

Влияние хлорида лития на летальность и неврологический дефицит при ишемическом инсульте у крыс

О.А. Гребенчиков^{1,2}, Р.А. Черпаков¹ ✉, А.К. Евсеев³, А.В. Ершов^{1,4}, А.Н. Кузовлев¹, П.А. Лончинский⁵, С.С. Петриков³, А.К. Шабанов³

Лаборатория органопротекции при критических состояниях

¹ ФГБНУ «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии»

Российская Федерация, 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

Российская Федерация, 129110, Москва, ул. Щепкина, д. 61, стр. 2

³ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская площадь, д. 3

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

Российская Федерация, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ ГБУЗ «Городская клиническая больница имени В.М. Буянова ДЗМ»

Российская Федерация, 115516, Москва, ул. Бакинская, д. 26

✉ Контактная информация: Черпаков Ростислав Александрович, научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФГБНУ ФНКЦ РР. Email: zealot333@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Актуальность проблемы ишемического инсульта (ИИ) сложно переоценить в современных условиях. Данные по частоте встречаемости и исходам инсульта, особенно среди лиц молодого возраста, вынуждают искать новые стратегии по минимизации его последствий. Недавние экспериментальные исследования показали выраженные нейро-, кардио- и нефропротективные свойства солей лития.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние хлорида лития на летальность и выраженность когнитивного и неврологического дефицита при ИИ у крыс.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали беспородных крыс самцов массой 312±12,5 г. За основу была взята модель фокальной ишемии Лонга. Животные были разделены на пять групп: ложнопериорированные, контроль (модель ИИ с введением хлорида натрия 0,9%) и три группы, в которых моделирование ИИ сочетали с введением хлорида лития (в различных концентрациях (4,2 мг/кг, 21 мг/кг и 63 мг/кг)). Ведение препарата осуществляли ежедневно на протяжении 14 дней с параллельной оценкой неврологического дефицита.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам проведенного эксперимента получили следующие данные в отношении летальности в исследуемых группах: ложнопериорированные – 0 из 8, контрольная группа – 13 из 22 (летальность 59%), группа III (хлорид лития, 4,2 мг/кг) – 8 из 14 (летальность 57%), $p>0,05$ по отношению к контролю, группа IV (хлорид лития, 21 мг/кг) – 6 из 15 (летальность 40%) $p>0,05$ по отношению к контролю и в группе V (хлорид лития, 63 мг/кг) умерло 4 животных из 15 (летальность 27%) $p=0,0317$ статистически значимо по отношению к контролю. Хлорид лития в дозах 21 и 63 мг/кг привел к снижению выраженности неврологического дефицита на 2-й день эксперимента. На 15-й день эксперимента различий в степени выраженности неврологических нарушений между анализируемыми группами выявлено не было. Также дозировка 63 мг/кг способствовала лучшей сохранности памяти в ходе оценки когнитивных функций.

ВЫВОД

Хлорид лития в дозировке 63 мг/кг статистически значимо ($p=0,037$) снижал летальность и выраженность неврологического дефицита при ишемическом инсульте у крыс по сравнению с контрольной группой.

Ключевые слова:

литий, нейропротекция, ишемический инсульт, неврологический дефицит

Ссылка для цитирования

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):676–686. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-676-686>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ВВЕДЕНИЕ

Достаточно долгое время считалось, что проблема сердечно-сосудистых заболеваний в целом и инсультов в частности связана с продолжительностью жизни и средним возрастом населения развитых и развивающихся стран. Однако по данным современных исследований [1] становится ясно, что такие заболевания, как инфаркт и инсульт начали встречаться у лиц молодого возраста значительно чаще. Процент смертельных исходов [2], а также стойкой инвалидизации пациентов [3], которым проводили лечение согласно имеющимся протоколам, настораживает. К сожалению, далеко не все проблемы решаются профилактикой и ранней диагностикой [4], и когда вопрос заходит о лечении острого ишемического инсульта (ИИ), прогноз прежде всего зависит от сроков начала лечения, которые, в связи с различными факторами, могут быть не всегда оптимальными для благоприятного прогноза [5]. Кроме того, такая процедура, как тромболитизис (в том числе, селективный), к сожалению, не всегда доступна на различных этапах госпитализации и/или проводится не во всех стационарах, что еще больше усложняет прогноз данной категории пациентов. Эти обстоятельства обуславливают поиск препаратов, способных, если не предотвратить полностью, то хотя бы минимизировать последствия и снизить летальность при столь грозной патологии.

Из препаратов, обладающих нейропротекторным эффектом, отдельно стоит выделить соли лития. Таблетированные препараты на основе карбоната лития нашли применение прежде всего в психиатрии и более 60 лет успешно используются для лечения пациентов с маниакально-депрессивными психозами и биполярными расстройствами [6, 7]. Представляется важным отметить, что риск инсульта в группе пациентов с биполярными расстройствами, принимавших препараты лития, значительно ниже, чем в общей популяции [8, 9]. В недавних работах *S.E. Mohammadianinejad* [10] и *Y.R. Sun* [11] было показано улучшение моторных функций у пациентов, принимавших карбонат лития после перенесенного инсульта. Помимо этого была доказана связь терапии литием и объемом серого вещества головного мозга у людей, что потенциально указывает на способность препарата снижать риск развития деменции [12, 13].

В то же время в ряде экспериментальных исследований как *in vivo*, так и *in vitro*, были показаны нейропротекторные свойства солей лития [14, 15]. Особую значимость представляет работа *Ren Ming* [16], где коллектив авторов впервые отчетливо показал нейропротекторный эффект лития на модели ИИ у крыс, который выражался в значимом снижении объема поражения головного мозга и неврологического дефицита. Схожие выводы о наличии нейропротекции были сделаны и рядом других авторов, в том числе на моделях глобальной ишемии головного мозга [17] и геморрагического инсульта [18]. В недавнем экспериментальном исследовании группой авторов было установлено, что хлорид лития обладает выраженным нейропротективным действием, который проявляется в сохранении жизнеспособности нейронов полей СА1 и СА3/СА4 гиппокампа в постреанимационном периоде после остановки сердца. Авторы отмечают, что

полученные результаты указывают на перспективы возможного применения хлорида лития в клинической практике для коррекции постишемических энцефалопатий [19].

