

УДК: 616-092.9

doi:

Перекисное окисление липидов при экссудативном воспалении у грызунов

Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Золотов Н.Н., Воронина Т.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»
125315, Россия, Москва, ул. Балтийская, д. 8

Целью исследования является оценка уровня первичных продуктов перекисидации липидов (ПОЛ), диеновых конъюгатов (ДК), и вторичного продукта ПОЛ, малонового диальдегида (МДА), в воспалительном выпоте и сыворотке крови грызунов с экспериментальным экссудативным воспалением. **Методы.** Концентрацию ДК и МДА определяли спектрофотометрически в перитонеальном выпоте (ПВ) у мышей с гликогеновым перитонитом и у крыс с укусным перитонитом, а также в сыворотке крови крыс с моделью укусно-го перитонита и с моделью вызванного каррагенаном отека лапы. **Результаты.** В ПВ у крыс с укусным перитонитом и мышей с гликогеновым перитонитом наблюдается увеличение концентрации МДА по сравнению с интактными животными (контроль). При этом в сыворотке крови крыс с укусным перитонитом через 3 часа после индукции воспаления наблюдалось увеличение концентрации как МДА, так и ДК. В сыворотке крови крыс с каррагенановым отеком лапы через 5 часов после введения раствора флогогена обнаружено только достоверное повышение уровня МДА, а уровень ДК не отличался от контроля. **Заключение.** Полученные результаты могут представлять интерес для дальнейшего исследования динамики уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ в острый период воспалительных процессов для характеристики патогенеза их развития и последующей оценки влияния соединений с антиоксидантной и противовоспалительной активностью на интенсивность ПОЛ.

Ключевые слова: укусный перитонит; гликогеновый перитонит; каррагенановый отек; крысы; мыши; диеновые конъюгаты; малоновый диальдегид.

Для цитирования: Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Золотов Н.Н., Воронина Т.А. Перекисное окисление липидов при экссудативном воспалении у грызунов. Патогенез. 2017; 15(3): 58–62.

Для корреспонденции: Иванова Елена Анатольевна, e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 20.04.2017

Lipid peroxidation in rodents with exudative inflammation

Ivanova E.A., Matyushkin A.I., Zolotov N.N., Voronina T.A.

Federal State Budgetary Scientific Institution «Zakusov Institute of Pharmacology»,
Baltiyskaya Str. 8, Moscow, Russia

Aim. To study levels of conjugated dienes (CD), primary products of lipid peroxidation, and malondialdehyde (MDA), a secondary product of lipid peroxidation, in peritoneal exudate and serum of rats and mice with exudative inflammation. **Materials and methods.** CD and MDA concentrations were measured spectrophotometrically in peritoneal exudate from mice with glycogen-induced peritonitis and rats with acetic acid-induced peritonitis and in serum of rats with acetic acid-induced peritonitis and carrageenan-induced paw edema. **Results.** MDA concentrations were increased in the peritoneal exudate of rats with acetic acid-induced peritonitis and mice with glycogen-induced peritonitis as compared to intact animals. Both MDA and CD concentrations were increased in the serum of rats with acetic acid-induced peritonitis at 3 hours of the inflammation induction. However, only MDA levels significantly increased in rats with carrageenan-induced paw edema at 5 hours of the phlogogen injection, whereas CD levels did not differ from intact animals. **Conclusion.** These results might be useful for further investigation of changes in primary and secondary products of lipid peroxidation in experimental inflammatory conditions to characterize their pathogenesis and to study effects of antioxidative and anti-inflammatory compounds on concentrations of lipid peroxidation products.

Key words: acetic acid-induced peritonitis; glycogen-induced peritonitis; carrageenan-induced edema; rats; mice; conjugated dienes; malondialdehyde.

For citation: Ivanova E.A., Matyushkin A.I., Zolotov N.N., Voronina T.A. Lipid peroxidation in rodents with exudative inflammation. Pathogenesis. 2017; 15(3): 58–62 (In Russian).

