

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ФИБРИНА ПОД ВЛИЯНИЕМ АДРЕНАЛИНА

Е.Л. Алексахина¹, А.С. Иванова¹, О.А. Пахрова¹, Н.Н. Смирнов²

¹ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Шереметевский пр., 8, Иваново, Российская Федерация, 153012

E-mail: alexakhina2013@yandex.ru, asivanova@mail.ru, o.pakhrova@bk.ru

²ФГБОУ ВО "Ивановский государственный химико-технологический университет", Шереметевский пр., 7, Иваново, Российская Федерация, 153000

E-mail: smirnov@iuct.ru

Известно, что межмолекулярные взаимодействия, пространственная ориентация молекул, изменения структуры и гидрофильности белков во многом определяют их ферментативную активность. Это особенно важно при коагуляции крови, когда идет образование фибрина. Биологически активные вещества, содержащиеся в крови, за счет межмолекулярных контактов приводят к изменению процесса коагуляции, что может быть связано с изменением вторичной структуры фибриновых волокон и их ориентации в пространстве. Важную роль в этом процессе может играть адреналин - известный гормон стресса. Подробный анализ вторичной структуры фибринового сгустка может быть осуществлен методом инфракрасной спектроскопии Фурье. Этот метод позволяет изучить межмолекулярные взаимодействия в белках за счет оценки изменения их структуры и пространственной ориентации биомолекул на качественном и количественном уровне. Для проведения исследования крысам подкожно вводили раствор адреналина гидрохлорида в дозе 2 мг/кг. Забор крови у животных производили из левого желудочка сердца через 30 мин, 1 ч, 24 ч, 72 ч после введения адреналина. При введении адреналина со стороны вторичной структуры фибрина отмечаются существенные изменения. Через 30 мин после воздействия появляются α -спирали при одновременном уменьшении β -структур, что говорит о большей рыхлости фибринового сгустка. Эти изменения усиливаются на 1-й ч воздействия. К концу 1-х суток наблюдения α -спирали раскручиваются и увеличивается содержание β -структур, однако исходного уровня они не достигают. Такое изменение вторичной структуры способствует вытеснению жидкой части плазмы из фибринового сгустка, приводя к уменьшению его объема и увеличению плотности. На 3-и сутки содержание β -структур становится меньше исходного показателя, соответственно, снижается плотность сгустка, что может быть защитным фактором от тромбообразования.

Ключевые слова: адреналин, фибрин, кальций в плазме, спектроскопия Фурье

DYNAMICS OF CHANGES IN THE SECONDARY STRUCTURE OF FIBRIN UNDER THE ADRENALINE INFLUENCE

E.L. Aleksakhina¹, A.S. Ivanova¹, O.A. Pakhrova¹, N.N. Smirnov²

¹Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Sheremetyevo Ave., 8, Ivanovo, Russian Federation, 153012

E-mail: alexakhina2013@yandex.ru, asivanova@mail.ru, o.pakhrova@bk.ru

²Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetyevo Ave., 7, Ivanovo, Russian Federation, 153000

E-mail: smirnov@iuct.ru

It is known that intermolecular interactions, spatial orientation of molecules, changes in the structure and hydrophilicity of proteins largely determine their enzymatic activity. This is especially important during blood coagulation, when fibrin is formed. Biologically active substances contained in the blood, due to intermolecular contacts, lead to a change in the coagulation process, which may be due to a change in the secondary structure of fibrin fibers and their orientation in space. Adrenaline, a well-known stress hormone, can play an important role in this process. A detailed analysis of the secondary structure of the fibrin clot can be carried out by the method of infrared Fourier spectroscopy. This method makes it possible to study intermolecular interactions in proteins by assessing changes in their structure and spatial orientation of biomolecules at the qualitative and quantitative level. To conduct the study, rats were subcutaneously injected with a solution of epinephrine hydrochloride at a dose of 2 mg / kg. Blood was taken from the animals from the left ventricle of the heart 30 min, 1 h, 24 h, 72 h after the introduction of epinephrine. With the introduction of adrenaline from the secondary structure of fibrin, significant changes are noted. After 30 min after exposure, α -spirals appear with a simultaneous decrease in β -structures, which indicates a greater looseness of the fibrin clot. These changes are amplified at the 1st h of exposure. By the end of the 1st day of observation, the α -spirals are unwound and the content of β -structures increases, but they do not reach the initial level. Such a change in the secondary structure contributes to the displacement of the liquid part of the plasma from the fibrin clot, leading to a decrease in its volume and an increase in density. On the 3rd day, the content of β -structures becomes less than the initial indicator, respectively, the density of the clot decreases, which may be a protective factor against thrombosis.

