

Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга

А. Д. Бочарников¹, Е. А. Боева², М. А. Милованова²,
В. В. Антонова^{2*}, Э. И. Якупова³, А. В. Гречко²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

³ НИИ Физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Россия, 119992, г. Москва, ул. Ленинские Горы, д. 1 стр. 40

Для цитирования: А. Д. Бочарников, Е. А. Боева, М. А. Милованова, В. В. Антонова, Э. И. Якупова, А. В. Гречко. Оценка нейропротективных свойств анестетиков на моделях повреждения мозга. *Общая реаниматология*. 2024; 20 (2): 65–69. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2024-2-65-69> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Виктория Витальевна Антонова, victoryant.sci@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Сравнить эффект севофлурана и хлоралгидрата на неврологический статус и объем повреждения головного мозга в моделях черепно-мозговой травмы (ЧМТ) и фотоиндуцированного тромбоза (ФТ), приводящего к фокальному ишемическому инсульту (ИИ).

Материалы и методы. Эксперименты выполнили на беспородных крысах Wistar весом 250–300 г ($n=43$). Выделили 4 группы: группу ИИ+Севофлуран (ИИ_{СЕВ}) ($n=10$), группу ИИ+Хлоралгидрат (ИИ_{ХТ}) ($n=10$), группу ЧМТ+Севофлуран (ЧМТ_{СЕВ}) ($n=13$), группу ЧМТ+Хлоралгидрат (ЧМТ_{ХТ}) ($n=10$). Использовали модель ФТ с применением красителя Rose Bengal (RB), моделирование ЧМТ проводили в соответствии с методом дозированного контузионного повреждения открытого мозга.

Результаты. По данным МРТ отметили уменьшение объема повреждения мозга (мм^3) у крыс в группе ЧМТ_{СЕВ} по сравнению с группой ЧМТ_{ХТ} (19 ± 5 против 60 ± 5 , $p < 0,0001$); в группе ИИ_{СЕВ} по сравнению с группой ИИ_{ХТ} ($9,8 \pm 1,5$ против $21,5 \pm 2$, $p = 0,0016$). Кроме того, при сравнении групп ИИ_{СЕВ} и ИИ_{ХТ} выявили значимые различия количества баллов протокольной оценки неврологического статуса на 14-е сутки ($11,4 \pm 1,8$ против $4,9 \pm 2,6$, $p < 0,0001$).

Заключение. Учитывая полученные данные, рекомендуем внимательно подходить к выбору наркотических условий для моделирования ишемического инсульта и черепно-мозговой травмы на животных. В частности, учитывать нейропротекторный эффект севофлурана в модели ФТ и ЧМТ.

Ключевые слова: нейропротекция; анестетики; фотоиндуцированный ишемический инсульт; модель черепно-мозговой травмы; модели повреждения мозга; севофлуран; хлоралгидрат

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Nueroprotection by Anesthetics in Brain Injury Models

Alexey D. Bocharnikov¹, Ekaterina A. Boeva², Marina A. Milovanova²,
Victoria V. Antonova^{2*}, Elmira I. Yakupova³, Andrey V. Grechko²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, 8 Trubetskaya Str., Bldg. 2, 119991 Moscow, Russia

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, 25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

³ A.N. Belozersky Research Institute of Physical and Chemical Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University, 1 Leninskie gory, Bldg 40, 119992 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to compare the effect of sevoflurane and chloral hydrate on the neurological status and volume of brain damage after trauma and ischemia in experimental models of traumatic brain injury (TBI) and focal ischemic stroke (IS) induced by photothrombosis (PT).

Materials and methods. The experiments were performed on mongrel Wistar rats weighing 250–300 g ($N=43$). There were 4 groups: the Ischemia + Sevoflurane group (IS_{SEV}) ($N=10$), the Ischemia + Chloral hydrate group (IS_{CH}) ($N=10$), TBI + Sevoflurane group (TBI_{SEV}) ($N=13$), and TBI+Chloral hydrate group (TBI_{CH}) ($N=10$). Ischemic brain damage was modelled using Rose Bengal (RB) dye-induced PT, and TBI was modelled using mechanical force-induced concussion.