For correspondence: Ivanova Elena Anatolievna, e-mail: iwanowaea@yandex.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 20.04.2017

Введение

Повреждение мембран клеток прооксидантами запускает процесс пероксидации липидов (ПОЛ) мембран, включающий несколько стадий. На первой стадии (стадии иницирования) инициирующий реакцию прооксидант отнимает водород от молекулы полиненасыщенной жирной кислоты, в результате чего образуется липидный радикал, который стремится приобрести более стабильную форму, преобразуясь в диеновый конъюгат (ДК) — первичный продукт ПОЛ [1]. На второй стадии (развития цепи) наблюдается продолжение цепной реакции, в результате чего образуются другие первичные продукты ПОЛ — липопероксирадикал или пероксид липида. Первичные продукты ПОЛ нестабильны и поэтому метаболизируются во вторичные продукты: альдегиды, диальдегиды, кетоны, эпоксиды, спирты и другие соединения. На терминальной стадии ПОЛ происходит обрыв цепи за счет как взаимодействия радикалов с антиоксидантами, так и между собой [1, 2].

Интенсификация ПОЛ, проявляющаяся усилением образования вторичных продуктов ПОЛ, наблюдается при широком спектре патологических состояний: при сердечнососудистых, нейродегенеративных заболеваниях, болезнях печени, диабете, онкологии [3—8]. При воспалительных процессах увеличение концентрации вторичного продукта ПОЛ малонового диальдегида (МДА) в тканях наблюдается вследствие как оксидантного стресса, так и повышения метаболизма арахидоновой кислоты с образованием простагландинов: в реакции образования тромбоксана МДА является побочным продуктом [9—11].

Целью данного экспериментального исследования является оценка уровня первичных продуктов ПОЛ диеновых конъюгатов (ДК) и вторичного продукта ПОЛ МДА в воспалительном выпоте и сыворотке крови грызунов с экспериментальным экссудативным воспалением. В качестве используемых в исследовании моделей экссудативного воспаления выбраны методика острого нейروفильного воспаления — гликогеновый перитонит у мышей [12] и методики уксусного перитонита и каррагенанового отека лапы у крыс, рекомендованные действующими «Методическими рекомендациями по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств» для оценки противовоспалительной активности соединений [13].

Материалы и методы

Животные

В работе использованы половозрелые аутбредные белые мыши-самцы массой 26—30 г и аутбредные белые крысы-самцы массой 240—260 г. Животных получали из Центрального питомника лабораторных животных РАМН («Столовая», Московская область). Организация и проведение экспериментов осуществлялись в соответствии с приказом Минздрава России №199 от 1 апреля 2016 года «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Животные содержались в соответствии с СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Проведение экспериментов одобрено Комиссией по биомедицинской этике ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова» (протокол №1 от 20 января 2017 г.).

Перитонит у мышей, вызванный внутрибрюшинным введением гликогена

Мышам ($n = 10$) вводили 500 мкл 5% (в/бр) раствора гликогена (Glycogen from oyster, type II, Sigma-Aldrich), растворенного в физиологическом растворе [12]. Животным контрольной группы ($n = 10$) вводили также 500 мкл физиологического раствора. Через 4 часа после введения раствора гликогена или физиологического раствора мыши были подвергнуты эвтаназии путем цервикальной дислокации. После эвтаназии в брюшную полость мышей вводили по 3 мл холодного натрий-фосфатного буфера ($pH = 7,4$), делали легкий массаж брюшной стенки и собирали перитонеальную жидкость. Супернатант перитонеальной жидкости получали центрифугированием и до проведения биохимического исследования хранили при температуре $-20^{\circ}C$.

Перитонит у крыс

Перитонит у крыс вызывали путем внутрибрюшинного введения 1% раствора уксусной кислоты из расчета 1 мл раствора на 100 г массы тела [13]. Через 3 часа после введения раствора уксусной кислоты ($n = 10$) или физиологического раствора ($n = 10$) крыс подвергали эвтаназии методом декапитации и собирали кровь. В брюшную полость животных вводили по 5 мл холодного натрий-фосфатного буфера ($pH = 7,4$), делали легкий массаж брюшной стенки и собирали перитонеальную жидкость. Супернатант перитонеальной жидкости и сыворотку крови получали центрифугированием и до проведения биохимического исследования хранили при температуре $-20^{\circ}C$.

