



Влияние острой алкогольной интоксикации на активность трипсина и показатели гемостаза у крыс

**Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Толпыго С. М.,
Шойбонов Б. Б., Кузьмина И. В.**

*ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация*

Аннотация

Введение. Острая алкогольная интоксикация (ОАИ) вызывает многофакторное повреждение органов и тканей организма. Если клинические проявления и сопутствующие ОАИ осложнения хорошо известны, то лежащие в её основе механизмы остаются до конца не изученными.

Цель исследования. Изучение влияния ОАИ на активность трипсина и показатели гемостаза.

Материалы и методы. ОАИ вызывали в/б введением этанола (5 г/кг). Через сутки в сыворотке крови определяли активность трипсина, в плазме — содержание фибриногена и % коагуляции.

Результаты. У крыс с ОАИ в сыворотке крови более чем в 2 раза возрастает активность трипсина, который, согласно современным представлениям, является агонистом протеазаактивируемых рецепторов (PARs), в плазме крови увеличивается содержание фибриногена ($p < 0,05$), что свидетельствует об активации свёртывающей системы крови и высоком риске тромботических и тромбозмобилических осложнений.

Заключение. Данные о резком увеличении концентрации в сыворотке крови животных с ОАИ трипсина — эндогенного агониста PARs рецепторов — позволяют поставить вопрос о вкладе PARs в формирование патогномичной для ОАИ полиорганной патологии.

Ключевые слова: острая алкогольная интоксикация; трипсин; PARs; гемостаз, фибриноген; крысы

Для цитирования:

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Вититнова М. Б., Толпыго С. М., Шойбонов Б. Б., Кузьмина И. В. Влияние острой алкогольной интоксикации на активность трипсина и показатели гемостаза у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2025;(4):26–31. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-26-31>. EDN: TGAQRF

Поступила: 10.10.2025. **В доработанном виде:** 11.11.2025. **Принята к печати:** 17.12.2025. **Опубликована:** 30.12.2025.

The effect of acute alcohol intoxication on trypsin activity and hemostasis parameters in rats

Sergey A. Kryzhanovskii, Iosif B. Tsorin, Marina B. Vititnova, Svetlana M. Tolpygo, Batozhab B. Shoibonov, Irina V. Kuzmina
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Acute alcohol intoxication (AAI) causes multifactorial damage to organs and tissues. While the clinical manifestations and complications associated with AAI are well known, the underlying mechanisms remain poorly understood.

Objective. Studying of the AAI influence on activity of trypsin and indicators of a hemostasis.

Materials and methods. AAI was induced by intraperitoneal administration of ethanol (5 g/kg). After 24 hours, trypsin activity was determined in serum, and fibrinogen content and coagulation status were determined in plasma.

Results. In rats with AAI, trypsin activity was increased more than doubled in serum. Trpsin, according to current concepts, is a protease-activated receptor (PAR) agonist. The plasma fibrinogen level increased ($p < 0.05$), indicating activation of the blood coagulation system and a high risk of thrombotic and thromboembolic complications.

Conclusion. Data about the sharp increase of the trypsin serum concentrations, an endogenous agonist of PARs receptors, in animals with AAI, raises the question of the contribution of PARs to the development of multiorgan pathology pathognomonic of AAI.

Keywords: acute alcohol intoxication; trypsin; PARs; hemostasis; fibrinogen; rats

For citations:

Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Vititnova MB, Tolpygo SM, Shoibonov BB, Kuzmina IV. The effect of acute alcohol intoxication on trypsin activity and hemostasis parameters in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2025;(4):26–31. (In Russ). 2025;(4):26–31. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-4-26-31>. EDN: TGAQRF

Received: 10.10.2025. **Revision received:** 11.11.2025. **Accepted:** 17.12.2025. **Published:** 30.12.2025.

Введение / Introduction

Острые отравления продуктами этилового спирта занимают первое место в структуре экзогенных отравлений [1]. Острая алкогольная интоксикация (ОАИ), вызывающая многофакторное повреждение органов и тканей организма, влечёт за собой системные функциональные и метаболические нарушения [2].

