

УДК 616.127-005.8:085.222.27:661.834:57.085.14
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-66-73>

Кардиопротекторный эффект аскорбата лития на модели инфаркта миокарда *in vivo*

Плотников Е.В.^{1,2,3}, Чернов В.И.^{1,4}, Мухомедзянов А.В.⁵, Маслов Л.Н.⁵, Юсубов М.С.¹, Ларькина М.С.^{1,2}, Артамонов А.А.⁶, Белоусов М.В.^{1,2}

¹ Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

² Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

³ Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634021, г. Томск, ул. Алеутская, 4

⁴ Научно-исследовательский институт (НИИ) онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

⁵ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012 г. Томск, ул. Киевская, 111а

⁶ Институт медико-биологических проблем Российской академии наук (ИМБП РАН)
Россия, 123007, г. Москва, Хорошёвское шоссе, 76А

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение кардиопротекторного действия аскорбата лития на модели инфаркта миокарда *in vivo*. В ходе исследований проводился поиск соединений, перспективных для терапии острого инфаркта миокарда.

Материалы и методы. Моделирование инфаркта миокарда проводили на крысах линии Вистар массой 250–300 г путем наложения лигатуры на левую коронарную артерию (продолжительность ишемии 45 мин) с последующим ослаблением лигатуры и реперфузией продолжительностью 120 мин. Все манипуляции выполнялись под хлоралозным наркозом с искусственной вентиляцией легких и регистрацией частоты сердечных сокращений, артериального давления и электрокардиограммы. Аскорбат лития вводили в дозе 100 мг/мл перед ишемией внутривенно. Определяли зону риска (ЗР) – зону ишемии/реперфузии, для чего миокард с затянутой лигатурой окрашивали 5%-м перманганатом калия, после чего делали последовательные срезы миокарда и определяли зону инфаркта. Дифференцировку зоны некроза миокарда от ЗР осуществляли путем окрашивания 1%-м раствором 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида в течение 30 мин при 37 °С. Размер зоны инфаркта и зоны риска определяли планиметрическим методом. Концентрацию маркера повреждения миокарда креатинфосфокиназы-МВ (КФК-МВ) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Результаты. Аскорбат лития статистически значимо уменьшал отношение зоны инфаркта к ЗР на 38% и снижал уровень КФК-МВ в сыворотке крови экспериментальных животных на 42% по сравнению с группой контроля. Аскорбат лития не повлиял на параметры гемодинамики на всех этапах развития коронаро-окклюзии и реперфузии.

Заключение. Установлено кардиопротекторное действие аскорбата лития при ишемии/реперфузии сердца *in vivo*.

✉ Ляшев Андрей Юрьевич, andr.liashev@yandex.ru

Ключевые слова: инфаркт миокарда, соли лития, ишемия, реперфузия, аритмии

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке программы «Приоритет 2030».

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 207 от 23.12.2020).

Для цитирования: Плотников Е.В., Чернов В.И., Мухомедзянов А.В., Маслов Л.Н., Юсубов М.С., Ларкина М.С., Артамонов А.А., Белоусов М.В. Кардиопротекторный эффект аскорбата лития на модели инфаркта миокарда *in vivo*. *Бюллетень сибирской медицины*. 2024;23(3):66–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-66-73>.

Cardioprotective effect of lithium ascorbate in an *in vivo* model of myocardial infarction

Plotnikov E.V.^{1,2,3}, Chernov V.I.^{1,4}, Mukhomedzyanov A.V.⁵, Maslov L.N.⁵, Yusubov M.S.¹, Larkina M.S.^{1,2}, Artamonov A.A.⁶, Belousov M.V.^{1,2}

¹ National Research Tomsk Polytechnic University
30, Lenina Av., Tomsk, 634050, Russian Federation

² Siberian State Medical University
2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

³ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
4, Aleutskaya Str., Tomsk, 634021, Russian Federation

⁴ Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny Str., Tomsk, 634009, Russian Federation

⁵ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC) of the Russian Academy of Sciences
111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012, Russian Federation

⁶ Institute for Biomedical Problems, Russian Academy of Sciences
76a, Khoroshevskoe Highway, Moscow, 123007, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the work was to study the cardioprotective effect of lithium ascorbate in an *in vivo* model of myocardial infarction. In the course of the study, we searched for compounds promising for therapy of acute myocardial infarction.