В данном исследовании было впервые изучено влияние различных концентраций хлорида лития на такой важный показатель эффективности лечения, как летальность.

Цель исследования: оценить влияние хлорида лития на летальность и выраженность когнитивного и неврологического дефицита при ИИ у крыс.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние хлорида лития в различных концентрациях на летальность у крыс при моделировании ИИ путем 60-минутной окклюзии среднемозговой артерии.

2. Оценить влияние хлорида лития в различных концентрациях на выраженность неврологического и когнитивного дефицита у крыс при ИИ.

3. Выработать эффективную стратегию снижения летальности и выраженности неврологического и когнитивного дефицита путем подбора оптимальной дозы хлорида лития.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали беспородных крыс самцов массой $312 \pm 12,5$ г. За основу была взята модель фокальной ишемии Лонга [20]. Для исключения влияния предпочтений исследователя на формирование экспериментальных групп отбор животных осуществляли при помощи метода модифицированной блочной рандомизации [21]. Для этого всех животных, переданных на исследование, случайным образом помещали в ячейки блока рандомизации (число ячеек блока рандомизации кратно числу групп в эксперименте). Далее, пользуясь генератором случайных чисел, получали перечень данных, содержащий номера ячеек с животными и соответствующие им номера групп, куда в дальнейшем были размещены животные [22]. На каждом этапе каждое животное было промаркировано посредством нанесения перманентным маркером отметки на основание хвоста. В соответствии с отметкой каждому отобранному в исследование животному был присвоен индивидуальный номер.

Животные были разделены на пять групп. Группа I ($n=8$, средняя масса $300,2 \pm 12,5$ г) была представлена ложнооперированными животными, которым в качестве оперативного вмешательства был выполнен срединный разрез кожи по линии проекции трахеи и выделена артерия, после чего рана была послойно ушита, а шов обработан антисептиком. Группа II являлась контрольной ($n=22$, средняя масса $304 \pm 11,7$ г), животные подвергались фокальной церебральной ишемии путем окклюзии средней мозговой артерии (СМА). В данной группе на протяжении 14 дней ежедневно однократно внутривенно вводили раствор хлорида натрия 0,9% из расчета 1,5 мл/кг. Группа III ($n=14$, средняя масса $305 \pm 12,1$ г) — животным после моделирования инсульта ежедневно однократно внутривенно вводили хлорид лития в дозе 4,2 мг/кг. Группа IV ($n=15$, средняя масса $304 \pm 11,9$ г) — животным после окклюзии ежедневно однократно внутривенно вводили хлорид

лития в дозе 21 мг/кг. Группа V (n=15, средняя масса 306±10,2 г) — животным после фокальной ишемии ежедневно однократно внутривенно вводили хлорид лития в дозе 63 мг/кг.

Увеличение количества животных в контрольной группе было связано с высокой летальностью, характерной для модели, и необходимостью дополнительных исследований для получения статистически значимых результатов.

В расчете дозировок хлорида лития мы руководствовались ранее полученными данными о токсичности (как хронической, так и острой) [7] (рис. 1).

При моделировании ИИ использовали общую анестезию комбинацией препаратов Золетил 100 и Ксилазин. Фокальная церебральная ишемия у крыс была индуцирована путем окклюзии СМА. Для этого наркотизированное животное фиксировали в положении «на спине» на подогреваемом операционном столе (для исключения механизмов защитной гибернации). Область шеи выбривали, обрабатывали кожным антисептиком. Затем производили срединный разрез кожи по линии проекции трахеи. Тупым методом разобщали мышцы, с левой стороны шеи выделяли общую сонную артерию и ее ветви — наружную и внутреннюю сонные артерии. На общую сонную артерию накладывали временную лигатуру. Дистальнее от бифуркации накладывали две лигатуры на наружную сонную артерию, между которыми производили разрез. Через отрезок наружной сонной артерии во внутреннюю сонную артерию вставляли филамент (нейлоновая нить размером 4-0), который продвигали на расстояние около 24 мм от бифуркации общей сонной артерии и до начала ответвления СМА. Таким образом, блокировалось основание СМА. Затем филамент фиксировали к наружной сонной артерии, участок наружной сонной артерии полностью лигировали. В общей сонной артерии восстанавливали кровоснабжение путем снятия с нее лигатуры. После чего послеоперационная рана послойно ушивалась, шов обрабатывали антисептиком. Схематическое изображение модели фокальной ишемии представлено на рис. 2.

У ложнооперированных наркотизированных животных (группа I) был проведен срединный разрез кожи по линии проекции трахеи, выделена артерия. После чего послеоперационная рана была послойно ушита, шов обработан антисептиком.

Введение хлорида лития в группах III–V и хлорида натрия в группе II осуществляли внутривенно через 15 минут после фиксации филамента. Введение тестируемого препарата и контрольного вещества осуществляли ежедневно один раз в сутки в течение 14 дней. Каждый день проводили осмотр животных в клетках с целью выявления летальности и выраженных отклонений. Для оценки неврологического статуса животных использовали ряд тестов, характеризующих сохранность основных рефлексов [23, 24] (табл. 1).

На 15-й день всех выживших животных подвергали гуманной эвтаназии с применением диоксида углерода (CO₂) и последующим обескровливанием из полостей сердца. Это соответствовало Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях от 22 сентября 2010 г. [25].

