

© Коллектив авторов, 2025

УДК 616-092.9

Шарикадзе Д.Т.¹, Габитов М.В.¹, Лобанов А.В.², Гребенчиков О.А.¹, Кузовлев А.Н.¹

Изучение влияния хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов после черепно-мозговой травмы

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского» Федерального научно-клинического центра реаниматологии и реабилитологии, 107031, Москва, Россия, ул. Петровка, д. 25, стр. 2;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Введение. Черепно-мозговая травма – актуальная проблема XXI века, находящаяся на стыке социально-правовых и медицинских наук. Научный поиск препарата, способного улучшить клинический исход заболевания, несомненно, является приоритетной задачей. **Цель работы** – изучить влияние хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов при моделировании открытой черепно-мозговой травмы (ОЧМТ) у крыс.

Методика. Эксперименты проведены на крысах-самцах Вистар, разделенных на группы: 1) Интактные; 2) Контроль; 3) ОЧМТ+Литий 63 мг/кг. Исследование выполнено с помощью оценки уровня мРНК в мозге крыс для генов провоспалительных цитокинов IL-1beta, IL-6 и TNF-α методом ПЦР в реальном времени.

Результаты. Моделирование ОЧМТ статистически значимо повышало уровень IL-1beta в перифокальной зоне повреждения головного мозга крыс до 339±45 отн. ед. в сравнении с интактной группой ($p=0,007$), а применение хлорида лития статистически значимо снижало уровень IL-1beta по отношению к группе Контроль ($p=0,001$). Моделирование ОЧМТ статистически значимо повышало уровень IL-6 в перифокальной зоне травматического повреждения до 155±15 отн. ед. в сравнении с интактным мозгом ($p=0,04$). Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг статистически не значимо снижало уровень IL-6 по отношению к группе Контроль ($p=0,08$). Моделирование ОЧМТ статистически значимо повышало уровень TNF-α в перифокальной зоне травматического повреждения до 129±32 отн. ед. в сравнении с интактным мозгом ($p=0,04$). Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг не влияло на уровень TNF-α по отношению к группе Контроль ($p=0,1$).

Заключение. Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг после открытой черепно-мозговой травмы у крыс статистически значимо снижает уровень цитокина IL-1beta.

Ключевые слова: литий; цитокины; IL-1beta; IL-6; TNF-α; нейропротекция; ЧМТ

Для цитирования: 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.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.58-64

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Кузовлев А.Н.; сбор и обработка материала – Шарикадзе Д.Т.; подготовка иллюстративного материала – Шарикадзе Д.Т.; написание текста – Шарикадзе Д.Т.; редактирование – Гребенчиков О.А., Габитов М.В., Лобанов А.В. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Шарикадзе Денис Тамазович, e-mail: critical_care@mail.ru

Финансирование. Исследование финансировалось по государственному заданию. Тема: FGWS-2022-0001.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.12.2024

Принята к печати 30.01.2025

Опубликована 27.03.2025

Sharikadze D.T.¹, Gabitov M.V.¹, Lobanov A.V.², Grebenchikov O.A.¹, Kuzovlev A.N.¹

The effect of lithium chloride on the level of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury

¹Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 25 Petrovka St. Bldg. 2, Moscow, 107031, Russian Federation;

²Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russian Federation

Background. Traumatic brain injury (TBI) is an urgent problem of the 21st century lying at the confluence of socio-legal and medical sciences. The scientific search for a drug capable of improving the clinical outcome of the disease is undoubtedly a priority task. **Aim.** To study the effect of lithium chloride on the concentration of pro-inflammatory cytokines in a rat model of TBI.

Methods. Experiments were performed on male Wistar rats divided into three groups: 1) intact rats, 2) control, and 3) TBI+lithium 63 mg/kg. The brain concentrations of mRNA of the IL-1 beta, IL-6 and TNF-α pro-inflammatory cytokine genes were measured by real-time PCR.