Results. MRI findings indicate lower volumes of brain damage (mm^3) in rats from TBI_{SEV} group compared with the TBI_{CH} group (19 ± 5 vs. 60 ± 5 , $P < 0.0001$), and in the IS_{SEV} group compared with the IS_{CH} group (9.8 ± 1.5 vs. 21.5 ± 2 , $P = 0.0016$). Moreover, there was a significant difference between IS_{SEV} and IS_{CH} groups

based on the protocol assessment of neurological status on day 14 with higher scores in IS_{SEV} (11.4±1.8 vs. 4.9±2.6, $P<0.0001$).

Conclusion. Taking into account the data obtained, we recommend a careful choice of anesthesia when modeling ischemic stroke and traumatic brain injury in animals. In particular, the neuroprotective effect of sevoflurane should be taken into account in the PT and TBI models.

Keywords: neuroprotection; anesthetics; photoinduced ischemic stroke; TBI model; brain injury models; sevoflurane; chloral hydrate

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Для оценки нейропротективных свойств лекарственных препаратов чаще всего используются такие модели ишемического повреждения, как фотоиндуцированный тромбоз, черепно-мозговая травма, окклюзия средней мозговой артерии и другие. Модель дозированного контузионного повреждения открытого мозга [1], а также — фотоиндуцированного тромбоза, зарекомендовали себя как релевантные модели с целым рядом преимуществ, таких как, малая инвазивность, высокая воспроизводимость, низкая летальность, возможность контроля объема повреждения мозга [2, 3]. Для оценки действия различных терапевтических агентов при моделировании повреждения мозга необходимо исключить влияние различных «возмущающих» факторов, таких как метод анестезии, неоднородность лабораторных животных.

Анестетики, используемые при анестезии в различных экспериментальных моделях, обладают собственными нейропротективными свойствами, которые могут затруднять оценку нейропротекторных влияний различных терапевтических агентов.

Цель работы — сравнить эффект севофлурана и хлоралгидрата на неврологический статус и объем повреждения головного мозга в моделях фотоиндуцированного тромбоза (ФТ) и черепно-мозговой травмы (ЧМТ).

Материал и методы

Животные. Эксперименты выполнили на 43 беспородных крысах Wistar весом 250–300 г, содержащихся в виварии с 12/12-часовым циклом свет/темнота при постоянной температуре (22±2°C). Крыс использовали в соответствии с протоколами работы с животными, одобренными комитетом по этике животных НИИ физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского — протокол 2/20 от 12 февраля 2020 г.

Выделили 4 группы:

- Группа Ишемия + Севофлуран (ИИ_{СЕВ}) ($n=10$);
- Группа Ишемия + Хлоралгидрат (ИИ_{ХГ}) ($n=10$);
- Группа ЧМТ + Севофлуран (ЧМТ_{СЕВ}) ($n=13$);
- Группа ЧМТ + Хлоралгидрат (ЧМТ_{ХГ}) ($n=10$).

Анестезия. В группах ИИ_{ХГ} и ЧМТ_{ХГ} крыс анестезировали хлоралгидратом (300 мг/кг, внутривенно). В группах ИИ_{СЕВ} и ЧМТ_{СЕВ} животных анестезировали при помощи севофлурана (5% в газовой смеси с кислородом, со скоростью потока 2 л/мин), после индукции анестезию поддерживали 2–3% се-

вофлураном со скоростью потока 2 л/мин через маску. В течение часа, до выхода из наркоза хлоралгидратом, крысы лежали под инфракрасной нагревательной лампой. Длительность ингаляции севофлурана составила 39,4±3,4 мин и 25,5±5,4 мин в группах ИИ_{СЕВ} и ЧМТ_{СЕВ}, соответственно. Температуру тела крыс во время всего эксперимента поддерживали на уровне 37,0±0,5°C. Термометрию выполняли путем установки ректального датчика температуры тела, а терморегуляцию осуществляли в автоматическом режиме путем соединения модуля обогрева с термореле и установки пограничных значений.

