

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ЗАЩИТЫ КЛЕТКИ ПРИ ИШЕМИИ/РЕПЕРФУЗИИ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ЛИТИЯ В АНЕСТЕЗИОЛОГИИ

В. В. Мороз¹, Д. Н. Силачев², Е. Ю. Плотников^{2,3},
Л. Д. Зорова, И. Б. Певзнер², О. А. Гребенчиков¹, В. В. Лихванцев¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского РАМН, Москва

² МГУ им. М. В. Ломоносова НИИ Физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского, лаборатория структуры и функции митохондрий

³ Лазерный центр МГУ им. М. В. Ломоносова

Mechanisms of Cell Damage and Protection in Ischemia/Reperfusion and Experimental Rationale for the Use of Lithium-Based Preparations in Anesthesiology

V. V. Moroz¹, D. N. Silachev², E. Yu. Plotnikov², L. D. Zorova^{2,3},
I. B. Pevzner², O. A. Grebenchikov¹, V. V. Likhvantsev¹

¹ V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

² Laboratory of Mitochondrial Structure and Function, A. N. Belozersky Research Institute of Physicochemical Biology, M. V. Lomonosov Moscow State University

³ Laser Center, M.V. Lomonosov Moscow State University

Фармакологические препараты на основе ионов лития уже более 60 лет используются в клинической практике для лечения биполярных расстройств и остаются основой фармакотерапии пациентов с этой группой заболеваний. Несмотря на это, терапевтические механизмы действия ионов лития изучены не в полной мере. В течение последних 10 лет в экспериментах *in vitro* и *in vivo* было получено множество данных, свидетельствующих о наличии у ионов лития ранее не описанных нейро-, кардио- и нефропротекторных свойств. Основной мишенью ионов лития при реализации этих эффектов является киназа гликогенсинтазы-3 β , ключевой фермент различных патологических и защитных сигнальных путей. Данный обзор посвящен новым свойствам ионов лития, делающих их чрезвычайно перспективными для клинического применения при состояниях, связанных с остановкой кровообращения, что особенно актуально для анестезиологии и реаниматологии. **Ключевые слова:** ионы лития, мозг, сердце, почка, постреанимационная болезнь.

Pharmaceuticals based on lithium ions have been already used in clinical practice for over 60 years for the treatment of bipolar disorders and remain a basic pharmacological therapy for patients with this disease. In spite of this, the therapeutic mechanisms of action of lithium ions have not been fully investigated. In the past decade, *in vitro* and *in vivo* experiments have provided a good deal of data suggesting that lithium ions have previously undescribed neuro-, cardio-, and nephro-protective properties. Numerous investigations have demonstrated that glycogen synthase kinase-3 β , the key enzyme of different pathological and protective signaling pathways, is the target of lithium ions in displaying these effects. This review deals with just these new properties of lithium ions, which make them utterly promising for clinical use in circulatory arrest-associated conditions, which is particularly relevant for anesthesiology and resuscitation. **Key words:** lithium ions, brain, heart, kidney, postresuscitation disease.

Патологии, связанные с острым нарушением кровообращения органов и последующей их дисфункцией, занимают ведущее место в структуре смертности во всем мире. На первом месте стоят заболевания, связанные с сердечно-сосудистыми нарушениями. Ишемия головного мозга занимает 2-е место среди причин смертности, причем в год в Российской Федерации ее испытывает более 450 тыс. человек, из которых в течение первого года умирает более 200 тыс. [1]. Одновременно наблюдается увеличение черепно-мозговых травм, смертность и инвалидизация от которых, как и при инсульте, крайне высока

[2, 3]. Другими распространенными патологиями, сопряженными с высокой летальностью, являются нарушения функции почек ренальной и преренальной этиологии. Несмотря на дальнейшее развитие методов терапии, не уменьшается количество пациентов с ишемической острой почечной недостаточностью, сопровождающейся высокой смертностью [4].

Одной из острых и по-прежнему нерешенных проблем реаниматологии является постреанимационная болезнь (ПРБ), развивающаяся в организме больного вследствие ишемии, вызванной глобальным нарушением (остановкой) кровообращения после успешной реанимации и характеризующаяся тяжелыми нарушениями функционирования органов, главным образом мозга и сердца. Из всех больных, перенесших реанимацию, более 80% испытывают ПРБ, из которых в течение 6 месяцев выживает только 20%. Одной из основных причин смертности являются неврологические нарушения, которые

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Гребенчиков Олег Александрович (Grebenchikov O. A.)
E-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru

могут быть отсрочены [5]. Кроме того, 40–50% выживших пациентов страдают от постоянного ухудшения когнитивных функций, таких как память и внимание [6–8]. К другим причинам смертности в постреанимационном периоде относятся дисфункции различных внутренних органов, прежде всего сердца [9] и почек [10].

Хотелось бы обратить внимание на то, что большинство перечисленных патологических состояний относится к числу критических и подлежит лечению специалистами — анестезиологами-реаниматологами.

В последнее время становится очевидным, что основным повреждающим механизмом при остром нарушении кровообращения является не столько сама ишемия, сколько следующее за ней восстановление кровотока, главным образом приводящее к развитию «окислительного стресса» [11, 12], который является выраженным и в значительной мере необратимым деструктивным процессом, ведущим к гибели реоксигенированных клеток и функциональной несостоятельности органов (Basnakian et al., 2002). Основными участниками цепи событий, приводящих к окислительному стрессу, являются активные формы кислорода и азота (АФК и АФА, соответственно). Однако, надо заметить, что малые концентрации АФК являются необходимым условием существования живых клеток, участвуя в разнообразных сигнальных путях, включая и те, которые приводят к защите клетки и органа [13], но при их избытке приводят к состоянию окислительного стресса со всеми возможными фатальными последствиями для клетки и органа. Ключевым центром повреждающих и защитных сигнальных путей следует признать митохондрии. Именно они являются не только основным местом генерации АТФ, но и служат главным источником АФК в клетке в норме и особенно в патологии, в частности в ходе реоксигенации ткани, при этом отвечая за индукцию про- и анти-апоптотических путей [14].

Таким образом, наиболее перспективным инструментом борьбы с такого рода патологическими состояниями, связанными с острым нарушением кровообращения, является направленная регуляция ключевых звеньев патологической реакции, в том числе посредством воздействия на функционирование митохондрий и развитие окислительного стресса препаратами, защищающими организм от реперфузионных повреждений. Последним требованиям могут отвечать соли лития, которые, судя по многочисленным данным имеют широкий спектр механизмов действия, главным образом затрагивающих митохондрии.

Фармакологический препарат, основу которого составляют соли лития, используется более 60 лет, прежде всего для лечения маниакальных и гипоманиакальных фаз биполярного аффективного расстройства, а также профилактики его депрессивных фаз и периодических депрессий. Соли лития обладают выраженными анти-суицидальными свойствами [15].

То, что препараты лития разрешены для клинического применения, представляется очень важным для расширения сферы его применения в медицине, в том числе — использования в реанимационной практике, если такая целесообразность будет дополнительно тщательно обоснована.