Key words: adrenaline, fibrin, calcium in plasma, Fourier spectroscopy

Для цитирования:

Алексахина Е.Л., Иванова А.С., Пахрова О.А., Смирнов Н.Н. Динамика изменений вторичной структуры фибрина под влиянием адреналина. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва)*. 2023. Т. LXVII. № 1. С. 28–34. DOI: 10.6060/R CJ.2022671.4.

For citation:

Aleksakhina E.L., Ivanova A.S., Pakhrova O.A., Smirnov N.N. Dynamics of changes in the secondary structure of fibrin under the adrenaline influence. *Ros. Khim. Zh.* 2023. V. 67. N 1. P. 28–34. DOI: 10.6060/R CJ.2022671.4.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что межмолекулярные взаимодействия, пространственная ориентация молекул, изменения структуры и гидрофильности белков во многом определяют их ферментативную активность [1–6]. Это особенно важно при коагуляции крови, когда идет образование фибрина. Биологически активные вещества, содержащиеся в крови, за счет межмолекулярных контактов приводят к изменению процесса коагуляции, что может быть связано с изменением вторичной структуры фибриновых волокон и их ориентации в пространстве. Важную роль в этом процессе может играть адреналин - известный гормон стресса [7].

По данным литературы, тромбы, образующиеся в результате воздействия адреналина, являются более устойчивыми к процессам внешнего и внутреннего механизма фибринолиза, и имеют более плотную, устойчивую к лизису структуру [8-14]. В доступных источниках информации крайне мало численны сведения об изменении структуры фибринового сгустка под влиянием адреналина. Есть

данные, что этот гормон способен существенно менять вторичную структуру фибриногена [15].

Подробный анализ вторичной структуры фибринового сгустка может быть осуществлен методом инфракрасной спектроскопии Фурье [1, 16]. Этот метод позволяет изучить межмолекулярные взаимодействия в белках за счет оценки изменения их структуры и пространственной ориентации биомолекул на качественном и количественном уровне.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Исследование проводилось на бестромбоцитарной плазме белых нелинейных крыс-самцов массой 240 – 260 г., находящихся в обычных условиях вивария. Все работы проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (ETS№ 123, Страсбург, 1986 г.). Животным подкожно вводили раствор адреналина гидрохлорида (эпинефрин, в ампулах 1 мг/мл, производство - Московский эндокринный завод) в дозе 2 мг/кг. Такая доза, по данным наших патоморфологических исследований, является токсической и

вызывает развитие катехоламинового инфаркта миокарда [17]. Забор крови у животных производили из левого желудочка сердца через 30 мин, 1 ч, 24 ч, 72 ч после введения адреналина. Предварительно животные были наркотизированы зоветином в дозе 1–2 мг на 100 г массы.

Для получения инфракрасных спектров использовали недеформированные фибриновые сгустки крыс, полученные в ходе контролируемого по спектрам флуоресценции процесса коагуляции бестромбоцитарной плазмы на спектрофлуориметре CM-2203 (SOLAR, Белоруссия), путем добавления к ней раствора хлорида кальция. Процесс свертывания крови в этом случае шел по внутреннему механизму коагуляционного гемостаза. Полученные фибриновые сгустки были выложены на KRS-кристалл и высушены при комнатной температуре до состояния сухой пленки.

Также у животных в плазме крови определяли концентрацию ионизированного кальция, используя набор для биохимических исследований фирмы «Ольвекс», Россия. Статистическая обработка этих результатов проводилась методом непараметрической статистики, достоверность различия оценивали по U-критерию Манна-Уитни.

