

ВЛИЯНИЕ ПОВЫШЕННОГО ГИДРОСТАТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ НА АКТИВНОСТЬ ПРОЦЕССА КОАГУЛЯЦИИ КРОВИ И ВТОРИЧНУЮ СТРУКТУРУ ФИБРИНА

Е.Л. Алексахина¹, А.С. Парфенов¹, А.С. Иванова¹, Н.Н. Смирнов²

¹Ивановский государственный медицинский университет, Шереметевский пр., 8, г. Иваново, Ивановская область, Российская Федерация, 153012

E-mail: asivanova@mail.ru

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

E-mail: smirnov@iuct.ru

*Действие различных физических и химических факторов (температура, обезвоживание, ионизирующее излучение, изменение кислотно-основного равновесия, давление) нарушает структурную организацию белка. В настоящее время наиболее изучено влияние высокой температуры на состояние белковой молекулы. Однако не менее важным является влияние высокого гидростатического давления. В нашем организме синтезируется множество белков, и внутри него существует давление, которое способно оказывать влияние на их структуру и функции, особенно при повышении этого показателя. В медицинской практике принято оценивать величину гидростатического давления в кровеносных сосудах, что может влиять преимущественно на белки плазмы крови и стенки сосудов. Цель работы - сравнить процессы коагуляции плазмы здоровых доноров на фоне избыточного гидростатического давления *in vitro* (острое повышение давления) и на фоне ишемического инсульта (хроническое повышение), а также и выявить особенности вторичной структуры фибрина в этих условиях. Показано, что время активации протромбиназного комплекса, а, следовательно, запуска процесса свертывания, гораздо меньше при высоком давлении и у пациента с инсультом. Наибольшие изменения активности тромбина в сторону ее увеличения также отмечаются у больного с ишемическим инсультом. Такие нарушения в параметрах процесса коагуляции (полимеризации фибриногена) связаны с изменениями надмолекулярной структуры в системе белков фибриноген/фибрин под действием внешнего давления, поэтому было проведено ее исследование. Таким образом, даже однократное кратковременное повышение гидростатического давления может оказывать существенное влияние на структурные особенности и функциональную активность факторов свертывания. При хроническом повышении гидростатического давления возникающие изменения более выражены, что может служить дополнительным патогенетическим фактором увеличения прокоагулянтных свойств плазмы крови и, следовательно, тромбофилии.*

Ключевые слова: гидростатическое давление, коагуляция крови, фибрин

EFFECT OF INCREASED HYDROSTATIC PRESSURE ON THE ACTIVITY OF THE BLOOD COAGULATION PROCESS AND SECONDARY STRUCTURE OF FIBRIN

E.L. Aleksakhina¹, A.S. Parfenov¹, A.S. Ivanova¹, N.N. Smirnov²

¹Ivanovo State Medical University, Sheremetevsky prospect, 8, Ivanovo, Ivanovo region, Russian Federation, 153012

E-mail: asivanova@mail.ru

²Department of Technology of Inorganic Substances, Ivanovo State University of Chemistry and Technology, Sheremetev Ave., 7, Ivanovo, Russian Federation, 153000

E-mail: smirnov@iuct.ru

The action of various physical and chemical factors (temperature, dehydration, ionizing radiation, changes in acid-base balance, pressure) disrupts the structural organization of the protein. Currently, the effect of high temperature on the state of the protein molecule has been studied most thoroughly. However, equally important is the effect of high hydrostatic pressure. Our body synthesizes many proteins, and there is pressure inside it that can affect their structure and function, especially when this indicator increases. In medical practice, it is customary to evaluate the magnitude of hydrostatic pressure in blood vessels, which can primarily affect blood plasma proteins and vessel walls. The purpose of the work is to compare the processes of coagulation of plasma from healthy donors against the background of excess hydrostatic pressure in vitro (acute increase in pressure) and against the background of ischemic stroke (chronic increase), as well as to identify the features of the secondary structure of fibrin under these conditions. It has been shown that the time for activation of the prothrombinase complex, and, consequently, the initiation of the coagulation process, is much shorter at high blood pressure and in a patient with a stroke. The greatest changes in thrombin activity towards its increase are also observed in patients with ischemic stroke. Such disturbances in the parameters of the coagulation process (fibrinogen polymerization) are associated with changes in the supramolecular structure in the fibrinogen/fibrin protein system under the influence of external pressure, so its study was carried out. Thus, even a single short-term increase in hydrostatic pressure can have a significant impact on the structural features and functional activity of coagulation factors. With a chronic increase in hydrostatic pressure, the resulting changes are more pronounced, which can serve as an additional pathogenetic factor in increasing the procoagulant properties of blood plasma and, consequently, thrombophilia.

