

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-092.9

Какалов С.М.¹, Габитов М.В.¹, Крюков И.А.¹, Долгих В.Т.¹, Лобанов А.В.², Гребенчиков О.А.¹

Нейропротекторные свойства хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии

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

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова», 117513, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Введение. Неонатальная ишемия-гипоксия – тяжелое осложнение перинатального периода, приводящее к высокой летальности и стойким неврологическим нарушениям у выживших детей. Современные методы лечения, такие как терапевтическая гипотермия, имеют ограниченную эффективность, что требует поиска новых нейропротекторных стратегий. Литий, известный своими нейропротективными свойствами при других формах ишемического повреждения ЦНС, представляет интерес для применения в неонатальной практике. **Цель работы** – оценка нейропротекторных эффектов хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии у новорожденных крыс с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) и комплексного анализа неврологического статуса.

Методика. Исследование выполнено на неонатальных крысках линии Wistar (P7, $n = 44$). Модель ишемии-гипоксии воспроизводили по модифицированному протоколу Rice-Vannucci: левую общую сонную артерию лигировали, после чего животные подвергались гипоксии (8% O₂, 92% N₂) в течение двух часов. Через 60 мин после ишемии крысята получали внутрибрюшинно либо 0,9% раствор хлорида натрия (контроль, $n = 10$), либо 4,2% раствор хлорида лития в дозе 63 мг/кг (экспериментальная группа, $n = 10$) в течение трех дней. Оценка неврологического статуса проводили на 3-, 8-, 14- и 28-е сутки с использованием батареи тестов: хватательные рефлексы передних и задних конечностей, реакция избегания обрыва, акустический испуг, открытие глаз и тест постановки конечности на опору. На 7-е сутки выполняли МРТ головного мозга на томографе 7 Тл с расчетом объема повреждения по T2-взвешенным изображениям. Статистический анализ проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни.

Результаты. МРТ-исследование выявило значительное снижение объема повреждения головного мозга в экспериментальной группе – 7,3 мм³ против 14,1 мм³ в контроле ($p = 0,0001$), что соответствует уменьшению на 48%. Неврологическое тестирование показало улучшение в экспериментальной группе по ряду показателей: хватательный рефлекс передних конечностей на 3-и сутки ($p = 0,0451$), реакция избегания обрыва на 8-е сутки ($p = 0,0208$), акустический испуг на 14-е сутки ($p = 0,045$) и тест постановки конечности на опору на 28-е сутки ($p = 0,045$). Статистически значимых различий по хватательному рефлексу задних конечностей и открытию глаз не выявлено.

Заключение. Хлорид лития оказал выраженный нейропротекторный эффект на модели неонатальной ишемии-гипоксии, значимо снижая объем повреждения головного мозга и улучшая функциональные исходы. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего изучения лития в качестве средства адъювантной терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных.

Ключевые слова: неонатальная ишемия-гипоксия; хлорид лития; нейропротекция; модель Rice-Vannucci; гипоксически-ишемическая энцефалопатия; новорожденные крысы

Для цитирования: Какалов С.М., Габитов М.В., Крюков И.А., Долгих В.Т., Лобанов А.В., Гребенчиков О.А. Нейропротекторные свойства хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2026; 70(2): 117-125.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.117-125

Для корреспонденции: Габитов Михаил Валерьевич, кандидат мед. наук, научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях; e-mail: mgabitov@fnkcr.ru

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

Финансирование. Работа выполнена по теме НИР «Цитопротекторные эффекты инертных газов для профилактики и лечения органной дисфункции при критических состояниях» (№ FGWS-2025-0015).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Поступила 27.01.2026

Принята к печати 13.04.2026

Опубликована 30.06.2026

Kakalov S.M.¹, Gabitov M.V.¹, Kriukov I.A.¹, Dolgikh V.T.¹, Lobanov A.V.², Grebenchikov O.A.¹

Neuroprotective properties of lithium chloride in a model of neonatal ischemia-hypoxia

¹V.A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Scientific and Clinical Center of Reanimatology and Reabilitology, 25 Petrovka Str., Build. 2, Moscow 107031, Russian Federation

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University», Ostrovityanova Street, 1, Moscow 117513, Russian Federation

Introduction. Neonatal ischemia-hypoxia is a severe complication of the perinatal period, leading to high mortality and persistent neurological impairments in surviving children. Current treatment methods, such as therapeutic hypothermia, have limited efficacy, necessitating the search for new neuroprotective strategies. Lithium, known for its neuroprotective properties in other forms of ischemic CNS injury, is of interest for application in neonatal practice. **The aim** of this study was to evaluate the neuroprotective effects of lithium chloride in a model of neonatal ischemia-hypoxia in newborn rats using magnetic resonance imaging (MRI) and a comprehensive analysis of neurological status.

