

УДК 616.127-005.8:085.22:546.34:57.085.14
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-52-59>

Механизмы кардиопротекторного эффекта лития

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

¹ Научно-исследовательский институт (НИИ) кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук
Россия, 634012, г. Томск, Киевская, 111а

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет (НИ ТПУ)
Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30

³ Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ)
Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

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

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель. Исследование механизмов инфаркта – лимитирующего действия хлорида лития (LiCl) на модели инфаркта миокарда *in vivo*. Инфаркт миокарда является одной из основных причин смерти взрослого трудоспособного населения в экономически развитых странах. В настоящее время в клинической практике не существует препаратов, которые с высокой эффективностью защищали бы миокард от ишемии/реперфузии, поэтому имеется необходимость в разработке новых лекарственных средств, способных ограничить размер инфаркта и снизить смертность.

Материалы и методы. Моделирование инфаркта миокарда проводили на крысах линии Вистар путем окклюзии коронарной артерии (45 мин) и реперфузии (120 мин). Молекулярный механизм защитного действия хлорида лития исследовали на модели инфаркта с помощью соответствующих блокаторов, в том числе неселективных и селективных блокаторов АТФ-чувствительного калиевого канала и NO-синтазы.

Результаты. Введение LiCl до ишемии значительно уменьшало размер инфаркта, при этом NO-синтаза, циклооксигеназа-2, протеинкиназа С, эндогенные опиоиды не были вовлечены в кардиопротекторный эффект лития. Кардиопротекторный эффект LiCl опосредован через открытие сарколеммального АТФ-чувствительного калиевого канала (сарКАТФ-канала).

Заключение. Хлорид лития может предотвратить ишемическое и реперфузионное повреждение сердца. Основные клеточные пути инфаркт-лимитирующего действия LiCl реализуются в основном через открытие сарКАТФ-каналов.

Ключевые слова: литий, инфаркт миокарда, кардиопротекция, калиевые каналы, ишемия/реперфузия

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

Источник финансирования. Программа «Приоритет 2030».

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

Для цитирования: Мухомедзянов А.В., Плотноков Е.В., Маслов Л.Н., Чернов В.И., Нарыжная Н.В., Слидневская А.С., Юсубов М.С., Ларкина М.С., Артамонов А.А., Белоусов М.В. Механизмы кардиопротекторного эффекта лития. *Бюллетень сибирской медицины*. 2025;24(1):52–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-52-59>.

Mechanisms of the cardioprotective effect of lithium

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

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMC), Russian Academy of Sciences 111a, Kievskaya Str., Tomsk, 634012 Russian Federation

² National Research Tomsk Polytechnic University (NR TPU) 30, Lenina Av., Tomsk. 634050, Russian Federation

³ Siberian State Medical University 2, Moscow Trakt, Tomsk, 634050, Russian Federation

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

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

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

ABSTRACT

Background. A study of the mechanisms of infarct size-limiting effects of lithium chloride (LiCl) on a model of myocardial infarction *in vivo*. Myocardial infarction is one of the main causes of death among the adult working population in economically developed countries. Currently, there are no drugs in clinical practice that would effectively protect the myocardium against ischemia – reperfusion injury, so there is a need to develop new drugs that can limit infarct size and reduce mortality.

Aim. To study the mechanisms of infarct size-limiting effects of lithium chloride.

Materials and methods. A study was performed in anesthetized Wistar rats with coronary artery occlusion (45 min) and reperfusion (120 min). The molecular mechanism of the protective effects of LiCl was examined in this model using appropriate blockers, including non-selective and selective blockers of ATP-sensitive potassium channel and NO synthase.

Results. Administration of LiCl before ischemia significantly reduced infarct size as well as the incidence of ventricular arrhythmias. Administration of LiCl after ischemia also promoted a decrease in infarct size. NO synthase, cyclooxygenase-2, protein kinase C, and endogenous opioids were not involved in the cardioprotective effect of lithium. The cardioprotective effect of LiCl is mediated via sarcolemmal ATP-sensitive potassium channel (sarcK_{ATP} channel) opening.

