

ВЛИЯНИЕ ХЛОРИДА ЛИТИЯ НА ЭНДОТЕЛИОЦИТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ

О. А. Гребенчиков, М. Д. Прокофьев, В. Т. Долгих

Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского

Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Цель – изучить защитное действие раствора хлорида лития на эндотелиоциты в культуре клеток в условиях инкубации с сывороткой крови пациентов с синдромом системной воспалительной реакции, развившейся на фоне тяжелой сочетанной травмы. **Материал и методы.** В работе использовали сыворотку 5 больных с синдромом системной воспалительной реакции, возникшим на фоне тяжелой сочетанной травмы, а в контроле – сыворотку крови 5 здоровых доноров. Эндотелиальные клетки линии EA.hy926 инкубировали с сывороткой крови здоровых доноров и больных с синдромом системной воспалительной реакции. К образцам клеток добавляли хлорид лития в концентрации 0,01; 0,1; 1 и 10 ммоль/л. После инкубации клетки снимали раствором трипсина-версена, фиксировали 70 %-м этанолом и окрашивали йодистым пропидием. Клетки, содержавшие фрагментированную геномную ДНК, анализировали с помощью проточной цитофлуориметрии. **Результаты.** Установлено, что токсичная сыворотка угнетала фосфорилирование киназы гликогенсинтазы 3 β (GSK-3 β) в эндотелиоцитах, вызывала расщепление Vascular endothelial (VE)-кадгерина и уменьшение количества клаудина и актина, что обуславливало разрушение межклеточных контактов эндотелиального монослоя и нарастание апоптоза эндотелиоцитов. Инкубация монослоя эндотелиальных клеток линии EA.hy926 с хлоридом лития в концентрации 1 и 10 ммоль/л существенно предотвращала разборку клаудина, актина и (VE)-кадгерина, в два раза уменьшала интенсивность апоптоза эндотелиоцитов, стимулировала фосфорилирование GSK-3 β .

Ключевые слова: синдром системной воспалительной реакции, эндотелий, апоптоз, хлорид лития.

Шифр специальности: 14.03.03 Патологическая физиология.

Автор для переписки: Долгих Владимир Терентьевич, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

EFFECT OF LITHIUM CHLORIDE ON ENDOTHELIAL CELLS IN PATIENTS WITH SEVERE CONCOMITANT INJURY COMPLICATED BY SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE

O. A. Grebenchikov, M. D. Prokofyev, V. T. Dolgikh

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

The study aims to research the protective effect of lithium chloride solution on endothelial cells in cell culture under conditions of incubation with the blood serum of patients suffering from systemic inflammatory response syndrome (SIRS) secondary to severe concomitant injury. **Material and methods.** We used serum of five patients with SIRS, which occurred in presence of severe concomitant injury, and blood serum of five healthy donors. Endothelial cells of the EA.hy926 line were incubated with the blood serum of healthy and sick patients. Lithium chloride was added to the cell samples at a concentration of 0.01, 0.1, 1, and 10 mmol/l. After incubation, the cells were removed with a Trypsin-Versene Solution, fixed with 70% ethanol, and stained with propidium iodide. Cells containing fragmented genomic DNA were analyzed using flow cytometry. **Results.** It was found that toxic serum inhibited phosphorylation of glycogen synthase kinase 3 β (GSK-3 β) in endothelial cells, caused cleavage of Vascular endothelial (VE)-cadherin and a decrease in the amount of claudin and actin, which caused the destruction of intercellular contacts of the endothelial monolayer and an increase in endothelial cell apoptosis. Incubation of a monolayer of endothelial cells of the EA.hy926 line with lithium chloride at concentrations of 1 and 10 mmol/l significantly prevented the disassembly of claudin, actin, and (VE)-cadherin, halved the intensity of endothelial cell apoptosis, and stimulated the phosphorylation of GSK-3 β .

Keywords: systemic inflammatory response syndrome (SIRS), endothelium, apoptosis, lithium chloride.