Когнитивный статус животных оценивали с использованием теста «Водный лабиринт Морриса»



Рис. 1. Схематическое изображение терапевтического диапазона применения лития в зависимости от патологии, а также токсичные концентрации в плазме крови [7]
Fig. 1. Diagrammatic representation of the therapeutic range of lithium use, depending on the pathology, as well as toxic concentrations in blood plasma [7]

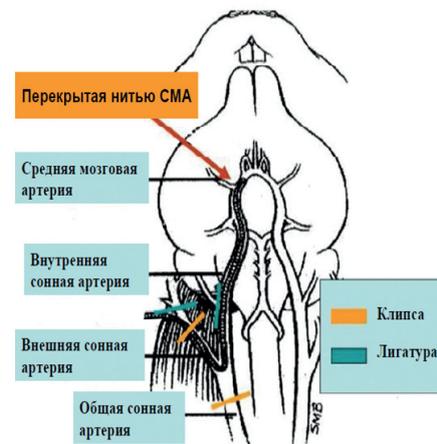


Рис. 2. Моделирование фокальной ишемии головного мозга крыс по методу Лонга
Примечание: СМА — средняя мозговая артерия
Fig. 2. Modeling of focal cerebral ischemia in rats by Longa's method
Note: CMA — middle cerebral artery

[26]. Обучение проводили на 7–10-е дни эксперимента, тест — на 14-й день после формирования патологии.

Для статистического анализа использовали программу *Statistica 10.0* (StatSoft, Inc.) и *MedCalc 12.5.0.0* (MedCalc Software bvba). Средние значения были представлены медианой с межквартильным интервалом. Межгрупповые различия показателей оценивали при помощи *U*-критерия Манна–Уитни и принимали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В отношении летальности по группам мы получили данные, представленные в табл. 2. Статистически значимо при расчете с использованием точного критерия Фишера от контрольной группы отличалась летальность только в группе V ($p = 0,027$). В группах III ($p > 0,05$) и IV статистически значимой разницы не было ($p > 0,05$).

При оценке посуточной летальности было отмечено, что наибольшее число смертей пришлось на 2–3-й день после моделирования инсульта. В данной таблице не учитывалась группа ложнооперированных животных, так как в ней летальность была нулевой (табл. 3). На 1-е сутки при оценке доли погибших животных от общего числа летальность в контрольной груп-

пе статистически значимо превышала летальность в группах III, IV и V (при использовании критерия Стьюдента, $p < 0,05$). В дальнейшем достоверной разницы не отмечалось. Наиболее частой причиной летальности на 1–5-е сутки в контрольной группе (9 животных (81,81%) из 11) являлась острая церебральная недостаточность на фоне прогрессирующего отека мозга. У 2 животных (18,19%) из 11 смерть наступила в результате прогрессирующей сердечно-сосудистой недостаточности, которая, однако, также была связана с постинсультными изменениями в головном мозге. Дальнейшая летальность (15,38% от всех смертельных исходов) была связана с вторичными осложнениями после инсульта (гипоксия вследствие дыхательной недостаточности и формирования гиповентиляционной пневмонии).

В группе III в 100% случаев причиной смерти послужил прогрессирующий отек мозга на фоне инсульта. Гибель на 9-й, 10-й и 11-й дни (37,5% от всех смертельных исходов) наступила в результате вторичных осложнений. В группе IV с 1-х по 5-е сутки 4 животных (80%) из 5 погибло в результате острой церебральной недостаточности на фоне отека головного мозга, а 1 (20%) — от внутримозгового кровоизлияния. Дальнейшая летальность (16,66% от общего числа смертельных исходов) была связана с развившейся пневмонией. В группе V у 100% животных, погибших с 1-х по 5-е сутки, причиной смерти явился острый ИИ. Гибель на 6-й и 10-й дни после оперативного вмешательства (50% от общего количества смертельных исходов) наступила в результате развившейся пневмонии.

При распределении структуры летальности по нозологиям в контрольной группе причиной 9 смертей (69,23%) из 13 явился непосредственно сам инсульт, остальные 4 случая (30,77%) были связаны с вторичными осложнениями. В группе III инсульт как основная причина смерти был определен у 5 животных (62,5%) из 8, от вторичных осложнений скончались 3 (62,5%) из 8. В группе IV гибель от инсульта была зафиксирована у 4 животных из 6 (66,66%), 2 (33,34%) из 6 погибли от вторичных осложнений. В группе V у 2 животных из 4 смерть наступила в результате инсульта (50%), а еще у 2 (50%) из 4 в результате вторичных осложнений. В табл. 4 представлен накопительный показатель летальности среди лабораторных животных.

При оценке накопительной летальности (табл. 4) было получено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение летальности в группах III, IV и V на 2-е сутки после инсульта по отношению к контролю. К 3-м суткам статистически значимым было снижение летальности только в группе V. Группа III демонстрировала статистически значимое снижение накопительной летальности на 7-й и 8-й дни ($p < 0,05$), однако в дальнейшем разница становилась статистически незначимой ($p > 0,05$). В группе IV накопительная летальность также статистически значимо снижалась к 7-м суткам после инсульта ($p < 0,05$), но в дальнейшем разница утрачивала статистическую значимость ($p > 0,05$). В группе V статистически значимое уменьшение накопительной летальности отмечалось на протяжении всего эксперимента ($p < 0,05$).

Хлорид лития в дозах 21 и 63 мг/кг привел к снижению выраженности неврологического дефицита на 2-й день эксперимента (табл. 5), однако при оценке неврологического дефицита на 15-й день нами не было получено статистически значимой разницы ($p > 0,05$)

Таблица 1

Шкала оценки неврологического статуса у животных

Table 1

Scale for assessing neurological status in animals

№	Показатель	Баллы
1	Атаксия	
	Нет	0
	Есть	1
2	Нарушение координации	
	Нет	0
	Есть	1
3	Стереотипные движения	
	Нет	0
	Слабо выражены	1
	Сильно выражены	2
4	Реакция на акустический стимул	
	Есть	0
	Отсутствует	1
5	Пальпебральное закрытие	
	Веки широко открыты	0
	Птоз слабо выражен	1
	Птоз сильно выражен	2
6	Боковой рефлекс	
	Сохранен	0
	Отсутствует	1
7	Хватательный рефлекс	
	Двумя лапами	0
	Одной лапой	1
	Отсутствует	2
8	Корнеальный рефлекс (роговичный рефлекс)	
	Сохранен	0
	Отсутствует с одной стороны	1
	Отсутствует с двух сторон	2
9	Флексорный рефлекс	
	Нет	0
	Отсутствует на одной лапе	1
	Отсутствует на обеих лапах	2
10	Отрицательный геотаксис	
	Есть	0
	Нет	1

Таблица 2

Итоговая летальность после выполнения эксперимента

Table 2

Total mortality after the experiment

Моделирование инсульта	Препараты	Доза, мг/кг	Количество самцов (смертельных исходов/всего)	Смертность, %
Нет	Физиологический раствор	1,5	0/8	0
		Есть	1,5	13/22
	Лития хлорид	4,2	8/14	57
		21	6/15	40
		63	4/15	27

между контрольной группой и группами III–V (использовали критерий Краскела–Уоллиса с последующим межгрупповым сравнением средних рангов).