Отек задней лапы крыс, вызванный субплантарным введением каррагенана

Введение 0,1 мл 1% раствора каррагенана (сульфатированного полисахарида из ирландского морского мха, Sigma-Aldrich) воспроизводит острую воспалительную реакцию — отек лапы [13]. Выраженность отека лапы регистрировали в динамике по разнице диаметра лапы (мм), измеренного штангенциркулем через 1, 2, 3 и 4 часа после индукции воспаления, относительно диаметра лапы до индукции воспаления. Интактные крысы служили контрольной группой. Через 5 часов после введения раствора каррагенана крыс опытной ($n = 8$) и интактной групп ($n = 6$) подвергали эвтаназии методом декапитации и собирали кровь. Сыворотку крови получали центрифугированием и до проведения биохимического исследования хранили при температуре $-20^{\circ}C$.

Определение концентрации МДА в сыворотке крови и перитонеальной жидкости животных

К 100 мкл перитонеальной жидкости или 50 мкл сыворотки крови добавляли 40 мкл 0,485 М соли Мора и инкубировали при $37^{\circ}C$ в течение 30 мин. Затем к образцам добавляли 1000 мкл 0,9% раствора 2-тиобарбитуровой кислоты (Serva, Германия) в 50% уксусной кислоте, интенсивно встряхивали и инкубировали при $80^{\circ}C$ в течение 60 мин. После охлаждения измеряли оптическую плотность образцов на спектрофотометре DU-50 (Beckman-Coulter, США) в полумикрокювете при 532 нм. Расчёт количества МДА проводили на основании значения коэффициента молярной экстинкции $1,56 \times 10^5 M^{-1}cm^{-1}$. Все измерения проводили в 2-х параллелях [14].

Определение концентрации ДК в сыворотке крови и перитонеальной жидкости животных

К 30 мкл перитонеальной жидкости или сыворотки крови добавляли 1000 мкл смеси 2-пропанол-гептан (1:1, по объёму). Образцы интенсивно встряхивали 2 раза по 10 секунд на встряхивателе типа Вортекс. Образцы центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. К образцам добавляли 100 мкл дистиллированной воды для разделения фаз и их интенсивно встряхивали 2 раза по 10 секунд и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Отбирали по 300 мкл верхней гептановой фазы и добавляли по 1200 мкл 95% этанола. Оптическую плотность образцов определяли на спектрофотометре DU-50 (Beckman-Coulter, США) в полумикрокювете при 233 нм. Расчёт количества ДК проводили на основании значения коэффициента молярной экстинкции $2,2 \times 105M^{-1}cm^{-1}$. Все измерения проводили в 2-х параллелях [14].

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро—Уилка с последующей оценкой равенства дисперсий по критерию Левена. В случае нормального распределения в экспериментальных группах и соблюдения межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода параметрической статистики критерия Даннета. При отсутствии нормального распределения в экспериментальных группах, либо при несоблюдении межгруппового равенства дисперсий дальнейшую обработку проводили с помощью метода непараметрической статистики Манна—Уитни. Для определения статистической значимости различий повторных измерений в группе использовали парный критерий Стьюдента. Результаты в таблицах представлены в зависимости от использования параметрических или непараметрических методов анализа: в случае применения параметрической статистики — как среднее \pm ошибка среднего (стандартное отклонение) — $Mean \pm SEM (SD)$; в случае анализа непараметрическими методами — как медиана, 25% + 75% процентиля — $Median, 25\% + 75\%$. Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При перитоните у мышей, вызванном введением раствора гликогена, в перитонеальном выпоте (ПВ) наблюдалось достоверное повышение уровня МДА на 24,2% по сравнению с контрольной группой мышей (табл. 1). При этом уровень ДК в экссудате животных с экспериментальной патологией не отличался от показателя в контрольной группе (табл. 2). Это свидетельствует о том, что в ПВ из брюшной полости мышей с перитонитом, вызванном гликогеном, через 4 часа после индукции воспаления процесс образования первичных продуктов ПОЛ ДК завершился их последующим окислением до вторичных продуктов, в частности, МДА.