Results. Modeled TBI significantly increased the concentration of IL-1beta in the perifocal zone of brain injury to 339 ± 45 conv. units in comparison with the intact group ($p=0.007$), while the use of lithium chloride significantly decreased the concentration of IL-1beta compared to the control group. Modeled TBI significantly increased the concentration of IL-6 in the perifocal zone of traumatic injury to 155 ± 15 conv. units compared to the intact brain ($p=0.04$). Administration of lithium chloride 63 mg/kg insignificantly reduced the concentration of IL-6 compared to the control group ($p=0.08$). Modeled TBI significantly increased the concentration of TNF- α in the perifocal zone of traumatic injury to 129 ± 32 conv. units compared to the intact brain ($p=0.04$). Lithium chloride 63 mg/kg left unchanged the TNF- α concentration compared to the control group ($p=0.1$).

Conclusion. Administration of lithium chloride at a dose of 63 mg/kg to rats after TBI significantly reduced the concentration of IL-1beta cytokine.

Keywords: lithium; cytokines; IL-1beta; IL-6; TNF- α ; neuroprotection; TBI

For citation: Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Lobanov A.V., Grebenchikov O.A., Kuzovlev A.N. The effect of lithium chloride on the level of pro-inflammatory cytokines after traumatic brain injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2025; 69(1): 58–64. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.58-64

Author's contribution: concept and design of the study – Kuzovlev A.N.; collection and processing of material, preparation of illustrative material, writing the text – Sharikadze D.T.; editing the text – Grebenchikov O.A., Gabitov M.V., Lobanov A.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Denis T. Sharikadze, applicant of the Department of General Pathology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, e-mail: critical_care@mail.ru

Information about the authors:

Sharikadze D.T., <https://orcid.org/0000-0002-7288-4170>

Gabitov M.V., <https://orcid.org/0009-0005-9615-6118>

Lobanov A.V., <https://orcid.org/0000-0002-5159-3227>

Grebenchikov O.A., <https://orcid.org/0000-0001-9045-6017>

Kuzovlev A.N., <https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>

Financing. The study was funded by a government contract. Subject: FGWS-2022-0001.

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

Received 06.12.2024

Accepted 30.01.2025

Published 27.03.2025

Введение

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) — актуальная проблема XXI века, находящаяся на стыке нескольких специальностей, таких как, травматология и нейрохирургия, реаниматология и реабилитология, юриспруденция и социальная гигиена. Все они вовлечены в решение архиважных задач, касающихся не только лечения, но и предотвращения травматизма среди взрослого и детского населения [1–3].

Острые критические состояния, к которым относятся ЧМТ, имеют несколько вариантов прогноза, т.е. выход из критического состояния, переход в хроническое состояние и реже — летальный исход, поэтому большая часть больных нуждается в пролонгированном протезировании витальных функций и непрерывной интенсивной терапии. Из этого следует, что пациенты после тяжёлых травматических повреждений головного мозга нуждаются в длительном дорогостоящем специализированном лечении [4].

Обращая внимание на исследовательские работы последних 5 лет, можно сказать, что молекулярные механизмы первичных и вторичных повреждений головно-

го мозга при ЧМТ продолжают изучаться [5–7]. Первичное повреждение происходит во время травмы и является прямым результатом внешнего воздействия, вызывающего деформацию ткани мозга, нарушая его физиологические функции. В течение нескольких минут после травматической агрессии начинается патологический каскад биохимических и клеточных реакций, включая отек головного мозга и повышение внутричерепного давления, которые вызваны многофакторным набором событий, включая эксайтотоксичность глутамата, митохондриальную дисфункцию, нейровоспаление, перекисное окисление липидов, поломку структур ДНК и апоптоз. Важно отметить, что именно нейровоспаление занимает доминирующую позицию в активации провоспалительных цитокинов [8–9]. Последние, вырабатываются в основном микроглией, а также астроцитами, нейронами и эндотелиальными клетками, которые, в свою очередь активируют глиальные клетки, замыкая патологический круг. К цитокинам, концентрации которых повышаются при ЧМТ, относятся IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 и TNF- α . По данным Т. Вудкока и соавт., увеличение уровня IL-6 в крови коррелирует с тяжестью травмы, являясь плохим прогностическим признаком. Повышен-

ные концентрации IL-8, IL-10 и TNF- α также наблюдаются после ЧМТ, но их корреляция с исходами травмы не подтверждена [10]. В исследовании Стайна Д.М. и соавт., умеренная и тяжелая гипоперфузия головного мозга у больных с ЧМТ сопровождалась высоким уровнем IL-8 в сыворотке крови [11].