Для регистрации изменений вторичной структуры фибрина и ориентации его волокон в пространстве был использован метод инфракрасной спектроскопии с Фурье-распределением (FTIR). Инфракрасные спектры регистрировали на Фурье спектрометре TENSOR-27 Bruker Optics (Германия). В инфракрасных спектрах было выделено несколько групп полос: амид А, амид В, амиды I, II, III и др. [16]. Наиболее важными для оценки конформационных изменений белковых молекул являются области амид I и II. Инфракрасные спектры обработаны программным обеспечением OPUS-6 и нормализованы путем приведения их к базовой линии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных нами ИК - спектров (рис. 1) видно, что полученные исходные данные (рис. 1, график 1) существенно отличаются от фибрина, полученного через 30 мин и 1 час (рис. 1, график 2, 3), и еще более отличаются от фибрина через 24 и 72 ч (рис. 1, график 4, 5).

Преобразование спектров с применением метода Фурье - деконволюции по модели Lorentz (рис. 2, 3) позволило разложить пики амид I исследуемых фибриновых сгустков на элементы вторичной структуры (Табл. 1), при этом были выделены ряд элементов вторичной структуры белка [1, 16].

Первый - α -спирали - правые спирали, образующие плотные витки, при этом боковые радикалы выступают наружу. Образованию α -спиралей соответствуют длины волн 1650 - 1655 см⁻¹ в спектре. Второй - β -структуры – имеют складчатую, фибриллярную конфигурацию. Третий - β -повороты - петли и резкие изгибы полипептидной цепи, когда она меняет свое направление на 180°, образуя антипараллельные β -слои.

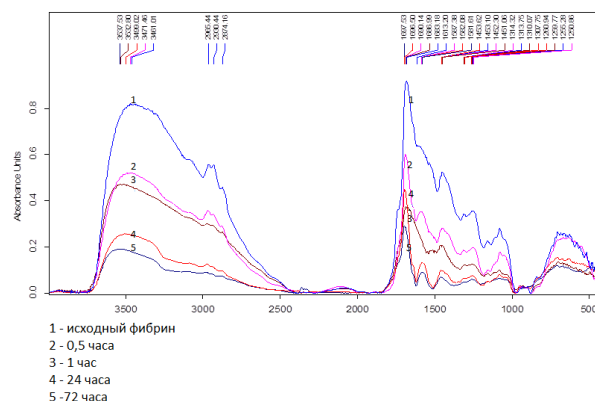


Рис. 1. ИК – спектры фибрина у животных введения адреналина

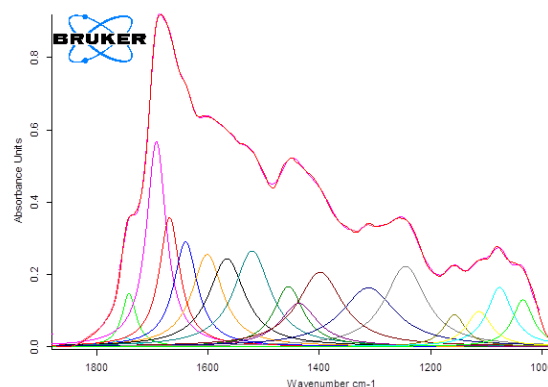


Рис. 2. Разложение пиков области ИК- спектров исходного фибрина на элементы вторичной структуры

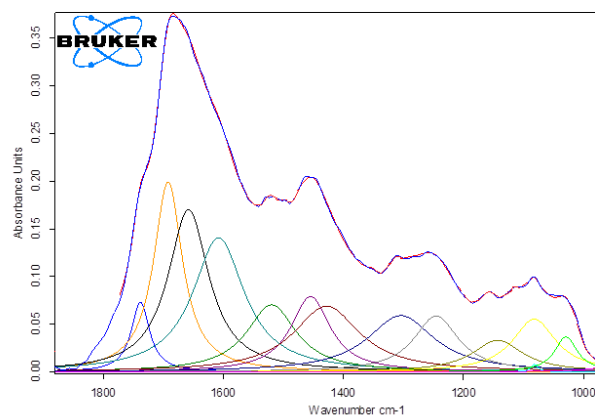


Рис. 3. Разложение пиков области ИК- спектров на элементы вторичной структуры через 1 ч после введения адреналина

Полосы поглощения в областях 1628 - 1635 см⁻¹ и 1680-1690 см⁻¹ соответствуют параллельным β-слоям, а в области 1620-1624 см⁻¹ и 1690-1696 см⁻¹ соответствуют антипараллельным β-слоям. Процессы коагуляции характеризуются образованием антипараллельных β-слоев.

