

ЗНАЧЕНИЕ ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В РАЗВИТИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ АРТРОПЛАСТИКИ КРУПНЫХ СУСТАВОВ

Ешидоржиев Д.А.^{1,2}, Старосельников А.Н.¹, Миронова О.Б.¹, Миromanов А.М.¹

¹ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия», Минздрава России,
Чита, e-mail: miromanov_a@mail.ru;

²ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», Иркутск

Изучение механизмов развития воспалительных осложнений при имплантировании суставов и поиск диагностических критериев их развития являются чрезвычайно актуальными проблемами современной травматологии и ортопедии. Исследование высших жирных кислот в настоящее время вызывает большой интерес у исследователей в части их значимой роли в поддержании гомеостаза, что является важным с теоретической и практической точек зрения. Целью исследования было определение диагностической значимости показателей высших жирных кислот в развитии воспалительных осложнений после тотальной артропластики крупных суставов при первичных остеоартритах. Ретроспективно (случай-контроль) исследованы 90 пациентов (45–74 лет) с первичными остеоартритами крупных суставов (тазобедренных – 45, коленных – 45) III–IV стадий по классификации J. Kellgren и J. Lawrence, с нарушением функции суставов 1–2-й степени, с развившейся перипротезной инфекцией после первичной тотальной артропластики. Контрольная группа – 92 практически здоровых лица аналогичного пола и возраста. Диагностику, лечение и реабилитацию пациентов осуществляли согласно клиническим рекомендациям «Коксартроз» и «Гонартроз». Воспалительные осложнения выявляли с помощью алгоритма Европейского общества инфекции костей и суставов (2021). Изучение параметров высших жирных кислот (миристиновой, пальмитиновой, пальмитоолеиновой, стеариновой, олеиновой, линолевой, α -линоленовой, γ -линоленовой, дигомо- γ -линоленовой, арахидоновой кислот) осуществляли с помощью газожидкостной хроматографии. Различия оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$ (IBM SPSS 25.0). При сравнении исследуемых показателей высших жирных кислот у пациентов с развитием перипротезной инфекции после первичной тотальной артропластики с аналогичными показателями пациентов группы контроля регистрировалось значимое разнонаправленное изменение их содержания в сыворотке крови. Воспалительные осложнения после тотальной артропластики крупных суставов характеризуются увеличением в сыворотке крови показателей миристиновой, пальмитиновой, пальмитоолеиновой, олеиновой, дигомо- γ -линоленовой, арахидоновой кислот и уменьшением показателей стеариновой, линолевой, α -линоленовой, γ -линоленовой кислот.

Ключевые слова: первичный остеоартрит, эндопротезирование, воспаление, высшие жирные кислоты, диагностика, перипротезная инфекция.

THE IMPORTANCE OF HIGHER FATTY ACIDS IN THE DEVELOPMENT OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS AFTER TOTAL ARTHROPLASTY OF LARGE JOINTS

Yeshidorzhiyev D.A.^{1,2}, Staroselnikov A.N.¹, Mironova O.B.¹, Miromanov A.M.¹

¹FGBOU VO «Chita State Medical Academy», Ministry of Health of Russia, Chita, e-mail: miromanov_a@mail.ru;

²FSBSI «Irkutsk Scientific Center of Surgery and Traumatology», Irkutsk

The study of the mechanisms of development of inflammatory complications during joint implantation and the search for diagnostic criteria for their development is an extremely urgent problem of modern traumatology and orthopedics. The study of higher fatty acids is currently of great interest to researchers due to their important role in maintaining homeostasis, which is important from a theoretical and practical point of view. The aim of the study is to determine the diagnostic significance of higher fatty acid levels in the development of inflammatory complications after total arthroplasty of large joints in primary osteoarthritis. A retrospective (case-control) study was performed on 90 patients (45–74 years old) with primary osteoarthritis of large joints (hip – 45, knee – 45) stages III–IV according to the classification of J. Kellgren and J. Lawrence, joint dysfunction of grades 1–2, with periprosthetic infection that developed after primary total arthroplasty. The control group consisted of 92 practically healthy individuals of the same sex and age. Diagnostics, treatment and rehabilitation of patients were carried out according to the clinical guidelines «Coxarthrosis» and «Gonarthrosis». Inflammatory complications were identified using the algorithm of the European Society of

