

ЛИПОПОЛИСАХАРИДААР ҮҮСГЭГДСЭН УУШГИНЫ ХУРЦ ГЭМТЛИЙН ЭМГЭГ ЗАГВАРТ ИЗООРИЕНТИНЫ ҮЗҮҮЛЭХ НӨЛӨӨ

Бадамжав Рэнцэн¹, Энхжаргал Наранчимэг¹, Мягмар Наранхүү¹, Батчулуун Цолмон¹, Fang Li²

¹Эм Зүйн Шинжлэх Ухааны Их Сургууль, Монгол улс, Сонгинохайрхан дүүрэг, 18130

²Хятадын Эм зүйн Их Сургууль, Хятад улс, Жянсу мужийн Нанжийн хот, 211198,

E-mail: rentsen@monos.mn, Умас: 99021519

THE EFFECTS OF ISOORIENTIN ON LIPOPOLYSACCHARIDE-INDUCED ACUTE LUNG INJURY

Badamjav Rentsen¹, Enkhjargal Naranchimeg¹, Myagmar Narankhuu¹,
Batchuluun Tsolmon¹, Fang Li²

¹Mongolian University of Pharmaceutical Sciences, Songinokhairkhan district, 18130

²China Pharmaceutical University, Nanjing, Jiangsu, 211198,

E-mail: rentsen@monos.mn, Phone: 99021519

Abstract

Introduction: Acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS) usually result in significant mortality and are featured by pulmonary edema, dysregulated inflammation, and alveolar/capillary barrier destruction. ALI is derived from various lung injuries such as severe pulmonary infection, near drowning, lung contusion, and pulmonary embolism.

Methods: This research work was supported by the National Natural Science Foundation of China, Natural Science Foundation of Jiangsu Province. LPS (from Escherichia coli O55:B5) was purchased from Sigma (St. Louis, MO, USA). Dexamethasone (DEX) was supplied by Shenyang Guangda Pharmaceutical Co., Ltd. The SOD, NO, MPO, and IL-6 assay kits were obtained from Nanjing Jiancheng Bioengineering Institute (Nanjing, China). The identification was performed by Professor Tserendulam Luvsandorj at the Mongolian University of Pharmaceutical Science and specimens were preserved in the School of Traditional Chinese Pharmacy, China Pharmaceutical University. TML was soaked with water for 30 min and decoction three times was conducted with the solid-liquid ratio of 1:10, 1:8, and 1:6, respectively. ICR male mice (8 weeks old, 22–25 g) were purchased from Henan Sikes's Biotechnology Co., Ltd (Henan, China). Statistical tests were performed using IBM SPSS Statistics version 26.0 Software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) and presented as mean ± standard deviation for continuous variables.

Conclusion: In summary, the effect of TML on acute lung injury has been studied with Isoorientin, one of its biologically active compounds. Studies have demonstrated that Isoorientin has been shown to protect against pulmonary edema, inflammatory cells, and inflammatory cytokine mediator expression in acute lung injury caused by LPS. Therefore, we have a certain need to study the mechanisms by which this protective effect takes place further.

Keywords: Isoorientin, Lipopolysaccharide, Acute lung injury Inflammation, Oxidative stress Signaling pathways

Үндэслэл

Уушгины хурц гэмтэл цаашлаад амьсгалын замын цочмог хямралын хам шинж нь ихэвчлэн нас баралтад хүргэдэг.¹ Уушгины хурц гэмтэл нь уушгины халдвар (грам сөрөг бактери), хаван, гэмтэл, уушгины эмболи зэрэг олон хүчин зүйлээс шалтгаалж үүсдэг.² Бактерийн халдварын үед грам сөрөг бактерийн эсийн мембраны липополисахарид (LPS) үрэвслийн

хариу урвалыг эхлүүлж улмаар гэмтэл, эсийн хордлого үүсгэдэг.³ Уушгины хурц гэмтэлийн үед макрофаг, нейтрофиль зэрэг дархлааны эсүүд идэвхжиж, үрэвслийн медиаторууд (NO, MPO), үрэвсэлэрчимжүүлэх цитокинуудын (IL-6, IL-1), нийлэгжилт ихэссэнээр эд, эсийг гэмтээж ингэснээр уушгины эмгэг өөрчлөлтөд хүргэдэг.⁴ Мөн уушгины хурц гэмтлийн үед антиоксидант хамгаалалтын системийн тэнцвэргүй байдал үүсж исэлдэлтийн процесс

