

Влияние комбинированного применения мексидола с диклофенаком натрия на выраженность экссудативного воспаления у крыс при превентивном десятидневном пероральном введении

Иванова Е. А., Васильчук А. Г., Матюшкин А. И., Воронина Т. А.

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Аннотация. На модели каррагенанового отёка лапы у крыс установлено, что диклофенак натрия при 10-дневном превентивном пероральном введении (один раз в сутки) значительно снижает выраженность экссудации в дозе 10 мг/кг, но не влияет в дозе 5 мг/кг. При применении мексидола в дозе 100 мг/кг в комбинации с диклофенаком натрия в дозе 5 мг/кг (превентивно, перорально, 10 дней, один раз в сутки) значимое снижение отёка лапы по сравнению с контрольной группой наблюдается на протяжении первых двух из четырёх часов его регистрации. Однако 10-дневное превентивное пероральное введение мексидола в дозе 100 мг/кг (один раз в сутки) вызывает усиление выраженности каррагенанового отёка лапы крыс через четыре часа после введения флоггена.

Ключевые слова: воспаление; каррагенановый отёк; диклофенак натрия; мексидол; крысы

Для цитирования:

Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Влияние комбинированного применения мексидола с диклофенаком натрия на выраженность экссудативного воспаления у крыс при превентивном десятидневном пероральном введении. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2022;(1):14–19. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-14-19>

Поступила: 24 февраля 2022 г. **Принята:** 02 марта 2022 г. **Опубликована:** 30 марта 2022 г.

Effect of the combination of mexidol and diclofenac sodium on exudative inflammation in rats after ten-day preventive oral administration

Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA

FSBI "Zakusov Institute of Pharmacology", Moscow, Russia

Abstract. In rats with carrageenan-induced paw edema, diclofenac sodium significantly reduces exudation after ten-day preventive oral administration at a dose of 10 mg/kg but not 5 mg/kg. Mexidol at a dose of 100 mg/kg in combination with diclofenac sodium at a dose of 5 mg/kg (preventively orally, during 10 days, once a day) reduces paw edema during the first two out of four hours of its recording compared with the control group. However, ten-day preventive oral administration of mexidol at a dose of 100 mg/kg (once a day) increases the severity of carrageenan-induced paw edema in rats at four hours after the injection of the phlogogen.

Keywords: inflammation; carrageenan-induced edema; diclofenac sodium; mexidol; rats

For citations:

Ivanova EA, Vasilchuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Effect of the combination of mexidol and diclofenac sodium on exudative inflammation in rats after ten-day preventive oral administration. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2022;(1):14–19. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2022-1-14-19>

Received: February 24, 2021. **Accepted:** March 02, 2022. **Published:** March 30, 2022

Введение / Introduction

Мексидол – разработанное в ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» антиоксидантное средство, оказывающее мембранопротекторное и антигипоксическое действие [1, 2] и применяемое в комплексной терапии цереброваскулярных, сердечно-сосудистых заболеваний, болезней нервной системы, открытоугольной глаукомы и других заболеваний [3]. В экспериментах на мышах и крысах установлено, что мексидол при однократном введении в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) как неселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ) диклофенаком натрия, так и селективным ингибитором ЦОГ-2 эторикоксибом усиливает анти-экссудативное действие НПВП [4, 5]. Однако мексидол *per se* при однократном введении в дозах 50, 100 и

200 мг/кг (внутрибрюшинно) [6] и 25 мг/кг (перорально) [4] не оказывает значимого влияния на выраженность острого экссудативного воспаления.

При воспалении интенсифицируется перекисное окисление липидов, и окисление липопротеинов низкой плотности приводит к образованию иммуногенных и провоспалительных окисленных липидов и липопротеинов [7].

Целью данной работы является изучение влияния мексидола *per se* и в комбинации с неселективным ингибитором ЦОГ диклофенаком натрия при превентивном 10-дневном пероральном введении на модели каррагенанового отёка лапы у крыс. Эта методика является моделью экссудативного воспаления, сопровождающегося значительным повышением в повреждённых тканях экспрессии ЦОГ-2 [8] и концентрации продуктов свободнорадикального окисления липидов [9–11].

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. В работе использовали половозрелых аутбредных белых крыс-самцов массой 240–280 г, полученных из питомника лабораторных животных филиала «Столовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (Московская область). Организацию и проведение работ осуществляли в соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур», Директивой 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, и правилами, утверждёнными этической комиссией НИИ фармакологии имени В.В. Закусова. Каждая группа животных включала на начало исследования 10 крыс.