Подобная картина наблюдалась и при укусном перитоните у крыс, в экссудате которых через 3 часа после индукции воспаления наблюдалось достоверное увеличение концентрации МДА (на 72,2% по сравнению с контро-

лем) (табл. 1). Уровень ДК в ПВ у крыс с укусным перитонитом так же, как и у мышей с гликогеновым перитонитом, не отличался от уровня ДК в ПВ в контрольной группе (табл. 2). При этом в сыворотке крови крыс с укусным перитонитом отмечено достоверное увеличение концентрации как ДК (на 10,5%), так и МДА (на 16,9%) по сравнению с контролем (табл. 1 и 2). Следовательно, индукция воспаления внутрибрюшинным введением 1% раствора уксусной кислоты вызывает у крыс развитие системной воспалительной реакции, при которой через 3 часа после введения флогогена наблюдается достоверное увеличение концентрации как первичных продуктов ПОЛ ДК, так и вторичного продукта ПОЛ МДА в системном кровотоке.

Введение 1% раствора каррагенана в заднюю лапку крыс вызывало через 1 час развитие воспалительной реакции, проявлявшейся в увеличении диаметра лапы животных относительно фоновых значений 1,49 мм. Через 2 часа после введения флогогена отечность поврежденной лапки крыс стала еще более выраженной, достоверно увеличившись по сравнению с зарегистрированной через 1 час, и достигала максимума, равного медиане в 2,35 мм. К 3-му часу эксперимента степень воспаления уменьшалась незначительно и соответствовала увеличению диаметра лапы относительно фоновых значений, равному 2,11 мм, что так же, как и через 2 часа опыта, достоверно отличалось от показателя отечности, зафиксированного через 1 час после индукции воспаления. К 4-му часу наблюдений отечность лапки уменьшалась возвращаясь по размеру к диаметру в 1,98 мм, зарегистрированному через 1 час после введения раствора каррагенана (табл. 3). Результаты измерения диаметра лапок крыс в группе интактных животных на протяжении 4 часов эксперимента свидетельствовали о незначительном изменении регистрируемых значений, в пределах погрешности измерений (табл. 3).

Через 5 часов после индукции воспаления в сыворотке крови крыс с каррагенановым отеком лапы наблюдалось достоверное увеличение концентрации МДА — на 13,6% по сравнению с контролем, однако при этом уровень ДК не отличался от показателя у интактных животных (табл. 4). Возможно, через 5 часов после индукции воспаления процесс образования ДК в сыворотке крови завершился, а о воспалительной реакции и оксидантном стрессе у животных свидетельствует повышенная концентрация МДА. Полученные нами данные согласуются с результатами зарубежных авторов [15], зарегистрировавшими увеличение концентрации МДА в печени крыс с каррагенановым отеком лапы через 5 часов после индукции воспаления.

Показано, что каррагенановый отек лапы крыс характеризуется двухфазной воспалительной реакцией [16]. Ранняя фаза воспаления наблюдается в течение 1 часа после введения флогогена и обусловлена выделением гистамина, серотонина, брадикинина и, в меньшей степени, простагландинов. Через 1 час после введения раствора каррагенана воспаление сопровождается нейтрофильной инфильтрацией и продолжающейся генерацией простагландинов. Зарегистрированный нами повышенный уровень МДА является одним из маркеров отставленной во времени фазы воспаления при данном повреждении.

Содержание МДА в сыворотке крови при перитоните у мышей и крыс

Серии опытов	Концентрация МДА (мкмоль/л)		
	Гликогеновый перитонит у мышей: перитонеальный выпот, Mean \pm SEM (SD)	Уксусный перитонит у крыс	
		Перитонеальный выпот, Mediana, 25% \div 75%	Сыворотка крови, Mean \pm SEM (SD)
Контроль (n = 10)	0,062 \pm 0,005 (0,013)	0,018 (0,017 \div 0,020)	0,118 \pm 0,005 (0,017)
Перитонит (n = 10)	0,077 \pm 0,004 (0,012)*	0,031# (0,025 \div 0,037)	0,138 \pm 0,004 (0,013)*

Примечание. Здесь и далее: n – количество животных в каждой серии. *) – p < 0,05 по сравнению с контрольной группой, критерий Даннета, #) – p = 0,002 по сравнению с контрольной группой, критерий Манна–Уитни.

