

Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы

Д. Т. Шарикадзе, М. В. Габитов*, И. В. Редкин, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского,
Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии,
Россия, 10703, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: Д. Т. Шарикадзе, М. В. Габитов, И. В. Редкин, А. Н. Кузовлев, В. В. Мороз. Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология*. 2025; 21 (5): 44–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2528> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Валерьевич Габитов, gabitovmv@gmail.com

Резюме

Цель исследования. Изучение нейропротекторных свойств хлорида лития в условиях моделирования открытой черепно-мозговой травмы (ОЧМТ) у крыс.

Материалы и методы. Моделирование ОЧМТ выполняли по методу Д. М. Фини. В исследование включили крыс-самцов линии Вистар ($n=40$): ложнооперированных животных (ЛО, $n=10$); контрольную группу с ОЧМТ (Контроль, $n=10$); животных, которым после ОЧМТ вводили хлорид лития в дозе 1,5 ммоль/кг (ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$) и в дозе 0,5 ммоль/кг (ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$). Оценку когнитивного и неврологического статуса крыс проводили при помощи двух тестов: «Водный лабиринт Морриса» и «Постановка конечности на опору». Для изучения объема повреждения головного мозга на 14-й день после ОЧМТ выполнили магнитно-резонансную томографию (МРТ).

Результаты. Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин после моделирования ОЧМТ снижает объем повреждения головного мозга на 41,5% ($p=0,001$), а хлорид лития в дозе 21 мг/кг, введенный в том же временном интервале, снижает объем повреждения головного мозга на 27,5% ($p=0,001$) по сравнению с группой Контроль. Лечение животных хлоридом лития в дозе 63 мг/кг улучшало когнитивные функции крыс на 71% в сравнении с контрольными животными ($p=0,009$), а в группе лечения хлоридом лития в дозе 21 мг/кг — на 65% ($p=0,010$).

Заключение. Показали, что хлорид лития в дозах 21 мг/кг и 63 мг/кг обладает нейропротекторными свойствами, уменьшая (по данным МРТ) объем повреждения мозга, снижает неврологический дефицит и тем самым улучшает когнитивные функции у животных.

Ключевые слова: литий; открытая черепно-мозговая травма; ЧМТ у крыс; лечение литием

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Neuroprotective Potential of Lithium Chloride in a Model of Traumatic Brain Injury

Denis T. Sharikadze, Mikhail V. Gabitov*, Ivan V. Redkin, Artem N. Kuzovlev, Viktor V. Moroz

V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Aim: to investigate the neuroprotective properties of lithium chloride in a rat model of open traumatic brain injury (OTBI).

Materials and Methods. An open traumatic brain injury (OTBI) model was induced using the D. M. Feeney method. The study included 40 male Wistar rats divided into four groups: sham-operated animals (sham, $N=10$); a OTBI control group (control, $N=10$); a group receiving lithium chloride at a dose of 1.5 mmol/kg after OTBI (OTBI + lithium 63 mg/kg, $N=10$); and a group receiving lithium chloride at a dose of 0.5 mmol/kg after OTBI (OTBI + lithium 21 mg/kg, $N=10$). Cognitive and neurological functions were assessed using the Morris water maze and the forelimb placing test. Brain lesion volume was assessed by magnetic resonance imaging (MRI) on day 14 post-injury.

Results. Lithium chloride at 63 mg/kg administered 60 minutes after OTBI reduced brain lesion volume by 41.5% compared to the control group ($P=0.001$), while the 21 mg/kg dose reduced lesion volume by 27.5% ($P=0.001$). Lithium chloride at 63 mg/kg improved cognitive performance by 71% compared to the control group ($P=0.009$); the 21 mg/kg dose resulted in a 65% improvement ($P=0.010$).

Conclusion. Lithium chloride at doses of 21 mg/kg and 63 mg/kg has neuroprotective properties, significantly reduces brain lesion volume (as confirmed by MRI), alleviates neurological deficits, and thereby improves cognitive function in animals after OTBI.

Keywords: lithium; open traumatic brain injury; rat TBI model; lithium treatment

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

Информация об авторах/Information about the authors:

Денис Тамазович Шарикадзе/Denis T. Sharikadze: <http://orcid.org/>

Михаил Валерьевич Габитов/Mikhail V. Gabitov: <http://orcid.org/0009-0005-9615-6118>

Иван Валерьевич Редкин/Ivan V. Redkin: <http://orcid.org/>

Артем Николаевич Кузовлев/Artem N. Kuzovlev: <http://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Виктор Васильевич Мороз/Viktor V. Moroz: AuthorID (РИНЦ) 168246

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

Введение

Травматизм представляет собой открытую проблему, влияющую на общую заболеваемость. По статистике, черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает ведущие позиции среди причин смертности трудоспособного населения, что подчеркивает актуальность этого вопроса в области здравоохранения [1–6]. Важно отметить, что ЧМТ может возникнуть в результате различных факторов, и среди всех причин можно выделить дорожно-транспортные происшествия, бытовые травмы, а также экстремальные виды спорта. Сегодня это остается актуальным как для взрослого, так и детского населения [7–9].

