

Нейропротективные эффекты хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта

Г. С. Клименков¹, В. Т. Долгих¹, М. В. Габитов^{1*}, Ю. В. Скрипкин², О. А. Гребенчиков¹

¹ НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского
Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии Минобрнауки России,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского,
Россия, 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2

Для цитирования: Г. С. Клименков, В. Т. Долгих, М. В. Габитов, Ю. В. Скрипкин, О. А. Гребенчиков. Нейропротективные эффекты хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (3): 21–27. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-3-2608> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Михаил Валерьевич Габитов, mgabitov@fnkcr.ru

Резюме

Цель исследования — изучение нейропротективных свойств хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта у крыс.

Материалы и методы. Экспериментальную работу провели в лаборатории органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР. В исследование включили 32 аутидных крысы линии Wistar, рандомизированных на 2 равных группы: NaCl — контрольная группа, получавшая физиологический раствор, и LiCl — группа сравнения, получавшая раствор хлорид лития 4,2% (63 мг/кг). Растворы вводили внутривенно через 120 мин после индуцирования инсульта. Модель ишемического инсульта создавали с помощью фотохимически индуцированного тромбоза сосудов сенсомоторной коры головного мозга. Для оценки неврологического дефицита использовали тест «Постановка конечности на опору». Объем ишемического очага определяли с помощью МРТ (7 Тесла). Иммуногистохимический анализ включал маркеры NeuN (нейрональная сохранность), Cas-3 (апоптоз) и Iba-1 (активация микроглии). Статистический анализ выполняли с использованием критериев Шапиро–Уилка, *t*-теста Стьюдента и *U*-критерия Манна–Уитни ($p < 0,05$).

Результаты. Применение хлорида лития привело к уменьшению объема ишемического очага на 30% по сравнению с контролем ($p = 0,0236$). В группе LiCl наблюдали увеличение интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов в зоне пенумбры (80 UE vs 41 UE в Контрольной группе, $p = 0,0001$), уменьшение интенсивности сигнала Cas-3-положительных клеток на 25% ($p = 0,0008$) и Iba-1-положительных клеток — на 58% ($p < 0,0001$). Неврологический дефицит в группе LiCl был менее выражен ($9,8 \pm 1,2$ vs $12,5 \pm 1,5$ баллов, $p < 0,0001$).

Заключение. Хлорид лития продемонстрировал выраженные нейропротективные свойства в модели ишемического инсульта, уменьшая объем повреждения, способствуя подавлению апоптоза и воспаления. Полученные данные подтверждают потенциал хлорида лития как терапевтического агента для лечения ишемического инсульта, особенно благодаря его способности модулировать ключевые патогенетические механизмы. Результаты обосновывают необходимость дальнейших клинических исследований для оценки эффективности и безопасности лития в медицинской практике.

Ключевые слова: литий; нейропротекция; ишемический инсульт; острое нарушение мозгового кровообращения; NeuN; Cas-3; Iba-1

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Neuroprotective Effects of Lithium Chloride in a Model of Photochemically Induced Stroke

Georgy S. Klimenkov¹, Vladimir T. Dolgikh¹,
Mikhail V. Gabitov^{1*}, Yuri V. Skripkin², Oleg A. Grebenchikov¹

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Ministry of Education and Science of Russia,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

² M. F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61/2 Shchepkin Str., 129110 Moscow, Russia

Summary

The aim of the study was to investigate the neuroprotective properties of lithium chloride in a model of photochemically induced stroke in rats.

Materials and Methods. The experimental work was conducted in the organoprotection laboratory for critical conditions at the V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical

Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology. The study included 32 outbred Wistar rats, randomized into 2 equal groups: the NaCl (control) group, treated with physiological saline solution, and the LiCl group, which received a 4.2% lithium chloride solution (63 mg/kg). The solutions were administered intravenously 120 minutes after inducing a stroke. The ischemic stroke model was generated using photochemically induced thrombosis in cerebral sensorimotor cortex vessels. Neurological deficit was assessed using the «limb placement test». Ischemic lesion volume was measured using MRI (7 Tesla). Immunohistochemical analysis included markers for NeuN (survived mature neurons), Cas-3 (neuronal apoptosis), and Iba-1 (microglial activation). Statistical analysis was performed using the Shapiro–Wilk test, Student's *t*-test, and the Mann–Whitney *U* test with significance at $p < 0.05$.

Results. Lithium chloride infusion resulted in a 30% reduction in the ischemic lesion volume compared to the control group ($p = 0.0236$). The LiCl group showed an increase in signal intensity (relative units, RU) in the NeuN-positive neurons in the penumbra (80 RU vs 41 RU in the control group, $p = 0.0001$), a 25% decrease in signal intensity in Cas-3-positive cells ($p = 0.0008$), and a 58% decrease in signal intensity in Iba-1-positive cells ($p < 0.0001$). Neurological deficit in the LiCl group was less detectable (NaCl vs LiCl: $9,8 \pm 1,2$ vs $12,5 \pm 1,5$ scores, respectively, $p < 0.0001$).