Концентрация диеновых конъюгатов в сыворотке крови при перитоните у мышей и крыс

Серии опытов	Концентрация диеновых конъюгатов (мкмоль/л)		
	Гликогеновый перитонит у мышей: перитонеальный выпот, Mediana, 25% \div 75%	Уксусный перитонит у крыс	
		Перитонеальный выпот, Mean \pm SEM (SD)	Сыворотка крови, Mediana, 25% \div 75%
Контроль (n = 10)	0,030 (0,028 \div 0,034)	0,084 \pm 0,003 (0,009)	0,076 (0,075 \div 0,079)
Перитонит (n = 10)	0,031 (0,030 \div 0,035)	0,082 \pm 0,002 (0,006)	0,084 (0,081 \div 0,090)#

Примечание. #) – p = 0,001 по сравнению с контрольной группой, критерий Манна–Уитни.

Влияние каррагенана на величину отека левой лапки крыс (диаметры, мм)

Серии опытов	Время после введения каррагенана			
	1 час	2 часа	3 часа	4 часа
Контроль (n = 6)	0,05 \pm 0,16 (0,39)	0,30 (0,10 \div 0,040)	0,23 \pm 0,17 (0,41)	0,17 \pm 0,10 (0,24)
Каррагенановый отек лапки (n = 8)	1,49 \pm 0,21* (0,58)	2,35#& (1,91 \div 2,95)	2,11 \pm 0,13*& (0,36)	1,98 \pm 0,17* (0,49)

Примечание. *) – p < 0,0002 по сравнению с группой интактных животных, критерий Даннета, #) – p = 0,002 по сравнению с группой интактных животных, критерий Манна–Уитни, &) – p < 0,02 по сравнению с увеличением диаметра поврежденной лапы через 1 час после введения раствора каррагенана, парный критерий Стьюдента.

Уровень МДА и ДК в сыворотке крови у крыс с каррагенановым отеком лапки

Серии опытов	Концентрация продуктов ПОЛ (мкмоль/л)	
	МДА, Mediana, 25% \div 75%	ДК, Mean \pm SEM (SD)
Контроль (n = 6)	0,125 (0,115 \div 0,126)	0,088 \pm 0,002 (0,004)
Каррагенановый отек лапки (n = 8)	0,142# (0,135 \div 0,168)	0,090 \pm 0,003 (0,009)

Примечание. #) – p = 0,009 по сравнению с группой интактных животных, критерий Манна–Уитни.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об увеличении концентрации маркеров ПОЛ ДК и МДА при экспериментальном экссудативном воспалении у грызунов и могут представлять интерес для дальнейшего исследования динамики уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ в острый период воспалительных процессов для характеристики патогенеза их развития и последующей оценки влияния соединений с антиоксидантной и противовоспалительной активностью на интенсивность ПОЛ.

Список литературы

1. Ayala A., Munoz M.F., Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydro-

xy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014: 360438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066722/>

2. Северин Е.С., ред. Биохимия. Учебник для ВУЗов. М.: ГЭОТАР-МЕД; 2003. 779 с.

3. Chapple S.J., Cheng X., Mann G.E. Effects of 4-hydroxynonenal on vascular endothelial and smooth muscle cell redox signaling and function in health and disease. *Redox Biology*. 2013; 1(1): 319-31.

4. Leonarduzzi G., Chiarpotto E., Biasi F., Poli G. 4-Hydroxynonenal and cholesterol oxidation products in atherosclerosis. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2005; 49(11): 1044-49.

5. Emerit J., Edeas M., Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2004; 58(1):39-46.

6. Sampey B.P., Korourian S., Ronis M.J., Badger T.M., Petersen D.R. Immunohistochemical characterization of hepatic malondialdehyde and 4-hydroxynonenal modified proteins during early stages of ethanol-induced liver injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2003; 27(6): 1015-22.