Code: 14.03.03 Pathophysiology.

Corresponding Author: Vladimir T. Dolgikh, e-mail: prof_dolgih@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Эндотелий – однослойный пласт плоских клеток мезенхимного происхождения, выстилающий внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов, сердечных полостей; активный и самый большой эндокринный орган в теле [1]. Эндотелий выполняет барьерную функцию, поддерживает онкотическое и осмотическое давление крови, участвует в трофике стенки сосуда, свертывании крови, ангиогенезе, иммунном ответе. Являясь сложноорганизованной системой, сосудистый эндотелий осуществляет также широкий спектр регуляторных функций, направленных на поддержание сосудистого гомеостаза. Ответная реакция эндотелия на действие возмущающих факторов проявляется усилением синтеза веществ, вызывающих расслабление гладкомышечных клеток стенки сосуда, и, в первую очередь, оксида азота (NO) [2], при этом эндотелиоциты не подвергаются апоптозу. Действие различных патогенных факторов вызывает морфофункциональные и метаболические нарушения в эндотелии. Среди факторов, вызывающих повреждение эндотелия, имеет значение высокое содержание окислительно-модифицированных липопротеинов (oxLDL), гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, повышение в сыворотке крови уровня провоспалительных цитокинов – интерлейкина-1 и 8, фактора некроза опухоли-альфа (ИЛ-1, ИЛ-8 и ФНО α) [3]. Развивающаяся эндотелиальная дисфункция способствует нарушению баланса между факторами гуморального характера с защитным действием (NO, ПГН) и патогенными факторами, повреждающими сосудистую стенку (ЭТ-1, тромбоксан A2, супероксид анион); увеличивает число апоптотически измененных эндотелиоцитов [4–5].

Высокое содержание oxLDL в крови оказывает токсический эффект на эндотелиоциты, поскольку oxLDL способны индуцировать некроз и апоптоз эндотелия, при этом oxLDL активируют иммунокомпетентные клетки, что сопровождается аутосенсibilизацией и накоплением аутоантител в крови [6]. Антитела при взаимодействии с oxLDL образуют иммунные комплексы, оказывающие повреждающее действие на эндотелий. Наличие окисленных липопротеинов низкой плотности – важнейший патогенетический фактор формирования эндотелиальной дисфункции при многих заболеваниях.

Развитие эндотелиальной дисфункции ряд исследователей рассматривают как следствие недостаточной продукции или биодоступности оксида азота (NO) в артериальной стенке; другие авторы связывают дисфункцию эндотелия с повышенной продукцией вазодилатирующих, ангиопротекторных и ангиопротекторных факторов на фоне вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных процессов [7]. Эндотелиальная дисфункция способствует нарушению баланса между гуморальными факторами, обладающими защитным действием (NO, простагландины), и патогенными факторами, повреждающими сосудистую стенку (эндотелин-1, тромбоксан A2, супероксиданион) [8]. Дисфункция эндотелиоцитов при действии на организм экстремальных факторов способствует возникновению и прогрессированию критических состояний, утяжеляет течение системной воспалительной реакции, а нарушение их барьерной функции ухудшает прогноз основного заболевания [9].

Среди первых препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции использовались различные антиоксиданты: витамины С и Е, N-ацетилцистеин, гингестеин и др. [10]. В терапевтической практике используют различные органические нитраты: нитроглицерин, изосорбида нитрат, пентаэритриттетранитрат и др. [11]. Кроме того, простаглицлин и его синтетические аналоги (илопрост, белапрост, вентавис и др.) успешно используются для уменьшения проницаемости эндотелия в комплексном лечении ишемии-реперфузии [12]. Использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента позволяет повысить экспрессию NO-синтазы при ишемии-реперфузии, уменьшить апоптоз эндотелиальных клеток, концентрацию фактора некроза опухоли альфа и других провоспалительных цитокинов [7]. Также показано положительное влияние кардиоселективных β -адреноблокаторов на функцию эндотелия путем снижения симпатoadrenalовой активности, а также антиоксидантного действия.