При оценке когнитивных нарушений мы учитывали два показателя — влияние хлорида лития на процесс обучения прохождения водного лабиринта Морриса (табл. 6) и на результаты обучения (табл. 7). Если в случае скорости обучения данные в группах III–V статис-

Таблица 3

Распределение летальности по дням эксперимента (число/проценты)

Table 3

Distribution of mortality by days of experiment (number/percent)

Моделирование инсульта	Препараты	Доза, мг/кг	День исследования													
			2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й	13-й	14-й	
Есть	Физиологический раствор, <i>n</i> (%)	1,5	5 (22,7)	2 (9,09)	–	4 (18,18)	–	1 (4,54)	–	–	–	–	–	–	–	1 (4,54)
		4,2	1 (7,14) ^a	3 (21,42) ^a	1 (7,14) ^a	–	–	–	–	1 (7,14) ^b	1 (7,14) ^b	1 (7,14) ^b	–	–	–	–
		21	2 (13,33) ^a	1 (6,66) ^b	1 (6,66) ^b	1 (6,66) ^a	–	–	–	1 (6,66) ^b	–	–	–	–	–	–
		63	1 (6,66) ^a	1 (6,66) ^b	–	–	–	1 (6,66) ^b	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечания: ^a – статистически значимое ($p < 0,05$) снижение летальности по отношению к контрольной группе; ^b – статистически не значимое ($p > 0,05$) изменение летальности по отношению к контрольной группе

Notes: ^a – statistically significant ($p < 0.05$) decrease in mortality in relation to the control group; ^b – statistically insignificant ($p > 0.05$) change in mortality in relation to the control group

Таблица 4

Накопительный показатель летальности по дням эксперимента

Table 4

Cumulative mortality rate by day of experiment

Моделирование инсульта	Препараты	Доза, мг/кг	День исследования													
			2-й	3-й	4-й	5-й	6-й	7-й	8-й	9-й	10-й	11-й	12-й	13-й	14-й	
Есть	Физиологический раствор, <i>n</i> (%)	1,5	5 (22,7)	7 (31,79)	7 (31,79)	11 (49,97)	11 (49,97)	12 (54,51)	12 (54,51)	12 (54,51)	12 (54,51)	12 (54,51)	12 (54,51)	12 (54,51)	12 (54,51)	13 (59,05)
		4,2	1 (7,14) ^a	4 (28,56) ^b	5 (35,7) ^b	5 (35,7) ^b	5 (35,7) ^b	5 (35,7) ^a	5 (35,7) ^a	6 (42,84) ^b	7 (49,98) ^b	8 (57,12) ^b				
		21	2 (13,33) ^a	3 (19,99) ^b	4 (26,65) ^b	5 (33,31) ^b	5 (33,31) ^b	5 (33,31) ^a	6 (39,07) ^b							
		63	1 (6,66) ^a	2 (13,32) ^a	2 (13,32) ^a	2 (13,32) ^a	3 (19,98) ^a	3 (19,98) ^a	3 (19,98) ^a	3 (19,98) ^a	4 (26,64) ^a					

Примечания: ^a – статистически значимое ($p < 0,05$) снижение летальности по отношению к контрольной группе; ^b – статистически не значимое ($p > 0,05$) изменение летальности по отношению к контрольной группе

Notes: ^a – statistically significant ($p < 0.05$) decrease in mortality in relation to the control group; ^b – statistically insignificant ($p > 0.05$) change in mortality in relation to the control group

Таблица 5

Результаты оценки неврологического статуса, баллы, Me (Q1; Q3)

Table 5

Neurological status assessment results, score, Me (Q1; Q3)

Моделирование инсульта	Препараты	Доза, мг/кг	2-й день эксперимента	15-й день эксперимента
Нет	Физиологический раствор	1,5	0,0 (0,0; 0,0) <i>n</i> =8	0,0 (0,0; 0,0) <i>n</i> =8
		4,2	3,0 (2,0; 5,0) <i>n</i> =17	0,0 (0,0; 1,0) <i>n</i> =9
		21	5,0 (3,0; 6,0) <i>n</i> =15	0,5 (0,0; 1,0) <i>n</i> =6
		63	2,0 (0,0; 4,0) <i>n</i> =13	0,0 (0,0; 1,0) <i>n</i> =9
Есть	Лития хлорид	4,2	2,0 (1,0; 3,0) <i>n</i> =14	0,0 (0,0; 1,0) <i>n</i> =11
		21	2,0 (0,0; 4,0) <i>n</i> =13	0,0 (0,0; 1,0) <i>n</i> =9
		63	2,0 (1,0; 3,0) <i>n</i> =14	0,0 (0,0; 1,0) <i>n</i> =11
		63	2,0 (1,0; 3,0) <i>n</i> =14	0,0 (0,0; 1,0) <i>n</i> =11

тически значимо не отличались от контрольной (при анализе использовали критерий Тьюки, $p > 0,05$), то при прохождении водного лабиринта Мориса группа V продемонстрировала результаты, практически идентичные группе ложнооперированных животных, статистически значимо отличаясь от контрольной группы (при использовании критерия Стьюдента, $p < 0,05$). Результаты в группах III и IV статистически значимо не отличались от контрольной ($p > 0,05$).

