

## МЕХАНИЗМЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ МОЗГА И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ – ИНГИБИТОРОВ ГЛИКОГЕН-СИНТЕТАЗЫ-КИНАЗЫ – 3 БЕТА ПРЯМОГО И НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ (экспериментальное исследование)

В. В. Лихванцев<sup>1,2</sup>, О. А. Гребенчиков<sup>1</sup>, Е. Ю. Плотников<sup>3</sup>, К. Ю. Борисов<sup>1</sup>,  
В. Л. Шайбакова<sup>4</sup>, А. А. Шапошников<sup>2</sup>, Р. А. Черпаков<sup>1</sup>, Е. В. Шмелева<sup>1</sup>

<sup>1</sup> НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

<sup>2</sup> Филиал «Мединцентр» ГлавУпДК при МИД РФ, Москва

<sup>3</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова,  
НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского

<sup>4</sup> Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента Здравоохранения Москвы

### The Mechanisms of Pharmacological Preconditioning of the Brain and the Comparative Efficacy of the Drugs – Direct- and Indirect-Acting Glycogen Synthase Kinase-3 $\beta$ Inhibitors: Experimental Study

V. V. Likhvantsev<sup>1,2</sup>, O. A. Grebenchikov<sup>1</sup>, E. Yu. Plotnikov<sup>3</sup>, K. Yu. Borisov<sup>1</sup>,  
V. L. Shaibakova<sup>4</sup>, A. A. Shaposhnikov<sup>2</sup>, R. A. Cherpakov<sup>1</sup>, E. V. Shmeleva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;

<sup>2</sup> Medincenter Branch, Main Administration for Service of Diplomatic Corps, Ministry of Foreign Affairs of the Russian Federation, Moscow

<sup>3</sup> A. N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemistry Biology, Moscow

<sup>4</sup> S. P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department

**Цель исследования** – изучить активность севофлурана, даларгина и хлорида лития в отношении защиты мозга крыс от тотальной ишемии/реперфузии и определить механизм реализации феномена фармакологического preconditioning. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 80 белых крысах-самцах, у которых моделировали временную остановку кровообращения (ОК) в организме путем пережатия сосудистого пучка сердца длительностью 10 и 20 минут. Оживление проводили с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением адреналина (эпинефрин, «Московский эндокринный завод») в дозе 0,1 мг/кг. Животные были разделены на 9 групп, в которых использовали отдельно севоран (севофлуран, «Abbott Laboratories»), даларгин («Микроген НПО ФГУП»), хлорид лития («Sigma Chemical Co.») как в сочетании с ОК, так и без нее. Концентрацию общей ГСК-3 $\beta$  определяли колориметрически на спектрофотометре Hitachi-557 (Hitachi Ltd., Japan). Содержание фосфорилированной формы ГСК-3 $\beta$  (фГСК-3 $\beta$ ) определяли методом вестерн-блоттинга. **Результаты.** Суммарное содержание ГСК-3 $\beta$  во всех группах составляло 80–90 отн. ед. и не менялось на протяжении каждого опыта. Двадцатиминутная ишемия максимально активировала ГСК-3 $\beta$ , переводя фермент в дефосфорилированную форму. Десятиминутная («тренировочная») ишемия увеличивала содержание фГСК-3 $\beta$  более чем в 5 раз по сравнению с исходом. Количество фГСК-3 $\beta$  в группе ишемии/реперфузии на фоне инсультации севофлурана не изменялось, на фоне действия даларгина уменьшалось на 27%, а в группе с предварительным введением лития превышало контрольный уровень в 2 раза. **Заключение.** В эксперименте на модели тотальной ишемии крыс доказано наличие у тестируемых препаратов эффекта фармакологического preconditioning в отношении нейронов головного мозга. В порядке увеличения эффекта препараты расположились в следующей последовательности: даларгин < севофлуран < хлорид лития. Клиническая значимость обнаруженного феномена требует дальнейшего изучения. **Ключевые слова:** литий, даларгин, севофлуран, preconditioning, головной мозг.

