

## ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ, ПРОТИВОСВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМ КРОВИ И ФИБРИНОЛИЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ АДРЕНАЛИНА У КРЫС

Касяник М.Л.<sup>1</sup>, Пахрова О.А.<sup>1</sup>, Иванова А.С.<sup>1</sup>, Суханова Т.Ю.<sup>1</sup>, Томилова И.К.<sup>1</sup>, Назаров С.Б.<sup>2</sup>, Попова И.Г.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново, e-mail: kasyanikmaks@mail.ru;

<sup>2</sup>ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново

Критические состояния для организма сопровождаются нарушением системы регуляции агрегатного состояния крови. Одним из механизмов могут быть усиление активности симпатoadrenalовой системы и увеличение выделения катехоламинов. Эти гормоны оказывают влияние на функцию тромбоцитов, коагуляционный гемостаз, изменяют состояние противосвертывающей системы и системы фибринолиза. Однако имеющиеся данные ограничиваются коротким периодом наблюдения без учета динамики изменений. Цель работы – изучить динамику изменений показателей свертывающей, противосвертывающей систем и процесса фибринолиза при гиперкатехоламинемии у крыс. Животным вводили раствор адреналина гидрохлорида подкожно 2 мг/кг. Определяли частично активированное тромбопластиновое время, протромбиновое время, тромбиновое время, концентрацию фибриногена, антитромбин III, гепарин, плазминоген и D-димер через 15, 30 минут, 1, 24, 72 часа после введения адреналина. Через 15 минут после введения адреналина у животных наблюдаются увеличение протромбинового времени, снижение активности антитромбина III и повышение уровня гепарина. Через 30 минут отмечают увеличение всех показателей коагуляционного гемостаза, повышение активности фибринолиза и противосвертывающей системы. Через 1 и 24 часа сохраняются признаки тяжелой гипокоагуляции. Через 72 часа наблюдается устойчивая тенденция к восстановлению оцениваемых показателей. Таким образом, при гиперкатехоламинемии появляются классические признаки синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания с самостоятельной компенсацией этого состояния к 3-м суткам наблюдения.

Ключевые слова: адреналин, гемостаз, противосвертывающая система, фибринолиз, ДВС-синдром.

*Работа является частью комплексного исследования по реализации государственного задания ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России на 2023 г. «Функциональный резерв гемостаза и реологии крови при гипоксических состояниях в норме и патологии».*

## DYNAMICS OF CHANGES IN THE COAGULATION, ANTICOAGULATION SYSTEMS OF BLOOD AND FIBRINOLYSIS UNDER THE INFLUENCE OF ADRENALINE IN RATS

Kasyanik M.L.<sup>1</sup>, Pakhrova O.A.<sup>1</sup>, Ivanova A.S.<sup>1</sup>, Sukhanova T.Yu.<sup>1</sup>, Tomilova I.K.<sup>1</sup>, Nazarov S.B.<sup>2</sup>, Popova I.G.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE «Ivanovo State Medical Academy» Ministry of Health of Russia, Ivanovo, e-mail: kasyanikmaks@mail.ru;

<sup>2</sup>Federal State Budget Institute Ivanovo scientific-research institute named after V.N. Gorodkov, Ivanovo

Critical conditions for the body are accompanied by a violation of the system of regulation of the aggregate state of the blood. One of the mechanisms may be an increase in the activity of the sympathoadrenal system and an increase in the release of catecholamines. These hormones affect platelet function, coagulation hemostasis, change the state of the anticoagulation system and the fibrinolysis system. However, the available data are limited to a short observation period without taking into account the dynamics of changes. The aim of the work is to study the dynamics of changes in the parameters of the coagulation, anticoagulation systems and the process of fibrinolysis in hypercatecholaminemia in rats. Animals were injected with a solution of epinephrine hydrochloride subcutaneously 2 mg / kg. The partially activated thromboplastin time, prothrombin time, thrombin time, fibrinogen concentration, antithrombin III, heparin, plasminogen and D-dimer were determined 15, 30 minutes, 1, 24, 72 hours after epinephrine administration. 15 minutes after the introduction of adrenaline in animals, an increase in prothrombin time, a decrease in the activity of antithrombin III and an increase in heparin levels are observed. After 30 minutes, there is an increase in all indicators of coagulation hemostasis, an increase in the activity of fibrinolysis and the anticoagulation system. After 1 and 24 hours, signs of severe hypocoagulation

**persist. After 72 hours, there is a steady tendency to restore the estimated indicators. Thus, with hypercatecholaminemia, classic signs of disseminated intravascular coagulation syndrome appear with independent compensation of this condition by the 3rd day of observation.**

---

Keywords: adrenaline, hemostasis, anticoagulant system, fibrinolysis, DIC syndrome.