Одним из жизнеугрожающих последствий ОАИ является острый алкогольный панкреатит. Показано, что изоформа цитохрома P450 2E1, участвующая в окислении этанола в печени, также присутствует в тканях поджелудочной железы и, более того, она активируется в ней после приёма алкоголя. Это свидетельствует о том, что ацинарные клетки поджелудочной железы, так же как и гепатоциты, могут метаболизировать алкоголь [3]. Кроме того, алкоголь-обусловленная активация процессов свободнорадикального окисления может нарушать структуру и функцию клеточных мембран поджелудочной железы, что сопровождается интенсивным выходом в циркуляторное русло панкреатических ферментов и первичных метаболитов перекисного окисления липидов. Ещё одним возможным механизмом клеточного повреждения при панкреатите является высвобождение активного трипсина из трипсиногена, который, в свою очередь, катализирует превращение ряда других протеолитических проферментов (химотрипсиноген, проэластазу и прокарибоксипептидазу) в их активную форму, что может привести к аутодигестии поджелудочной железы.

Если клинические проявления ОАИ и сопутствующие ей осложнения хорошо известны, то механизмы, лежащие в основе этого патологического процесса, остаются до конца не изученными.

Исторически полагали, что трипсин — это протеолитический фермент, который играет ключевую роль в процессе пищеварения путём расщепления пептидных связей протеинов в тонком кишечнике. Однако уже в 70-е годы XX века было показано, что трипсин за счёт неизвестного рецепторного механизма может регулировать клеточную сигнализацию, стимулировать митогенез, модифицировать активность различных факторов роста. Ответ на вопрос, за счёт чего трипсин реализует вышеперечисленные эффекты, был дан после открытия в 1994 году рецепторов, активируемых протеазами (PARs), агонистом которых он, в частности, является. PARs — это рецепторы, сопряжённые с G-белком, которые активируются исключительно путём протеолиза их внеклеточного домена [4]. PAR-рецепторы экспрессируются преимущественно в сосудистых, иммунных и эпителиальных клетках, кардиомиоцитах и нейронах. В настоящее время идентифицировано 4 подтипа этих рецепторов: PAR-1, PAR-2, PAR-3 и PAR-4 [5]. Основным агонистом PAR-1, PAR-3, и PAR-4 является тромбин, а PAR-2 — трипсин [6]. Помимо этого, трипсин имеет

средство к PAR-1 и PAR-4 [7]. Полагают, что трипсин в физиологических условиях оказывает противовоспалительное и кардиопротективное действие, однако может вызывать механическую и термическую гиперадгезию и провоцировать гипотензию [8].

Кроме того, трипсин может участвовать в модуляции активности кинин-калликреиновой и ренин-ангиотензиновой систем, регулирующих сосудистый тонус, проницаемость эндотелия и ряд других физиологических процессов. Это подчёркивает его значимость в поддержании гомеостаза и адаптации организма к внешним воздействиям [9].

Цель исследования / Objective. Изучение влияния острой алкогольной интоксикации на активность трипсина и показатели гемостаза у крыс.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проведены на 20 белых беспородных крысах-самцах массой 250–300 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая», имеющих ветеринарный сертификат качества и состояния здоровья и прошедших 15-суточный карантин в виварии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животных содержали в стандартных пластиковых клетках по 10 голов, с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме (light off at 08-00 am). Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (переиздание) и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, принятыми в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC)), и «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий». Животные получали стандартный брикетированный корм ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», РФ).

Дизайн исследования. Животные были распределены на две группы (контроль и опыт) по 10 животных в каждой.

Метод воспроизведения ОАИ. Опытным крысам в/б вводили 25 % раствор этанола из расчёта 5 г/кг. Объём вводимого раствора рассчитывали по формуле:

$$V = \frac{D \times M}{250},$$

где V — объём вводимого раствора (мл); D — доза этанола (г/кг); M — масса тела животного (г).

Крысам контрольной группы вводили физиологический раствор в эквивалентном объёме.

Определение активности трипсина. Через сутки отбирали кровь для биохимического анализа, используя вакуумные пробирки с активатором свёртывания. Далее образцы центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин при 4 °С, после чего пробы исследовали на полуавтоматическом биохимическом анализаторе «Sinnova BS-3000P» (КНР). В сыворотке крови определяли: активность трипсина, применяя буферный раствор с pH 8,2 и раствор субстрата Na-benzoyl-DL-arginine 4-nitroanilide hydrochloride (BANI, BAPNA, США), кинетическим методом.