Таблица 6

Влияние исследуемых препаратов на процесс обучения, тест «Водный лабиринт Морриса», с, M±SEM

Table 6

Influence of studied drugs on the learning process, Morris Water Labyrinth test, sec, M±SEM

Моделирование инсульта	Препараты	Доза, мг/кг	<i>n</i>	Латентный период нахождения платформы, с	Общее время, проведенное в посещении сектора, с	Количество посещений сектора
Нет	Физиологический раствор	1,5	8	8±1,4	24±2,8	4±0,7
		4,2	6	14±6,2	16±2,3	3±0,8
		21	9	15±3,8	14±2,8	3±0,4
		63	11	8±1,5	19±2,1	4±0,6
Есть	Лития хлорид	1,5	9	17±2,6	15±1,3	2±0,3
		4,2	6	14±6,2	16±2,3	3±0,8
		21	9	15±3,8	14±2,8	3±0,4
		63	11	8±1,5	19±2,1	4±0,6

Таблица 7

Результаты обучения, тест «Водный лабиринт Морриса», M±SEM

Table 7

Learning outcomes, Morris Water Labyrinth test, M±SEM

Моделирование инсульта	Препараты	Доза, мг/кг	<i>n</i>	Латентный период нахождения платформы, с	Общее время, проведенное в посещении сектора, с	Количество посещений сектора
Нет	Физиологический раствор	1,5	8	8±1,4	24±2,8	4±0,7
		4,2	6	14±6,2	16±2,3	3±0,8
		21	9	15±3,8	14±2,8	3±0,4
		63	11	8±1,5	19±2,1	4±0,6
Есть	Лития хлорид	1,5	9	17±2,6	15±1,3	2±0,3
		4,2	6	14±6,2	16±2,3	3±0,8
		21	9	15±3,8	14±2,8	3±0,4
		63	11	8±1,5	19±2,1	4±0,6

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день, говоря о препаратах с доказанным нейропротекторным эффектом в экспериментальных исследованиях, стоит упомянуть о нескольких группах лекарственных средств. Прежде всего это галогенсодержащие анестетики (ГА), в отношении которых описан эффект анестетического прекодиционирования [27]. Нейропротекторный эффект ГА реализуется несколькими путями. Во-первых, это снижение метаболической активности головного мозга, что увеличивает время ишемической толерантности. Во-вторых, ГА могут регулировать содержание внутриклеточного кальция, избыточная концентрация которого играет важную роль в ишемическом повреждении мозга [28, 29]. Наконец, в-третьих, ГА через повышение концентрации активных форм кислорода в клетке [30] фосфорилируют фермент гликоген-синтазу-киназу 3β (ГСК-3β) — ключевое звено в ограничении неспецифической митохондриальной проницаемости, тем самым реализуя эффект анестетического пре- и посткодиционирования [31].

Большой интерес представляют препараты, обладающие прямым ингибирующим действием в отношении ключевого фермента в механизме прекодиционирования ГСК-3β [32] — соли лития [33]. Кроме влияния на ГСК-3β механизмы нейропротекции лития также реализуются за счет инактивации NMDA (N-метил-D-аспаратат)-рецепторов [34], снижения активности проапоптотического белка p53 и повышения активности антиапоптотических белков Bcl-2 [35], а также активации PI3K/Akt сигнального пути, отвечающего за выживание клеток [36].

Отдельно стоит упомянуть о ксеноне, чье влияние на NMDA-рецепторы [37] позволило предположить наличие у него нейропротекторного эффекта, что нашло подтверждение в *in vitro* исследованиях на моделях глутаматной эксайтотоксичности и кислородно-глюкозной депривации [38]. Исследования *in vivo* на моделях ИИ и геморрагического инсульта также подтвердили нейропротекторные эффекты инертного газа ксенона [39–41].

В отношении применения хлорида лития присутствует некая настороженность по поводу его дозозависимых токсических эффектов [42], которые нуждаются в дальнейшем изучении [7]. Важно отметить, что в недавних экспериментальных исследованиях хлорид лития продемонстрировал помимо нейропротекторных свойств эффекты кардиопротекции на модели инфаркта миокарда у крыс [43] и нефропротекции на модели гентамициновой нефротоксичности [44]. Ранее был показан нейропротекторный эффект хлорида лития на модели ИИ у крыс, который выражался в значимом снижении объема поражения головного мозга [16]. Было показано влияние хлорида лития на

объем отека мозга при ИИ [45]. Однако такой важный показатель эффективности проводимой терапии, как летальность при ИИ, а также влияние на нее различных концентраций хлорида лития при длительном введении, был показан впервые.

В ходе выполнения данного исследования были получены ответы на несколько принципиальных вопросов. Во-первых, в эксперименте мы убедились в соответствии данной модели ишемии головного мозга клинической картине, что было показано в ходе выявления неврологических и когнитивных нарушений, а также оценке летальности (с учетом летальности животных, не получавших специфическую терапию) [46]. Во-вторых, было выявлено влияние хлорида лития в различных дозировках на летальность и выраженность неврологического и когнитивного дефицита при ИИ. И в-третьих, был показан выраженный дозозависимый эффект его нейропротекторных свойств. Безусловно, открытие того, что наиболее эффективная концентрация хлорида лития в отношении нейропротекции составила 63 мг/кг, что превышает оптимальные кардио- и нефропротекторные дозы (30 мг/кг) в 2 раза, говорит о необходимости дальнейшего тщательного изучения данного препарата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненного исследования подтверждены данные о наличии у хлорида лития нейропротекторного эффекта в модели ишемического инсульта у крыс, который имеет выраженный дозозависимый характер и впервые показано уменьшение когнитивных нарушений и статистически значимое снижение летальности при длительном введении.

ВЫВОДЫ

1. Хлорид лития, вводимый на протяжении 14 дней лабораторным животным, перенесшим ишемический инсульт, способствует статистически значимому снижению летальности в дозе 63 мг/кг ($p=0,027$).

2. Хлорид лития, вводимый на протяжении 14 дней лабораторным животным, перенесшим ишемический инсульт в дозах 21 и 63 мг/кг, приводит к снижению выраженности неврологического дефицита на 2-й день эксперимента. В отношении когнитивных нарушений статистически значимое улучшение продемонстрировало введение хлорида лития в концентрации 63 мг/кг в сравнении с контрольной группой ($p<0,05$).