Bone and Joint Infection (2021). The study of the parameters of higher fatty acids (myristic, palmitic, palmitoleic, stearic, oleic, linoleic, α -linolenic, γ -linolenic, dihomo- γ -linolenic, arachidonic acids) was carried out using gas-liquid chromatography. Differences were assessed using the Mann–Whitney test, the results were considered significant at $p < 0.05$ (IBM SPSS 25.0). When comparing the studied indices of higher fatty acids in patients with the development of periprosthetic infection after primary total arthroplasty with the control group, a significant multidirectional change in their content in the blood serum was recorded. Inflammatory complications after total arthroplasty of large joints are characterized by an increase in the serum indices of myristic, palmitic, palmitoleic, oleic, dihomo- γ -linolenic, arachidonic acids and a decrease in stearic, linoleic, α -linolenic, γ -linolenic acids.

Keywords: primary osteoarthritis, endoprosthetics, inflammation, higher fatty acids, diagnostics, periprosthetic infection.

Введение. Проблема остеоартрита тазобедренных и коленных суставов является одной из наиболее актуальных в современной травматологии и ортопедии, поскольку занимает одно из первых мест в структуре инвалидности у лиц трудоспособного возраста и, как правило, требует проведения оперативного лечения [1, 2].

Одной из наиболее сложных и до конца не решенных проблем в травматологии и ортопедии является развитие гнойно-воспалительных осложнений при имплантировании суставов. К настоящему времени сформирован алгоритм выявления перимплантной инфекции, который базируется на комплексе клинических и лабораторных (бактериологических, цитологических, гистологических и пр.) методов исследования. Данный подход оказывает значимое положительное влияние на исход лечения, однако прогностические критерии раннего развития воспалительных осложнений к настоящему времени находятся в стадии разработки [3].

На органы и системы организма регулярно воздействуют различные стрессоры (экзогенные, эндогенные). В зависимости от силы, продолжительности и типа стрессора в макроорганизме с целью поддержания гомеостаза постоянно происходят различные клеточные реакции, в том числе воспалительные и апоптоз. При гиперактивации воспаления и апоптоза может возникнуть нарушение дисбаланса гомеостаза и, как следствие, развитие различных патологических состояний, которые связаны с потреблением высших жирных кислот (ВЖК). Сегодня авторы получают все больше доказательств тесного взаимодействия ВЖК с системным воспалением и апоптозом. Например, выявлена положительная связь между значениями С-реактивного белка, цитокинами (такими как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α и пр.) в сыворотке крови и ВЖК [4, 5].

Жирные кислоты (ЖК) не только являются ключевым компонентом структуры клеточных мембран, но и выполняют различные функции в биологических процессах. Долгое время исследования связи между ЖК и иммунитетом были сосредоточены в основном на полиненасыщенных жирных кислотах и их производных. Однако последние достижения в области синтеза, окисления и поглощения жирных кислот позволили установить их значимую роль в регулировании иммунного ответа [4, 5]. Разнообразие,

универсальность ВЖК в настоящее время вызывают большой интерес у исследователей в части их значимости для поддержания гомеостаза, что является важным с теоретической и практической точек зрения [4, 5].

Цель исследования – определение диагностической значимости показателей высших жирных кислот в развитии воспалительных осложнений после тотальной артропластики крупных суставов при первичных остеоартритах.

Материалы и методы исследования

При исследовании соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki 1964, 2024 – поправки) [6].

Проведено ретроспективное клиническое исследование (случай-контроль) 90 пациентов в возрасте от 45 до 74 лет (среднего и пожилого возраста по классификации ВОЗ) с первичными остеоартритами крупных суставов (тазобедренных – 45, коленных – 45) III–IV стадии по классификации J. Kellgren и J. Lawrence, нарушением функции суставов 1–2-й степени, с развившимися гнойно-воспалительными осложнениями после первичной тотальной артропластики.

Контрольную группу составили 92 практически здоровых мужчин и женщин аналогичного возраста по ВОЗ.