Methods. The study was performed on neonatal Wistar rat pups (P7, $n = 44$). The ischemia-hypoxia model was reproduced using a modified Rice-Vannucci protocol: the left common carotid artery was ligated, after which the animals were subjected to hypoxia (8% O₂, 92% N₂) for 2 hours. Sixty minutes after ischemia, the pups received intraperitoneal injections of either 0.9% sodium chloride solution (control, $n = 10$) or 4.2% lithium chloride solution at a dose of 63 mg/kg (experimental group, $n = 10$) for three days. Neurological status assessment was performed on days 3, 8, 14, and 28 using a battery of tests: forelimb and hindlimb grasping reflexes, cliff avoidance reaction, acoustic startle response, eye opening, and the limb placement test. On day 7, brain MRI was performed on a 7 T scanner with calculation of the lesion volume based on T2-weighted images. Statistical analysis was performed using the Mann-Whitney U-test.

Results. MRI revealed a significant reduction in brain lesion volume in the experimental group – 7.3 mm³ versus 14.1 mm³ in the control group ($p = 0.0001$), corresponding to a 48% decrease. Neurological testing showed improvement in the experimental group in several parameters: forelimb grasping reflex on day 3 ($p = 0.0451$), cliff avoidance reaction on day 8 ($p = 0.0208$), acoustic startle response on day 14 ($p = 0.045$), and the limb placement test on day 28 ($p = 0.045$). No statistically significant differences were found for the hindlimb grasping reflex and eye opening.

Conclusion. Lithium chloride demonstrated a pronounced neuroprotective effect in the model of neonatal ischemia-hypoxia, significantly reducing brain lesion volume and improving functional outcomes. The obtained data justify the potential for further study of lithium as an adjuvant therapy for hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns.

Keywords: neonatal ischemia-hypoxia; lithium chloride; neuroprotection; Rice-Vannucci model; hypoxic-ischemic encephalopathy; newborn rats

For citation: Kakalov S.M., Gabitov M.V., Kriukov I.A., Dolgikh V.T., Lobanov A.V., Grebenchikov O.A. Neuroprotective properties of lithium chloride in a model of neonatal ischemia-hypoxia. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(2): 117-125. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.02.117-125

For correspondence: Mikhail V. Gabitov, candidate of medical sciences, scientific researcher at the laboratory of organoprotection in critical conditions; e-mail: mgabitov@fnkcr.ru

Author's contributions: study concept and design – Grebenchikov O.A.; material collection and processing – Kakalov S.M., Kriukov I.A.; preparation of illustrative material – Gabitov M.V.; text writing – Kakalov S.M., Gabitov M.V.; editing – Dolgikh V.T., Lobanov A.V., Gabitov M.V. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Information about the authors:

Kakalov S.M., <https://orcid.org/0009-0008-0305-2347>

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

Kriukov I.A., <https://orcid.org/0000-0003-3121-2981>

Dolgikh V.T., <https://orcid.org/0000-0001-9034-4912>

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

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

Financing. The work was carried out within the framework of the research project «Cytoprotective effects of inert gases for the prevention and treatment of organ dysfunction in critical conditions» (No. FGWS-2025-0015).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The materials of the article have not been published previously.

Received 27.01.2026

Accepted 13.04.2026

Published 30.06.2026

Введение

Неонатальная ишемия-гипоксия – одно из самых тяжёлых осложнений перинатального периода, вызывающее высокую летальность и стойкие неврологические нарушения у выживших детей. Согласно действующим клиническим рекомендациям, гипоксически-ишемическая энцефалопатия определяется как поражение головного мозга, которое развивается в первые часы жизни и характеризуется комплексом неврологических нарушений различной степени тяжести, наступивших в результате асфиксии при рождении. По данным Минздрава Российской Федерации («Федеральное статистическое наблюдение» форма № 32), частота неонатальной асфиксии у доношенных новорождённых в 2020 г. составила 13,3 на 1000 живорождений, что подчёркивает высокую распространённость синдрома в реальной клинической практике [1]. Впоследствии у выживших детей существенно возрастает риск развития церебрального паралича, задержки психомоторного и когнитивного развития, а также эпилепсии [2, 3]. Следует подчеркнуть, что во всем мире гипоксически-ишемическая энцефалопатия остается одной из ведущих причин повреждения головного мозга у новорожденных, с частотой 1,5 случая на 1000 живорожденных в развитых странах и 26,5 случая на 1000 детей в странах с низким уровнем дохода [4, 5].

Патофизиологическая основа неонатальной ишемии-гипоксии включает фазовый каскад: первичный энергетический дефицит вследствие снижения мозгового кровотока и доставки кислорода, последующую эксайтотоксичность, оксидантный стресс, дисфункцию митохондрий, нарушение целостности гематоэнцефалического барьера и активацию воспаления, приводящие к отсроченной гибели нейронов и стойкому неврологическому дефициту [6, 7, 8].