3. Наибольшим нейропротективным эффектом обладает введение хлорида лития в дозе 63 мг/кг, что подтверждается статистически значимым снижением летальности по отношению к контрольной группе более чем в 2 раза, а также сохранением уровня когнитивного статуса, сопоставимого с таковым у ложнопереоперированных животных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Xu W, Zhang X, Chen H, Zhao Z, Zhu M. Prevalence and outcome of young stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):99. PMID: 33663425 <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02125-8>
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. PMID: 33509175 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Cucchiara B, Elm J, Easton JD, Coutts SB, Willey JZ, Biros MH et al. Disability After Minor Stroke and Transient Ischemic Attack in the POINT Trial. *Stroke.* 2020;51(3):792–799. PMID: 32078486 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027465>
- Rabinstein A A. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis).* 2020;26(2):268–286. PMID: 32224752 <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000840>
- Muresanu DF, Strilciuc S, Stan A. Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *CNS Drugs.* 2019;33(9):841–847. PMID: 31512153 <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00663-x>
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006;8:625–629. PMID: 17042835 <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2006.00344.x>

7. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д. и др. Соли лития – простые, но магические (обзор). *Биохимия*. 2014;79(8):932–945. PMID: 25365484 <https://doi.org/10.1134/S0006297914080021>
8. Lan CC, Liu CC, Lin CH, Lan TY, McInnis MG, Chan CH, Lan TH. A reduced risk of stroke with lithium exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord*. 2015;17:705–714. PMID: 26394555 <https://doi.org/10.1111/bdi.12336>
9. Bosche B, Molcanyi M, Rej S, Doeppner TR, Obermann M, Müller DJ et al. Low-Dose Lithium Stabilizes Human Endothelial Barrier by Decreasing MLC Phosphorylation and Universally Augments Cholinergic Vasorelaxation Capacity in a Direct Manner. *Front Physiol*. 2016;7:593. PMID: 27999548 <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00593>
10. Mohamadianinejad SE, Majdinasab N, Sajedi SA, Abdollahi F, Moqaddam M, Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37:73–78. PMID: 24824661 <https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000028>
11. Sun YR, Herrmann N, Scott CJM, Black SE, Swartz RH, Hopyan J, et al. Lithium carbonate in a poststroke population: exploratory analyses of neuroanatomical and cognitive outcomes. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(1):67–71. PMID: 30566418 <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000981>
12. Hajek T, Weiner MW. Neuroprotective effects of lithium in human brain? Food for thought. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(8):862–872. PMID: 26892290 <https://doi.org/10.2174/1567205013666160219112712>
13. Gerhard T, Devanand DP, Huang C, Crystal S, Olfson M. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: Population-based cohort study. *Br J Psych*. 2015;207(1):46–51. PMID: 25614530 <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.154047>
14. Kerr F, Bjedov I, Sofola-Adesakin O. Molecular mechanisms of lithium action: switching the light on multiple targets for dementia using animal models. *Front Mol Neurosci*. 2018;11:297. PMID: 30210290 <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00297>
15. Wang Y, An X, Zhang X., Liu J, Wang J, Yang Z. Lithium chloride ameliorates cognition dysfunction induced by sevoflurane anesthesia in rats. *FEBS Open Bio*. 2019;10(2):251–258. PMID: 31867790 <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12779>
16. Ren M, Senatorov VV, Chen RW, Chuang DM. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(10):6210–6215. PMID: 12732732 <https://doi.org/10.1073/pnas.0937423100>
17. Yan XB, Wang SS, Hou HL, Ji R, Zhou JN. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav Brain Res*. 2007;27:177(2):282–289. PMID: 17210190 <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.021>
18. Liu Z, Li R, Jiang C, Zhao S, Li W, Tang X. The neuroprotective effect of lithium chloride on cognitive impairment through glycogen synthasekinase-3 β inhibition in intracerebral hemorrhage rats. *Eur J Pharmacol*. 2018;840:50–59. PMID: 30336136 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.019>
19. Острова И.В., Гребенчиков О.А., Голубева Н.В. Нейропротективное действие хлорида лития на модели остановки сердца у крыс. *Общая реаниматология*. 2019;15(3):73–82. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-73-82>
20. Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke*. 1989;20(1):84–91. PMID: 2643202 <https://doi.org/10.1161/01.str.20.1.84>
21. Altman DG, Bland JM. How to randomize. *BMJ*. 1999;11(319):703–704. PMID: 10480833 <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7211.703>
22. Bland M. An Introduction to Medical Statistics (3rd edition). *Oxford Medical Publications*. 2000;422. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2008.05.001>
23. Moser VC, McDaniel KL, Phillips PM. Rat strain and stock comparisons using a functional observational battery: baseline values and effects of amitraz. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1991;108(2):267–283. PMID: 2017756 [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\)90117-w](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90117-w)