Conclusion. Lithium chloride demonstrated significant neuroprotective properties in a model of ischemic stroke, reducing the volume of damage and favoring the suppression of apoptosis and inflammation. The findings validate the potential of lithium chloride as a therapeutic agent for treatment of ischemic stroke, owing in particular to ability to modulate key pathogenic mechanisms of the disease. The results underscore the need for further clinical research to assess the efficacy and safety of lithium in medical practice.

Keywords: *lithium; neuroprotection; ischemic stroke; acute cerebrovascular accident; NeuN; Cas-3; Iba-1*

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

Информация об авторах / Information about the authors:

Клименков Георгий Сергеевич / Georgy S. Klimenkov: <https://orcid.org/0009-0006-5853-7961>

Долгих Владимир Терентьевич / Vladimir T. Dolgikh: <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

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

Скрипкин Юрий Вольдемарович / Yuri V. Skripkin: <https://orcid.org/0000-0002-6747-2833>

Гребенчиков Олег Александрович / Oleg A. Grebenchikov: <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

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

Введение

Инсульт является одной из частых причин смерти в мире [1]. Глобальная эпидемиология инсульта демонстрирует устойчивую тенденцию к росту заболеваемости до 9,6 млн новых случаев ежегодно. Данный показатель имеет выраженную корреляцию с процессами демографического старения населения. Согласно исследованиям, каждый четвертый человек переносит инсульт в течение жизни, при этом доминирует ишемическая форма нарушения мозгового кровообращения [2].

Патофизиологические механизмы ишемического инсульта представляют собой сложный каскад взаимосвязанных процессов, среди которых нарушение целостности гематоэнцефалического барьера занимает одно из ключевых мест. Вторичные повреждения при инсульте «включают» окислительный стресс и воспаление, которые приводят к дисфункции эндотелия церебральных сосудов. Данные изменения вызывают дестабилизацию микро среды мозга, инициируя вазогенный отек и геморрагическую трансформацию ишемизированной ткани, при этом активация микроглии и астроцитов замыкает порочный круг, усугубляющий ишемическое повреждение и способствующий прогрессированию неврологического дефицита [3].

Острая ишемия мозговой ткани вызывает структурные внутриклеточные преобразования. Судьба нейронов определяется степенью

и продолжительностью открытия поры, изменяющей проницаемость мембраны митохондрий (Mitochondrial Permeability Transition Pore, mPTP), наряду с развитием энергодефицита, эксайтотоксичности и окислительного стресса. Умеренное и транзиторное повышение проницаемости мембраны может сопровождаться обратимыми изменениями с последующей клеточной регенерацией, тогда как длительное открытие поры неизбежно приводит к гибели церебральных структур. Патофизиологический процесс, связанный с открытием mPTP, характеризуется выходом в цитоплазму ключевых проапоптотических факторов, включая апоптоз-индуцирующий фактор (AIF) и вторичный митохондриальный активатор каспаз (SMAC/Diablo) [4]. Кроме этого, одной из важных патогенетических мишеней считается фермент гликогенсинтаза-киназа 3β (GSK- 3β), участвующий в регуляции гибели клетки, воспаления и окислительного стресса [5].

Применение препаратов лития в качестве терапевтического средства претерпело существенную эволюцию за последние десятилетия, особенно в области нейропротекции [6–8]. Первоначально известные своими нормотимическими свойствами в терапии психических расстройств, в последнее время препараты, содержащие литий, стали объектом пристального внимания исследователей в связи с проявлением нейропротективных свойств при череп-

но-мозговой травме, болезни Альцгеймера и боковом амиотрофическом склерозе [9–14].

Литий способен модулировать множественные сигнальные пути, влияя на апоптоз, аутофагию, ремоделирование цитоскелета, экспрессию генов, энергетический метаболизм, окислительный стресс и воспалительный ответ. Среди ключевых мишеней его действия называют систему Wnt/ β -катенина, аденилатциклазу, инозитолмонофосфатазу и циклооксигеназу. Молекулярные эффекты лития опосредованы его взаимодействием с GSK-3 β , а также GPCRs, IMPA и IPP [15]. Плейотропное влияние данного катиона на клеточные функции происходит через фосфорилирование GSK-3 β и воздействия на цАМФ-зависимые, инозитол-3-фосфатные и кальций-опосредованные сигнальные каскады. Помимо этого, литий оказывает влияние на активность ГАМК- и NMDA-рецепторов, участвуя в регуляции кальциевого гомеостаза [16]. Лечение литием позволяет снизить выработку провоспалительных факторов, включая IL-1 β и TNF- α , а также других воспалительных биомаркеров в экспериментальных моделях на животных [17, 18]. Литий обладает цитопротекторным действием на нейрональные культуры клеток в присутствии β -амилоида и колхицина [19]. Применение аскорбата лития улучшает адаптацию к стрессу на моделях *in vitro* и *in vivo* [20].

Цель исследования — изучить нейропротективные свойства хлорида лития при моделировании фотохимически индуцированного инсульта у крыс.