ЧМТ представляет собой не только нарушение функциональной целостности головного мозга вследствие внешнего физического воздействия. Это сложный и многогранный патофизиологический процесс, включающий в себя множество биохимических и клеточных изменений. Эксайтотоксичность — патофизиологический термин, объясняющий причину повреждения и гибели нейронов под воздействием нейромедиаторов, способных гиперактивировать NMDA- и AMPA-рецепторы. Сегодня известно несколько эксайтотоксинов, таких как глутамат, N-метил-D-аспартат (NMDA), α -аминометил-зоксиаллопропионат (AMPA), каинат и квисквалат. Возникающая митохондриальная дисфункция служит важным аспектом ограничения энергетических ресурсов клеток, что усугубляет уже имеющиеся повреждения. Кроме того, окислительный стресс, повреждение ДНК, апоптоз и гибель нейронов являются частью сложной цепи вторичных патологических процессов, которые происходят при ЧМТ [10–18].

76 миллиардов — современная оценка среднего количества нервных клеток в головном мозге человека [19]. Количество глии, с учетом последних опубликованных данных, на самом деле меньше, чем количество нейронов, в результате чего соотношение глия/нейроны составляет менее 1/1, а не 10/1, как это неверно считалось в течение около 150 лет [20]. Основная цель нейропротекции — вмешаться в патологический каскад, предотвратить гибель клеток и расширить границы «терапевтического окна» для интенсивной терапии. Как писал В.А. Неговский, который считал необходимым изучать такие ситуации, «когда организм сам защищает

себя от гибели», ...«принуждать природу давать ответ, найти вещественные доказательства этой самозащиты организма, самозащиты, выработавшейся в процессе эволюции животного мира, — большая, но, по-видимому, плодотворная для дела оживления задача!» [21].

В недавних исследованиях были показаны: положительное действие лития при предотвращении гибели клеток от окислительного стресса, его нейропротекторные эффекты на модели ишемического инсульта и кардиопротекторные свойства *in vivo* [22–24]. По данным последних работ известно, что литий способен влиять на множество патологических каскадов и нейрональных ответов ЦНС, таких как сигнальный путь Wnt, гликоген-синтаза киназа 3 (GSK-3), нейротрофический фактор мозга (BDNF), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR) и глутаматные рецепторы (GluR) [25–28].

Исследования демонстрируют, что литий обладает нейропротекторными свойствами. Это подтверждено в экспериментальных работах на грызунах, клеточных культурах *in vitro* и на дождевых червях *in vivo* [29–31]. Хлорид лития обладает защитным действием при травматических повреждениях головного мозга и способствует увеличению продолжительности жизни животных в экспериментальных условиях [32–36].

Изначально литий использовался в гастроэнтерологии, однако впоследствии он нашел широкое применение в психиатрии. На сегодняшний день интерес к этому препарату продолжает расти в связи с его антивирусным эффектом и потенциальной активностью в лечении таких состояний, как диабет, ожирение, остеопороз и саркопения [37, 38].

Хлорид лития является ингибитором GSK-3 β , вызывая антиапоптотические эффекты. Литий предотвращает гибель клеток от окислительного стресса, доказаны его кардиопротекторные свойства на экспериментальной модели инфаркта миокарда *in vivo* и нейропротекторные эффекты на модели ишемического инсульта у крыс. Таким образом, можно утверждать, что литий оказывает влияние на такие биологические процессы, как, эксайтотоксичность, окислительный стресс и непосредственную гибель нейронов.

По данным недавнего исследования было установлено, что использование хлорида лития в безопасных дозах (21 мг/кг и 63 мг/кг) сразу после моделирования фокальной ишемии у крыс

способствовало значительному уменьшению как очага инсульта, так и перифокального отека [39]. Кроме того, содержание p-GSK-3b в зоне ишемии значительно превышало таковое в контрольной группе при применении LiCl в указанных дозах.

Существующие немногочисленные исследования, посвященные анализу нейропротекторных свойств лития при ЧМТ, демонстрируют обнадеживающие результаты. Важно отметить, что в большинстве экспериментальных работ соли лития вводились на протяжении длительного времени до моделирования ЧМТ. Это наблюдение поднимает вопрос о потенциальной эффективности лития при его отсроченном введении, что, по-видимому, сможет обеспечить прогресс в лечении посттравматических состояний.

Цель исследования — изучение нейропротекторных свойств хлорида лития в условиях моделирования открытой ЧМТ (ОЧМТ) у крыс.

Материал и методы

Лабораторных животных содержали в виварии при температуре 18–22°C, влажность в индивидуально вентилируемых клетках составляла 30–70%. Стандарт суточного ритма составлял 09.00–21.00, согласно ГОСТ 33215-2014. Рацион питания для лабораторных крыс включал гранулированный полнорационный комбикорм и водопроводную очищенную воду, которую подавали через ниппельные поилки *ad libitum*. Экспериментальные исследования проводили в соответствии с руководством по работе с лабораторными животными при проведении доклинических исследований (рекомендации Коллегии Европейской экономической комиссии №33 от 14.11.2023); Директиве Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях 2010/63/EU, статья 14 п. 3; Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Протокол исследования был утвержден Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР № 3/21/7 от 27 мая 2021 г.

Моделирование ОЧМТ выполняли по методу дозированного контузионного повреждения открытого мозга, по Д.М. Фини [40]. У всех животных, включенных в эксперимент, использовали внутрибрюшинную анестезию препаратом хлоралгидрат, в дозе 300 мг/кг.

В исследование включили половозрелых крыс-самцов линии Вистар весом 250–350 г ($n=40$) и разделили их на 4 группы:

1. Ложнооперированные животные, которым проводили анестезию и подготовительные мероприятия с наложением фрезевого отверстия (ЛО, $n=10$).

2. Контрольная группа животных, которым через 60 минут после моделирования ОЧМТ в хвостовую вену однократно вводили 0,9% раствор хлорида натрия в дозе 1,5 мл/кг (Контроль, $n=10$).

3. Животные, которым через 60 мин после моделирования ОЧМТ в хвостовую вену однократно

вводили раствор хлорида лития 4,2% в дозе 63 мг/кг (ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$).

4. Животные, которым через 60 мин после моделирования ОЧМТ в хвостовую вену однократно вводили раствор хлорида лития 4,2% в дозе 21 мг/кг (ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$).

Моделирование ОЧМТ в условиях общей анестезии. Подготовка операционного поля: кожу на голове крысы тщательно выбривали и обрабатывали антисептиком (0,05% раствор хлоргексидина); для обеспечения хирургического доступа животное фиксировали в стереотаксической раме, закрепляли голову и выполняли разрез кожи.

Трепанация черепа: с помощью фрезы диаметром 5 мм в теменной и лобной областях черепа над левым полушарием (в зоне сенсомоторной коры) создавали отверстие. Координаты для трепанации определяли стереотаксически: 2,5 мм латерально от сагиттального шва и 1,5 мм каудально относительно брегмы.

Нанесение ЧМТ: боек установки для травмирования размещали строго над твердой мозговой оболочкой. Высота падения бойка составляла 10 см, а его масса — 50 г.

Послеоперационные процедуры: в ближайшем послеоперационном периоде кожу на голове крысы ушивали нитью Vicril 4-0, а зону вмешательства обрабатывали 5% раствором бриллиантового зеленого.

Период пробуждения: температуру тела лабораторных животных поддерживали на уровне $37\pm0,5^\circ\text{C}$ с использованием электрической грелки. Для послеоперационного обезболивания применяли парацетамол в дозе 50 мг/кг, который вводили подкожно.

Оценка неврологического и когнитивного статуса лабораторных животных в посттравматическом периоде. Неврологический дефицит у лабораторных животных изучали на 7-й день после моделирования ОЧМТ при помощи теста «Постановка конечности на опору». Во время экспериментального исследования подсчитывали баллы, которые записывали в регистрационный журнал: 2 балла — животное выполнило испытание нормально; 1 балл — животное выполнило задание с промедлением более 2 с или недостаточно правильно; 0 баллов — крыса полностью провалила испытание. Для анализа функционального исследования баллы суммировали [41].

Тест «Водный лабиринт Морриса», был разработан Ричардом Моррисом в 1984 г., как метод оценки таких когнитивных функций, как пространственное мышление и навигация [42]. В ходе экспериментальной работы обучение животных начинали на 10-е сутки после ОЧМТ и проводили в течение 4-х дней, в течение которых крысы выполняли по четыре попытки в день, каждая из которых длилась не менее 120 с. Тестирование лабораторных животных проводили на 14-й день после моделирования ОЧМТ. К контрольным параметрам отнесли несколько положений, таких как обучение (длительность скрытого поиска платформы при каждом эксперименте), время

вхождения в зону платформы, общее время в лабиринте и количество посещений изучаемого сектора.

Оценка объема повреждения головного мозга крыс после ЧМТ. МРТ головного мозга крыс (магнитное поле 7 Тесла, градиентная мощность 105 мТл/м, Германия, BioSpec) выполняли на 14-й день после ЧМТ. Импульсные последовательности — RARE (англ.: rapid imaging with refocused echoes, быстрая визуализация с расфокусированным эхосигналом): время повторения 6000 мс, время эхо 63,9 мс, толщина среза 0,8 мм, интервал 0,8 мм, разрешение 0,164×0,164 мм/пиксель. Степень повреждения головного мозга оценивали с использованием программного обеспечения ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США). Для расчета объема поврежденного участка мозга применяли формулу: $V = \sum S_n d$, где d — толщина среза, $\sum S_n$ — суммарная площадь повреждения на 5 срезах. При МРТ головного мозга крыс применяли ингаляционную анестезию изофлураном 1,5–2 об. %.

Статистический анализ экспериментальных данных проводили в программе GraphPad Software Prism (версия 9.0.2; сайт www.graphpad.com, США). Нормальность распределения данных проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk test). При отличии распределения выборки от нормального использовали непараметрические критерии, U -критерий Манна–Уитни (Mann–Whitney U test) для сравнения непрерывных переменных между двумя независимыми выборками, при сравнении более двух групп (например, при оценке неврологического дефицита на основе теста «Постановка конечности на опору») — критерий Крускала–Уоллиса (Kruskal–Wallis test) с множественными сравнениями Данна. Результаты представили в формате медианы, а также разности между третьим и первым квартилями, т. е. межквартильного размаха: Me — Медиана, $Q1$ — первый квартиль, $Q3$ — третий квартиль. Критическим двусторонним уровнем статистической значимости (p -value) принимали $p < 0,05$.

Результаты

По данным МРТ выявили, что объем повреждения головного мозга крыс в группе Контроль и группе ОЧМТ + Литий 63 мг/кг составил 35,0 мм³ и 20,5 мм³, соответственно (табл. 1, рис. 1). При этом, статистическая значимость различий между группами составила $p = 0,001$.

При морфометрическом анализе данных магнитно-резонансной томографии выявили, что объем повреждения головного мозга крыс

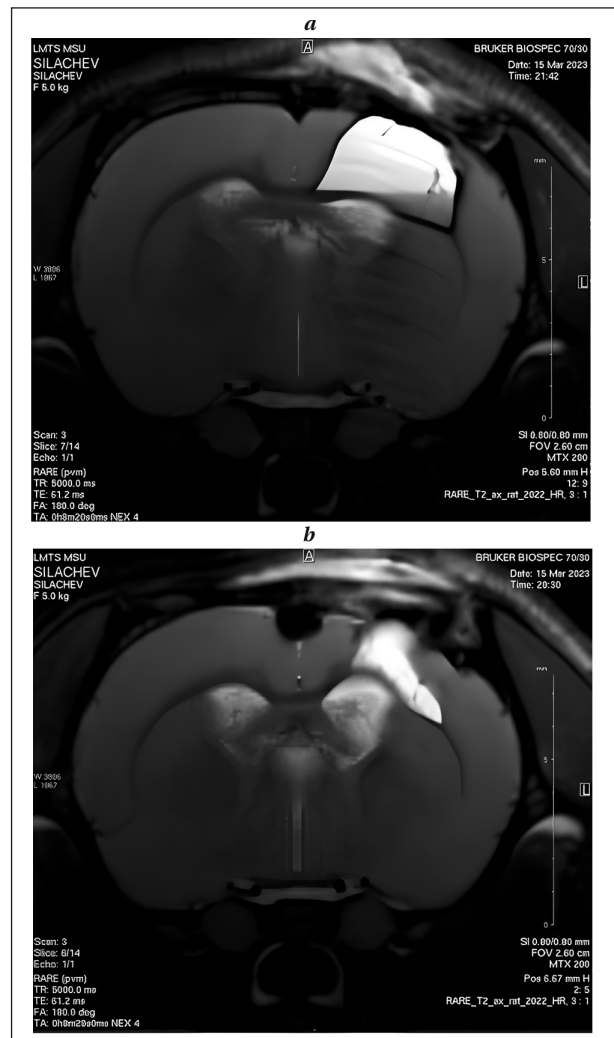


Рис. 1. МРТ зоны ушиба головного мозга крыс на 14-й день после ОЧМТ в группе Контроль (а) и ОЧМТ + Литий 63 мг/кг (б).

в группе Контроль и группе ОЧМТ + Литий 21 мг/кг составил 35,0 мм³ и 25,5 мм³, соответственно (рис. 2, табл. 1).

При оценке неврологического дефицита по данным теста «Постановка конечности на опору» в группе Контроль выявили 7 баллов и данный показатель был статистически значимо ниже, чем в группе ложнооперированных животных (табл. 2). При анализе данных в группе ОЧМТ + Литий 63 мг/кг показатель равнялся 11 баллам, что статистически значимо выше, чем в группе Контроль (табл. 2). В другой группе лабораторных животных, ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, показатель

Таблица 1. Объем повреждения головного мозга крыс в исследуемых группах по данным МРТ-изображений на 14-е сутки наблюдения.

Группа	Объем повреждения головного мозга мм ³	p , значимость относительно группы	
		ЛО	Контроль
ЛО, $n=10$	12,0 [8,0–14,5]	—	<0,001
Контроль, $n=10$	35,0 [30–36]	<0,001	—
ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$	20,5 [17–22,5]	0,010	0,001
ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$	25,5 [21–29,5]	0,011	0,032

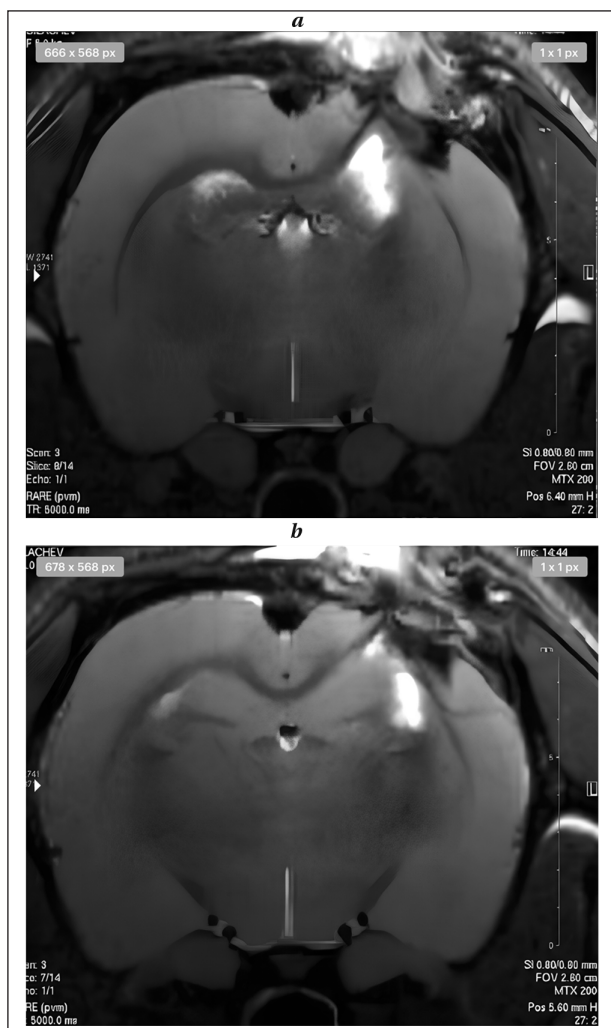


Рис. 2. МРТ зоны ушиба головного мозга крыс на 14-й день после ОЧМТ группы Контроль (а) и ОЧМТ + Литий 21 мг/кг (b).

равнялся 10 баллам, что было статистически значимо выше, чем в группе Контроль (табл. 2).

Исследование когнитивных функций у крыс проводили на 14-й день после ОЧМТ в группе ложнооперированных животных ($n=10$), контрольной группе ($n=10$), группе ОЧМТ + Литий 63 мг/кг ($n=10$) и ОЧМТ + Литий 21 мг/кг ($n=10$). На основании функционального тестирования «Водный лабиринт Морриса», скрытый период нахождения платформы у ложнооперированных животных составил 8 с [7–10], а в контрольной группе был продолжительней более чем в 2 раза — 17 с [15–19] ($p=0,001$), что свидетельствовало о значительном ухудшении способно-

сти к обучению и пространственной навигации у животных на фоне перенесенного травматического повреждения головного мозга.

В группе лечения животных хлоридом лития, ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, латентный период нахождения платформы составил 12 [10–15] с ($p=0,009$), что оказалось статистически значимо ниже, в сравнении с контрольной группой. В группе ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, данный показатель составил 11 [10–15] с ($p=0,011$), что также было статистически значимо ниже, чем в группе Контроль.

На протяжении 14 дней экспериментальной работы из исследования животных не выводили, осложнений не отмечали, случаев достижения гуманной конечной точки и летальных исходов не было. Эвтаназию выполняли в плановом порядке методом передозировки анестетика (6% раствор хлоралгидрата).

Обсуждение

Для изучения потенциальных нейропротекторных свойств хлорида лития избрали модель ОЧМТ, которая характеризуется высокой воспроизводимостью. Основанием для данного исследования явилась гипотеза о наличии у лития нейропротекторных свойств в условиях моделирования ОЧМТ у крыс.

Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин после моделирования ОЧМТ снижало объем повреждения головного мозга на 41,5% по сравнению с контрольной группой ($p=0,001$), а хлорид лития в дозе 21 мг/кг, введенный в том же временном интервале, снижал объем повреждения головного мозга на 27,5% по сравнению с группой Контроль ($p=0,001$).

Моделирование ОЧМТ ожидаемо вызывало неврологический дефицит у лабораторных животных, а применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин статистически значимо, на 60%, неврологический дефицит снизило ($p=0,010$). Хлорид лития в дозе 21 мг/кг также статистически значимо, на 43%, изменил неврологический статус крыс ($p=0,022$).

В исследовании Юй Фэншань и соавт. на модели ЧМТ у мышей применялся хлорид лития через 15 мин после травмы. Были получены сопоставимые данные [43], однако доза препарата была в 2 раза больше. Так, литий в дозах 2,0 и 3,0 ммоль/кг статистически значимо умень-

Таблица 2. Оценка неврологического дефицита по тесту «Постановка конечности на опору» на 7-й день после ОЧМТ.

Группа	Неврологический дефицит, баллы	p, значимость относительно группы	
		ЛО	Контроль
ЛО	14	—	<0,001
Контроль, $n=10$	7 [6–9]	<0,001	—
ОЧМТ + Литий 63 мг/кг, $n=10$	11 [9–12]	0,004	0,010
ОЧМТ + Литий 21 мг/кг, $n=10$	10 [9–11]	0,021	0,022

шал объем повреждения головного мозга через 3 дня после моделирования ЧМТ.

Лечение лабораторных животных хлоридом лития в дозе 63 мг/кг статистически значимо улучшало когнитивные функции крыс на 71%, в сравнении с контрольными животными ($p=0,009$), а в группе лечения хлоридом лития в дозе 21 мг/кг статистически значимо, на 65%, улучшало неврологические показатели ($p=0,010$). Полученные результаты подтверждают нашу гипотезу о нейропротекторных свойствах хлорида лития при его отсроченном введении в условиях моделирования ОЧМТ.

В исследовании Цзу-Фу Чжу и соавт. получены сопоставимые данные — введение лития уменьшало отек и нейродегенерацию гиппокампа, улучшало память и пространственное обучение после ЧМТ. Однако в отличие от нашего исследования, литий вводился ежедневно в течение 2-х нед. перед моделированием ЧМТ [44].

При обсуждении проведенной научно-экспериментальной работы хотелось бы подчеркнуть, что нейропротективный потенциал хлорида

лития в дозировках 0,5 ммоль/кг и 1,5 ммоль/кг через 60 минут после моделирования ОЧМТ был реализован, что было подтверждено результатами функциональной оценки неврологического дефицита и когнитивных функций крыс на 7-й и 14-й день посттравматического периода.

Заключение

Хлорид лития в дозах 21 мг/кг и 63 мг/кг обладает нейропротекторными свойствами, уменьшая объем повреждения мозга по данным МРТ, снижая неврологический дефицит и, тем самым, улучшая когнитивные функции у крыс.

Полагаем, что результаты нашего исследования указывают на необходимость дальнейших экспериментальных исследований нейропротекторных свойств хлорида лития при моделировании травматических повреждений головного мозга у лабораторных животных, с акцентом на выявление сигнальных путей и молекулярных механизмов его действия.

Литература

1. Ключевский В. В., Литвинов И. И. Практическая травматология: руководство для врачей. М.: Практическая медицина. 2020: 400. *Klyuchevsky V. V., Litvinov I. I. Practical traumatology: physician's guide. Moscow: Practical medicine = Prakticheskaya Meditsina. 2020: 400. (in Russ.). ISBN 978-5-98811-610-3.*
2. Kaur P, Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. *Curr. Neuropharmacol.* 2018; 16 (8): 1224–1238. DOI: 10.2174/1570159X15666170613083606. PMID: 28606040.
3. Сабиров Д. М., Росстальная А. Л., Махмудов М. А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма. *Вестник экстренной медицины.* 2019; 12 (2): 2–3. 2. Sabirov D. M., Rosstalnaya A. L., Makhmudov M. A. Epidemiological features of cranial injury traumatism. *Bulletin of Emergency Medicine = Vestnik Ekstrennoy Meditsiny.* 2019; 12 (2): 2–3. (in Russ.).
4. Аханов Г. Ж., Утеулиев Е. С., Дюсембеков Е. К., Нурбакыт А. Н., Попова Т. В. Клинико-эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета.* 2018; 3: 113–116. Akhanov G. Zh., Uteuliev E. S., Dyusembekov E. K., Nurbakyt A. N., Popova T. V. Clinical and epidemiological aspects of traumatic brain injury. *Bulletin of the Kazakh National Medical University = Vestnik Kazakhskogo Natsionalnogo Meditsinskogo Universiteta.* 2018; 3: 113–116.
5. Гаибов С. С.-Х., Захарчук Е. В., Воробьев Д. П. Эпидемиология черепно-мозговой травмы у детей в условиях интенсивной урбанизации. *Российский педиатрический журнал.* 2020; 23 (3): 178–182. Gaibov S. S.-Kh., Zakharchuk E. V., Vorobyev D. P. Epidemiology of traumatic brain injury in children under dynamic urbanization conditions. *Russian Pediatric Journal = Rossiyskiy Peditricheskii Zhurnal.* 2020; 23 (3): 178–182. (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-3-178-182.
6. Рассказова В. Н., Кику П. Ф., Богданова В. Д., Волкова М. В., Палладова Л. М., Сухова А. В. Актуальные проблемы детского травматизма и его профилактики. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2022; 66 (2): 138–144. Rasskazova V. N., Kiku P. F., Bogdanova V. D., Volkova M. V., Palladova L. M., Sukhova A. V. Actual problems of childhood injuries and its prevention. *Healthcare of the Russian Federation = Zdravookhraneniye Rossiskoy Federatsii.* 2022; 66 (2): 138–144. (in Russ.). DOI: 10.47470/0044-197X-2022-66-2-138-144.
7. Mira R. G., Lira M., Cerpa W. Traumatic brain injury: mechanisms of glial response. *Front Physiol.* 2021; 22 (12): 740939. DOI: 10.3389/fphys.2021.740939. PMID: 34744783.
8. Волков Е. В., Гандылян К. С., Карпов С. М., Елисеева Е. В. Нейрофизиологические, цереброваскулярные и иммунологические аспекты формирования травматической болезни головного мозга у детей с сочетанной черепно-лицевой травмой. Ставрополь: CrIMV. 2017: 107. Volkov E. V., Gandylyan K. S., Karpov S. M., Eliseeva E. V. Neurophysiological, cerebrovascular and immunological aspects of traumatic brain disease development in children with combined craniofacial trauma. *Stavropol: StSMU.* 2017: 107. (in Russ.). ISBN 978-5-89822-496-7.
9. Немкова С. А. Современные подходы к диагностике и лечению последствий черепно-мозговой травмы у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова.* 2022; 122 (6): 20–29. Nemkova S. A. Modern approaches to the diagnosis and treatment of the consequences of traumatic brain injury in children and adolescents. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova.* 2022; 122 (6): 20–29. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212206120.
10. Пиголкин Ю. И., Дубровин И. А., Леонов С. В., Горностаев Д. В. Черепно-мозговая травма. Механогенез, морфология и судебно-медицинская оценка. М. 2018: 231. Pigolkin Yu. I., Dubrovinn I. A., Leonov S. V., Gornostaev D. V. Traumatic brain injury. Mechanogenesis, morphology and forensic medical assessment. M. 2018: 231. (in Russ.). ISBN 978-5-534-12625-9.
11. Усачёв Д. Ю., Лихтерман Л. Б., Кравчук А. Д., Охлопков В. А. Нейрохирургия. Национальное руководство. Том II. Черепно-мозговая травма. М.: ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения РФ. 2022: 30–59. Usachev D. Yu., Likhtherman L. B., Kravchuk A. D., Okhlopkov V. A. Neurosurgery. National guidelines. Volume I. I. Traumatic brain injury. Moscow: FSAU «National Medical Research Center of Neurosurgery named after Academician N. N. Burdenko» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 2022: 30–59. (in Russ.).
12. Баранич А. И., Сычев А. А., Савин И. А., Полупан А. А., Ошоров А. В., Потанов А. А. Коагулопатия, ассоциированная с острым периодом черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (1): 27–34. Baranich A. I., Sychev A. A., Savin I. A., Polupan A. A., Oshorov A. V., Potapov A. A. Coagulopathy associated in the acute phase of traumatic brain injury. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2020; 16 (1): 27–34. (in Russ&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-27-34.
13. Порядин Г. В. Патолофизиология: общая нозология и типовые патологические процессы. М. Медицинское информационное агентство. 2022: 247. Poryadin G. V. Pathophysiology: general nosology and typical pathological processes. M. Medical Information Agency. 2022: 247. (in Russ.). ISBN 978-5-9986-0472-0.
14. Новицкий В. В., Кубатиев А. А., Пузырев В. П., Уразова О. И. Патолофизиология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2022: 591. Novitsky V. V., Kubatiev A. A., Puzirev V. P., Urazova O. I. Patho-

- physiology: textbook. Moscow: GEOTAR-Media. 2022: 591. (in Russ.). ISBN 978-5-9704-6880-7.
15. Саввина И. А., Баратов Б. И., Красненкова М. Б. Патопфизиология и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы: учебное пособие. СПб: Альгиз. 2019: 52. Savvina I. A., Baratov B. I., Krasnenkova M. B. Pathophysiology and intensive care of severe traumatic brain injury: a textbook. St. Petersburg: Algiz. 2019: 52. ISBN: 978-5-6044213-1-4.
 16. Берковиц А. Клиническая патофизиология: проще не бывает. СПб: Диалект. 2021: 416. Berkowitz A. Clinical pathophysiology: it couldn't be simpler. SPb: Dialect. 2021: 416. ISBN 978-5-907203-96-9.
 17. Sussman E. S., Pendharkar A. V., Ho A. L., Ghajar J. Mild traumatic brain injury and concussion: terminology and classification. *Handb Clin Neurol*. 2018; 158: 21–24. DOI: 10.1016/B978-0-444-63954-7.00003-3. PMID: 30482349.
 18. Беляевский А. Д., Лебедева Е. А., Белоусова М. Е. Цитокины, оксидантный стресс и антиоксидантная защита при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме. *Общая реаниматология*. 2009; 5 (6): 36–39. Belyaevsky A. D., Lebedeva E. A., Belousova M. Ye. Cytokines, oxidative stress and antioxidant defense in isolated and concomitant brain injury. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2009; 5 (6): 36–39. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2009-6-36.
 19. Azevedo F. A. C., Andrade-Moraes C. H., Curado M. R., Oliveira-Pinto A. V., Guimarães D. M., Szczupak D., Gomes B. V., et al. Automatic isotropic fractionation for large-scale quantitative cell analysis of nervous tissue. *J Neurosci Methods*. 2013; 212 (1): 72–78. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.09.015. PMID: 23017980.
 20. Bartheld C. S., Bahney J., Herculanu-Houzel S. J. The search for true numbers of neurons and glial cells in the human brain: a review of 150 years of cell counting. *J Comp Neurol*. 2016; 524 (18): 3865–3895. DOI: 10.1002/cne.24040. PMID: 27187682.
 21. Заржецкий Ю. В., Волков А. В. Некоторые вопросы патогенеза и терапии терминальных и постреанимационных состояний (экспериментальные исследования). *Общая реаниматология*. 2012; 8 (4): 55–58. Zarzhetsky Yu. V., Volkov A. V. Some problems of the pathogenesis and therapy of terminal and postresuscitation conditions (experimental studies). *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2012; 8 (4): 55–58. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-4-55.
 22. Мороз В. В., Силачев Д. Н., Плотников Е. Ю., Зорова Л. Д., Певзнер И. Б., Гребенчиков О. А., Лихванцев В. В. Механизмы повреждения и защиты клетки при ишемии/реперфузии и экспериментальное обоснование применения препаратов на основе лития в анестезиологии. *Общая реаниматология*. 2013; 9 (1): 63–66. Moroz V. V., Silachev D. N., Plotnikov E. Yu., Zorova L. D., Pevzner I. B., Grebenchikov O. A., Likhvantsev V. V. Mechanisms of cell damage and protection in ischemia/reperfusion and experimental rationale for the use of lithium-based preparations in anesthesiology. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2013; 9 (1): 63–66. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2013-1-63.
 23. Гребенчиков О. А., Черпаков Р. А., Евсеев А. К., Еришов А. В., Кузовлев А. Н., Лончинский П. А., Петриков С. С., с соавт. Влияние хлорида лития на летальность и неврологический дефицит при ишемическом инсульте у крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (4): 676–686. Grebenchikov O. A., Cherpakov R. A., Evseyev A. K., Ershov A. V., Kuzovlev A. N., Lonchinsky P. A., Petrikov S. S., et al. Lithium chloride effect on mortality and neurological deficits in the model of ischemic stroke in rats. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care» = Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya Meditsinskaya Pomoshch»*. 2021; 10 (4): 676–686. (in Russ.). DOI: 10.23934/2223-9022-2021-10-4-676-686b.
 24. Гребенчиков О. А., Лобанов А. В., Шайхутдинова Э. Р., Кузовлев А. Н., Еришов А. В. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23 (2): 43–49. Grebenchikov O. A., Lobanov A. V., Shaikhutdinova E. R., Kuzovlev A. N., Yerшов A. V. Cardioprotective properties of lithium chloride on a model of myocardial infarction in rats. *Pathology of Blood Circulation and Cardiac Surgery = Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2019; 23 (2): 43–49. (in Russ.). DOI: 10.21688/1681-3472-2019-2-43-49.
 25. Junde Z., Tingting L., Lu Z., Shan C., Dan Y., Yizhen Z. Lithium chloride promotes neural functional recovery after local cerebral ischaemia injury in rats through Wnt signalling pathway activation. *Folia Morphol (Warsz)*. 2023; 82 (3): 519–532. DOI: 10.5603/FM.a2022.0068. PMID: 35916382.
 26. Pan H.-Y., Valapala M. Regulation of autophagy by the glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) signaling pathway. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (3): 1709. DOI: 10.3390/ijms23031709. PMID: 35163631.
 27. Lu K.-T., Cheng N.-C., Wu, C.-Y. Yang Y.-L. NKCC1-mediated traumatic brain injury-induced brain edema and neuron death via Raf/MEK/MAPK cascade. *Crit Care Med*. 2008; 36 (3): 917–922. DOI: 10.1097/ccm.0b013e31816590c4. PMID: 18431281.
 28. Xiao Y., Fan M., Jin W., Li W.A., Jia Y., Dong Y., Jiang X., et al. Lithium chloride ameliorated spatial cognitive impairment through activating mTOR phosphorylation and inhibiting excessive autophagy in the repeated cerebral ischemia-reperfusion mouse model. *Exper Ther Med*. 2020; 20 (5): 109. DOI: 10.3892/etm.2020.9237. PMID: 32989388.
 29. Chen B., Zhang M., Ji M., Zhang D., Chen B., Gong W., Li X., et al. The neuroprotective mechanism of lithium after ischaemic stroke. *Commun Biol*. 2022; 5 (1): 105. DOI: 10.1038/s42003-022-03051-2. PMID: 35115638.
 30. Barbisan F., Azzolin V. F., Teixeira C. F. Mastella M. H., Ribeiro E. E., do Prado-Lima P. A. S., Praia R. S., et al. Xanthine-catechin mixture enhances lithium-induced anti-inflammatory response in activated macrophages in vitro. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 4151594. DOI: 10.1155/2017/4151594. PMID: 29250539.
 31. Mastella M. H., Roggia I., Turra B. O., Bonotto N. C. A., Teixeira C. F., Pulcinelli D. L. F., Meira G. M., et al. The protective effect of lithium against rotenone may be evolutionarily conserved: evidence from *eisenia fetida*, a primitive animal with a ganglionic brain. *Neurochem Res*. 2023; 48 (12): 3538–3559. DOI: 10.1007/s11064-023-04001-y. PMID: 37526866.
 32. Araldi E., Jutzeler C. R., Ristow M. Lithium treatment extends human lifespan: findings from the UK Biobank. *Aging (Albany N. Y.)*. 2023; 15 (2): 421–440. DOI: 10.18632/aging.206118. PMID: 36640269.
 33. Zhu Z.-E., 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. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.07.008. PMID: 20638460.
 34. Dash P. K., Johnson D., Clark J., Orsi S. A., Zhang M., Zhao J., Grill R. J., et al. Involvement of the glycogen synthase kinase-3 signaling pathway in TBI pathology and neurocognitive outcome. *PLoS One*. 2011; 6 (9): e24648.
 35. Yu F., Zhang Y., Chuang D.-M. Lithium reduces BACE1 overexpression, β amyloid accumulation, and spatial learning deficits in mice with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29 (13): 2342–2351. DOI: 10.1089/neu.2012.2449. PMID: 18589444.
 36. Carlson S. W., Dixon C. E. Lithium improves dopamine neurotransmission and increases dopaminergic protein abundance in the striatum after traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2018; 35 (23): 2827–2836. DOI: 10.1089/neu.2017.5509. PMID: 29699444.
 37. Delange E., Pommier G., Tolu S., Uzan B., Bailbe D., Mouassat J. Lithium treatment mitigates the diabetogenic effects of chronic cortico-therapy. *Biomed Pharmacother*. 2023; 164: 114895. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114895. PMID: 37224758.
 38. Li B., Wang W., Huang Y., Han L., Li J., Zheng N., Wu Z., et al. Lithium treatment promotes the activation of primordial follicles through PI3K/Akt signaling. *Biol Reprod*. 2022; 107 (4): 1059–1071. DOI: 10.1093/biolre/i0ac150. PMID: 35871551.
 39. Черпаков Р. А., Гребенчиков О. А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17 (5): 101–110. Cherpakov R. A., Grebenchikov O. A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya*. 2021; 17 (5): 101–110. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-101-110.
 40. Feeney D. M., Boyeson M. G., Linn R. T., Murray H. M., Dail W. G. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat. *Brain Res*. 1981; 211 (1): 67–77. DOI: 10.1016/0006-8993(81)90067-6. PMID: 7225844.
 41. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J. Behavioral effects of the α 2-adrenoceptor antagonist, atipamezole, after focal cerebral ischemia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2000; 400 (2-3): 211–219. DOI: 10.1016/S0014-2999(00)00409-X. PMID: 10988336.
 42. Morris R. G. M. Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*. 1981; 12 (2): 239–260. DOI: 10.1016/0023-9690(81)90020-5.
 43. Yu F., Wang Z., Tchantchou F., Chiu C.-T., Zhang Y., Chuang D.-M. Lithium ameliorates neurodegeneration, suppresses neuroinflammation, and improves behavioral performance in a mouse model of traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2012; 29 (2): 362–374. DOI: 10.1089/neu.2011.1942. PMID: 21895523.
 44. Zhu Z.-E., 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. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2010.07.008. PMID: 20638460.

Поступила 07.11.2024

Принята 29.04.2025

Опубликовано онлайн 03.06.2025