Поиск новых препаратов для коррекции эндотелиальной дисфункции при критических состояниях остается актуальной задачей фундаментальной медицины. В этой связи заслуживает особого внимания использование хлорида лития, положительный эффект которого отмечен, в частности, при моделировании инфаркта миокарда в эксперименте [13].

Цель – изучить защитное действие раствора хлорида лития на эндотелиоциты в культуре клеток в условиях инкубации с сывороткой крови пациентов с синдромом системной воспалительной реакции, развившейся на фоне тяжелой сочетанной травмы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследована полученная на 2–3 сутки поступления в стационар кровь пяти пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (СВР), развившимся на фоне тяжелой сочетанной травмы. Клиническими критериями СВР были наличие двух и более следующих признаков: повышение температуры тела более 38 °C или ее снижение ниже 36 °C; частота сердечных сокращений более 90 в минуту; частота дыхания более 20 в минуту; рСО $_2$ более 32 мм рт. ст.; лейкоцитоз выше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ [10]. Средний возраст пациентов составлял 38,4 (29,8–42,4) года, средний балл тяжести общего состояния по шкале ISS – 34 (30–36) балла. В качестве контроля использовали кровь 5 практически здоровых доноров в возрасте 35,6 (28,7–45,0) года.

Эндотелиальные клетки линии EA.hy926 до эксперимента выращивали с использованием среды Dulbecco's Modified Eagle Medium (Gibco, USA), включающей 10 %-ю эмбриональную телячью сыворотку Fetal Bovine Serum, FBS (HyClone, USA). В группе контроля клетки инкубировали в течение 3 часов при 37 °C с 5 %-й сывороткой того же качественного содержания. В группе сравнения эндотелиоциты инкубировали с сывороткой здорового человека.

В основной группе эндотелиальные клетки инкубировали с сывороткой крови больных с синдромом СВР без добавления и с добавлением хлорида лития в концентрациях: 0,01; 0,1; 1 и 10 ммоль/л. Лития хлорид добавляли за 1 час до смены сывороток. По окончании инкубации эндотелиоциты промывали исходной средой Dulbecco's Modified Eagle Medium при температуре 37 °C, фиксировали с помощью 2 %-го рас-

творя параформа и пермеабилizировали 1 %-м раствором тритона X-100. Окраску клеток осуществляли с помощью последовательного добавления первичных антител к VE-кадгерину (BD Biosciences, USA), вторичных антител с флуоресцентным красителем Oregon Green (Life Technologies, USA), с фаллоидином красным (Invitrogen, USA Hoechst 33342 (Life Technologies, USA). Анализ полученных изображений осуществляли, используя программы ImageJ 1.44p и MetaVue 4,6.

Для проведения вестерн-блоттинга эндотелиальные клетки линии EA.hy926 лизировали горячим буфером (62,5 мМ Трис-HCl, pH 6,8; 2 %-й SDS; 10 %-й глицерин; 50 мМ ДТТ (дитиотрентол); 0,01 % бромфенолового синего) на протяжении 4 минут при 94 °C. Белки разделяли в 12 %-м полиакриламидном геле и переносили на мембраны из поливинилдефторид. Были использованы антитела к VE-кадгерину и клаудину (BD Biosciences, USA), а также вторичные антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена. Визуализацию выполняли набором SuperSignal West Pico (Thermo Scientific, USA). Денситометрический анализ выполняли, используя программу Image Lab (BioRad, USA).

Для оценки выраженности апоптоза после инкубации все эндотелиальные клетки смывали раствором трипсина-версена, затем фиксировали 70 %-м этано-

лом, после чего окрашивали йодистым пропидием. Клетки с фрагментированной ДНК исследовали на проточном цитофлуориметре [14].