*The work is part of a comprehensive study on the implementation of the state task of the FSBEI HE IvGMA of the Ministry of Health of Russia for 2023 "Functional reserve of hemostasis and blood rheology in hypoxic conditions in normal and pathological conditions."*

Известно, что многие критические и терминальные для организма состояния сопровождаются нарушением системы регуляции агрегатного состояния крови [1]. При этом давно доказано, что все подобные ситуации вызывают возникновение стресс-реакции, активации стресс-реализующих механизмов и, следовательно, способствуют усилению активности симпатoadреналовой системы, что в конечном итоге приводит к значительному повышению уровня катехоламинов в крови [2]. Общепринятым является представление, что катехоламины (адреналин, норадреналин) повышают активность сосудисто-тромбоцитарного гемостаза. Описан ряд механизмов влияния фармакопейного препарата адреналина – эpineфрина на функцию тромбоцитов. Существует путь активации этих постклеточных структур через каскад арахидоновой кислоты, а также через стимуляцию альфа-2-адренорецепторов, ингибирование аденилатциклазы и повышение проницаемости для ионов кальция [3]. Также эpineфрин усиливает способность к взаимодействию тромбоцитов – процессы адгезии и агрегации, увеличивает образование микроагрегатов [4]. Важным механизмом активации тромбоцитов является выделение на их поверхности фосфотидилсерина [5]. Адреналин повышает содержание фосфотидилсерина, в результате чего на поверхности этих форменных элементов увеличивается концентрация трансмембранных протеинов внешнего слоя, активирующих факторы свертывания. Таким путем осуществляется сопряжение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза. Активность образования тромбина, концентрация фактора Виллебранда и фибриногена в этих условиях также повышается, возрастает содержание маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, снижается толерантность к тромбину [6, 7]. Блокада адренорецепторов значительно снижает выраженность нарушений коагуляционного гемостаза, что свидетельствует о преимущественной роли тромбоцитов и сосудистых нарушений в реакции системы гемостаза на катехоламины [8]. Возникающая в условиях гиперкатехоламинемии активация тромбоцитов и факторов коагуляции может приводить к диссеминированному микросвертыванию крови, активации и истощению плазменных протеолитических систем, повышенному потреблению физиологических антикоагулянтов и факторов свертывания крови, то есть формированию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) [1]. Однако комплексная оценка свертывающей и противосвертывающей

систем в динамике развития гиперкатехоламинемии в литературе не описана. Наши более ранние исследования выявили существенные изменения активности тромбоцитов в динамике гиперкатехоламинемии [9]. Также была проведена инфракрасная спектроскопия фибриновых сгустков, полученных при свертывании крови этих животных [10].

Цель – изучить динамику изменений показателей свертывающей, противосвертывающей систем и процесса фибринолиза при гиперкатехоламинемии у крыс.