явагддаг. Тиймээс уушгины хурц гэмтэлийн үед антиоксидант хариу урвалыг удирддаг генийн транскрипцийг зохицуулах нь чухал ач холбогдолтой.⁵

Бага буржгар (*Thalictrum minus* L. TML) Монгол орны Хөвсгөл, Хэнтий, Хангайн нутгаар тархаж ургадаг. Монголын уламжлалт анагаах ухаанд бактери, мөөгөнцрийн халдвар, сүрьеэ өвчнийг анагаах ардын ургамал болгон хэрэглэдэг.⁶ Бидний сүүлийн үеийн судалгаагаар TML-ийн ханд нь LPS болон тоосонцороор үүсгэгдсэн уушгины хурц үрэвслийг бууруулж байсан.⁷ Бага буржгараас өндөр идэвхит шингэний хроматографийн (HPLC-Q-TOF) аргаар биоидэвхтэй нэгдэлийг тодорхойлоход Изоориентин (ISO) хамгийн өндөр байсан. Изоориентин (ISO) үрэвслийн эсрэг, исэлдэлтийн эсрэг маш сайн үйлдэл үзүүлдэг байна.⁸ Тиймээс Бага буржгард агуулагдаж байгаа ISO нь уушгины хурц гэмтлийн үед үзүүлж байгаа биоидэвхт нэгдэл мөн эсэхийг батлах зорилгоор энэхүү судалгааг хийж гүйцэтгэсэн.

Зорилго: Изоориентиныг липополисахаридаар үүсгэгдсэн уушгины хурц гэмтэлийн үед хамгаалах нөлөө үзүүлж байгаа эсэхийг судлах.

Зорилт:

1. Изоориентиныг липополисахаридаар үүсгэгдсэн уушгины хурц гэмтлийн үед уушгины эдэд үзүүлэх нөлөөг тодорхойлох
2. Изоориентины липополисахаридаар үүсгэгдсэн уушгины хурц гэмтлийн үед үрэвслийн эсрэг үйлдлийг тогтоох

Материал, арга зүй:

Судалгааны ажлын хэрэглэгдэхүүн: LPS (from *Escherichia coli* O55:B5) Sigma (St. Louis, MO, USA) компаниас, Дексаметазоныг (DEX) Shenyang Guangda Pharmaceutical Co., Ltd, SOD, NO, MPO болон IL-6 шинжилгээний иж бүрдлийг Nanjing Jiancheng Bioengineering Institute (Nanjing, China)-с авсан.

Туршилтын амьтад, судалгааны бүлгүүд: ICR шугамын эр хулганыг (8 долоо хоногтой, 22-25 гр) Henan Sikebas Biotechnology Co., Ltd (Henan, China). -аас худалдаж авсан. Туршилтыг Хятадын Эм Зүйн Их Сургуулийн

амьтны ёс зүйн хорооноос гаргасан “Амьтанд туршилт хийх биоанагаахын судалгааны ёс зүйн удирдамж”-ийн дагуу ёс зүйн хэм хэмжээг баримтлан ажилласан.⁶ Уушгины хурц гэмтэл үүсгэхийн тулд хулганы гуурсан хоолойгоор LPS уусмалаас 40 мкл(5 мг/кг) тарьж оруулсан. Эрүүл хяналтын бүлэгт PBS уусмалыг тарьсан. Эмчилгээний бүлгийн хулгануудад эмгэг загвар үүсгэснээс хойш 1 цагийн дараа TML (40 мг/кг), ISO (10, 20, 40 мг/кг), харьцуулах бүлэгт Dex (5 мг/кг) тунгаар 3 өдрийн турш амаар хэрэглэсэн.^{7,8}

Уушгины эдийн гистологийн шинжилгээ: 3 хоногийн дараа хулганаа золиослоод уушгины эдийг 4% параформальдегид 24 цагийн турш байлгаж, парафин дүрж бэхлээд 5 мкм зузаантайгаар зүсэж гематоксилин-эозин будгаар будна. Гематоксилин-эозин будгийн шинжилгээг гэрлийн микроскопоор харж шалгана (NanoZoomer Digital Pathology, Hamamatsu photonics Co., Ltd., Япон).

Уушгины нойтон/хуурай жингийн харьцаа: Хулганыг золиослоод зүүн уушгийг жинлэж, нойтон жинг тэмдэглэнэ. Дараа нь уушгины эдийг хуурай болгохын тулд 60 хэмд 24 цагийн турш байлгана. Уушгины нойтон, хуурай жингийн харьцаа уушгины хаванг тооцоолно.