Объекты исследования. Диклофенак натрия («Немофарм», Сербия) применяли в дозах 5 и 10 мг/кг; мексидол (ООО «НПК «ФАРМАСОФТ», Россия) — в дозе 100 мг/кг; использовали комбинацию диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг и мексидола в дозе 100 мг/кг; растворителем служил физиологический раствор (ОАО НПК «ЭСКОМ», Россия). Изучаемые препараты, их комбинацию (сначала крысам вводили диклофенак натрия, затем через 30 минут мексидол) и физиологический раствор (контрольной группе) вводили перорально в течение 10 суток, последнее введение препаратов осуществляли за 1 час до интраплатантарного введения раствора каррагенана.

Каррагенановый отёк лапы у крыс вызывали субплатантарным введением 0,1 мл 1 % раствора каррагенана (Sigma-Aldrich, США) в заднюю лапу животных [12]. Отёк лапы регистрировали по разнице диаметра лапы в области плюсны, измеренного штангенциркулем (мм) через 1, 2, 3 и 4 ч после индукции воспаления относительно диаметра до введения раствора каррагенана. По полученным данным методом трапеций вычисляли площадь под кривой зависимости изменения диаметра лап животных от времени (мм²). Кроме того, на протяжении опыта регистрировали массу тела крыс и гибель животных.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica 10.0. Нормальность распределения данных 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 критерия множественных сравнений Ньюмена–Кейлса и t-критерия Стьюдента (при сравнении только с контрольной группой). При отсутствии нормального распределения в экспериментальных группах либо при несоблюдении межгруппового равенства дис-

персий дальнейшую обработку проводили с помощью рангового критерия Краскела–Уоллиса с последующим сравнением выборок с использованием критерия Данна и с помощью критерия Манна–Уитни (при сравнении только с контрольной группой). Результаты в таблице 1 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, первый и третий квартиль — Mediana (Q1; Q3). Различия между группами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Воспалительная реакция в ответ на введение 1 % раствора каррагенана у животных контрольной группы характеризовалась нарастанием отёка лапы в течение 3 часов после введения флогогена, снижаясь к 4-му часу наблюдения. Согласно статистическому анализу данных с использованием методов множественных сравнений, изучаемые препараты значимо не снижали выраженность экссудативной реакции животных. Вместе с тем, если при введении диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг не выявлено его значимого влияния на экссудацию и при парном сравнении с контрольной группой с помощью критерия Манна–Уитни или t-критерия Стьюдента (в зависимости от распределения в выборках и соблюдения равенства дисперсий), то при введении этого НПВП в дозе 10 мг/кг или в комбинации с мексидолом зарегистрированы значимые различия при парном сравнении с контрольной группой. Так, диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг снижал выраженность отёка лапы у крыс на 47,1; 52,2 и 37,9 %, соответственно, через 1, 2 и 3 часа после индукции воспаления при снижении площади под кривой на 39,9 %. Мексидол в дозе 100 мг/кг в сочетании с диклофенаком натрия в дозе 5 мг/кг усиливал эффект НПВП. По сравнению с контрольной группой (критерий Манна–Уитни) комбинация препаратов значимо подавляла экссудацию через 1 и 2 часа после введения флогогена на 58,8 и 47,8 % при уменьшении площади под кривой на 26,5 % (табл. 1). Однако усиление антиэкссудативного эффекта, наблюдаемое после 10-дневного перорального введения комбинации НПВП в дозе 5 мг/кг и мексидола в дозе 100 мг/кг, было менее выраженным, чем после однократного внутрибрюшинного комбинированного введения препаратов в этих дозах. Эффект комбинации диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг и мексидола в дозе 100 мг/кг (однократно, внутрибрюшинно) был значимо выше (через 2 и 3 часа после введения флогогена) эффекта диклофенака натрия в дозе 5 мг/кг (однократно, внутрибрюшинно) [5].

У мексидола при ежедневном 10-дневном пероральном введении в дозе 100 мг/кг выявлена способность усиливать экссудативную реакцию крыс через 4 часа после введения раствора каррагенана ($p = 0,058$

по сравнению с контрольной группой, t -критерий Стьюдента; $p < 0,05$, критерий Ньюмена–Кейлса). Ранее парадоксальный прооксидантный эффект препарата был зарегистрирован в системе фотоиндуцированного гемолиза, механизм которого связывают с влиянием мексидола на антиоксидантную систему эритроцита, а именно с его ингибирующим действием на фосфолипазу A2, которая в тандеме с глутатионпероксидазой-1 образует основную систему обезвреживания пероксидов липидов в мембране эритроцитов [13]. Известно, что при экспериментальном панкреатите у собак мексидол проявляет цитопротекторное действие, в том числе за счёт снижения активности фосфолипазы A2 [14]. Ингибированием мексидолом активности фосфолипазы A2 можно объяснить и усиление противовоспалительного эффекта НПВП при их комбинированном применении, так как это приводит к снижению образования из фосфолипидов субстрата ЦОГ арахидоновой кислоты и, следовательно, провоспалительных простагландинов.

Ежедневное пероральное введение диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг приводило к снижению массы тела крыс и к их гибели. Прирост массы тела живот-

ных этой группы был отрицательным на протяжении всего опыта: на 4-е сутки введения препарата медиана изменения массы тела относительно её значения до 1 введения диклофенака составляла –(минус) 2,5 г; на 10-е сутки введения масса тела крыс снизилась на 50 г по сравнению со значением в 1 сутки опыта (табл. 2). На протяжении 10 дней введения диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг зарегистрирована гибель 4 из 10 животных в группе, в других группах гибели не было. Однако если на 4-е сутки введения мексидола в дозе 100 мг/кг, диклофенака в дозе 5 мг/кг и их комбинации значимой разницы в наборе массы тела крысами по сравнению с контрольной группой не наблюдалось, то на 10-е сутки зарегистрирован сниженный прирост массы тела у крыс, которым вводили комбинацию препаратов. По сравнению с 1 днём регистрации масса тела животных этой группы уменьшилась на 6 г (см. табл. 2).

Примечательно, что вскрытие выведенных из эксперимента по его завершении и погибших крыс не выявило видимых язвенных дефектов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у животных, которым вводили диклофенак натрия в дозе 10 мг/кг. У крыс этой

Таблица 1

Влияние диклофенака натрия, мексидола и их комбинации при десятидневном пероральном превентивном введении на каррагенановый отёк лапы у крыс

Table 1

Effect of diclofenac sodium, mexidol and their combination on carrageenan-induced paw edema in rats after ten-day preventive oral administration

Группа Group	Изменение диаметра лапы после введения раствора каррагенана, мм: Change in paw diameter after injection of carrageenan solution, mm:				Площадь под кривой, мм ² Area under the curve, mm ²
	1 час hour 1	2 час hour 2	3 час hour 3	4 час hour 4	
Контроль Control	0,85 (0,65; 1,05)	1,15 (0,95; 1,35)	1,40±0,12 (0,35)	1,29±0,15 (0,42)	3,58 (3,25; 3,93)
Мексидол 100 мг/кг Mexidol 100 mg/kg	0,70 (0,60; 0,80)	1,55 (1,10; 1,90)	1,72±0,13 (0,42)	1,74±0,16 (0,50)**	4,50 (3,20; 5,55)
Диклофенак 5 мг/кг Diclofenac 5 mg/kg	0,60 (0,10; 1,00)	1,00 (0,70; 1,60)	1,17±0,19 (0,60)	1,20±0,15 (0,49) [#]	3,25 (1,55; 4,30)
Диклофенак 10 мг/кг Diclofenac 10 mg/kg	0,45 (0,20; 0,50)*	0,55 (0,30; 0,90)**	0,87±0,16 (0,39)**	0,97±0,08 (0,20) [#]	2,15 (1,75; 2,60)**
Диклофенак 5 мг/кг + Мексидол 100 мг/кг Diclofenac 5 mg/kg + Mexidol 100 mg/kg	0,35 (0,30; 0,60)*	0,60 (0,50; 0,90)**	1,28±0,17 (0,53)	1,10±0,11 (0,36) [#]	2,63 (2,00; 3,05)*

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Манна–Уитни или t -критерий Стьюдента в случае соответственно отсутствия нормального распределения данных в выборках и/или соблюдения межгруппового равенства дисперсий или наличия нормального распределения данных в выборках и соблюдения межгруппового равенства дисперсий; ** — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Ньюмена–Кейлса; [#] — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Мексидол 100 мг/кг», критерий Краскела–Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна или критерий Ньюмена–Кейлса в случае соответственно отсутствия нормального распределения данных в выборках и/или соблюдения межгруппового равенства дисперсий или наличия нормального распределения данных в выборках и соблюдения межгруппового равенства дисперсий; Данные представлены в случае применения параметрической статистики как среднее ± ошибка среднего (стандартное отклонение); в случае анализа непараметрическими методами — как медиана, первый и третий квартиль.

Notes: * — $p < 0.05$ compared with the control group, Mann–Whitney test (in the case of analysis by nonparametric methods) or Student's t -test (in the case of using parametric statistics); ** — $p < 0.05$ compared with the control group, Newman–Keuls test; [#] — $p < 0.05$ compared with the group «Mexidol 100 mg/kg», Kruskal–Wallis test followed by multiple comparison according to Dunn test (in the case of using nonparametric statistics) or Newman–Keuls test (in the case of using parametric statistics); Data are presented as mean ± error of the mean (standard deviation) in the case of parametric statistics or as the median, first and third quartile in the case of analysis by nonparametric methods.

Таблица 2

Влияние диклофенака натрия, мексидола и их комбинации на массу тела крыс

Table 2

Effect of diclofenac sodium, mexidol and their combination on the body weight in rats

Группа Group	Масса до введения препаратов в 1-й день, г Body weight before dosing on day 1, g	Изменение массы тела относительно значений в 1-й день введения препаратов (до их введения), г Change in body weight relative to day 1 of treatment (before dosing), g	
		4 день day 4	10 день day 10
Контроль Control	256,1±5,1 (16,1)	20,5 (18,0; 32,0) n = 10	27,0 (18,0; 32,0) n = 10
Мексидол 100 мг/кг Mexidol 100 mg/kg	254,2±3,6 (11,5)	24,5 (20,0; 35,0) [#] n = 10	24,0 (11,0; 52,0) [#] n = 10
Диклофенак 5 мг/кг Diclofenac 5 mg/kg	256,7±2,9 (9,2)	21,0 (17,0; 25,0) [#] n = 10	7,0 (-19,0; 13,0) n = 10
Диклофенак 10 мг/кг Diclofenac 10 mg/kg	253,9±4,4 (14,0)	-2,5 (-11,0; 1,0) [*] n = 10	-50,0 (-66,0; -22,0) [*] n = 6
Диклофенак 5 мг/кг + Мексидол 100 мг/кг Mexidol 100 mg/kg + Diclofenac 5 mg/kg	253,5±3,5 (11,9)	11,0 (6,0; 14,0) n = 10	-6,0 (-9,0; 1,0) [*] n = 10

Примечания: * — $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой, критерий Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна; [#] — $p < 0,05$ по сравнению с группой «Диклофенак 10 мг/кг», критерий Краскела-Уоллиса с последующим множественным сравнением по критерию Данна; Данные представлены в случае применения параметрической статистики как среднее ± ошибка среднего (стандартное отклонение); в случае анализа непараметрическими методами — как медиана, первый и третий квартиль.

Notes: * — $p < 0.05$ compared with the control group, Kruskal-Wallis test followed by multiple comparison according to Dunn test; [#] — $p < 0.05$ compared with the group “Diclofenac 10 mg/kg”, Kruskal-Wallis test followed by multiple comparison according to Dunn test; Data are presented as mean ± error of the mean (standard deviation) in the case of parametric statistics or as the median, first and third quartile in the case of analysis by nonparametric methods.

группы наблюдались истончение стенок кишечника, вздутие желудка и кишечника, заброс желчи в желудок, и остатки пищи в ЖКТ практически отсутствовали — симптомы развившегося при введении НПВП воспаления ЖКТ. НПВП-ассоциированная энтеропатия, приводящая к хроническому воспалению кишечника, является частым побочным эффектом НПВП; повреждение тощей и подвздошной кишки при НПВП-ассоциированной энтеропатии сопровождается мало-заметной кровопотерей, которая является причиной железодефицитной анемии [15]. По данным клинических исследований, видеокапсульная эндоскопия позволяет выявить эрозии и язвы тонкой кишки у 30–50 % пациентов, на протяжении 2 недель принимавших НПВП неселективные ингибиторы ЦОГ напроксен и ибупрофен [7, 15, 16].

Одним из звеньев патогенеза НПВП-ассоциированной энтеропатии рассматривается повреждение митохондрий клеток слизистой оболочки кишечника с последующим образованием свободных радикалов [17]. Поэтому значимое снижение набора массы тела крысами при введении им диклофенака натрия в дозе

5 мг/кг в сочетании с мексидолом в дозе 100 мг/кг по сравнению с контрольной группой на 10-е сутки опыта, вероятно, свидетельствует об усилении мексидолом негативного влияния НПВП на состояние кишечника.

Закключение / Conclusion

Таким образом, результаты проведённого исследования подтвердили зарегистрированную ранее способность мексидола усиливать противовоспалительный эффект НПВП. Однако при превентивном 10-дневном пероральном введении мексидола в дозе 100 мг/кг в комбинации с диклофенаком натрия в дозе 5 мг/кг усиление противовоспалительного эффекта НПВП не превышает эффект однократного сочетанного введения этих препаратов в тех же дозах. Кроме того, введение мексидола в дозе 100 мг/кг в течение 10 дней приводит к усилению выраженности вызванного каррагенаном экссудативного воспаления у крыс, а также в комбинации с диклофенаком натрия в дозе 5 мг/кг — к снижению прироста массы тела животных. Это является основанием для рекомендации к включению в комбинацию с НПВП для усиления их действия мексидола в меньших дозах.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Иванова Елена Анатольевна**Автор, ответственный за переписку**

e-mail: iwanowaea@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

SPIN-код: 5005-0337

к. фарм. н., с. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Ivanova Elena A.**Corresponding author**

e-mail: iwanowaea@yandex.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4961-2051>

SPIN code: 5005-0337

PhD Pharm Sci., Senior Research Scientist, Laboratory of psychopharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Васильчук Анастасия Геннадьевна

e-mail: jimlev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

SPIN-код: 5646-4635

м. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Vasilchuk Anastasia G.

e-mail: jimlev@mail.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9079-1322>

SPIN code: 5646-4635

Junior Research Scientist, Laboratory of psychopharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Матюшкин Александр Иванович

e-mail: matyushkin.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0551>

SPIN-код: 8157-9580

к. б. н., м. н. с. лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Matyushkin Alexander I.

e-mail: matyushkin.alex@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-0551>

SPIN code: 8157-9580

PhD Biological Sci., Junior Research Scientist, Laboratory of psychopharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Воронина Татьяна Александровна

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

SPIN-код: 5766-3452

д. м. н., профессор, руководитель лаборатории психофармакологии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Москва, Россия

Voronina Tatiana A.

e-mail: voroninata38@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7065-469X>

SPIN code: 5766-3452

Dr. Sci. (Med.), professor, Head Laboratory of psychopharmacology, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Открытая база данных: Энциклопедия лекарств [Internet]. Москва (Россия): Регистр лекарственных средств России с 2000 — [cited 2021 oct 17]. Available from: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_679.htm

2. Воронина Т.А. Мексидол: Основные нейropsychotropic эффекты и механизм действия. *Фарматека*. 2009;180(6):35–38. [Voronina TA. Mexidol: main neuropsychotropic effects and mechanisms of action. *Farmateka*. 2009;180(6):35–38. (In Russ).]

3. Воронина Т.А., Иванова Е.А. Комбинированное применение мексидола с известными лекарственными средствами. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):115–124. [Voronina TA, Ivanova EA. Combined administration of mexidol with known medicines. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(4):115–124. (In Russ).]. DOI: 10.17116/jnevro2019119041115.

4. Иванова Е.А., Матюшкин А.И., Васильчук А.Г., Воронина Т.А. Способность мексидола усиливать антиэкссудативное действие диклофенака натрия и эторикоксиба на модели каррагенанового отека у крыс и мышей. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. 2021;76(2):61–66. [Ivanova EA, Matyushkin AI, Vasilchuk AG,

Voronina TA. Ability of mexidol to enhance antiexudative effect of diclofenac sodium and etoricoxib in rats and mice with carrageenan-induced edema. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16. Biologiya*. 2021;76(2):46–51. (In Russ).].

5. Иванова Е.А., Васильчук А.Г., Матюшкин А.И., Воронина Т.А. Усиление противовоспалительного и анальгетического эффекта диклофенака натрия при его применении в комбинации с мексидолом в эксперименте на грызунах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2020;83(7):22–26. [Ivanova EA, Vasil'chuk AG, Matyushkin AI, Voronina TA. Enhancement of the anti-inflammatory and analgesic effect of diclofenac sodium in combination with mexidol. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2020;83(7):22–26. (In Russ).]. DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-7-22-26.

6. Васильчук А.Г., Иванова Е.А., Воронина Т.А. Исследование противовоспалительного действия мексидола при однократном внутривенном введении на модели укусного перитонита у мышей. Всероссийская научная конференция молодых ученых, посвященной 95-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина «Достижения современной фармакологической науки»; Ноябрь 8–10, 2018; Рязань. [Vasil'chuk AG, Ivanova EA, Voronina TA. Issledovanie protivovospalitel'nogo

deystviya meksidola pri odnokratnom vntribryushinnom vvedenii na modeli uksusnogo peritonita u myshey. (Conference proceedings) Vserossiyskaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh, posvyashchennoy 95-letiyu so dnya rozhdeniya professora A.A. Nikulina «Dostizheniya sovremennoy farmakologicheskoy nauki»; 2018 nov 8-10; Ryazan'. (In Russ.). URL: https://www.elibrary.ru/download/elibrary_36371259_65920083.pdf. Ссылка активна на 17.10.2021.

7. Chang MK, Binder CJ, Miller YI et al. Apoptotic cells with oxidation-specific epitopes are immunogenic and proinflammatory. *J Exp Med*. 2004;200(11):1359–1370. DOI: 10.1084/jem.20031763.

8. Rafiee L, Hajhashemi V, Javanmard SH. Maprotiline inhibits COX2 and iNOS gene expression in lipopolysaccharide-stimulated U937 macrophages and carrageenan-induced paw edema in rats. *Cent Eur J Immunol*. 2019;44(1):15–22. DOI:10.5114/ceji.2019.84011.

9. Kuedo Z, Sangsuriyawong A, Klaypradit W, Tipmanee V, Chonpathompikunlert P. Effects of astaxanthin from *Litopenaeus vannamei* on carrageenan-induced edema and pain behavior in mice. *Molecules*. 2016;21(3):382. DOI:10.3390/molecules21030382.

10. Abd-Allah AAM, El-Deen NAMN, Mohamed WAM, Naguib FM. Mast cells and pro-inflammatory cytokines roles in assessment of grape seeds extract anti-inflammatory activity in rat model of carrageenan-induced paw edema. *J Basic Med Sci*. 2018;21(1):97–107. DOI: 10.22038/jbms.2017.25067.6219.

11. Mitrea DR, Malkey R, Florian TL, et al. Daily oral administration of chlorogenic acid prevents the experimental carrageenan-induced oxidative stress. *J Physiol Pharmacol*. 2020;71(1):55–65. DOI: 10.26402/jpp.2020.1.04

12. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenin-induced edema in hind paw of the rat as an assay for antiinflammatory drugs. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1962;111:544–547. DOI:10.3181/00379727-111-27849.

13. Галёбская Л.В., Соловцова И.Л., Мирошникова Е.Б. и др. Парадоксальный эффект антиоксиданта в системе фотоиндуцированного гемолиза. Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина. 2016;11(3):95–102. [Galebskaya LV, Solovtsova IL, Miroshnikova EB et al. Paradoxical effects of antioxidant action in the photohaemolysis system. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 11. Medicine*. 2016;11(3):95–102. (In Russ.). DOI: 10.21638/11701/spbu11.2016.309.

14. Власов А.П., Трофимов В.А., Березин В.А. и др. Модификация обмена липидов при панкреатите под влиянием мексидола. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003;66(1):40–45. [Vlasov AP, Trofimov VA, Berezin VA et al. Mexidol modifies lipid metabolism in animals with experimental pancreatitis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2003;66(1):40–45. (In Russ.). DOI: 10.30906/0869-2092-2003-66-1-40-45.

15. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2018;56(приложение 1):1–29. [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical guidelines. Rheumatology Science and Practice*. 2018;56 suppl.1:1–29. (In Russ.). DOI: 10.14412/1995-4484-2018-1-29.

16. Hawkey CJ, Ell C, Simon B et al. Less small-bowel injury with lumiracoxib compared with naproxen plus omeprazole. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(5):536–544. DOI: 10.1016/j.cgh.2007.12.023.

17. Shin S, Noh C, Lim S et al. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy. *Intest Res*. 2017;15(4):446–455. DOI: 10.5217/ir.2017.15.4.446.