Критерии исключения: острые заболевания, патологические состояния и/или процессы; хронические инфекционные заболевания (ВИЧ, гепатиты и пр.); хронические неинфекционные заболевания в стадии обострения; сахарный диабет; онкологические заболевания; алкоголизм; операционная сессия более 90 минут.

Диагностика, лечение, профилактические и реабилитационные мероприятия у пациентов с первичными остеоартритами осуществлялись согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации «Коксартроз» и «Гонартроз» [1, 2].

Диагноз развития воспалительных осложнений основывался на алгоритме выявления перипротезной инфекции EBJIS 2021 (Европейское общество инфекции костей и суставов) [7].

Показатели ВЖК определяли в периферической венозной крови с помощью стандартных методик. Количественный анализ летучих ЖК выполняли по методу М.Д. Ардатской. Липиды экстрагировали методом J. Folchetal – с целью определения спектра ВЖК (миристиновая – $C_{13}H_{27}COOH$, пальмитиновая – $C_{15}H_{31}COOH$, пальмитоолеиновая – $C_{15}H_{29}COOH$, стеариновая – $C_{17}H_{35}COOH$, олеиновая – $C_{17}H_{33}COOH$, линолевая – $C_{17}H_{31}COOH$, α -линоленовая – $C_{17}H_{29}COOH$, γ -линоленовая – $C_{17}H_{28}COOH$, дигомо- γ -

линоленовая – $C_{19}H_{33}COOH$ и арахионовая – $C_{19}H_{31}COOH$). Затем осуществляли упаривание аликвота высших жирных кислот с последующим метилированием по К.М. Синяку и соавт. (1976). Очищение метиловых эфиров выполняли в хроматографической системе – в тонких слоях силикагеля гексан : диэтиловый эфир : ледяная уксусная кислота (в объеме 90:10:1). Следующим этапом осуществляли их экстрагирование смесью хлороформ : метанол (в объеме 8:1). Анализ производили с помощью хроматографа «Кристалл-2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой 0,35x50 FFAP (USA). Для расчета и определения пиков применяли программно-аппаратный комплекс «Analitika» [8].

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics Version 25.0 (лицензия № Z125-3301-14, IBM, США). При проведении статистического анализа авторы руководствовались принципами Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) и рекомендациями «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе» (SAMPL). В целях верификации нормальности распределения признаков в исследуемых группах был использован Z-критерий Колмогорова–Смирнова с коррекцией Лиллиефорса, продемонстрировавший наибольшую статистическую мощность в сравнении с альтернативными методами оценки. Учитывая распределение признаков, отличное от нормального, интервальные данные представлены в виде медианы, первого и третьего квартилей (Me [Q1; Q3]). Статистическую значимость различий показателей между группами оценивали путем определения U-критерия Манна–Уитни и уровня значимости p . Во всех случаях значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. Оценку статистической значимости различий номинальных показателей исследования проводили с использованием критерия χ^2 Пирсона. Зависимость относительных показателей оценивали путем сравнения полученного значения критерия χ^2 с критическим (определяли уровень значимости p) [9].

Результаты исследования и их обсуждение

При клиническом наблюдении за пациентами зарегистрировано, что все они выписаны в удовлетворительном состоянии, однако в послеоперационном периоде у них зафиксировано воспалительное осложнение – поздняя перипротезная инфекция. Показано, что алгоритм EBJIS 2021 обладает лучшей диагностической значимостью у пациентов, нуждающихся в ревизионном эндопротезировании после первичной артропластики, чем его предшественники [10].

При анализе количественных изменений ВЖК зафиксированы разнонаправленные изменения. Так, уровни миристиновой ($C14:0$) и пальмитиновой ($C16:0$) кислот превышали аналогичные показатели группы контроля в 1,3 раза ($p < 0,001$) (рис. 1 А, Б).