Keywords: hydrostatic pressure, blood coagulation, fibrinogen

Для цитирования:

Алексахина Е.Л., Парфенов А.С., Иванова А.С., Смирнов Н.Н. Влияние повышенного гидростатического давления на активность процесса коагуляции крови и вторичную структуру фибрина. *Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва)*. 2024. Т. LXVIII. № 3. С. 75–81. DOI: 10.6060/rcj.2024683.12.

For citation:

Aleksakhina E.L., Parfenov A.S., Ivanova A.S., Smirnov N.N. Effect of increased hydrostatic pressure on the activity of the blood coagulation process and secondary structure of fibrin. *Ros. Khim. Zh.* 2024. V. 68. N 3. P. 75–81. DOI: 10.6060/rcj.2024683.12.

ВВЕДЕНИЕ

Белки – органические соединения, обладающие целым рядом физико-химических свойств, которые вытекают из их структурной организации [1]. Ее особенности во многом обеспечивают функциональные свойства протеинов. Действие различных физических и химических факторов (температура, обезвоживание, ионизирующее излучение, изменение кислотно-основного равновесия) нарушает структурную организацию белка. Чувствительность белков к действию повреждающих факторов различна. Например, белок куриного яйца денатурирует при 60 – 70 °С, а сократительный белок мышц – при 40 – 45 °С. При этом белки способны к спонтанной самоорганизации – ренатурации (фолдингу) после воздействия перечисленных факторов при небольшой интенсивности их воздействия. Молекула, сохранившая только первичную структуру, способна восстановить свое исходное состояние.

Изучение влияния повреждающих факторов на процессы денатурации и фолдинга имеет широкое применение как в медицинской, так и пищевой промышленности. В медицине – при производстве антибиотиков, вакцин, ферментов, сывороток. В пищевой промышленности – это актуально для увеличения стабильности белков продуктов питания при различных способах технологической обработки.

В настоящее время наиболее изучено влияние высокой температуры на состояние белковой молекулы. Однако не менее важным является влияние высокого гидростатического давления [2, 3]. Например, в пищевой промышленности этот физический фактор является технологической ступенью при консервировании, модификации или экстракции пищевого сырья или продуктов, создании их новых форм и технологий. Использование высокого давления в технологии обеззараживания дает все преимущества обычной тепловой обработки горячей водой или паром, однако без потери мно-

гих характеристик пищевых продуктов и загрязнения окружающей среды. Изучение роли этого фактора началось еще в начале прошлого века, более подробные исследования были проведены в 60-х – 70-х годах и касались яичного альбумина, рибонуклеазы, химотрипсина и метмиоглобулина. В дальнейшем подробно изучались механизмы противомикробного действия высокого давления. Было выявлено, что оно приводит к изменениям в морфологии, мембранных ячеек и биохимических реакциях, происходящих в микроорганизмах, однако главной причиной, является утечка внутриклеточных элементов.

В отличие от других методов воздействия, таких как нагревание или химическое денатурирование, которые равномерно дестабилизируют белковые структуры, гидростатическое давление оказывает локальное воздействие преимущественно на области или домены белка, содержащие внутренние полости [4]. При этом его уменьшается объем, нарушаются и разрушаются нормальные электростатические и гидрофобные взаимодействия. В белковой молекуле одновременно протекает два независимых процесса – коагуляции («слипание»), за счет адгезионного взаимодействия частиц дисперсной фазы с макроповерхностями) и разворачивания (при денатурации) [5].