Определение активности контактного пути коагуляции (КПК). Проводили забор крови у крыс из хвостовой вены (или при декапитации) в пробирки с напылением ЭДТА, готовили тромбоцит-обеднённую плазму путём центрифугирования при 3000 об/мин в течение 20 мин. Затем для запуска контактного пути активации плазменного гемостаза к 25 мкл ЭДТА-плазмы, внесённых в лунки плоскодонных 96-луночных иммунологических планшет, добавляли 50 мкл трис-имидазолового буфера, pH 7,4. Реакцию коагуляции запускали добавлением 25 мкл 10 % раствора Ca^{2+} , разведённого 1:7 этим же буфером. Тщательно перемешивали пробы и измеряли поглощение в пробах при 450 нм на фотометре для иммуоферментного анализа (1 измерение — 0 мин), пробы инкубировали в течение 30 мин при 37 °С. Измерение степени коагуляции проводили через 2 мин (2 измерение) и с последующими измерениями на 10, 20, 30 мин для определения полной коагуляции. Степень коагуляции плазмы на 2 мин инкубации рассчитывали по формуле:

$$\text{Активность КПК, \%} = \frac{[\Delta A_{450}(2 \text{ мин})]}{[\Delta A_{450}(30 \text{ мин})]} \times 100,$$

где $\Delta A_{450}(2 \text{ мин})$ — изменение оптической плотности на 2-й минуте инкубации; $\Delta A_{450}(30 \text{ мин})$ изменение оптической плотности проб на 30-й минуте инкубации (полная коагуляция плазмы); 100 — коэффициент перевода в % коагуляции.

Определение содержания фибриногена (ФГ). Содержание фибриногена определяли в тесте КПК по формуле:

$$\text{ФГ, г/л} = [\Delta A_{450}(30 \text{ мин})] \times 13,7,$$

где $\Delta A_{450}(30 \text{ мин})$ — изменение оптической плотности пробы на 30-й минуте инкубации (полная коагуляция плазмы); коэффициент перевода ΔA_{450} в г/л фибриногена.

Статистическая обработка. Нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка, гомогенность дисперсий по критерию Левена. Так как распределение выборок было близко к нормальному, то статистическую значимость различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента (в случае неравенства дисперсий применяли приближение этого критерия). Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия между выборками считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Как следует из полученных данных, активность трипсина в сыворотке крови у контрольных крыс находится на уровне $49,0 \pm 9,3$ Ед/л. У опытных животных с ОАИ активность данного фермента резко (в 2,9 раза) возрастает до $142,0 \pm 12,3$ Ед/л (рис. 1). Наблюдаемое увеличение активности трипсина, вероятно, связано с токсическим воздействием этанола на поджелудочную железу, поскольку он, являясь токсичным веществом, может вызывать структурные и функциональные повреждения клеток поджелудочной железы, и, как следствие этого, приводит к повышению выработки/секреции протеолитических эндопептидаз — трипсина, химотрипсина, эластазы и карбоксипептидазы. Все протеолитические ферменты секретируются в виде зимогенов — неактивных предшественников — трипсиногена, химотрипсиногена, проэластазы и прокарибоксипептидазы. Активация трипсиногена осуществляется другим протеолитическим ферментом — энтерокиназой. Она гидролизует

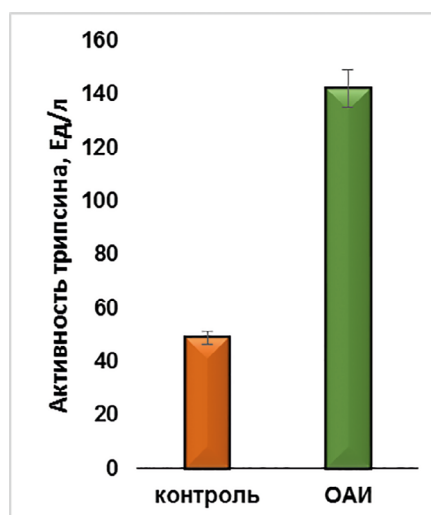


Рис. 1. Активность трипсина в сыворотке крови животных с ОАИ, Ед/л

Fig. 1. Trypsin activity in the blood serum of animals with OAI, U/L

Примечание: * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Note: * — $p \leq 0.05$ compared to the control.