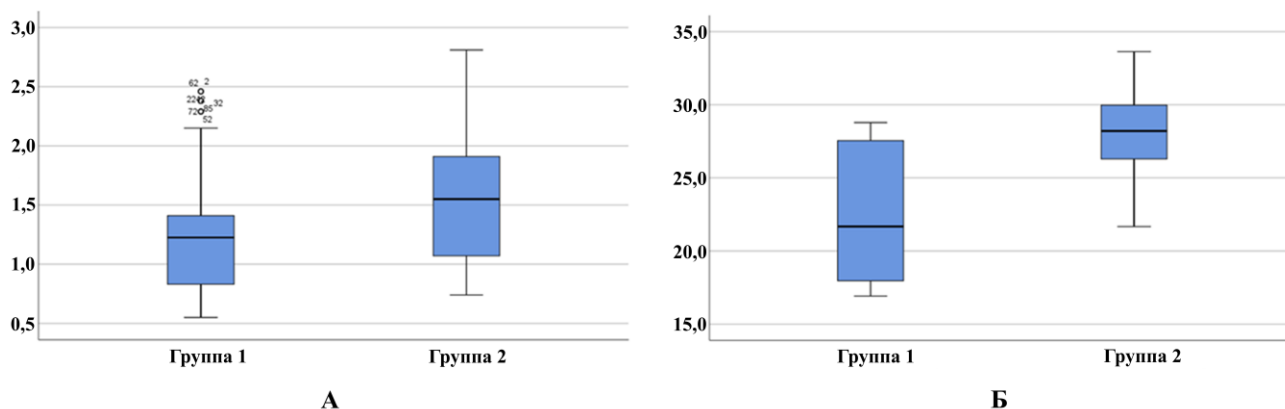


Рис. 1. Значение показателей миристиновой (А) и пальмитиновой (Б) кислот в исследуемых группах (нг/мл). Составлено авторами в программе SPSS

Содержание пальмитоолеиновой кислоты (C16:1) регистрировалось выше показателя группы контроля в 1,4 раза ($p < 0,001$), тогда как концентрация стеариновой кислоты (C18:0), напротив, отмечалась ниже в 1,1 раза ($p < 0,011$) (рис. 2 А, Б).

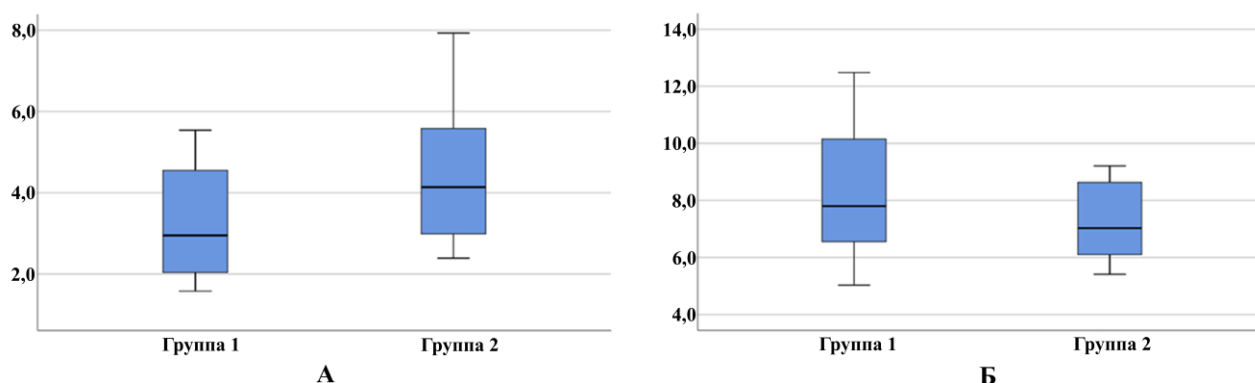


Рис. 2. Значение показателей пальмитоолеиновой (А) и стеариновой (Б) кислот в исследуемых группах (нг/мл). Составлено авторами в программе SPSS

Аналогичная тенденция выявлена и при определении уровня олеиновой (C18:1) и линолевой (C18:2ω6) кислот (рис. 3, А, Б) – повышение в 1,1 раза и снижение в 1,2 раза соответственно ($p < 0,001$).

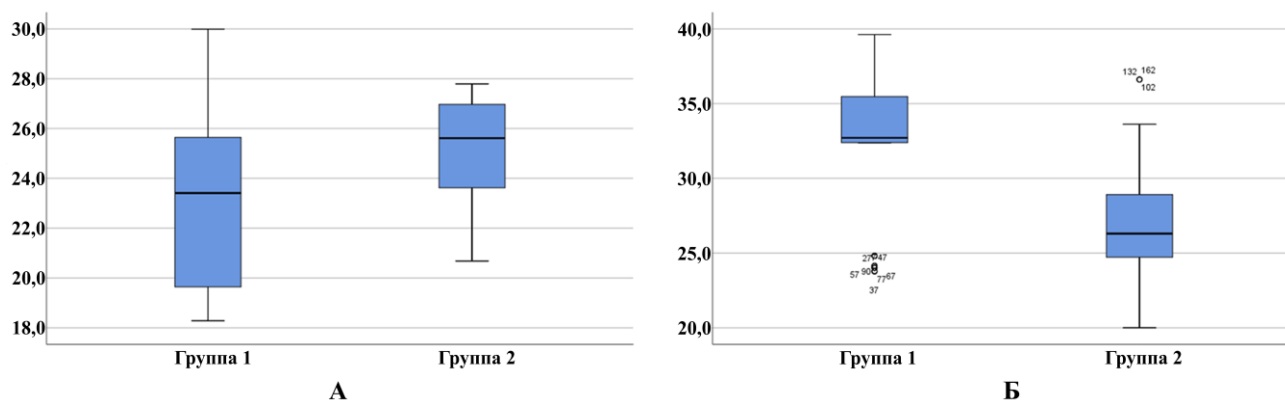


Рис. 3. Значение показателей олеиновой (А) и линолевой (Б) кислот в исследуемых группах (нг/мл). Составлено авторами в программе SPSS

При анализе изменений уровня α -линоленовой (C18:3 ω 3) и γ -линоленовой (C18:3 ω 6) кислот (рис. 4, А, Б) отмечено их значимое снижение по сопоставлению с контрольными значениями – в 3,1 и 1,3 раза соответственно ($p < 0,001$).

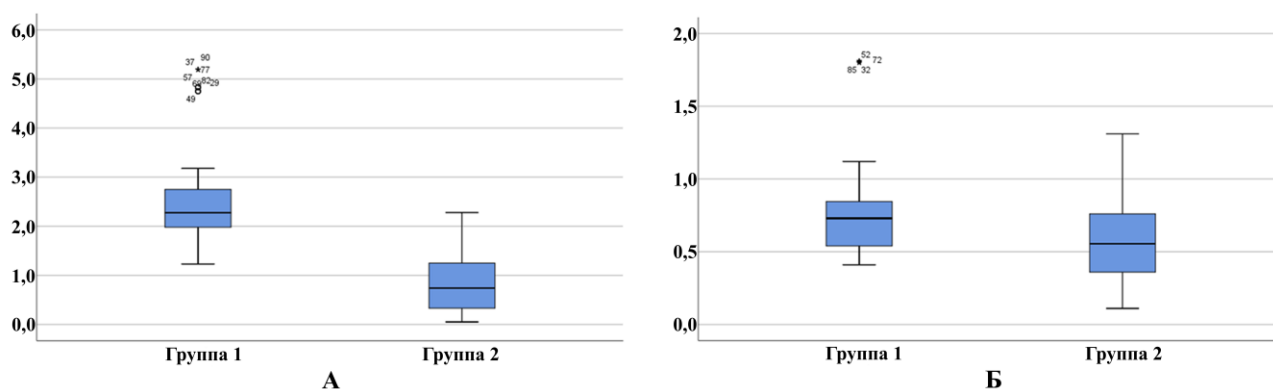


Рис. 4. Значение показателей α -линоленовой (А) и γ -линоленовой (Б) кислот в исследуемых группах (нг/мл). Составлено авторами в программе SPSS

Напротив, значения дигомо- γ -линоленовой (C20:3 ω 6) и арахидоновой (C20:4 ω 6) кислот находились выше контрольных параметров – в 1,1 ($p < 0,022$) и 1,2 ($p < 0,001$) раза соответственно (рис. 5 А, Б).