Разложение ИК-спектров на составляющие (табл. 1) показывает, что исходный фибрин имеет β-структуру, не содержащую α-спиральных участков. Через 30 мин после введения адреналина в фибриновом сгустке значительно уменьшаются симметричные валентные колебания С=О пептидной связи от 1741,6 до 1736,2 см⁻¹, более чем в два раза меняется содержание β-структур и появляются α-спирали (см. табл. 1). Через 1 час количество β-структур еще больше снижается, а содержание α-спиралей возрастает более, чем в 3 раза (табл. 1). Появление α-спиральных участков в фибриновых волокнах на через 30 мин и увеличение их количества через 1 час после введения адреналина приводит к тому, что сгусток становится менее плотным, более рыхлым.

Полученные нами данные (рис. 4) показывают, что важную роль в соотношении α-спиралей и β-структур играют ионы кальция. Причем содержание кальция прямо пропорционально количеству β-структур. При этом, на 30-й мин уровень кальция в крови сохраняется в пределах нормы. К 1-му часу эксперимента у животных возникает гипокальциемия, содержание альфа-спиралей максимальное, а количество β-структур уменьшается. На примере сывороточного альбумина человека было показано [18], что присутствие ионов Са²⁺ приводит к повышению стабильности белковой молекулы в результате изменения вторичной структуры глобулярного домена.

Через 24 ч симметричные валентные колебания С=О пептидной связи практически соответствуют исходным значениям, отмечается увеличение β-структур по сравнению с предыдущим сроком наблюдения, но их количество остается ниже исходных значений (табл. 2). При этом α-спирали исчезают. В этот период наблюдения, вероятно, происходит увеличение β-структур в результате развертывания α-спиралей, что может быть связано с выходом на поверхность гидрофобных участков аминокислот.

Такое изменение вторичной структуры способствует вытеснению жидкой части плазмы из фибринового сгустка, приводя к уменьшению его объема и увеличению плотности. Также увеличение содержания β-струк-

тур может быть признаком повышения коагуляционной активности фибрина при его взаимодействии с липидными компонентами плазмы крови.

Через 72 часа симметричные валентные колебания С=О пептидной связи также практически соответствуют исходным значениям, содержание β-структур снова несколько снижается по сравнению с предыдущим сроком наблюдения и значительно ниже исходного (табл. 2).

Таблица 1

Содержание разных типов вторичной структуры в фибриновом сгустке исходное, через 30 мин и 1 ч

Позиция	интенсивность	ширина	интеграл	отношение
Исходный фибрин. Локальное остаточное среднеквадратичное отклонение: 0,05				
1741,6	0,14	30,9	7,14	симметричные валентные колебания С=О пептидной связи
1640,1	0,29	52,1	23,7	параллельные β-слои
1692,5	0,56	42,7	38,1	антипараллельные β-слои
1668,8	0,35	44,7	25,1	β-поворот
30 мин. Локальное остаточное среднеквадратичное отклонение: 0,02				
1736,2	0,05	22,7	1,77	симметричные валентные колебания С=О пептидной связи
1656,0	0,07	49,0	5,27	α-спирали
1641,5	0,06	82,3	8,17	параллельные β-слои
1693,9	0,29	40,0	21,3	антипараллельные β-слои
1679,5	0,18	54,7	15,8	β-поворот
1 ч. Локальное остаточное среднеквадратичное отклонение: 0,04				
1738,3	0,07	36,8	4,24	симметричные валентные колебания С=О пептидной связи
1658,2	0,20	58,2	18,2	α-спирали
1640,5	0,08	80,4	7,17	параллельные β-слои
1692,3	0,20	58,2	18,2	антипараллельные β-слои
1678,6	0,07	26,9	2,81	β-поворот