24. Tilson HA, Cabe PA., Mitchell CL. Behavioral and neurological toxicity of polybrominated biphenyls in rats and mice. *Environmental Health Perspectives*. 1978;23:257–263. PMID: 209984 <https://doi.org/10.1289/ehp.7823257>
25. Директива 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. URL: <https://docplayer.com/49033909-Direktiva-2010-63-eu-evropejskogo-parlamenta-i-soveta-evropejskogo-soyuza.html> [Дата обращения 19 ноября 2021 г.]
26. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods*. 1984;11(1):47–60. PMID: 6471907 [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
27. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1584–1593. PMID: 15920178 <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C>
28. Zuo Z, Tichotsky A, Johns RA. Inhibition of excitatory neurotransmitter-nitric oxide signaling pathway by inhalational anesthetics. *Neuroscience*. 1999;93(3):1167–1172. PMID: 10473281 [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00194-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00194-3)
29. Bickler PE, Fahlman CS. The inhaled anesthetic, isoflurane, enhances Ca²⁺ dependent survival signaling in cortical neurons and modulates MAP kinases, apoptosis proteins and transcription factors during hypoxia. *Anesth Analg*. 2006;103(2):419–429. PMID: 16861427 <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000223671.49376.b2>
30. De Ruijter W, Musters RJP, Boer C, Stienen GJM, Simonides WS, de Lange JJ. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K⁽⁺⁾ (ATP) channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth Analg*. 2003;97(5):1370–1376. PMID: 14570654 <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000081786.74722.da>
31. Гребенчиков О.А., Аврущенко М.Ш., Борисов К.Ю., Ильин Ю.В., Лихванцев В.В. Нейропротекторные эффекты севофлурана на модели тотальной ишемии-реперфузии. *Клиническая патофизиология*. 2014;(2):57–64.
32. Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, Pepe S, Fu Q, Fishbein KW, et al. Glycogen synthase kinase3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest*. 2004;113(11):1535–1549. PMID: 15173880 <https://doi.org/10.1172/JCI19906>
33. Лихванцев В.В., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Борисов К.Ю., Шайбакова В.Л., Шапошников А.А. и др. Механизмы фармакологического preconditionирования мозга и сравнительная эффективность препаратов – ингибиторов гликоген-синтазы-киназы-3 бета прямого и непрямого действия (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология*. 2012;8(6):37–42. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-37>
34. Ma J, Zhang GY. Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Lett*. 2003;348(3):185–189. PMID: 12932824 [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00784-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00784-5)
35. Bian Q, Shi T, Chuang DM, Qian Y. Lithium reduces ischemia-induced hippocampal ca1 damage and behavioral deficits in gerbils. *Brain Res*. 2007;1184:270–276. PMID: 18028886 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.054>
36. Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96:8745–8750. PMID: 10411946 <https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8745>
37. Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Liebet WR. How does xenon produce anaesthesia? *Nature*. 1998;396(6709):324. PMID: 9845069 <https://doi.org/10.1038/24525>
38. Wilhelm S, Ma D, Maze M., Franks N.P. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology*. 2002;96(6):1485–1491. PMID: 12170064 <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00031>
39. Nutma S, le Feber J, Hofmeijer J. Neuroprotective Treatment of Postanoxic Encephalopathy: A Review of Clinical Evidence. *Front Neurol*. 2021;12:614698. PMID: 33679581 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.614698>
40. D'Anna R, Rolf R, Mark C. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *Intensive Care Med Exp*. 2020;8(1):11. PMID: 32096000 <https://doi.org/10.1186/s40635-020-0294-6>
41. Гребенчиков О.А., Молчанов И.В., Шпичко А.И., Евсеев А.К., Шабанов А.К., Хусаинов Ш.Ж., Петриков С.С. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований. *Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского*. 2020;9(1):85–95. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95>
42. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and metaanalysis. *Lancet*. 2012;379:721–728. PMID: 22265699 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61516-X)
43. Гребенчиков О.А., Лобанов А.В., Шайхутдинова Э.Р., Кузовлев А.Н., Ершов А.В., Лихванцев В.В. Кардиопротекторные свойства хлорида лития на модели инфаркта миокарда у крыс. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019;23(2):43–49. <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2019-2-43-49>
44. Черпаков Р.А., Гребенчиков О.А., Плотников Е.Ю., Лихванцев В.В. Сравнительная эффективность фармакологического preconditionирования на основе даларгина и лития на модели гентамициновой нефротоксичности. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 60(1):58–65. PMID: 26027228
45. Плотников Е.Ю., Зоров Д.Б., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Гребенчиков О.А., Лихванцев В.В., и др. Лечение отёков головного и спинного мозга ишемического, травматического токсического и инфекционного генеза с помощью гипертонического раствора солей лития. *Евразийский патент № 021560*. Выдача от 30.07.2015 URL: <https://www.eapo.org/en/publications/publicat/viewpubl.php?id=021560> [Дата обращения 8 декабря 2021 г.]