В нашем организме синтезируется множество белков, и внутри него также существует гидростатическое давление, которое способно оказывать влияние на их структуру и функции, особенно при повышении этого показателя. В медицинской практике принято оценивать величину гидростатического давления в кровеносных сосудах, что может влиять на белки плазмы крови и стенку сосудов. Известно, что повышение гидростатического давления в просвете кровеносных сосудов оказывает отрицательное влияние на эндотелиальные клетки сосудов. Они меняют свою форму, структуру и функции цитоскелета, в них появляются толстые стрессовые волокна актиновых филаментов, которые выстраиваются вдоль длинной оси клетки, что может приводить к развитию тромбоцитарных осложнений [6, 7].

Важное клиническое значение имеет влияние этого физического фактора на белки системы гемостаза, что связано с большой распространенностью артериальных гипертензий и их осложнений в виде развития ишемии внутренних органов, которая является способствующим фактором для тромбообразования [8 - 11]. Известно, что повышение систолического артериального давления приводит к более низкой проницаемости фибринового

сгустка и нарушению его лизиса. При назначении антигипертензивной терапии эти изменения нормализуются только через 6 месяцев [12].

Исследования влияния высокого гидростатического давления *in vitro* и *in vivo* крайне ограничены, однако только они могут дать представление о непосредственном влиянии этого фактора на белки плазмы крови. В литературе описано изменение структуры и функции тромбина под влиянием данного физического фактора величиной 270 МПа (2 млн. мм рт. ст.) [13]. Также было показано, что под очень высоким давлением 200-250 МПа (1,5 млн. мм рт. ст.) активность факторов II, VII, IX, X, XI, XII, фибриногена, IgG, IgM оставалась более 95% по сравнению с контролем, активность факторов V и VIII поддерживалась на уровне 46-63% и 77-82% соответственно [14].

Воздействие повышенного давления на жидкую плазму, содержащую фибриноген, может приводить к изменениям физико-химических характеристик процесса полимеризации фибриногена в фибрин, лежащим в основе гемостаза и, следовательно, к изменению количественных характеристик процесса коагуляции крови. Есть данные, что при механическом воздействии на фибриновый сгусток, например, при растягивании или сжатии, происходят изменения его вторичной структуры и, как следствие, изменение его биоактивности [15].

Цель работы - сравнить процессы коагуляции бестромбоцитарной плазмы здоровых доноров на фоне избыточного давления *in vitro* и коагуляцию плазмы на фоне ишемического инсульта в острой фазе, а также выявить особенности вторичной структуры фибрина в этих условиях.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Для исследования использовали бестромбоцитарную плазму крови без следов гемолиза 2 мужчин-добровольцев 23 и 25 лет. Кровь забрали в пластиковую пробирку, в которой содержался 3,8% раствор натрия цитрата (9:1). Перемешали и центрифугировали 15 мин при 3000 об./мин. Надосадочную жидкость (плазму) отобрали и использовали для изучения модели статического нагружения *in vitro*. Для проведения исследования влияния хронической артериальной гипертензии на процесс коагуляции плазмы и структурные изменения фактора II коагуляции (фибрина) были использованы образцы сливной плазмы пациентов ОБУЗ Городская клиническая больница №3 г. Иваново, с диагнозом «ишемический инсульт» в остром периоде.

Эксперимент по созданию статического давления на плазму проводили по ранее описанной методике [16]. Для этого 0,5 мл плазмы помещали в

стерильный одноразовый шприц на 10 мл. Отверстие шприца плотно закупоривали, помещая его в парафин (ч.). Шприц закрепляли в штативе. На поршень шприца устанавливали систему грузов, создавая статическое давление на плазму. Для расчетов приложения силы (Н) и получения необходимого давления на плазму крови использовали данные табл. 1.