Уушгины угаалгын шингэн дэх үрэвслийн эсийн тоо, уургийн концентраци тодорхойлох: Уушгийг PBS-ийн 500 мкл уусмалаар 3 удаа угааж 1,5 мл-г цуглуулж авна. Ялгамлыг 4°C температурт, 3000 rpm-т хурдтайгаар 10 минутын турш центрифургэднэ. Тунгалаг хэсгийг ялгаж аваад NO, MPO, IL-6, SOD, тодорхойлох хүртэл -80°C хадгалсан. Тунадас дээр PBS уусмал нэмж макрофаг, нейтрофилийн эсийн тоог Hematology Analyzer (Siemens, Germany) багажаар тодорхойлсон.

Уушгины угаалгын шингэн дэх MPO, NO, SOD, каталаза, IL-6-ийн хэмжээг тодорхойлох: Уушгины угаалгын шингэн дахь NO, IL-6, SOD-н агууламж, MPO-ийн идэвхийг урвалж бодисыг дагалдаж ирсэн үйлдвэрлэгчийн зааврын дагуу хийсэн. Дээж тус бүрийг гурван удаа давтан хийж, тус тусын долгионы уртын шингээлтийг

спектрофотометрээр (Текан, Швейцарь) хэмжсэн.

Статистикийн дүн шинжилгээ: Статистикийн боловсруулалтыг SPSS-26.0 программыг (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) ашиглан дундаж $\pm$ стандарт хазайлтыг тодорхойлж, дундажын ялгааг тодорхойлохдоо стьюдент t-тестийг үнэлж P утга 0,05-аас ($p < 0.05$) бага тохиолдолд статистикийн ач холбогдолтой гэж тодорхойлов.

Үр дүн:

1. Гистоморфологийн үр дүн

ЛПС-ээр үүсгэгдсэн уушгины хурц гэмтэлд изоориентиныг үзүүлэх нөлөөг H&E будалт хийж гэрлийн микроскопоор харж тодорхойлсон (Зураг 1). Судалгааны үр дүнгээс харахад LPS бүлэгт гиперемии, завсрын хаван үүсэж, үрэвслийн эсүүд нэвчсэн, цулцангийн хана зузаарсан харагдаж байна. Харин изоориентин, Dex-ээр эмчилсэн бүлгийн хулганын уушгины эд, эсийн гэмтэл LPS бүлэгтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц сайжирсан харагдаж байна.