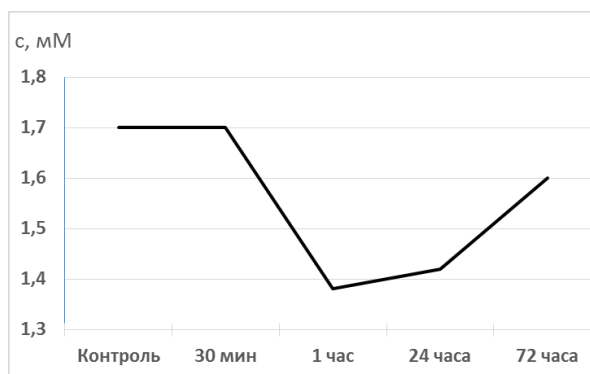


Рис. 4. Концентрация Ca²⁺ в крови после введения адреналина

Таблица 2

Содержание разных типов вторичной структуры в фибриновом сгустке через 24 и 72 ч

Позиция	интенсивность	ширина	интеграл	отнесение
24 ч. Локальное остаточное среднеквадратичное отклонение: 0,05				
1738,4	0,07	59,8	6,74	симметричные валентные колебания С=О пептидной связи
1637,5	0,03	12,8	0,53	параллельные β-слои
1695,7	0,35	39,3	21,5	антипарал-лельные β-слои
1674,5	0,16	38,3	9,51	β-поворот
72 ч. Локальное остаточное среднеквадратичное отклонение: 0,03				
1737,9	0,08	50,3	6,14	симметричные валентные колебания С=О пептидной связи
1635,5	0,02	5,33	0,13	параллельные β-слои
1699,8	0,23	38,1	13,7	антипарал-лельные β-слои
1682,7	0,11	29,8	5,30	β-поворот
1666,5	0,07	26,9	2,81	β-поворот

Процесс агрегации фибрина сопровождается образованием дополнительных антипараллельных β-слоев – формируются белок-белковые взаимодействия. Под влиянием эпинефрина их количество уменьшается в динамике, минимально на 72 ч эксперимента. Подобную особенность можно

объяснить активацией стресс-лимитирующих механизмов под влиянием стрессовых гормонов [19], в частности, продукцией оксида азота, который, по данным наших предыдущих исследований, значительно снижает степень агрегации сгустка фибрина [20].

После воздействия адреналина полоса поглощения фибрина, которая соответствует симметричным валентным колебаниям карбонильной группы пептидной связи сдвинута батохромно. Подобный сдвиг может наблюдаться при изменении микроокружения данной атомной группировки, например, при разрушении и образовании водородных связей между С=О карбоксильных групп пептидных связей и аминоклассами соседних β-слоев или других полярных группировок атомов. В результате снижается степень гидратации молекул фибрина. Это может происходить при его взаимодействии с рядом полярных биологически активных соединений, которые образуются при метаболизме адреналина [21]. При его обмене синтезируются преимущественно малоактивные вещества, а в условиях окислительного стресса при неферментативном хиноидном окислении возможно образование большого количества свободных радикалов. Кроме того, смещение рН крови в кислую сторону, что является результатом действия адреналина, вызывает изменение конформации белковой молекулы, уменьшая ее способность к полимеризации и влияя на активность фибринстабилизирующего фактора.

При введении адреналина также отмечаются существенные изменения в диапазоне частот амид А (около 3500 см⁻¹) и амид В (около 3100 см⁻¹), которые подтверждают полученные при анализе полосы амид I (см. рис. 1). Они отражают состояние NH-группировок, а также (на частотах 3000 – 3200 см⁻¹) могут быть обусловлены валентными колебаниями ОН-групп с прочными водородными связями. Полосы поглощения фибрина на этих частотах после воздействия адреналина сдвинуты батохромно, в более низкочастотную область, что подтверждает существенные изменения во вторичной структуре фибрина. Еще одна особенность – наличие пика в области 2750 – 3000 см⁻¹, также с батохромным сдвигом, что соответствует асимметричным валентным колебаниям С-Н связей в алкильных радикалах кислот, и является еще одним признаком повышения гидрофобности молекул.