Коагуляцию бестромбоцитарной плазмы и расчет параметров коагуляции проводили по описанной методике [17] с использованием метода флуоресценции.

Спектры флуоресценции (в диапазоне 350–650 нм) регистрировали на спектрофлуориметре Solar SM2203 (Беларусь). Для определения характеристик флуоресценции использовали излучение с длиной волны 480 нм. Ширина щели возбуждения и эмиссии составила 2,5 нм. Все эксперименты проводили в термостатируемой ячейке при температуре 37°C. В качестве флуорофора было использовано соединение на основе бордипирриновых комплексов (BODIPY) 4,4-дифторо-1,3,5,7-тетраметил-2,6-диэтил-фенил-4-бор-3а,4а-диазаиндацен, обладающее достаточной селективностью к действию белков плазмы крови [18].

Таблица 1

Расчет приложения силы (Н) для получения необходимого давления на плазму крови

Диаметр шприца (м)	Площадь поршня (м ²)	Нагрузка (Н)	Давление (кПа)	Давление (мм рт. ст.)
0,008	0,0002	3	15,12	113,46
0,008	0,0002	5	25,21	189,09
0,008	0,0002	7	35,29	264,74

Для регистрации спектра флуоресценции этого красителя в термостатируемую ячейку спектрофлуориметра добавляли 0,4 мл плазмы, 2,45 мл воды и 0,15 мл раствора BODIPY – флуорофора в диметилсульфоксиде ($C_{\text{BODIPY}} = 10^{-5}$ моль/л), перемешивали. С момента добавления хлористого кальция (0,04 мл 1%) через равные промежутки времени автоматически с помощью спектрофлуориметра производили измерение интенсивности флуоресценции на максимуме испускания BODIPY – флуорофора от времени, регистрируя кривую коа-

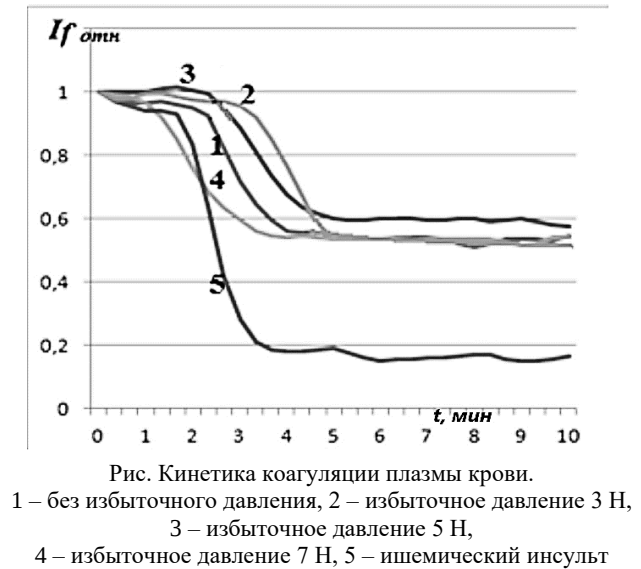
гуляции образца плазмы. Исследование прекращали при достижении устойчивого плато на кривой изменения флуоресценции. Полученный в кювете фибриновый сгусток (белый тромб) осторожно без механических деформаций выкладывали на KRS–стекло и высушивали при комнатной температуре до состояния сухой пленки для ИК-спектроскопии. ИК – спектры регистрировали на Фурье спектрометре TENSOR-27 Bruker Optics (Германия) (ЦКП ИГХТУ). В инфракрасных спектрах проводили выделение следующих полос: амид А, амид В, амиды I, II, III и др. Наиболее важными для оценки конформационных изменений белковых молекул являются области амид I и II. Выделяли α – спирали, параллельные β -структуры, антипараллельные β -структуры, β -повороты.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Один цикл эксперимента *in vitro* требовал 2 мл плазмы, которую делили на 4 равные порции. Первая порция являлась контрольной (без нагрузки, 0 Н), ее закачивали в шприц и размещали в штативе вертикально на 60 мин. Вторая порция подвергалась механическому воздействию давления примерно соответствующая систолическому давлению крови в артериальных сосудах - 113 мм рт. ст., которое было создано системой грузов, находящихся на поршне шприца в течение 60 мин. Третья и четвертая порции подвергались механическому воздействию давления, превышающего нормальные значения систолического давления крови в артериальных сосудах - 189 мм рт. ст. и 265 мм рт. ст., соответственно. Эти давления были созданы аналогично. Далее проводили процесс коагуляции образцов плазмы и рассчитывали его характеристики.