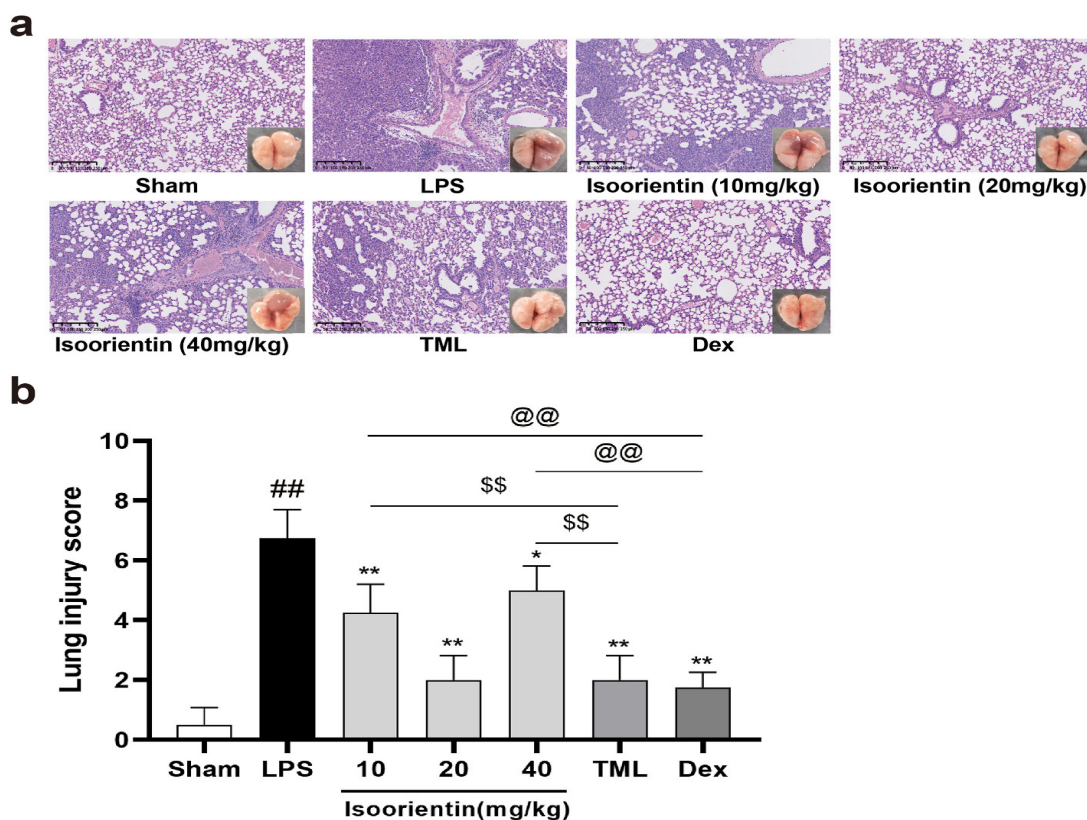


Fig.1 ISO ameliorated LPS-induced lung injury: Mice were administered orally of lung histopathological changes were measured at 72 h after the LPS challenge. (A) Representative H&E staining of lung sections under 200x magnification. (B) Lung injury score of the six groups. $## P < 0.01$ vs. Control group, $*P < 0.05$, $**P < 0.01$, vs. Model group. $n=5$ in each group. The scale bar is 50 μm .

2. Изоориентин уушгины хаван, уушгины угаалгын шингэн дахь нийт уургийн агууламжид үзүүлэх нөлөөг судалсан дүн

LPS-ийн өдөөлт нь уушгины хаван хэлбэрээр илэрдэг бөгөөд энэ нь уушгины нойтон ба хуурай жингийн (W/D) харьцаагаар илэрхийлэгддэг. Судалгааны дүнгээс харахад LPS-бүлгийг эрүүл хяналтын бүлэгтэй

харьцуулахад хуурай нойтон жингийн харьцаа, нийт уургийн агууламж мэдэгдэхүйц нэмэгдсэн. Харин изоориентин, дексаметанзоноор эмчилгээ хийсний дараа тухайн бүлгийн хулгануудын уушгины хуурай нойтон жингийн харьцаа, нийт уургийн агууламж буурсан харагдаж байна (Зураг 2.A,B).

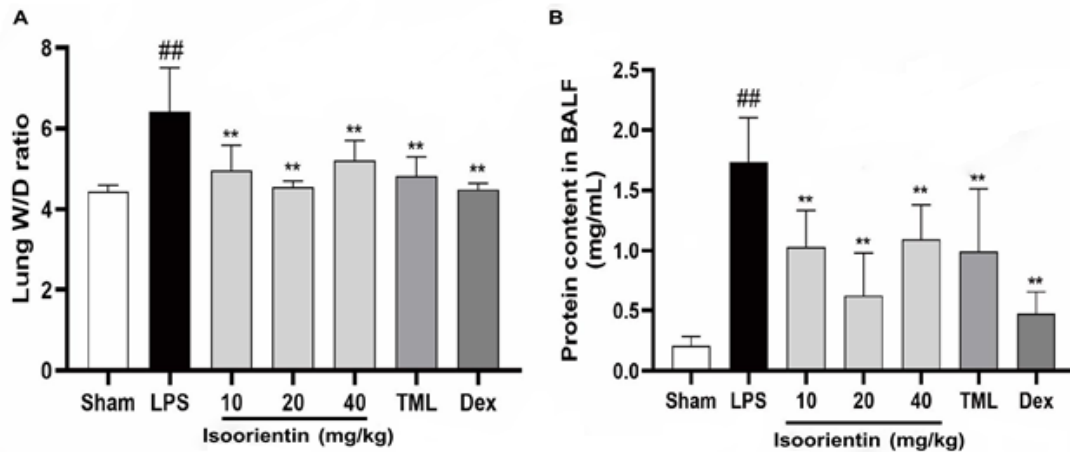


Fig.2 ISO improved LPS-induced pulmonary edema and protein content in BALF. (A) Lung W/D ratio. (B) Total protein in BALF. Results were presented as mean±SEM. ^{##}*P* < 0.01 vs. Control group, ^{**}*P* < 0.01 vs. Model group. n=8 in each group.