Современные возможности лечения гипоксически-ишемической энцефалопатии у новорожденных детей крайне ограничены [9, 10]. Терапевтическая гипотермия является стандартом при лечении гипоксически-ишемической энцефалопатии средней и тяжелой степени у доношенных новорожденных, но лишь в странах с высоким уровнем дохода [11, 12]. Однако сегодня отсутствует до-

казанная эффективность при тяжёлых формах повреждения мозга, а применение гипотермии за пределами терапевтического окна даёт противоречивые результаты, что подчёркивает настоятельную потребность в разработке дополнительных и альтернативных стратегий.

Литий широко используется в клинической практике как нормотимик. В последние два десятилетия возрос интерес к его нейропротективным свойствам, которые были выявлены на моделях нейродегенеративных заболеваний, черепно-мозговых травм, инсульта и ишемии-реперфузии [13, 14, 15]. Патогенез его действия включает ингибирование гликоген-синтазы-киназы-3 β (GSK-3 β), активацию антиоксидантного пути через транскрипционный фактор NrF-2, подавление провоспалительного ядерного фактора NF- κ B и снижение продукции провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [16, 17, 18, 19, 20].

Экспериментальные данные продемонстрировали защитные свойства хлорида лития при ишемическом повреждении мозга в различных моделях, однако его эффективность при неонатальной ишемии-гипоксии требует дальнейшего изучения [21].

Целью настоящего исследования была оценка нейропротекторных эффектов хлорида лития на модели неонатальной ишемии-гипоксии у новорождённых крыс на основе магнитно-резонансной томографии и комплексного анализа неврологического статуса.

Методика

Эксперименты выполнены на неонатальных крысах (P7) линии Wistar массой 25–30 г ($n = 20$). Работа проведена с соблюдением «Правил лабораторной практики в РФ» (приказ Минздрава России № 708н от 23.08.2010) и международных норм гуманного обращения с животными: EU Directive 86/609/EEC (24.11.1986), Directive 2010/63/EU (22.09.2010), Европейская конвенция ETS № 123 (Страсбург, 18.03.1986, приложение 15.06.2006), Guide for the care and use of laboratory animals, 8th edition, 2010. Исследование соответствовало «Правилам надлежащей лабораторной практики» (приказ Минздрава РФ №199н от 01.04.2016; пп. 5, 6, 7, 12, 14, 17, 18, 22) и ГОСТ 33044-2014

(приказ Росстандарта № 1700-ст от 20.11.2014; пп. 2.1–2.3, 3.1, 3.2, 3.4, 3.7–3.9). Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФНКЦ РР – № 2/25/5 от 26.03.2025.

Животные были распределены по группам методом простой рандомизации с использованием генератора случайных чисел; оценку неврологического статуса проводил исследователь, не осведомленный о принадлежности животного к группе. При анализе данных кодировка раскрывалась только после завершения статистической обработки. Для проведения исследования были сформированы две группы: контрольная, в которой через 60 минут после моделирования ишемии-гипоксии внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор хлорида натрия в дозе 1,5 мл/кг в течение трёх дней ($n = 10$), и экспериментальная, где по аналогичной схеме вводили 4,2% раствор хлорида лития в дозе 63 мг/кг ($n = 10$).

Моделирование неонатальной ишемии/гипоксии

Перед началом вмешательства крысят помещали в камеру с подачей изофлурана в концентрации 3 об.% для индукции анестезии. После достижения глубокой стадии наркоза животных укладывали на подогреваемую платформу (36°C) для предотвращения гипотермии. Поддержание анестезии осуществляли изофлураном в концентрации 1,5 – 2,0 об.% в 100% кислороде через миниатюрную маску; глубину наркоза контролировали по отсутствию корнеального и межпальцевого рефлексов. Модель неонатальной ишемии-гипоксии воспроизводили по модифицированному протоколу Rice-Vannucci за счет сочетания гипоперфузии мозга (перевязка сонной артерии) и гипоксии [22]. В нашей работе использовали модифицированный протокол с контролем температуры, гипоксической экспозицией и мониторингом состояния животных. После индукции анестезии крысенка укладывали на спину на подогреваемую платформу. Операционное поле шеи обрабатывали антисептиком, затем микрохирургическим скальпелем выполняли разрез кожи (~1 см) слева. Мягкие ткани разводили микроинструментами, обнажая общую сонную артерию. Далее артерию аккуратно отсекаровали от окружающих тканей и блуждающего нерва, после чего выполняли двойное лигирование нитью 7-0 или коагулировали микроэлектродом. Успех манипуляции подтверждали отсутствием дистальной пульсации. После лигирования рану ушивали рассасывающимся материалом, обрабатывали антисептиком и помещали крысенка в термостат при 36°C на один час для восстановления перед гипоксической экспозицией. Далее крысят переносили в мультигазовый инкубатор и подвергали гипокси-

ческой экспозиции в азотно-кислородной газовой смеси (92% N_2 и 8% O_2) в течение 2 часов. Температуру поддерживали стабильной на протяжении всего воздействия; состояние животных контролировали визуально. Такой режим гипоксии соответствовал модифицированной модели Rice-Vannucci и обеспечивал воспроизведение гипоксически-ишемического повреждения головного мозга у неонатальных грызунов.