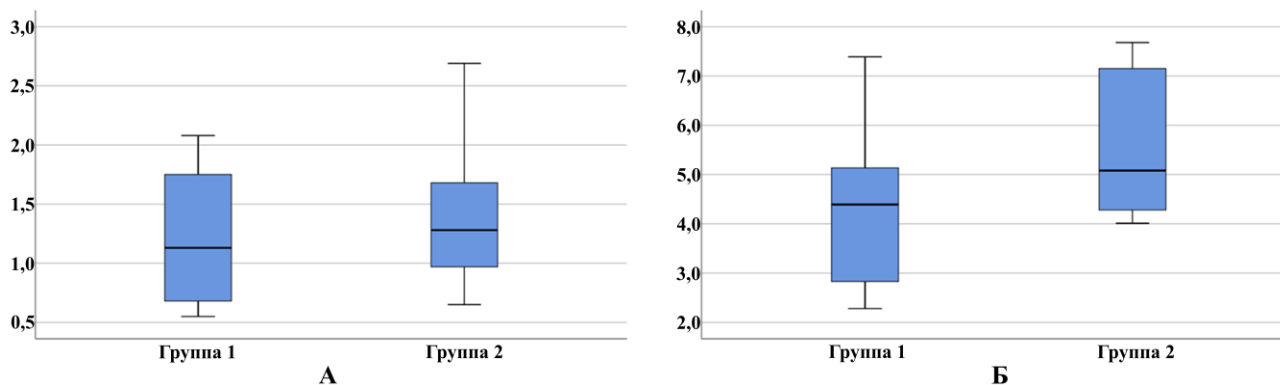


Рис. 5. Значение показателей дигомо-γ-линоленовой (А) и арахидоновой (Б) кислот в исследуемых группах (нг/мл). Составлено авторами в программе SPSS

ЖК – это карбоновые кислоты (насыщенные или ненасыщенные) с различной длиной углеводородных цепей. ВЖК играют ключевую роль в качестве компонента клеточных мембран, источника энергии и регулятора различных биологических функций. Накапливающиеся эпидемиологические исследования показали, что потребление ВЖК обусловлено различными патологическими состояниями [5], тем не менее, патогенетические механизмы, связанные с их влиянием на развитие и течение заболеваний, остаются малоизученными. Потенциально вредные эффекты ВЖК были впервые описаны F.A. Kummerow с соавторами: они продемонстрировали связь высокого содержания ВЖК в тканях с летальными исходами у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Схожее исследование продемонстрировала и группа других ученых – содержание ВЖК (особенно C18:1 и C16:1) в жировой ткани также превалировало у больных с неблагоприятным исходом [5]. Кроме того, имеются многочисленные исследования *in vitro*, которые свидетельствуют о связи ВЖК с большим количеством разнообразных патологических процессов (таких как системное воспаление, когнитивные расстройства, диабет и др.) [5].

Доказано, что активные формы кислорода (АФК) генерируются при воздействии разнообразных стрессоров и могут способствовать прогрессированию различных патологических состояний за счет окисления липидов, белков и, как следствие, активации воспаления и апоптоза [5, 11]. Кроме того, АФК участвуют в регуляции молекулярных модификаций и функций (вторичный мессенджер) сигнальных путей [5, 12], и при их дезрегуляции также возникают многие заболевания и/или осложнения [5].

Стресс эндоплазматического ретикулума (ЭР) вызывает производство белка, в частности накопление ВЖК, которое изначально обуславливает адаптивный ответ на данные белки с целью их устранения и восстановления гомеостаза, однако чрезмерное воздействие стрессоров приводит к воспалению и апоптозу [5]. М.М. Faas с соавторы установили, что увеличение в ЭР внеклеточного АТФ (эАТФ) приводило к апоптозу за счет усиления активации пути ASK1-p38 киназы (митоген-активируемый белок) высшими жирными кислотами. эАТФ – DAMP (паттерны, ассоциированные с повреждением), который связывается с пуринергическими рецепторами (P2X, P2Y) в качестве лиганда и является сильным индуктором воспаления и апоптоза [13]. При связывании АТФ с P2X₇, который действует как лиганд-управляемый катионный канал, происходит активация никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) оксидазы ниже неселективного притока катионов, что приводит к образованию АФК. АФК инициируют активацию апоптоз-сигнал-

регулирующей киназы 1 (ASK1), которая, в свою очередь, активирует стресс-зависимую MAP-киназу p38 и приводит к апоптозу [14]. Кроме того, Y. Hirata с соавторами отметили, что ВЖК значительно усиливают активацию вышеуказанного механизма апоптоза [15]. Многие ВЖК (олеиновая, линоленовая и др.) способствуют eATФ-индуцированному апоптозу. В ответ на стрессы, такие как повреждение eATФ и ДНК, ВЖК усиливают активацию внутриклеточных сигнальных путей, которые вызывают воспаление и гибель клеток, что может хорошо объяснить этиологию заболеваний, связанных с ВЖК [5].

Метаболическое перепрограммирование играет важную роль в развитии и активации иммунных клеток в ответ на воздействие патогенов или изменения окружающей среды. ЖК имеют большое значение в метаболической адаптации лимфоцитов. Показано, что ЖК участвуют в адаптивном иммунитете, в активации и дифференцировке клеток. Во-первых, ЖК являются неотъемлемой частью клеточных мембран, которые окружают все клетки и связанные с ними внутриклеточные органеллы. Во-вторых, ЖК служат формой хранения энергии. Потребление энергии необходимо для функционирования клеток как в состоянии покоя, так и в активированном состоянии. Хотя глутамин и глюкоза являются двумя основными источниками энергии, ЖК могут питать клетки за счет окисления жирных кислот. В-третьих, они также участвуют в широком спектре сигнальных путей, выступая в качестве сигнальных медиаторов или субстратов для модификации белков. Долгое время исследования связи между ЖК и иммунитетом были сосредоточены в основном на полиненасыщенных жирных кислотах и их производных [4, 16].

В результате проведенного исследования можно предположить, что наблюдаемый дисбаланс метаболизма ВЖК оказывает негативное влияние на клетки, участвующие в системном воспалении, что приводит к нарушению гомеостаза и, как следствие, к развитию перипротезной инфекции. Это может быть полезным как в диагностическом поиске воспалительных осложнений после установки имплантов, так и в разработке новых методов лечения с помощью воздействия на метаболизм жирных кислот. Очевидно, что жирные кислоты – это нечто большее, чем просто источник энергии. Синтез, окисление, поглощение и посттрансляционная модификация жирных кислот участвуют в активации иммунных клеток, дифференцировке линий клеток и реакции памяти посредством множества медиаторов, сигнальных путей или метаболических процессов. Они также тесно связаны с иммунологическими заболеваниями – от инфекций, вызванных патогенами, до аутоиммунных расстройств. Таким образом, одним из будущих направлений развития является разработка новых методов диагностики и лечения иммунологических заболеваний с помощью воздействия на метаболизм жирных кислот.

Заключение

При развитии воспалительных осложнений после тотальной артропластики крупных суставов в сыворотке крови регистрируются значимое повышение уровня миристиновой ($C_{13}H_{27}COOH$), пальмитиновой ($C_{15}H_{31}COOH$), пальмитоолеиновой ($C_{15}H_{29}COOH$), олеиновой ($C_{17}H_{33}COOH$), дигомо- γ -линоленовой ($C_{19}H_{33}COOH$) и арахидоновой ($C_{19}H_{31}COOH$) кислот и снижение содержания стеариновой ($C_{17}H_{35}COOH$), линолевой ($C_{17}H_{31}COOH$), α -линоленовой ($C_{17}H_{29}COOH$) и γ -линоленовой ($C_{17}H_{28}COOH$) кислот.