Тяжелая травма головного мозга может приводить к непреднамеренно длительным воспалительным процессам, фагоцитозу и астроглиозу. По данным исследований *in vitro* известно, что в нейроваскулярной единице астроциты синтезируют оксида азота, а наиболее чувствительными к окислительному стрессу являются нейроны [12, 13].

Хлорид лития — российский препарат, обладающий кардиопротекторными и нейропротекторными свойствами в экспериментах на животных. Он способен влиять на гликоген-синтазу киназу 3 (GSK-3), мишень рапамицина млекопитающих (mTOR), глутаматные рецепторы (GluR), нейротрофический фактор мозга (BDNF), сигнальный путь Wnt [14-19].

Согласно результатам недавнего исследования было установлено, что применение хлорида лития в безопасных дозах (21 мг/кг и 63 мг/кг) после моделирования фокальной ишемии у крыс способствовало значительному уменьшению как очага инсульта, так и перифокального отека [20].

На основании вышесказанного можно утверждать, что научный поиск лекарственного препарата, способного улучшить клинический исход черепно-мозговой травмы, несомненно, является приоритетной задачей медицинского сообщества.

Цель исследования — изучить влияние хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов при моделировании открытой черепно-мозговой травмы у крыс.

Методика

Все экспериментальные работы проведены согласно утверждённым правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в Российской Федерации, а также в соответствии с рекомендациями по содержанию и использованию лабораторных животных «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals», National Academy Press, США 2011. Протокол исследования был утвержденным Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР № 3/21/7 от 27 мая 2021 г.

Моделирование открытой черепно-мозговой травмы (ОЧМТ) выполнено методом дозированного контузионного повреждения открытого мозга в условиях внутрибрюшинной анестезии хлоралгидратом 300 мг/кг

[21, 22]. После подготовки и обработки операционного поля, лабораторное животное размещали в стереотаксической раме и выполняли разрез кожи по сагитальному шву. С помощью 5-миллиметровой фрезы выполнялось сверление отверстия в теменной и лобной костях черепа над левым полушарием в зоне расположения сенсомоторной коры. Ориентирование происходило по стереотаксическим координатам: 2,5 мм боковое отклонение от сагитального шва и 1,5 мм заднее расположение относительно брегмы. Для нанесения травмы на боёк сбрасывали груз массой 50 г с высоты 10 см. Кожу головы крысы ушивали нитью Викрил 4-0 и обрабатывали 5% раствором бриллиантового зеленого. До выхода животного из наркоза температуру тела поддерживали на уровне $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Все исследования выполнены на аутбредных крысах-самцах Вистар весом 250-350 г ($n=15$). Лабораторные животные были разделены на 3 группы:

1) интактные крысы, которым проводилась только анестезия, но не выполнялось ОЧМТ (название — Интактные, $n=5$);

2) контрольная группа крыс, которым после моделирования ОЧМТ внутривенно вводился 0,9% раствор хлорида натрия (название — Контроль, $n=5$);

3) крысы, которым через 60 мин после моделирования ОЧМТ внутривенно вводился раствор хлорид лития 4,2% в дозе 63 мг/кг (название — ОЧМТ+Литий 63 мг/кг, $n=5$).

Исследование корреляции цитокинов выполнено с помощью количественной оценки уровня мРНК в мозге крыс для генов провоспалительных цитокинов IL-1beta, IL-6, TNF- α методом ПЦР в реальном времени.

Выделение РНК осуществлялось с помощью набора, предоставляемого фирмой RNeasy MiniKit (QIAGEN, США) в соответствии с протоколом к указанному набору.

