



## Влияние катехоламинов на показатели гемостаза при ишемической болезни сердца

Иванова А.С., Касяник М.Л.

Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России, Иваново, Россия

### Резюме

При действии сильных раздражителей в организме повышается концентрация катехоламинов. Известны их положительные инотропный и хронотропный эффекты на работу сердца. Этот механизм влияния очень важен с точки зрения развития как коронарогенных, так и некоронарогенных повреждений миокарда. Однако дальнейшие исследования выявили важную роль катехоламинов в регуляции процессов гемостаза, что очень актуально у больных ишемической болезнью сердца, так как повышает риск развития инфаркта миокарда.

**Цель.** На основании литературных данных изучить роль катехоламинов в регуляции системы гемостаза как фактора риска осложнений при ишемической болезни сердца.

**Материал и методы.** Был проведен анализ литературных источников в компьютерных базах данных «Киберленинка», «PubMed», «eLibrary» по поисковым словам: «катехоламины – гемостаз», «катехоламины – тромбоциты», «катехоламины – лейкоциты», «ишемическая болезнь сердца – катехоламины», «ишемическая болезнь сердца – гемостаз», «ишемическая болезнь сердца – тромбоциты». В анализируемой литературе описаны результаты оригинальных исследований, которые характеризуют многофакторное влияние катехоламинов на систему гемостаза при ишемической болезни сердца: выявлены эффекты действия этого гормона как важного активатора тромбоцитарного звена гемостаза, роль тромбоцитов в активации коагуляционного звена гемостаза и его особенности, значение лейкоцитов, эритроцитов, эндотелия, изменений липидного профиля в нарушениях процесса свертывания крови. Необходим регулярный контроль за ее состоянием, своевременная фармакологическая коррекция, что позволит обеспечить эффективную профилактику рецидивов и снизить риск возникновения осложнений и смертельного исхода.

**Заключение.** У пациентов с ишемической болезнью сердца необходим регулярный контроль за состоянием системы гемостаза, своевременная фармакологическая коррекция, что позволит обеспечить эффективную профилактику рецидивов и снизить риск возникновения осложнений и смертельного исхода.

**Ключевые слова:** катехоламины, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, тромбоциты, коагуляционный гемостаз, эндотелиальная дисфункция

**Источник финансирования:** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов:** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Для цитирования:** Ivanova A.S., Kasyanik M.L. Effect of Catecholamines on Haemostasis Indicators in Coronary Heart Disease. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (3): 129-136. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-129-136>

**Для корреспонденции:** Касяник Максим Леонидович, e-mail: [kasyanikmaks@mail.ru](mailto:kasyanikmaks@mail.ru)

Статья получена: 05.04.2022

Поступила после рецензирования: 24.05.2022

Статья принята к печати: 27.05.2022

## Effect of Catecholamines on Haemostasis Indicators in Coronary Heart Disease

Anastasia S. Ivanova, Maxim L. Kasyanik

Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

### Abstract

The concentration of catecholamines, having positive inotropic and chronotropic effects on heart function, increases under the action of strong stimuli. This mechanism of influence is very important in terms of the development of both coronary and non-coronary myocardial damage. However, further studies have revealed an important role of catecholamines in the regulation of hemostasis processes, which is very relevant in patients with coronary heart disease, as it increases the risk of myocardial infarction.

**Aim.** Based on the literature data, to study the role of catecholamines in the regulation of the hemostasis system as a risk factor for complications in coronary heart disease.

**Material and methods.** We analyzed literature sources in the computer databases «Cyberlennica», «PubMed», «eLibrary» using the search words: «catecholamines – hemostasis», «catecholamines – platelets», «catecholamines – leukocytes», «coronary heart disease – catecholamines», «coronary heart disease – hemostasis», «coronary heart disease – platelets». The analyzed literature describes the results of original studies that characterize the multifactorial influence of catecholamines on the hemostasis system in the coronary heart disease: the effects of these hormones as an important activator of the platelet hemostasis, the role of platelets in activating the coagulation component of hemostasis and its specific features, the importance of leukocytes, erythrocytes, endothelium, changes in the lipid profile in disorders of the blood coagulation process. Therefore, regular monitoring of its condition, timely pharmacological correction is necessary to ensure effective relapse prevention and reduce the risk of complications and fatal outcome.

**Conclusion.** Regular monitoring of the hemostasis system and timely pharmacological correction are necessary to ensure effective relapse prevention and reduce the risk of complications and fatal outcome in patients with coronary heart disease.

**Keywords:** catecholamines, coronary heart disease, myocardial infarction, angina pectoris, platelets, coagulation hemostasis, endothelial dysfunction

**Acknowledgments:** The study had no sponsorship.

**Disclosure of interest:** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For citation:** Ivanova A.S., Kasyanik M.L. Effect of Catecholamines on Haemostasis Indicators in Coronary Heart Disease. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2022; 21 (3): 129-136. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2022-21-3-129-136>

**For correspondence:** Maxim L. Kasyanik, e-mail: kasyanikmaks@mail.ru

**Received:** April 05, 2022

**Revised:** May 24, 2022

**Accepted:** May 27, 2022

## Введение

Катехоламины (адреналин, норадреналин) – широко известные гормоны, входящие в стресс-реализующую систему. Практически любое воздействие на организм сопровождается повышением их концентрации в крови, и вызывает комплекс защитно-приспособительных реакций, помогающих эффективно реагировать на данный воздействующий фактор. При действии более сильных раздражителей концентрация катехоламинов повышается более значительно и вызывает повреждение ряда органов и тканей, при этом включаются уже защитно-компенсаторные реакции, направленные на поддержание функции и восстановление поврежденных структур. Первоначально возникающие нарушения в организме целиком связывали с вазоконстрикцией и развитием ишемии [1].

Механизм вазоконстрикции осуществляется благодаря активации альфа-адренорецепторов периферических сосудов, в частности, артериол, что уменьшает перфузию через капилляры внутренних органов, уменьшая доставку кислорода и питательных веществ. Также известны положительные инотропный и хронотропный эффекты адреналина на работу сердца. Этот механизм влияния очень важен с точки зрения развития как коронарогенных, так и некоронарогенных повреждений миокарда. В первом случае катехоламины выступают как факторы, усиливающие повреждение (стимулируя работу сердца и увеличивая площадь ишемии), а во втором – как провоцирующие повреждение (через мерное инотропное и хронотропное действие, нарушение реакции артериальных сосудов на избыточную стимуляцию бета-адренорецепторов, а также чрезмерная активность свободнорадикальных процессов, проводящие к вазоспазму). Однако дальнейшие исследования выявили важную роль катехоламинов в регуляции процессов свертывания крови. Эти изменения очень актуальны у больных ишемической болезнью сердца, так как повышают риск тромбообразования в коронарных артериях.

## Цель исследования

На основании литературных данных изучить роль катехоламинов в регуляции системы гемостаза как фактора риска осложнений при ишемической болезни сердца.

## Материал и методы

Был проведен анализ литературных источников в компьютерных базах данных «Киберленинка», «PubMed», «eLibrary», по поисковым словам: «катехоламины – гемостаз», «катехоламины – тромбоциты», «катехоламины – лейкоциты», «ишемическая болезнь сердца – катехоламины», «ишемическая болезнь сердца – гемостаз», «ишемическая болезнь сердца – тромбоциты».

### Методы изучения системы гемостаза

В современной клинической лабораторной диагностике широко применяется изучение системы гемостаза. Это связано с большим количеством различных механизмов нарушений свертывающей и противосвертывающей систем, а, следовательно, и процессов тромбообразования, возникающих при патологии практически всех органов и систем. Локальные тромбы приводят к возникновению ишемии соответствующего органа и нарушению его функции, а системные (например, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания) опосредованно могут вызывать полиорганную недостаточность.

Для исследования состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза можно использовать лабораторные тесты: определить количество тромбоцитов, длительность кровотечения, а в современных условиях еще и агрегацию тромбоцитов. Если определение концентрации тромбоцитов в плане их функциональной активности мало информативно, то оценка динамики агрегации этих форменных элементов – запись агрегатограммы, в этом плане представляет интерес. Агрегация тромбоцитов позволяет оценить *in vitro* их способность взаимодействовать между собой и со стенкой

сосуда. Оценивается спонтанная агрегация (без воздействия индукторов агрегации) и индуцированная агрегация (способность агрегироваться в условиях добавления в обогащенную тромбоцитами плазму индукторов, например, коллагена, аденозиндифосфата, адреналина и других). Прибор измеряет светопропускающую способность плазмы, которая повышается при образовании агрегатов тромбоцитов, а затем оценивает процесс дезагрегации – распад образовавшихся структур.

У коагуляционного звена гемостаза можно оценить его внешний и внутренний механизмы. Внешний механизм оценивается по времени свертывания и протромбиновому времени с такими его производными, как протромбиновый индекс и международное нормализованное отношение (оценка II, V, VII, X факторов). Внутренний механизм оценивается по активированному парциальному тромбопластиновому времени (оценка VIII, IX, XI факторов). Также могут быть оценены концентрации фибриногена как конечного этапа свертывания крови и тромбиновое время – время, необходимое для формирования фибринового сгустка при добавлении к плазме тромбина (фактор IIa), появляющегося в итоге взаимодействия факторов свертывания крови при повреждении сосуда. Также в настоящее время приобретает популярность определение концентрации D-димеров как универсального маркера продукции и разрушения фибрина. Активность противосвертывающей системы можно оценить по уровням антитромбина III, антиплазмина. Также эта система исследуется по концентрации плазминогена, его активаторов и ингибиторов.

#### *Изменение сосудисто-тромбоцитарного гемостаза под влиянием адреналина*

Изучение влияния катехоламинов на систему гемостаза активно началось с 80-х годов прошлого века. В основном использовался фармакопейный препарат адреналина – эpineфрин. Первые исследования были посвящены его влиянию на систему тромбоцитов [2]. Был описан ионный механизм адреналиновой активации этих форменных элементов, а также путь, связанный со стимуляцией каскада арахидоновой кислоты [3]. Также механизмом активации тромбоцитов под влиянием катехоламинов является активация их альфа-2-адренорецепторов, что вызывает ингибирование аденилатциклазы и изменение в проницаемости их мембран для ионов кальция [4]. В дальнейшем было выявлено, что адреналин влияет на процессы адгезии тромбоцитов и вызывает формирование микроагрегатов из этих постклеточных структур [5, 6]. Ответ тромбоцитов на действие адреналина проявляется в повышении их способности к взаимодействию, усиленной способности к ретракции тромбоцитарного тромба [7]. Это может быть связано с увеличением на поверхности тромбоцитов содержания фосфотидилсерина под влиянием катехоламинов. Данное соединение в норме находится внутри тромбоцита. Выход фосфотидилсерина на поверхность является однозначным признаком их активации и приводит к стимуляции (либо экспрессии) на поверхности мембраны тромбоцита трансмембранных протеинов внешнего слоя, которые способны специфически влиять на факторы свертывания [8].

Также адреналин активирует так называемые G-белки тромбоцитов и вызывает полимеризацию актина [9]. Исследование агрегационной способности тромбоцитов больных ишемической болезнью сердца выявляет повышенную спонтанную агрегацию. При индуцировании агрегации у этой категории пациентов выявляется повышенная активация рецепторов P2Y12 (на действие аденозиндифосфата) и TXA2 (на влияние адреналина) [10]. При стимуляции P2Y рецепторов происходит мобилизация ионов кальция из депо, изменяется форма тромбоцита, что вызывает обратимую агрегацию этих постклеточных структур. Также роль этих рецепторов заключается в повышении агрегации в ответ на другие агонисты (коллаген, тромбин, адреналин). Активация P2Y рецепторов приводит к экспонированию рецепторов для фибриногена, что облегчает его связывание с тромбоцитами, поэтому использование препаратов, блокирующих данные рецепторы, повышает эффективность лечения больных инфарктом миокарда [11]. При сравнении адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов артериальной и венозной крови у больных стабильной и нестабильной стенокардией выявлена ее повышенная активность в артериальной крови при нестабильной стенокардии, что создает дополнительные условия для перехода этой формы ишемической болезни в инфаркт миокарда [12].

#### *Изменения коагуляционного гемостаза под влиянием адреналина*

В начале нашего столетия были получены более точные сведения, касающиеся роли катехоламинов в развитии тромбоза. В экспериментальных исследованиях на мышцах с дефектными альфа-адренорецепторами выявлена их высокая устойчивость к коллаген-адреналин индуцированной тромбоэмболии [13]. На основании данного факта было сделано предположение, что эpineфрин не только стимулирует агрегацию тромбоцитов, но и усиливает влияние этих клеток на процессы коагуляционного гемостаза и образование тромбина. При этом тромбоцитарно-фибриновые тромбы были более устойчивы к процессам внешнего и внутреннего механизма фибринолиза [14]. Влияние адреналина приводило к формированию плотной, устойчивой к лизису структуры тромба [15, 16]. Таким образом, адреналин можно отнести к ингибиторам фибринолиза. Другие исследования на бестромбоцитарной плазме здоровых добровольцев после инъекции адреналина показали противоположные результаты. У них под влиянием эpineфрина была обнаружена повышенная концентрация тканевого активатора плазминогена, который сам является компонентом системы фибринолиза [17]. Эти результаты позволяют сделать вывод о возможной первостепенной роли влияния адреналина на тромбоциты, а не на систему коагуляционного гемостаза. Также экспериментальные данные выявляют увеличение образования маркеров взаимодействия тромбин-фибриноген, что свидетельствует о снижении толерантности к тромбину, а, следовательно, к уменьшению способности к выживанию при усилении тромбиногенеза [18]. При этом фармакологическая блокада адренорецепторов снижает прокоагулянтный эффект катехоламинов [19].

Также влияние адреналина на процесс тромбообразования снижается в присутствии постоянного магнитного поля [20]. Были выявлены изменения в показателях гемостаза при введении адреналина после спленэктомии, что свидетельствует о важности выхода депонированных тромбоцитов в циркуляцию для процессов гемостаза [21]. Также были получены данные об увеличении содержания в крови фибриногена, фактора Виллебранда, растворимых фибрин-мономерных комплексов. При этом система фибринолиза, наоборот, снижала свою активность: у пациентов снижались концентрации протеинов S и C, а также антитромбина III, однако ее активность повышалась в условиях острого коронарного синдрома [22].

#### *Роль эритроцитов и лейкоцитов в процессе гемостаза при гиперкатехоламинемии*

Известно, что на процесс тромбообразования оказывает влияние состав периферической крови, в частности, концентрация эритроцитов и гематокрит [23].

При острой гиперкатехоламинемии форменные элементы выходят из депо, возникает относительный эритроцитоз, повышается гематокрит, и, следовательно, вязкость крови. Получены экспериментальные данные, которые свидетельствуют об обратной зависимости между концентрацией эритроцитов, гематокрита и степени контракции тромба. Увеличение доли форменных элементов крови в структуре тромба приводит к снижению его контракции, а, следовательно, к его большему объему, что увеличивает степень обтурации сосудов [24]. В нашей лаборатории в эксперименте при введении высоких доз эпинефрина были выявлены существенные изменения реологических свойств как цельной крови, так и плазмы [25]. При этом повышался показатель вязкости, а также усиливалась агрегация эритроцитов, что также является важным фактором, повышающим риск тромбообразования.

Помимо красной крови на показатели гемостаза в условиях гиперкатехоламинемии влияет и лейкоцитарная система. Известно, что в фагоцитах присутствуют факторы, влияющие на систему гемостаза – тромбопластический, антигепариновый. Также эти клетки способны синтезировать ряд факторов системы свертывания и их компоненты. Еще одним патогенетическим механизмом, связанным с активацией лейкоцитов, является образование лейкоцитарно-тромбоцитарных комплексов. Он играет свою отрицательную роль при изменении функциональной активности тромбоцитов, которая приводит к их взаимодействию с циркулирующими лейкоцитами, и этот комплекс адгезируется к поверхности эндотелия. При этом форменные элементы крови продолжают прилипать к образованному конгломерату, приводя к образованию клеточного скопления в просвете сосуда, что с одной стороны затрудняет кровоток, с другой – происходит миграция лейкоцитов в сосудистую стенку и запуск иммунных механизмов повреждения [26].

При возникновении гипоксии активность фагоцитов повышается, и они обуславливают ряд реперфузионных нарушений в ишемизированных тканях. Усиление лейкоцитами свободнорадикальных процессов, выделение ряда биологически активных веществ стимулирует

процессы коагуляции и тормозит противосвертывающие механизмы [27]. Известно, что существует прямая зависимость между степенью повреждения миокарда и активацией свободнорадикальных процессов и обратная зависимость в отношении антиоксидантной защиты.

В условиях ишемии миокарда замыкается порочный круг: гиперкатехоламинемия стимулирует избыточное перекисное окисление липидов, которое приводит к вазоконстрикции, истощает резервы антиоксидантной защиты и, следовательно, потенцирует еще большую активацию свободнорадикальных процессов [28]. Эти изменения оказывают влияние и на баланс липопротеинов при гиперкатехоламинемии. Известно, что при коронарогенных причинах ишемии миокарда большую роль играет изменение соотношения атерогенных и неатерогенных фракций липопротеинов в сторону первых – рост индекса атерогенности. Подобные нарушения приводят к активации развития атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, суживающих их просвет, что вызывает прогрессирование ишемии миокарда и может осложниться тромбообразованием. При некоронарогенной ишемии на фоне гиперкатехоламинемии также возникают нарушения соотношения липопротеинов очень низкой плотности и высокой плотности. В этих условиях существенно возрастает концентрация первых, проатерогенных, а липопротеины высокой плотности перераспределяются со 2-го подкласса в сторону 3-го подкласса. Известно, что липопротеины высокой плотности в норме обладают противовоспалительным эффектом, способным разрушать окисленные липиды, но увеличение концентрации адреналина приводит к их провоспалительному изменению, стимуляции атерогенеза и повышению риска развития инфаркта миокарда [29].

#### *Эндотелиальная дисфункция и гемостаз*

Важным фактором повышенного тромбообразования при гиперкатехоламинемии является развитие эндотелиальной дисфункции – дисбаланса между сосудорасширяющими, сосудосуживающими, ангиопротекторными, протромботическими и пролиферативными веществами [30]. Это было подтверждено в нашей лаборатории, а также рядом других исследований [31, 32]. В клинике при оценке вазодилатирующей функции эндотелия используется проба с реактивной гиперемией, возможно определение концентрации оксида азота и содержания десквамированных эндотелиоцитов в периферической крови. Вазоконстрикторную функцию исследуют с помощью определения в крови эндотелина-1 и молекул межклеточной адгезии. Анализ полученных результатов подтверждает повышение вазоконстрикторных и провоспалительных факторов у больных ишемической болезнью сердца [33]. Существует высокий риск тромботических осложнений при инфаркте миокарда на фоне увеличения в крови провоспалительных цитокинов, которые усиливают нарушения эндотелия [34]. Также развитие эндотелиальной дисфункции ухудшает течение инфаркта миокарда, повышая риск развития сердечной недостаточности, а нормализация функции эндотелия после острого коронарного синдрома улучшает долгосрочный прогноз [35].

*Влияние pH крови на процесс гемостаза*

В условиях гиперкатехоламинемии, на фоне повышенной работы всех органов и систем, создаются условия для развития абсолютной и относительной ишемии, а, следовательно, для сдвига pH крови в сторону ацидоза. Развитие ацидоза, как показывают исследования, отражается как на сосудисто-тромбоцитарном, так и коагуляционном гемостазе. Что касается первого, получены данные об изменении размера и индекса элонгации тромбоцитов, нарушении процесса их дегрануляции, усилением спонтанной агрегации [36]. Что касается второго, были выявлены дозозависимые особенности работы внутреннего механизма свертывания в зависимости от степени ацидоза. Небольшие отклонения pH в кислую сторону, что характерно для небольшой гипоксии, укорачивают время рекальцификации плазмы, а более выраженные – наоборот, удлиняют этот процесс. При этом внешний механизм свертывания крови, о котором судили по протромбиновому времени, практически не менялся в широком диапазоне ацидоза, что свидетельствует о его большей устойчивости к колебаниям кислотно-основного равновесия крови [37, 38].

**Заключение**

Таким образом, после анализа источников литературы были выявлены многочисленные нарушения

в системе гемостаза под влиянием гиперкатехоламинемии. В первую очередь, эти изменения затрагивают тромбоциты и эндотелий сосудов – повышается функциональная активность этих форменных элементов крови, возникают признаки эндотелиальной дисфункции. Эти нарушения оказывают стимулирующее влияние на свертывающую систему крови. Получается, что катехоламины влияют на все компоненты системы гемостаза, а также вызывают провоспалительные изменения в различных органах и тканях, в том числе сердце.

Это является особенно актуальным у пациентов с ишемической болезнью сердца, которые первоначально имеют более выраженные отклонения в состоянии эндотелиального слоя сосудистой стенки, функции тромбоцитов, активности коагулянтов и антикоагулянтов, системе фибринолиза, а также более высокую концентрацию катехоламинов в крови, тонус и возбудимость симпатической нервной системы. Поэтому для этой категории больных необходим регулярный контроль за состоянием как сосудисто-тромбоцитарного, так и коагуляционного гемостаза, оценка степени эндотелиальной дисфункции, а также своевременная фармакологическая коррекция антиагрегантами и антикоагулянтами, что позволит обеспечить эффективную профилактику рецидивов и снизить риск возникновения осложнений, приводящих к инвалидизации и смертельному исходу.

**Список литературы**

1. Сафарян А.С., Саргсян В.Д. Гиперсимпатикотония в патогенезе артериальной гипертензии и методы ее коррекции. Часть I. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020; 19(6): 57-66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2693>
2. Mustonen P, Lassila R. Epinephrine augments platelet recruitment to immobilized collagen in flowing blood—evidence for a von Willebrand factor-mediated mechanism. *Thrombosis and Haemostasis*. 1996; 75(1): 175-181. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1650239>
3. Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А., Косинова А.А. Молекулярно-метаболические особенности изменения чувствительности тромбоцитов к антитромбоцитарной терапии у больных с ишемической болезнью сердца до и после коронарного шунтирования. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(6): 24-32. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4442>
4. Балабин Ф.А., Морозова Д.С., Майоров А.С., Мартынов А.А., Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Кластеризация рецепторов к инозитолтрифосфату определяет форму пика осцилляций кальция в цитозоле тромбоцита. *Вестник Московского университета. Серия 3: Физика. Астрономия*. 2018; (5): 62-69.
5. Nakamura T, Ariyoshi H, Kambayashi J, Ikeda M, Kawasaki T, Sakon M, Monden M. Effect of low concentration of epinephrine on human platelet aggregation analyzed by particle counting method and confocal microscopy. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1997; 130(3): 262-270. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(97\)90020-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(97)90020-2)
6. Singh S, Malm C.J., Ramström 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; 2(4): 718-725. <https://doi.org/10.1002/rth2.12149>
7. Shattil S.J., Budzynski A., Scrutton M.C. Epinephrine induces platelet fibrinogen receptor expression, fibrinogen binding, and aggregation in whole blood in the absence of other excitatory agonists. *Blood*. 1989; 73(1): 150-158. <https://doi.org/10.1182/blood.V73.1.150.150>
8. Халиулин А.В., Гусякова О.А., Козлов А.В., Габрильчак А.И. Процессы метаболизма и механизмы регуляции активности тромбоцитов (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(3): 164-169. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-164-169>
9. 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; 6(11).
10. Насиров К.Э., Наджимова Х., Мусаева М.К., Мухитдинов Б. Влияние некоторых соединений на агрегацию тромбоцитов в условиях in vitro. *Universum: химия и биология*. 2020; 5(71).
11. Аксентьев С.Б., Соловьева А.В., Юневич Д.С. Эффективность и безопасность различных схем двойной антиагрегантной терапии у больных с инфарктом миокарда на фоне чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021; 26(7): 102-108. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4525>
12. Порушничак Д.Е., Порушничак Е.Б., Кузник Б.И. Агрегационная активность тромбоцитов в артериальной и венозной крови при стабильной и нестабильной стенокардии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012; 2(131): 150-154.
13. Rao A.K., Willis J., Kowalska M.A., Wachtfogel Y.T., Colman R.W. Differential requirements for platelet aggregation and inhibition of adenylate cyclase by epinephrine. *Studies of a familial platelet alpha2-adrenergic receptor defect*. *Blood*. 1988; 71(2): 494-501. <https://doi.org/10.1182/blood.V71.2.494.494>
14. 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; (12): 657881 p. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.657881>
15. Weisel J.W. Structure of fibrin: impact on clot stability. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5(1): 116-124. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02504.x>
16. Tutwiler V., Peshkova A.D., Minh G.L., 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; 17(2): 361-370. <https://doi.org/10.1111/jth.14370>
17. Chandler W.L., Veith R.C., Fellingham G.W., Levy W.C., Schwartz R.S. et al. Fibrinolytic response during exercise and epinephrine infusion in the same subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992; 19(7): 1412-1420. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90596-F](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90596-F)

18. Сулкарнаева Г.А. Маркеры взаимодействия тромбин-фибриноген и толерантность к тромбину в связи с липидпероксидацией. Экология человека. 2007; (6): 3-8.
19. Känel R.V., Heimgartner N., Stutz M., Zuccarella-Hackl C., Hänsel A., Ehlert U., Wirtz P.H. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by  $\alpha$ -adrenergic mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; (105): 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.psycheneu.2018.09.018>
20. Li Q., Liao Z., Gu L., Zhang L., Zhang L., Tian X., Li J., Fang Z., Zhang X. Moderate Intensity Static Magnetic Fields Prevent Thrombus Formation in Rats and Mice. *Bioelectromagnetics*. 2020; 41(1): 52-62. <https://doi.org/10.1002/bem.22232>
21. Niemann M.J., Lund A., Lunen T.B., Zaar M., Clemmesen J.O., Plomgaard P., Nielsen H.B., Secher N.H. Role of spleen and liver for enhanced hemostatic competence following administration of adrenaline to humans. *Thrombosis Research*. 2019; (176): 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.02.018>
22. Галаяутдинов Г.С., Чудакова Е.А. Особенности системы гемостаза у пациентов с ишемической болезнью сердца. Казанский медицинский журнал. 2012; 93(1): 3-7.
23. Милорадов М.Ю., Емануйлова Н.В., Масина И.В., Булаева С.В., Замышляев А.В. Влияние тромбоцитов и процесса их агрегации на межэритроцитарные взаимодействия. Ярославский педагогический вестник. 2013; 3(4): 209-214.
24. Пешкова А.Д., Ложкин А.П., Фатхуллина Л.С., Маласёв Д.В., Бредихин Р.А., Литвинов Р.И. Зависимость контракции (ретракции) сгустка от молекулярного и клеточного состава крови. Казанский медицинский журнал. 2016; 97(1): 70-77.
25. Иванова А.С., Пахрова О.А., Криштоп В.В., Ленчер О.С. Влияние адреналина на реологические показатели крови крыс. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2019; 82(5): 24-27.
26. Гагаркина Л.С., Царенок С.Ю., Горбунов В.В. Лейкоцитарно-тромбоцитарные взаимоотношения у больных с хронической коронарной недостаточностью, подвергнутых ангиопластике со стентированием. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук. 2010; 3(73): 43-46.
27. Karimova A., Pinsky D.J. The endothelial response to oxygen deprivation; biology and clinical implications. *Intensive Care Medicine*. 2001; 27(1): 19-31. <https://doi.org/10.1007/s001340000790>
28. Хидирова Л.Д. Изменение баланса между активностью перекисного окисления липидов, антиоксидантной защитой и содержанием железа у крыс при экспериментальном инфаркте миокарда. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6(2): 216-219.
29. Хидирова Л.Д. Проявления воспалительного характера у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; (1): 1- 9.
30. Власов Т.Д., Нестерович И.И., Шиманьски Д.А. Эндотелиальная дисфункция: от частного к общему. Возврат к «старой парадигме?» Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2019; 18(2): 19-27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27>
31. Ostrowski S.R., Henriksen H.H., Stensballe J., Gybel-Brask M., Cardenas J.C., Baer L.A., Cotton B.A., Holcomb J.B. Wade C.E., Johansson P.I. Sympathoadrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *The Journal Trauma and Acute Care Surgery*. 2017; 82(2): 293-301. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001304>
32. Иванова А.С., Ситникова О.Г., Попова И.Г., Назаров С.Б. Концентрация газовых трансмиссеров при катехоламинолом повреждении миокарда у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 165(6): 681-683.
33. Шлык И.Ф. Цитокиновый профиль и состояние эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца и различным исходом коронарного шунтирования. Кубанский научный медицинский вестник. 2019; 26(5): 96-104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-96-104>
34. Садикова Р.И., Муталова Э.Г. Влияние цитокиновой сети и роль молекул межклеточной адгезии на развитие эндотелиальной дисфункции больных острым инфарктом миокарда. Практическая медицина. 2018; 16(9): 92-96. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-9-92-96>
35. Манчуров В.Н., Лебедева А.М., Рязанкина Н.Б., Васильева Е.Ю., Шпектор А.В. Влияние эндотелиальной дисфункции на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST и ее коррекция с помощью отдаленного ишемического preconditionирования. Терапевтический архив. 2020; 92(1): 10-14. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000140>
36. Голубева Е.К., Пахрова О.А., Алексахина Е.Л., Томилова И.К., Соколова М.А., Пиголкина Е.И. Морфофункциональные изменения тромбоцитов в условиях лактат-ацидоза in vitro. Современные проблемы науки и образования. 2020; (1). <https://doi.org/10.17513/srno.29509>
37. Москаленко С.В., Шахматов И.И., Бондарчук Ю.А., Алексеева О.В., Улитина О.М. Реакция системы гемостаза при гиперкапнической гипоксии после курсового применения мексидола с использованием метода тромбоэластографии. Казанский медицинский журнал. 2018; 99(6): 936-941. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-936>
38. Альфонсов В.В., Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Влияние различных сдвигов pH на свертывание крови, фибринолиз и агрегацию тромбоцитов в опытах in vitro. Ученые записки Забайкальского государственного гуманитарно-педагогического университета им. Н.Г. Чернышевского. 2010; 1(30): 5-15.

## References

1. Safaryan A.S., Sargsyan V.D. Sympathetic hyperactivity in patients with hypertension: pathogenesis and treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020; 19(6): 57-66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2693> (In Russ.).
2. Mustonen P., Lassila R. Epinephrine augments platelet recruitment to immobilized collagen in flowing blood—evidence for a von Willebrand factor-mediated mechanism. *Thrombosis and Haemostasis*. 1996; 75(1): 175-181. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1650239>
3. Goncharov M.D., Grinshtejn Yu.I., Savchenko A.A., Kosinova A.A. Molecular and metabolic characteristics of changes in the platelet sensitivity to antiplatelet therapy in patients with coronary artery disease before and after coronary artery bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(6): 24-32. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4442> (In Russ.).
4. Balabin F.A., Morozova D.S., Majorov A.S., Martyanov A.A., Pantelev M.A., Sveshnikova A.N. Clusterization of Inositol Trisphosphate Receptors Determines the Shape of the Calcium Oscillation Peak in Platelet Cytosol. *Moscow University Physics Bulletin*. 2018; (5): 62-69 (In Russ.).
5. Nakamura T., Ariyoshi H., Kambayashi J., Ikeda M., Kawasaki T., Sakon M., Monden M. Effect of low concentration of epinephrine on human platelet aggregation analyzed by particle counting method and confocal microscopy. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1997; 130(3): 262-270. [https://doi.org/10.1016/S0022-2143\(97\)90020-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2143(97)90020-2)
6. Singh S., Malm C.J., Ramström 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; 2(4): 718-725. <https://doi.org/10.1002/rth.12149>
7. Shattil S.J., Budzynski A., Scrutton M.C. Epinephrine induces platelet fibrinogen receptor expression, fibrinogen binding, and aggregation in whole blood in the absence of other excitatory agonists. *Blood*. 1989; 73(1): 150-158. <https://doi.org/10.1182/blood.V73.1.150.150>
8. Haliulin A.V., Gussyakova O.A., Kozlov A.V., Gabrilchak A.I. Metabolism processes and mechanisms of regulation of platelet activity (review of literature). *Russian Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64(3): 164-169. <https://doi.org/10.18821/0869-2084-2019-64-3-164-169> (In Russ.).
9. Budnik I.A. Formation of the  $\alpha$ actin-integrin  $\alpha$ IIb $\beta$ 3-fibrinogen complex in the dynamics of adrenaline-induced platelet aggregation: the role of the heterotrimeric G protein G $\alpha$ Z. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2016; 6(11). (In Russ.).
10. Nasirov K.E., Nadzhimova H., Musaeva M.K., Muhitdinov B. Influence of SC-BOS-122, SC-GSC-14 compounds on the plate aggregation under the in vitro conditions. *Universum: Chemistry and Biology*. 2020; 5(71). (In Russ.).