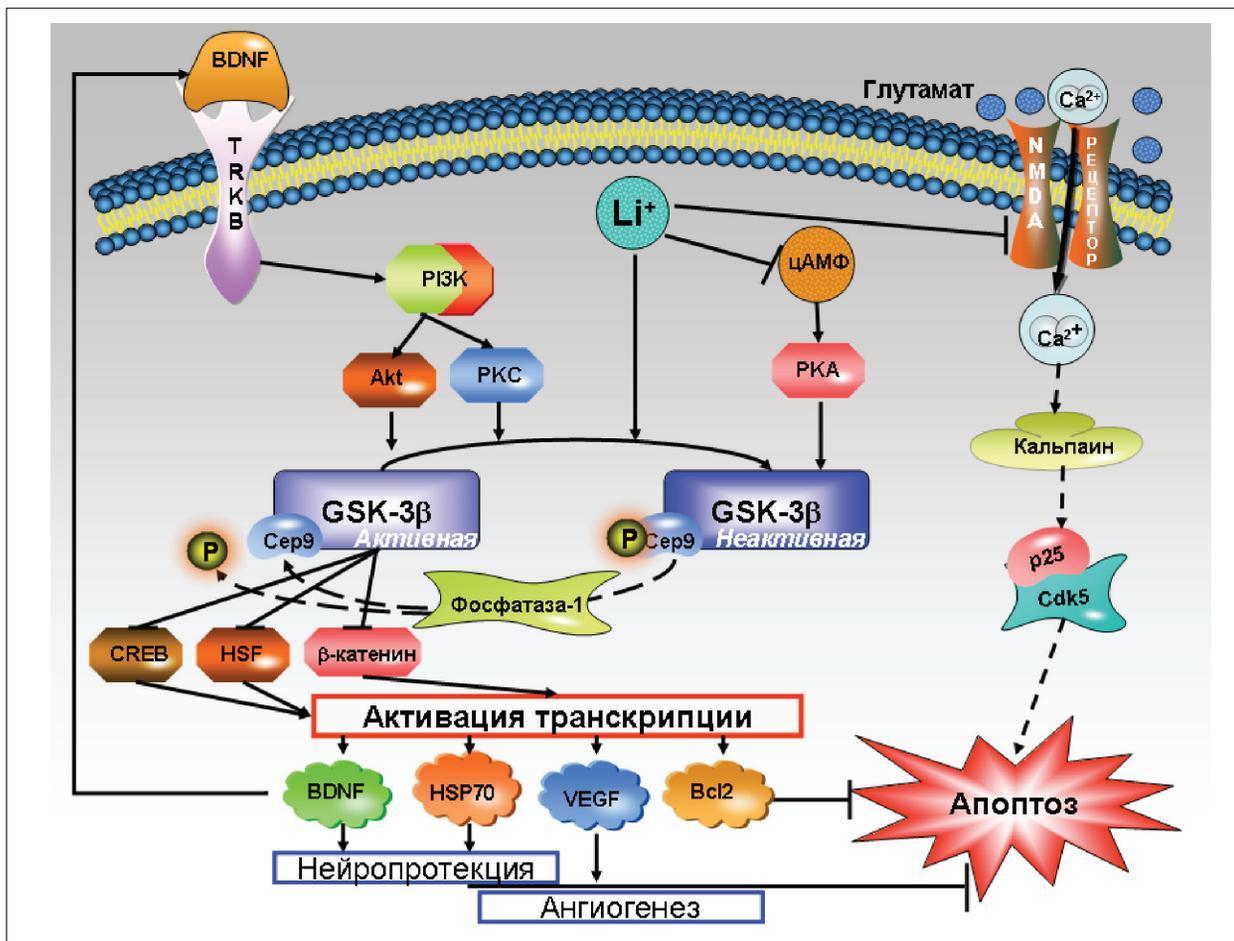
В последнее время, учитывая исторически длительное клиническое использование Li^+ , накопилось достаточно много данных по другим, пока еще не полностью объясненным положительным эффектам Li^+ . Литиевые соли доказали свою эффективность при коррекции ишемических патологий сердца, мозга и почек. В последнее время основной эффекторной мишенью ионов Li^+ принято считать киназу гликогенсинтазы-3 β (GSK-3 β), ключевой фермент различных деструктивных и конструктивных сигнальных путей (рисунок). Для инициации гибели клетки активность этого фермента должна быть существенной (это нужно для естественного процесса устранения ненужных клеток), а для постмитотических клеток, т. е. тех, пролиферативная активность которых либо отсутствует, либо мала (высокодифференцированные кардиомиоциты, нейроны, некоторые эпителиальные клетки), ее активность должна быть

подавлена. Ионы Li^+ , являющиеся достаточно мощным ингибитором GSK-3, подавляют нежелательную гибель клеток, идущую по запрограммированному механизму. Именно механизмам реализации этих новых, недавно открытых свойств ионов лития, делающих их особенно перспективными для клинического применения в анестезиологии (и не только) посвящен данный критический и в значительной степени прицельный анализ имеющихся данных.

Нейропротекторное действие

Терапевтический потенциал солей лития для лечения ишемии головного мозга был изучен на различных моделях инсульта. Предварительное введение солей лития в течение нескольких недель до индукции ишемии головного мозга оказывало защитное действие на снижение объема инфаркта и неврологического дефицита как в модели с перманентной окклюзией средней мозговой артерии [16], так и при кратковременном воздействии ишемии с последующей реперфузией [17]. Как показано в ряде работ, механизм нейропротекторного действия лития является комплексным и может включать инaktivацию NMDA-рецепторов [18], ограничение апоптотической гибели клеток [19] через снижение активности про-апоптотического белка p53 и повышение активности анти-апоптотических белков Bcl-2 и белка теплового шока 70 (HSP70) [20], активацию PI3K/АКТ сигнального пути, отвечающего за выживание клеток [21], ингибирование GSK-3 [22]. Хроническое введение солей лития также оказывало нейропротекторный эффект в модели глобальной ишемии мозга у песчанок, повышая выживаемость клеток гиппокампа в поле CA1 и снижая неврологический дефицит и нарушение памяти [23]. Аналогичные результаты были получены в модели глобальной ишемии на крысах, где помимо выживаемости нейронов и улучшения памяти, было показано повышение нейрогенеза в гиппокампе, опосредованного через экстраклеточно-регулируемый протеинкиназный (ERK) путь, вызывающий активацию транскрипционных факторов с последующей экспрессией генов, отвечающих за клеточный рост и дифференцировку [24]. Введение солей лития в течение 2-х дней до индукции глобальной ишемии на песчанках не оказывало защитного действия. Это предполагает, что только хроническое предварительное введение является необходимым условием для реализации нейропротекторных свойств. Однако подкожное введение солей лития в «терапевтическом окне» до 3-х ч после ишемии/реперфузии приводило к значительному снижению объема инфаркта и восстановлению сенсомоторных функций мозга на модели транзиторной окклюзии средней мозговой артерии [25]. Эти положительные эффекты были связаны с активацией фактора теплового шока-1 и повышением содержания в мозге одного из белков теплового шока (hsp70). В недавнем исследовании было показано, что введение соли лития через 12 ч после ишемии/реперфузии и последующие ежедневные инъекции в течение 2-х недель значительно повышали и уровень оксигенации крови в сенсомоторной области, и ангиогенез [26]. Улучшение нейроваскулярного ремоделирования хлоридом лития может быть связано с его способностью повышать уровни содержания матриксной металлопротеиназы-9 и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [27].

Взятые в совокупности, нейропротекторные свойства ионов лития, наблюдаемые в различных моделях ишемии головного мозга, показывают, что предварительное введение солей лития может быть показано пациентам с высоким риском развития инсульта при операциях на сердце, эндартерэктомии сонных артерий, склонных к развитию перемежающихся ишемических атак, плановых операциях на открытом мозге и других патологических состояниях. Кроме того, не меньший интерес представляют данные, что ионы лития обладают защитными свойствами при введении его после наступления ишемии в достаточно широком «терапевтическом окне» (до 12 ч). Эти данные обосновывают целесообразность применения лития в кли-



Предлагаемые сигнальные пути цитопротекторного действия ионов лития.

Во-первых, ионы лития могут прямо или опосредованно ингибировать активность киназы гликоген синтазы-3 β (GSK-3 β), что вызывает активацию ряда факторов транскрипции, таких как CREB, HSF, β -катенина и последующую индукцию цитопротекторных белков: BDNF, HSP70, VEGF и Bcl-2. Также, Li⁺ опосредованно ингибирует активность GSK-3 β через PI3K-зависимую активацию PKC цАМФ-зависимую PKA. Во-вторых, литием-индуцированный нейротрофический фактор BDNF, в свою очередь, активизирует свой рецептор, расположенный на поверхности клетки, и сигнальный путь PI3K/Akt, который тесно связан с нейропротекторным действием. В-третьих, защитное действие ионов лития от глутаматной эксайтотоксичности опосредовано через активацию выживания клеток и антиапоптотического действия, а также в результате ингибирования тока кальция в клетку через NMDA-рецептор. Подавление повышения внутриклеточного кальция вызывает снижение активности протеазы кальпаина и кальпаин-опосредованной проапоптотической киназы Cdk5/p25. Линии со сплошными стрелками обозначают стимулирующие связи, линии с плоскими концами — тормозящие связи. Прерывистыми линиями отмечено ингибирование сигнальных путей.

нической практике в качестве инструмента профилактики и лечения острого инсульта.

Надо отметить, что нейропротекторные эффекты ионов лития были также изучены при травме головного и спинного мозга. Ежедневные инъекции хлорида лития в течение 2-х недель в дозе 1 ммоль/кг до нанесения черепно-мозговой травмы мышам приводили к снижению размера повреждения нервной ткани и отека мозга и уменьшению экспрессии провоспалительного интерлейкина-1 β . Введение солей лития приводило к повышению способности к пространственному обучению в тесте Морриса и сохранению памяти у травмированных мышей, а также к снижению нейрональной дегенерации в поле CA3 гиппокампа и в зубчатой извилине [28].

В работе Sharira и соавт. изучалась роль GSK-3 β в развитии последствий травмы головного мозга мышей и связанном с ней депрессивным поведением. Инъекция хлорида лития за 30 мин до нанесения травмы предотвращала развитие депрессивного поведения, вызванного травмой мозга [29]. Известно, что GSK-3 β является ключевым белком в сигнальной системе регуляции регенерации и роста аксонов. Фармакологические ингибиторы GSK-3 β повышали рост аксонов в культуре дорсальных ганглиев или клеток зерен мозжечка [30]. Си-

стематическое применение солей лития для лечения у крыс контузионной травмы спинного мозга или после перерезки спинного мозга в грудной области значительно повышало рост и ветвление кортикоспинальных и серотонинергических аксонов в каудальном направлении и способствовало локомоторному функциональному восстановлению [31]. Одновременное введение хлорида лития с ферментом хондроитиназой на модели одностороннего пересечения руброспинального тракта в области 7-го грудного позвонка повышало регенерацию аксонов на 42%, в то время как при лечении одной хондроитиназой повышение было лишь на 20%. Помимо этого, ионы лития вызывали ингибирование GSK-3 β и повышение уровня Bcl-2 в поврежденных нейронах.