3. Изоориентины уушгины хурц гэмтлийн үед үрэвслийн эсийн нэвчилтэд үзүүлэх нөлөөг судалсан дүн

ЛПС-ээр өдөөгдсөн уушгины хурц гэмтлийн үед судасны нэвчилт, үрэвсэл ихэссэнээс уушгины угаалгын шингэн дахь үрэвслийн эсийн тоо нэмэгддэг. Судалгааны үр дүнгээс

харахад ЛПС бүлэгт лейкоцит, макрофагын тоог эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад мэдэгдэхүйц ихэсгэсэн бол изоориентин, дексаметазоноор эмчилсэн бүлгүүдийг ЛПС бүлэгт харьцуулахад үрэвслийн эсийн тоо мэдэгдэхүйц буурсан байна (Зураг 3.А,В).

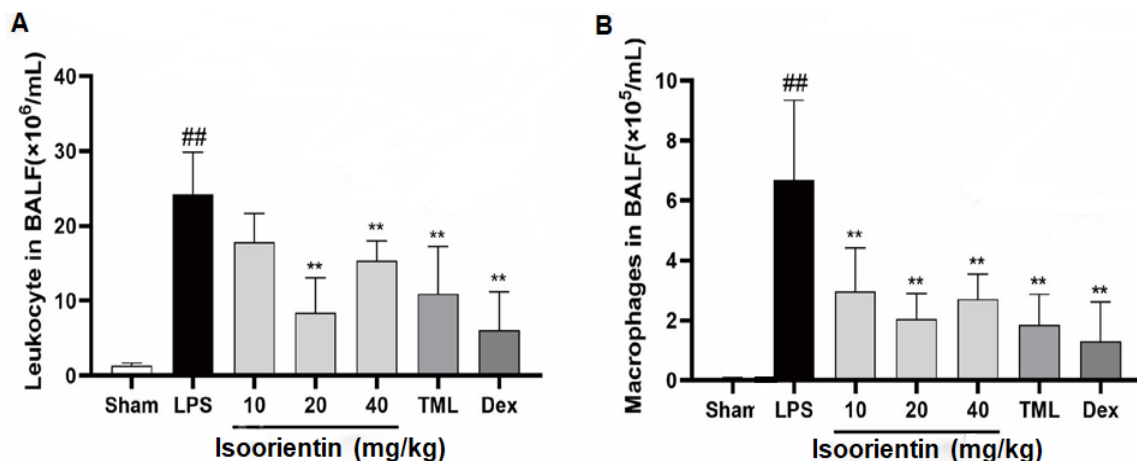


Fig 3. ISO improved LPS-induced pulmonary decreased inflammatory cell content in BALF. (A) Leukocytes in BALF. (B) Macrophages in BALF. Results were presented as mean±SEM. ^{##}*P* < 0.01 vs. Control group, ^{**}*P* < 0.01 vs. Model group. n=8 in each group.

4. Изоориентины уушгины угаалгын шингэн дэх NO, MPO, SOD агууламжид үзүүлэх нөлөөг судалсан дүн

ЛПС-ээр өдөөгдсөн уушгины хурц гэмтлийн үед NO, SOD нь исэлдэлтийн стрессийн чухал үзүүлэлт болдог. Судалгааны үр дүнгээс харахад ЛПС бүлгийг

эрүүл хяналтын бүлэгтэй харьцуулахад NO, MPO илэрхийлэл мэдэгдэхүйц нэмэгдэж, SOD илэрхийлэл буурсан байна. Харин изоориентин, дексаметазоноор эмчилсэн бүлгийг ЛПС бүлэгтэй харьцуулахад NO, MPO илэрхийлэл буурч, SOD илэрхийлэл нэмэгдсэн (Зураг 4. А, В, С).