**Материал и методы исследования.** Эксперимент выполнялся на 78 белых нелинейных крысах-самцах массой 240–300 г, находившихся в стандартных условиях вивария с соблюдением основных зоогигиенических требований. Все манипуляции проводились в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS № 123, Страсбург, 1986 г.). На проведение исследования было получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России (Протокол № 6 от 26.05.2021 г.). Животные были разделены на три группы: основную (n=40), которой вводился адреналин, раствор для инъекций в ампулах, 1 мг/мл («Московский эндокринный завод ФГУП», Россия) в дозе 2 мг/кг подкожно с последующим забором крови из левого желудочка через 15 минут, 30 минут, 1 час, 24 часа, 72 часа; группу сравнения (n=30), которой вводился эквивалентный объем физиологического раствора подкожно с последующим забором крови из левого желудочка через 15 минут, 30 минут, 1 час, 24 часа, 72 часа, и контрольную (n=8) – интактные животные. Используемая доза адреналина, по данным наших патоморфологических исследований, приводит к развитию катехоламинового повреждения миокарда и отеку легких [11]. Забор крови осуществляли после наркотизации раствором золетила (1–2 мг на 100 г массы). Полученную кровь центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин с целью получения плазмы, бедной тромбоцитами. Далее оценивали показатели системы гемостаза: частично активированное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, тромбиновое время и концентрацию фибриногена – оптическим методом на полуавтоматическом коагулометре ECL 105 («Эрба Лахема», Чехия) с помощью диагностических наборов (ООО «Технология-Стандарт», Россия); антисвертывающей системы: антитромбин III и гепарин, а также системы фибринолиза: пламиноген и D-димер – фотометрически на спектрофлуориметре SM 2203 (SOLAR, Беларусь) с помощью диагностических наборов (НПО «РЕНАМ», ООО «Технология-Стандарт», Россия). Вариационный анализ полученных данных осуществляли с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.). Значения величин представляли в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартиля (Q1; Q3). Для обработки данных использовали непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Результаты, полученные у животных в группе сравнения и в контроле, достоверно не отличались. Через 15 минут после введения адреналина у животных наблюдаются увеличение протромбинового времени на 72%, АЧТВ – на 58%, тромбинового времени – на 37%, снижение активности антитромбина III на 12% и повышение уровня гепарина в 13,5 раза (табл. 1, 2). По данным литературы, концентрация адреналина в крови при подкожном введении повышается уже на 3–5-й минуте [12], происходят активация тромбоцитов и факторов свертывания, интенсивное их расходование, что к 15-й минуте проявляется значительным нарушением внешнего и внутреннего механизмов гемостаза. Сложившийся дефицит антитромбина III может быть обусловлен интенсивным расходом данного естественного антикоагулянта в ответ на имеющуюся в этот момент гиперкоагуляцию, а повышение уровня гепарина обусловлено дегрануляцией тучных клеток для снижения активности факторов свертывания.

Таблица 1

Динамика показателей коагуляционного гемостаза  
при гиперкатехоламинемии у крыс (Me (Q1; Q3))

| Группа                                 | Показатели  |   |  |  |
|--|---|---|--|--|
|  | АЧТВ, с   | Протромбиновое время, с   | Тромбиновое время, с   | Фибриноген, г/л  |
| <b>Контроль</b><br>(n=8)               | 20,3<br>(19,7; 23,4)  | 24,1<br>(23,0; 27,7)  | 36,6<br>(31,0; 39,8)   | 1,60<br>(1,55; 1,70)   |
| <b>Адреналин<br/>15 минут</b><br>(n=8) | 32,0<br>(26,4; 34,4)*<br>p <sub>1</sub> =0,004                          | 41,5<br>(35,3; 45,1)*<br>p <sub>1</sub> =0,004                          | 50,0<br>(43,7; 56,8)*<br>p <sub>1</sub> =0,006                           | 1,93<br>(1,65; 2,14)<br>p <sub>1</sub> =0,059                          |
| <b>Адреналин<br/>30 минут</b><br>(n=8) | 32,6<br>(30,2; 32,9)*<br>p <sub>1</sub> =0,000<br>p <sub>2</sub> =0,594 | 39,8<br>(34,9; 43,6)*<br>p <sub>1</sub> =0,001<br>p <sub>2</sub> =0,971 | 54,3<br>(51,0; 59,7)*<br>p <sub>1</sub> =0,000<br>p <sub>2</sub> =0,378  | 1,77<br>(1,75; 1,93)<br>p <sub>1</sub> =0,068<br>p <sub>2</sub> =0,720 |
| <b>Адреналин<br/>1 час</b><br>(n=8)    | 24,4<br>(20,9; 25,1)#<br>p <sub>1</sub> =0,075<br>p <sub>2</sub> =0,000 | 36,0<br>(32,3; 44,4)*<br>p <sub>1</sub> =0,037<br>p <sub>2</sub> =0,560 | 26,6<br>(25,8; 29,3)*#<br>p <sub>1</sub> =0,005<br>p <sub>2</sub> =0,013 | 1,64<br>(1,53; 1,79)<br>p <sub>1</sub> =0,768<br>p <sub>2</sub> =0,327 |
| <b>Адреналин<br/>24 часа</b><br>(n=8)  | 32,0<br>(30,3; 35,3)*#  | 45,8<br>(41,0; 51,0)*   | 29,1<br>(28,7; 29,6)*  | 1,67<br>(1,64; 1,77)   |