Materials and methods. Myocardial infarction was modeled in Wistar rats by ligating the left coronary artery (the duration of ischemia was 45 minutes) followed by ligature loosening and 120-minute reperfusion. All manipulations were performed under alpha-chloralose anesthesia with mechanical lung ventilation and recording heart rate, blood pressure, and ECG. Lithium ascorbate was administered intravenously at a dose of 100 mg / ml before ischemia. The area at risk (the ischemia / reperfusion zone) was detected by staining the myocardium with tightened ligature with 5% potassium permanganate. After that consecutive myocardial slices were prepared, and infarct size was determined. Differentiation of the infarct size from the area at risk was performed by staining with 1% 2,3,5-triphenyl tetrazolium chloride solution for 30 minutes at 37 °C. The infarct size and the area at risk were determined by the planimetric method. The serum concentration of myocardial damage marker creatine kinase-MB (CK-MB) was measured using ELISA kits.

Results. Lithium ascorbate reduced the infarct size / area at risk ratio by 38% and decreased the serum CPK-MB level in the experimental animals by 42% compared to the control group. Lithium ascorbate did not affect hemodynamics parameters during coronary artery occlusion and reperfusion.

Conclusion. The cardioprotective effect of lithium ascorbate in cardiac ischemia / reperfusion *in vivo* was found.

Keywords: myocardial infarction, lithium salts, ischemia, reperfusion, arrhythmias

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was funded by the Priority 2030 program.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Ethics Committee at Cardiology Research Institute of Tomsk NRMС (Protocol No. 207 of 23.12.2020).

For citation: Plotnikov E.V., Chernov V.I., Mukhomedyanov A.V., Maslov L.N., Yusubov M.S., Larkina M.S., Artamonov A.A.6, Belousov M.V. Cardioprotective effect of lithium ascorbate in an in vivo model of myocardial infarction. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2024;23(3):66–73. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-3-66-73>.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной смертности, и, несмотря на развитие эффективных мер неотложной помощи и первичной профилактики, их распространенность остается высокой во всем мире [1]. В России только от инфаркта миокарда умирает более 50 тыс. человек в год, что составляет более 2,5% смертности от всех причин [2]. В структуре ССЗ инфаркт миокарда остается наиболее распространенным острым состоянием с высокой летальностью. Этот факт указывает на целесообразность разработки новых более эффективных кардиопротекторных препаратов.

В настоящее время в комплексной терапии инфаркта миокарда основным подходом является быстрая реперфузия миокарда (хирургическая или фармакологическая), т.е. восстановление кровоснабжения ишемизированной ткани сердца. Сопутствующим подходом является кардиопротекция, которая включает фармакологическую защиту клеток миокарда в условиях ишемии и реперфузии сердца. В широком смысле кардиопротекция включает в себя все препараты и средства, способные сохранить насосную функцию сердца, уменьшить размер инфаркта и предотвратить появление жизнеугрожающих аритмий путем уменьшения или предотвращения повреждения миокарда.

К подобным препаратам относятся соединения из разных фармакологических групп, включая, например бета-блокаторы, которые имеют длительную историю применения и доказанную в клиниках кардиопротекторную активность. В ряде работ доказан кардиопротекторный эффект агонистов опиоидных рецепторов [3, 4]. Однако многие препараты не подтвердили своей эффективности в клинических исследованиях [5]. Поиск новых кардиопротекторных средств продолжается ввиду высокой актуальности и востребованности данного направления.

В то же время некоторые соединения остаются в стороне от широкого применения в кардиологии, несмотря на значительный кардиопротекторный потенциал. К этой группе можно отнести соли лития. Ранее было показано, что хлорид лития обладает нейропротекторным действием и позволяет уменьшить повреждение нейрональной ткани в зоне ишемического инсульта мозга [6–8]. Отметим, что соли лития широко используются в психиатрии для лечения аффективных расстройств в качестве нормотимиков, поэтому фармакокинетика и токсикология лития хорошо известна из клинической практики. Однако потенциал этих препаратов не ограничивается лечением психических патологий. В частности, доказано защитное действие лития при ишемических состояниях. В связи с этим сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее перспективным объектом для литиевой терапии. Развитие этого направления требует изучения механизмов действия и поиска новых вариантов применения солей лития.

Накопленные к настоящему времени опубликованные данные позволяют заключить, что противоишемическое действие лития может проявляться не только по отношению к головному мозгу, но и по отношению к другим органам [9]. Важно отметить, что, несмотря на почти вековую историю применения лития в медицине, механизм действия солей лития при инфаркте миокарда не был изучен. Ранее было доказано, что литий обладает кардиопротекторным действием на изолированном миокарде [10]. В большинстве работ рассматриваются неорганические соли лития, в первую очередь хлорид и карбонат. Расширение терапевтического потенциала солей лития может реализовываться путем подбора анионного компонента с антиоксидантной активностью, что повышает антиоксидантные свойства соли и усиливает цитопротекторные свойства при окислительном стрессе.

Целью данной работы – изучение кардиопротекторного действия аскорбата лития при экспериментальном инфаркте миокарда.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации. В работе использовано оборудование Центра коллективного пользования «Медицинская геномика» Томского НИМЦ.

В качестве тестируемого препарата применялся аскорбат лития, полученный для выполнения данных экспериментов *ex tempore* путем реакции между аскорбиновой кислотой и карбонатом лития (реагенты ACS, Sigma-Aldrich, США) по описанной методике [11]. Полученный белый порошок был проверен на подлинность с помощью инфракрасной (ИК) спектроскопии и элементного анализа. Аскорбат лития растворяли в физиологическом растворе и использовали в эксперименте путем внутривенного введения.

В качестве экспериментальных животных использовались крысы линии Вистар массой 250–300 г. Содержание животных проводилось в стандартных условиях, с естественным режимом дня и ночи и неограниченным доступом к пище и воде. Перед выполнением экспериментальных процедур животных случайным образом распределили на две группы по восемь крыс в каждой (контрольная и опытная группа). В опытной группе препарат вводили за 10 мин до ишемии в бедренную вену в концентрации 100 мг/мл в 1 мл физиологического раствора. Контрольной группе животных за 10 мин перед ишемией вводили аналогичный объем физиологического раствора в бедренную вену.

Для выполнения операции моделирования инфаркта миокарда использовалась α -хлоралоза (Sigma) в форме внутрибрюшной инъекции 60 мг/кг. Далее животных подключали к системе для искусственной вентиляции легких SAR-830 Series (CWE Inc., США). Измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) проводили посредством датчика давления SS13L (BIOPAC Systems Inc., Goleta, США). Датчик подключался к аппарату для электрофизиологических исследований MP35 (BIOPAC Systems Inc., Goleta, США). Электрокардиографический мониторинг также выполнялся на данном приборе, фиксация электрокардиограммы (ЭКГ) проводилась автоматически в течение всего эксперимента. Непосредственно оперативное вмешательство на сердце проводили по методу J.E. Schultz и соавт. [12].

Выполнялось лигирование левой коронарной артерии, что позволяло получить ишемию в ее бассейне. После 45 мин ишемии лигатуру снимали и восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Период реперфузии продолжался 120 мин. Выявление зоны некроза и зоны риска миокарда проводили по методу, указанному в работе J. Neckar и соавт. [13]. Для этого после завершения периода реперфузии сердце извлекали и промывали ретроградно. Промывку выполняли физраствором через аорту.

Зону риска, т.е. область миокарда, подвергнутую ишемии-реперфузии, выявляли следующим образом. Лигатуру, наложенную для ишемии, вновь перевязывали, и ткань сердечной мышцы окрашивали через аорту 5%-м раствором перманганата калия. После промывки сердца соевым раствором его замораживали и нарезали перпендикулярно продольной оси срезами толщиной 1 мм с помощью прецизионного слайсера HSRA001-1 (Zivic Instruments, Pittsburgh, США) по стандартной гистологической методике.

Визуальную дифференцировку зоны некроза от зоны риска выполняли посредством обработки 1%-м раствором 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида в течение 30 мин в термостате при 37 °С. В ходе данного процесса 2,3,5-трифенил тетразолий хлорид переходил из окисленного состояния в восстановленное под действием дегидрогеназ, что проявлялось в появлении стойкого окрашивания. В зоне некроза сердечной мышцы отсутствовали дегидрогеназы и, соответственно, эта зона не окрашивалась. В завершение обработки все срезы фиксировали (10%-й формалин, 24 ч). Полученные таким образом образцы тканей миокарда сканировали с разных сторон сканером HP Scanjet G4050. Размер зоны риска (ЗР) и зоны инфаркта (ЗИ) определяли планиметрическим методом. Размер ЗИ выражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (ЗР) как соотношение ЗИ и ЗР. Определение активности КФК-МВ осуществляли с помощью ELISA-наборов (Cloud-CloneCorp, Wuhan, Китай), определение КФК-МВ в сыворотке крови – микропланшетного ридера Infinite 200 PRO (TecanGmbH, Австрия).

Статистический анализ данных проводился с использованием специализированного программного обеспечения GraphPadPrism 9 (Graph Pad Software, CA, США) и MS Excel (Microsoft, США). Результаты представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm m$). Статистическую значимость отличий выявляли с использованием критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка динамики ЧСС на различных этапах моделирования инфаркта при воздействии лития представлена на рис. 1. Оценка динамики артериального давления на различных этапах моделирова-

ния инфаркта при воздействии лития представлена на рис. 2. Результаты оценки параметров кардиопротекторного действия лития на модели инфаркта миокарда представлены в табл. 1, 2. Оценка нарушений ритма сердца в ходе ишемии/реперфузии показана в табл. 3.

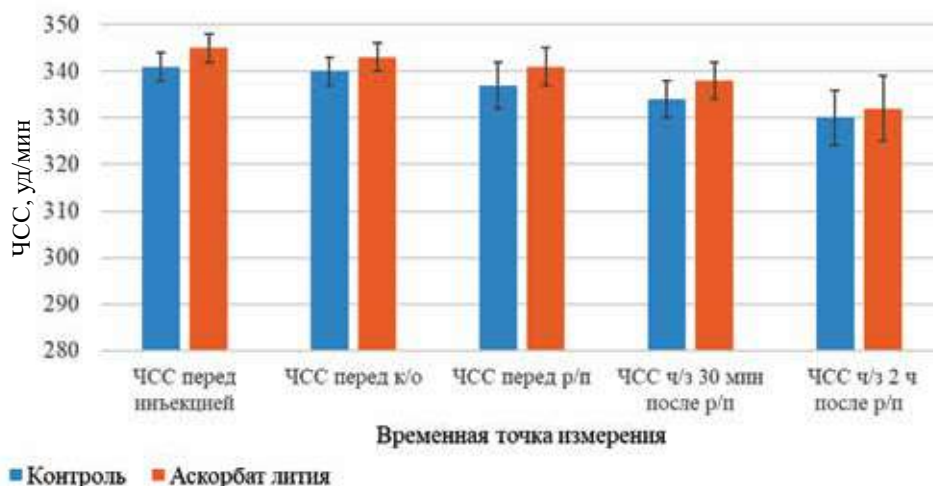


Рис. 1. Оценка частоты сердечных сокращений у животных в различных экспериментальных временных точках, уд/мин: к/о – коронароокклюзия (45 мин); р/п – реперфузия (120 мин)

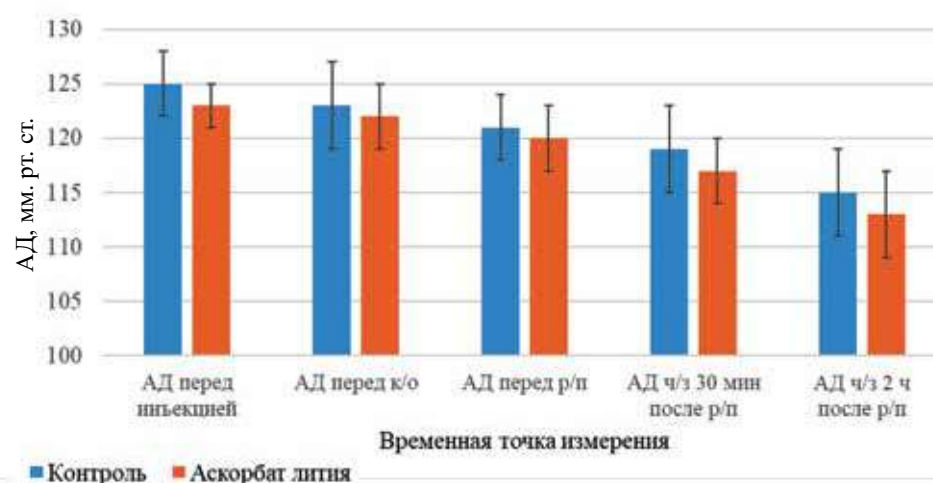


Рис. 2. Оценка артериального давления у животных в различных экспериментальных временных точках, мм рт. ст.: к/о – коронароокклюзия (45 мин); р/п – реперфузия (120 мин)

Таблица 1

Расчетные размеры и параметры зон инфаркта миокарда (ишемия 45 мин, реперфузия 120 мин) у экспериментальных животных, $M \pm m$					
Группа	Зона некроза, мг	Зона риска, мг	ЗН / ЗР, %	Масса правого желудочка, мг	Масса левого желудочка, мг
Контроль, $n = 8$	271 ± 52	561 ± 101	48 ± 3	187 ± 12	988 ± 11
Аскорбат лития, $n = 8$	$119 \pm 32^*$	394 ± 95	$30 \pm 2^*$	181 ± 10	± 11

* статистически значимое отличие от группы контроля, $p < 0,05$ (здесь и в табл. 2)

Таблица 2

Концентрация креатинфосфокиназы-МВ в сыворотке крови крыс с модельным инфарктом миокарда (коронароокклюзия 45 мин, реперфузия 120 мин), $M \pm m$	
Группа	Концентрация КФК-МВ в сыворотке крови, Ед/л
Контроль, $n = 8$	$104,3 \pm 13,2$
Аскорбат лития, $n = 8$	$60,5 \pm 10,4^*$

Таблица 3

Частота и виды аритмий у крыс с модельным инфарктом миокарда на этапе ишемии (коронароокклюзия 45 мин), %				
Группа	Ишемия (45 мин)			
	Без аритмий	Множественные желудочковые экстрасистолы	Желудочковая тахикардия	Желудочковая фибрилляция
Контроль, $n = 8$	0	100	87,5	25
Аскорбат лития, $n = 8$	12,5	87,5	62,5	12,5

Примечание. Данные показаны в % от соответствующей группы животных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Экспериментальный препарат вводили животным опытной группы внутривенно (в/в) дозе 100 мг/мл в физрастворе в объеме 1 мл за 10 мин до начала ишемии. Группа контроля получала в/в физраствор в таком же объеме, при этом сразу после введения не отмечено значимого изменения гемодинамики (см. рис. 1, 2). Аскорбат лития не повлиял на частоту сердечных сокращений (см. рис. 1) и значение артериального давления (см. рис. 2) на всех этапах развития ишемического процесса. В ходе развития ишемического процесса отмечался небольшой тренд на снижение АД и ЧСС. Однако даже на финальном этапе реперфузии эти параметры значимо не отличались от исходных параметров животных.

Оценка ишемических повреждений миокарда при воздействии аскорбата лития показало уменьшение гибели кардиомиоцитов, что выражалось в статистически значимом снижении соотношения зоны инфаркта и зоны риска на 38% по сравнению с контролем (см. табл. 1). Уменьшение этого параметра отражает большую сохранность миокарда в зоне риска и пропорциональное снижение зоны ишемического повреждения ткани сердца при воздействии лития. Значительное снижение повреждения миокарда подтверждается биохимическим анализом уровня КФК-МВ в сыворотке крови экспериментальных животных (см. табл. 2). Установлено снижение

уровня КФК-МВ при инфаркте миокарда (кровь для исследования забирали на завершающем этапе после периодов коронароокклюзии и реперфузии) на фоне воздействия лития на 42% в сравнении с контрольной группой.

Таким образом можно заключить, что введение препарата лития перед ишемией сопровождалось выраженным кардиопротекторным действием, проявляющимся в уменьшении размера зоны инфаркта и снижении в сыворотке крови концентрации маркера повреждения клеток миокарда КФК-МВ. При этом введение аскорбата лития не сопровождалось ухудшением состояния гемодинамики на этапах коронароокклюзии и реперфузии у экспериментальных животных. В ходе всех манипуляций проводился мониторинг состояния ритма сердца, что является важным параметром в оценке эффективности действия кардиопротектора. В этом контексте важно отметить, что в клинической практике жизнеугрожающие желудочковые аритмии являются тяжелым осложнением, обычно сопровождаемым снижением сократительной способности миокарда [14]. Развитие подобных аритмий ухудшает прогноз состояния больных с инфарктом миокарда и часто приводит к летальному исходу [15].

В данной работе у исследованных животных в контрольной группе были установлены различные нарушения ритма, в том числе множественные желудочковые экстрасистолы, желудочковая тахикардия и желудочковая фибрилляция (см. табл. 3). Выявленные аритмии в целом имели обратимый характер и сменялись восстановлением синусного ритма, а в некоторых случаях переходом к другому нарушению сердечного ритма, поэтому у одного животного могло быть несколько типов аритмий. После 45-минутной ишемии нарушений ритма во всех экспериментальных группах не возникало, поэтому оценка антиаритмического эффекта производилась только в период ишемии. В группе введения аскорбата лития наблюдалось снижение количества нарушений ритма всех видов, включая наиболее опасную по прогнозу желудочковую фибрилляцию, но статистически значимых отличий от контроля в данном эксперименте не выявлено (см. табл. 3).

Представленные результаты сопоставимы с литературными данными, полученными на изолированных органах [16]. Для объяснения кардиопротекторного действия лития рассматривается несколько наиболее вероятных механизмов действия лития при ишемии, в том числе конкурентный антагонизм к основным биологическим ионам (Na, K), индукция синтеза оксида азота, влияние на протеинкиназы и связанные с ними метаболические пути. Известно

участие этих путей в реализации кардиопротекторного действия опиоидов [17]. Ранее показано, что воздействие на АТФ-зависимые калиевые каналы (K_{ATP} -каналы) играет существенную роль в кардиопротекции, реализации патологического процесса при инфаркте миокарда [18]. Являясь мишенью воздействия лития, эти каналы представляют собой белковые структуры, активность которых регулируется внутриклеточными нуклеотидами. Они действуют главным образом в мышцах и нейронах, где в условиях нехватки энергии в виде аденозин-трифосфорной кислоты они могут снизить возбудимость клетки, что в конечном итоге способствует ее выживанию в стрессовых условиях. Важно отметить, что литий может оказывать множественное действие на ряд мишеней одновременно в различных тканях [9]. Полученные результаты подразумевают дальнейшее изучение механизмов реализации кардиопротекторного действия солей лития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования позволили выявить инфаркт-лимитирующий эффект аскорбата лития при отсутствии значимого влияния на гемодинамику. Показано уменьшение зоны некроза миокарда на 38% и снижение маркера повреждения клеток миокарда КФК-МВ в сыворотке крови на 42% в сравнении с группой контроля.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Mensah G., Fuster V., Murray C., Roth A.G. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(25):2350–2473. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.11.007.
- Здравоохранение в России, 2023: статистический сборник; под ред. С.М. Окладникова. М., 2023:179.
- Gross E., Hsu A., Gross G. Opioid-induced cardioprotection occurs via glycogen synthase kinase beta inhibition during reperfusion in intact rat hearts. *Circulation Research*. 2004;94(7):960–966. DOI: 10.1161/01.RES.0000122392.33172.09.
- Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R., Naryzhnaya N.V., Pei J.M., Brown S.A. et al. Prospects for creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists. *Medicinal Research Review*. 2016;36(5):871–923. DOI: 10.1002/med.21395.
- Miura T., Miki T. Limitation of myocardial infarct size in the clinical setting: current status and challenges in translating animal experiments into clinical therapy. *Basic Research in Cardiology*. 2008;103(6):501–513. DOI: 10.1007/s00395-008-0743-y.
- Xu J., Culman J., Blume A., Brecht S., Gohlke P. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke*. 2003;34(5):1287–1292. DOI: 10.1161/01.STR.0000066308.25088.64.
- Leeds P.R., Yu F., Wang Z., Chiu C.T., Zhang Y., Leng Y. et al. A new avenue for lithium: intervention in traumatic brain injury. *ACS Chemical Neuroscience*. 2014;5(6):422–433. DOI: 10.1021/cn500040g.
- Плотников Е.В., Литвак М.М. Применение аскорбата лития в качестве церебропротекторного средства на модели ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск «Инсульт»*. 2020;3(2):29–32. DOI: 10.17116/jnevro202012003229.
- Haupt M., Bähr M., Doeppner T.R. Lithium beyond psychiatric indications: the reincarnation of a new old drug. *Neural Regeneration Research*. 2021;16(12):2383–2387. DOI: 10.4103/1673-5374.313015.
- Faghihi M., Mirshadi F., Dehpour A. R., Bazargan M. Preconditioning with acute and chronic lithium administration reduces ischemia/reperfusion injury mediated by cyclooxygenase not nitric oxide synthase pathway in isolated rat heart. *European Journal of Pharmacology*. 2008;597(1-3):57–63. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.08.010.
- Tretyakova M.S., Drozd A.G., Belousov M.V., Brazovskiy K.S., Larkina M.S., Krivoshechekov S.V. et al. Study of the radiosensitizing action of lithium ascorbate under neutron and photon irradiation of tumor cells. *Drug Development & Registration*. 2023;12(2):185–189. DOI: 10.33380/2305-2066-2023-12-2-185-189.
- Schultz J.E., Yao Z., Cavero I., Gross G.J. Glibenclamide induced blockade of ischemic preconditioning is time dependent in intact rat heart. *American Journal of Physiology*. 1997;272(2):2607–2615. DOI: 10.1152/ajpheart.1997.272.6.H2607.
- Neckár J., Szárszoi O., Herget J., Ostádal B., Kolár F. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia. *Physiological Research*. 2003;52(2):171–175.
- Frampton J., Ortengren A.R., Zeitler E.P. Arrhythmias after acute myocardial infarction. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2023;96(1):83–94. DOI: 10.59249/LSWK8578.
- Sharma R., Chowdhary I., Sharma A. Arrhythmia and its risk factors post myocardial infarction: A prospective study. *Journal of Acute Disease*. 2022;11(1):26–31. DOI: 10.4103/2221-6189.336578.
- Linakis J.G., Savitt D.L., Schuyler J.E., Simon P.M., Raymond R.M. Lithium has no direct effect on cardiac function in the isolated, perfused rat heart. *Pharmacology & Toxicology*. 2000;87(1):39–45. DOI: 10.1111/j.0901-9928.2000.870107.x.
- Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R., Barzakh E.I., Krylatov A.V., Govindaswami M. et al. Activation of peripheral $\delta 2$ opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, KATP channels and the autonomic nervous system. *Life Sciences*. 2009;84(19-20):657–663. DOI: 10.1016/j.lfs.2009.02.016.
- Nichols C.G. Adenosine triphosphate-sensitive potassium currents in heart disease and cardioprotection. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2016;8(2):323–335. DOI: 10.1016/j.ccep.2016.01.005.

Вклад авторов

Плотников Е.В. – разработка концепции проекта, выполнение исследований, написание статьи. Чернов В.И. – анализ данных с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи. Мухомедзянов А.В. – выполнение операций *in vivo*, написание статьи. Маслов Л.Н. – разработка дизайна исследования *in vivo*, интерпретация результатов, написание статьи. Юсубов М.С. – анализ соединений лития, обработка результатов с внесением ценного интеллектуального содержания, написание статьи. Ларькина М.С. – химический синтез, написание статьи. Артамонов А.А. – статистическая обработка результатов, графическое оформление, написание статьи. Белоусов М.В. – анализ результатов исследования, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи.

Информация об авторах

Плотников Евгений Владимирович – канд. хим. наук, доцент, ИМБП РАН, г. Москва; НИ ТПУ, СибГМУ, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, г. Томск, plotnikov.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4374-6422>

Чернов Владимир Иванович – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, зам. директора по научной работе и инновационной деятельности Томского НИМЦ; зав. отделом радионуклидной терапии и диагностики, НИИ онкологии, Томский НИМЦ; НИ ТПУ, г. Томск, chernov@tnimc.ru, <http://orcid.org/0000-0002-5524-9546>

Мухомедзянов Александр Валерьевич – канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, sasha_m91@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1808-556X>

Маслов Леонид Николаевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, Maslov@cardio-tomsk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6020-1598>

Юсубов Мехман Сулейманович – д-р хим. наук, профессор, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, yusubov@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-9233-1824>

Ларькина Мария Сергеевна – д-р фармацевт. наук, профессор, кафедра фармацевтического анализа, СибГМУ, НИ ТПУ, г. Томск, larkina.ms@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1176-2441>

Артамонов Антон Анатольевич – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, ИМБП РАН, г. Москва, anton.art.an@gmail.com, <http://orcid.org/0000-0002-7543-9611>

Белоусов Михаил Валерьевич – д-р фармацевт. наук, профессор, зав. каф. фармацевтического анализа, СибГМУ, НИ ТПУ, г. Томск, belousov.mv@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2153-7945>.

(✉) Плотников Евгений Владимирович, plotnikov.e@mail.ru

Поступила в редакцию 04.03.2024;
одобрена после рецензирования 13.05.2024;
принята к публикации 23.05.2024