ВЫВОДЫ

Таким образом, при введении высокой дозы адреналина, со стороны вторичной структуры

фибрина отмечаются существенные изменения. Через 30 мин после воздействия появляются α -спирали при одновременном уменьшении β -структур, что говорит о большей рыхлости фибринового сгустка. Эти изменения усиливаются на 1-й ч воздействия. К концу 1-х суток наблюдения α -спирали раскручиваются и увеличивается содержание β -структур, однако исходного уровня они не достигают. Такое изменение вторичной структуры способствует вытеснению жидкой части плазмы из фибринового сгустка, приводя к уменьшению его объема и увеличению плотности. На 3-и сутки содержание β -структур становится меньше исходного показателя, следовательно, уменьшается плотность сгустка, что может быть защитным фактором от тромбообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшова Е.В. Структура и функциональные свойства биомолекул на поверхностях раздела фаз. Новые методы исследования. Учебное пособие. М.: Хим. факультет МГУ. 2013. 145 с.
2. Брандт Н.Н., Манькова А.А., Чикишев А.Ю. ИК-спектроскопия структурных изменений альфа-химотрипсина, связанных с инверсией функции в органических растворителях. Вестник Московского университета. Серия 3. Физика. Астрономия. 2011. № 3. С. 74–77.
3. Нечипоренко А.П., Нечипоренко У.Ю., Ситникова В.Е. Фурье-спектроскопия в исследовании плазмы крови с диабетом второго типа. Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2021. Т. 21. № 1. С. 52–64. DOI: 10.17586/2226-1494-2021-21-1-52-64.
4. Лакина Н.В., Долуда В.Ю., Рабинович Г. Ю., Лакина М. Е., Сивенок А.М. Физико-химическое исследование структуры и активности биополимерных матриц на основе комплекса окислительно-восстановительных ферментов. Бюллетень науки и практики. Bulletin of Science and Practice. 2020. Т. 6. № 11. С. 12–22. DOI: org/10.33619/2414-2948/60/01.
5. Гумеров Т.Ю., Решетник О.А. Влияние органических примесей на процесс коагуляции. Вестник технологического университета. 2015. Т. 18. № 18. С. 262–264.
6. Мельникова Н.Б., Соловьева О.Н., Кочетков Е.Н. Биомиметические подходы к исследованию свойств лекарственных веществ. Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2019. Т. 62. Вып. 10. С. 4–29. DOI: 10.6060/ivkkt.20196210.5917.
7. Иванова А.С., Касяник М.Л. Влияние катехоламинов на показатели гемостаза при ишемической болезни сердца. Вест. восст. медицины. 2022. Т. 21. № 3. С. 129–136. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-3-129-136.
8. Golaszewska A., Misztal T., Marcinczyk N., Chabielska E., Rusak T. Adrenaline may contribute to prothrombotic condition via augmentation of platelet procoagulant response, enhancement of fibrin formation, and attenuation of fibrinolysis. Front. Physiol. 2021. V. 12. P. 6578–6581. DOI: 10.3389/fphys.2021.657881.
9. Weisel J.W. Structure of fibrin: impact on clot stability. J. Thromb. Haemost. 2007. V. 5(Suppl. 1). P.116–124. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02504.x.

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671) и государственного задания ФГБОУ ВО «ИвГМА» Минздрава России на 2022-23 годы «Функциональный резерв гемостаза и реологии крови при гипоксических состояниях в норме и патологии».

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

The authors declare the absence a conflict of interest warranting disclosure in this article.