На рисунке приведены экспериментальные кривые коагуляции модельных систем из донорской плазмы до воздействия давления (0 Н), после воздействия давления 113 мм рт. ст. (3 Н), 189 мм рт. ст. (5 Н) и 265 мм рт. ст. (7 Н), а также кривая коагуляции пациента в остром периоде ишемического инсульта. Данные рисунка свидетельствуют, что кривая коагуляции имеет ступенчатый характер. Ниспадающий участок кривой коагуляции соответствует ключевой реакции плазменного гемостаза – гидролитическому расщеплению фибриногена до фибрин-мономеров при каталитическом действии имеющегося в плазме тромбина. Фибрин-мономеры самопроизвольно полимеризуются в фибрин — основу тромба. Касательная, проведенная к ниспадающему участку кривой коагуляции, образует угол наклона φ к оси абсцисс. $\text{tg } \varphi$ пропор-

ционален скорости образования полимерного фибрина из фибриногена, т.е. активности тромбина. Активность тромбина прямо пропорциональна произведению $\text{tg } \varphi$ и концентрации фибриногена в плазме (мкМ) с учетом разведения в спектрофотометрической кювете.



их частот поглощения. Форма Амид I зависит от характеристик амидной связи. Известно, например, что если в молекуле белка образуются или разрушаются дополнительные амидные связи за счет боковых аминогрупп лизина (так называемые «сшивки»), то форма Амид I в ИК-спектре будет изменяться [20].

Таблица 2
Параметры процесса коагуляции плазмы крови при различных гидростатических давлениях

Воздействующее давление	Время активации протромбиназного комплекса, мин	Концентрация фибриногена, мкмоль/л	$\text{tg } \varphi$	$A_{\text{гp}}$, мкмоль/л * мин	Время коагуляции, мин
0 Н	2,33	8,8	0,31	0,37	3,67
3 Н	3,00	8,8	0,27	0,32	5,00
5 Н	2,33	8,8	0,27	0,32	4,33
7 Н	1,33	8,8	0,25	0,29	3,33
Инсульт	1,67	8,4	0,62	0,69	3,33

Кроме этого, кривые коагуляции позволяют определить время активации протромбиназного комплекса (длина верхнего плато) и время коагуляции - время выхода на нижнее плато, полученное экстраполяцией касательной, тангенс угла наклона которой характеризует активность тромбина (табл. 2).

Время активации протромбиназного комплекса, а, следовательно, запуска процесса свертывания, было гораздо меньше при высоком давлении и у пациентов с инсультом. Наибольшие изменения активности тромбина в сторону ее увеличения также отмечаются у больных с ишемическим инсультом, что соответствует литературным данным [19]. Такие нарушения в параметрах процесса коагуляции (полимеризации фибриногена) могут быть связаны с изменениями надмолекулярной структуры в системе белков фибриноген/фибрин под действием внешнего давления, поэтому было проведено ее исследование.