Conclusion. LiCl reduced infarct size and prevented reperfusion cardiac injury. The main cellular ways of the infarct size-limiting effects of LiCl are mediated through the sarcK_{ATP} channel opening.

Keywords: lithium, myocardial infarction, cardioprotection, potassium channels, ischemia/reperfusion

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

Source of financing. Priority 2030 Program.

Conformity with the principles of ethics. All experiments were performed in compliance with the principles of humanity set forth in the European Community directives (86/609/EEC) and the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee at the Cardiology Research Institute of TNIMC, Protocol No. 207 of 23.12.2020). The equipment of the Center for Collective Use "Medical Genomics" of Tomsk NIMC was used in the work.

For citation: Mukhomedzyanov A.V., Plotnikov E.V., Maslov L.N., Chernov V.I., Naryzhnaya N.V., Slidnevskaya A.S., Yusubov M.S., Larkina M.S., Artamonov A.A., Belousov M.V. Mechanisms of the cardioprotective effect of lithium. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2025;24(1):52–59. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2025-1-52-59>.

ВВЕДЕНИЕ

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) является одной из основных причин смерти среди пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1, 2]. Летальность при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST составляет 4,6–6,8% [3, 4], а у пациентов с кардиогенным шоком в течение 30 дней превышает 20% [5, 6]. Вероятность гибели больных с ОИМ прежде всего связана с размером инфаркта, сопутствующими нарушениями ритма, а также временем проведения фармакологической или хирургической реперфузии. Реперфузия обеспечивает восстановление коронарного кровотока, но при этом способствует возникновению реперфузионных повреждений сердца.

В настоящее время в клинической практике отсутствуют препараты, способные существенно повышать устойчивость сердца к реперфузии, а следовательно, уменьшать размер инфаркта. Наиболее эффективным методом лечения ОИМ является чрескожное коронарное вмешательство, тем не менее, смертность остается на высоком уровне [3, 4, 7, 8]. В связи с этим существует острая необходимость в разработке новых лекарств, способных уменьшить размер инфаркта. Литий (Li^+) и его соли представляют особый интерес в этом отношении. Литий обладает широким спектром биологической активности, включая нормотимическую, цитопротекторную, антиоксидантную и антиапоптотическую [9–11].

Ранее сообщалось, что Li^+ способен повышать устойчивость сердца крысы к ишемии-реперфузии *in vitro* [12, 13]. Однако было неясно, может ли Li^+ ограничивать размер инфаркта *in vivo*. Рецепторные и сигнальные механизмы инфаркт-лимитирующего эффекта Li^+ до сих пор детально не изучены. В ряде работ показано, что кардиопротекторный эффект LiCl зависит от активации циклооксигеназы [12, 13]. Существуют данные, которые указывают на участие опиоидных рецепторов (ОР) в антиноцицептивном эффекте Li^+ , а также что Li^+ способен активировать АТФ-чувствительные K^+ -каналы ($\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы) [14, 15]. Известно, что $\text{K}_{\text{АТФ}}$ -каналы, опиоидные рецеп-

торы, протеинкиназа С (ПКС), циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), NO-синтаза (NOS) играют важную роль в механизмах повышения толерантности сердца к ишемии/реперфузии [16–20]. В данном исследовании мы изучили инфаркт-лимитирующее действие лития и определили молекулярный механизм кардиопротекции на моделях *in vivo*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования был спланирован в соответствии с ARRIVE guidelines 2.0 для отчетности по исследованиям на животных [21]. В работе использовали аутбредных крыс-самцов линии Вистар массой 250–300 г. Одно животное рассматривалось как одна экспериментальная единица. Животные содержались при стандартном режиме при температуре 24 ± 2 °C. Крысы получали гранулы обычного корма и питьевую воду *ad libitum*. Распределение животных по группам проводилось случайным образом. Использовали простую рандомизацию с нумерацией животных и распределением их по группам путем выбора набора чисел для каждой группы с помощью генератора случайных чисел. Двенадцать подопытных животных вошли в каждую экспериментальную группу и были обработаны методами параметрической статистики.