REFERENCES

1. Kudryashova E.V. Structure and functional properties of biomolecules on phase separation surfaces. New research methods. M.: Faculty of Chemistry of Moscow State University. 2013. 145 p.
2. Brandt N.N., Mankova A.A., Chikishev A.Yu. IR-spectroscopy of structural changes in alpha-chymotrypsin associated with function inversion in organic solvents. Bulletin of Moscow University. Series 3. Physics. Astronomy. 2011. N 3. P. 74–77.
3. Nechiporenko A.P., Nechiporenko U.Yu., Sitnikova V.E. Fourier spectroscopy in the study of blood plasma with type 2 diabetes. Scientific and technical bulletin of information technologies, mechanics and optics. 2021. V. 21. N 1. P. 52–64. DOI: 10.17586/2226-1494-2021-21-1-52-64
4. Lakina N.V., Doluda V.Yu., Rabinovich G.Yu., Lakina M.E., Sivenok A.M. Physico-chemical study of the structure and activity of biopolymer matrices based on a complex of redox enzymes. Bulletin of science and practice. Bulletin of Science and Practice. 2020. V. 6. N 11. P. 12–22. DOI: org/10.33619/2414-2948/60/01.
5. Gumerov T.Yu., Reshetnik O.A. Influence of organic impurities on the coagulation process. Bulletin of the Technological University. 2015. V.18. N 18. P. 262–264.
6. Melnikova N.B., Solovyova O.N., Kochetkov E.N. Biomimetic approaches to study of properties of medicinal substances. ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]. 2019. V. 62. N 10. P. 4–29. DOI: 10.6060/ivkkt.20196210.5917.
7. Ivanova A.S., Kasyanik M.L. The effect of catecholamines on hemostasis parameters in ischemic heart disease. Bull. of Restor. Med. 2022. V. 21. N 3. P. 129–136. DOI:10.38025/2078-1962-2022-21-3-129-136.
8. Golaszewska A., Misztal T., Marcinczyk N., Chabielska E., Rusak T. Adrenaline may contribute to prothrombotic condition via augmentation of platelet procoagulant response, enhancement of fibrin formation, and attenuation of fibrinolysis. Front. Physiol. 2021. V. 12. P. 6578–6581. DOI: 10.3389/fphys.2021.657881.
9. Weisel J.W. Structure of fibrin: impact on clot stability. J. Thromb. Haemost. 2007. V. 5(Suppl. 1). P.116–124. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02504.x.
10. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure. Blood Rev. 2007. V. 21. P. 131–142. DOI:10.1016/j.blre.2006.11.001.