Наиболее аналитически значимыми для характеристики надмолекулярной структуры белка являются полосы поглощения Амид I и Амид II. Известно, что полоса поглощения Амид I спектра белка является комбинированной и на 80% обусловленной валентными колебаниями карбонильной группы (C=O) и на 15% валентными колебаниями C-N – пептидной связи. Эти группы атомов в молекуле расположены рядом, взаимодействуют и поэтому в спектре белка наблюдается комбинация

С этой точки зрения интересно сравнить ИК- спектры пленок фибрина, полученных из плазмы человека с нормальным давлением крови и человека с гипертонической болезнью, перенесшего ишемический инсульт (табл. 3). Амид I ИК-спектров плазмы здоровых доноров имеет характерный типичный одиночный максимум поглощения при $1654,5 \text{ см}^{-1}$. Тогда как в ИК- спектре этого белка на фоне ишемического инсульта имеются изменения в амид I, характеризующиеся разрешением этой полосы поглощения и выделением максимумов поглощения при 1653 и 1625 см^{-1} , обусловленных валентными колебаниями карбонильной группы (C=O) и валентными колебаниями C-N – пептидной связи, соответственно. Полосы поглощения Амид I спектров здоровых доноров и фибрина на фоне ишемического инсульта были подвергнуты процедуре деконволюции.

Проведенный анализ показал, что сравнительного уменьшения числа молекул α -спиральной конфигурации не происходит, а наблюдается перераспределение видов β -структур. Увеличивается доля антипараллельных β -структур.

Полученные данные могут свидетельствовать о том, что при увеличении давления происходит образование дополнительных сшивок между переориентированными в пространстве β -нитями фибрина. При этом усиливаются гидрофобные

свойства биополимера. Гидрофобные взаимодействия вытесняют воду из около- и межбелкового пространства, изменяя силу межрадикальных взаимодействий. В Амиде А ИК-спектра фибрина человека с гипертонической болезнью и находящегося в острой фазе ишемического инсульта по сравнению с Амидами А спектров фибрина здоровых доноров появилась полоса поглощения $2999,76\text{ см}^{-1}$, отвечающая за валентные колебания С-Н [21].

Таким образом, даже однократное кратковременное повышение гидростатического давления может оказывать существенное влияние на структурные особенности и функциональную активность факторов свертывания. При хроническом повышении гидростатического давления возникающие изменения более выражены, что может служить дополнительным патогенетическим фактором увеличения прокоагулянтных свойств плазмы крови и, следовательно, тромбофилии.

Исследование проведено с использованием ресурсов Центра коллективного пользования научным оборудованием ИГХТУ (при поддержке Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2021-671).

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

The authors declare no conflict of interest warranting disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Финкельштейн А. В., Птицын О. Б. Физика белка: курс лекций с цветными и стереоскопическими иллюстрациями и задачами. 3-е изд., испр. и доп. 2012. М.: КДУ. 456 с.
2. Соколов С.А., Яковлев О.В., Яшонков А.А., Малич А.А. Технологии пищевой и перерабатывающей промышленности АПК-продукты здорового питания. 2020. № 3. С. 143–149. DOI: 10.24411/2311-6447-2020-10074.
3. Zhang S., McCallum S., Gillilan R., Wang J., Royer C. J Phys Chem B. 2022. 22. 126(50). P. 10597–10607. DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c05498.
4. Roche J., Royer C., Roumestand Ch. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc. 2017. Nov: 102–103. P. 15–31. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2017.05.003.
5. Соколов С.А., Яшонков А.А. Физические и химические методы переработки сельхозпродукции. 2021. № 4. С. 48–63. DOI: 10.36107/spfp.2021.253.
6. Masaaki S., Toshiro O. Biorheology. 2005. V. 4. N 26. P. 421–441.
7. Ohashi T., Sugaya Y., Sakamoto N., Sato M. J. Biomech. 2007. V. 40. N 11. P. 2399–2405. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2006.11.023.
8. Traub J., Weber M. S., Frey A. Biomedicines. 2024. 22. 12(3). P. 497. DOI: 10.3390/biomedicines12030497.
9. Иванова А.С., Касяник М.Л. Вестник восстановительной медицины. 2022. Т. 21. № 3. С. 129–136. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-3-129-136.
10. Касяник М.Л., Пахрова О.А., Иванова А.С., Суханова Т.Ю., Томилова И.К., Назаров С.Б., Попова И.Г. Современные