11. Aksentiev S.B., Solovieva A.V., Yunevich D.S. Efficiency and safety of various dual antiplatelet therapy strategies in patients undergoing percutaneous coronary intervention due to myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26(7): 102-108. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4525> (In Russ.).
12. Porushnichak D.E., Porushnichak E.B., Kuznik B.I. Aggregation activity of platelets in arterial and venous blood in stable and unstable angina. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2012; 2(131): 150-154 (In Russ.).
13. Rao A.K., Willis J., Kowalska M.A., Wachtfogel Y.T., Colman R.W. Differential requirements for platelet aggregation and inhibition of adenylate cyclase by epinephrine. Studies of a familial platelet alpha2-adrenergic receptor defect. *Blood*. 1988; 71(2): 494-501. <https://doi.org/10.1182/blood.V71.2.494.494>
14. 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; (12): 657881 p. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.657881>
15. Weisel J.W. Structure of fibrin: impact on clot stability. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2007; 5(1): 116-124. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02504.x>
16. Tutwiler V., Peshkova A.D., Minh G.L., Zaitsev S., Litvinov R.I., Cines D.B., Weisel J.W. Blood clot contraction differentially modulates internal and external fibrinolysis. *Journal of Thrombosis and Hemostasis*. 2019; 17(2): 361-370. <https://doi.org/10.1111/jth.14370>
17. Chandler W.L., Veith R.C., Fellingham G.W., Levy W.C., Schwartz R.S. et al. Fibrinolytic response during exercise and epinephrine infusion in the same subjects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992; 19(7): 1412-1420. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90596-F](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90596-F)
18. Sulkarnaeva G.A. Markers of thrombin-fibrinogen interaction and thrombin tolerance due to lipid peroxidation. *Ekologiya Cheloveka*. 2007; (6): 3-8 (In Russ.).
19. Känel R.V., Heimgartner N., Stutz M., Zuccarella-Hackl C., Hänsel A., Ehlert U., Wirtz P.H. Prothrombotic response to norepinephrine infusion, mimicking norepinephrine stress-reactivity effects, is partly mediated by  $\alpha$ -adrenergic mechanisms. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; (105): 44-50. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.018>
20. Li Q., Liao Z., Gu L., Zhang L., Zhang L., Tian X., Li J., Fang Z., Zhang X. Moderate Intensity Static Magnetic Fields Prevent Thrombus Formation in Rats and Mice. *Bioelectromagnetics*. 2020; 41(1): 52-62. <https://doi.org/10.1002/bem.22232>
21. Niemann M.J., Lund A., Lunen T.B., Zaar M., Clemmesen J.O., Plomgaard P., Nielsen H.B., Secher N.H. Role of spleen and liver for enhanced hemostatic competence following administration of adrenaline to humans. *Thrombosis Research*. 2019; (176): 95-100. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.02.018>
22. Galyautdinov G.S., Chudakova E.A. Features of the hemostasis system in patients with coronary heart disease. *Kazan Medical Journal*. 2012; 93(1): 3-7 (In Russ.).
23. Miloradov M.Yu., Emanujlova N.V., Masina I.V., Bulaeva S.V., Zamyshlyayev A.V. Influence of platelets and their aggregation process on intererythrocyte interactions. *Yarosavl Pedagogical Bulletin*. 2013; 3(4): 209-214 (In Russ.).
24. Peshkova A.D., Lozhkin A.P., Fathullina L.S., Malyasyov D.V., Bredihin R.A., Litvinov R.I. Dependence of clot contraction (retraction) on the molecular and cellular composition of blood. *Kazan Medical Journal*. 2016; 97(1): 70-77 (In Russ.).
25. Ivanova A.S., Pahrova O.A., Krishtop V.V., Lencher O.S. The effect of adrenaline on the rheological parameters of rat blood. *Ekspierimentalnaya i Klinicheskaya Farmakologiya*. 2019; 82(5): 24-27 (In Russ.).
26. Gagarkina L.S., Carenok S.YU., Gorbunov V.V. Leukocyte-platelet relationships in patients with chronic coronary insufficiency undergoing angioplasty with stenting. *Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal)*. 2010; 3(73): 43-46 (In Russ.).
27. Karimova A., Pinsky D.J. The endothelial response to oxygen deprivation; biology and clinical implications. *Intensive Care Medicine*. 2001; 27(1): 19-31. <https://doi.org/10.1007/s001340000790>
28. Hidirova L.D. Changing the balance between the activity of lipid peroxidation, antioxidant protection and iron content in rats with experimental myocardial infarction. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2010; 6(2): 216-219 (In Russ.).
29. Hidirova L.D. Inflammatory manifestations in rats with experimental myocardial infarction. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2015; (1): 1-9 (In Russ.).
30. Vlasov T.D., Nesterovich I.I., Shimanski D.A. Endothelial dysfunction: from particular to general. A return to the «old paradigm»? *Regional Blood Circulation and Microcirculation*. 2019; 18(2): 19-27. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2019-18-2-19-27> (In Russ.).
31. Ostrowski S.R., Henriksen H.H., Stensballe J., Gybel-Brask M., Cardenas J.C., Baer L.A., Cotton B.A., Holcomb J.B. Wade C.E., Johansson P.I. Sympatho-adrenal activation and endotheliopathy are drivers of hypocoagulability and hyperfibrinolysis in trauma: A prospective observational study of 404 severely injured patients. *The Journal Trauma and Acute Care Surgery*. 2017; 82(2): 293-301. <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001304>
32. Ivanova A.S., Sitnikova O.G., Popova I.G., Nazarov S.B. Concentrations of Gaseous Transmitters during Catecholamine Damage to the Myocardium in Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 165(6): 681-683 (In Russ.).
33. Shlyk I.F. Cytokine Profile and Endothelial Status in Patients with Coronary Artery Disease and Different Outcomes of Coronary Artery Bypass Grafting. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2019; 26(5): 96-104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-5-96-104> (In Russ.).
34. Sadikova R.I., Mutalova E.G. Effect of the cytokine network and role of intercellular adhesion molecules in endothelial dysfunction development in patients with acute myocardial infarction. *Practical Medicine*. 2018; 16(9): 92-96. <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-9-92-96> (In Russ.).
35. Manchurov V.N., Lebedeva A.M., Ryazankina N.B., Vasileva E.Yu., Shpektor A.V. Impact of endothelial dysfunction on the course of acute ST-elevation myocardial infarction and its correction by remote ischemic preconditioning. *Therapeutic Archive*. 2020; 92(1): 10-14. <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.01.000140> (In Russ.).
36. Golubeva E.K., Pahrova O.A., Aleksahina E.L., Tomilova I.K., Sokolova M.A., Pigolkina E.I. Morphofunctional changes of thrombocytes in conditions of lactic acidosis in vitro. *Modern Problems of Science and Education*. 2020; (1). <https://doi.org/10.17513/spno.29509> (In Russ.).
37. Moskalenko S.V., Shahmatov I.I., Bondarchuk Yu.A., Alekseeva O.V., Ulitina O.M. Reaction of hemostasis system in hypercapnic hypoxia after the course of mexidol assessed by the method of thromboelastography. *Kazan Medical Journal*. 2018; 99(6): 936-941. <https://doi.org/10.17816/KMJ2018-936> (In Russ.).
38. Alfonsov V.V., Alfonsova E.V., Zabrodina L.A. The effect of various pH shifts on blood clotting, fibrinolysis and platelet aggregation in in vitro experiments. *Scholarly Notes of Transbaikal State University*. 2010; 1(30): 5-15 (In Russ.).

**Информация об авторах:**

**Иванова Анастасия Сергеевна**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой патофизиологии и иммунологии, Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России.

E-mail: [asivanova@mail.ru](mailto:asivanova@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1038-7205>

**Касяник Максим Леонидович**, ординатор кафедры терапии и эндокринологии Института профессионального обучения, Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России.

E-mail: [kasyanikmaks@mail.ru](mailto:kasyanikmaks@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9739-010X>

**Вклад авторов:**

Иванова А.С. – обзор публикаций по теме статьи, написание и научная редакция текста рукописи; Касяник М.Л. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

**Information about the authors:**

**Anastasia S. Ivanova**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, The Head of the Department of Pathophysiology and Immunology, Ivanovo State Medical Academy.

E-mail: [asivanova@mail.ru](mailto:asivanova@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1038-7205>

**Maxim L. Kasyanik**, Resident of the Department of Therapy and Endocrinology Institution of the Postgraduate Education, Ivanovo State Medical Academy.

E-mail: [kasyanikmaks@mail.ru](mailto:kasyanikmaks@mail.ru), ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9739-010X>

**Contribution:**

Ivanova A.S. – review of publications on the topic of the article, writing and scientific revision of the text of the manuscript; Kasyanik M.L. – review of publications on the topic of the article, writing the text of the manuscript.