10. Wolberg A.S. Thrombin generation and fibrin clot structure. *Blood Rev.* 2007. V. 21. P. 131–142. DOI:10.1016/j.blre.2006.11.001.
11. Tutwiler V., Peshkova A.D., Le Minh G., Zaitsev S., Litvinov R.I., Cines D.B., et al. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost.* 2019. V. 17. P. 361–370. DOI:10.1111/jth.14370.
12. Сулкарнаева Г.А. Маркеры взаимодействия тромбин-фибриноген и толерантность к тромбину в связи с липидпероксидацией. *Экология человека.* 2007. № 6. С. 3–8.
13. von Känel R., Heimgartner N., Stutz M., Zuccarella-Hackl C., Hänsel A., hlert U., Wirtz P.H. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by α -adrenergic mechanisms. *Randomized Controlled Trial Psychoneuroendocrinology.* 2019. V. 105. P. 44–50. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.018.
14. Галютдинов Г.С., Чудакова Е.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Казанский медицинский журнал.* 2012. Т. 93. № 1. С. 3–7.
15. Martini S., Consumi M., Bonechi C., Rossi C., Magnani A. Fibrinogen-catecholamine interaction as observed by NMR and Fourier transform infrared spectroscopy. *Biomacromolecules.* 2007. V. 8. N 9. P. 2689–2696. DOI:10.1021/bm070273n.
16. Усольцев Д.А., Ситникова В.Е., Носенко Т.Н., Олехнович Р.О., Успенская М.В. Сравнение методик расчета вторичной структуры белков на основе деконволюции инфракрасных спектров. *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики.* 2019. Т. 19. № 4. С. 586–593. DOI: 10.17586/2226-1494-2019-19-4-586-593.
17. Касяник М.Л., Пахрова О.А., Демидов В.И., Иванова А.С. Динамика изменений кислородтранспортной системы белых крыс под влиянием адреналина. *Совр. проблемы науки и образов.* 2022. № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31996>. DOI: 10.17513/spno.31996.
18. Романов Н. М., Андреева М. В., Чихиржина Е. В., Поляничко А. М. Инфракрасная спектроскопия растворов альбуминов в присутствии ионов металлов. *Вестник СПбГУ. Физика и химия.* 2017. Т. 4 (62). Вып. 2. С. 146–152. DOI: 10.21638/11701/spbu04.2017.2044.
19. Ivanova A.S., Nazarov S.B., Sitnikova O.G., Popova I.G. Concentrations of gaseous transmitters during catecholamine damage to the myocardium in rats. *Bull. Exp. Biol. and Med.* 2018. V. 165. N 6. P. 725–727. DOI: 10.1007/s10517-018-4251-2.
20. Aleksakhina E., Tomilova I., Merkushev D., Bobishkina E., Marfin Y. FTIR investigation of nitrogen monoxide and carbon monoxide influence on human blood coagulation. *Biointerface Res in Appl. Chem.* 2022. V. 12. N 5. P. 7102–7110. DOI: 10.33263/BRIAC125.71027110.
21. Сирота Т.В. Цепная реакция автоокисления адреналина – модель хиноидного окисления катехоламинов. *Биофизика.* 2020. Т. 65. № 4. С. 646–655. DOI: 10.31857/S0006302920040031.
11. Tutwiler V., Peshkova A.D., Le Minh G., Zaitsev S., Litvinov R.I., Cines D.B., et al. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis. *J. Thromb. Haemost.* 2019. V. 17. P. 361–370. DOI:10.1111/jth.14370.
12. Sulkarneeva G.A. Markers of thrombin-fibrinogen interaction and thrombin tolerance in association with lipid peroxidation. *Human ecology.* 2007. N 6. P. 3–8.
13. von Känel R., Heimgartner N., Stutz M., Zuccarella-Hackl C., Hänsel A., hlert U., Wirtz P.H. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by α -adrenergic mechanisms. *Randomized Controlled Trial Psychoneuroendocrinology.* 2019. V. 105. P. 44–50. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.018.
14. Galyautdinov G.S., Chudakova E.A. Features of the hemostasis system in patients with coronary heart disease. *Kazan Medical Journal.* 2012. V. 93. N 1. P. 3–7.
15. Martini S., Consumi M., Bonechi C., Rossi C., Magnani A. Fibrinogen-catecholamine interaction as observed by NMR and Fourier transform infrared spectroscopy. *Biomacromolecules.* 2007. V. 8. N 9. P. 2689–2696. DOI:10.1021/bm070273n.
16. Usoltsev D.A., Sitnikova V.E., Nosenko T.N., Olekhnovich R.O., Uspenskaya M.V. Comparison of methods for calculating the secondary structure of proteins based on the deconvolution of infrared spectra. *Scientific and technical bulletin of information technologies, mechanics and optics.* 2019. V. 19. N 4. P. 586–593. DOI: 10.17586/2226-1494-2019-19-4-586-593.
17. Kasyanik M.L., Pakhrova O.A., Demidov V.I., Ivanova A.S. Dynamics of changes in the oxygen transport system of white rats under the influence of adrenaline. *Modern probl. of science and educ.* 2022. N 5. P. 80. DOI: 10.17513/spno.31996.
18. Romanov N. M., Andreeva M. V., Chikhirzhina E. V., Polyanichko A.M. Infrared spectroscopy of albumin solutions in the presence of metal ions. *Bulletin of St. Petersburg State University. Physics and chemistry.* 2017. V. 4 (62). N 2. P. 146–152. DOI: 10.21638/11701/spbu04.2017.2044.
19. Ivanova A.S., Nazarov S.B., Sitnikova O.G., Popova I.G. Concentrations of gaseous transmitters during catecholamine damage to the myocardium in rats. *Bull. Exp. Biol. and Med.* 2018. V. 165. N 6. P. 725–727. DOI: 10.1007/s10517-018-4251-2.
20. Aleksakhina E., Tomilova I., Merkushev D., Bobishkina E., Marfin Y. FTIR investigation of nitrogen monoxide and carbon monoxide influence on human blood coagulation. *Biointerface Res in Appl. Chem.* 2022. V. 12. N 5. P. 7102–7110. DOI: 10.33263/BRIAC125.71027110.
21. Sirota T.V. Chain reaction of adrenaline autooxidation – a model of quinoid oxidation of catecholamines. *Biophysics.* 2020. V. 65. N 4. P. 646–655. DOI: 10.31857/S0006302920040031.

Поступила в редакцию 14.12.2022
Принята к опубликованию 06.03.2023

Received 14.12.2022
Accepted 06.03.2023