Модель ФТ. Использовали протокол фототромбоза описанный ранее [2, 3]. Фокальный ишемический инсульт моделировали в сенсомоторной коре головного мозга крыс (стереотаксические координаты от Bregma: 0,5 мм дистально и 2,5 мм латерально). Светочувствительный краситель Rose Bengal вводили внутривенно (3%, 40 мг/кг; Sigma-Aldrich, St. Луис, Миссури, США). Затем открытую область черепа облучали зеленым светом при $\lambda=550$ нм в течение 15 мин.

Модель ЧМТ. Моделирование ЧМТ проводили в соответствии с методом дозированного контузионного повреждения открытого мозга [1].

Магнитно-резонансная томография (МРТ). Исследование выполняли на 14-е сут после ФТ и ЧМТ на томографе с индукцией магнитного поля 7 Тесла и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Животных наркотизировали изофлураном (1,5–2%) и помещали в устройство позиционирования с системой стереотаксиса и терморегуляции (как описано ранее [4]).

Использовали стандартный протокол исследования мозга крысы, который включал в себя получение T2-взвешенных изображений [4]. Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МРТ изображений и подсчета объема поврежденного участка головного мозга в мм³ посредством программы ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США).

Тест постановки конечности на опору (ПКО). Неврологический статус оценивали на 3-и, 6-е и 14-е сут после ФТ и ЧМТ. Использовали известный протокол, основанный на работе M. De Ryck et al [5] в модификации J. Jolkkonen et al [6]. Для каждого задания подсчитывали следующие баллы: 2 балла — нормальная реакция; 1 балл — запоздалый и/или неполный ответ; 0 — баллов нет ответа. Оценивали общий балл по семи заданиям.

Статистический анализ количественных данных осуществляли в программе GraphPad Prism 6

(GraphPad Software). Соответствие значений выборок нормальному распределению проверяли тестом Шапиро–Уилка. Если сравниваемые выборки проходили тест на нормальность распределения, то при сравнении двух групп использовали *t*-критерий Стьюдента. В противном случае использовали критерий Манна–Уитни. При сравнении двух групп животных в три разные временные точки применяли Two-way ANOVA тест.

Данные представили в виде $mean \pm SD$.

Результаты

Обнаружили значимое уменьшение объема повреждения мозга при использовании севофлурана в качестве наркозного препарата в модели ЧМТ (рис. *a*). При помощи МРТ показали, что при использовании хлоралгидрата ($60 \pm 5 \text{ мм}^3$) он был практически в 3 раза больше, чем при использовании севофлурана ($19 \pm 5 \text{ мм}^3$) ($p < 0,0001$). При анализе неврологического статуса значимых различий между группами не получили (рис. *b*).

В модели ФТ (ишемический инсульт) также наблюдали уменьшение очага повреждения мозга при использовании севофлурана (рис. *c*). При этом объем повреждения (мм^3) при использовании хлоралгидрата был в 2 раза больше, чем в случае с севофлураном ($21,5 \pm 2$ против $9,8 \pm 1,5$, $p = 0,0016$). При анализе неврологического статуса крыс в группах ИИ_{СЕВ} и ИИ_{ХГ} на 14-е сут получили значимые различия баллов ($11,4 \pm 1,8$ против $4,9 \pm 2,6$, $p < 0,0001$) (рис. *d*).

Обсуждение

Анестезия, применяемая для различных целей, включая клиническую, ветеринарную или исследовательскую практику, стандартно должна соответствовать следующим критериям: обратимая потеря сознания, акинезия, амнезия и анальгезия [7]. Часто применяемый в работе с животными препарат хлоралгидрат характеризуется противоречивыми данными о его анальгезирующей способности. В последние годы показано, что он все же обладает данным свойством в степени, соответствующей другим часто применяемым анестетикам, таким, как кетамин-ксилазин, пентобарбитал и уретан [8]. В обзоре 2023 г. R. Ward-Flanagan и С. Т. Dickson было отмечено, что хлоралгидрат реализует анальгетическую способность и на клеточном уровне, включая действие своего метаболита, 2,2,2-трихлорэтанола, который ингибирует передачу боли в нейронах спинномозговых ганглиев млекопитающих. При работе с животными данный препарат чаще всего вводился внутривенно, хотя возможно и его внутривенное введение [8].