**Objective:** to investigate the activity of sevoflurane, dalargin, and lithium chloride in protecting the rat brain from total ischemia/reperfusion and to define whether the GSK-3 $\beta$  dephosphorylation contributes to the mechanism of pharmacological preconditioning. **Materials and methods.** Experiments were carried out on 80 male albino rats in which temporary circulatory arrest (CA) was simulated by ligating the cardiovascular fascicle for 10 and 20 minutes. The animals were revived by mechanical ventilation external cardiac massage, and the intratracheal injection of adrenaline (epinephrine, Moscow Endocrinology Plant) at a dose of 0.1 mg/kg. Animals were divided into 9 groups and sevoflurane (sevoflurane, Abbott Laboratories), dalargin (Microgen Research-and-Production Association), or lithium chloride (Sigma Chemical Co.) were separately given with and without CA. Brain tissue homogenate specimens were obtained from euthanized animals. The concentration of total glycogen synthase kinase-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ) was colorimetrically determined using a Hitachi-557 spectrophotometer (Hitachi Ltd., Japan). The content of phosphorylated GSK-3 $\beta$  (pGSK-3 $\beta$ ) in brain homogenate was estimated by Western blotting. **Results.** The total level of GSK-3 $\beta$  in each group was similar (80–90 relative units) and remained unchanged throughout each experiment. Twenty-minute ischemia maximally activated GSK-3 $\beta$  through dephosphorylation. Ten-minute ischemia elevated pGSK-3 $\beta$  levels by more than 5 times as compared to the baseline value revealing the «train-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Лихванцев Валерий Владимирович (Likhvatsev V. V.)  
E-mail: lik0704@gmail.com

ing» effect. The quantity of pGSK-3 $\beta$  was unchanged in the ischemia/perfusion group during sevoflurane insufflation and was decreased by 27% during dalargin administration. **Conclusion.** The experimental model of total ischemia provided evidence that the test drugs had a pharmacological preconditioning effect on brain neurons. According to their increasing effect, the drugs were arranged in the following order: dalargin < sevoflurane < lithium chloride. The data warrants further studies to reveal the clinical significance of dalargin, sevofluran and lithium for preconditioning to protect the brain. **Key words:** lithium, dalargin, sevofluran, preconditioning, brain.

## Введение

Интерес анестезиологов к проблеме ишемического и фармакологического preconditionирования очевиден и понятен: данный феномен увеличивает шансы пациента пережить локальную или тотальную гипоксию — состояние, борьба с которым и является одной из основных задач нашей специальности. Ишемическое preconditionирование было впервые описано для кардиомиоцитов [1], активно исследуется в отношении сердца, и первые клинические результаты были получены именно при кардиохирургических операциях, выполняемых в условиях общего искусственного кровообращения. Известен и основной анестетик, имитирующий эффект ишемического preconditionирования — севофлуран [2], галогенсодержащий препарат третьего поколения, широко используемый в клинике для обеспечения интраоперационной защиты. Данное явление получило название анестетического preconditionирования и расценивается как частный случай более широкого явления, названного фармакологическим preconditionированием. Стоит заметить, что феномен ишемического preconditionирования вряд ли является уникальным механизмом, созданным природой для защиты именно миокарда. Более оправданным представляется предположение, что и ишемическое, и фармакологическое preconditionирование — универсальные процессы, реализация которых возможна и в других тканях, а следовательно, и в головном мозге. Точный механизм реализации эффекта анестетического preconditionирования неизвестен, однако существует предположение, что севофлуран повышает концентрацию активных форм кислорода в клетке [3], создавая «пороговую» концентрацию, которая через каскад последовательных реакций, запускает процесс, финальной стадией которого является закрытие неспецифической митохондриальной поры через угнетение активности ключевого регуляторного фермента — гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета. Это гарантирует стабильность митохондрий в период ишемии и повышает выживаемость клеток [4]. Подобный же каскад реакций запускается и наркотическими анальгетиками с доказанной дельта-опиоидной активностью [5]. Таким образом, на реализацию эффекта preconditionирования можно рассчитывать при использовании морфина, но не фентанила. Ранее нами был описан органопротекторный эффект отечественного синтетического аналога лей-энкефалина — даларгина, обладающего дельта — опиоидной активностью [6]. Тогда мы не смогли объяснить механизм реализации данного эффекта; сегодня вполне оправданным представляется предположение, что даларгин активирует процессы preconditionирования, что, однако, нуждается в проверке. Каскадный

механизм фармакологического preconditionирования достаточно уязвим, т.к. процесс может быть остановлен специфическим ингибитором одной из реакций, составляющей биохимический путь реализации. В эксперименте и клинике показано, что анестетическое preconditionирование отменяется препаратами сульфонилмочевины, трасилолом, ингибиторами циклооксигеназы 2-го типа, кетаминном, возможно, пропифолом, бета-адреноблокаторами и т. д. [7].

Теоретически более эффективными в формировании защиты клетки могли бы быть прямые ингибиторы гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета, например, соли лития. Известно, что нейроны головного мозга особенно чувствительны к гипоксии [8], а постгипоксическая энцефалопатия — основной бич современных отделений реанимации [9]. В связи с этим изучение возможных механизмов возможного нейропротекторного эффекта ингибиторов гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета представляется актуальной и насущной задачей анестезиологии-реаниматологии.