7. Slatter D.A., Bolton C.H., Bailey A.J. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000; 43(5): 550-7.
8. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006; 160(1):1-40.
9. Massey K.A., Nicolaou A. Lipidomics of polyunsaturated fatty-acid-derived oxygenated metabolites. *Biochemical Society Transactions*. 2011; 39(5):1240-6.
10. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011, 31(5):986-1000.
11. Ekambaram P., Lambiv W., Cazzolli R., Ashton A.W., Honn K.V. The thromboxane synthase and receptor signaling pathway in cancer: an emerging paradigm in cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2011; 30(3-4):397-408.
12. Pagano R.L., Mariano M., Giorgi R. Neutrophilic cell-free exudate induces antinociception mediated by the protein S100A9. *Mediators of Inflammation*. 2006; 2006(4):36765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618946/>
13. Шварц Г.Я., Сябаев Р.Д. Методические рекомендации по доклиническому изучению нестероидных противовоспалительных лекарственных средств. В кн.: Миронова А.Н. и др., ред. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012: 746-58.
14. Орехович В.Н., ред. Современные методы в биохимии. М.: Медицина; 1977. 392 с.
15. Mansouri M.T., Hemmati A.A., Naghizadeh B., Mard S.A., Rezaie A., Ghorbanzadeh B. A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2015; 47(3): 292-8.
16. Gilligan JP, Lovato SJ, Erion MD, Jeng AY. Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P. *Inflammation*. 1994; 18:285-92.
3. Chapple S.J., Cheng X., Mann G.E. Effects of 4-hydroxynonenal on vascular endothelial and smooth muscle cell redox signaling and function in health and disease. *Redox Biology*. 2013; 1(1): 319-31.
4. Leonarduzzi G., Chiarpotto E., Biasi F., Poli G. 4-Hydroxynonenal and cholesterol oxidation products in atherosclerosis. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2005; 49(11): 1044-49.
5. Emerit J., Edeas M., Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2004; 58(1):39-46.
6. Sampey B.P., Korourian S., Ronis M.J., Badger T.M., Petersen D.R. Immunohistochemical characterization of hepatic malondialdehyde and 4-hydroxynonenal modified proteins during early stages of ethanol-induced liver injury. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2003; 27(6): 1015-22.
7. Slatter D.A., Bolton C.H., Bailey A.J. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000; 43(5): 550-7.
8. Valko M., Rhodes C.J., Moncol J., Izakovic M., Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*. 2006; 160(1):1-40.
9. Massey K.A., Nicolaou A. Lipidomics of polyunsaturated fatty-acid-derived oxygenated metabolites. *Biochemical Society Transactions*. 2011; 39(5):1240-6.
10. Ricciotti E., FitzGerald G.A. Prostaglandins and inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011, 31(5):986-1000.
11. Ekambaram P., Lambiv W., Cazzolli R., Ashton A.W., Honn K.V. The thromboxane synthase and receptor signaling pathway in cancer: an emerging paradigm in cancer progression and metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2011; 30(3-4):397-408.
12. Pagano R.L., Mariano M., Giorgi R. Neutrophilic cell-free exudate induces antinociception mediated by the protein S100A9. *Mediators of Inflammation*. 2006; 2006(4):36765. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1618946/>
13. Shvarts G.Ya., Syabaev R.D. Methodological instructions on the study of new nonsteroidal anti-inflammatory drugs. In: Guidance on pre-clinical study of new pharmacological substances. Part 1, edited by Mironov A.N., et al. Moscow: Grif and K; 2012: 746-58. (in Russian)
14. Orekhovich V.N., ed. Modern methods in biochemistry. Moscow: Meditsina; 1977. 392 p. (in Russian)
15. Mansouri M.T., Hemmati A.A., Naghizadeh B., Mard S.A., Rezaie A., Ghorbanzadeh B. A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 2015; 47(3): 292-8.
16. Gilligan JP, Lovato SJ, Erion MD, Jeng AY. Modulation of carrageenan-induced hind paw edema by substance P. *Inflammation*. 1994; 18:285-92.

References

1. Ayala A., Munoz M.F., Arguelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014; 2014: 360438. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4066722/>
2. Severin E.S., ed. Biochemistry. Textbook for higher education institutions. Moscow: GJeOTAR -MED; 2003. 779 p. (in Russian)

Сведения об авторах

Иванова Елена Анатольевна, канд. фарм. наук, ст. научн. сотр. лаборатории психофармакологии
 Матюшкин Александр Иванович, мл. научн. сотр. лаборатории психофармакологии
 Золотов Николай Николаевич, доктор биол. наук, профессор, гл. научн. сотр. лаборатории психофармакологии
 Воронина Татьяна Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. лабораторией психофармакологии