|   |  |   |   |  |
|---|--|---|---|--|
|   | p <sub>1</sub> =0,000<br>p <sub>2</sub> =0,000                           | p <sub>1</sub> =0,000<br>p <sub>2</sub> =0,357                          | p <sub>1</sub> =0,004<br>p <sub>2</sub> =0,580                          | p <sub>1</sub> =0,346<br>p <sub>2</sub> =0,710                         |
| <b>Адреналин</b><br><b>72 часа</b><br>(n=8) | 24,2<br>(21,7; 24,5)*#<br>p <sub>1</sub> =0,044<br>p <sub>2</sub> =0,000 | 27,2<br>(26,3; 29,6)#<br>p <sub>1</sub> =0,102<br>p <sub>2</sub> =0,000 | 28,6<br>(26,5; 30,9)*<br>p <sub>1</sub> =0,019<br>p <sub>2</sub> =0,885 | 1,78<br>(1,65; 1,87)<br>p <sub>1</sub> =0,454<br>p <sub>2</sub> =0,940 |

Примечание: здесь и далее \* – достоверное отличие от контрольных значений (p<sub>1</sub><0,05);  
# – достоверное отличие от предыдущего срока наблюдения (p<sub>2</sub><0,05).

Через 30 минут возникшие нарушения показателей коагуляционного гемостаза сохраняются: отмечается увеличение протромбинового времени на 65%, АЧТВ на 61% и тромбинового времени на 48% по сравнению с контрольными значениями. При этом активность антитромбина III повышается относительно предыдущего срока наблюдения на 19% и возвращается к уровню контроля. Также относительно контрольных значений наблюдается повышение уровня гепарина в 9,5 раза, активности плазминогена на 7% и концентрации D-димера более чем в 2 раза. Изменения, скорее всего, связаны с избыточным расходом факторов, отвечающих не только за внешний, но и за внутренний механизм коагуляционного гемостаза. Повышение активности антитромбина III может быть связано с его выходом из печени и эндотелия сосудов, а повышение гепарина – с продолжающейся дегрануляцией тучных клеток, что имеет уже не компенсаторное, а патогенетическое значение. Помимо этого, к данному сроку наблюдения происходит активация системы фибринолиза: в ответ на формирующиеся в организме фибриновые тромбы из печени, вероятно, выходит плазминоген для их дальнейшего лизиса посредством пламина, а сопутствующее повышение уровня D-димера связано с деградацией образовавшегося фибрина под влиянием этого фермента. Получается, что в этот период времени появляются классические признаки ДВС-синдрома, стадия – коагулопатия потребления.

Таблица 2

Динамика показателей противосвертывающей системы и системы фибринолиза  
при гиперкатехоламинемии у крыс (Me (Q1; Q3))

| Группа                   | Показатели            |                         |                      |                       |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
|                          | Антитромбин III,<br>% | Гепарин,<br>МЕ/мл       | Плазминоген,<br>%    | D-димер, нг/мл        |
| <b>Контроль</b><br>(n=8) | 82,2<br>(77,3; 85,5)  | 0,004<br>(0,002; 0,007) | 54,6<br>(46,4; 55,4) | 88,0<br>(30,5; 140,5) |