лизиновую пептидную связь в зимогене, высвобождая малый полипептид, что приводит к разворачиванию молекулы трипсиногена в активный трипсин. Как было отмечено выше, образовавшийся трипсин, в свою очередь, гидролизует другие зимогены панкреатического секрета, такие как химотрипсиноген, проэластазу и прокарибоксипептидазу, и тем самым переводит их в активную форму — химотрипсин, эластазу и карбоксипептидазу.

В условиях ОАИ избыточная активация трипсина может способствовать развитию деструктивных изменений в поджелудочной железе, вплоть до её аутолиза. Однако, исходя из данных литературы о том, что трипсин является агонистом рецепторов, активируемых протеазами, PAR-1, PAR-2 и PAR-4, можно полагать, что алкоголь-обусловленное увеличение содержания трипсина в сыворотке крови может инициировать реализацию его системного органоповреждающего действия, тем более что трипсин является первичной активирующей протеазой для PAR-2 [10]. Трансмембранные PARs-рецепторы относятся к большому семейству рецепторов, связанных с G-белками, и контролируют многие физиологические и патологические процессы в организме [11]. PAR-1 и PAR-2 широко экспрессируются, в том числе, и клетками сердечно-сосудистой системы [12]. Показано, что избыточная активация PAR-1 способствует ремоделированию и гипертрофии сердца [13], а активация PAR-2 способствует развитию инфаркта миокарда и ремоделированию сердца после ишемического/реперфузионного повреждения и формированию хронической сердечной недостаточности [14].

Помимо собственно трипсина, системные патологические эффекты могут оказывать и активированные трипсином протеолитические эндопептидазы. Так, например, показано, что в тканях человека эластаза может инициировать независимое от ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) образование тканевого ангиотензина II [15]. Естественно, что избыточная активация локальной (тканевой) ренин-ангиотензиновой системы на органном уровне может инициировать широкий спектр патологических процессов. Также показано, что этанол повышает активность карбоксипептидазы в различных структурах головного мозга [16], с чем в той или иной мере может быть связана патогномичная для ОАИ нейротоксическая патология. Также имеются сообщения от том, что карбоксипептидаза может активировать профибриногенные и прокоагуляционные каскады в плазме крови [17].

Нельзя исключить, что трипсин-обусловленная активация карбоксипептидазы может быть ответственна за зарегистрированное нами у животных с ОАИ значимое увеличение до $4,4 \pm 0,7$ г/л содержания фибриногена в плазме крови (рис. 2А) по сравнению с контрольными крысами, у которых данный показатель находился на уровне $2,0 \pm 0,2$ г/л ($p < 0,05$).

Как известно из литературы, столь значимое повышение уровня фибриногена в плазме крови позволяет говорить о высоком риске тромботических и тромбоэмболических осложнений вследствие ОАИ-обусловленной активации свёртывающей системы крови. Также это может свидетельствовать о формировании острой фазы системного воспалительного процесса.

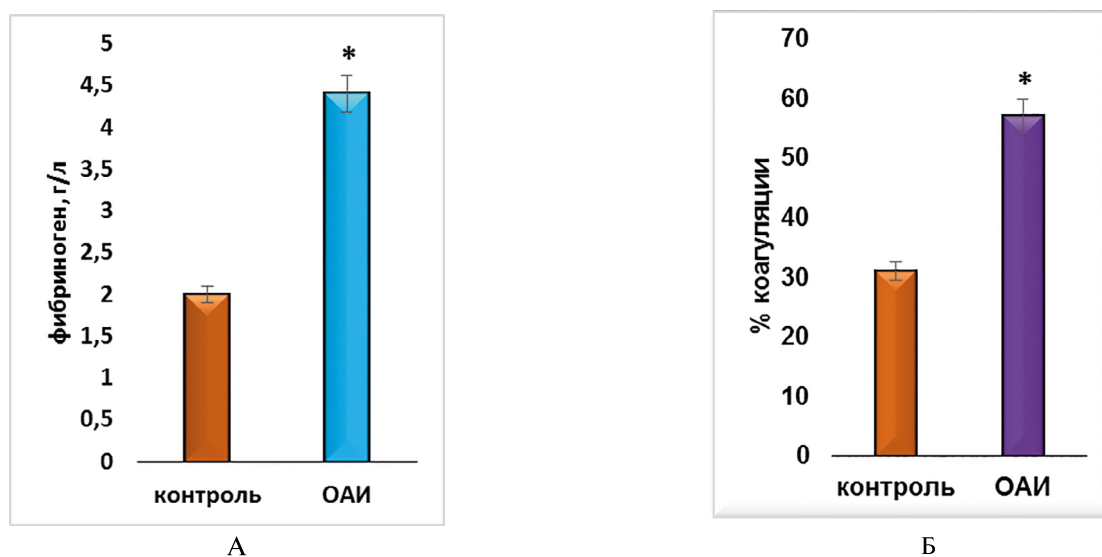


Рис. 2. Показатели гемостаза в сыворотке крови крыс с ОАИ

Fig. 2. Hemostasis parameters in the blood serum of rats with AAI

Примечания: А — содержание фибриногена в плазме крови, г/л; Б — коагуляция плазмы крови у животных с ОАИ, %; * — $p \leq 0,05$ по сравнению с контролем.

Notes: A — plasma fibrinogen content, g/L; B — plasma coagulation in animals with AAI, %; * — $p \leq 0.05$ compared to controls.

На наличие воспалительного процесса указывает и значительное увеличение процента коагуляции ($p < 0,05$) крови у крыс с ОАИ (57 ± 9) по сравнению с контрольными животными (31 ± 6) (рис. 2Б). Таким образом, одновременное повышение уровня фибриногена и активности контактного пути коагуляции крови может служить важным диагностическим признаком, указывающим на наличие системного воспаления и повышенного риска тромбообразования при ОАИ.

Заключение / Conclusion

Результаты настоящего исследования, свидетельствующие о резком увеличении концентрации в сыворотке крови животных с ОАИ эндогенного агониста PARs — трипсина, позволяют поставить вопрос о вкладе активируемых протеазами рецепторов в формирование патогномичной для ОАИ полиорганной патологии. Ответ на этот вопрос могут дать дальнейшие систематические исследования.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы приняли равнозначное участие в написании статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

All authors contributed equally to this work.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Крыжановский Сергей Александрович — д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii — PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Цорин Иосиф Борисович — д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Iosif B. Tsorin — PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: tsorin_ib@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
RSCI SPIN code: 4015-3025

Вититнова Марина Борисовна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Marina B. Vititnova — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: vititnova_mb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Толпыго Светлана Михайловна — к. м. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: tolpygo_sm@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-6725>
РИНЦ SPIN-код: 9937-0711

Шойбонов Батожаб Батожаргалович — к. х. н., в. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: shojbonov_bb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-6706>
РИНЦ SPIN-код: 5412-9790

Кузьмина Ирина Викторовна — к. б. н., с. н. с. лаборатории фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: kuzmina_iv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-6886>
РИНЦ SPIN-код: 5257-9460

Svetlana M. Tolpygo — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: tolpygo_sm@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-6725>
RSCI SPIN code: 9937-0711

Batozhab B. Shoibonov — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Leading Researcher of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: shojbonov_bb@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-6706>
RSCI SPIN code: 5412-9790

Irina V. Kuzmina — PhD, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Scientist of the Laboratory of Circulation Pharmacology Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: kuzmina_iv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6399-6886>
RSCI SPIN code: 5257-9460

Список литературы / References

- Акалаев Р.Н., Стопницкий А.А., Хожиев Х.Ш. Острые отравления алкоголем. Эпидемиология, диагностика, лечение и анализ нерешенных проблем. *Вестник экстренной медицины*. 2017;X(1):104-111. [Akalaev RN, Stopnitskii AA, Khozhiev KhSh. Ostrye otravleniya alkogolem. Epidemiologiya, diagnostika, lechenie i analiz nereshennykh problem. *Vestnik ekstreynoi meditsiny*. 2017;X(1):104-111. (In Russ.)].
- Ходос О.А., Гидранович Л.Г., Сачек М.М. Активность протеиназ и их эндогенных ингибиторов в экстракте ткани головного мозга и сыворотке крови крыс при острой алкогольной интоксикации. *Вестник ВГМУ*. 2011;10(2):20-25. [Khodos OA, Gidranovich LG, Sachek MM. Aktivnost' proteinaz i ikh endogennykh ingibitorov v ekstrakte tkani golovnogo mozga i syvorotke krvi krys pri ostroi alkogol'noi intoksikatsii. *Vestnik VGMU*. 2011;10(2):20-25. (In Russ.)].
- Бербериди Х.П., Попов К.А., Быков И.М. и др. Особенности изменений биохимических показателей у крыс с алкогольной интоксикацией на фоне коррекции с использованием липоевой кислоты. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2019;9(3):13-18. [Berberidy HP, Popov KA, Bykov IM, et al. Features of changes in biochemical indicators in rats with alcohol intoxication on the background of correction with use of lipoic acid. *Krymskii zhurnal eksperimental'noi i klinicheskoi meditsiny*. 2019;9(3):13-18. (In Russ.)].
- Ossovskaya VS, Bunnnett NW. Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. *Physiol Rev*. 2004 Apr;84(2):579-621. doi: 10.1152/physrev.00028.2003.
- Soh UJ, Dores MR, Chen B, Trejo J. Signal transduction by protease-activated receptors. *Br J Pharmacol*. 2010 May;160(2):191-203. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00705.x.
- Shah R. Protease-activated receptors in cardiovascular health and diseases. *Am Heart J*. 2009 Feb;157(2):253-62. doi: 10.1016/j.ahj.2008.09.025.
- Hansen KK, Oikonomopoulou K, Li Y, Hollenberg MD. Proteinases, proteinase-activated receptors (PARs) and the pathophysiology of cancer and diseases of the cardiovascular, musculoskeletal, nervous and gastrointestinal systems. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008 Jun;377(4-6):377-92. doi: 10.1007/s00210-007-0194-2.
- Chandrabalan A, Ramachandran R. Molecular mechanisms regulating Proteinase-Activated Receptors (PARs). *FEBS J*. 2021 Apr;288(8):2697-2726. doi: 10.1111/febs.15829.

- Кузьмина И.В., Овчинникова Н.В., Толпыго С.М. Активность протеолитического фермента трипсина в сыворотке крови у крыс в условиях водной и пищевой депривации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2023;175(5):540-544. [Kuzmina IV, Ovchinnikova NV, Tolpygo SM. Serum activity of proteolytic enzyme trypsin in rats under conditions of water and food deprivation. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. (In Russ.)]. doi: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-540-544. EDN: VKSBIT
- Mrozkova P, Palecek J, Spicarova D. The role of protease-activated receptor type 2 in nociceptive signaling and pain. *Physiol Res*. 2016 Jul 18;65(3):357-67. doi: 10.33549/physiolres.933269.
- Peach CJ, Edgington-Mitchell LE, Bunnnett NW, Schmidt BL. Protease-activated receptors in health and disease. *Physiol Rev*. 2023 Jan 1;103(1):717-785. doi: 10.1152/physrev.00044.2021.
- Steinberg SF. The cardiovascular actions of protease-activated receptors. *Mol Pharmacol*. 2005 Jan;67(1):2-11. doi: 10.1124/mol.104.003103.
- Pawlinski R, Tencati M, Hampton CR, et al. Protease-activated receptor-1 contributes to cardiac remodeling and hypertrophy. *Circulation*. 2007 Nov 13;116(20):2298-306. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.692764.
- Antoniak S, Sparkenbaugh EM, Tencati M, et al. Protease activated receptor-2 contributes to heart failure. *PLoS One*. 2013 Nov 27;8(11):e81733. doi: 10.1371/journal.pone.0081733.
- Uehara Y, Miura S, Yahiro E, Saku K. Non-ACE pathway-induced angiotensin II production. *Curr Pharm Des*. 2013;19(17):3054-9. doi: 10.2174/1381612811319170012.
- Вернигора А.Н. Влияние потребления этанола на активность карбоксипептидазы H и ангиотензинпревращающего фермента в некоторых отделах мозга крыс с различной устойчивостью к стрессу. *Известия ПГПУ им. В. Г. Белинского*. 2010;17(21):101-103. [Vernigora AN. Effect of ethanol administration on carboxypeptidase H and angiotensin converting enzyme activities in some brain regions of the rats with different stability to stress. *Izv. Penz. gos. pedagog. univ. im. i. V. G. Belinskogo*. 2010;17(21):101-103. (In Russ.)].
- Тимофеев А.В. Основные карбоксипептидазы крови — значение для коагулологии. *Биомедицинская химия*. 2016;62(2):141-149. [Timofeev AV. Basic carboxypeptidases of blood: significance for coagulology. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2016;62(2):141-149. (In Russ.)]. doi: 10.18097/PBMC20166202141.