Анализ результатов осуществляли с использованием методов непараметрической статистики с определением U-критерия Манна – Уитни и представляли в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (Median, Q1–Q3). Анализ проведен на базе программного обеспечения Microsoft Excel 2010. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$, $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При инкубации клеток линии EA.hy926 с 5 %-м раствором сыворотки крови пациентов с синдромом СВР, возникавшим на фоне тяжелой сочетанной травмы, отмечено значительное увеличение апоптотически измененных клеток (табл.). Выраженность повреждения эндотелия при прединкубации с раствором лития хлорида зависела от его концентрации. Прединкубация клеток линии EA.hy926 с хлоридом лития в концентрации 0,1 ммоль/л не оказывала статистически значимого влияния на уменьшение апоптоза. Вместе с тем в случаях прединкубации с раствором хлорида лития в концентрации 10 ммоль/л отмечено двукратное снижение интенсивности апоптоза.

Таблица

Влияние токсической сыворотки больных с синдромом СВР и хлорида лития на эндотелиальные клетки линии EA.hy926 ($M \pm \sigma$)

Серии опытов	МП	VE-кадгерин	Клаудин	Апоптоз
Контроль	4,0 ± 0,6	100 ± 1,0	100 ± 1,0	5,2 ± 1,2
Здоровые	4,3 ± 0,5	98 ± 2,9	99 ± 3,1	5,0 ± 1,4
СВР	17,0 ± 2,7*	51 ± 12,2*	55 ± 11,0*	13,4 ± 2,3*
СВР + лития хлорид 0,01 ммоль/л	12,1 ± 1,5*	63 ± 11,2*	65 ± 12,1*	10,5 ± 2,0*
СВР + лития хлорид 0,1 ммоль/л	10,3 ± 1,3*^	78 ± 9,0*^	79 ± 10,0	8,4 ± 1,5^
СВР + лития хлорид 1 ммоль/л	6,8 ± 1,0*^	88 ± 9,0^	86 ± 7,9^	7,1 ± 0,7^
СВР + лития хлорид 10 ммоль/л	6,2 ± 1,1^	93 ± 6,9^	95 ± 9,7^	6,3 ± 0,9^

Примечание: СВР – сыворотка больных с синдромом СВР; МП – относительная площадь межклеточных промежутков в % от общей площади в эндотелиальных клетках; VE-кадгерин – содержание кадгерина в % в межклеточных контактах эндотелиальных клеток; клаудин – содержание клаудина в % в межклеточных контактах эндотелиальных клеток; апоптоз – значения апоптоза указаны в % от общего количества эндотелиальных клеток; * – $< 0,05$ по сравнению с серией «Здоровые»; ^ – $< 0,05$ по сравнению с серией «СВР».

Интересными оказались результаты оценки влияния различных концентраций лития хлорида на относительное количество белка адгезивных межклеточных контактов VE-кадгерина в монослое эндотелиальных клеток EA.hy926, обработанных 5 %-м раствором сыворотки крови пациентов с СВР на фоне тяжелой сочетанной травмы. Как следует из таблицы, на основании результатов иммунофлуоресцентной микроскопии предварительная инкубация монослоя эндотелиоцитов с хлоридом лития в концентрациях 0,01 и 0,1 ммоль/л не оказывала статистически значимого влияния на разборку клаудина, актина и VE-кадгерина. Однако более высокие концентрации хлорида лития (1 и 10 ммоль/л) на 80 % снижали разрушение контактов эндотелиального монослоя под влиянием сыворотки крови, полученной от паци-

ентов с синдромом СВР на фоне тяжелой сочетанной травмы.

Вследствие повышенного разрушения белков адгезивных межклеточных контактов эндотелиоцитов под влиянием токсической сыворотки пациентов с синдромом СВР отмечено увеличение образования межклеточных промежутков монослоя эндотелиальных клеток EA.hy926. Этому могло способствовать и высокое количество эндотелиоцитов, подвергшихся апоптотическим изменениям. В свою очередь, инкубация эндотелиальных клеток с хлоридом лития в концентрации 1 ммоль/л защищает от расщепления адгезивные белки токсической сывороткой крови пациентов с синдромом СВР и предупреждает образование межклеточных промежутков в монослое эндотелиоцитов.