Кардиопротекторное действие

На модели перфузируемого сердца по Лангендорфу введение хлорида лития в дозе 3 ммоль/кг за 30 мин до индукции ишемии или хроническое введение в течение 4-х недель снижало объем инфаркта и повышало внутрижелудочковое давление, частоту сердечных сокращений и коронарный кровоток. Применение индометацина — ингибитора циклооксигеназы

приводило к отмене кардиопротекторного действия хлорида лития, тогда как ингибитор NO-синтазы L-NAME, не оказывал такого действия [32]. В работе Kaga и соавт. были изучены ангиогенные и анти-апоптотические механизмы, вовлеченные в кардиопротекцию ионами лития. Авторами было показано, что введение хлорида лития за 15 мин до ишемии в дозе 3 ммоль/кг повышало активность транскрипционного фактора TCF/LEF, накопление в цитоплазме и ядре β -катенина, уровень экспрессии матричной РНК анти-апоптотических белков Bcl-2, сурвивина и фактора роста эндотелия сосудов. Это сопровождалось снижением апоптотической гибели кардиомиоцитов и увеличением плотности капилляров в миокарде [33]. В культуре кардиомиоцитов, подвергнутых гипоксии/реоксигенации, добавление хлорида лития предотвращало открытие митохондриальных пор, что приводило к снижению гибели клеток в несколько раз [34].

Нефропротекторное действие

В группе животных, получавших хлорид лития, значительно снижалось содержание в крови креатинина и мочевины, уменьшались повреждения ткани почки и улучшалась функция коры почки. Использование ингибиторов синтазы оксида азота и циклооксигеназы приводило к полной отмене защитного действия соли лития, что говорит о ведущей роли сигнальных путей, опосредованных этими ферментами, в реализации нефропротекторных свойства ионов лития [35]. В работе [36] и соавт. (2010) было показано, что фармакологическое preconditionирование с помощью хлорида лития защищает клетки почки от гибели, вызванной ишемией/реоксигенацией. Предварительная инкубация клеток почечного эпителия с солями лития снижала продукцию АФК и предотвращала дисфункцию митохондрий после ишемии/реоксигенации. Авторы работы предполагали, что в основе защитных эффектов хлорида лития лежит торможение активности GSK-3 β , которая инактивируется при фосфорилировании серина в 9 положении. В этой работе также было показано, что соль лития при введении за 1 ч до индукции ишемии почки оказывала нефропротекторное действие, проявляющееся в виде снижения содержания креатинина и мочевины в крови крыс почти вдвое. Аналогичные результаты были получены в другой работе при введении хлорида лития за 1 и 0,5 ч до моделирования тепловой ишемии; ионы лития оказывали выраженное противоишемическое действие, способствовали функциональному сохранению жизнеспособности ишемизированного органа, сохраняли функциональную полноценность его митохондрий и снижали уровень генерации ими АФК [37]. Плотниковым Е. Ю. и соавт. на витальных срезах почки, полученных после ишемии/реперфузии, было показано, что ионы лития вызывают снижение окислительного стресса в ткани почки и препятствуют фрагментации митохондрий [38]. На модели острой почечной недостаточности крыс, вызванной липополисахаридом, введение хлорида лития вызывало снижение смертности животных, расширение почечных канальцев, уменьшение содержания мочевины и креатинина в крови, а также количества апоптотических клеток в почке. Помимо этого, соль лития оказывала противовоспалительное действие, снижая продукцию фактора некроза опухоли- α и хемокина CCL5/RANTES, выделяемого активированными Т-клетками [39].

Молекулярные механизмы антиишемического действия ионов лития

Ингибирование GSK-3. Антиишемическое действие лития связано главным образом с ингибированием GSK-3 β (рисунок). В недавней работе было показано, что большинство сигнальных путей, связанных с окислительным стрессом и повреждением митохондрий при ишемии, имеют конечным эффектом регулирование активности киназы гликоген синтазы-3 [40]. Именно ингибирование GSK-3 уменьшает зону инфаркта и способствует пост-ишемическому восстановлению функции

органа. Существует 2 изоформы GSK-3: GSK-3 α и GSK-3 β (с молекулярными массами 51 и 47 кДа, соответственно); эти 2 изоформы имеют 98% гомологии в центральном каталитическом домене. Однако эти 2 изоформы могут обладать разной активностью по отношению к различным внутриклеточным субстратам, причем β изоформа характеризуется более высокой активностью нежели GSK-3 α . Опыты с использованием разных GSK-3-специфических РНК интерференции показали, что защитные сигналы идут в основном через GSK-3 β изоформу. В нестимулированных клетках активность GSK-3 β достаточно высокая и снижается при обработке клеток митогенами. Активация GSK-3 β с помощью генетической замены ключевой аминокислоты молекулы на другую, не способную к фосфорилированию (серин в положении 9 был заменен на аланин), приводила к активации последующего сигнального пути [41].

В основе повреждения ткани при ишемии/реоксигенации лежит сильное набухание митохондрий, нарушение ионных градиентов, существующих на их внутренних мембранах и в конечном итоге — открытие в них неселективных пор. В результате этого митохондриальная мембрана становится проницаемой для молекул массой <1500 Да, и из митохондрии выходят проапоптотические белки, в частности, цитохром с. Подобное явление получило название индукции неспецифической проницаемости митохондриальной мембраны. Защита клеток от повреждений, вызванных ишемией/реоксигенацией, может идти двумя путями: зависимым и независимым от небольшого регуляторного увеличения объема митохондрий, составляющего по объему несколько процентов [34]. Оба сигнальных пути имеют общий элемент — GSK-3 β , ингибирование которого приводит к торможению индукции митохондриальной поры. В результате небольшого увеличения объема митохондрий и последующего увеличения скорости окисления субстратов дыхания и продукции АФК, происходит редокс-активация протеинкиназы С, и затем ингибирование GSK-3 β . Активация рецепторных тирозинкиназ или определенных рецепторов, ассоциированных с G-белком, приводит к защитному эффекту (минуя стадию увеличения митохондриального объема митохондрий) путем ингибирования GSK-3 β за счет путей, в которые вовлечены протеинкиназы Akt, mTOR/p70s6k, С или А. Все эти пути в качестве конечного пункта сигнализации имеют GSK-3 β , которая участвует в регуляции неспецифической проницаемости митохондрий. В результате ингибирования GSK-3 β митохондриальные поры не открываются и клетка не получает дальнейшего сигнала к апоптозу. Следствием является защита клетки от гибели [34].

Механизм регуляции активности GSK-3 включает фосфорилирование серинов в 9 и 21 положении); фосфорилирование этих сайтов динамическое и осуществляется несколькими киназами, а дефосфорилирование GSK-3 осуществляет фосфатаза-1а. Известно, что ионы лития и магния являются конкурентными ингибиторами АТФ-зависимой каталитической активности GSK-3 [41–43]. Соли лития в терапевтических концентрациях также оказывают непрямо ингибирующее действие на активность GSK-3 посредством фосфорилирования Ser21 в GSK-3 α и Ser9 в GSK-3 β . В этот эффект вовлечено несколько механизмов, включая цАМФ-зависимую активацию PKA, PI3K-зависимую активацию PKC [44] и Akt [20], так же как и ауторегуляцию в результате усиления ингибирования фосфатазы-1 миллимолярными концентрациями ионов лития по некокурентному механизму [45]. В основном, ионы лития повышают базальные уровни цАМФ и активности PKA в клетке, но в некоторых ситуациях могут подавлять ее активность, вызванную другими сигналами. Эта бимодальная активность, была предложена как биохимическая основа антидепрессантного и антиманиакального действия лития [46].

Активность GSK-3 β в свою очередь влияет на ряд нижележащих сигнальных каскадов. Среди субстратов GSK-3 β есть молекулы, участвующие в апоптотическом пути клеточной гибели, такие как β -катенин, циклин-D и фактор 1 теплового шока.

GSK-3 β фосфорилирует β -катенин по трем остаткам аминокислот: Сер33, Сер37 и Тир41, что в свою очередь вызывает дестабилизацию белка и усиливает его деградацию в протеосомах [Yost et al., 1996; Ikeda et al., 1998; Liu et al., 2002]. Таким образом, уровень фосфорилирования β -катенина часто используется как маркер ингибирования GSK-3 β *in vivo*.

Наиболее изученными являются молекулярные механизмы действия ионов лития в нейрональных клетках. Помимо сигнального пути, связанного с GSK-3 β , ионы лития вызывают снижение уровня в клетке фосфоинозита и выраженности последствий глутаматной эксайтотоксичности, а также модулируют про- и антиапоптотические белки.

Снижение уровня фосфоинозита. Расщепление мембран, содержащих фосфоинозитиды, в частности фосфатидилинозит 4,5-бисфосфат (PIP2) до диацилглицерина и инозит 1,4,5-трифосфата (IP3) является необходимым элементом функционирования внешних клеточных рецепторов, связанных с G-белками, так же, как и некоторые рецепторные тирозинкиназы для передачи сигнала по клетке [47–49]. В терапевтических концентрациях, ионы лития являются мощными ингибиторами различных фосфоинозит фосфатаз, участвующих в метаболизме инозитфосфата, например, инозит-полифосфат-1-фосфатазы и инозит-монофосфатазы [50]. Таким образом, соли лития блокируют рециркуляцию инозита для синтеза новых молекул фосфоинозитидов. Такая ингибирующая активность ионов лития на метаболизм фосфоинозитидов привела к развитию гипотезы «снижения доступного инозита ионами лития», которая предполагает, что терапевтическая активность соли лития может быть опосредована через блокирование IP₃-связанного клеточного сигнального пути в результате истощения инозита [49]. В различных работах было показано, что данный механизм приводит к подавлению пилокарпин-вызванных судорог в задних конечностях мышей [51] или увеличению роста нейритов и их площади в культуре сенсорных нейронов [49]. Однако, в нескольких работах было выявлено, что нейропротекторное действие хлорида лития невозможно воспроизвести другими специфичными ингибиторами инозит-монофосфатазы или отменить избытком инозита [52, 53].

Ингибирование передачи сигнала через NMDA-рецептор. Известно, что эксайтотоксичность, вызванная глутаматом, главным образом губительно влияет на нейроны через ионотропные NMDA-рецепторы. Nonaka и соавт. показали, что хроническое добавление в культуру нейронов хлорида лития приводило к устойчивому снижению тока кальция, опосредованное через NMDA рецепторы [54]. Этот долговременный нейропротекторный эффект обеспечивался концентрациями солей лития, соответствующими терапевтическим (ЭК50 1мМоль/л), был зависимым от времени и требовал от 6 до 7 дней предварительной обработки для достижения максимальной эффективности. Такое нейропротекторное действие было характерно только для ионов лития, тогда как другие моновалентные ионы, включая рубидий и цезий, а также классические антиоксиданты, такие как имипрамин, дезипрамин, кломипрамин и флуоксетин, были не эффективны [55]. Нейропротекторное действие хлорида лития, по-видимому, происходит независимо от ингибирования инозит-монофосфатазы, поскольку совместное добавление избытка инозита не приводило к отмене нейропротекторного эффекта [56].

Повышение фосфорилирования Тир1472 в субъединице NR2B положительно коррелировало с эксайтотоксичностью и синаптической активностью, опосредованной NMDA-рецептором. Исследования показали, что в основе действия ионов лития на ингибирование кальциевого тока в клетку через NMDA-рецептор лежит фосфорилирование Тир1472 в субъединице NR2B NMDA-рецептора, которое катализируется киназой Fyn, являющейся членом семейства тирозиновых киназ – киназой Src [57, 58]. Ионы лития не влияли ни на общую тирозинкиназную, ни на тирозинфосфатазную активность, что указывает на селективность их действия при реализации нейропротекторного эффекта. Ишемия головного мозга повы-

шает Src-опосредованное фосфорилирование NR2A [56, 57] и его взаимодействие с киназами Src и Fyn, которое опосредуется белком постсинаптического уплотнения 95 (PSD-95) [59]. Ионы лития блокируют вызванное ишемией как повышение фосфорилирования NR2A, так и взаимодействие с PSD-95 [15]. Эти данные говорят о том, что терапия солями лития может быть высокоэффективной в лечении гипоксических или ишемических повреждений мозга. Однако, эксайтотоксичность, вызванная глутаматом, в культуре кортикальных нейронов снижалась лишь частично в присутствии ионов лития или блокатора NMDA-рецептора МК-801 при добавлении ингибитора Src-киназы, что говорит о реализации ионами лития других нейропротекторных механизмов [60].

Анти-апоптотическая активность

А. Подавление JNK/p38 MAP-киназных путей. В ответ на различные апоптотические стимулы активируются c-Jun N-терминальная киназа (JNK) и митоген-активируемая киназа p38 [61, 62]. Эти две киназы часто работают в синергизме для усиления ДНК-связывающей активности белка AP-1, являющегося димерным транскрипционным фактором, состоящим из Jun, Fos, CREB и ATF субъединиц [63]. AP-1 активирует широкий ряд факторов стресса и другие клеточные сигналы. Для апоптотической гибели клеток зерен мозжечка в культуре, вызванной глутаматом и опосредованной через NMDA-рецептор, требуется активация JNK и p38 митоген-активируемых киназ с последующим устойчивым повышением связывания AP-1 [64]. Добавление в культуру клеток в течение 7 дней хлорида лития в концентрации 0,5–2 мМоль/л предотвращало апоптотическую гибель клеток, опосредованную глутаматом [61].

Б. Снижение уровней про-апоптотических белков p53, Вах, каспаз и выхода цитохрома с. Периодическое добавление хлорида лития к культурам клеток- зерен мозжечка, обработанных глутаматом, приводило к повышению антиапоптотического белка Bcl-2 и снижению проапоптотических белков Вах и p53. Глутамат также индуцировал выход цитохрома с из митохондрий в цитозоль. Предобработка культуры клеток солью лития блокировала индуцированный глутаматом выход цитохрома с из митохондрий и расщепление ламинина B1, являющегося субстратом для каспазы-3. Очевидно, вызываемое ионами лития снижение уровня p53 и Вах играет важную роль в защите нейронов от эксайтотоксичного действия глутамата.

В. Ингибирование кальпаин/Cdk5 пути. Циклин-зависимая киназа 5 (Cdk5) является необходимым ферментом для эмбрионального развития мозга и это единственная из циклин-зависимых киназ, которая не участвует в регуляции клеточного цикла. Cdk5 также регулирует передачу сигнала через NMDA-рецептор напрямую через фосфорилирование NR2B субъединицы или опосредованно через фосфорилирование PSD-95. В свою очередь, активность Cdk5 главным образом регулируется с помощью ее соактиватора p35. Однако, Cdk5 может превращаться в проапоптотический белок при связывании его с p25, являющимся продуктом кальпаин-зависимого расщепления p35. Кальпаин является кальций-зависимой внутриклеточной цистеиновой протеазой, неконтролируемая активность которой вовлечена в различные нейродегенеративные заболевания головного мозга, такие как ишемия головного мозга, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и Паркинсона. Накопление p25 наблюдается в нейронах в ответ на глутаматный или окислительный стресс, а также в мозге экспериментальных животных с различными нейродегенеративными патологиями. Кроме того, устойчивая активация Cdk5 в нейронах, как предполагается, может принимать участие в различных нейродегенеративных заболеваниях. Предварительная обработка культуры клеток зерен мозжечка хлоридом лития предотвращала колхицин-индуцированный апоптоз и связанное с ним повышение экспрессии Cdk5 и фрагментации p35 до p25.

Помимо этого, введение животного в область стриатума 3-нитропропионовой кислоты (3-NP), являющейся нейроток-

сином, приводило к повышению внутриклеточного кальция, активации кальпаина и Cdk5, и развитию нейропатологий, наблюдаемых при болезни Хантингтона. Предварительное введение этим животным соли лития снижало нейродегенерацию стриатума, предотвращая активацию кальпаина и последующий рост активности Cdk5. Эти данные указывают на то, что кальпаин и Cdk5 вовлечены в нейропротекторные механизмы, осуществляемые ионами лития, и что он является хорошей альтернативой для модуляции действия кальпаина при различных патологиях.

Г. Активация нейротрофических путей. Апоптотическая гибель клеток также регулируется сигнальными путями, направленными на выживаемость. Стимуляция мембранных рецепторов трофических факторов клетки, таких как тирозинкиназный рецептор В (TrkB), рецептор трофического фактора, выделенного из мозга (BDNF) [63], инсулин-подобный рецептор и других ростовых факторов активируют множество сигнальных путей, отвечающих за выживание клетки, включая фосфатидил-инозит-3-киназный (PI3K)/Akt путь [64] и MAP киназный (MEK)/внеклеточный сигнал-регулируемый киназный (ERK) путь [65].

Д. PI3K/Akt сигнальный путь. Akt является серин/треониновой киназой, которая ингибирует процессы апоптоза, принимает участие в регуляции клеточного цикла, индуцирует синтез белка и поэтому является ключевым белком, регулирующим рост тканей. Активация Akt киназы регулируется фосфорилированием остатков Thr308 и Ser473 через PI3K-опосредованную передачу сигнала [66]. Добавление Li^+ в культуру клеток зерен мозжечка отменяло инактивацию Akt, вызванную глутаматом, до базального уровня через активацию PI3K и последующее повышение фосфорилирования Akt по Ser473 [20]. Akt регулирует многие процессы, направленные на выживание клетки. Например, Akt может фосфорилировать про-апоптотический белок BAD (из семейства Bcl-2) по остатку Ser136, что вызывает диссоциацию BAD из комплекса, содержащего Bcl-2/Bcl-X и приводит к утрате его про-апоптотической функции [67]. Кроме того, этот путь также принимает участие в эффекте непрямого ингибирования ионами лития GSK-3 α через повышение фосфорилирования Ser21. Однако эффекты ионов лития, опосредованные через PI3K/Akt путь, могут зависеть от типа клеток и времени, так как в некоторых исследованиях на определенных линиях клеток не обнаружено влияние лития на уровень фосфорилирования Akt в определенных временных промежутках после добавления соли лития [68].