Разрушение 25 мг ткани проводили с помощью пестика и ступки в жидком азоте. К гомогенату добавляли 600 мкл буфера RLT (QIAGEN, США). Гомогенизировали шприцем с иглой диаметром 0,8 мм. Лизат центрифугировали в течение 3 мин на скорости 16 100 g, супернатант переносили в другую микроцентрифужную пробирку. К супернатанту добавляли 450 мкл 96% этанола и наносили на колонку RNeasy. Связавшуюся РНК последовательно промывали 700 мкл буфера RW1, и 2 раза по 500 мкл буфера RPE. Элюцию проводили 50 мкл воды, свободной от РНКаз. Элюированную РНК переосаждали с помощью ацетата натрия (1/10 объема 3М раствора) и 96%-го этанола (2,5 объема); растворяли в 30 мкл деионизированной воды, свободной от РНКаз.

Обратная транскрипция проводилась с помощью набора SuperScript III, предоставляемого фирмой ThermoScientific (США).

Готовили смесь: олиго-(dT)₁₈ (500мкг/мл) и 50нг рандомных праймеров 1:1 (1 мкл), тотальная РНК (2 мкг), смесь 10 мМ дезоксирибонуклеотидов (1 мкл), MQ до 12 мкл. Данную смесь прогревали при температуре 65°C в течении 6 мин, затем помещали в лёд.

Добавляли 5х-буфер для транскрипции (4 мкл), 0,1 М ДТТ (2 мкл), 1 мкл обратной транскриптазы (20 units), MQ (1 мкл), инкубировали 10 мин при комнатной температуре для отжига рандомных праймеров и в течение 50 мин при температуре 43°C, затем при температуре 70°C в течении 15 мин для инактивации обратной транскриптазы.

Для выбора праймеров для ПЦР использовали программу Beacon Designer. Были использованы следующие пары праймеров (табл. 1).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ STATISTICA 13 (StatSoft. Inc., США) и GraphPad Prizm. Нормальность распределения признака в выборках оценивали с использованием критерия Шапиро—Уилка. Все данные представлены как среднее ± стандартное отклонение. Статистические различия между данными, соответствующие нормальному распределению, анализировали с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с апосте-

риорным тестом Tukey для сопоставления трех и более групп или Т-критерием Стьюдента для анализа не более 2-х групп. Статистические различия в данных, имеющих хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального, анализировали с использованием U-теста Манна—Уитни с применением поправки Бонферрони для сопоставления трех и более групп или U-теста Манна—Уитни для анализа не более 2-х групп. Критерием статистической значимости был уровень $p<0,05$.

Результаты

Черепно-мозговая травма — экстремальное повреждение вещества головного мозга, вызванное физическими факторами и сопровождающееся целым комплексом патологических каскадов и сигнальных путей. Нейровоспаление включает в себя высвобождение воспалительных медиаторов, активацию астроцитов и микроглии, при этом последняя играет решающую роль в клеточной реакции в качестве первой линии защиты.

Моделирование травмы головного мозга на животных необходимо для изучения молекулярных механизмов повреждения ЦНС и разработки эффективных терапевтических препаратов на доклиническом этапе. Для изучения влияния хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов, в рамках его нейропротекторных свойств, нами выбрана модель открытой черепно-мозговой травмы, которая известна хорошей

Таблица 1/Table 1

Последовательности и основные характеристики праймеров, использованных для ПЦР в реальном времени

Sequences and main characteristics of primers used for real-time PCR

Ген / Gene	Животное / Animal	Последовательности праймеров (прямого и обратного), 5' – 3'	Температура отжига / Annealing temperature
18S рPHK / 18S rRNA	Крыса / Rat	GACAGGATTGACAGATTGAT	56 °C
		TTATCGGAATTAACCGACAA	
TNF-α	Крыса / Rat	TTATCTACTCCCAGGTTCT	56 °C
		TGGTATGAAATGGCAAATC	
IL-1beta	Крыса / Rat	AGAACATAAGCCAACAAGT	56 °C
		ACACAGGACAGGTATAGAT	
IL-6	Крыса / Rat	TGATTGTATGAACAGCGATGATG	56 °C
		CCAGAAGACCAGAGCAGATT	
		TCACATCACAGTAGGAAGTT	

Примечание. ПЦР в реальном времени проводили в амплификаторе BioRad iCycler (США) в соответствии с протоколом (табл. 2) и смесью следующего состава: Смесь Б (интеркалирующий краситель Eva Green + рецессивный краситель ROX + Taq Pol + 25mM dNTP + буфер (фирма «Синтол»)) – 10 мкл, праймеры (смесь 10 мкМ прямого и обратного праймеров – 0,5 мкл, MQ – 9,5 мкл, продукт обратной транскрипции – 5 мкл).