Оценка неврологического статуса

Неврологический статус животных оценивали в динамике на 3-и, 8-е, 14-е и 28-е сутки после моделирования ишемии-гипоксии, следуя ранее описанным протоколам [23, 24, 25]. Батарея тестов включала оценку хватательных рефлексов, реакции избегания обрыва, акустического испуга, времени открытия глаз и комплексный тест постановки конечности на опору.

Хватательные рефлексы оценивали с третьего дня постнатального развития. Для рефлекса передних конечностей к ладонной поверхности лап прикладывали тупой стержень с легким надавливанием; положительной реакцией считали сгибание пальцев вокруг стержня. Рефлекс задних конечностей тестировали аналогично, стимулируя подушечку лапы. Оценка проводилась по трехбалльной шкале: 0 – отсутствие рефлекса, 1 – захват одной конечностью, 2 – захват обеими конечностями. Сформированным рефлекс считали при стабильном выполнении в течение двух последовательных дней.

Рефлекс постановки задних конечностей оценивали, начиная с четвертого дня. Крысенка удерживали вертикально, стимулируя тыльную сторону одной из задних лап тупой поверхностью; положительной реакцией являлось отведение лапы и постановка ее на опору. Балльная оценка: 0 – отсутствие реакции, 1 – постановка одной конечности, 2 – постановка обеих конечностей.

Реакцию избегания обрыва тестировали с четвертого дня (PD4). Животное помещали на край поверхности так, чтобы передние лапы и морда находились над обрывом. Нормальной реакцией считалось рефлекторное отворачивание от края. Оценка баллов: 0 – отсутствие движения или падение, 1 – попытка ухода со свисанием конечностей, 2 – полный отход от края.

Реакцию испуга на звук оценивали с десятого дня (PD10). Над животным подавали громкий звуковой сигнал; положительной реакцией считали резкое движение в сторону от звука. Оценка баллов: 0 – отсутствие реакции, 1 – наличие рефлекторного движения.

Открытие глаз регистрировали с двенадцатого дня. Оценка баллов: 0 – веки сомкнуты, 1 – открыт один глаз, 2 – открыты оба глаза.

Тест «Постановка конечности на опору» выполняли на 28-е сутки по методике, описанной Де Риком и модифицированной Ю. Ёолкконеном и соавт. [6, 7]. Каждое испытание оценивали: 2 балла – нормальное выполнение, 1 балл – выполнение с задержкой (> 2 с) и/или неполное, 0 баллов – отсутствие выполнения.

МРТ-исследование

На 7-е сутки проводили МРТ-исследование животных *in vivo* на томографе с индукцией магнитного поля 7 Тл и градиентной системой 105 мТл/м (BioSpec 70/30, Bruker, Германия). Анестезию выполняли изофлураном в концентрации 1,5–2 об.%, после чего крысенка помещали в устройство позиционирования с системой стереотаксиса и терморегуляции, как описано ранее [26].

Использовали стандартный протокол исследования мозга, который включает в себя получение T2-взвешенных изображений. Для передачи радиочастотного (РЧ) сигнала использовали линейный трансмиттер с внутренним диаметром 72 мм, для детекции РЧ-сигнала – поверхностную приемную катушку для мозга крысы. Использовали следующие импульсные последовательности (ИП): RARE – ИП на основе спинного эха с параметрами: TR = 6000 мс, TE = 63,9 мс, толщина среза 0,8 мм с шагом 0,8 мм, размер матрицы 256 x 384, разрешение 0,164 x 0,164 мм/пиксель. Общее время сканирования одного животного составляло около 25 мин. Степень повреждения головного мозга оценивали с помощью графического анализа МР-изображений с подсчетом объема поврежденного участка головного мозга. Для этого на серии МРТ-изображений с помощью программы ImageJ (National Institutes of Health image software, Bethesda, MD, США) рассчитывали площадь повреждения в мм² каждого среза. Для этого выделяли отдельно площади неизменной ткани здорового (S1) и поврежденного (S2) полушарий и рассчитывали площадь повреждения по формуле: $\Sigma S = S1 - S2$, где ΣS – площадь повреждения одного среза (мм²). Объем повреждения головного мозга рассчитывали по следующей формуле: $V = \Sigma S \times d$, где d – толщина одного среза (0,8 мм), ΣS – сумма площадей повреждения на всех слайдах (мм²).

Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием SPSS Statistics 27.0.1 и GraphPad Prism 8.0.1. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку показатели имели порядковую шкалу и распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала – Me (Q1; Q3). Сравнение групп выпол-

няли с использованием U-теста Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Анализ проводили в режиме ослепления исследователя к распределению животных по группам.

Результаты

В группе контроля объем повреждения головного мозга на 7-е сутки после моделирования ишемии-гипоксии составил 14,1 (12,2; 15,25) мм³, что статистически значимо выше по сравнению с показателем экспериментальной группы – 7,3 (5,7; 9,6) мм³, $p = 0,0001$ (рис. 1, 2).