|  |  |   |   |  |
|--|--|---|---|--|
| <b>Адреналин</b><br><b>15 минут</b><br>(n=8) | 72,9<br>(66,6; 79,9)*<br>p <sub>1</sub> =0,05                            | 0,054<br>(0,022; 0,057)*<br>p <sub>1</sub> =0,006                           | 53,2<br>(48,5; 63,4)<br>p <sub>1</sub> =0,413                           | 103,5<br>(70,3; 127,0)<br>p <sub>1</sub> =0,325                            |
| <b>Адреналин</b><br><b>30 минут</b><br>(n=8) | 86,7<br>(80,2; 90,4)#<br>p <sub>1</sub> =0,463<br>p <sub>2</sub> =0,009  | 0,038<br>(0,022; 0,052)*<br>p <sub>1</sub> =0,001<br>p <sub>2</sub> =0,582  | 58,5<br>(57,7; 61,0)*<br>p <sub>1</sub> =0,028<br>p <sub>2</sub> =0,218 | 226,0<br>(146,0; 333,3)*<br>p <sub>1</sub> =0,021<br>p <sub>2</sub> =0,082 |
| <b>Адреналин</b><br><b>1 час</b><br>(n=8)    | 58,8<br>(50,3; 77,3)*#<br>p <sub>1</sub> =0,029<br>p <sub>2</sub> =0,014 | 0,221<br>(0,136; 0,264)*#<br>p <sub>1</sub> =0,000<br>p <sub>2</sub> =0,000 | 63,0<br>(61,7; 80,4)*<br>p <sub>1</sub> =0,005<br>p <sub>2</sub> =0,111 | 399,0<br>(316,0; 483,0)*<br>p <sub>1</sub> =0,000<br>p <sub>2</sub> =0,160 |
| <b>Адреналин</b><br><b>24 часа</b><br>(n=8)  | 74,3<br>(67,5; 78,8)<br>p <sub>1</sub> =0,134<br>p <sub>2</sub> =0,258   | 0,087<br>(0,055; 0,129)*#<br>p <sub>1</sub> =0,003<br>p <sub>2</sub> =0,023 | 50,0<br>(39,6; 55,1)#<br>p <sub>1</sub> =0,500<br>p <sub>2</sub> =0,001 | 142,5<br>(129,8; 412,0)*<br>p <sub>1</sub> =0,034<br>p <sub>2</sub> =0,148 |
| <b>Адреналин</b><br><b>72 часа</b><br>(n=8)  | 80,2<br>(76,6; 87,7)<br>p <sub>1</sub> =0,731<br>p <sub>2</sub> =0,184   | 0,033<br>(0,002; 0,083)<br>p <sub>1</sub> =0,064<br>p <sub>2</sub> =0,105   | 49,1<br>(43,4; 54,5)<br>p <sub>1</sub> =0,694<br>p <sub>2</sub> =0,765  | 134,0<br>(110,0; 218,5)*<br>p <sub>1</sub> =0,021<br>p <sub>2</sub> =0,431 |

Через 60 минут после введения адреналина АЧТВ и тромбиновое время укорачиваются относительно предыдущего срока наблюдения на 25% и 49% соответственно, протромбиновое время и концентрация фибриногена не меняются. В противосвертывающей системе наблюдаются снижение активности антитромбина III (на 30 и 33% соответственно) и повышение уровня гепарина (в 55 и 6 раз соответственно) по сравнению с контрольными значениями и с предыдущим сроком наблюдения. Относительно группы контроля остается достоверно выше уровень плазминогена на 15% и D-димера – более чем в 4 раза. На 60-й минуте после введения адреналина может произойти дополнительный выброс факторов свертывания из печени, что частично компенсирует гипокоагуляцию. Также происходят максимальные интенсивное потребление антитромбина III и усиленная дегрануляция тучных клеток, на фоне этого параллельно продолжается разрушение фибриновых тромбов с максимальным повышением значений D-димера, то есть сохраняются признаки ДВС-синдрома.

Через 24 часа наблюдается значительное повышение АЧТВ – на 57%, протромбинового времени – на 90% по сравнению с контролем. Концентрация гепарина снижается относительно

предыдущего срока наблюдения на 60% и относительно контроля – в 21 раз. Содержание D-димера по сравнению с контрольными значениями сохраняется повышенным в 2 раза. Таким образом, видно, что через 24 часа сохраняются признаки тяжелой гипокоагуляции. Выделение гепарина уменьшается, вероятно, за счет снижения его резервов, что имеет компенсаторное значение. Система фибринолиза сохраняет свою активность. Следовательно, продолжается развитие ДВС-синдрома – формируется стадия гипокоагуляции и активации фибринолиза. В этот период наблюдения D-димер, который образовался в результате острой гиперкатехоламинемии, уже полностью выводится из организма, так как период его выведения составляет около 8 часов. Образование новых порций продуктов разрушения фибрина, вероятно, связано с действием эндогенных стресс-реализующих систем [13].