## Материал и методы

Работа выполнена на 80 белых крысах-самцах в весенний период. Использовали модель временной остановки кровообращения в организме путем пережатия сосудистого пучка сердца [10]. Срок остановки кровообращения составлял 10 и 20 минут. Оживление крыс проводили с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) воздухом в режиме гипервентиляции аппаратом AnimalRespiratorAdvanced 4601-1 (TSETechnical&Scientific, Germany) и наружного массажа сердца с внутритрахеальным введением адреналина (эпинефрин, «Московский эндокринный завод») в дозе 0,1 мг/кг. Животные были разделены на 9 групп. Крысам группы 1 ( $n=10$ ) вводили внутривенно хлоралгидрат («RanbaxyLaboratoriesLimited») в дозе 300 мг/кг массы тела, что обеспечивало достаточно глубокое угнетение сознания, и через 10 минут декапитировали. Животных группы 2 ( $n=9$ ) помещали в эксикатор, насыщенный парами севорана (севофлуран, «AbbottLaboratories»). После введения в наркоз крыс интубировали, переводили на ИВЛ воздухом и продолжали введение севорана через интубатор в дыхательные пути в течение 15 минут со скоростью 0,1 мл/мин, что позволяло создавать концентрацию севорана в выдыхаемом воздухе порядка 2,0-2,5 минимальных альвеолярных концентраций (МАК), затем декапитировали. Крысам группы 3 ( $n=8$ ) вводили даларгин («Микроген НПО ФГУП») 50 мкг/кг, через 50 минут анестезировали хлоралгидратом как описано выше и еще через 10 минут декапитировали. Животным группы 4 ( $n=8$ ) вводили 60 мг/кг хлорида лития («SigmaChemicalCo.»), через 50 минут анестезировали хлоралгидратом и еще через 10 минут декапитировали. В группе 5 ( $n=10$ ) анестезию осуществляли хлоралгидратом и через 10 минут моделировали остановку кровообращения с последующим оживлением. В группе 6 ( $n=10$ ) осуществляли аналогичную анестезию, но остановку кровообращения моделировали в течение 20 минут, без последующего оживления. В группе 7 ( $n=9$ ) осуществляли анестезию севораном как описано выше, после чего моделировали остановку кровообращения с последующим оживлением. Крысам 8 и 9 групп ( $n=8$  в каждой) вводили, соответственно, даларгин и хлорид лития как описано выше, через 50 минут осуществляли анестезию хлоралгидратом и еще через 10 минут моде-

лировали остановку кровообращения с последующим оживлением. Все животные, которым моделировали остановку кровообращения, через 20 минут от момента восстановления сердечной деятельности были декапитированы.

Определение концентрации белка. Определение концентрации белка в гомогенатах ткани мозга во всех опытах было определено по методу, описанному Р. К. Smith [11], основанному на колориметрической реакции бидинхониновой кислоты с белками. Для определения использовали раствор следующего состава: натриевая соль бидинхониновой кислоты (SigmaChemicalCo., США), Na виннокислый (SigmaChemicalCo., США),  $\text{NaHCO}_3$  0,95% (реагент А) и  $\text{CuSO}_4 \times 5\text{H}_2\text{O}$  4% (реагент В). Его готовили непосредственно перед измерением концентрации белка, смешивая исходные реагенты А и В в соотношении 50:1. К аликвоте 50 мкл анализируемого образца добавляли 1 мл раствора для определения, перемешивали и инкубировали 30 мин при 37°C, после чего определяли оптическую плотность раствора при 562 нм в акриловой кювете на спектрофотометре Hitachi-557 (HitachiLtd., Япония).

Концентрация белка в анализируемом образце определялась по калибровочной кривой с помощью программного обеспечения SigmaPlot 2000. В качестве стандарта для построения калибровочной кривой использовался коммерческий препарат бычьего сывороточного альбумина («Fermentas») с концентрацией 2 мг/мл.