Неврологический статус животных оценивали на 3-и, 8-е, 14-е и 28-е сутки после моделирования неонатальной ишемии-гипоксии. Комплекс обследований включал тестирование хватательных рефлексов передних и задних конечностей, реакции избегания обрыва, реакции акустического испуга, открытие глаз, а в отдаленный период – тест «Постановка конечности на опору», отражающий интегративное сенсомоторное восстановление. Динамика неврологических показателей представлена в таблице 1.

На 3-и сутки у животных экспериментальной группы отмечено статистически значимое улучшение хватательного рефлекса передних конечностей по сравнению с группой контроль ($p = 0,0451$), что свидетельствует о более быстром формировании ранних сенсомоторных функций. Однако статистически значимых различий в хватательном рефлексе задних конечностей выявлено не было ($p = 0,2915$).

На 8-е сутки не наблюдали значимого улучшения рефлекса постановки задних конечностей у экспериментальной группы животных, получавших литий ($p = 0,0748$). При этом в тесте реакции избегания обрыва зарегистрировано статистически значимое улучшение показателей в экспериментальной группе по сравнению с группой контроль ($p = 0,0208$), что отражает более выраженное восстановление сложных защитных моторных реакций.

На 14-е сутки у крысят, получавших хлорид лития, зафиксирована статистически значимая более высокая выраженность реакции акустического испуга ($p = 0,045$). По показателю «открытие глаз» статистически значимых различий между группами не было ($p = 0,077$).

На 28-е сутки провели тест «Постановка конечности на опору», отражающий интегральное сенсомоторное восстановление. Хлорид лития статистически значимо улучшал исход ($p = 0,045$), что указывает на уменьшение неврологического дефицита и восстановление моторно-координационных функций в отдаленный период наблюдения (табл. 1).

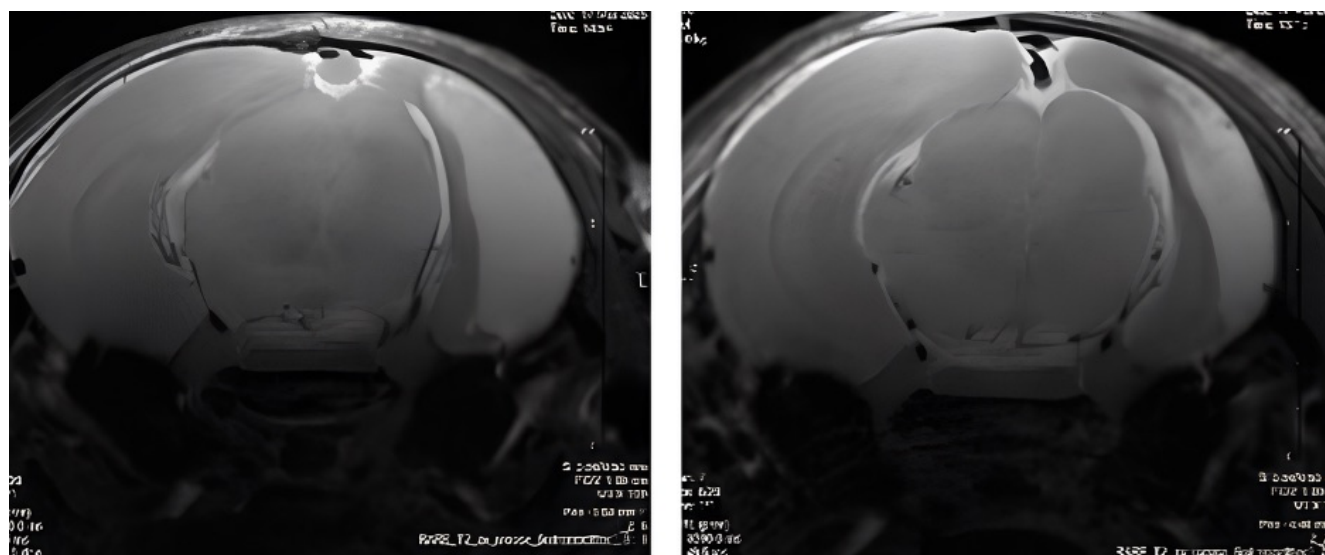


Рис. 1. МР-изображения головного мозга крысят на 7-е сутки после ишемии-гипоксии.

Примечание. Группа контроля – слева, экспериментальная группа – справа.

Fig. 1. MR images of the rat brain on the 7th day after ischemia-hypoxia.

Note. The control group is on the left, the experimental group is on the right.