Через 72 часа после введения адреналина АЧТВ остается повышенным всего на 19%, а протромбиновое время достоверно не отличается от контрольных значений. Концентрация D-димера повышена относительно контрольных значений, но только в 1,5 раза, то есть наблюдается устойчивая тенденция к восстановлению показателей коагуляционного гемостаза, противосвертывающей системы и системы фибринолиза, однако в организме продолжается лизис имеющихся фибриновых тромбов.

**Заключение.** Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что при состояниях, сопровождающихся гиперкатехоламинемией, патогенез нарушений системы регуляции агрегатного состояния крови связан с возникновением синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. В описанном эксперименте развитие этого синдрома протекало благоприятно: животные не погибали, состояние свертывающей и противосвертывающей систем компенсировалось самостоятельно. Однако при гиперкатехоламинемии на фоне тяжелых заболеваний подобные изменения системы гемостаза могут значительно утяжелять состояние больных и повышать риск развития осложнений и летальных исходов.

### Список литературы

1. Момот А.П., Мамаев А.Н. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии ДВС-синдрома // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2008. Т. 1, № 1. С. 63–71.
2. Тапбергенов С.О., Тапбергенов Т.С., Nahn N., Советов Б.С. Функциональные и метаболические эффекты симпато-адреналовой системы и стресс: монография. М.: Издательский дом Академии Естествознания, 2019. 138 с.

3. Stalker T.J., Newman D.K., Ma P., Wannemacher K.M., Brass L.F. Platelet signaling // Handbook of Experimental Pharmacology. 2012. Vol. 210. P. 59–85. DOI: 10.1007/978-3-642-29423-5\_3.
4. Singh S., Malm C.J., Ramstrom S., Hesse C., Jeppsson A. Adrenaline enhances in vitro platelet activation and aggregation in blood samples from ticagrelor-treated patients // Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2018. Vol. 2. no. 4. P. 718–725. DOI: 10.1002/rth2.12149.
5. Будник И.А. Формирование комплекса «актин–интегрин  $\alpha$ IIb $\beta$ 3–фибриноген» в динамике адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов: роль гетеротримерного G-белка G $\alpha$ z // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. 2016. Т. 6, № 11. С. 1567. URL: <https://medconfer.com/node/9784> (дата обращения: 15.08.2023).
6. 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 // Frontiers in physiology. 2021. Vol. 12. P. 6578–6581. DOI: 10.3389/fphys.2021.657881.
7. Tutwiler V., Peshkova A.D., Le Minh G., Zaitsev S., Litvinov R.I., Cines D.B., Weisel J.W. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis // Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2019. Vol. 17. no. 2. P. 361–370. DOI: 10.1111/jth.14370.
8. von Känel R., Heimgartner N., Stutz M., Zuccarella-Hackl C., Hänsel A., Ehlert U., Wirtz P. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by  $\alpha$ -adrenergic mechanisms // Psychoneuroendocrinology. 2019. Vol. 105. P. 44–50. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.018.
9. Касяник М.Л., Пахрова О.А., Иванова А.С. Динамика морфофункциональных изменений тромбоцитов у крыс под влиянием адреналина // Современные проблемы науки и образования. 2022. № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31939>. (дата обращения: 15.08.2023). DOI: 10.17513/spno.31939.
10. Алексахина Е.Л., Иванова А.С., Пахрова О.А., Смирнов Н.Н. Динамика изменений вторичной структуры фибрина под влиянием адреналина // Российский химический журнал. 2023. Т. 67, № 1. С. 28–34. DOI: 10.6060/rcj.2023671.4.
11. Демидов В.И., Николаева Т.М., Касяник М.Л., Иванова А.С. Динамика патоморфологических изменений сердца и легких при гиперкатехоламинемии у белых крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2023. Т. 18, № 1. С. 62–66. DOI: 10.14300/mnnc.2023.18015.
12. Лекарственный справочник «ГЭОТАР» [Электронный ресурс]. ГЭОТАР-Медиа, 1998–2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://www.lsgeotar.ru/>. (дата обращения: 15.08.2023).



13. Мелкумян А.Л., Берковский А.Л., Васильев С.А., Сергеева Е.В. Тромботические заболевания и состояния – диагностика и контроль антикоагулянтной терапии // Медицинский совет. 2020. № 21. С. 256–266. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-21-256-266.