Контрольная группа (модель ишемии/реперфузии без фармакологического лечения) состояла из 12 экспериментальных крыс. Исследование проводилось в слепом дизайне. Процедуры хирургического вмешательства и измерения площади инфаркта выполнялись разными специалистами, которые не знали, к какой группе относится животное. Экспериментальные процедуры проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Руководством по уходу и использованию лабораторных животных. Фармакологическое воздействие в экспериментальных группах включало использование солей лития и других фармакологических агентов, детально описанных ниже. Раствор LiCl вводили внутривенно в виде болюса в объеме 1 мл физиологического раствора. Введение раствора лития осу-

шествовалось за 15 мин до коронароокклюзии. Другие фармакологические агенты вводились внутривенно за 25 мин до окклюзии коронарной артерии.

Для наркотизации животных использовали α -хлоралозу (50 мг/кг, внутривенно) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 (CWE Inc., Ardmore, США). Регистрация артериального давления (АД) осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (Biopac System Inc., Goleta, США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., Goleta, США). Данный прибор также использовался для регистрации электрокардиографии (ЭКГ). Коронароокклюзию (45 мин) осуществляли по методу Neckaretal [22]. Животным проводили торакотомию и удаляли перикард, затем накладывали лигатуру на коронарную артерию. После 45 мин ишемии лигатуру снимали, восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч.

После завершения периода реперфузии сердца извлекали и промывали физиологическим раствором через аорту. Зону риска определяли путем окрашивания миокарда через аорту 5%-м раствором перманганата калия. Затем делали срезы перпендикулярно продольной оси сердца толщиной 1 мм. Зону некроза выделяли из зоны риска путем окрашивания 1%-м раствором 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида [22]. Срезы сердца сканировали и рассчитывали площадь инфаркта с помощью программы ImageJ (NIH, США). Размер инфаркта миокарда выражали в процентах от размера зоны риска как соотношение зоны инфаркта к зоне риска.

В работе использовали соединения хлорид лития, L-NAME, глибенкламид, налтрексон, 5-ГД и целексиб (Sigma-Aldrich, США), хелеритрин (MedChemExpress, США), гидроксипропил- β -циклодекстрин (TocrisBioscience, Великобритания). HMR 1098 синтезирован и предоставлен компанией Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Германия). Растворы препаратов для введения готовили в физиологическом растворе *ex tempore*. Нерастворимые в воде соединения (глибенкламид, хелеритрин, целексиб)

сначала растворяли в 0,1 мл диметилсульфоксида и добавляли 0,9 мл 20%-го гидроксипропил- β -циклодекстрина.

Ранее нами было выявлено, что гидроксипропил- β -циклодекстрин не оказывает влияния на гемодинамику животных, ритм сердца и размер инфаркта. Хлорид лития применялся в дозах 40 и 200 мг/кг внутривенно. Остальные препараты также вводили внутривенно. Налтрексон (неселективный антагонист опиоидных рецепторов) вводили в дозе 5 мг/кг, хелеритрин (селективный ингибитор ПКК) – 5 мг/кг, ингибитор NOS L-NAME – 10 мг/кг, неселективный блокатор K_{ATP} -каналов глибенкламид – 1 мг/кг, 5-гидроксидеканоат (5-ГД, блокатор митохондриальных K_{ATP} (мито K_{ATP}) каналов) – 5 мг/кг, HMR 1098 (селективный блокатор сарколеммальных (сарко K_{ATP}) каналов) – 3 мг/кг, селективный ингибитор ЦОГ-2 целексиб – 0,24 мг/кг. А.М. Stevens и соавт. продемонстрировали, что целексиб в этой дозе ингибирует ЦОГ-2 [23].

Результаты исследования обработаны с помощью программы Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США). Данные представлены в виде $M \pm \sigma$ (среднее значение $\pm$ стандартное квадратичное отклонение), проверка нормальности проводилась по критерию Шапиро – Уилка. Для сравнения различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с поправкой Бонферрони. Различия между группами считались статистически значимыми при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У животных контрольной группы достоверных изменений показателей гемодинамики выявлено не было (таблица). L-NAME повышал систолическое артериальное давление и снижал частоту сердечных сокращений. Остальные препараты не оказывали влияния на гемодинамические параметры (см. табл.)

Предварительное введение LiCl (40 мг/кг) статистически значимо ($p = 0,00045$) уменьшало соотношение зона некроза/зона риска на 48% по сравнению с контролем (рис. 1). Увеличение дозы хлорида лития до 200 мг/кг не привело к значимому усилению

Т а б л и ц а

Показатели ЧСС (уд/мин) и АД (мм. рт. ст.) у крыс при коронароокклюзии (45 мин) и реперфузии (120 мин), $M \pm \sigma$

Показатель	Доза, мг/кг	До ишемии		45 мин ишемии		30 мин реперфузия		120 мин реперфузия	
		ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД
Контроль		363 $\pm$ 4	124 $\pm$ 3	357 $\pm$ 4	120 $\pm$ 3	352 $\pm$ 5	117 $\pm$ 3	342 $\pm$ 6	113 $\pm$ 4
LiCl	200	364 $\pm$ 4	126 $\pm$ 3	359 $\pm$ 4	121 $\pm$ 4	355 $\pm$ 3	116 $\pm$ 4	346 $\pm$ 5	111 $\pm$ 6
LiCl	40	361 $\pm$ 4	122 $\pm$ 3	355 $\pm$ 5	118 $\pm$ 3	350 $\pm$ 4	114 $\pm$ 3	341 $\pm$ 5	110 $\pm$ 6
Целекоксиб	0,24	364 $\pm$ 3	121 $\pm$ 3	357 $\pm$ 4	117 $\pm$ 3	350 $\pm$ 4	113 $\pm$ 3	340 $\pm$ 5	109 $\pm$ 4
L-NAME	10	364 $\pm$ 4	125 $\pm$ 3	334 $\pm$ 5*	145 $\pm$ 3*	326 $\pm$ 6*	147 $\pm$ 4*	320 $\pm$ 6*	149 $\pm$ 6*

Окончание табл.

Показатель	Доза, мг/кг	До ишемии		45 мин ишемии		30 мин реперфузия		120 мин реперфузия	
		ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД	ЧСС	АД
Хелеритрин	5	363 ± 4	123 ± 3	357 ± 3	120 ± 4	353 ± 4	115 ± 5	340 ± 6	109 ± 4
Глибенкламид	1	367 ± 3	122 ± 4	363 ± 4	119 ± 3	357 ± 4	115 ± 5	347 ± 4	110 ± 4
HMR 1098	3	365 ± 4	122 ± 3	359 ± 5	119 ± 4	355 ± 5	120 ± 4	347 ± 5	112 ± 5
5-ГД	5	362 ± 5	124 ± 4	358 ± 3	120 ± 3	353 ± 4	117 ± 4	341 ± 4	114 ± 5
Налтрексон	5	365 ± 4	126 ± 4	361 ± 4	122 ± 3	356 ± 3	118 ± 4	345 ± 4	113 ± 5

Примечание. LiCl – хлорид лития; 5-ГД – 5-гидроксидекановая кислота; ЧСС – частота сердечных сокращений; АД – артериальное давление. * $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой.

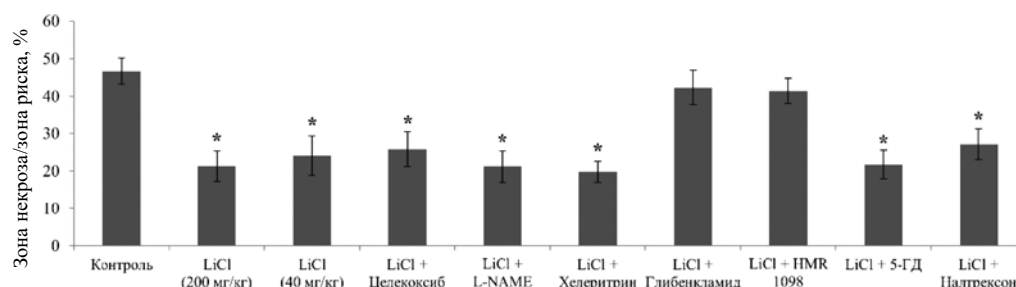


Рис. 1. Участие ЦОГ-2, NO-синтазы, протеинкиназы С, КАТФ-каналов и опиоидных рецепторов в инфаркт-лимитирующем эффекте LiCl. Здесь и на рис. 2 данные представлены в виде $M \pm \sigma$. * $p < 0,005$ по сравнению с контрольной группой

кардиопротекторного эффекта (см. рис. 1), поэтому в дальнейших исследованиях хлорид лития использовали в концентрации 40 мг/кг.

Как показано на рис. 1, ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб и ингибитор NOS L-NAME не влияли на инфаркт-лимитирующее действие LiCl, т.е. наблюдалось статистически значимое уменьшение размера инфаркта в сравнении с контролем ($p = 0,00088$ и $p = 0,00021$ соответственно). Схожий результат наблюдался и при использовании ингибитора ПКС хелеритрина ($p = 0,00011$). Однако глибенкламид (неселективный блокатор K_{ATP} -каналов) и HMR 1098 (селективный блокатор сарк K_{ATP} -каналов) устраня-

ли кардиопротекторный эффект хлорида лития (см. рис. 1), в обоих случаях размер зоны инфаркта статистически не отличался от контроля ($p = 0,303$ и $p = 0,206$ соответственно). Предварительное введение селективного ингибитора мито K_{ATP} -каналов 5-ГД не влияло на вызванную литием толерантность сердца к ишемии/реперфузии (наблюдалось статистически значимое снижение зоны инфаркта, $p = 0,00041$). Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон также не влиял на инфаркт-лимитирующее действие хлорида лития ($p = 0,0035$) (см. рис. 1). Все использованные ингибиторы не оказывали собственного значимого влияния на размер зоны инфаркта (рис. 2).

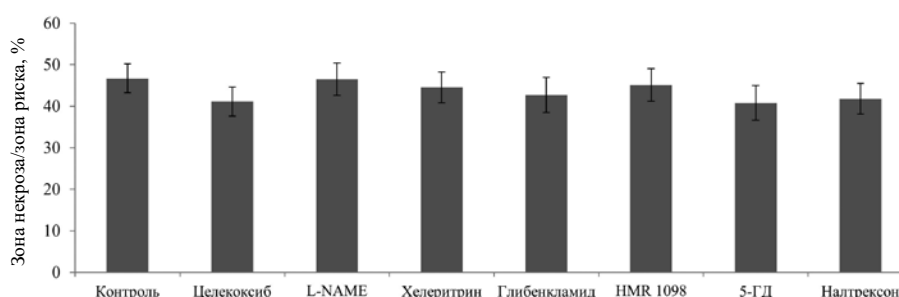


Рис. 2. Оценка собственного влияния используемых препаратов (ингибиторов) на размер инфаркта миокарда

ОБСУЖДЕНИЕ

Кардиопротекторный эффект лития был ранее показан в исследованиях *ex vivo* [12, 13]. В реализации инфаркт-лимитирующего действия лития может

принимать участие циклооксигеназа [13]. Ряд исследований показал, что активация ЦОГ-2 улучшает толерантность сердца к ишемии [19, 20, 24]. Мы обнаружили, что целекоксиб (ингибитор ЦОГ-2) не устранял кардиопротекторный эффект LiCl. Возможно, это

объясняется тем, что М. Faghihi и соавт. проводили свои исследования на изолированном сердце крысы и использовали неселективный ингибитор ЦОГ индометацин, который ингибирует также ЦОГ-1 [13].

Мы предположили, что ЦОГ-1 участвует в кардиопротекторном эффекте LiCl. Однако эта гипотеза противоречит современному мнению о том, что активация ЦОГ-2 повышает толерантность сердца к ишемии [19, 20]. Активация ПКС определенно играет важную роль в кардиопротекторном эффекте ишемического preconditionирования [16] и опиоидов [25]. Поэтому было удивительно, что ПКС не участвует в инфаркт-лимитирующем эффекте LiCl, так как воздействие хелеритрина не влияло на эффективность лития. Сообщалось, что NOS участвует в развитии отсроченного (24 ч) ишемического preconditionирования [20]. Однако ингибитор NOS L-NAME не влиял на LiCl-индуцированное повышение толерантности сердца к ишемии/реперфузии.

Результаты нашего исследования согласуются с данными Y. Terashima и соавт, показавших, что инфаркт-лимитирующий эффект LiCl *ex vivo* не зависит от активации ПКС [12]. Наши данные согласуются с работой М. Faghihi и соавт. [13], где было показано, что L-NAME не ослабляет литиевую кардиопротекцию *in vitro*.

Известно, что K_{ATP} -каналы участвуют в кардиопротекции, обусловленной ишемическим пре- и посткондиционированием [16, 17]. Сообщалось, что LiCl может вызывать открытие K_{ATP} -каналов [15]. Суммируя полученные результаты, мы пришли к выводу, что инфаркт-снижающий эффект LiCl частично реализуется через K_{ATP} -каналы. Эту версию подтверждают выявленные эффекты неселективного блокатора K_{ATP} -каналов глибенкламида и селективного блокатора сарк K_{ATP} -каналов HMR 1098, которые полностью устраняли кардиопротекторный эффект LiCl. Следовательно, сарк K_{ATP} -каналы участвуют в инфаркт-лимитирующем действии LiCl. В данном случае остается неясным, является ли активация сарк K_{ATP} -канала результатом прямого действия Li^+ на этот канал или его открытие опосредовано действием киназ.

В нашем исследовании хлорид лития продемонстрировал инфаркт-лимитирующее действие. Антиноцицептивный эффект хлорида лития зависит от высвобождения эндогенных опиоидов [17]. Однако полученные результаты показали, что эндогенные опиоиды не принимали участия в кардиопротекторном действии LiCl. Карбонат лития применяется в психиатрии перорально с достижением концентрации в крови пациентов 0,4–1,2 ммоль/л [26]. Эта концентрация сопоставима с дозой LiCl, которая

использовалась в нашем исследовании. Следовательно, эти результаты указывают на целесообразность проведения клинического исследования по лечению острого инфаркта миокарда с помощью солей лития.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что хлорид лития уменьшает зону инфаркта миокарда *in vivo* и повышает устойчивость сердца к ишемии/реперфузии. Инфаркт-лимитирующее действие LiCl связано с открытием сарк K_{ATP} -каналов. Протеинкиназа C, NOS, ЦОГ-2, эндогенные опиоиды и мито K_{ATP} -каналы не участвуют в кардиопротекторном эффекте LiCl. Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения механизма кардиопротекторного действия лития.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Pearson-Stuttard J., Bennett J., Cheng Y.J., Vamos E.P., Cross A.J., Ezzati M. et al. Trends in predominant causes of death in individuals with and without diabetes in England from 2001 to 2018: an epidemiological analysis of linked primary care records. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(3):165–173. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30431-9.
2. Shen L., Xian Y., Chen A.Y., Thomas L., Roe M.T., Peterson E.D. et al. Effect of intervention timing on one-year mortality in elderly non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Coron. Artery Dis.* 2021;32(2):138–144. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000916.
3. Yaqoub L., Gad M., Saad A.M., Elgendy I.Y., Mahmoud A.N. National trends of utilization and readmission rates with intravascular ultrasound use for ST-elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2021;98(1):1–9. DOI: 10.1002/ccd.29524.
4. Ullah W., Saleem S., Zahid S., Sattar Y., Mukhtar M., Younas S. et al. Clinical outcomes of patients with diabetes mellitus and acute ST-elevation myocardial infarction following fibrinolytic therapy: a nationwide inpatient sample (NIS) database analysis. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2021;19(4):357–362. DOI: 10.1080/14779072.2021.1888716.
5. Singh S.K., Witer L., Kaku Y., Masoumi A., Fried J.A., Yuzefpolskaya M. et al. Temporary surgical ventricular assist device for treatment of acute myocardial infarction and refractory cardiogenic shock in the percutaneous device era. *J. Artif. Organs.* 2021;24(2):199–206. DOI: 10.1007/s10047-020-01236-2.
6. Hinton J., Mariathas M., Gabara L., Nicholas Z., Allan R., Ramamoorthy S. et al. Distribution of contemporary sensitivity troponin in the emergency department and relationship to 30-day mortality: The CHARIOT-ED sub study. *Clin. Med.* 2020;20(6):528–534. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0267.
7. Arora S., Cavender M.A., Chang P.P., Qamar A., Rosamond W.D., Hall M.E. et al. Outcomes of decreasing versus increasing cardiac troponin in patients admitted with non-ST-segment elevation myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Surveillance Study. *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care.* 2021;10(9):1048–1055. DOI: 10.1093/ehjacc/zuaa051.

8. Roolvink V., Ibáñez B., Ottervanger J.P., Pizarro G., van Royen N., Mateos A. et al. EARLY-BAMI investigators. Early intravenous beta-blockers in patients with ST-segment elevation myocardial infarction before primary percutaneous coronary intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67(23):2705–2715. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.522.
9. Plotnikov E., Korotkova E., Voronova O. Lithium salts of Krebs cycle substrates as potential normothymic antioxidant agents. *J. Pharm. Bioall. Sci.* 2018;10(4):240–245. DOI: 10.4103/JPBS.JPBS_140_18.
10. Wang W., Lu D., Shi Y., Wang Y. Exploring the Neuroprotective Effects of Lithium in Ischemic Stroke: A literature review. *Int. J. Med. Sci.* 2024;21(2):284–298. DOI: 10.7150/ijms.88195.
11. Plotnikov E., Voronova O., Linert W., Martemianov D., Korotkova E., Dorozhko E. et al. Antioxidant and immunotropic properties of some lithium salts. *J. App. Pharm. Sci.* 2016;6(1):086–089. DOI: 10.7324/JAPS.2016.600115.
12. Terashima Y., Sato T., Yano T., Maas O., Itoh T., Miki T. et al. Roles of phospho-GSK-3 β in myocardial protection afforded by activation of the mitochondrial K ATP channel. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2010;49(5):762–770. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.08.001.
13. Faghihi M., Mirershadi 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. *Eur. J. Pharmacol.* 2008;597(1-3):57–63. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.08.010.
14. Banafshe H.R., Mesdaghinia A., Arani M.N., Ramezani M.H., Heydari A., Hamidi G.A. Lithium attenuates pain-related behavior in a rat model of neuropathic pain: possible involvement of opioid system. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012;100(3):425–430. DOI: 10.1016/j.pbb.2011.10.004.
15. Abdel-Zaher A.O., Abdel-Rahman M.M. Lithium chloride-induced cardiovascular changes in rabbits are mediated by adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Pharmacol. Res.* 1999;39(4):275–282. DOI: 10.1006/phrs.1998.0445.
16. Yellon D.M., Downey J.M. Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. *Physiol. Rev.* 2003;83(4):1113–1151. DOI: 10.1152/physrev.00009.2003.
17. Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective. *Nat. Rev. Cardiol.* 2020;17(12):773–789. DOI: 10.1038/s41569-020-0403-y.
18. Ebrahim Z., Yellon D.M., Baxter G.F. Bradykinin elicits “second window” myocardial protection in rat heart through an NO-dependent mechanism. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001;281(3):H1458–1464. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.281.3.H1458.
19. Zhao J., Su Y., Zhang Y., Pan Z., Yang L., Chen X. et al. Activation of cardiac muscarinic M3 receptors induces delayed cardioprotection by preserving phosphorylated connexin43 and up-regulating cyclooxygenase-2 expression. *Br. J. Pharmacol.* 2010;159(6):1217–1225. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00606.x.
20. Hausenloy D.J., Yellon D.M. The second window of preconditioning (SWOP) where are we now? *Cardiovasc. Drugs Ther.* 2010;24(3):235–254. DOI: 10.1007/s10557-010-6237-9.
21. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000410. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000410.
22. Neckár J., Papousek F., Nováková O., Ost’ádal B., Kolár F. Cardioprotective effects of chronic hypoxia and ischaemic preconditioning are not additive. *Basic Res. Cardiol.* 2002;97(2):161–167. DOI: 10.1007/s003950200007.
23. Stevens A.M., Liu L., Bertovich D., Janjic J.M., Pollock J.A. Differential expression of neuroinflammatory mRNAs in the rat sciatic nerve following chronic constriction injury and pain-relieving nanoemulsion NSAID delivery to infiltrating macrophages. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(21):5269. DOI: 10.3390/ijms20215269.
24. Kwak H.J., Park K.M., Choi H.E., Park H.Y. Protective mechanisms of NO preconditioning against NO-induced apoptosis in H9c2 cells: role of PKC and COX-2. *Free Radic. Res.* 2009;43(8):744–752. DOI: 10.1080/10715760903040602.
25. 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. *Med. Res. Rev.* 2016;36(5):871–923. DOI: 10.1002/med.21395.
26. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022;54:100–115. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.003.

Вклад авторов

Мухомедзянов А.В. – выполнение операций *in vivo*. Плотников Е.В. – концепция проекта, выполнение исследований. Маслов Л.Н. – дизайн исследования, интерпретация результатов. Чернов В.И. – анализ и интерпретация данных. Нарыжная Н.В. – анализ гемодинамики. Слидневская А.С. – обработка срезов сердца. Юсубов М.С. – анализ соединений лития, обработка результатов. Ларькина М.С. – статистический анализ и обработка данных. Артамонов А.А. – графическое оформление результатов. Белоусов М.В. – анализ и интерпретация результатов исследования. Все авторы приняли участие в написании статьи и одобрили финальную версию рукописи.

Информация об авторах

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>

Плотников Евгений Владимирович – канд. хим. наук, доцент, Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий, НИ ТПУ, г. Томск, plotnikov.e@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4374-6422>

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>

Нарыжная Наталья Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, nataalynaar@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2264-1928>

Слидневская Алиса Сергеевна – ст. лаборант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, г. Томск, alislidnevskaa@gmail.com, <http://orcid.org/0009-0004-2215-5414>

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

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 кафедры фармацевтического анализа, СибГМУ, г. Томск, larkina.ms@ssmu.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1176-2441>

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

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

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

Поступила в редакцию 22.06.2024;
одобрена после рецензирования 12.07.2024;
принята к публикации 12.09.2024