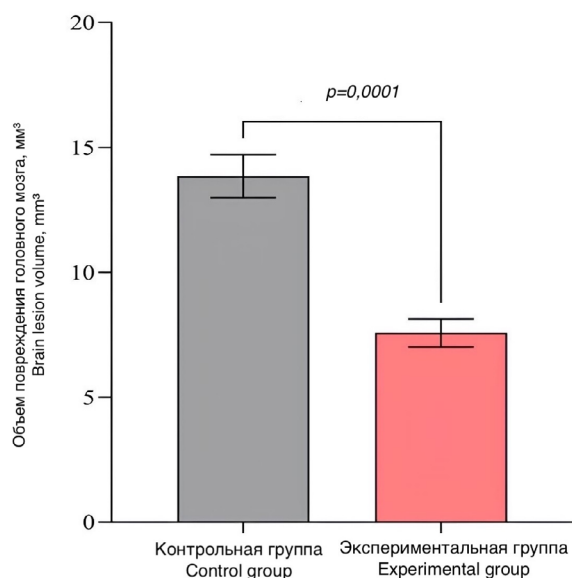


Рис. 2. Объём повреждения головного мозга в группах сравнения.

Fig. 2. Volume of brain damage in comparison groups.

Обсуждение

Проведённое исследование продемонстрировало выраженный нейропротекторный эффект хлорида лития при неонатальной ишемии-гипоксии на модели Rice-Vannucci. Полученные данные, сочетающие объективные морфометрические показатели МРТ и комплекс-

ную оценку неврологического дефицита, всесторонне подтверждают способность лития уменьшать объём повреждения головного мозга и улучшать функциональный исход в отдалённом периоде. Эти результаты соответствуют поставленной цели и согласуются с литературными данными о нейропротекторном потенциале лития при различных формах ишемического повреждения ЦНС [13, 21], специфически расширяя их на модель неонатальной патологии.

Ключевым морфологическим свидетельством эффективности хлорида лития явилось статистически значимое ($p = 0,0001$) сокращение объёма ишемического повреждения на 48% по сравнению с контрольной группой. Использование высокопольной МРТ (7 Тл) обеспечило точную визуализацию зоны поражения. Уменьшение гиперинтенсивного сигнала на T2-взвешенных изображениях в группе лечения указывает на ограничение развития вазогенного отека и цитотоксических реакций, что является прямым отражением торможения каскада вторичного повреждения. Этот выраженный церебропротективный эффект создал фундаментальную морфологическую основу для последующего функционального восстановления.

Применение серии поведенческих тестов позволило выявить положительное влияние хлорида лития на различные аспекты неврологического статуса. Улучшение хватательного рефлекса передних конечностей уже на 3-и сутки ($p = 0,0451$) свидетельствует о более благоприят-

Таблица 1 / Table 1

Динамика неврологического статуса животных после моделирования неонатальной ишемии-гипоксии**Dynamics of the neurological status of animals after modeling neonatal ischemia-hypoxia**

Сутки после ишемии-гипоксии / Days post ischemia-hypoxia	Тест / Test	Контрольная группа / Control group (n = 9–10)	Экспериментальная группа / Experimental group (n = 10)	p-value
3-и сутки / Day 3	Хватательный рефлекс передних конечностей / Forelimb grasping reflex	1 (0; 1)	1,5 (1; 2)	0,0451
	Хватательный рефлекс задних конечностей / Hindlimb grasping reflex	1 (1; 1)	1 (1; 2)	0,2915
8-е сутки / Day 8	Постановка задних конечностей / Hindlimb placing reflex	0,5 (0; 1)	1,5 (1; 2)	0,0748
	Реакция избегания обрыва / Cliff avoidance reaction	1 (0; 1)	1 (1; 2)	0,0208
14-е сутки / Day 14	Реакция испуга на звук / Acoustic startle response	0 (0; 0,25)	1 (1; 1)	0,045
	Открытие глаз / Eye opening	1 (0; 1)	1 (1; 2)	0,077
28-е сутки / Day 28	Постановка конечности на опору / Limb placement test	11,5 (8,0; 12,0)	13,0 (12,0; 13,25)	0,045

Примечание. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала – Ме (Q1; Q3). Критерий статистической значимости: $p < 0,05$. В контрольной группе на 8-е, 14-е и 28-е сутки $n = 9$ из-за гибели одного животного во время анестезии при МРТ.

Note. Data are presented as median and interquartile range Me (Q1; Q3). Statistical significance criterion: $p < 0.05$. In the control group, $n = 9$ on days 8, 14, and 28 due to the loss of one animal during MRI anesthesia.

ном течении раннего постишемического периода, возможно, за счет уменьшения перифокального отека и сохранения функций спинальных мотонейронов. Наличие сложных интегративных реакций, таких как избегание обрыва ($p = 0,0208$) и испуг на звук ($p = 0,045$), свидетельствует о сохранности или более быстром восстановлении стволовых структур. Наиболее важным является статистически значимое улучшение показателей в комплексном тесте «Постановка конечности на опору» к 28-м суткам ($p = 0,045$), что указывает на стойкое улучшение сенсомоторной координации и проприоцепции. Для хватательных рефлексов задних конечностей статистически значимых различий выявлено не было, что может указывать на более выраженное повреждение поясничного отдела спинного мозга при данной модели ишемии или на более глубокие дефициты в задних конечностях.