Добавляемая в инкубационную среду с монослоем эндотелиоцитов токсичная сыворотка пациентов с синдромом СВР достоверно снижала содержание в них фосфорилированной формы GSK-3 β до 12–15 % от общего количества этого фермента. Защита эндотелиальных клеток от токсической сыворотки крови пациентов с СВР с помощью одночасовой преинкубации с раствором хлорида лития в концентрации 1 ммоль/л и 10 ммоль/л не только предотвращала инактивацию GSK-3 β , но и существенно повышала концентрацию фосфо-GSK-3 β .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты исследований *in vitro* в монослое эндотелиальных клеток EA.hy926 отчетливо показали, что хлорид лития способен предотвратить апоптоз и разрушение клаудина, актина и VE-кадгерина в межклеточных контактах эндотелиальных клеток, вызываемое токсическим действием сыворотки больных с синдромом СВР на фоне тяжелой сочетанной травмы. Защитные механизмы воздействия хлорида лития на эндотелиоциты различны. Наиболее важным из них является ингибирование фермента GSK-3 β [15]. Фосфорилирование этого фермента

под влиянием хлорида лития увеличивает на 38–43 % время жизни белков плотных межклеточных контактов, обеспечивающих целостность эндотелиального барьера. GSK-3 β , как известно, непосредственно регулирует активность фактора NF- κ B, который является мастер-регулятором транскрипции генов, контролирующих синтез иммунных и воспалительных белков [16]. Ингибирование GSK-3 β хлоридом лития уменьшает продукцию ФНО α и ИЛ-6, подавляет активность циклооксигеназы-2 и индуцибельной синтазы оксида азота [17].

Полученные результаты позволяют предположить, что фосфорилирование GSK-3 β может быть одним из важнейших патогенетических факторов, регулирующих сосудистую проницаемость, а дозозависимый эффект хлорида лития, препятствующий апоптозу и развитию эндотелиальной дисфункции, вероятно, связан с активацией антиоксидантной системы эндотелиоцитов. Результаты, полученные *in vitro*, конечно, оставляют вопрос о реализации защитного эффекта хлорида лития на эндотелий *in vivo*, который требует дальнейших углубленных клинических исследований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

ЛИТЕРАТУРА

1. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева СПб. : ИИЦ ВМА, 2007. 296 с.
2. Дремина Н. Н., Шурыгин М. Г., Шурыгина И. А. Эндотелины в норме и патологии // Междунар. журн. приклад. и функционал. исслед. 2018. № 10-2. С. 210–214.
3. Васина Л. В., Петрищев Н. Н., Власов Т. Т. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017. Т. 16, № 1. С. 4–15.
4. Giles L. V., Tebbutt S. J., Carlsten C., Koehle M. S. The Effect of Low and High-Intensity Cycling in Diesel Exhaust on Flow-Mediated Dilation, Circulating Nox, Endothelin-1 and Blood Pressure // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, No. 2. P. e0192419.
5. Winn R. K., Harlan J. M. The role of Endothelial Cell Apoptosis in Inflammatory and Immune Diseases // J Thrombosis and Haemostasis. 2005. Vol. 3, No. 8. P. 1815–1824. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01378.x.
6. Лопатин З. В., Василенко В. С., Карповская Е. Б. Роль повреждающих эндотелий факторов в патогенезе кардиомиопатии перенапряжения у спортсменов игровых видов спорта // Педиатр. 2018. Т. 9, № 6. С. 57–62. DOI 10.17816/PED9657-62.
7. Dubei M. J., Grosh R., Chatterjee S., Biswas H., Dubei S. COVID-19 and Addiction // Diabetes Metab Syndr. 2020. Vol. 14, No. 5. P. 817–823.
8. Gipson I. K. Age-related Changes and Diseases of the Ocular Surface and Cornea // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. Vol. 54, No. 14. P. 48–53. DOI 10.1167/iov.13-12840.
9. Opal S., van der Poll T. Endothelial Barrier Dysfunction in Septic Shock // J Intern Med. 2014. Vol. 277, No. 3. P. 277–293. DOI 10.1111/joim.12331.
10. Аветисов С. Э., Мамиконян В. Р., Труфанов С. В., Осипян Г. А. Селективный принцип современных подходов в кератопластике // Вестник офтальмологии. 2013. Т. 129, № 5. С. 97–103.