Е. Повышение синтеза BDNF, VEGF и белков теплового шока. BDNF — один из основных нейротрофинов, регулирующих развитие коры, синаптическую пластичность и выживание нейронов. Хроническое введение Li^+ вызывало повышение содержания BDNF в различных отделах мозга крысы [69–71]. Кроме того, инкубация с хлоридом лития первичной культуры нейронов в течение 48 ч повышала экспрессию мРНК и содержание BDNF в среде [72, 73].

Помимо этого, ионы лития повышали экспрессию VEGF *in vivo* и *in vitro* [27, 74] в результате ингибирования GSK-3 β . Уровень экспрессии VEGF в мозге высок, этот белок запускает сигнальный каскад, который в конечном итоге сти-

мулирует рост эндотелиальных клеток сосудов, их выживание и пролиферацию, что в конечном итоге оказывает нейротрофическое действие на нейроны, астроциты и нейрональные прогениторные клетки [75].

Белки теплового шока — это класс функционально сходных белков, экспрессия которых усиливается при воздействии на клетку различных стрессорных факторов, например, при воспалительных процессах, внешних воздействиях токсинов, гипоксии. Повышение экспрессии генов, кодирующих белки теплового шока, регулируется на этапе транскрипции в основном фактором теплового шока-1 (HSF-1) [76]. В различных исследованиях было показано, что белки теплового шока обладают нейропротекторными свойствами, защищая клетку от апоптотической гибели. ДНК-связывающая активность HSF-1 и последующая экспрессия белков теплового шока напрямую коррелирует с активностью GSK-3 β [76]. Таким образом, ингибирование ионами лития активности GSK-3 β вызывает активацию транскрипционного фактора HSF-1. Данный механизм был подтвержден на модели инсульта, где хлорид лития вызывал повышение связывания HSF-1 с ДНК, увеличение HSP70 и как следствие, защиту мозга от повреждения [77].

Заключение

В последние годы накапливается все больше данных подтверждающих нейро-, кардио- и нефропротекторные свойства солей лития, возрождая интерес к этому препарату, в настоящее время крайне редко используемому, да и то только в психиатрии. Вместе с тем, исследования, проведенные в различных лабораториях на значительном наборе клеточных и животных моделей заболеваний, связанных с острым нарушением кровообращения, подтверждают мнение, что Li^+ обладает выраженными защитными свойствами. На сегодняшний день известно, что активная форма GSK-3 β принимает участие в апоптотической гибели клеток в различных органах, и что ингибирование GSK-3 β является ключевым механизмом реализации цитопротекторного действия ионов лития. Ингибирование активности GSK-3 β ионами лития происходит через различные механизмы, и, в свою очередь, вызывает активацию широкого спектра сигнальных путей, что в конечном итоге приводит к повышению экспрессии анти-апоптотических и нейропротекторных белков. Мы полагаем, что препараты на основе ионов лития имеют потенциал для расширения их терапевтического использования с целью предупреждения и лечения заболеваний, связанных с острым нарушением кровообращения и последующим восстановлением кровотока (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, постгипоксическая энцефалопатия и т. д.), т. е. патологических состояний, находящихся в компетенции специалистов в области анестезиологии и реаниматологии. Это обосновывает необходимость проведения соответствующих клинических исследований.

Работа поддержана грантом Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МК-729.2012.4 и РФФИ 11-04-00771-а.

Литература

1. Гусев Е. И., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Проблемы инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. *Журн. неврологии и психиатрии им. Корсакова*. 2007; 107: 4–10.
2. 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.
3. 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): 61–67.
4. Shohami E., Gati I., Beit-Yannai E., Trembovler V., Kohen R. Closed head injury in the rat induces whole body oxidative stress: overall reducing antioxidant profile. *J. Neurotrauma*. 1999; 16 (5): 365–376.

5. Himmelfarb J., Ikizler T. A. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int*. 2007; 71 (10): 971–976.
6. Schneider A., Bottiger B. W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth. Analg*. 2009; 108 (3): 971–979.
7. Lim C., Alexander M. P., LaFleche G., Schnyer D. M., Verfaellie M. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology*. 2004; 63 (10): 1774–1778.
8. van Alem A. P., de Vos R., Schmand B., Koster R. W. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am. Heart J.* 2004; 148 (3): 416–421.
9. Корниенко А. Н., Добрушина О. Р., Зинина Е. П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология*. 2011; 7 (5): 57–66.
10. Табакьян Е. А., Партизулов С. А., Савушкина Т. Н., Лепилин М. Г., Акчуриш П. С. Гемофильтрация и гемодиализ в профилактике и лечении острой почечной недостаточности после операций на сердце с

- искусственным кровообращением. *Общая реаниматология*. 2012; 8 (1): 36–40.
11. 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., Vanden Hoek 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.
 12. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity. *Adv. Enzyme Regul.* 1985; 23: 217–237.
 13. Зоров Д. Б., Банникова С. Ю., Белоусов В. В., Высоких М. Ю., Зорова Л. Д., Исаев Н. К., Красников Б. Ф., Плотников Е. Ю. Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота (обзор). *Биохимия*. 2005; 70 (2): 265–272.
 14. Зоров Д. Б., Исаев Н. К., Плотников Е. Ю., Зорова Л. Д., Стельмашук Е. В., Васильева А. К., Архангельская А. А., Хрятенкова Т. Г. Митохондрия как многоликий Янус (обзор). *Биохимия*. 2007; 72 (10): 1371–1384.
 15. 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.
 16. Nonaka S., Chuang D. M. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *Neuroreport*. 1998; 9 (9): 2081–2084.
 17. Xu J., Culman J., Blume A., Brecht S., Gohlke P. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke*. 2003; 34 (5): 1287–1292.
 18. Ma J., Zhang G. Y. Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 2003; 348 (3): 185–189.
 19. Bian Q., Shi T., Chuang D. M., Qian Y. Lithium reduces ischemia-induced hippocampal CA1 damage and behavioral deficits in gerbils. *Brain Res.* 2007; 1184: 270–276.
 20. Chalecka-Franaszek E., Chuang D. M. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96 (15): 8745–8750.
 21. Roh M. S., Eom T. Y., Zmijewska A. A., De Sarno P., Roth K. A., Jope R. S. Hypoxia activates glycogen synthase kinase-3 in mouse brain in vivo: protection by mood stabilizers and imipramine. *Biol. Psychiatry*. 2005; 57 (3): 278–286.
 22. Yan X. B., Wang S. S., Hou H. L., Ji R., Zhou J. N. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav. Brain Res.* 2007; 177 (2): 282–289.
 23. Yan X. B., Hou H. L., Wu L. M., Liu J., Zhou J. N. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. *Neuropharmacology*. 2007; 53 (4): 487–495.
 24. Yoshida S., Kirino T., Tamura A., Basugi N., Sano K. Lithium ion does not protect brain against transient ischemia in gerbils. *Stroke*. 1991; 22 (1): 84–89.
 25. Ren M., Senatorov V. V., Chen R. W., Chuang D. M. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100 (10): 6210–6215.
 26. Kim Y. R., van Meer M. P., Tejima E., Murata Y., Mandeville J. B., Dai G., Chuang D. M., Rosen B. R., Lo E. H. Functional MRI of delayed chronic lithium treatment in rat focal cerebral ischemia. *Stroke*. 2008; 39 (2): 439–447.
 27. Guo S., Arai K., Stins M. F., Chuang D. M., Lo E. H. Lithium upregulates vascular endothelial growth factor in brain endothelial cells and astrocytes. *Stroke*. 2009; 40 (2): 652–655.
 28. Zhu Z. F., Wang Q. G., Han B. J., William C. P. Neuroprotective effect and cognitive outcome of chronic lithium on traumatic brain injury in mice. *Brain Res. Bull.* 2010; 83 (5): 272–277.
 29. Shapira M., Licht A., Milman A., Pick C. G., Shohami E., Eldar-Finkelman H. Role of glycogen synthase kinase-3beta in early depressive behavior induced by mild traumatic brain injury. *Mol. Cell. Neurosci.* 2007; 34 (4): 571–577.
 30. Dill J., Wang H., Zhou F., Li S. Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. *J. Neurosci.* 2008; 28 (36): 8914–8928.
 31. Yick L. W., So K. F., Cheung P. T., Wu W. T. Lithium chloride reinforces the regeneration-promoting effect of chondroitinase ABC on rubrospinal neurons after spinal cord injury. *J. Neurotrauma*. 2004; 21 (7): 932–943.
 32. 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.
 33. Kaga S., Zhan L., Altaf E., Maulik N. Glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin promotes angiogenic and anti-apoptotic signaling through the induction of VEGF, Bcl-2 and survivin expression in rat ischemic preconditioned myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2006; 40 (1): 138–147.
 34. Juhászová 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-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549.
 35. Talab S. S., Emami H., Elmi A., Nezami B. G., Assa S., Deroee A. F., Daneshmand A., Tavangar S. M., Dehpour A. R. Chronic lithium treatment protects the rat kidney against ischemia/reperfusion injury: the role of nitric oxide and cyclooxygenase pathways. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 647 (1–3): 171–177.
 36. Васильева А. К., Плотников Е. Ю., Казаченко А. В., Кирпатовский В. И., Зоров Д. Б. Ингибирование GSK-3 β снижает индуцированную ишемией гибель клеток почки. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2010; 149 (3): 276–281.
 37. Казаченко А. В., Дзеранов Н. К., Плотников Е. Ю., Голованов, С. А., Зоров Д. Б., Кирпатовский В. И. Механизм действия и эффективность хлористого лития при тепловой ишемии почки. *Урология*. 2009; 4: 19–24.
 38. Plotnikov E. Y., Kazachenko A. V., Vyssokikh M. Y., Vasileva A. K., Tsvirkun D. V., Isaev N. K., Kirpatovskiy V. I., Zorov D. B. The role of mitochondria in oxidative and nitrosative stress during ischemia/reperfusion in the rat kidney. *Kidney Int.* 2007; 72 (12): 1493–1502.
 39. Wang Y., Huang W. C., Wang C. Y., Tsai C. C., Chen C. L., Chang Y. T., Kai J. I., Lin C. F. Inhibiting glycogen synthase kinase-3 reduces endotoxaemic acute renal failure by down-regulating inflammation and renal cell apoptosis. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157 (6): 1004–1013.
 40. Klein P. S., Melton D. A. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93 (16): 8455–8459.
 41. Ryves W. J., Harwood A. J. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 280 (3): 720–725.
 42. Stambolic V., Ruel L., Woodgett J. R. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr. Biol.* 1996; 6 (12): 1664–1668.
 43. Jope R. S. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol. Psychiatry*. 1999; 4 (1): 21–25.
 44. Kirshenboim N., Plotkin B., Shlomo S. B., Kaidanovich-Beilin O., Eldar-Finkelman H. Lithium-mediated phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta involves PI3 kinase-dependent activation of protein kinase C-alpha. *J. Mol. Neurosci.* 2004; 24 (2): 237–245.
 45. Zhang F., Phiel C. J., Spece L., Gurvich N., Klein P. S. Inhibitory phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in response to lithium. Evidence for autoregulation of GSK-3. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (35): 33067–33077.
 46. Berridge M. J., Downes C. P., Hanley M. R. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell*. 1989; 59 (3): 411–419.
 47. Fisher S. K., Agranoff B. W. Receptor activation and inositol lipid hydrolysis in neural tissues. *J. Neurochem.* 1987; 48 (4): 999–1017.
 48. Phiel C. J., Klein P. S. Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 789–813.
 49. Gould T. D., Quiroz J. A., Singh J., Zarate C. A., Manji H. K. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol. Psychiatry*. 2004; 9 (8): 734–755.
 50. Sherman W. R., Gish B. G., Honchar M. P., Munsell L. Y. Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo. *Fed. Proc.* 1986; 45 (11): 2639–2646.
 51. Martinez R. P., Raffia R. B. LiCl attenuates M(1)AChR-mediated intrathecal pilocarpine-induced reciprocal hindlimb scratching in mice. *Pharmacology*. 2002; 65 (4): 210–214.
 52. Williams R. S., Cheng L., Mudge A. W., Harwood A. J. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature*. 2002; 417 (6886): 292–295.
 53. Centeno F., Mora A., Fuentes J. M., Soler G., Claro E. Partial lithium-associated protection against apoptosis induced by C2-ceramide in cerebellar granule neurons. *Neuroreport*. 1998; 9 (18): 4199–4203.
 54. Nonaka S., Hough C. J., Chuang D. M. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95 (5): 2642–2647.

55. Nonaka S., Katsube N., Chuang D. M. Lithium protects rat cerebellar granule cells against apoptosis induced by anticonvulsants, phenytoin and carbamazepine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 286 (1): 539–547.
56. Hashimoto R., Hough C., Nakazawa T., Yamamoto T., Chuang D. M. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J. Neurochem.* 2002; 80 (4): 589–597.
57. Hashimoto R., Fujimaki K., Jeong M. R., Christ L., Chuang D. M. Lithium-induced inhibition of Src tyrosine kinase in rat cerebral cortical neurons: a role in neuroprotection against N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity. *FEBS Lett.* 2003; 538 (1–3): 145–148.
58. Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Leeds P., Chuang D. M. Lithium stimulates progenitor proliferation in cultured brain neurons. *Neuroscience.* 2003; 117 (1): 55–61.
59. Liu Y., Zhang G., Gao C., Hou X. NMDA receptor activation results in tyrosine phosphorylation of NMDA receptor subunit 2A(NR2A) and interaction of Pyk2 and Src with NR2A after transient cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res.* 2001; 909 (1–2): 51–58.
60. Takagi N., Shinno K., Teves L., Bissoon N., Wallace M. C., Gurd J. W. Transient ischemia differentially increases tyrosine phosphorylation of NMDA receptor subunits 2A and 2B. *J. Neurochem.* 1997; 69 (3): 1060–1065.
61. Hou X. Y., Zhang G. Y., Yan J. Z., Chen M., Liu Y. Activation of NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels mediates enhanced formation of Fyn-PSD95–NR2A complex after transient brain ischemia. *Brain Res.* 2002; 955 (1–2): 123–132.
62. Mielke K., Herdegen T. JNK and p38 stresskinases—degenerative effectors of signal-transduction-cascades in the nervous system. *Prog. Neurobiol.* 2000; 61 (1): 45–60.
63. Shaulian E., Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat. Cell Biol.* 2002; 4 (5): E131–E136.
64. Whitmarsh A. J., Davis R. J. Transcription factor AP-1 regulation by mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways. *J. Mol. Med. (Berl).* 1996; 74 (10): 589–607.
65. Chen R. W., Qin Z. H., Ren M., Kanai H., Chalecka-Franaszek E., Leeds P., Chuang D. M. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection. *J. Neurochem.* 2003; 84 (3): 566–575.
66. Huang E. J., Reichardt L. F. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu. Rev. Biochem.* 2003; 72: 609–642.
67. Brunet A., Datta S. R., Greenberg M. E. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001; 11 (3): 297–305.
68. Chang F., Steelman L. S., Shelton J. G., Lee J. T., Navolanic P. M., Blalock W. L., Franklin R., McCubrey J. A. Regulation of cell cycle progression and apoptosis by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway. *Int. J. Oncol.* 2003; 22 (3): 469–480.
69. Alessi D. R., Cohen P. Mechanism of activation and function of protein kinase B. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998; 8 (1): 55–62.
70. Neri L. M., Borgatti P., Capitani S., Martelli A. M. The nuclear phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway: a new second messenger system. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1584 (2–3): 73–80.
71. De Sarno P., Li X., Jope R. S. Regulation of Akt and glycogen synthase kinase-3 beta phosphorylation by sodium valproate and lithium. *Neuropharmacology.* 2002; 43 (7): 1158–1164.
72. Fukumoto T., Morinobu S., Okamoto Y., Kagaya A., Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl).* 2001; 158 (1): 100–106.
73. Yasuda S., Liang M. H., Marinova Z., Yahyavi A., Chuang D. M. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol. Psychiatry.* 2009; 14 (1): 51–59.
74. Hashimoto R., Takei N., Shimazu K., Christ L., Lu B., Chuang D. M. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology.* 2002; 43 (7): 1173–1179.
75. Kutcher M. E., Klagsbrun M., Mamluk R. VEGF is required for the maintenance of dorsal root ganglia blood vessels but not neurons during development. *FASEB J.* 2004; 18 (15): 1952–1954.
76. Hendrick J. P., Hartl F. U. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. *Annu. Rev. Biochem.* 1993; 62: 349–384.
77. Bijur G. N., Jope R. S. Opposing actions of phosphatidylinositol 3-kinase and glycogen synthase kinase-3beta in the regulation of HSF-1 activity. *J. Neurochem.* 2000; 75 (6): 2401–2408.
- actions. *Zhurnal Nevrologii i Psikhologii im. Korsakova.* 2007; 107: 4–10. [In Russ.]
2. 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 prekonditsionirovanie (chast 1). [Ischemic and pharmacological preconditioning (Part 1)]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (6): 59–65. [In Russ.]
3. 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 prekonditsionirovanie (chast 2). [Ischemic and pharmacological preconditioning (Part 2)]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (1): 61–67. [In Russ.]
4. Shohami E., Gati I., Beit-Yannai E., Trembovler V., Kohen R. Closed head injury in the rat induces whole body oxidative stress: overall reducing antioxidant profile. *J. Neurotrauma.* 1999; 16 (5): 365–376.
5. Himmelfarb J., Ikizler T. A. Acute kidney injury: changing lexicography, definitions, and epidemiology. *Kidney Int.* 2007; 71 (10): 971–976.
6. Schneider A., Bottiger B. W., Popp E. Cerebral resuscitation after cardiocirculatory arrest. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (3): 971–979.
7. Lim C., Alexander M. P., LaFleche G., Schnyer D. M., Verfaellie M. The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest. *Neurology.* 2004; 63 (10): 1774–1778.
8. van Alem A. P., de Vos R., Schmand B., Koster R. W. Cognitive impairment in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Am. Heart J.* 2004; 148 (3): 416–421.
9. Kornienko A. N., Dobrushina O. R., Zimina E. P. Profilaktika kardialnykh oslozhnenii vneserdechnykh operatsii. [Prevention of cardiac complications of extracardiac operations]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2011; 7 (5): 57–66. [In Russ.]
10. Tabakyan E. A., Partigulov S. A., Savushkina T. N., Lepilin M. G., Akhchurin R. S. Gemofiltratsiya i gemodializ v profilaktike i lechenii ostroi pochechnoi nedostatochnosti posle operatsii na serdtse s iskusstvennym krovoobrashcheniem. [Hemofiltration and hemodialysis in the prevention and treatment of acute renal failure after cardiac surgery under extracorporeal circulation]. *Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (1): 36–40. [In Russ.]
11. 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-Numes A., Sellke F. W., Spaulding C., Sunde K., Vanden Hoek 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.
12. Cadenas E., Sies H. Oxidative stress: excited oxygen species and enzyme activity. *Adv. Enzyme Regul.* 1985; 23: 217–237.
13. Zorov D. B., Bamnikova S. Yu., Belousov V. V., Vysokikh M. Yu., Zorova L. D., Isaev N. K., Krasnikov B. F., Plotnikov E. Yu. Druzya ili vragi. Aktivnyye formy kisloroda i azoa (obzor). [Friends or enemies. Reactive oxygen and nitrogen species (a review)]. *Biokhimiya.* 2005; 70 (2): 265–272. [In Russ.]
14. Zorov D. B., Isaev N. K., Plotnikov E. Yu., Zorova L. D., Stelmashuk E. V., Vasilyeva A. K., Arkhangelskaya A. A., Khryapenkova T. G. Mitokhondriya kak mnogolikii Yanus (obzor). [Mitochondrion as multifaced Janus (a review)]. *Biokhimiya.* 2007; 72 (10): 1371–1384. [In Russ.]
15. 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.
16. Nonaka S., Chuang D. M. Neuroprotective effects of chronic lithium on focal cerebral ischemia in rats. *Neuroreport.* 1998; 9 (9): 2081–2084.
17. Xu J., Culman J., Blume A., Brecht S., Gohlke P. Chronic treatment with a low dose of lithium protects the brain against ischemic injury by reducing apoptotic death. *Stroke.* 2003; 34 (5): 1287–1292.
18. Ma J., Zhang G. Y. Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fynmediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci. Lett.* 2003; 348 (3): 185–189.
19. Bian Q., Shi T., Chuang D. M., Qian Y. Lithium reduces ischemia-induced hippocampal CA1 damage and behavioral deficits in gerbils. *Brain Res.* 2007; 1184: 270–276.
20. Chalecka-Franaszek E., Chuang D. M. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96 (15): 8745–8750.
21. Roh M. S., Eom T. Y., Zmijewska A. A., De Sarno P., Roth K. A., Jope R. S. Hypoxia activates glycogen synthase kinase-3 in mouse brain in vivo: protection by mood stabilizers and imipramine. *Biol. Psychiatry.* 2005; 57 (3): 278–286.

References

1. Gusev E. I., Skvortsova V. I., Stakhovskaya L. V. Problemy insulta v Rossiiskoi Federatsii: vremya aktivnykh sovmestnykh deistvii. [Problems of stroke in the Russian Federation: time of active joint

22. Yan X. B., Wang S. S., Hou H. L., Ji R., Zhou J. N. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav. Brain Res.* 2007; 177 (2): 282–289.
23. Yan X. B., Hou H. L., Wu L. M., Liu J., Zhou J. N. Lithium regulates hippocampal neurogenesis by ERK pathway and facilitates recovery of spatial learning and memory in rats after transient global cerebral ischemia. *Neuropharmacology.* 2007; 53 (4): 487–495.
24. Yoshida S., Kirino T., Tamura A., Basugi N., Sano K. Lithium ion does not protect brain against transient ischemia in gerbils. *Stroke.* 1991; 22 (1): 84–89.
25. Ren M., Senatorov V. V., Chen R. W., Chuang D. M. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (10): 6210–6215.
26. Kim Y. R., van Meer M. P., Tejima E., Murata Y., Mandeville J. B., Dai G., Chuang D. M., Rosen B. R., Lo E. H. Functional MRI of delayed chronic lithium treatment in rat focal cerebral ischemia. *Stroke.* 2008; 39 (2): 439–447.
27. Guo S., Arai K., Stins M. F., Chuang D. M., Lo E. H. Lithium upregulates vascular endothelial growth factor in brain endothelial cells and astrocytes. *Stroke.* 2009; 40 (2): 652–655.
28. Zhu Z. F., Wang Q. G., Han B. J., William C. P. Neuroprotective effect and cognitive outcome of chronic lithium on traumatic brain injury in mice. *Brain Res. Bull.* 2010; 83 (5): 272–277.
29. Shapira M., Licht A., Milman A., Pick C. G., Shohami E., Eldar-Finkelman H. Role of glycogen synthase kinase-3beta in early depressive behavior induced by mild traumatic brain injury. *Mol. Cell. Neurosci.* 2007; 34 (4): 571–577.
30. Dill J., Wang H., Zhou F., Li S. Inactivation of glycogen synthase kinase 3 promotes axonal growth and recovery in the CNS. *J. Neurosci.* 2008; 28 (36): 8914–8928.
31. Yick L. W., So K. F., Cheung P. T., Wu W. T. Lithium chloride reinforces the regeneration-promoting effect of chondroitinase ABC on rubrospinal neurons after spinal cord injury. *J. Neurotrauma.* 2004; 21 (7): 932–943.
32. 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.
33. Kaga S., Zhan L., Altaf E., Maulik N. Glycogen synthase kinase-3beta/beta-catenin promotes angiogenic and anti-apoptotic signaling through the induction of VEGF, Bcl-2 and survivin expression in rat ischemic preconditioned myocardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2006; 40 (1): 138–147.
34. 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-3beta mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J. Clin. Invest.* 2004; 113 (11): 1535–1549.
35. Talab S. S., Emami H., Elmi A., Nezami B. G., Assa S., Deroee A. F., Daneshmand A., Tavangar S. M., Dehpour A. R. Chronic lithium treatment protects the rat kidney against ischemia/reperfusion injury: the role of nitric oxide and cyclooxygenase pathways. *Eur. J. Pharmacol.* 2010; 647 (1–3): 171–177.
36. Vasilyeva A. K., Plotnikov E. Yu. Kazachenko A. V., Kirpatovskiy V. I., Zorov D. B. Ingibirovanie GSK-3i snizhaet indutsirovannuyu ishemiei gibbel kletok pochki. [GSK-3i inhibition reduces ischemia-induced death of renal cells]. *Byulleten Eksperimentalnoi Biologii i Meditsiny.* 2010; 149 (3): 276–281. [In Russ.]
37. Kazachenko A. V., Dzeranov N. K., Plotnikov E. Yu., Golovanov S. A., Zorov D. B., Kirpatovskiy V. I. Mekhanizm deistviya i effektivnost khloristogo litiya pri teplovoi ishemii pochki. [The mechanism of action and efficacy of lithium chloride during thermal renal ischemia]. *Urologiya.* 2009; 4: 19–24. [In Russ.]
38. Plotnikov E. Y., Kazachenko A. V., Vyssokikh M. Y., Vasileva A. K., Tsvirkun D. V., Isaev N. K., Kirpatovskiy V. I., Zorov D. B. The role of mitochondria in oxidative and nitrosative stress during ischemia/reperfusion in the rat kidney. *Kidney Int.* 2007; 72 (12): 1493–1502.
39. Wang Y., Huang W. C., Wang C. Y., Tsai C. C., Chen C. L., Chang Y. T., Kai J. L., Lin C. F. Inhibiting glycogen synthase kinase-3 reduces endotoxaemic acute renal failure by down-regulating inflammation and renal cell apoptosis. *Br. J. Pharmacol.* 2009; 157 (6): 1004–1013.
40. Klein P. S., Melton D. A. A molecular mechanism for the effect of lithium on development. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93 (16): 8455–8459.
41. Ryves W. J., Harwood A. J. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 by competition for magnesium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2001; 280 (3): 720–725.
42. Stambolic V., Ruel L., Woodgett J. R. Lithium inhibits glycogen synthase kinase-3 activity and mimics wingless signalling in intact cells. *Curr. Biol.* 1996; 6 (12): 1664–1668.
43. Jope R. S. A bimodal model of the mechanism of action of lithium. *Mol. Psychiatry.* 1999; 4 (1): 21–25.
44. Kirshenboim N., Plotkin B., Shlomo S. B., Kaidanovich-Beilin O., Eldar-Finkelman H. Lithium-mediated phosphorylation of glycogen synthase kinase-3beta involves PI3 kinase-dependent activation of protein kinase C-alpha. *J. Mol. Neurosci.* 2004; 24 (2): 237–245.
45. Zhang F., Phiel C. J., Spece L., Gurvich N., Klein P. S. Inhibitory phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) in response to lithium. Evidence for autoregulation of GSK-3. *J. Biol. Chem.* 2003; 278 (35): 33067–33077.
46. Berridge M. J., Downes C. P., Hanley M. R. Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell.* 1989; 59 (3): 411–419.
47. Fisher S. K., Agranoff B. W. Receptor activation and inositol lipid hydrolysis in neural tissues. *J. Neurochem.* 1987; 48 (4): 999–1017.
48. Phiel C. J., Klein P. S. Molecular targets of lithium action. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 789–813.
49. Gould T. D., Quiroz J. A., Singh J., Zarate C. A., Manji H. K. Emerging experimental therapeutics for bipolar disorder: insights from the molecular and cellular actions of current mood stabilizers. *Mol. Psychiatry.* 2004; 9 (8): 734–755.
50. Sherman W. R., Gish B. G., Honchar M. P., Munsell L. Y. Effects of lithium on phosphoinositide metabolism *in vivo*. *Fed. Proc.* 1986; 45 (11): 2639–2646.
51. Martinez R. P., Raffa R. B. LiCl attenuates M(1)AChR-mediated intrathecal pilocarpine-induced reciprocal hindlimb scratching in mice. *Pharmacology.* 2002; 65 (4): 210–214.
52. Williams R. S., Cheng L., Mudge A. W., Harwood A. J. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature.* 2002; 417 (6886): 292–295.
53. Centeno F., Mora A., Fuentes J. M., Soler G., Claro E. Partial lithium-associated protection against apoptosis induced by C2-ceramide in cerebellar granule neurons. *Neuroreport.* 1998; 9 (18): 4199–4203.
54. Nonaka S., Hough C. J., Chuang D. M. Chronic lithium treatment robustly protects neurons in the central nervous system against excitotoxicity by inhibiting N-methyl-D-aspartate receptor-mediated calcium influx. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1998; 95 (5): 2642–2647.
55. Nonaka S., Katsube N., Chuang D. M. Lithium protects rat cerebellar granule cells against apoptosis induced by anticonvulsants, phenytoin and carbamazepine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 286 (1): 539–547.
56. Hashimoto R., Hough C., Nakazawa T., Yamamoto T., Chuang D. M. Lithium protection against glutamate excitotoxicity in rat cerebral cortical neurons: involvement of NMDA receptor inhibition possibly by decreasing NR2B tyrosine phosphorylation. *J. Neurochem.* 2002; 80 (4): 589–597.
57. Hashimoto R., Fujimaki K., Jeong M. R., Christ L., Chuang D. M. Lithium-induced inhibition of Src tyrosine kinase in rat cerebral cortical neurons: a role in neuroprotection against N-methyl-D-aspartate receptor-mediated excitotoxicity. *FEBS Lett.* 2003; 538 (1–3): 145–148.
58. Hashimoto R., Senatorov V., Kanai H., Leeds P., Chuang D. M. Lithium stimulates progenitor proliferation in cultured brain neurons. *Neuroscience.* 2003; 117 (1): 55–61.
59. Liu Y., Zhang G., Gao C., Hou X. NMDA receptor activation results in tyrosine phosphorylation of NMDA receptor subunit 2A(NR2A) and interaction of Pyk2 and Src with NR2A after transient cerebral ischemia and reperfusion. *Brain Res.* 2001; 909 (1–2): 51–58.
60. Takagi N., Shinno K., Teves L., Bissoon N., Wallace M. C., Gurd J. W. Transient ischemia differentially increases tyrosine phosphorylation of NMDA receptor subunits 2A and 2B. *J. Neurochem.* 1997; 69 (3): 1060–1065.
61. Hou X. Y., Zhang G. Y., Yan J. Z., Chen M., Liu Y. Activation of NMDA receptors and L-type voltage-gated calcium channels mediates enhanced formation of Fyn-PSD95-NR2A complex after transient brain ischemia. *Brain Res.* 2002; 955 (1–2): 123–132.
62. Mielke K., Herdegen T. JNK and p38 stresskinases—degenerative effectors of signal-transduction-cascades in the nervous system. *Prog. Neurobiol.* 2000; 61 (1): 45–60.
63. Shaulian E., Karin M. AP-1 as a regulator of cell life and death. *Nat. Cell. Biol.* 2002; 4 (5): E131–E136.
64. Whitmarsh A. J., Davis R. J. Transcription factor AP-1 regulation by mitogen-activated protein kinase signal transduction pathways. *J. Mol. Med. (Berl).* 1996; 74 (10): 589–607.
65. Chen R. W., Qin Z. H., Ren M., Kanai H., Chalecka-Franaszek E., Leeds P., Chuang D. M. Regulation of c-Jun N-terminal kinase, p38 kinase and AP-1 DNA binding in cultured brain neurons: roles in glutamate excitotoxicity and lithium neuroprotection. *J. Neurochem.* 2003; 84 (3): 566–575.
66. Huang E. J., Reichardt L. F. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu. Rev. Biochem.* 2003; 72: 609–642.
67. Brunet A., Datta S. R., Greenberg M. E. Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001; 11 (3): 297–305.

68. Chang F., Steelman L. S., Shelton J. G., Lee J. T., Navolanic P. M., Blalock W. L., Franklin R., McCubrey J. A. Regulation of cell cycle progression and apoptosis by the Ras/Raf/MEK/ERK pathway. *Int. J. Oncol.* 2003; 22 (3): 469–480.
69. Alessi D. R., Cohen P. Mechanism of activation and function of protein kinase B. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 1998; 8 (1): 55–62.
70. Neri L. M., Borgatti P., Capitani S., Martelli A. M. The nuclear phosphoinositide 3-kinase/AKT pathway: a new second messenger system. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1584 (2–3): 73–80.
71. De Sarno P., Li X., Jope R. S. Regulation of Akt and glycogen synthase kinase-3 beta phosphorylation by sodium valproate and lithium. *Neuropharmacology.* 2002; 43 (7): 1158–1164.
72. Fukumoto T., Morinobu S., Okamoto Y., Kagaya A., Yamawaki S. Chronic lithium treatment increases the expression of brain-derived neurotrophic factor in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl).* 2001; 158 (1): 100–106.
73. Yasuda S., Liang M. H., Marinova Z., Yahyavi A., Chuang D. M. The mood stabilizers lithium and valproate selectively activate the promoter IV of brain-derived neurotrophic factor in neurons. *Mol. Psychiatry.* 2009; 14 (1): 51–59.
74. Hashimoto R., Takei N., Shimazu K., Christ L., Lu B., Chuang D. M. Lithium induces brain-derived neurotrophic factor and activates TrkB in rodent cortical neurons: an essential step for neuroprotection against glutamate excitotoxicity. *Neuropharmacology.* 2002; 43 (7): 1173–1179.
75. Kutcher M. E., Klagsbrun M., Mamluk R. VEGF is required for the maintenance of dorsal root ganglia blood vessels but not neurons during development. *FASEB J.* 2004; 18 (15): 1952–1954.
76. Hendrick J. P., Hartl F. U. Molecular chaperone functions of heat-shock proteins. *Annu. Rev. Biochem.* 1993; 62: 349–384.
77. Bijur G. N., Jope R. S. Opposing actions of phosphatidylinositol 3-kinase and glycogen synthase kinase-3beta in the regulation of HSF-1 activity. *J. Neurochem.* 2000; 75 (6): 2401–2408.

Поступила 11.04.12

КАЛЕНДАРЬ НАУЧНЫХ КОНГРЕССОВ, КОНФЕРЕНЦИЙ, СИМПОЗИУМОВ, ШКОЛ, СЕМИНАРОВ В 2013 ГГ.

31 августа–3 сентября, Leipzig, Germany

35th ESPEN Congress on clinical Nutrition & Metabolism
www.espen.org

5–7 сентября, Geneva, Switzerland

Конгресс Европейского общества
Детской анестезиологии
www.euroespa.org

13–17 сентября, Москва–Тверь–Ярославль, Россия

VI Съезд Ассоциации
анестезиологов-реаниматологов ЦФО

14–17 сентября, Красноярск, Россия

IV Международный конгресс
по респираторной поддержке
www.congress-kr.ru

25–26 сентября, Krakow, Poland

Конгресс Европейского совета
по реанимации (ERC 2013)
www.erc.edu

5–9 октября, Paris, France

26-й конгресс Европейского общества
интенсивной медицины (ESICM)
www.esicm.org

11–14 октября, Maastricht, Netherlands

11-я конференция Европейского общества
перитонеального диализа (EuropD)
www.europd.com

12–16 октября, San Francisco, USA Paris, France

Конгресс Американского общества анестезиологов
(ASA Annual Meeting 2013)
www.asahq.org/Annual-Meeting.aspx

Дополнительная информация:

[http://www.researchraven.com/conferences/
category/acute-care.aspx](http://www.researchraven.com/conferences/category/acute-care.aspx)