Выявленные эффекты хорошо согласуются с известным механизмом действия лития. Ингибирование ключевого проапоптотического фермента GSK-3 β и активация сигнального пути PI3K/Akt [17, 18], вероятно, являются основными факторами, способствовавшими снижению объема некроза за счет подавления программируемой гибели нейронов. Одновременно способность лития модулировать воспалительный ответ через ингибирование фактора транскрипции NF- κ B и снижение продукции провоспалительных цитокинов [16, 20] могла ограничить вторичное повреждение, опосредованное микроглией и астроглией, что отразилось как на МРТ-картине (уменьшение отека), так и на создании более благоприятной среды для нейропластичности. Таким образом, нейропротективный эффект хлорида лития, по-видимому, реализуется через синергическое воздействие на не-

сколько звеньев патогенеза: ограничение апоптоза и снижение воспаления.

Следует отметить ряд ограничений настоящей работы. Во-первых, исследовали одну фиксированную дозу и схему введения хлорида лития, что не позволяет определить дозозависимый эффект или оптимальное терапевтическое окно. Во-вторых, для прямого подтверждения задействованных молекулярных механизмов необходимы дополнительные биохимические и иммуногистохимические исследования. Тем не менее, полученные результаты имеют важное практическое значение. Введение хлорида лития через 60 минут после ишемии моделирует клинически релевантное отсроченное вмешательство, что указывает на потенциал препарата для использования в рамках расширенного терапевтического окна. В связи с этим наиболее логичным направлением дальнейших исследований представляется изучение комбинированной терапии хлорида лития со стандартной терапевтической гипотермией, а также оценка долгосрочных когнитивных последствий такого лечения.

Заключение

В результате проведенного исследования установлено, что хлорид лития при введении в отсроченном режиме проявляет выраженный нейропротекторный эффект на модели неонатальной ишемии-гипоксии у крыс, снижая объем повреждения головного мозга на 48% по данным МРТ. Терапия хлоридом лития способствует значимому и стойкому улучшению неврологического исхода, ускоряя восстановление сенсомоторных рефлексов в раннем периоде и приводя к улучшению комплексной сенсомоторной интеграции в отдаленном периоде. Нейропротекторное действие хлорида лития, вероятно, опосредовано синергическим подавлением апоптотических процессов и воспаления, что соответствует его известным молекулярным мишеням. Полученные данные обосновывают перспективность дальнейшего доклинического изучения хлорида лития в качестве потенциального адъювантного средства для терапии гипоксически-ишемической энцефалопатии новорожденных, в том числе в комбинации с терапевтической гипотермией.

Литература

(п.п. 2–9, 11, 12, 17–25 References)

1. Ионов О.В., Балашова Е.Н., Дегтярев Д.Н. и др. Клинические рекомендации «Гипоксическая ишемическая энцефалопатия новорожденного вследствие перенесенной асфиксии при родах». М.: Российское общество неонатологов, АСПМ, 2025. 72 с.
10. Эльдаров Ч.М., Стародубцева Н.Л., Шевцова Ю.А. и др. Оценка эффекта гипотермии после моделированной ишемической гипоксической энцефалопатии по метаболиту крови. *Вестник РГМУ*. 2024; (6): 144–51. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2024.069>
13. 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>
14. Гребенчиков О.А., Лобанов А.В., Шайхутдинова Э.Р. и др. 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>
15. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Редкин И.В. и др. 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>
16. Шарикадзе Д.Т., Габитов М.В., Лобанов А.В. и др. Изучение влияния хлорида лития на уровень провоспалительных цитокинов после черепно-мозговой травмы. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2025; 69(1): 58–64. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.58-64>
26. 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

1. Ionov O.V., Balashova E.N., Degtyarev D.N., et al. *Clinical guidelines «Hypoxic ischemic encephalopathy of the newborn due to asphyxia during childbirth»*. Moscow: Russian Society of Neonatologists, ASPM, 2025. 72 p (in Russian)
2. Allegaert K., Macente J., Mekahli D. et al. Progression of the estimated glomerular filtration rate in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia during the first 10 days of life. *Pediatr Nephrol*. 2026; 41(1): 233–38. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06957-1>
3. Pawale D., Fursule A., Tan J. et al. Prevalence of hearing impairment in neonatal encephalopathy due to hypoxia-ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Res*. 2025; 97(3): 953–71. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03261-w>
4. Hassan B., Samin A., Loughmani T., Maryam Z. A Survey on Diagnosis and Prognosis of Prenatal Asphyxia based on Oxidant Antioxidant Balance: Evidence from a Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Pediatr Rev*. 2025; 21(4): 348–61. <https://doi.org/10.2174/0115733963264881231227112345>
5. Fei Q., Wang D., Yuan T. Comparison of Different Adjuvant Therapies for Hypothermia in Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Indian J Pediatr*. 2024; 91(3): 235–41. <https://doi.org/10.1007/s12098-023-04563-3>