REFERENCES

1. Disfunksiia endoteliia. Patogeneticheskoe znachenie i metody korrektsii / Ed. N. N. Petrishchev, Saint Petersburg. : IITs VMA, 2007. 296 p. (In Russian).
2. Dremina N. N., Shurygin M. G., Shurygina I. A. Endothelin in norm and pathology // Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnikh i fundamentalnikh issledovaniy. 2018. No. 10-2. P. 210–214. (In Russian).
3. Vasina L. V., Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Markers of endothelial dysfunction // Regionarnoe krovoobrashchenie i micrjtsirculatsiya. 2017. Vol. 16, No. 1. P. 4–15. (In Russian).
4. Giles L. V., Tebbutt S. J., Carlsten C., Koehle M. S. The Effect of Low and High-Intensity Cycling in Diesel Exhaust on Flow-Mediated Dilation, Circulating Nox, Endothelin-1 and Blood Pressure // PLoS ONE. 2018. Vol. 13, No. 2. P. e0192419.
5. Winn R. K., Harlan J. M. The role of Endothelial Cell Apoptosis in Inflammatory and Immune Diseases // J Thrombosis and Haemostasis. 2005. Vol. 3, No. 8. P. 1815–1824. DOI 10.1111/j.1538-7836.2005.01378.x.
6. Lopatin Z. V., Vasilenko V. S., Karpovskaia E. B. Rol povrezhdaiushchikh endotelii faktorov v patogeneze kardiomiopatii perenapriazheniia u sportsmenov igrovyykh vidov sporta Pediatr. 2018. Vol. 9, No. 6. P. 57–62. DOI 10.17816 PED9657-62. (In Russian).
7. Dubei M. J., Grosh R., Chatterjee S., Biswas H., Dubei S. COVID-19 and Addiction // Diabetes Metab Syndr. 2020. Vol. 14, No. 5. P. 817–823.
8. Gipson I. K. Age-related Changes and Diseases of the Ocular Surface and Cornea // Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013. Vol. 54, No. 14. P. 48–53. DOI 10.1167/iov.13-12840.
9. Opal S., van der Poll T. Endothelial Barrier Dysfunction in Septic Shock // J Intern Med. 2014. Vol. 277, No. 3. P. 277–293. DOI 10.1111/joim.12331.
10. Avetisov S. E., Mamikonian V. R., Trufanov S. V., Osipian G. A. Selective Principle of Modern Approaches in Kreateoplasty // Vestnik oftalmologi. 2013. Vol. 129, No. 5. P. 97–103. (In Russian).

11. Дорофиев Н. Н. Роль сосудистого эндотелия в организме и универсальные механизмы изменения его активности : обзор лит. // Бюл. физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 107–116. DOI 10.12737/article_Sb1a0351210289.18315210.
12. Bourraindeloup M., Adamy C., Candiani G., Cailleret M., Bourin M. C., Badoual T., Su J. B., Adubeiro S., Roudot-Thoraval F., Dubois-Rande J. L. N-acetylcysteine Treatment Normalizes Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Level and Hinders the Progression of Cardiac Injury in Hypertensive Rats // Circulation. 2014. Vol. 110. P. 2003–2009.
13. Гребенчиков О. А., Лобанов А. В., Шайхутдинова Э. Р. Кузовлев и др. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т. 23, № 2. С. 43–49. DOI 10.21688/1681-3472-2019-2-43-49.
14. Romaschenko V. P., Zinovkin, Galkin I. I. Low Concentrations of Uncouplers of Oxidative Phosphorylation Prevent Inflammatory Activation of Endothelial Cells by tumor Necrosis Factor // Biochemistry. 2015. Vol. 80, No. 5. P. 610–619. DOI 10.1134/50006297915050144.
15. Ramirez S. H., Fan S., Dykstra H. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 β Promotes Tight Junction Stability in Brain Endothelial Cells by Halt-Life Extension of Occludin and Claudin-5 // PLoS One. 2013. Vol. 8, No. 2. P. e55972. DOI 10.1371/journal.pone.0055972.
16. Chosh S., Hayden M. S. New Regulators of NFkappa β Inflammation // Nat Rev Immunol. 2008. Vol. 8. P.837–848. DOI 10.1038/nri2423.
17. Wang H. M., Zhang T., Li Q. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 β by Lithium Chloride Superesses6-Hydroxydopamine-Induced Infammatory Response in Primary Cultured Astrocytes // Neurochem Int. 2013. No. 63. P. 345–353. DOI 10.1016/j.neuint. 2013.07.003.
11. Dorofienko N. N. The Role of Vascular Endothelium in the Organism and the Universal Mechanisms of Changing its Activity (Review) // Buylleten phisiologii I pathologii dikhaniya. 2018. No. 68. P. 107–116. DOI 10.12737/article_Sb1a0351210289.18315210. (In Russian).
12. Bourraindeloup M., Adamy C., Candiani G., Cailleret M., Bourin M. C., Badoual T., Su J. B., Adubeiro S., Roudot-Thoraval F., Dubois-Rande J. L. N-acetylcysteine Treatment Normalizes Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha Level and Hinders the Progression of Cardiac Injury in Hypertensive Rats // Circulation. 2014. Vol. 110. P. 2003–2009.
13. Grebenchikov O. A., Lobanov A. V., Shayhutdinova E. R., Kuzovlev A. N. et al. Cardioprotective Effect of Lithium Chloride on a Rat Model of Myocardial Infarction // Pathologiya krovoobrashcheniya I kardiokhirurgiya. 2019. Vol. 23, No. 2. P. 43–49. (In Russian).
14. Romaschenko V. P., Zinovkin, Galkin I. I. Low Concentrations of Uncouplers of Oxidative Phosphorylation Prevent Inflammatory Activation of Endothelial Cells by tumor Necrosis Factor // Biochemistry. 2015. Vol. 80, No. 5. P. 610–619. DOI 10.1134/50006297915050144.
15. Ramirez S. H., Fan S., Dykstra H. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase 3 β Promotes Tight Junction Stability in Brain Endothelial Cells by Halt-Life Extension of Occludin and Claudin-5 // PLoS One. 2013. Vol. 8, No. 2. P. e55972. DOI 10.1371/journal.pone.0055972.
16. Chosh S., Hayden M. S. New Regulators of NFkappa β Inflammation // Nat Rev Immunol. 2008. Vol. 8. P.837–848. DOI 10.1038/nri2423.
17. Wang H. M., Zhang T., Li Q. et al. Inhibition of Glycogen Synthase Kinase-3 β by Lithium Chloride Superesses6-Hydroxydopamine-Induced Infammatory Response in Primary Cultured Astrocytes // Neurochem Int. 2013. No. 63. P. 345–353. DOI 10.1016/j.neuint. 2013.07.003.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гребенчиков Олег Александрович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией органопротекции, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Прокофьев Максим Дмитриевич – аспирант кафедры патофизиологии, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: mdprokofyev@gmail.com

Долгих Владимир Терентьевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии критических состояний, Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В. А. Неговского Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru

ABOUT THE AUTHORS

Oleg A. Grebenchikov – Doctor of Sciences (Medicine), Head, Organoprotection Laboratory, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

Maksim D. Prokofyev – Postgraduate, Department of Pathophysiology, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: mdprokofyev@gmail.com

Vladimir T. Dolgikh – Honoured Science Worker of the Russian Federation, Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology of Critical States, V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia.

E-mail: prof_dolgih@mail.ru