В работе с животными также часто применяются ингаляционные анестетики, в число

которых входят изофлуран, севофлуран и десфлуран [9]. Данные вещества испаряются в специальных испарителях, добавляются к газу-носителю и вводятся животным через дыхательные пути, обеспечивая быструю индукцию анестезии, короткое действие и быстро элиминируются из организма при прекращении подачи, что является явными преимуществами в сравнении с внутривенными анестезирующими веществами.

При исследованиях повреждений мозга, поиске нейропротективных препаратов важно применять и такой критерий выбора анестетиков, как отсутствие собственного повреждающего или нейропротективного воздействия. При наличии подобных свойств выявление собственного действия исследуемого препарата на фоне анестетика затруднительно.

Из литературных данных известно, что некоторые анестетики, например, дексмететомидин [10] и золетил [11] имеют нейропротективные свойства.

На модели ФТ (ишемия) и ЧМТ получили данные о вероятном наличии у наркозного препарата севофлурана свойств анестетического preconditionирования. Так, севофлуран уменьшал объем поврежденного участка головного мозга у оперированных крыс. При этом уменьшался объем очага повреждения, наблюдаемый при помощи МРТ в группе животных, которых оперировали под севофлурановым наркозом в обеих моделях повреждения мозга (рис. *a, c*).

Кроме того, среднее количество баллов протокольной оценки неврологического статуса в группе крыс ИИ_{СЕВ} было значимо больше, чем в группы крыс ИИ_{ХГ} ($p < 0,0001$, рис. *d*). При этом только в группе севофлурана наблюдали животных с максимальным количеством баллов (3 крысы из 10). Несмотря на то, что при ЧМТ при тесте постановки конечности на опору у крыс, получавших севофлуран, улучшения неврологического статуса не наблюдали, уменьшение размера очага повреждения может влиять на значения других неврологических тестов и клеточный ответ при исследовании нейропротективных свойств каких-либо препаратов с применением данного анестетика.

Учитывая полученные данные, можно заключить, что отделить нейропротекторные свойства изучаемых препаратов от таковых же у анестетика севофлурана, используемого в модели ЧМТ, будет сложно.

В ряде других исследований также описывают нейропротективный эффект севофлурана при моделировании ЧМТ [12]. Модель ЧМТ индуцировали на крысах под наркозом 3% пентобарбиталом натрия (50 мг/кг), которые