Вестерн-блоттинг. Электрофорез белков проводили в 12,5% полиакриламидном геле в денатурирующих условиях по U. K. Laemmli [12]. Образцы митохондрий растворяли в буфере, содержащем 0,125 М Трис-НСl (рН 6,8), 4% додецилсульфата натрия (SigmaChemicalCo., США), 20% глицерина, 0,005% бромфенола синего (SigmaChemicalCo., США) и 10% 2β-меркаптоэтанол (Merck, Германия). Образцы кипятили 2 мин на водяной бане и вносили в лунки геля. Для приготовления разделяющего геля использовали 30% смесь акриламида (SigmaChemicalCo., США) и бис-акриламида (SigmaChemicalCo., США) (37,5:1), которую разводили до 12,5% 1,5 М Трис-НСl буфером (рН 8,8) и водой до конечной концентрации Трис-НСl 375 мМ. В смесь также добавляли додецилсульфат натрия до 0,1%, персульфат аммония (SigmaChemicalCo., США) до 0,1% и ТЕМЕД (N,N,N',N'-тетраметилэтилендиамин, Асгос, Бельгия) до 0,1%. Для приготовления концентрирующего геля 30% смесь акриламида и бис-акриламида разводили до 5% 1 М Трис-НСl буфером (рН 6,8) и водой до конечной концентрации Трис-НСl 125 мМ. В смесь также добавляли 0,1% додецилсульфата натрия, 0,1% персульфат аммония и 0,1% ТЕМЕД. В работе использовали стекла 8×10 см со спейсерами толщиной 1 мм. Для проведения электрофореза использовали Трис-глициновый электродный буфер, содержащий 25 мМ Трис-НСl, 192 мМ глицин, 0,1% додецилсульфата натрия, рН 8,3. Электрофорез проводили при постоянном токе 10 мА в режиме концентрирования и 15 мА в режиме разделения. По окончании электрофореза белки переносили на PVDF мембрану (AmershamPharmaciaBiotech, Объединенные Королевства) согласно методике, описанной ранее [13]. Перенос проводили полусухим методом в течение 2 ч при 200 мА, 20 V. Качество переноса оценивали окрашиванием части геля и окрашиванием мембраны 2% раствором Ронсеау (SigmaChemicalCo., США), как описано у J. Sambrook [14]. Мембраны блокировали 12 ч при 4°C в трис-буферной среде (SigmaChemicalCo., США), содержащей 5% обезжиренного сухого молока. Затем мембраны промывали трис-буферной средой 3 раза по 10 мин и инкубировали 2 ч при комнатной температуре с первичными антителами против фосфо-ГСК 3бета (Cell Signaling, США; распознают участок молекулы ГСК3 бета, содержащий фосфорилированный Ser<sup>3</sup>) или антителами против тотальной ГСК-3бета (Santa Cruz Biotechnology, США) (против гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета или фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета) в разведении 1:1000 в трис-буферной среде, содержащей 0,5% бычьего сывороточного альбумина («Calbiochem») и 0,01% Tween-20

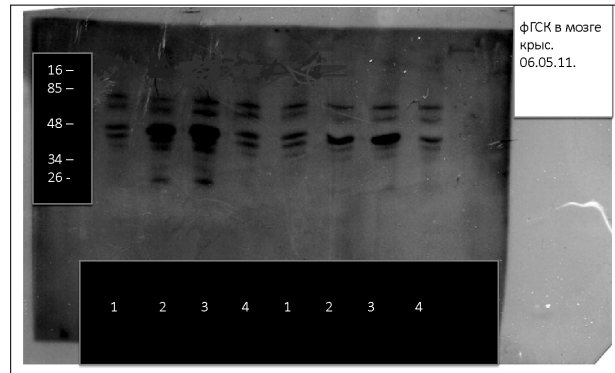


Рис. 1. Вестерн-блоттинг: содержание фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета в гомогенатах мозга крыс при различных воздействиях.

Примечание. 1 – хлоралгидрат; 2 – севоран; 3 – хлоралгидрат и ишемия/реперфузия; 4 – севоран и ишемия/реперфузия.

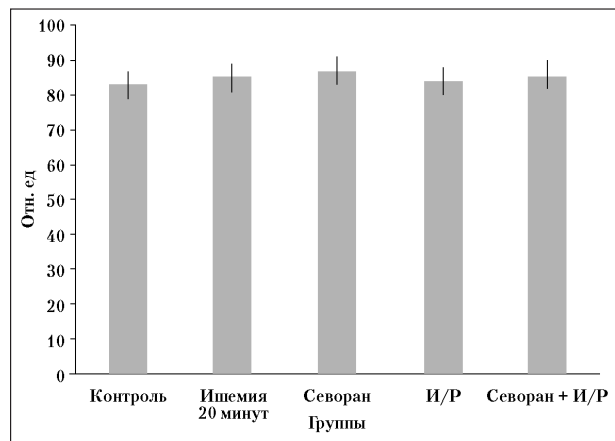


Рис. 2. Количество общей гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета в гомогенатах мозга крыс при различных воздействиях (M±m).

Примечание. Контроль – хлоралгидрат; И/Р – хлоралгидрат и ишемия/реперфузия; Ишемия 20 минут; Севоран; Севоран+И/Р – севоран и ишемия/реперфузия.