Материал и методы

Экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных выполнили в соответствии с Принципами надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 53434-2009 от марта 2010 г.) и протоколами, рассмотренными и одобренными Комитетом по этике использования животных Научно-исследовательского института физико-химической биологии им. А. Н. Белозерского (Протокол № 2/20 от 12 февраля 2020 г.). Работа была одобрена этическим комитетом НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР (протокол заседания № 1/25/5 от 07.02.25).

Исследование провели на 32 аутбредных белых крысах-самцах стока Wistar массой $310 \pm 12,5$ г в возрасте 14–18 нед.

Моделирование фотоиндуцированного ишемического инсульта. Модель воспроизводили после внутрибрюшинного введения хлоралгидрата (Sigma-Aldrich, США) в дозе, необходимой для достижения наркоза (400 мг/кг веса животного), разведенный в 0,9% растворе натрия хлорида (Солофарм, Россия) из расчета 10 мл/кг веса животного. Фокальный ише-

мический инсульт моделировали в сенсомоторной коре головного мозга крыс с помощью фотохимически индуцированного тромбоза сосудов коры головного мозга. Светочувствительный краситель бенгальский розовый (3%, 40 мг/кг внутривенно; Sigma-Aldrich, США) вводили в яремную вену. После этого голову крысы фиксировали в стереотаксической рамке (стереотаксические координаты Bregma: 0,5 мм дистально и 2,5 мм латерально), череп обнажали через разрез по средней линии, очищенный от надкостницы. Полушарие мозга в области сенсомоторной коры облучали зеленым лазером с $\lambda = 550$ нм в течение 15 мин. После наложения швов на кожу крыс помещали в клетку под инфракрасную нагревательную лампу до их выхода из наркоза. Температуру тела во время всего эксперимента поддерживали на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Температуру тела измеряли установленным ректальным датчиком, а терморегуляцию осуществляли в автоматическом режиме путем соединения модуля обогрева с термореле и установкой пограничных значений.

Выделение групп животных. После восстановления сознания и способности самостоятельной терморегуляции через 120 минут после индуцированного ишемического инсульта животным внутривенно вводили 0,9% раствор хлорида натрия, 1,5 мл/кг (контрольная группа, NaCl, $n = 16$) либо 4,2% раствор хлорида лития, 63 мг/кг (группа сравнения, LiCl, $n = 16$).

После введения растворов оценивали общее состояние животного (уровень бодрствования, подвижность) и проводили обезболивание (парацетамол 50 мг/кг п/к). Затем животное перемещали в клетку с предоставлением свободного доступа к воде и пище. Во время всего эксперимента в камере с животными осуществляли непрерывный контроль парциального давления O_2 и CO_2 с использованием блока контроля атмосферы закрытых помещений (ЗАО «ИНСОВТ», Россия).

Инструментальные методы. Исследования выполняли на магнитно-резонансном томографе с индукцией магнитного поля 7 Тесла и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30 USR, Bruker, Германия). Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МРТ-изображений с подсчетом объема поврежденного участка головного мозга.

Иммуногистохимические исследования. В иммуногистохимический анализ включили маркеры NeuN, Cas-3 и Iba-1. Выбор маркеров был обусловлен их биологическими функциями.

Белок NeuN (Neuronal Nuclei, также известный как Fox-3 или RBFOX3) экспрессируется в большинстве зрелых нейронов, но отсутствует в глиальных клетках, стволовых клетках и незрелых нейробластах. Снижение экспрессии NeuN ассоциируется с потерей нейрональной сохранности [21].

Каспаза-3 — фермент, участвующий в процессе апоптоза.

Белок Iba-1 (Ionized calcium-binding adapter molecule 1) является специфическим маркером микро-

глии и макрофагов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалительных процессах в нервной и других тканях [22].

Клетки, в которых выявили экспрессию данных белков, обозначили как NeuN-положительные, Cas-3-положительные и Iba-1-положительные.

Для иммуногистохимического исследования на 14-е сутки после инсульта, сразу же после эвтаназии (декапитация под анестезией хлоралгидратом 6%) мозг крыс фиксировали в 4% формалине, заключали в парафин и готовили срезы толщиной 4 мкм. Срезы депарафинизировали в ксилоле, и регидрировали в этиловом спирте. Высокотемпературную демаскировку проводили в цитратном буфере pH 6 (Target Retrieval Solution, DAKO, Glostrup, Дания). Срезы охлаждали, трижды промывали в дистиллированной воде, и трижды — в фосфатном буфере (PBS IHC Wash Buffer + Tween, Cell Marque, Rocklin, США) с экспозицией по 5 мин. Для подавления эндогенной пероксидазы срезы выдерживали в 3% перекиси водорода в течение 10 мин. Для предотвращения неспецифического связывания первичных или вторичных антител с белками тканей использовали (Protein Block Serum-free, Abcam, Великобритания) с экспозицией 30 мин. Срезы инкубировали при 37°C в течение 1 ч с первичными антителами к Iba1 (ab5076, 1:500) и NeuN (ab177487 1:200), Anti Caspase-3 (ab13847 1:100) и anti Von Willebrand factor (ab 9378 1:200) разведенных в Antibody Diluent ab64211, Abcam, Великобритания). Затем срезы отмывали в PBS дважды по 5 мин. После промывания срезов в PBS, их контрастировали гематоксилином, отмывали в проточной воде, дегидратировали и помещали в монтажную среду. Изображения получали на микроскопе Nikon Eclipse Ni-e (Япония), цифровой анализ производили с помощью программного обеспечения NIS-Elements (Nikon Europe B.V., Нидерланды) и ImageJ, Fiji. Результаты представили интенсивностью сигнала (Mean Intensity) в условных единицах (УЕ).

Методы оценки неврологических нарушений.

Проводили тест «Постановка конечности на опору» (ПКО) по протоколу, основанному на методике, описанной M. De Ryck и соавт. [23] и модифицированный J. Jolkkonen и соавт. [24]. Крыс приучали к рукам за 3 дня до тестирования. Тест состоял из семи испытаний, оценивающих сенсомоторную интеграцию передних и задних конечностей в ответ на тактильную, проприоцептивную и зрительную стимуляцию.

Статистический анализ данных проводили с использованием табличного процессора Microsoft Excel (Microsoft Corporation, 2021), программ Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., 2014) и MedCalc 23.1.2 (MedCalc Software Ltd, 2025). Данные тестировали на нормальность распределения переменных в выборках с использованием критерия Шапиро–Уилка. Выборки с нормальным распределением тестировали на равенство дисперсий (*F*-тест). Данные представили в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm SD$), а также в виде медианы с интерквартильным интервалом ($Me [Q1–Q3]$). Выборки с нормальным распределением и равными дисперсиями сравнивали по *t*-критерию Стьюдента. Параметры в группах, имеющие распределение, отличное от нормального, и выборки с неравными дисперсиями, сравнивали с использованием *U*-теста Манна–Уитни. Двусторонний критерий статистической значимости межгрупповых различий принимали на уровне $p < 0,05$.

Результаты

Животные групп NaCl и LiCl были сопоставимы по массе ($p = 0,585$) и возрасту (0,931) (таблица).

Результаты тестирования показали статистически значимое уменьшение выраженности неврологического дефицита в группе LiCl по сравнению с группой NaCl ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Средний объем повреждения головного мозга в результате индуцированного ишемического инсульта был статистически значимо меньше почти на 30% в группе LiCl ($p = 0,0236$) (рис. 2).

В обеих группах в области ишемического повреждения присутствовали NeuN-положительные клетки. При этом в зоне пенумбры интенсивность сигнала NeuN-положительных клеток была статистически значимо выше в группе LiCl, чем в группе контроля, и составила 80 УЕ vs 41 УЕ ($p = 0,0001$) (таблица, рис. 3).

В зоне вне ишемического очага интенсивность сигнала NeuN-положительных клеток между группами значимо не отличалось. При определении интенсивности сигнала Cas-3-положительных и Iba-1-положительных клеток выявили его статистически значимое снижение в группе LiCl в сравнении с группой контроля: на 25 и 58%, соответственно (таблица).

Таблица. Сравнение групп по исследуемым показателям.

Показатели	Значение показателей в группах		<i>p</i>
	NaCl	LiCl	
Масса тела, г	350 ± 36	350 ± 31	0,585
Возраст, нед.	17 [14–17]	16,5 [14–17]	0,931
Тест ПКО, баллы	9,8 ± 1,2	12,5 ± 1,5	< 0,0001
Объем очага, мм ³	12,9 [10–13,8]	10 [5–11,8]	0,0236
NeuN пенумбра, УЕ	41 [25–50,2]	80 [40–83]	0,0001
NeuN вне очага	350 [180–451,2]	362,5 [200–435]	0,920
Cas-3, УЕ	13856 [10448–18142,2]	10385 [9000–12681,2]	0,0008
Iba-1, УЕ	2836 ± 486	1179 ± 319	< 0,0001

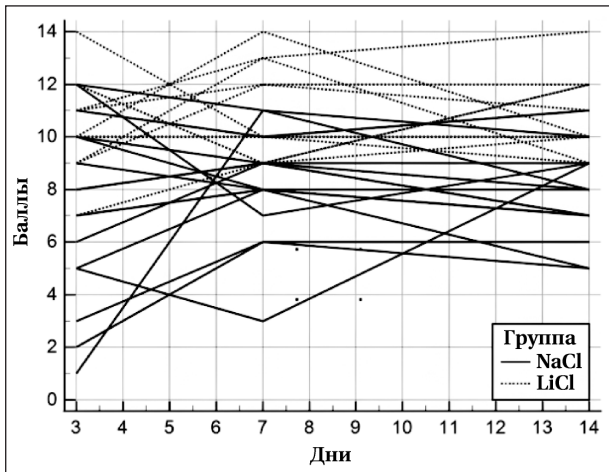


Рис. 1. Результаты теста «Постановки конечностей на опору» в динамике.

Примечание. Каждая линия соответствует индивидуальной динамике результатов теста отдельного животного исследуемой группы.

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало значимые нейропротективные эффекты хлорида лития в модели фотохимически индуцированного ишемического инсульта у крыс. Результаты показали, что применение LiCl способствовало уменьшению объема ишемического очага на 30% по сравнению с контрольной группой, что подтверждается данными МРТ. Это согласуется с ранее опубликованными работами, в которых литий проявлял нейропротективные свойства за счет модуляции ключевых патогенетических механизмов ишемии, та-

ких как окислительный стресс, воспаление и апоптоз [25–27].

Важным результатом исследования стало выявленное значительное увеличение интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов в зоне пенумбры у животных, получавших хлорид лития. Это свидетельствует о сохранении жизнеспособности нейронов и снижении степени их повреждения. В то же время в области вне ишемического очага межгрупповых различий интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов не наблюдали, что подчеркивает избирательное действие хлорида лития на зону ишемии. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что литий способен ингибировать апоптоз через подавление активности каспазы-3, что согласуется с результатами других исследований [28, 29].

Снижение интенсивности сигнала Iba-1-положительных клеток в группе LiCl указывает на уменьшение активации микроглии и, как следствие, ослабление воспалительного ответа. Это подтверждает роль лития в модуляции воспалительных процессов, что ранее было описано в исследовании, посвященном его влиянию на провоспалительные цитокины [30].

Такие механизмы действия лития как ингибирование GSK-3 β и регуляция кальциевого гомеостаза играют существенную роль в его нейропротективных свойствах [31, 32]. Полученные результаты дополняют имеющиеся данные, подтверждая, что препараты лития могут быть перспективным средством для терапии ишемического инсульта, особенно в комбинации

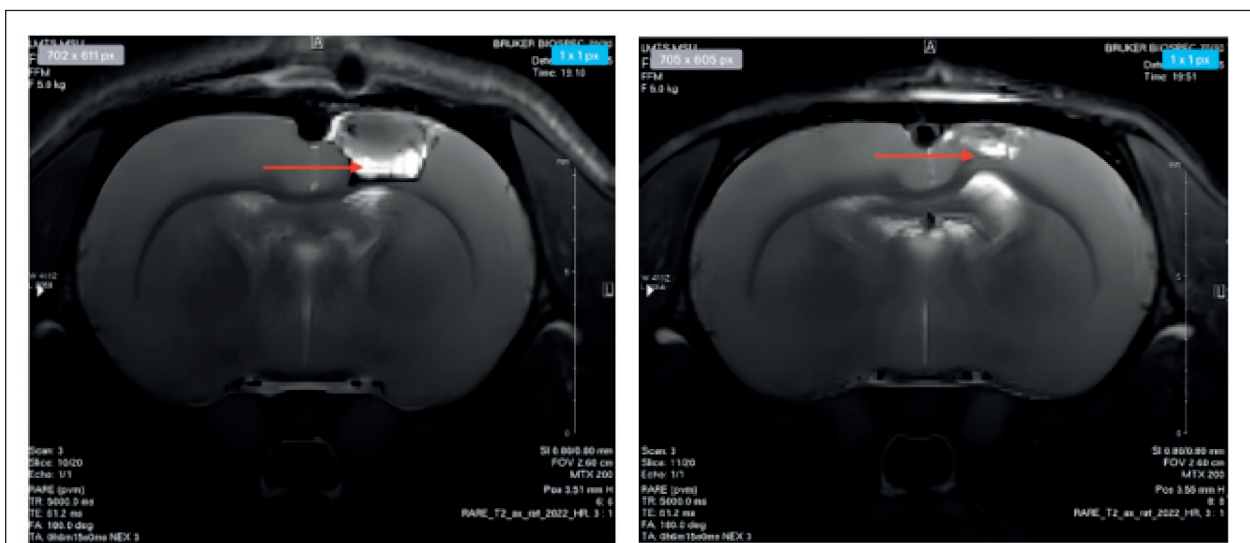


Рис. 2. T2-взвешенные МРТ-изображения в аксиальной проекции, полученные на томографе 7 Тесла (BioSpec 70/30 USR, Bruker).

Примечание. Гиперинтенсивный сигнал (белый цвет) соответствует зоне вазогенного отека и ишемического повреждения. Красные стрелки указывают на границы ишемического очага в сенсомоторной коре головного мозга. Слева — группа NaCl (контрольная), справа — группа LiCl. Визуально отметили уменьшение площади ишемического повреждения в группе LiCl.

с другими нейропротекторными агентами.

Заключение

Хлорид лития продемонстрировал выраженные нейропротективные свойства в модели фотохимически индуцированного ишемического инсульта у крыс, которые проявились в:

- уменьшении объема ишемического очага на 30%;
- увеличении интенсивности сигнала NeuN-положительных нейронов в зоне пенумбры;
- снижении уровня экспрессии каспазы-3 и Iba-1 на 25 и 58%, соответственно.

Улучшение неврологических функций у крыс, получавших хлорид лития, подтверждает клиническую значимость его нейропротективного эффекта.

Обращает на себя внимание благоприятный профиль безопасности лития в использованных дозах в рамках проведенного эксперимента, что в совокупности с полученными данными о его положительных эффектах позволяет перспективно рассматривать доклинические исследования его нейропротективных свойств.

Литература

1. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И., Воронина В.П., Кутышенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., с соавт. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН-М. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28 (2): 5250. Tolpygina S.N., Zagrebely A.V., Chernysheva M.I., Voronina V.P., Kutishenko N.P., Dmitrieva N.A., Lerman O.V., et al. Long-term survival of patients with acute cerebrovascular accidents in different age groups in the REGION-M registry. *Russian Journal of Cardiology=Rossiyskiy Kardiologicheskiy Zhurnal*. 2023; 28 (2): 5250. (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5250.
2. GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18(5): 439-458. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. PMID: 30871944.

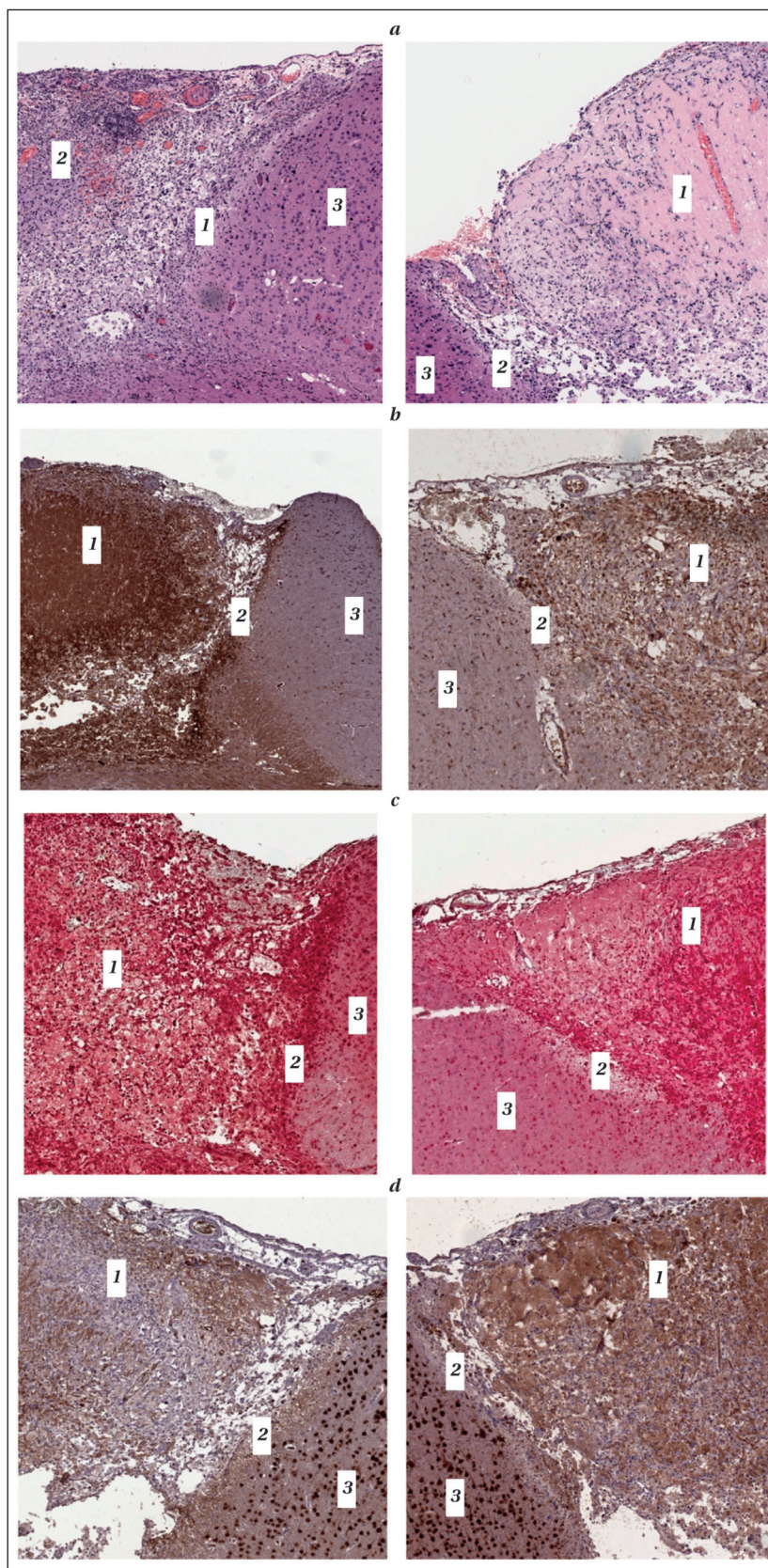


Рис. 3. Репрезентативные изображения гистологических микропрепаратов головного мозга крыс.

Примечание. Объектив $\times 20$. *a* — окраска гематоксилином и эозином; *b* — препараты с очагом повреждения окрашены на Iba-1; *c* — комбинированная окраска клеток: на фактор фон Виллебранда (vWf) — красным, на каспазу-3 (Cas-3) — коричневым цветом; *d* — NeuN-положительные клетки. 1 — очаг повреждения; 2 — пенумбра; 3 — неповрежденная ткань.

3. Cheng J., Zheng Y., Cheng F., Wang C., Han J., Zhang H., Lan X., et al. Different roles of astrocytes in the blood-brain barrier during the acute and recovery phases of stroke. *Neural Regen Res.* 2026; 21(4): 1359–1372. DOI: 10.4103/NRR.NRR-D-24-01417. PMID: 40537147.
4. Yang J., Wu S., He M. Extracellular vesicle-mediated delivery of mitochondrial circRNA MTCO2 protects against cerebral ischemia by modulating mPTP-dependent ferroptosis. *Redox Biol.* 2025; 86: 103806. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103806. PMID: 40768899.
5. Лихванцев В.В., Мороз В.В., Гребенчиков О.А. Механизмы фармакологического preconditioning мозга и сравнительная эффективность препаратов-ингибиторов гликогенсинтетазы-киназы-3 прямого и непрямого действия. *Общая реаниматология.* 2012; 37–42. Likhvantsev V.V., Moroz V.V., Grebencshikov O.A. The mechanisms of pharmacological preconditioning of the brain and the comparative efficacy of the drugs – direct- and indirect-acting glycogen synthase kinase-3 inhibitors: experimental study. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2012; 8 (6): 37–42. (in Russ.&Eng.). DOI: 10.15360/1813-9779-2012-6-37.
6. Karati D., Meur S., Roy S., Mukherjee S., Debnath B., Jha S.K., Sarkar B.K., Naskar S., et al. Glycogen synthase kinase 3 (GSK3) inhibition: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 2025; 398 (3): 2319–2342. DOI: 10.1007/s00210-024-03500-1. PMID: 39432068.
7. Allam E., Abdel Ghafar S.K., Hussein M., Al-Emam A., Radad K. Lithium chloride rescues dopaminergic neurons in a Parkinson's disease rat model challenged with rotenone. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2025; 24 (8): 636–647. DOI: 10.2174/0118715273365449250224090655. PMID: 40114566.
8. Godoy J.A., Mira R.G., Inestrosa N.C. Intracellular effects of lithium in aging neurons. *Ageing Res Rev.* 2024; 99: 102396. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102396. PMID: 38942199.
9. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Редкин И.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В. Нейропротекторный потенциал хлорида лития при моделировании черепно-мозговой травмы. *Общая реаниматология.* 2025; 21 (5): 44–50. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Redkin I.V., Kuzovlev A.N., Moroz V.V. Neuroprotective potential of lithium chloride in a model of traumatic brain injury. *General Reanimatology = Obshchaya Reanimatologiya.* 2025; 21 (5): 44–50. DOI: 10.15360/1813-9779-2025-5-2528.
10. 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., Grebencshikov 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.
11. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А., Кузовлев А.Н. Изучение влияния хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов после черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2025; 69 (1): 58–64. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Lobanov A.V., Grebencshikov O.A., Kuzovlev A.N. The effect of lithium chloride on the level of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Pathological Physiology and Experimental Therapy = Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya Terapiya.* 2025; 69 (1): 58–64. (in Russ.). DOI: 10.25557/0031-2991.2025.01.
12. De-Paula V.J.R., Radanovic M., Forlenza O.V. Lithium and neuroprotection: a review of molecular targets and biological effects at subtherapeutic concentrations in preclinical models of Alzheimer's disease. *Int J Bipolar Disord.* 2025; 13 (1): 16. DOI: 10.1186/s40345-025-00386-7. PMID: 40348943.
13. Gildengers A.G., Ibrahim T.S., Zeng X., Aizenstein H.J., Alkhatteeb S.K., Anderson S.J., Chu C., et al. The LATTICE Study: Design of a pilot feasibility randomized controlled trial of lithium to delay cognitive decline in mild cognitive impairment. *Alzheimer's Dement (NY).* 2025; 11 (2): e70112. DOI: 10.1002/trc2.70112. PMID: 40501510.
14. Boll M.C., Alcaraz-Zubeldia M., Rios C., González-Esquivel D., Montes S. A phase 2, double-blind, placebo-controlled trial of a valproate/lithium combination in ALS patients. *Neurologia.* 2025; 40 (1): 32–40. DOI: 10.1016/j.nrleng.2022.07.003. PMID: 36049647.
15. Puglisi-Allegra S., Ruggieri S., Fornai F. Translational evidence for lithium-induced brain plasticity and neuroprotection in the treatment of neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry.* 2021; 11: 1–10. DOI: 10.1038/s41398-021-01492-7. PMID: 34226487.
16. Gogoleva I.V., Gromova O.A., Torshin I.Y., Grishina T.R., Pronin A.V. The neurobiological role of lithium salts. *Neurosci Behav Physiol.* 2023; 53: 939–945. DOI: 10.1007/s11055-023-01485-7.
17. Singulani M.P., Ferreira A.F.F., Figueroa P.S., Cuyul-Vásquez I., Talib L.L., Britto L.R., Forlenza O.V. Lithium and disease modification: a systematic review and meta-analysis in Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Res Rev.* 2024; 95: 102231. DOI: 10.1016/j.arr.2024.102231. PMID: 38364914.
18. Almeida O.P., Singulani M.P., Ford A.H., Hackett M.L., Etherton-Beer C., Flicker L., Hankey G.J., et al. Lithium and stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of stroke models in rodents and human data. *Stroke.* 2022; 53: 2935–2944. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.039203. PMID: 35968702.
19. Fan M., Song C., Wang T., Li L., Dong Y., Jin W., Lu P. Protective effects of lithium chloride treatment on repeated cerebral ischemia-reperfusion injury in mice. *Neurological Sciences.* 2015; 36 (2): 315–321. DOI: 10.1007/s10072-014-1943-x. PMID: 25192664.
20. Pronin A.V., Gromova O.A., Sardaryan I.S., Torshin I., Stelmashuk E.V., Ostrenko K.S., Aleksandrova O.P., et al. The adaptogenic and neuroprotective properties of lithium ascorbate. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2018; 48 (4): 409–415. DOI: 10.1007/s11055-018-0579-3.
21. Yuan X., Li W., Yan Q., Ou Y., Long Q., Zhang P. Biomarkers of mature neuronal differentiation and related diseases. *Future Sci OA.* 2024; 10 (1): 2410146. DOI: 10.1080/20565623.2024.2410146. PMID: 39429212.
22. Green T.R.F., Rowe R.K. Quantifying microglial morphology: an insight into function. *Clin Exp Immunol.* 2024; 216 (3): 221–229. DOI: 10.1093/cei/uxae02. PMID: 38456795.
23. De Ryck M., Van Reempts J., Borgers M., Wauquier A., Janssen P.A. Photochemical stroke model: flunarizine prevents sensorimotor deficits after neocortical infarcts in rats. *Stroke.* 1989; 20 (10): 1383–90. DOI: 10.1161/01.str.20.10.1383. PMID: 2799870.
24. Jolkkonen J., Puurunen K., Rantakömi S., Härkönen A., Haapalinna A., Sivenius J. Behavioral effects of the alpha(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.
25. Ghanaatfar F., Ghanaatfar A., Isapour P., Farokhi N., Bozorgniahosseini S., Javadi M., Gholami M., et al. Is lithium neuroprotective? An updated mechanistic illustrated review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023; 37 (1): 4–30. DOI: 10.1111/fcp.12826. PMID: 35996185.
26. Ates N., Caglayan A., Balçikanlı Z., Sertel E., Beker M.C., Dilsiz P., Caglayan A.B., et al. Phosphorylation of PI3K/Akt at Thr308, but not phosphorylation of MAPK kinase, mediates lithium-induced neuroprotection against cerebral ischemia in mice. *Exp Neurol.* 2022; 351: 113996. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.113996. PMID: 35122865.
27. Wang W., Lu D., Shi Y., Wang Y. Exploring the neuroprotective effects of lithium in ischemic stroke: a literature review. *Med Sci.* 2024; 21 (2): 284–298. DOI: 10.7150/ijms.88195. PMID: 38169754.
28. Ghribi O., Herman M., Spaulding N.K., Savory J. Lithium inhibits aluminum-induced apoptosis in rabbit hippocampus, by preventing cytochrome c translocation, Bcl-2 decrease, Bax elevation and caspase-3 activation. *Journal of Neurochemistry.* 2002; 82 (1): 137–145. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2002.00957.x. PMID: 12091474.
29. King T.D., Bijur G.N., Jope R.S. Caspase-3 activation induced by inhibition of mitochondrial complex I is facilitated by glycogen synthase kinase-3 β and attenuated by lithium. *Brain Research.* 2001; 919 (1): 106–114. DOI: 10.1016/S0006-8993(01)03041-2.
30. Habib M.Z., Ebeid M.A., Faramawy Y., Saad S.S., Magdoub H.M., Attia A.A., Aboul-Fotouh S., et al. Effects of lithium on cytokine neuro-inflammatory mediators, Wnt/ β -catenin signaling and microglial activation in the hippocampus of chronic mild stress-exposed rats. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2020; 399: 115073. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115073. PMID: 32454056.
31. Sakrajda K., Rybakowski J.K. The mechanisms of lithium action: the old and new findings. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025; 18 (4): 467. DOI: 10.3390/ph18040467.
32. Bortolozzi A., Fico G., Berk M., Solmi M., Formaro M., Quevedo J., Zarate C.A., et al. New advances in the pharmacology and toxicology of lithium: a neurobiologically oriented overview. *Pharmacol Rev.* 2024; 76 (3): 323–357. DOI: 10.1124/pharmrev.120.000007.

Поступила 15.08.2025

Принята 13.05.2026

Публикация онлайн 02.06.2026