

ФАКТОРЫ РИСКА И ОСОБЕННОСТИ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА МАТЕРИ, ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Будалова А.В., ¹Харламова Н.В., ^{1,2}Фетисова И.Н., ¹Рокотянская Е.А., ²Назарова А.О., ¹Попова И.Г., ¹Ратникова С.Ю., ¹Фетисов Н.С.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, e-mail: ivniimid@inbox.ru;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иваново, e-mail: ivgenlab@gmail.com

На основании проведенного ретроспективного анализа историй болезни, историй развития 100 недоношенных новорожденных и данных лаборатории клинической биохимии и генетики о наличии полиморфизмов генов системы гемостаза у их матерей, изучены особенности течения беременности, родов и состояния здоровья недоношенных новорожденных, факторы риска развития геморрагических нарушений в неонатальном периоде. Недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями имеют значительно более низкие показатели гестационного возраста, физического развития, более низкую оценку по шкале Апгар, чаще рождаются в состоянии тяжелой асфиксии, у них чаще наблюдается отсутствие самостоятельного дыхания при рождении и наличие признаков дыхательной недостаточности. Прослежена взаимосвязь между развитием геморрагических нарушений и состоянием системы гемостаза у недоношенных новорожденных, а также особенностями полиморфизма генов системы гемостаза у матерей. Показано отсутствие статистической разницы в характере распределения генотипов в генах системы гемостаза у матерей, дети которых имели или не имели геморрагические нарушения. Очевидно, важным вопросом остается изучение особенностей полиморфизмов генов системы гемостаза у недоношенных новорожденных и причастность различных полиморфных вариантов к развитию геморрагических нарушений.

Ключевые слова: перинатология, недоношенные новорожденные, система гемостаза, геморрагические нарушения, полиморфизм генов

RISK FACTORS AND FEATURES OF GENE POLYMORPHISMS OF THE MATERNAL HEMOSTASIS SYSTEM FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF HEMORRHAGIC DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS

¹Budalova A.V., ¹Kharlamova N.V., ^{1,2}Fetisova I.N., ¹Rokotyanskaya E.A., ²Nazarova A.O., ¹Popova I.G., ¹Ratnikova S.Yu., ¹Fetisov N.S.

¹Federal State Institution "Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood named V.N. Gorodkov" the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, e-mail: ivniimid@inbox.ru;

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ivanovo State Medical Academy" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, e-mail: ivgenlab@gmail.com

Based on a retrospective analysis of the medical and developmental histories of 100 premature newborns and the conclusions of the laboratory of clinical biochemistry and genetics on the presence of hemostatic gene polymorphisms in their mothers, the factors that aggravate the course of pregnancy, childbirth, and the features of the health of premature newborns, risk factors for the development of hemorrhagic disorders in the neonatal period were studied. Premature newborns with hemorrhagic disorders have significantly lower indicators of gestational age, physical development, a lower rating on the Apgar scale, are more often born in a state of severe asphyxia, and they are more often observed to lack independent breathing at birth and the presence of signs of respiratory failure. The paper reveals the features of polymorphisms of genes of the hemostatic system among mothers of premature newborns. The relationship between the development of hemorrhagic disorders and the state of the hemostatic system in premature newborns and the feature of gene polymorphisms in mothers was traced. The combination of inheritance of features of maternal polymorphisms of the hemostatic system with morphofunctional features of premature newborns is a risk factor for the formation of hemorrhagic disorders. However, an important and unresolved issue in the future remains the possibility of detecting polymorphisms of genes responsible for the state of hemostasis in premature newborns.

Keywords: perinatology, premature newborns, system of hemostasis, hemorrhagic disorders, polymorphism genes

Актуальной проблемой неонатологии в настоящее время остается проблема выхаживания и совершенствования методов реабилитации недоношенных новорожденных. Приоритеты в оказании медицинской помощи направлены на снижение младенческой смертности и инвалидности среди недоношенных детей [1]. Одной из основных систем организма, участвующей в адаптации к внеутробному существованию, является система гемостаза, которая кроме анатомо-физиологических особенностей, связанных с недоношенностью и незрелостью, зависит от состояния сосудистой стенки, морфофункциональных особенностей элементов свертывающей и противосвертывающей систем и полиморфизма генов, контролирующих гемостаз [2, 3]. Изменения в системе, обеспечивающей гемостаз у недоношенных новорожденных, возникают чаще и приводят к возникновению геморрагических нарушений, что в свою очередь обуславливает высокие риски инвалидизации данной категории пациентов, кроме того они являются причиной неблагоприятного (летального) исхода [4]. Поэтому существует необходимость составления методики комплексной оценки системы гемостаза с учетом тяжести неонатальной патологии, предрасположенности к гемостазиологическим и эндотелиальным нарушениям, проводимой терапии [5]. Для интерпретации отклонений необходимо знание нормальных показателей, отражающих состояние системы гемостаза, которые в большей степени известны для доношенных новорожденных [6]. Знание особенностей фенотипического проявления различных вариантов полиморфизмов генов поможет в прогнозировании и диагностике нарушений в системе гемостаза у детей.

Это определяет необходимость поиска дополнительных объективных маркеров, позволяющих изучить состояние системы гемостаза у недоношенных детей, установление причинных факторов риска со стороны матери и ребенка, обуславливающих наличие геморрагического синдрома, для разработки прогностических критериев и профилактических мероприятий, направленных на предупреждение нарушений в системе гемостаза у новорожденных и совершенствование возможностей диагностики, прогнозирования, а следовательно, повышение успешности выхаживания недоношенных новорожденных [7].

Цель работы – выявить факторы риска, в том числе значение полиморфизма генов системы гемостаза матери, их влияние на развитие геморрагических нарушений у недоношенных новорожденных.

Материалы и методы исследования

В ходе настоящей работы проведен ретроспективный анализ историй развития и историй болезни (формы 097/у, 003/у) 100 недоношенных новорожденных, которые

находились под наблюдением в ФГБУ «ИвНИИМиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, в период с 2013 по 2016 г. Проведен ретроспективный анализ данных лаборатории клинической биохимии и генетики о наличии полиморфизмов генов системы гемостаза (*F2* 20210 G>A, *F5* 1691 G>A, *F7* 10976 G>A, *F13A1* 103 G>T, *FGB* -455 G>A, *ITGA2-a2* 807 C>T, *ITGB3-b3* 1565 T>C, *PAII*-675 5G>4G) у матерей недоношенных новорожденных в зависимости от наличия или отсутствия у новорожденных геморрагических нарушений.

В исследование включены недоношенные новорожденные, матери которых были обследованы на наличие полиморфизма генов системы гемостаза. В зависимости от наличия у новорожденных геморрагического синдрома все дети и их матери были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 29 матерей и их 29 недоношенных новорожденных, у которых в течение неонатального периода зарегистрированы геморрагические нарушения (шифр по МКБ-Х – P26, P52, P53). Группу контроля составили 70 женщин и 71 ребенок без геморрагических нарушений в неонатальном периоде. Критерии включения: гестационный возраст новорожденного до 36 недель и 6 дней включительно, наличие у матери данных об особенностях полиморфизмов генов системы гемостаза. Критерии исключения: гестационный возраст новорожденного 37 недель и более, отсутствие у матери данных об особенностях полиморфизмов генов системы гемостаза, диагностированные врожденные пороки развития у новорожденного.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программного пакета «Statistica» (версия 10.0) и электронных таблиц Microsoft Excel XP, использовались непараметрические критерии: Манна – Уитни, Вальда – Вольфовица, Колмогорова – Смирнова, численные характеристики представлены в формате медиана (Me), интерквартильные размахи – UQ-LQ [25; 75%]. Для оценки статистической значимости различий использовался критерий $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Проанализированы особенности акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности у 99 женщин, роды которых закончились преждевременно. Возраст на момент рождения ребенка у женщин основной группы составил 32,0 [29,0; 34,0] года, у женщин контрольной группы 29,0 [25,0; 34,0] лет.

Большинство из обследованных женщин были с отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом. Особенности протекания беременности у матерей, в зависимости от наличия или отсутствия у новорожденных геморрагических нарушений, представлены в табл. 1.

Таблица 1

Особенности акушерско-гинекологического анамнеза и течения настоящей беременности у матерей в зависимости от наличия или отсутствия геморрагических нарушений у новорожденных

Показатель	Основная группа (n = 29)	Группа контроля (n = 70)	Достоверность различий
Первая беременность	8 (27,5%)	20 (28,5%)	p>0,05
Первые роды	17 (58,6%)	35 (50%)	p>0,05
Аборты в анамнезе	6 (20,6%)	30 (42,8%)	p<0,04
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	7 (24,1%)	13 (18,5%)	p>0,05
Преждевременные роды в анамнезе	8 (27,5%)	8 (11,4%)	p<0,04
Анемия во время данной беременности	4 (13,8%)	13 (18,5%)	p>0,05
ОРВИ во время данной беременности	4 (13,8%)	9 (12,9%)	p>0,05
Обострение хронического гастрита	9 (31,0%)	2 (2,8 %)	p<0,0001
Обострение хронического пиелонефрита	6 (20,6%)	17 (24,3%)	p>0,05
Обострение хронического тонзиллита	5 (17,2 %)	9 (12,9%)	p>0,05
Наличие кольпита во время данной беременности	10 (34,4%)	14 (20,0%)	p>0,05
Умеренная преэклампсия	10 (34,5%)	21 (30,0%)	p>0,05
Тяжелая преэклампсия	14 (48,3%)	27 (38,6%)	p>0,05
Фетоплацентарная недостаточность	19 (65,5%)	43 (61,4%)	p>0,05
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	18 (62,1%)	33 (47,1%)	p>0,05
Роды путем операции кесарево сечение	24 (82,3%)	52 (74,3%)	p>0,05

Первая по счету беременность наблюдалась у 8 (27,5%) женщин основной группы, и у 20 (28,5%) женщин группы контроля. Первые настоящие роды зарегистрированы у 17 (58,6%) матерей новорожденных с геморрагическими нарушениями и у 35 (50%) матерей детей без геморрагических нарушений, данные статистически не отличались. Достоверно чаще матери детей с геморрагическими нарушениями имели в анамнезе преждевременные роды (p<0,04).

Наиболее часто беременность у женщин основной группы протекала на фоне обострения хронического гастрита (p<0,0001).

У многих женщин основной и контрольной групп беременность была отягощена развитием фетоплацентарной недостаточности, 19 (65,5%) и 43 (61,4%), хронической внутриутробной гипоксии плода, 18 (62,1%) и 33 (47,1%) соответственно. Преэклампсия регистрировалась в 1,3 раза чаще у женщин основной группы: 24 (82,7%) и 48 (68,6%)

соответственно, умеренная преэклампсия наблюдалась у 10 (34,5%) женщин в основной группе и у 21 (30,0%) женщины в группе контроля, тяжелая – у 14 (48,3%) и 27 (38,6%) женщин соответственно, что в большинстве случаев привело к необходимости преждевременного родоразрешения.

Проанализировано состояние здоровья новорожденных, родившихся у этих женщин. Геморрагический синдром зарегистрирован у 29 (29%) новорожденных. Среди геморрагических нарушений у недоношенных детей чаще наблюдались следующие: внутрижелудочковые кровоизлияния II степени – 12 (41,4%) детей, легочное кровотечение – 10 (34,5%) детей, желудочное кровотечение – 5 (17,2%) детей, внутрижелудочковые кровоизлияния III степени – 2 (6,9%) ребенка, в 1 (3,4%) случае диагностирована подкапсульная гематома печени (табл. 2). Без геморрагических нарушений в течение неонатального периода под наблюдением находился 71 (71%) ребенок.

Таблица 2

Характеристика геморрагических нарушений у обследованных недоношенных новорожденных с геморрагическим синдромом в неонатальном периоде

Характеристика геморрагического нарушения	Абсолютное количество (n = 29)	% (от общего количества детей с геморрагическими нарушениями)
Легочное кровотечение	10	34,5
Желудочное кровотечение	5	17,2
Внутрижелудочковое кровоизлияние II степени	12	41,4
Внутрижелудочковое кровоизлияние III степени	2	6,9
Подкапсульная гематома печени	1	3,4

Гестационный возраст новорожденных с геморрагическими нарушениями был достоверно ниже по сравнению с младенцами без таковых и составил 28,6 [27,0;32,0] и 34,0 [32,0;35,3] недели соответственно ($p < 0,000012$). Новорожденные основной группы чаще рождались до 32 недели гестации ($p < 0,0002$). Также недоношенные дети с геморрагическими нарушениями имели более низкие показатели физического развития: масса тела при рождении детей основной группы составила 830,0 [482,0; 1350,0] и контрольной группы – 1800,0 [1450,0; 2330,0] г ($p < 0,000037$), длина тела 33,0 [27,0; 38,0] см и 43,0 [39,0; 46,0] см соответственно ($p < 0,000021$). Дети основной группы чаще рождались с ЭНМТ ($p < 0,00000$). Физическое развитие обследованных новорожденных оценивалось по таблицам Intergrowth-

21. Частота отклонений в физическом развитии в группах не различалась и составила 37,5% и 38,1% соответственно ($p>0,05$).

Большинство новорожденных обеих групп были рождены в состоянии асфиксии, однако новорожденные основной группы чаще рождались в состоянии тяжелой асфиксии и имели более низкие оценки по шкале Апгар в конце 1 и 5 минуты жизни. Признаки дыхательной недостаточности при рождении имели 96,6% новорожденных с геморрагическими нарушениями ($p<0,01$), что было достоверно чаще, чем у новорожденных без нарушений в системе гемостаза. Кроме того, у пациентов основной группы чаще отсутствовало самостоятельное дыхание при рождении ($p<0,04$) (табл. 3).

Таблица 3

Клиническая характеристика новорожденных
в зависимости от наличия геморрагических нарушений

Показатель	Основная группа (n = 29)	Группа контроля (n = 71)	Достоверность различий
Гестационный возраст, нед.	28,6 [27,0; 32,0]	34,0 [32,0; 35,3]	$p<0,000012$
Масса тела при рождении, г	830,0 [482,0; 1350,0]	1800,0 [1450,0; 2330,0]	$p<0,000037$
Длина тела при рождении, см	33,0 [27,0; 38,0]	43,0 [39,0; 46,0]	$p< 0, 000021$
ЭНМТ при рождении	15 (51,7%)	7 (9,9%)	$p<0,0000$
ОНМТ при рождении	4 (13,8%)	22 (30,9%)	$p>0,05$
Асфиксия при рождении	22 (75,9%)	51 (71,8%)	$p>0,05$
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте	3,0 [2,0; 4,0]	5,0 [4,0; 7,0]	$p<0,002$
Оценка по шкале Апгар на 5 минуте	5,0 [4,0; 5,0]	6,0 [5,0; 8,0]	$p<0,002$
Отсутствие самостоятельного дыхания при рождении	7 (24,1%)	6 (8,5%)	$p<0,04$
Дыхательная недостаточность при рождении	28 (96,6%)	53 (74,6%)	$p<0,01$

Всем новорожденным согласно клиническим рекомендациям по ведению недоношенных новорожденных проведено комплексное обследование, в том числе исследование показателей гемостаза. Данные гемостазиограмм и показатели тромбоцитов представлены в табл. 4.

Таблица 4

Основные показатели в системе гемостаза обследованных недоношенных
новорожденных в зависимости от наличия геморрагических нарушений

Показатель	Основная группа (n = 29)	Группа контроля (n = 71)	Референсные значения у новорожденных (Н.П. Шабалов, 2016)
Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), с	46,5 [41,4; 55,0]	48,9 [38,9; 100,0]	45–65
Тромбиновое время, с	22,1 [19,3; 25,8]	26,4 [19,1; 40,0]	0–16
Протромбиновый индекс, %	54,0 [50,0; 70,0]	63,0 [54,0; 78,9]	70–110
Уровень фибриногена, г/л	1,84 [1,54; 3,58]	2,15 [1,63; 3,5]	1,5–3,0
Количество тромбоцитов 1 сутки жизни, $\times 10^9/\text{л}$	216,0 [187,0; 244,0]	215,0 [180,0; 273,0]	150–400
Количество тромбоцитов 3 сутки жизни, $\times 10^9/\text{л}$	172,0 [126,0; 227,0]*	219,0 [175,0; 270,0]	150–400

Примечание. * Значение в основной группе статистически значимо ниже, $p < 0,009$.

У всех новорожденных, вошедших в исследование, по данным гемостазиограммы были диагностированы признаки гипокоагуляции, существенных различий в показателях системы гемостаза при этом получено не было, что, вероятно, связано с общей склонностью недоношенных новорожденных к состояниям, сопровождающимся гипокоагуляцией [8]. У новорожденных основной группы отмечалось достоверное снижение уровня тромбоцитов на 3 сутки жизни ($p < 0,009$), при этом в первые сутки уровень тромбоцитов значимо не различался (табл. 4).

Проведенные ранее исследования полиморфизма генов системы гемостаза у женщин с преждевременными родами показали накопление в генотипе пациенток полиморфных вариантов, причастных к нарушению маточно-плацентарного кровообращения, что определяет изменение фибринолитической активности крови и формирование предрасположенности к кровотечению [9, 10].

Нами была предпринята попытка проанализировать особенности полиморфизма генов матерей в зависимости от факта наличия или отсутствия геморрагических нарушений у новорожденных. Характер распределения генотипов у женщин основной и контрольной групп представлен в табл. 5.

Таблица 5

Частота встречаемости генотипов в генах системы гемостаза у матерей
новорожденных с наличием или отсутствием геморрагических нарушений

Генотип	Основная группа			Группа контроля			Достоверность различий, р
	n	N	%	n	N	%	
<i>F2</i> 20210G/G	29	29	100	68	71	95,8	0,00
<i>F2</i> 20210G/A	0	29	0	3	71	4,2	0,27
<i>F5</i> 1691G/G	28	29	96,6	70	71	98,6	0,46
<i>F5</i> 1691G/A	1	29	3,4	1	71	1,4	0,46
<i>F7</i> 10976 G/G	24	29	82,8	59	71	83,0	1,0
<i>F7</i> 10976 G/A	5	29	17,2	10	71	14,1	0,70
<i>F7</i> 10976 A/A	0	29	0	2	71	2,8	0,34
<i>F13A1</i> 103 G/G	20	28	71,4	38	71	53,5	0,10
<i>F13A1</i> 103 G/T	7	28	24,1	23	71	32,4	0,43
<i>F13A1</i> 103 T/T	1	28	3,4	10	71	14,1	0,10
<i>FGB</i> (-455)G/G	8	18	44,4	12	34	35,3	0,50
<i>FGB</i> (-455)G/A	9	18	50,0	15	34	44,1	0,68
<i>FGB</i> (-455)A/A	1	18	5,6	7	34	20,6	0,16
<i>PAI-1</i> (-675)5G/5G	5	29	17,2	14	71	19,7	0,73
<i>PAI-1</i> (-675)5G/4G	16	29	55,2	26	71	36,6	0,10
<i>PAI-1</i> (-675)4G/4G	8	29	27,6	31	71	43,7	0,10
<i>ITGA2-a2</i> 807C/C	4	7	57,1	11	14	78,6	0,30
<i>ITGA2-a2</i> 807C/T	3	7	42,9	2	14	14,3	0,15
<i>ITGA2-a2</i> 807T/T	0	7	0	1	14	7,1	0,48
<i>ITGB3-b</i> 1565T/T	24	29	82,8	51	71	71,8	0,25
<i>ITGB3-b</i> 1565T/C	5	29	17,2	20	71	28,2	0,25
<i>ITGB3-b</i> 1565C/C	0	29	0	0	71	0	1,0

Примечание. N – общее число наблюдений в группе (генотипы); n – число носителей генотипа в группе.

Наличие гетерозиготного генотипа в гене протромбина было выявлено только в контрольной группе в трех случаях. Лейденовская мутация была диагностирована в единичных случаях в обеих группах. Частота встречаемости генотипа *F7* 10976 G/A гена проконвертина в основной группе незначительно превышала таковую в контрольной (табл. 5). Гомозиготный генотип по данному аллелю был выявлен лишь у двух пациенток группы контроля. Достоверных отличий в частотах встречаемости гетерозиготных вариантов генотипа в гене фактора свертывания крови XIII между пациентками основной и

контрольной групп также выявлено не было. У одной женщины основной группы был отмечен генотип *F13A1* 103 Т/Т (3,4 %). Гетерозиготный генотип *FGB* -455G/A, связанный с повышенной продукцией фибриногена, у женщин детей с геморрагическими нарушениями выявлялся чаще, чем у пациенток, новорожденные которых не имели геморрагических нарушений, однако разница не была статистически достоверной (табл. 5). Генотип *FGB* (-455) А/А был отмечен у 5,6% женщин основной группы и у 20,6 % женщин контрольной группы, однако разница не достигала уровня статистической значимости ($p>0,05$). Гетерозиготное носительство негативного аллеля в гене антагониста тканевого активатора плазминогена (*PAI1*-675 5G/4G) у женщин основной группы несколько превышало аналогичный показатель в контрольной группе, однако достоверных отличий показано не было (табл. 5). В генах тромбоцитарных рецепторов также не было показано статистически значимых отличий в частотах носительства негативных аллелей между женщинами основной и контрольной групп (табл. 5).

Таким образом, нами не получено данных, подтверждающих причастность негативных полиморфных вариантов генов системы гемостаза в генотипе матери к развитию геморрагических нарушений у новорожденного. Возможно, присутствие данных полиморфизмов в генотипе женщины является фактором риска осложненного течения и преждевременного прерывания беременности, что опосредованно в силу гестационного возраста недоношенных новорожденных влияет на вероятность геморрагических нарушений.

Выводы

Матери детей, родившихся преждевременно, характеризуются наличием отягощенного соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, наличием обострения хронической патологии во время беременности, частым осложнением беременности фетоплацентарной недостаточностью, преэклампсией, хронической внутриутробной гипоксией плода. В группе матерей детей с геморрагическими нарушениями значимо чаще регистрируются преждевременные роды в анамнезе, в 1,3 раза чаще диагностируется преэклампсия при настоящей беременности, значимо чаще диагностируется обострение хронических заболеваний при данной беременности.

Недоношенные новорожденные с геморрагическими нарушениями имеют значимо более низкие значения гестационного возраста, более низкие показатели физического развития, более низкую оценку по шкале Апгар, у них часто отсутствует самостоятельное дыхание при рождении и имеются признаки дыхательной недостаточности.

Генотип женщин, дети которых имеют геморрагические нарушения, достоверно не отличается по наличию негативных полиморфных вариантов генов системы гемостаза от генотипа матерей, дети которых не имеют данных нарушений. Полученные результаты

свидетельствуют о необходимости изучения особенностей генотипа самих недоношенных новорожденных и дальнейшего поиска молекулярно-генетических предикторов геморрагических нарушений.

Список литературы

1. Матвеева Е.А., Малышкина А.И., Харламова Н.В., Филькина О.М., Чаша Т.В., Песикин О.Н., Васильева Т.П. Региональная модель организации медицинской помощи детям, родившимся с очень низкой и экстремально низкой массой тела // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63. № 6. С. 68–74. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-68-74
2. Маринкин И.О., Белоусова Т.В. Перинатальные аспекты тромбофилий беременных (о состоянии «здоровья» новорожденных) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2011. № 2. С. 24–28.
3. Маринкин И.О., Белоусова Т.В., Плюшкин В.А. Роль нарушений в системе гемостаза и полиморфизма генов в патологии гестационного процесса и перинатального периода // Вестник Новосибирского государственного университета. 2011. № 4. С. 106–110.
4. Ананьева М.А., Шилова Н.А., Чаша Т.В., Харламова Н.В., Назаров С.Б. Особенности анамнеза матерей глубоко недоношенных новорожденных с дыхательными нарушениями инфекционной и неинфекционной этиологии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 16. № 5. С. 71–75. DOI: 10.17116/rosakush201616571-75
5. Катюхина А.В. Гемостаз у недоношенных новорожденных на фоне внутриутробной пневмонии и геморрагическом синдроме // Евразийский Союз Ученых. 2018. № 3 (48). С. 48–53.
6. Кузьменко Г.Н., Назаров С.Б. Особенности коагуляции у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста // Тромбоз, гемостаз и реология. 2011. № 4. С. 50–57.
7. Муратова А.Ю. Биохимические и генетические основы патогенеза тромбофилии у беременных женщин и влияние на систему гемостаза новорожденных: дис. ... докт. мед. наук. Ставрополь, 2017. 332 с.
8. Козлова Е.Л., Климкович Н.Н. Особенности функционирования системы гемостаза в ранний неонатальный период // Проблемы здоровья и экологии. 2011. № 4. С. 13–19.
9. Малышкина А.И., Фетисова И.Н., Жолобов Ю.Н., Назарова А.О., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С., Назаров С.Б. Полиморфизм генов системы гемостаза у женщин с угрожающими преждевременными родами // Акушерство, гинекология и репродукция. 2018. № 1. С. 23–33. DOI: 10.17749/2313-7347.2018.12.1.023-033

10. Щербак С.Г., Камилова Т.А., Лисовец Д.Г., Сарана А.М., Юркина Е.А., Юркин А.К., Макаренко С.В., Кленкова Н.А., Анисенкова А.Ю., Сахаровская А.А., Глотов О.С., Глотов А.С., Максимов А.Г. Генетический полиморфизм системы гемостаза (обзор литературы) // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015. Т.7. № 4. С.66-75.