Note. Real-time PCR was performed in a BioRad iCycler amplifier (USA) according to the protocol (table. 2) and a mixture of the following composition: Mixture B (intercalating dye Eva Green + recessive dye ROX + Taq Pol + 25mM dNTP + buffer (Synthol)) – 10 µl, primers (a mixture of 10 µM forward and reverse primers – 0.5 µl, MQ – 9.5 µl, reverse transcription product – 5 µl).

Таблица 2/ Table 2

Протокол ПЦР в реальном времени
Real-time PCR protocol

Период / Period	Время / Time	Температура, °C / Temperature, °C	Число циклов / Number of cycles
Инициация / Initiation	5 мин / 5 min	95	1
Денатурация / Denaturation	1 мин / 1 min	95	45
Отжиг / Annealing	20 с / 20 sec	56	
Элонгация / Elongation	20 с / 20 sec	72	
	1 мин / 1 min	72	1
Получение кривой плавления / Obtaining a melting curve	30 с / 30 sec	Каждые 30 с температура повышается на 0,5 °C / Every 30 sec the temperature rises by 0.5 °C	45

Примечание. При статистической обработке результаты анализа экспрессии нормировали на экспрессию гена 18S рРНК.
Note. During statistical processing, the results of expression analysis were normalized to the expression of the 18S rRNA gene.

Таблица 3/ Table 3

Относительный уровень мРНК IL-1beta, IL-6, TNF-α в мозге крыс, M±SEM, референсный ген 18S рРНК
Relative mRNA level of IL-1beta, IL-6, TNF-α in rat brain, M±SEM, reference gene 18S rRNA

Группа / Group	Уровень мРНК IL-1beta, отн. ед. / IL-1beta mRNA level, rel. units	Уровень мРНК IL-6, отн. ед. / IL-6 mRNA level, rel. units	Уровень мРНК TNF-α, отн. ед. / TNF-α mRNA level, rel. units
Интakтные / intact <i>n</i> =5	154±42	104±29	85±15
Контроль / control <i>n</i> =5	339±45 *	155±15 *	129±32 *
ОЧМТ+Литий 63 мг/кг / TBI +Lithium 63 mg/kg, <i>n</i> =5	235±33 #	127±20	115±25

Примечание. Данные представлены как Mean±SD. * – $p<0,05$ для контрольной группы с моделированием ЧМТ относительно интактной группы, # – $p<0,05$ для экспериментальной группы с введением хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин после ЧМТ относительно контрольной группы с моделированием ЧМТ. Для определения статистической значимости использовали Т-критерий Стьюдента.
Note. Data are presented as Mean±SD. * – $p<0.05$ for the control group with PMT modeling relative to the intact group, # – $p<0.05$ for the experimental group with administration of lithium chloride lithium chloride at a dose of 63 mg/kg 60 min after traumatic injury relative to the control group with modeling of traumatic injury. group with modeling of traumatic brain injury. To determine statistical significance were used Student's T-criterion.

экспериментальной воспроизводимостью. Мы предположили, что внутривенное введение хлорида лития через 60 мин после ЧМТ может вызвать прямую корреляцию с цитокинами в головном мозге. В экспериментальном исследовании мы использовали количественную оценку уровня мРНК в мозге крыс для генов IL-1beta, IL-6, TNF-α методом ПЦР в реальном времени. Изучение влияния хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов при патологических каскадах развития ЧМТ проводили в группе ОЧМТ+Литий 63 мг/кг ($n=5$) по сравнению с группой Контроль ($n=5$) и группой Интактные ($n=5$). В результате моделирования ОЧМТ установлено статистически значимое повышение в 2,2 раза уровня провоспалительного цитокина IL-1beta в перифокаль-