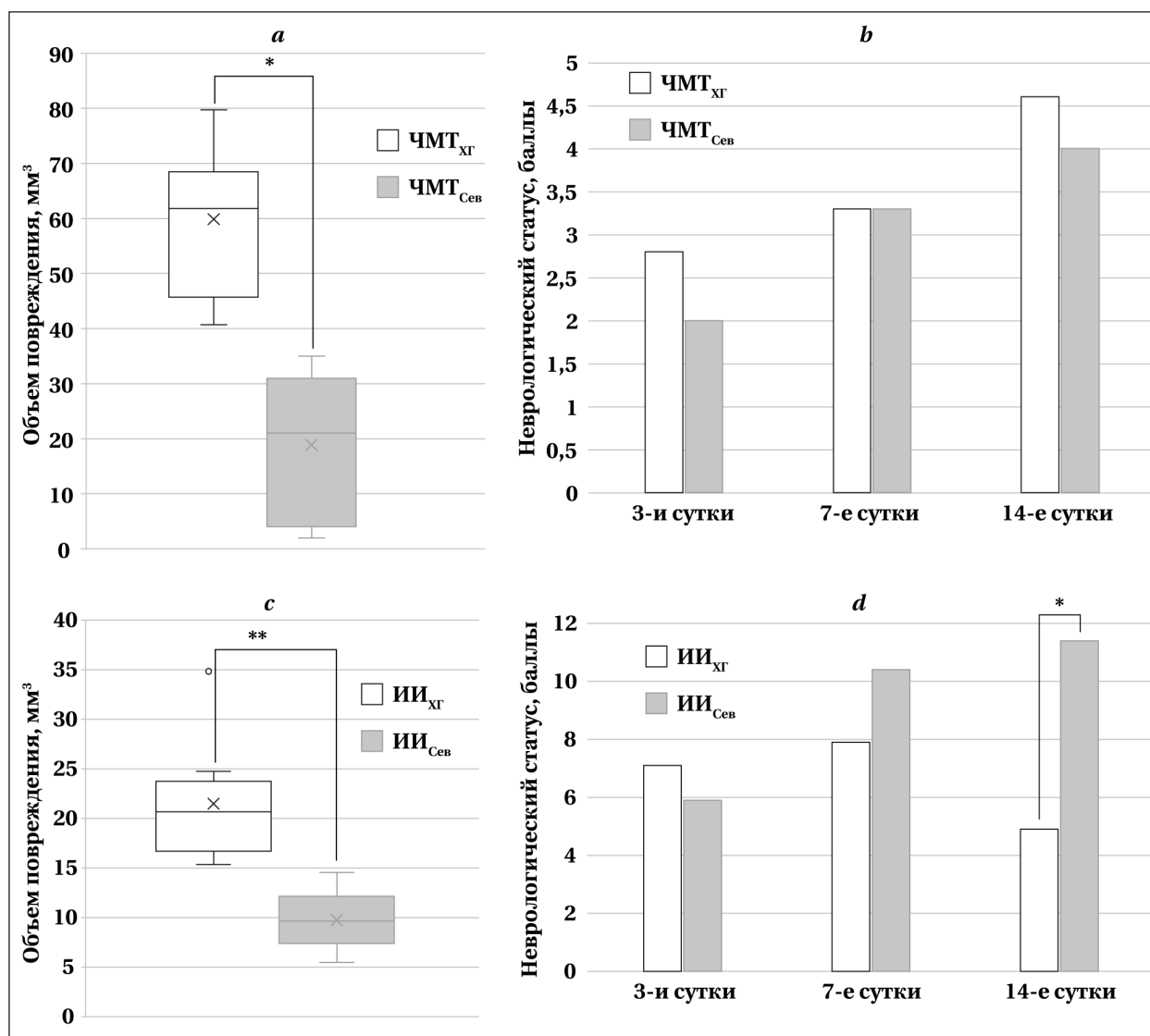


Рис. Сравнение исследуемых групп по МРТ данным объема повреждения мозга (a, c) и количеству баллов протокольной оценки неврологического статуса (b, d).

Примечание. Статистически значимые различия: * — $p < 0,0001$; ** — $p = 0,0016$.

затем вдыхали севофлуран в течение 1 ч. Севофлуран уменьшал отек мозга, улучшал неврологические показатели и уменьшал апоптоз нейронов и аутофагию у крыс с ЧМТ. Было показано, что посткондиционирование севофлураном может активировать фактор роста фибробластов 2 (FGF2), который способен защищать гематоэнцефалический барьер от повреждения при ЧМТ у мышей [13].

Также имеются данные, свидетельствующие о том, что севофлуран может оказывать нейропротекторные эффекты в моделях фокальной или глобальной ишемии головного мозга [14–17]. Отмечаются нейропротекторные эффекты севофлурана при применении его ингаляции до моделирования ишемии, так называемый эффект прекодиционирования [18, 19]. Так, предварительное кондицио-

нирование, вызванное севофлураном, за 15 мин или 24 ч до глобальной церебральной ишемии уменьшало степень повреждения нейронов у крыс [18]. В моделях *in vitro* предварительное кондиционирование крыс севофлураном за 15 мин до гипоксии и реоксигенации увеличивало восстановление функции нейронов гиппокампа после гипоксии дозозависимым образом [19].

Нельзя также полностью исключить влияние хлоралгидрата на течение повреждения мозга крыс при обеих моделях. В литературе существуют исследования, показывающие эффект прекодиционирования хлоралгидрата в модели ишемического инсульта на мышах (окклюзия средней мозговой артерии) [20]. При этом показано, что хлоралгидрат уменьшал объем повреждения и улучшал неврологический

статус. Возможный механизм его действия, лежал в увеличении экспрессии аннексина А1, как противовоспалительного фактора [20]. Хлоралгидрат имел нейропротективные свойства также при применении его в паре с ишемическим прекодиционированием [11, 21]. Несмотря на эти данные, у севофлурана выявили больший нейропротективный эффект, чем у хлоралгидрата. Механизм обнаруженного эффекта еще до конца не известен.

Литература

- Zhao Q., Zhang J., Li Huijie, Li Hongru, Xie F Models of traumatic brain injury-highlights and drawbacks. *Front Neurol.* 2023; 14: 1151660. DOI: 10.3389/fneur.2023.1151660.
- Zhang D. E.W, Zhang S. R., Kim H. A., Sobey C. G., De Silva T. M. The photothrombotic model of ischemic stroke. *Methods Mol Biol.* 2024; 2746: 225–235. DOI: 10.1007/978-1-0716-3585-8_18. PMID: 38070093.
- Romanova G. A., Shakova F.M., Kovaleva O. I., Pivovarov V. V., Khlebnikova N. N., Karganov M. Y. Relationship between changes in rat behavior and integral biochemical indexes determined by laser correlation spectroscopy after photothrombosis of the prefrontal cortex. *Bull Exp Biol Med.* 2004; 137 (2): 135–138. (in Eng.&Rus.). DOI: 10.1023/b:bebm.0000028122.10795.fc. PMID: 15273757.
- Silachev D. N., Boeva E. A., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Antonova V. V., et al. Positive neuroprotective effect of argon inhalation after photochemically induced ischemic stroke model in rats. *Bull Exp Biol Med.* 2023; 176 (2): 143–149. DOI: 10.1007/s10517-024-05984-6. PMID: 38189873.
- Antonova V. V., Silachev D. N., Ryzhkov I. A., Lapin K. N., Kalabushev S. N., Ostrova I. V., Varnakova L. A., et al. Three-hour argon inhalation has no neuroprotective effect after open traumatic brain injury in rats. *Brain Sci.* 2022; 12 (7): 920. DOI: 10.3390/brainsci12070920. PMID: 35884727.
- Turovsky E. A., Golovicheva V. V., Varlamova E. G., Danilina T. I., Goryunov K. V., Shevtsova Y. A., Pevzner I. B., et al. Mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles afford neuroprotection by modulating PI3K/AKT pathway and calcium oscillations. *Int J Biol Sci.* 2022; 18 (14): 5345–5368. DOI: 10.7150/ijbs.73747. PMID: 36147480.
- Haruwaka K., Ying Y., Liang Y., Umpierre A. D., Yi M.-H., Kremen V., Chen T., et al. Microglia enhance post-anesthesia neuronal activity by shielding inhibitory synapses. *Nat Neurosci.* 2024 Jan 4. DOI: 10.1038/s41593-023-01537-8. PMID: 38177340.
- Ward-Flanagan R., Dickson C. T. Intravenous chloral hydrate anesthesia provides appropriate analgesia for surgical interventions in male Sprague-Dawley rats. *PLoS ONE.* 2023; 18 (6): e0286504. DOI: 10.1371/journal.pone.0286504. PMID: 37352248.
- Navarro K. L., Huss M., Smith J. C., Sharp P., Marx J. O., Pacharinsak C. Mouse anesthesia: the art and science. *ILAR J.* 2021; 62 (1–2): 238–273. DOI: 10.1093/ilar/ilab016. PMID: 34180990.
- Li J., Wang K., Liu M., He J., Zhang H., Liu H. Dexmedetomidine alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury via inhibiting autophagy through PI3K/Akt/mTOR pathway. *J Mol Histol.* 2023; 54 (3): 173–181. DOI: 10.1007/s10735-023-10120-1. PMID: 37186301.
- Silachev D. N., Usatikova E. A., Pevzner I. B., Zorova L. D., Babenko V. A., Gulyaev M. V., Pirogov Y. A., et al. Effect of anesthetics on efficiency of remote ischemic preconditioning. *Biochemistry (Mosc).* 2017; 82 (9): 1006–1016. DOI: 10.1134/S0006297917090036. PMID: 28988529.
- Wang Zhongyu., Wang Z., Wang A., Li J., Wang J., Yuan J., Wei X., et al. The neuroprotective mechanism of sevoflurane in rats with traumatic brain injury via FGF2. *J Neuroinflammation.* 2022; 19 (1): 51. DOI: 10.1186/s12974-021-02348-z. PMID: 35177106.
- Manu D. R., Slevin M., Barcutean L., Forro T., Boghitoiu T., Balasa R. Astrocyte involvement in blood-brain barrier function: a critical update highlighting novel, complex, neurovascular interactions. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (24): 17146. DOI: 10.3390/ijms242417146. PMID: 38138976.
- Liang T.-Y., Peng S.-Y., Ma M., Li H.-Y., Wang Z., Chen G. Protective effects of sevoflurane in cerebral ischemia reperfusion injury: a narrative review. *Med Gas Res.* 2021; 11 (4): 152–154. DOI: 10.4103/2045-9912.318860. PMID: 34213497.
- Kokubun H., Jin H., Komita M., Aoe T. Conflicting actions of inhalational anesthetics, neurotoxicity and neuroprotection, mediated by the unfolded protein response. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 450. DOI: 10.3390/ijms21020450. PMID: 31936788.
- Chen S., Lotz C., Roewer N., Broscheit J. A. Comparison of volatile anesthetic-induced preconditioning in cardiac and cerebral system: molecular mechanisms and clinical aspects. *Eur J Med Res.* 2018; 23 (1): 10. DOI: 10.1186/s40001-018-0308-y. PMID: 29458412.
- Boeva E. A., Silachev D. N., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Denisov S. O., et al. Изучение нейропротективного эффекта ингаляции аргон-кислородной смеси после фотоиндуцированного ишемического инсульта. *Общая реаниматология.* 2023; 19 (3): 46–53. Boeva E. A., Silachev D. N., Yakupova E. I., Milovanova M. A., Varnakova L. A., Kalabushev S. N., Denisov S. O., et al. Experimental study of the neuroprotective properties of inhaled argon-oxygen mixture in a photoinduced ischemic stroke model. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2023; 19 (3): 46–53. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2023-3-46-53.
- Altay O., Suzuki H., Altay B. N., Calisir V., Tang J., Zhang J. H. Isoflurane versus sevoflurane for early brain injury and expression of sphingosine kinase 1 after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurosci Lett.* 2020; 733: 135142. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135142. PMID: 32522601.
- Zhu Y., Zhou H.-S., Chen D.-Q., Zhou D., Zhao N., Xiong L.-L., Deng I., et al. New progress of isoflurane, sevoflurane and propofol in hypoxic-ischemic brain injury and related molecular mechanisms based on p75 neurotrophic factor receptor. *Ibrain.* 2021; 7 (2): 132–140. DOI: 10.1002/j.2769-2795.2021.tb00075.x. PMID: 37786902.
- Zhang H., Zhang Z., Guo T., Chen G., Liu G., Song Q., Li G., et al. Annexin A protein family: focusing on the occurrence, progression and treatment of cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2023; 11: 1141331. DOI: 10.3389/fcell.2023.1141331. PMID: 36936694.
- Черпаков П. А., Гребенчиков О. А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 101–110. Черпаков Р. А., Гребенчиков О. А. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology=Obshchaya Reanimatologiya.* 2021; 17 (5): 101–110. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110.

Поступила 20.09.2023
Принята 20.02.2024