Таблица 3
Содержание типов вторичной структуры в образцах фибрина

Отнесение	Позиция	Относительное содержание, %	Интеграл
Здоровые испытуемые			
Параллельные β - структуры	1625,8	29,4	42,7
Антипараллельные β - структуры	1638,2	7,6	11,0
α - спирали	1653,3	30,8	44,8
β - поворот	1668,5	21,1	30,6
Антипараллельные β - структуры	1683,7	11,1	16,1
Ишемический инсульт			
Параллельные β - структуры	1627,3	41,7	62,5
Антипараллельные β - структуры	-	-	-
α - спирали	1653,3	30,0	45,1
β - поворот	1671,3	19,2	28,8
Антипараллельные β - структуры	1687,6	9,1	13,7

REFERENCES

1. Finkelshtein A.V., Ptitsyn O.B. Protein physics: a course of lectures with color and stereoscopic illustrations and problems. 3rd ed., rev. and additional 2012. M.: KDU. 456 p.
2. Sokolov S.A., Yakovlev O.V., Yashonkov A.A., Malich A.A. Technologies of the food and processing industry, agro-industrial complex - healthy food products. 2020. N 3. P. 143–149. DOI: 10.24411/2311-6447-2020-10074.
3. Zhang S., McCallum S., Gillilan R., Wang J., Royer C. J Phys Chem B. 2022. 22. 126(50). P. 10597–10607. DOI: 10.1021/acs.jpcc.2c05498.
4. Roche J., Royer C., Roumestand Ch. Prog Nucl Magn Reson Spectrosc. 2017. Nov: 102–103. P. 15–31. DOI: 10.1016/j.pnmrs.2017.05.003.
5. Sokolov S.A., Yashonkov A.A. Physical and chemical methods of processing agricultural products. 2021. N 4. P. 48–63. DOI: 10.36107/spfp.2021.253.
6. Masaaki S., Toshiro O. Biorheology. 2005. V. 4. N 26. P. 421–441.
7. Ohashi T., Sugaya Y., Sakamoto N., Sato M. J. Biomech. 2007. V. 40. N 11. P. 2399–2405. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2006.11.023.
8. Traub J., Weber M. S., Frey A. Biomedicines. 2024. 22. 12(3). P. 497. DOI: 10.3390/biomedicines12030497.
9. Ivanova A.S., Kasyanik M.L. Bulletin of restorative medicine. 2022. V. 21. N 3. P. 129–136. DOI: 10.38025/2078-1962-2022-21-3-129-136.
10. Kasyanik M.L., Pakhrova O.A., Ivanova A.S., Sukhanova T.Yu., Tomilova I.K., Nazarov S.B., Popova I.G. Modern