ной зоне повреждения до 339±45 отн. ед. в сравнении с интактным мозгом крыс 154±42 отн. ед. ($p=0,007$). Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг статистически значимо на 30% снижало уровень IL-1beta по отношению к группе Контроль до 235±33 отн. ед. ($p=0,001$). Моделирование ОЧМТ статистически значимо в 1,5 раза повышало уровень провоспалительного цитокина IL-6 в перифокальной зоне травматического повреждения до 155±15 отн. ед. в сравнении с интактным мозгом 104±29 отн. ед. ($p=0,04$). Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин после ЧМТ статистически не значимо на 17% снижало его уровень по отношению к группе Контроль до 127±20 отн. ед. ($p=0,08$) (табл. 3). Моделирование ОЧМТ в 1,5 раза статистически значимо повышало уровень TNF-α в мозге крыс

в перифокальной зоне травматического повреждения до 129 ± 32 отн. ед. в сравнении с интактным мозгом 85 ± 15 отн. ед. ($p=0,04$). Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг статистически не влияло на его уровень по отношению к группе Контроль 115 ± 25 отн. ед. ($p=0,1$). Ниже приведены данные уровня мРНК IL-1beta, IL-6, TNF- α в мозге крыс (табл. 3).

Таким образом, применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 минут после моделирования ЧМТ статистически значимо на 30% снижало уровень провоспалительного цитокина IL-1beta ($p=0,001$), статистически не значимо на 17% снижало уровень IL-6 ($p=0,08$) и не влияло на уровень TNF- α по отношению к группе контроля ($p=0,1$) в перифокальной зоне травматического повреждения головного мозга крыс.

Обсуждение

По данным литературы, при исследовании нейропротекторных свойств хлорида лития было выявлено несколько ключевых сигнальных путей, обеспечивающих защиту мозга. Среди них, на наш взгляд, одним из важных является противовоспалительный эффект хлорида лития, что подтверждалось снижением уровня цитокина IL-1beta в нашем исследовании. Схожие данные были получены в работе П.Р. Лидса и соавт., где введение хлорида лития в дозе 1,5 ммоль/кг статистически значимо снижало уровень IL-1 β в мозге мышей после моделирования ЧМТ [23]. Однако в отличие от нашего исследования, авторы применяли 14-дневное введение хлорида лития перед моделированием черепно-мозговой травмы.

Заключение

При изучении предполагаемых нейропротекторных эффектов лития отмечено его влияние на сигнальные каскады, лежащие в основе универсальных механизмов органопротекции. Применение хлорида лития в дозе 63 мг/кг через 60 мин после моделирования открытой черепно-мозговой травмы уменьшает воспалительную реакцию, посредством снижения уровня цитокина IL-1beta. Таким образом, можно считать, что применение данного препарата способствует нивелированию посттравматических факторов черепно-мозговой травмы.

Мы убеждены в том, что данные, полученные в ходе нашего исследования, подчеркивают необходимость в продолжении экспериментальной работы, направленной на изучение нейропротекторных свойств хлорида лития. Особое внимание следует уделить определению сигнальных путей и молекулярных механизмов, которые лежат в основе его действия на процессы,

связанные с травматическим повреждением головного мозга у животных в экспериментальных условиях.

Литература

(п.п. 5; 6; 8-11; 16-19; 21; 23 см. References)

1. 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): 138–44. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-2-138-144>
2. Ключевский В.В., Литвинов И.И. *Практическая травматология: руководство для врачей*. М.: Практическая медицина; 2020. ISBN 978-5-98811-610-3
3. Сабиров Д.М., Росстальная А.Л., Махмудов М.А. Эпидемиологические особенности черепно-мозгового травматизма. *Вестник экстренной медицины*. 2019; 12(2): 2–3.
4. Александрова Е.В., Зайцев О.С., Челябинца М.В., Шарова Е.В., Соколова Е.Ю., Гаврилов В.М. и др. Выход из затяжного бессознательного состояния вследствие тяжелого диффузного аксонального поражения головного мозга: клиническое наблюдение и обзор литературы. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 5(2): 51–8. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2414>
7. Порядин Г.В. *Патофизиология: общая нозология и типовые патологические процессы*. М.: Медицинское информационное агентство; 2022. ISBN 978-5-9986-0472-0
12. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Аверьянова Н.С., Карасева О.В., Арсеньева Е.Н., Лукьянов В.И. и др. Полиморфизм гена АРОЕ и маркеры повреждения мозга в исходах тяжелой черепно-мозговой травмы у детей. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020; 120(4): 72–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004172>
13. Стельмашук Е.В., Капкаева М.Р., Розанова Н.А., Александрова О.П., Генрикс Е.Е., Обмолов В.В. и др. Влияние индуктора нейровоспаления на компоненты нейроваскулярной единицы головного мозга *in vitro*. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2022; 108(5): 686–96. <https://doi.org/10.31857/S0869813922050107>
14. Гребенчиков О.А., Черпаков Р.А., Евсеев А.К., Ершов А.В., Кузовлев А.Н., Лончинский П.А. и др. Влияние хлорида лития на летальность и неврологический дефицит при ишемическом инсульте у крыс. *Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь»*. 2021; 10 (4): 676–86. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-676-6866>
15. Гребенчиков О.А., Лобанов А.В., Шайхутдинова Э.Р., Кузовлев А.Н., Ершов А.В. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019; 23(2): 43–9. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-43-49>
20. Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А. Влияние концентрации хлорида лития на его нейропротекторные свойства при ишемическом инсульте у крыс. *Общая реаниматология*. 2021; 17(5): 101–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-101-110>
22. Беда Е.Е., Габитов М.В., Гребенчиков О.А. Влияние ксенона в различных концентрациях на объем поражения головного мозга и выраженность неврологических нарушений у крыс при моделировании открытой черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2024; 68(1): 26–36. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.01.26-36>