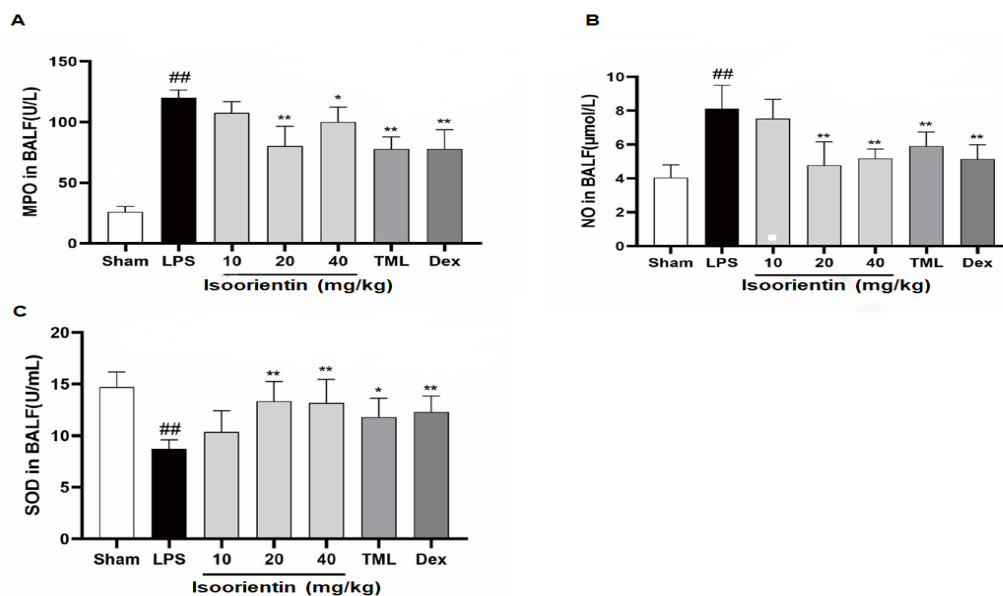


Fig 4. Effect of Isoorientin on LPS-induced NO, MPO, and SOD in BALF. Mice were administered orally of Isoorientin and TML 1 h before LPS injection. The MPO, NO, and SOD in BALF were determined at 72 h after the LPS challenge. (A) MPO in BALF. (B) NO in BALF. (C) SOD in BALF. Results were presented as mean $\pm$ SEM. ^{##} $P < 0.01$ vs. Control group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ vs. Model group. $n = 8$ in each group.

5. ИЗОРИЕНТИНЫ УУШГИНЫ УГААЛГЫН ШИНГЭН ДАХЬ ҮРЭВСЭЛ ЭРЧИМЖҮҮЛЭХ ЦИТОКИНЫ ЭКСПРЕССТ ҮЗҮҮЛЭХ НӨЛӨӨ СУДАЛСАН ДҮН

ЛПС-ээр өдөөгдсөн уушгины хурц гэмтэлд IL-6 цитокиний экспресс нэмэгдэж, catalase ферментийн экспресс буурсантай холбоотойгоор исэлдэлт

үрэвслийн процесс явагддаж эхэлдэг. Судалгааны дүнгээс харахад ЛПС бүлэгт IL-6 цитокиний экспресс нэмэгдэж, catalase ферментийн экспресс буурсан. Харин изоориентин, дексаметазоноор эмчилсэн бүлгийг ЛПС бүлэгтэй харьцуулахад IL-6 экспресс буурж, catalase ферментийн экспресс нэмэгдсэн байна (Зураг 5. А, В).

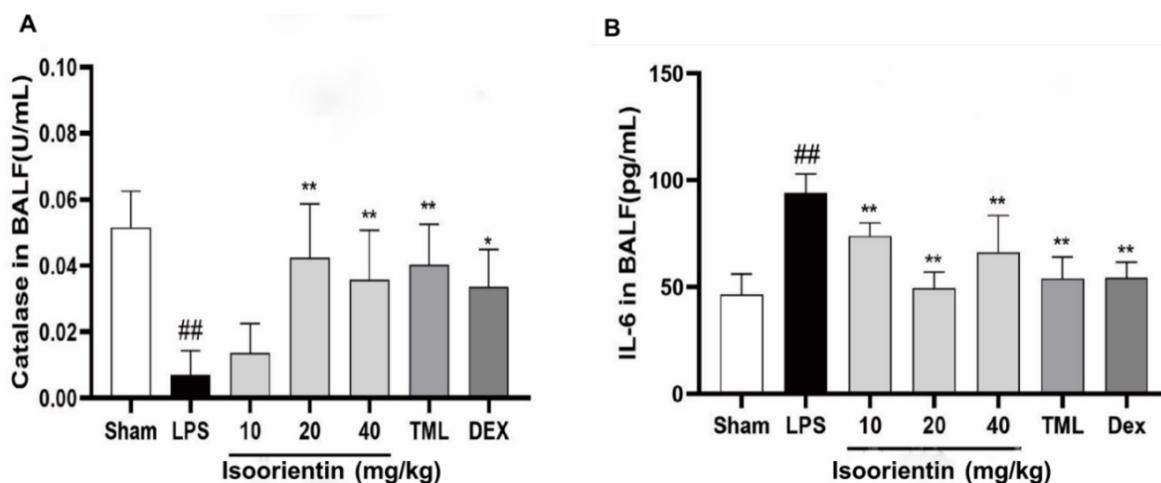


Fig 5. Effect of Isoorientin on LPS-induced production of inflammatory cytokine IL-6 and catalase in BALF. (A) IL-6 and (B) catalase in BALF. Mice were administered orally of Isoorientin, TML 1 h prior to LPS injection. The IL-6 and catalase were determined at 72 h after the LPS challenge. Results were presented as mean $\pm$ SEM. ^{##} $P < 0.01$ vs. Control group, ^{**} $P < 0.01$, vs. Model group. $n = 8$ in each group.

Дүгнэлт:

Изоориентин ЛПС үүсгэгдсэн уушгины хурц гэмтлийн үед уушгины гистоморфологи бүтцийг сайжруулж, уушгины нойтон хуурай жингийн харьцаа болон уушгины угаалгын шингэн дахь нийт уургийн хэмжээг бууруулснаар уушигны хаван, судасны нэвчимтгий чанарыг бууруулж байгааг харуулж байна. Түүнчлэн изоориентин нь исэлдэлтийн стрессийг, интерлейкин-6 (IL-6) экспрессыг дарангуйлснаар уушгины хурц гэмтлийн үед исэлдэлт, үрэвслийн эсрэг үйлдэл үзүүлдэг болох нь батлагдаж байна.

Хэлцэмж:

Уушгины хурц гэмтэлийн уушгины хаван, амьсгалын замын хямрал болж улмаар нас баралтад хүргэдэг. Уушгины хурц гэмтлийн үед исэлдэлтийн стресс, үрэвсэл, эндотель эсийн гэмтэл, лейкоцитын бөөгнөрөл, фиброзын цулцангийн үрэвслийн үйл ажиллагааны алдагдал зэрэг эмгэг процесс явагддаг.⁹ Уушгины хурц гэмтлийн эмчилгээнд амьсгалын замын үйл ажиллагааг механикаар дэмжих байгаа бөгөөд эмэн эмчилгээний үр дүнтэй арга одоог хүртэл шаардлагатай хэвээр байна. Бид өмнөх судалгаандаа ЛПС болон PM2.5-аар өдөөгдсөн уушгины хурц гэмтэлд Бага буржгар эмчилгээний идэвх үзүүлдэг болохыг судалгаагаар тогтоосон.^{7,10} Мөн Бага буржгараас изоориентинийг HPLC-ийн аргаар биологийн идэвхт нэгдэл болохыг тодорхойлсон. Изоориентины флавоноидыг төрөл бүрийн байгалийн гаралтай түүхий эдээс гаргаж авдаг бөгөөд энэ нь антиоксидант, үрэвслийн эсрэг, чихрийн шижин, таргалалт, зэрэг өвчнүүдэд хэрэглэдэг.¹¹ Харин изоориентиныг уушгины хурц гэмтлийн үед үзүүлэх нөлөөг судалж тогтоосон зүйл одоогоор байхгүй байна.

ЛПС-д өртөсний дараа уушгины хялгасан судасны мембраны бүрэн бүтэн байдал алдагдаж, уургийн шингэн уушгины завсрын орон зай цулцангийн хөндий рүү нэвчдэг.¹² Үүний зэрэгцээ нейтрофилууд нь протеазууд, үрэвслийн эсрэг цитокинууд, прокоагулянт зэрэг молекулуудыг ялгаруулж уушгины бичил судасны үйл ажиллагааг алдагдуулдаг.¹³ Эдгээрээс цитокины шуурга үрэвсэлд чухал үүрэг гүйцэтгэдэг бөгөөд IL-6 цитокин цочмог үрэвслийн хариу урвалын

процесст оролцдог.¹⁴ Нейтрофилын эсийн идэвхжлийн гол үзүүлэлт нь эдийн МРО байдаг бөгөөд МРО хэт их ялгарал нь исэлдэлтийн процессыг идэвхжүүлсэнээр эдийн эсийг гэмтээдэг.¹⁵ Уушгинд нейтрофиль эс, уургийн шингэн хуримтлагдаж хаван үүсэхийг уушгины хуурай нойтон жингийн харьцаагаар тооцдог.¹⁴ Түүнчлэн уушгины хурц гэмтлийн үед исэлдэлтийн процесс идэвхждэг, иймээс хүчилтөрөгчийн чөлөөт радикалыг бие махбодь тэнцвэржүүлдэг SOD нь ферментийн илэрхийллийг дэмжих нь уушгины хурц гэмтлийг сайжруулдаг.¹⁶ Бидний судалгаанаас харахад изоориентин уушгины хаван, үрэвслийн эсийн нэвчилт, МРО, IL-6, NO, илэрхийлэлийг бууруулж үрэвслийн эсрэг SOD-ийн ферментийн илэрхийллийг нэмэгдүүлж антиоксидант идэвхтэй үйлдэл үзүүлдэг болох нь батлагдаж байна.