6. Millar L., Shi L., Hoerder-Suabedissen A., Molnar Z. Neonatal Hypoxia Ischaemia: Mechanisms, Models, and Therapeutic Challenges. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2017; 11: 78. <https://doi.org/10.3389/fncel.2017.00078>
7. Koehn L., Chen X., Logsdon A. et al. Novel Neuroprotective Agents to Treat Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: Inter-Alpha Inhibitor Proteins. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(23): 9193. <https://doi.org/10.3390/ijms21239193>
8. Serrenho I., Rosado M., Dinis A. et al. Stem Cell Therapy for Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(6): 3142. <https://doi.org/10.3390/ijms22063142>
9. Allegaert K., Macente J., Mekahli D. et al. Progression of the estimated glomerular filtration rate in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia during the first 10 days of life. *Pediatr Nephrol.* 2026; 41(1): 233–8. <https://doi.org/10.1007/s00467-025-06957-1>
10. Eldarov Ch.M., Starodubtseva N.L., Shevtsova Yu.A. et al. Evaluation of the effect of hypothermia after modeled ischemic hypoxic encephalopathy by the blood metabolome. *Vestnik Russian State Medical University*. 2024; (6): 144–51. <https://doi.org/10.24075/vrgmu.2024.069> (in Russian)
11. Lee H.C., Costa-Nobre D.T., Katheria A.C. et al. International Liaison Committee on Resuscitation Neonatal Life Support Task Force. Therapeutic Hypothermia in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2026; 288: 114793. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2025.114793>
12. Sabir H. Neuroprotective therapies for neonatal hypoxic-ischemic brain injury – a contemporary update. *Semin Perinatol.* 2025; 49(8): 152128. <https://doi.org/10.1016/j.semperi.2025.152128>
13. 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> (in Russian)
14. Grebenchikov O.A., Lobanov A.V., Shajhutdinova E.R. et al. 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)
15. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Redkin I.V. et al. Neuroprotective Potential of Lithium Chloride in a Model of Traumatic Brain Injury. *General Reanimatology.* 2025; 21(5): 44–50. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2025-5-2528> (in Russian)
16. Sharikadze D.T., Gabitov M.V., Lobanov A.V. et al. 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. <https://doi.org/10.48612/pfiet/0031-2991.2025.01.58-64> (in Russian)
17. Li B., Wang W., Huang Y. et al. Lithium treatment promotes the activation of primordial follicles through PI3K/Akt signaling. *Biol Reprod.* 2022; 107: 1059–71. <https://doi.org/10.1093/biolre/iaac150>
18. Ghanaatfar F., Ghanaatfar A., Isapour P. et al. Is lithium neuroprotective? An updated mechanistic illustrated review. *Fundam Clin Pharmacol.* 2023; 37(1): 4–30. <https://doi.org/10.1111/fcp.12826>
19. 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. <https://doi.org/10.1186/s40345-025-00386-7>
20. Bortolozzi A., Fico G., Berk M. et al. New Advances in the Pharmacology and Toxicology of Lithium: A Neurobiologically Oriented Overview. *Pharmacol. Rev.* 2024; 76(3): 323–57. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.120.000007>
21. Xie C., Zhou K., Wang X. et al. Therapeutic benefits of delayed lithium administration in the neonatal rat after cerebral hypoxia-ischemia. *PLOS One.* 2014; 9(9): e107192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107192>
22. Vannucci S.J., Back S.A. The Vannucci Model of Hypoxic-Ischemic Injury in the Neonatal Rodent: 40 years Later. *Dev Neurosci.* 2022; 44(4–5): 186–93. <https://doi.org/10.1159/000523990>
23. Penny T.R., Oorschot D.E., Reynolds M.L. et al. Optimization of behavioral testing in a long-term rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Dev Neurosci.* 2021; 43(5): 281–94. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113322>
24. Kumar A.J., Gomez M.S., Santos F.P. et al. Sensorimotor development and neurological reflex assessment in neonatal Wistar rats subjected to anoxia. *Dev Psychobiol.* 2022; 64(8): e22291. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113322> <https://doi.org/10.1002/dev.22291>
25. Nguyen A.T., Armstrong E.A., Yager J.Y. Neurodevelopmental reflex testing in neonatal rat pups. *J Vis Exp.* 2017; (122): 55261. <https://doi.org/10.3791/55261>
26. 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 (Pathological physiology and experimental therapy).* 2024; 68(1): 26–36. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2024.01.26-36> (in Russian)

Сведения об авторах:

Какалов Сергей Михайлович, соискатель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Габитов Михаил Валерьевич, канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Крюков Иван Александрович, соискатель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Долгих Владимир Терентьевич, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР

Лобанов Александр Владимирович, канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. синтетических нейротехнологий ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова

Гребенчиков Олег Александрович, доктор мед. наук, зав. лаб. органопротекции при критических состояниях НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР