Smith NL, Chen MH, Dehghan A, et al. Novel associations of multiple genetic loci with plasma levels of factor VII, factor VIII, and von Willebrand factor: The CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genome Epidemiology) Consortium. *Circulation*. 2010;121(12):1382-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.869156
11. Canis K, McKinnon TA, Nowak A, et al. The plasma von Willebrand factor O-glycome comprises a surprising variety of structures including ABH antigens and disialosyl motifs. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2010;8(1):137-45. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03665.x
12. Petrova OV, Urtaeva ZA, Shashin SA, Tarasov DG. [Reference hemostasis intervals of values in the adult population of the Astrakhan region using automatic coagulometr "STA Compact"]. *Medicinskij vestnik Juga Rossii*. 2016;2:63-66. (In Russ.). Петрова О.В., Уртаева З.А., Шашин С.А., Тарасов Д.Г. Референтные интервалы показателей системы гемостаза у взрослого населения Астраханской области при применении автоматического коагулометра «STA Compact». *Медицинский вестник Юга России*. 2016;2:63-66.
13. Kozlov AA, Berkovskij AL, Sergeeva EV, Suvorov AV. [Preanalytical phase in hemostasiology]. Moscow: Print, 2013. (In Russ.). Козлов А.А., Берковский А.Л., Сергеева Е.В., Суворов А.В. Преаналитический этап в гемостазиологии. М.: Принт, 2013.