Ном зүй:

1. Butt, Y., Kurdowska, A., Allen, T.C., 2016. Acute lung injury: a clinical and molecular review. Arch. Pathol. Lab Med. 140, 345–350. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0519-RA>
2. He, Y.Q., Zhou, C.C., Yu, L.Y., Wang, L., Deng, J.L., Tao, Y.L., Zhang, F., Chen, W.S., 2021. Natural product-derived phytochemicals in managing acute lung injury by multiple mechanisms. Pharmacol. Res. 163, 105224. <https://doi.org/10.1016/j.hrs.2020.105224>
3. Nova, Z., Skovierova, H., Calkovska, A., 2019. Alveolar-capillary membrane-related pulmonary cells as a target in endotoxin-induced acute lung injury. Int. J. Mol. Sci. 20 <https://doi.org/10.3390/ijms20040831>.
4. Domscheit, H., Hegeman, M.A., Carvalho, N., Spieth, P.M., 2020. Molecular dynamics of lipopolysaccharide-induced lung injury in rodents. Front. Physiol. 11, 36. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00036>
5. Bellezza, I., Giambanco, I., Minelli, A., Donato, R., 2018. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress. Biochim. Biophys. Acta Mol. Cell Res. 1865, 721–733. <https://doi.org/10.1016/j.bbamcr.2018.02.010>
6. Mushtaq, S., Rather, M.A., Qazi, P.H., Aga, M.A., Shah, A.M., Shah, A., Ali, M.N., 2016. Isolation and characterization of three

- benzylisoquinoline alkaloids from *Thalictrum minus* L. and their antibacterial activity against bovine mastitis. *J. Ethnopharmacol.* 193, 221–226. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.040>
7. Badamjav, R., Zhang, L., Sonom, D., Wu, Y.H., Kou, J.P., Yu, B.Y., Li, F., 2021. *Thalictrum minus* L. ameliorates particulate matter-induced acute lung injury in mice. *J. Ethnopharmacol.* 264, 113379. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113379>
8. Ziqubu, K., Dlodla, P.V., Joubert, E., Muller, C.J.F., Louw, J., Tiano, L., Nkambule, B.B., Kappo, A.P., Mazibuko-Mbeje, S.E., 2020. Isoorientin: a dietary flavone with the potential to ameliorate diverse metabolic complications. *Pharmacol. Res.* 158, 104867. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104867>
9. Abedi, F., Hayes, A.W., Reiter, R., Karimi, G., 2020. Acute lung injury: the therapeutic role of Rho kinase inhibitors. *Pharmacol. Res.* 155, 104736. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104736>
10. Badamjav, R., Zhang, L., Sonom, D., Wu, Y.H., Kou, J.P., Yu, B.Y., Li, F., 2021. *Thalictrum minus* L. ameliorates particulate matter-induced acute lung injury in mice. *J. Ethnopharmacol.* 264, 113379. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113379>
11. Villar, J., Zhang, H., Slutsky, A.S., 2019. Lung repair and regeneration in ARDS: role of PECAM1 and Wnt signaling. *Chest* 155, 587–594. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.10.022>
12. Hughes, K.T., Beasley, M.B., 2017. Pulmonary manifestations of acute lung injury: more than just diffuse alveolar damage. *Arch. Pathol. Lab Med.* 141, 916922. <https://doi.org/10.5858/arpa.2016-0342-RA>
13. Mowery, N.T., Terzian, W.T.H., Nelson, A.C., 2020. Acute lung injury. *Curr. Probl. Surg.* 57, 100777. <https://doi.org/10.1016/j.cpsurg.2020.100777>
14. Hirano, T., 2021. IL-6 in inflammation, autoimmunity, and cancer. *Int. Immunol.* 33, 127–148. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxaa078>
15. Aratani, Y., 2018. Myeloperoxidase: its role in host defense, inflammation, and neutrophil function. *Arch. Biochem. Biophys.* 640, 47–52. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.01.004>
16. Baradaran Rahimi, V., Rakhshandeh, H., Raucci, F., Buono, B., Shirazinia, R., Samzadeh Kermani, A., Maione, F., Mascolo, N., Askari, V.R., 2019. Anti-inflammatory and anti-oxidant activity of portulaca oleracea extract on Lps-induced rat lung injury. *Molecules* 24. <https://doi.org/10.3390/molecules24010139>

Уншин танилцаж, нийтлэх санал өгсөн:
АУ-ы доктор, профессор З.Ариунаа