- проблемы науки и образования. 2023. № 4. С. 131. DOI: 10.17513/spno.32913.
11. Alkarithi Gh., Duval C, Shi Y., Macrae F. L., Ariëns R. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021. Sep. 41(9). P. 2370–2383. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315754.
 12. Zqbczyk M., Ariëns R.A.S., Undas A. Cardiovasc. Res. 2023. V. 119. N 1. P. 94–111. DOI: 10.1093/cvr/cvad017.
 13. Lima L.M., Zingali R.B., Foguel D., Monteiro R. Q. Eur J Biochem. 2004. V. 271. N 17. P. 3580–3587. DOI: 10.1111/j.0014-2956.2004.04295.x.
 14. Yang Ch., Bian G., Yang H., Zhang X., Chen L., Wang J. PLoS One. 2016. 25. 11(8). P. e0161775. DOI: 10.1371/journal.pone.0161775.
 15. Жмуров А.А., Алексеенко А.Е., Барсегов В.А., Кононова О.Г., Холодов Я.А. Компьютерные исследования и моделирование. 2013. Т. 5. № 4. С. 705–725.
 16. Aleksakhina E.L., Parfenov A.S., Priyatkin D.A., Fomina N.A., Tomilova I.K. Spectral and structural properties of clotting factor proteins under mechanical stress. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2021. P. 22044. DOI: 10.1088/1742-6596/2094/2/022044.
 17. Алексахина Е.Л., Иванова А.С., Пахрова О.А., Томилова И.К., Усольцев С.Д., Марфин Ю.С. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва). 2023. Т. 67. № 3. С. 90–97. DOI: 10.6060/rcj.2023673.13.
 18. Алексахина Е.Л., Пахрова О.А., Томилова И.К., Меркушев Д.А., Молчанов Е.Е., Усольцев С.Д., Водянова О.С., Марфин Ю.С. Изв. вузов. Химия и хим. технология. 2021. Т. 64. № 3. С. 13–23. DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6355.
 19. Donkel S., Benaddi B., Dippel D., Cate H., Maat M. Arterioscler Thromb Vasc. Biol. 2019. Mar. 39(3). P. 360–372. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
 20. Кудряшова Е. В. Структура и функциональные свойства биомолекул на поверхностях раздела фаз. Новые методы исследования. Учебное пособие для студентов и аспирантов, специализирующихся в области биохимии и биофизики. Хим. факультет МГУ. Москва. 2013. 145 с.
 21. Алексахина Е.Л., Иванова А.С., Пахрова О.А., Смирнов Н.Н. Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва). 2023. Т. 67. № 1. С. 28–34. DOI: 10.6060/rcj.2022671.4.
 11. Alkarithi Gh., Duval C, Shi Y., Macrae F. L., Ariëns R. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2021. Sep. 41(9). P. 2370–2383. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.315754.
 12. Zqbczyk M., Ariëns R.A.S., Undas A. Cardiovasc. Res. 2023. V. 119. N 1. P. 94–111. DOI: 10.1093/cvr/cvad017.
 13. Lima L.M., Zingali R.B., Foguel D., Monteiro R. Q. Eur J Biochem. 2004. V. 271. N 17. P. 3580–3587. DOI: 10.1111/j.0014-2956.2004.04295.x.
 14. Yang Ch., Bian G., Yang H., Zhang X., Chen L., Wang J. PLoS One. 2016. 25. 11(8). P. e0161775. DOI: 10.1371/journal.pone.0161775.
 15. Zhmurov A.A., Alekseenko A.E., Barsegov V.A., Kononova O.G., Kholodov Ya.A. Computer research and modeling. 2013. V. 5. N 4. P. 705–725.
 16. Aleksakhina E.L., Parfenov A.S., Priyatkin D.A., Fomina N.A., Tomilova I.K. Spectral and structural properties of clotting factor proteins under mechanical stress. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2021. P. 22044. DOI: 10.1088/1742-6596/2094/2/022044.
 17. Aleksakhina E.L., Ivanova A.S., Pakhrova O.A., Tomilova I.K., Usoltsev S.D., Marfin Yu.S. Ros. Khim. Zh. 2023. V. 67. N 3. P. 90–97. DOI: 10.6060/rcj.2023673.13.
 18. Aleksakhina E.L., Pakhrova O.A., Tomilova I.K., Merkushev D.A., Molchanov E.E., Usoltsev S.D., Vodianova O.S., Marfin Yu.S. ChemChemTech [Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.]. 2021. V. 64. N 3. P. 13–23. DOI: 10.6060/ivkkt.20216403.6355.
 19. Donkel S., Benaddi B., Dippel D., Cate H., Maat M. Arterioscler Thromb Vasc. Biol. 2019. Mar. 39(3). P. 360–372. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.312102.
 20. Kudryashova E. V. Structure and functional properties of biomolecules at interfaces. New research methods. Textbook for undergraduate and graduate students specializing in biochemistry and biophysics. Chem. Faculty of Moscow State University. Moscow. 2013. 145 p.
 21. Aleksakhina E.L., Ivanova A.S., Pakhrova O.A., Smirnov N.N. Ros. Khim. Zh. 2023. V. 67. N 1. P. 28–34. DOI: 10.6060/rcj.2022671.4.

Поступила в редакцию 10.03.2024
Принята к опубликованию 18.04.2024

Received 10.03.2024
Accepted 18.04.2024