(«SigmaChemicalCo.»). Мембраны три раза по 15 мин промывали в TBS, содержащей 0,01% Tween-20 и инкубировали 1 ч с вторичными антителами, конъюгированными с пероксидазой хрена, в разведении 1:10000 в трис-буферной среде, содержащей 0,01% Tween-20. После финальной отмывки от несвязанных антител полосы детектировали с помощью хемилюминесцентного субстрата пероксидазы хрена ECL (Enhancedchemiluminescencesystem, AmershamPharmaciaBiotech, Бельгия). Хемилюминесценция детектировалась на фотопленку KodakProfessional T-MAX P3200 TMZ 135-36 (Kodak, США). Изображение оцифровывали на сканере EpsonPerfection V750 Pro (SeikoEpsonCorp., Япония) и анализировали с помощью программы ImageJ (рис. 1).

Содержание фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета выражали в относительных единицах (отн. ед.).

Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с вычислением *t*-критерия Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Опыты показали, что во всех исследованных сериях суммарное содержание гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета не менялось, оставаясь на уровне 80–90 отн. ед. (рис. 2). Таким образом, становилось понятно,

что все изменения активности обсуждаемого фермента происходили за счет процесса фосфорилирования/дефосфорилирования.

Двадцатиминутная ишемия максимально активировала гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета, переводя фермент в дефосфорилированную форму (рис. 3). Подтверждают адекватность выбранной модели результаты, полученные у крыс группы 5. В данной группе десятиминутная тотальная ишемия с последующей десятиминутной реперфузией вызывала более чем 5-кратный рост содержания фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета. Очевидно, организм животного воспринимает десятиминутную ишемию как «тренировочный» стимул.

Тестируемые препараты также активировали процесс фосфорилирования гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета и по мере нарастания данного эффекта расположились в следующем порядке: даларгин (145%;  $p < 0,05$ ); севофлуран (200%;  $p < 0,01$ ), хлорид лития (500%;  $p < 0,01$ ) (рис. 3).

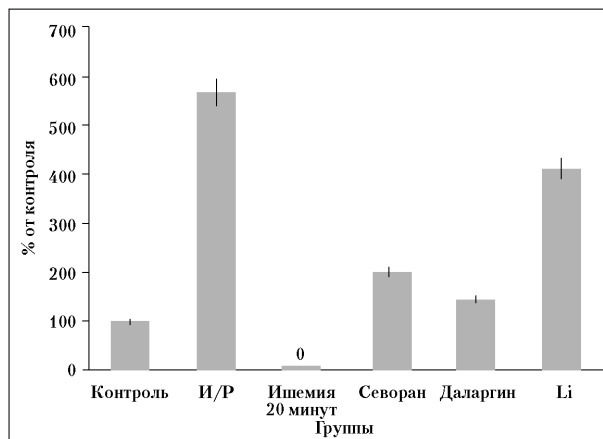
Предварительное введение тестируемых препаратов действительно защищало нейроны мозга крыс от последующей ишемии/реперфузии. Количество фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета при ишемии/реперфузии на фоне предварительного введения даларгина уменьшалось на 71% ( $p < 0,05$ ), но все-таки было отлично от «0», который был зафиксирован при «чистой» ишемии (рис. 4).

Севофлуран оказался более эффективным препаратом на модели тотальной ишемии головного мозга крыс. Ишемия/реперфузия на фоне инсuffляции этого анестетика практически не вызывала изменений содержания фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета по сравнению с контрольной группой (рис. 4).

Еще более эффективным оказалось предварительное введение хлорида лития (рис. 4). Несмотря на то, что животное было подвергнуто критической ишемии с последующей реперфузией, количество фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета превышало контрольный уровень в 2 раза ( $p < 0,01$ ).

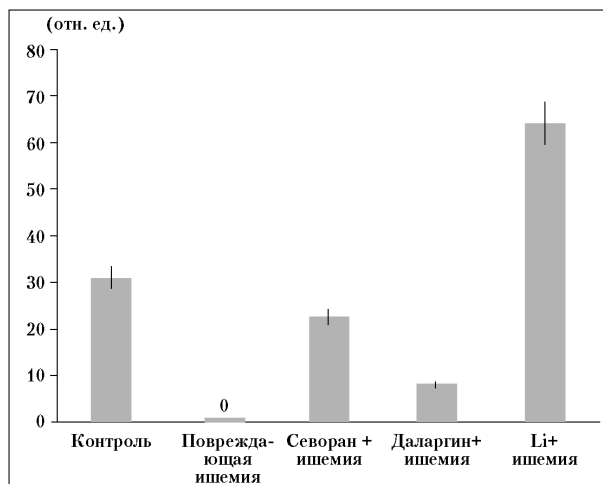
## Обсуждение

Когда более двадцати лет назад нам удалось показать наличие у даларгина органопротекторных свойств в отношении миокарда, печени и легких, был отмечен и более слабый эффект в отношении головного мозга [6]. Данный феномен легко объясним, если вспомнить, что гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) практически непроницаем для веществ пептидной природы [15]. Но это в норме, а при тяжелой патологии, особенно затрагивающей ЦНС, регулирующая роль ГЭБ нарушается и проницаемость увеличивается [16]. Остановка кровообращения, на наш взгляд, может по праву расцениваться как причина, вызывающая серьезные повреждения ЦНС. Таким образом, с одной стороны, нами показано наличие у даларгина защитного эффекта в отношении



**Рис. 3.** Изменение содержания фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета в гомогенатах мозга крыс (в % от контроля) при воздействии на intactных животных ишемии; повреждающей ишемии, севофана, даларгина и хлорида лития ( $M \pm m$ ).

Примечание. И/Р — хлоралгидрат и ишемия/реперфузия («Ишемия»); Ишемия 20 минут — («повреждающая ишемия»); Севофан; Даларгин; Li — хлорид лития.



**Рис. 4.** Изменение содержания фосфорилированной формы гликоген-синтетазы-киназы типа 3 бета в гомогенатах мозга крыс (в отн. ед.) при различных воздействиях ( $M \pm m$ ).

Примечание. И/Р — хлоралгидрат и ишемия/реперфузия; Севофан+И/Р — севофан и ишемия/реперфузия; Даларгин+И/Р — даларгин и ишемия/реперфузия; Li+И/Р — хлорид лития и ишемия/реперфузия.

гипоксического повреждения нейронов головного мозга крыс, с другой стороны — вряд ли стоит удивляться, что из трех тестируемых препаратов эффект даларгина оказался наименее выраженным. Ведь в отличие от веществ пептидной природы ГЭБ не создает проблем для проникновения севофлурана и ионов лития. Возможно, защитный эффект даларгина может оказаться более выраженным в отношении других органов: миокарда, почек и т. д.

В условиях прекодиционирования севофлураном ишемия/реперфузия не вызывала значимых изменений содержания фосфорилированной формы гликоген-син-

тетазы-киназы типа 3-бета. Таким образом, находит подтверждение гипотеза о целесообразности использования севофлурана для защиты ЦНС от возможного гипоксического повреждения. Получив подобные данные в эксперименте, можно ожидать, что в клинике анестезия на основе севофлурана сократит количество послеоперационных когнитивных расстройств (формирование которых хотя бы отчасти связано с периоперационной ишемией головного мозга) и не исключено — уменьшит летальность (за счет предотвращения или минимализации повреждений при инсультах) и повысит качество жизни после операций (за счет снижения частоты развития послеоперационных постгипоксических энцефалопатий). Это не столь маловероятно, как может показаться на первый взгляд, тем более что уменьшение послеоперационной летальности за счет снижения частоты кардиологических осложнений было продемонстрировано в хирургии сердца [17] и в некардиальной хирургии у пациентов группы высокого риска [18]. Анестезия на основе севофлурана в последнее время находит все больше приверженцев [19]. Доказательства клинической значимости эффекта анестетического preconditionирования только повышают привлекатель-

ность обсуждаемой методики, тем более что реализация концепции ИИПА не требует дополнительного использования каких-либо препаратов. Эффект защиты от возможной гипоксии достигается за счет применения основного анестетика как бы «в нагрузку». Правда, «расплатой» за это является отказ от многих внутривенных анестетиков и адьювантных препаратов, т.к. последние ослабляют или отменяют эффект анестетического preconditionирования. Последнего недостатка лишены препараты, прямо активирующие процесс фосфорилирования гликоген-синтетазы-киназы типа 3-бета, в нашем случае — ионы лития. Кроме того, и эффект от введения хлорида лития среди тестируемых препаратов оказался наиболее выраженным. В России существует препарат Седалит (карбонат лития, «Фармстандарт»), используемый в психиатрии, доказана безвредность его многолетнего введения [20]. Таким образом, представляется важным возможное начало клинических испытаний эффективности солей лития для предупреждения и лечения гипоксических повреждений ЦНС, а это весьма представительная группа больных с инсультами, постгипоксическими энцефалопатиями, травматическими повреждениями вещества головного мозга и т. д. и т. п.

#### Литература

- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124–1136.
- De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584–1593.
- de Ruijter W., Musters R.J.P., Boer C., Stienen G.J., Simonides W.S., de Lange J.J. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K<sup>+</sup> ATP channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (5): 1370–1376.
- Juhászova M., Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549.
- Schultz J.J., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (?) opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997; 29 (8): 2187–2195.
- Лихванцев В.В. Интраоперационная органопротекция как необходимый компонент сбалансированной анестезии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990: 34.
- Weber N.C., Precker W., Shlack W. The effect of anesthetics on the myocardium — new insights into protection. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (9): 647–657.
- Рябов Г.А. Критические состояния в хирургии. М.: Медицина; 1985.
- Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Peberdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., VandenHoek T. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II). *Int. Emerg. Nurs.* 2010; 18 (1): 8–28.
- Корпачев В.Г., Лысенков С.П., Тель Л.З. Моделирование клинической смерти и постреанимационной болезни у крыс. *Патол. физиология и эксперим. терапия*. 1982; 3: 78–80.
- Smith P.K., Krohn R.I., Hermanson G.T., Mallia A.K., Gartner F.H., Provenzano M.D., Fujimoto E.K., Goeke N.M., Olson B.J., Klenk D.C. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal. Biochem.* 1985; 150 (1): 76–85.
- Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature*. 1970; 227 (5259): 680–685.

- Towbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. 1979. *Biotechnology*. 1992; 24: 145–149.
- Sambrook J., Gething M.J. Protein structure. Chaperones, paperones. *Nature*. 1989; 342 (6247): 224–225.
- Полонский В.М., Ярыгин К.Н., Кривошеев И.Г. Место приложения (центральное или периферическое) противоязвенного действия синтетического аналога эндогенных аналогов далагина в экспериментальной модели цистеаминовых дуоденальных язв у крыс. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 1987; 113 (4): 433–434.
- Schneider A., Bottiger B.W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (3): 971–979.
- Garcia C., Julier K., Bestmann L., Zollinger A., von Segesser L.K., Pasch T., Spahn D.R., Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94 (2): 159–166.
- Лихванцев В.В., Тимошин С.С., Гребенчиков О.А., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Габитов М.В. Анестетическое preconditionирование миокарда в некардиальной хирургии. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2011; 8 (6): 10.
- Лихванцев В.В., Большедворов П.В. Оптимизация вводной анестезии в хирургическом стационаре одного дня. *Общая реаниматология*. 2010; 6 (1): 44–48.
- Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое preconditionирование (часть 1). *Общая реаниматология*. 2011; 7 (6): 59–65.
- Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А., Гороховатский Ю.И., Заржецкий Ю.В., Тимошин С.С., Левиков Д.И., Шайбакова В.Л. Ишемическое и фармакологическое preconditionирование (часть 2). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 61–66.
- Гребенчиков О.А., Мурачев А.С., Левиков Д.И., Селиванов Д.Д., Лихванцев В.В. Ингаляционная индукция на основе севофлурана у пожилых больных высокого риска в некардиальной хирургии. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 59–62.
- Лихванцев В.В., Козлова Е.М., Федоров С.А., Мироненко А.В., Селиванов Д.Д. Минимальная альвеолярная концентрация угнетения дыхания для севофлурана. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (3): 56–58.
- Tondo L., Baldessarini R.J. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 2009; 18 (3): 179–183.

#### References

- Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986; 74 (5): 1124–1136.

2. De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth. Analg.* 2005; 100 (6): 1584–1593.
3. de Ruijter W., Musters R.J.P., Boer C., Stienen G.J., Simonides W.S., de Lange J.J. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K<sup>+</sup>-ATP channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth. Analg.* 2003; 97 (5): 1370–1376.
4. Juhaszova M., Zorov D.B., Kim S.H., Pepe S., Fu Q., Fishbein K.W., Ziman B.D., Wang S., Ytrehus K., Antos C.L., Olson E.N., Sollott S.J. Glycogen synthase kinase-3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549.
5. Schultz J.J., Hsu A.K., Gross G.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (?)-opioid receptor in the intact rat heart. *J. Mol. Cell Cardiol.* 1997; 29 (8): 2187–2195.
6. Likhvantsev V.V. Intraoperatsionnaya organoprotektsiya kak neobkhodimiy komponent sbalansirovannoi anestezi: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. [Intraoperative organ protection as an essential component of balanced anesthesia: Abstract of Doct. Med. Sci. Dissertation]. Moscow, 1990: 34. [In Russ.]
7. Weber N.C., Precker B., Shlack W. The effect of anesthetics on the myocardium – new insights into protection. *Eur. J. Anaesthesiol.* 2005; 22 (9): 647–657.
8. Ryabov G.A. Kriticheskie sostoyaniya v khirurgii. [Critical conditions in surgery]. Moscow: Meditsina; 1985. [In Russ.]
9. Nolan J.P., Neumar R.W., Adrie C., Aibiki M., Berg R.A., Böttiger B.W., Callaway C., Clark R.S., Geocadin R.G., Jauch E.C., Kern K.B., Laurent I., Longstreth W.T., Merchant R.M., Morley P., Morrison L.J., Nadkarni V., Peberdy M.A., Rivers E.P., Rodriguez-Nunez A., Sellke F.W., Spaulding C., Sunde K., VandenHoek T. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation; the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee; the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care; the Council on Clinical Cardiology; the Council on Stroke (Part II). *Int. Emerg. Nurs.* 2010; 18 (1): 8–28.
10. Korpachev V.G., Lysenkov S.P., Tel L.Z. Modelirovanie klinicheskoi smerti i postreanimatsionnoi bolezni u kryss. [Simulation of clinical death and postresuscitation disease in rats]. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 1982; 3: 78–80. [In Russ.]
11. Smith P.K., Krohn R.I., Hermanson G.T., Mallia A.K., Gartner F.H., Provenzano M.D., Fujimoto E.K., Goeke N.M., Olson B.J., Klenk D.C. Measurement of protein using bicinchoninic acid. *Anal. Biochem.* 1985; 150 (1): 76–85.
12. Laemmli U.K. Cleavage of structural proteins during the assembly of the head of bacteriophage T4. *Nature.* 1970; 227 (5259): 680–685.
13. Tøwbin H., Staehelin T., Gordon J. Electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets: procedure and some applications. 1979. *Biotechnology.* 1992; 24: 145–149.
14. Sambrook J., Gething M.J. Protein structure. Chaperones, paperones. *Nature.* 1989; 342 (6247): 224–225.
15. Polonsky V.M., Yarygin K.N., Krivoshegov I.G. Mesto prilozheniya (tsentralnoe ili perifericheskoe) protivoyazvennogo deystviya sinteticheskogo analoga endogennykh analogov dalargina v eksperimentalnoi modeli tsisteaminovykh duodenalnykh yazv u kryss. [The site of (central or peripheral) antiulcerative action of the synthetic enkephalin analog dalargin in experimental cysteamine-induced duodenal ulcer in rats]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 1987; 113 (4): 433–434. [In Russ.]
16. Schneider A., Bottiger B.W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (3): 971–979.
17. Garcia C., Julier K., Bestmann L., Zollinger A., von Segesser L.K., Pasch T., Spahn D.R., Zaugg M. Preconditioning with sevoflurane decreases PECAM-1 expression and improves one-year cardiovascular outcome in coronary artery bypass graft surgery. *Br. J. Anaesth.* 2005; 94 (2): 159–166.
18. Likhvantsev V.V., Timoshin S.S., Grebenchikov O.A., Borisov K.Yu., Shaibakova V.L., Gabitov M.V. Anesteticheskoe prekontsionirovanie miokarda v nekardialnoi khirurgii. [Anesthetic preconditioning in high-risk patients in noncardiac surgery]. *Vestnik Anesteziologii i Reanimatologii.* 2011; 8 (6): 10. [In Russ.]
19. Likhvantsev V.V., Bolshedvorov R.V. Optimizatsiya vvodnoi anestezi v khirurgicheskoye stacionarnoe odnogo dnya. [Optimization of initial anesthesia in a one-day surgical hospital]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2010; 6 (1): 44–48. [In Russ.]
20. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ishemicheskoe i farmakologicheskoe prekontsionirovanie (chast 1). [Ischemic and pharmacological preconditioning (Part 1)]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (6): 59–65. [In Russ.]
21. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebenchikov O.A., Gorokhovatsky Yu.I., Zarzhetsky Yu.V., Timoshin S.S., Levikov D.I., Shaibakova V.L. Ishemicheskoe i farmakologicheskoe prekontsionirovanie (chast 2). [Ischemic and pharmacological preconditioning (Part 2)]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (1): 61–66. [In Russ.]
22. Grebenchikov O.A., Murachev A.S., Levikov D.I., Selivanov D.D., Likhvantsev V.V. Ingalyatsionnaya induktsiya na osnove sevoflurana u pozhilykh bolnykh vysokogo riska v nekardialnoi khirurgii. [Sevoflurane-based inhalation induction in high-risk elderly patients during noncardiac surgery]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (3): 59–62. [In Russ.]
23. Likhvantsev V.V., Kozlova E.M., Fedorov S.A., Mironenko A.V., Selivanov D.D. Minimalnaya alveolyarnaya kontsentratsiya ugneteniya dykhaniya dlya sevoflurana. [The minimum alveolar concentration of sevoflurane for respiratory depression]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (3): 56–58. [In Russ.]
24. Tondo L., Baldessarini R.J. Long-term lithium treatment in the prevention of suicidal behavior in bipolar disorder patients. *Epidemiol. Psychiatr. Soc.* 2009; 18 (3): 179–183.

Поступила 07.09.12