Список литературы

1. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.08.2021 г. «Коксартроз». [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/870_1 (дата обращения: 17.03.2025).
2. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации от 25.08.2021 г. «Гонартроз». [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/868_1 (дата обращения: 17.03.2025).
3. Любимова Л.В., Павлова С.И., Николаев Н.С., Любимов Е.А., Пчелова Н.Н., Емельянов В.Ю. Возможность использования синовиальных С-реактивного белка, интерлейкина-6 и пресепсина в диагностике перипротезной инфекции // Травматология и ортопедия России. 2024. Т. 30. № 4. С. 5-13. DOI: 10.17816/2311-2905-17578.
4. Zhou X., Zhu X., Zeng H. Fatty acid metabolism in adaptive immunity // FEBS J. 2023. Vol. 290. Is. 3. P. 584-599. DOI: 10.1111/febs.16296.
5. Hirata Y. trans-Fatty Acids as an Enhancer of Inflammation and Cell Death: Molecular Basis for Their Pathological Actions // Biol Pharm Bull. 2021. Vol. 44. Is. 10. P. 1349-1356. DOI: 10.1248/bpb.b21-00449.
6. Crawley F.P. Declaration of Helsinki: Full paragraph-by-paragraph comparison indicating changes in version 19 October 2024 compared with the most previous version of 19 October 2013. Zenodo, 2024. DOI: 10.5281/zenodo.13997192.
7. McNally M., Sousa R., Wouthuyzen-Bakker M., Chen A.F., Soriano A., Vogely H.C., Clauss M., Higuera C.A., Trebše R. The EBJIS definition of periprosthetic joint infection // Bone Joint J. 2021. Vol. 103-B. Is. 1. P. 18-25. DOI: 10.1302/0301-620X.103B1.BJJ-2020-1381.R1.
8. Мироманов А.М., Миронова О.Б., Старосельников А.Н., Мироманова Н.А. Диагностическое значение показателей высших жирных кислот в оценке развития замедленной консолидации переломов // Политравма. 2020. № 2. С. 54-58. URL: <http://poly-trauma.ru/index.php/pt/article/view/216> (дата обращения: 18.03.2025). DOI: 10.24411/1819-1495-2020-10020.

9. Мудров В.А. Алгоритмы статистического анализа количественных признаков в биомедицинских исследованиях с помощью пакета программ SPSS // Забайкальский медицинский вестник. 2020. № 1. С. 140-150. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=42736765> (дата обращения: 19.03.2025). DOI: 10.52485/19986173_2020_1_140.
10. Sousa R., Ribau A., Alfaro P., Burch M.A., Ploegmakers J., McNally M., Clauss M., Wouthuyzen-Bakker M., Soriano A. The European Bone and Joint Infection Society definition of periprosthetic joint infection is meaningful in clinical practice: a multicentric validation study with comparison with previous definitions // Acta Orthop. 2023. Vol. 23. Is. 94. P. 8-18. DOI: 10.2340/17453674.2023.5670.
11. Suzuki M., Asai Y., Kagi T., Noguchi T., Yamada M., Hirata Y., Matsuzawa A. TAK1 mediates ROS generation triggered by the specific cephalosporins through noncanonical mechanisms // Int J Mol Sci. 2020. Vol. 21. Is. 24. P. 9497. DOI: 10.3390/ijms21249497.
12. Noguchi T., Sekiguchi Y., Kudoh Y., Naganuma R., Kagi T., Nishidate A., Maeda K., Ishii C., Toyama T., Hirata Y., Hwang G.W., Matsuzawa A. Gefitinib initiates sterile inflammation by promoting IL-1 β and HMGB1 release via two distinct mechanisms // Cell Death Dis. 2021. Vol. 12. Is. 1. P. 49. DOI: 10.1038/s41419-020-03335-7.
13. Faas M.M., Saez T., de Vos P. Extracellular ATP and adenosine: the Yin and Yang in immune responses? // Molecular Aspects of Medicine. 2017. Vol. 55. P. 9–19. DOI: 10.1016/j.mam.2017.01.002.
14. Noguchi T., Ishii K., Fukutomi H., Naguro I., Matsuzawa A., Takeda K., Ichijo H. Requirement of reactive oxygen species-dependent activation of ASK1-p38 MAPK pathway for extracellular ATP-induced apoptosis in macrophage // The Journal of Biological Chemistry. 2008. Vol. 283. Is. 12. P. 7657–7665. DOI: 10.1074/jbc.M708402200.
15. Hirata Y., Takahashi M., Kudoh Y., Kano K., Kawana H., Makide K., Shinoda Y., Yabuki Y., Fukunaga K., Aoki J., Noguchi T., Matsuzawa A. *trans*-Fatty acids promote proinflammatory signaling and cell death by stimulating the apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1)-p38 pathway // J Biol Chem. 2017. Vol. 292. Is. 20. P. 8174-8185. DOI: 10.1074/jbc.M116.771519.
16. Duffney P.F., Falsetta M.L., Rackow A.R., Thatcher T.H., Phipps R.P., Sime P.J. Key roles for lipid mediators in the adaptive immune response // J. Clin Invest. 2018. Vol. 128. Is. 7. P. 2724-2731. DOI: 10.1172/JCI97951.