References

- Rasskazova V.N., Kiku P.F., Bogdanova V.D., Volkova M.V., Palladova L.M., Suhova A.V. Actual problems of child traumatism and its prevention. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2022; 66(2): 138–44. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-2-138-144> (in Russian)
- Kljuchevskij V.V., Litvinov I.I. *Practical traumatology: a manual for doctors. [Prakticheskaya travmatologiya: rukovodstvo dlya vrachej]*. Moscow: Prakticheskaya meditsina. 2020. ISBN 978-5-98811-610-3 (in Russian)
- Sabirov D.M., Rosstal'naja A.L., Mahmudov M.A. Epidemiological features of craniocerebral trauma. *Vestnik ekstrennoy meditsiny*. 2019; 12 (2): 2–3. (in Russian)
- Aleksandrova E.V., Zaitsev O.S., Chelyapina M.V., Sharova E.V., Sokolova E.Y., Gavrilov V.M., et al. Emergence from protracted unconsciousness due to severe diffuse axonal brain injury: clinical observation and literature review. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2013; 5(2): 51–8. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2414> (in Russian)
- Kaur P., Sharma S. Recent advances in pathophysiology of traumatic brain injury. (*Curr. Neuropharmacol, Russian Journal*). 2018; 16(8): 1224–38. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170613083606> PMID: 28606040
- Mira R.G., Lira M., Cerpa W. Traumatic brain injury: mechanisms of glial response. *Front Physiol*. 2021; 22(12): 740939. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.740939> PMID: 34744783
- Porjadin G.V. *Pathophysiology: general nosology and typical pathological processes. [Patofiziologiya: obshchaya nozologiya i tipovye patologicheskie protsessy]*. Moscow: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2022. ISBN 978-5-9986-0472-0 (in Russian)
- Capizzi A., Woo J., Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management. *Med. Clin. North Am*. 2020; 104: 213–38. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.11.001>
- Shively S.B., Priemer D.S., Stein M.B., Perl D.P. Pathophysiology of traumatic brain injury, chronic traumatic encephalopathy, and neuropsychiatric clinical expression. *Psychiatr. Clin. North. Am*. 2021; 44: 443–58. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2021.04.003>
- Woodcock T., Morganti-Kossmann M.C. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury. *Front Neurol*. 2013; 4(4): 18. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00018>
- Stein D.M., Lindell A.L., Murdock K.R., Kufera J.A., Menaker J., Bochicchio G.V., et al. Use of serum biomarkers to predict cerebral hypoxia after severe traumatic brain injury. *J. Neurotrauma*. 2012; 29(6): 1140–9. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2149>
- Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Aver'janova N.S., Karaseva O.V., Arsen'eva E.N., Luk'janov V.I., et al. APOE gene polymorphism and markers of brain damage in the outcomes of severe traumatic brain injury in children. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020; 120(4): 72–80. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012004172> (in Russian)
- Stel'mashuk E.V., Kapkaeva M.R., Rozanova N.A., Aleksandrova O.P., Genrihs E.E., Obmolov V.V., et al. Effect of neuroinflammation inducer on components of brain neurovascular unit in vitro. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal im. I.M. Sechenova*. 2022; 108(5): 686–96. <https://doi.org/10.31857/S0869813922050107> (in Russian)
- Grebenchikov O.A., Cherpakov R.A., Evseev A.K., Ershov A.V., Kuzovlev A.N., Lonchinskij P.A., et al. Lithium chloride effect on mortality and neurological deficits in the model of ischemic stroke in rats. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo «Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch'»*. 2021; 10(4): 676–86. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-676-6866> (in Russian)
- Grebenchikov O.A., Lobanov A.V., Shajhutdinova E.R., Kuzovlev A.N., Ershov A.V. Cardioprotective properties of lithium chloride in a rat model of myocardial infarction. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokirurgiya*. 2019; 23(2): 43–9. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-43-49> (in Russian)
- 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: 519–32. <https://doi.org/10.5603/FM.a2022.0068>
- Pan H.Y., Valapala M. Regulation of autophagy by the glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) signaling pathway. *Int. J. Mol. Sci*. 2022; 1; 23(3): 1709. <https://doi.org/10.3390/ijms23031709>
- 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. *Critical Care Medicine*. 2008; 36(3): 917–22. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e31816590c4>
- Xiao Y., Fan M., Jin W., Li W.A., Jia Y., Dong Y., et al. Lithium chloride ameliorated spatial cognitive impairment through activating mTOR phosphorylation and inhibiting excessive autophagy in the repeated cerebral ischemia-reperfusion mouse model. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 20(5): 109. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9237>
- Cherpakov R.A., Grebenchikov O.A. Effect of lithium chloride concentration on its neuroprotective properties in ischemic stroke in rats. *General Reanimatology*. 2021; 17(5): 101–10. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-5-101-110>
- 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 research*. 1981; 211(1): 67–77. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(81\)90067-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90067-6)
- Beda E.E., Gabitov M.V., Grebenchikov O.A. The effect of xenon in various concentrations on the volume of brain damage and the severity of neurological disorders in a rat model of open traumatic brain injury. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2024; 68(1): 26–36. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.01.26-36> (in Russian)
- Leeds P.R., Yu F., Wang Z., Chiu C.T., Zhang Y., Leng Y., et al. A new avenue for lithium: Intervention in traumatic brain injury. *Acs. Chemical Neuroscience*. 2014; 5(6): 422–33. <https://doi.org/10.1021/cn500040g>

Сведения об авторах:

Шарикадзе Денис Тамазович, соискатель ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНKC PP, e-mail: critical_care@mail.ru;

Габитов Михаил Валерьевич, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. органопротекции при критических состояниях ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНKC PP, e-mail: gabitovm@yahoo.com;

Лобанов Александр Владимирович, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейрориммунотологии ФГБНУ «НИИОПП», e-mail: lobanov-av@yandex.ru;

Гребенчиков Олег Александрович, доктор мед. наук, зав. лаб. органопротекции при критических состояниях ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНKC PP, e-mail: oleg.grebenchikov@yandex.ru;

Кузовлев Артём Николаевич, доктор мед. наук, зам. директора, руководитель ФГБНУ «НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского» ФНKC PP, e-mail: artem_kuzovlev@fnkcr.ru