46. Orellana-Urzúa S, Rojas I, Líbano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des.*

2020;26(34):4246–4260. PMID: 32640953 <https://doi.org/10.2174/138161282666200708133912>

REFERENCES

- Xu W, Zhang X, Chen H, Zhao Z, Zhu M. Prevalence and outcome of young stroke patients with middle cerebral artery stenosis. *BMC Neurol.* 2021;21(1):99. PMID: 33663425 <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02125-8>
- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(25):2982–3021. PMID: 33509175 <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>
- Cucchiara B, Elm J, Easton JD, Coutts SB, Willey JZ, Biros MH, et al. Disability After Minor Stroke and Transient Ischemic Attack in the POINT Trial. *Stroke.* 2020;51(3):792–799. PMID: 32078486 <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027465>
- Rabinstein AA. Update on Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Continuum (Minneapolis).* 2020;26(2):268–286. PMID: 32224752 <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000840>
- Muresanu DF, Strlicuc S, Stan A. Current Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke: Challenges and Opportunities. *CNS Drugs.* 2019;33(9):841–847. PMID: 31512153 <https://doi.org/10.1007/s40263-019-00663-x>
- Baldessarini RJ, Tondo L, Davis P, Pompili M, Goodwin FK, Hennen J. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disord.* 2006;8:625–629. PMID: 17042835 <https://doi.org/10.1111/j.1599-5618.2006.00344.x>
- Plotnikov EY, Silachev DN, Zorova LD, Pevzner IB, Jankauskas SS, Zorov SD, et al. Lithium salts – simple but magic. *Biochemistry (Moscow).* 2014;79(8):932–943. (In Russ.) PMID: 25365484 <https://doi.org/10.1134/S0006297914080021>
- Lan CC, Liu CC, Lin CH, Lan TY, McClinnis MG, Chan CH, Lan TH. A reduced risk of stroke with lithium exposure in bipolar disorder: a population-based retrospective cohort study. *Bipolar Disord.* 2015;17:705–714. PMID: 26394555 <https://doi.org/10.1111/bdi.12336>
- Bosche B, Molcanyi M, Rej S, Doeppner TR, Obermann M, Müller DJ et al. Low-Dose Lithium Stabilizes Human Endothelial Barrier by Decreasing MLC Phosphorylation and Universally Augments Cholinergic Vasorelaxation Capacity in a Direct Manner. *Front Physiol.* 2016;7:593. PMID: 27999548 <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00593>
- Mohammadianinejad SE, Majdinasab N, Sajedi SA, Abdollahi F, Moqaddam M, Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: A double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin. Neuropharmacol.* 2014;37:73–78. PMID: 24824661 <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000028>
- Sun YR, Herrmann N, Scott CJM, Black SE, Swartz RH, Hopyan J, Lancôt KL. Lithium carbonate in a poststroke population: exploratory analyses of neuroanatomical and cognitive outcomes. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2019;39(1):67–71. PMID: 30566418 <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000981>
- Hajek T, Weiner MW. Neuroprotective effects of lithium in human brain? Food for thought. *Current Alzheimer Research.* 2016;13(8):862–872. PMID: 26892290 <https://doi.org/10.2174/1567205013666160219112712>
- Gerhard T, Devanand DP, Huang C, Crystal S, Olfson M. Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: Population-based cohort study. *British Journal of Psychiatry.* 2015;207(1):46–51. PMID: 25614530 <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.154047>
- Kerr F, Bjedov I, Sofola-Adesakin O. Molecular mechanisms of lithium action: switching the light on multiple targets for dementia using animal models. *Frontiers in Molecular Neuroscience.* 2018;11:297. PMID: 30210290 <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00297>
- Wang Y, An X, Zhang X., Liu J, Wang J, Yang Z. Lithium chloride ameliorates cognition dysfunction induced by sevoflurane anesthesia in rats. *FEBS Open Bio.* 2019;10(2):251–258. PMID: 31867790 <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12779>
- Ren M, Senatorov VV, Chen RW, Chuang DM. Postinsult treatment with lithium reduces brain damage and facilitates neurological recovery in a rat ischemia/reperfusion model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(10):6210–6215. PMID: 12732732 <https://doi.org/10.1073/pnas.0937423100>
- Yan XB, Wang SS, Hou HL, Ji R, Zhou JN. Lithium improves the behavioral disorder in rats subjected to transient global cerebral ischemia. *Behav Brain Res.* 2007;27;177(2):282–289. PMID: 17210190 <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.11.021>
- Liu Z, Li R, Jiang C, Zhao S, Li W, Tang X. The neuroprotective effect of lithium chloride on cognitive impairment through glycogen synthasekinase-3 β inhibition in intracerebral hemorrhage rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2018;840:50–59. PMID: 30336136 <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.10.019>
- Ostrova IV, Grebenchikov OA, Golubeva NV. Neuroprotective Effect of Lithium Chloride in Rat Model of Cardiac Arrest. *General Reanimatology.* 2019;15(3):73–82. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-3-73-82>
- Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, Cummins R. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats. *Stroke.* 1989; 20(1):84–91. PMID: 2643202 <https://doi.org/10.1161/01.str.20.1.84>
- Altman DG, Bland JM. How to randomize. *BMJ.* 1999;11(319):703–704. PMID: 10480833 <https://doi.org/10.1136/bmj.319.7211.703>
- Bland M. An Introduction to Medical Statistics (3rd edition). *Oxford Medical Publications.* 2000;422. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2008.05.001>
- Moser VC, McDaniel KL, Phillips PM. Rat strain and stock comparisons using a functional observational battery: baseline values and effects of amitraz. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1991;108(2):267–283. PMID: 2017756 [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(91\)90117-w](https://doi.org/10.1016/0041-008x(91)90117-w)
- Tilson HA, Cabe PA., Mitchell CL. Behavioral and neurological toxicity of polybrominated biphenyls in rats and mice. *Environmental Health Perspectives.* 1978;23:257–263. PMID: 209984 <https://doi.org/10.1289/ehp.7823257>
- Direktiva 2010/63/EU Evropejskogo Parlamenta i Soveta Evropejskogo Soyuza po okhrane zhivotnykh, ispol'zuemykh v nauchnykh tselyakh. 2012; 48. (In Russ.) Available at: <https://docplayer.com/49033909-Direktiva-2010-63-eu-evropejskogo-parlamenta-i-soveta-evropejskogo-soyuza.html> [Accessed Dec 08, 2021]
- Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *J Neurosci Methods.* 1984;11(1):47–60. PMID: 6471907 [https://doi.org/10.1016/0165-0270\(84\)90007-4](https://doi.org/10.1016/0165-0270(84)90007-4)
- De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1584–1593. PMID: 15920178 <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C>
- Zuo Z, Tichotsky A, Johns RA. Inhibition of excitatory neurotransmitter-nitric oxide signaling pathway by inhalational anesthetics. *Neuroscience.* 1999;93(3):1167–1172. PMID: 10473281 [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(99\)00194-3](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(99)00194-3)
- Bickler PE, Fahlman CS. The inhaled anesthetic, isoflurane, enhances Ca²⁺ dependent survival signaling in cortical neurons and modulates MAP kinases, apoptosis proteins and transcription factors during hypoxia. *Anesth Analg.* 2006;103(2):419–429. PMID: 16861427 <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000223671.49376.b2>
- De Ruijter W, Musters RJP, Boer C, Stienen GJM, Simonides WS, de Lange JJ. The cardioprotective effect of sevoflurane depends on protein kinase C activation, opening of mitochondrial K⁽⁺⁾ (ATP) channels, and the production of reactive oxygen species. *Anesth Analg.* 2003; 97 (5): 1370–1376. PMID: 14570654 <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000081786.74722.da>
- Grebenchikov OA, Avrushchenko MSh, Borisov KYu, Il'yin YuV, Likhvantsev VV. Neuroprotective effects of sevoflurane on the total ischemia-reperfusion model. *Clinical Pathophysiology.* 2014;(2):57–64. (In Russ.)
- Juhaszova M, Zorov DB, Kim SH, Pepe S, Fu Q, Fishbein KW et al. Glycogen synthase kinase3 mediates convergence of protection signaling to inhibit the mitochondrial permeability transition pore. *J Clin Invest.* 2004;113(11):1535–1549. PMID: 15173880 <https://doi.org/10.1172/JCI19906>
- Likhvantsev VV, Grebenchikov OA, Borisov KYu, Shaibakova VL, Shaposhnikov AA, Cherpakov RA, et al. The Mechanisms of Pharmacological Preconditioning of the Brain and the Comparative Efficacy of the Drugs – Direct- and Indirect-Acting Glycogen Synthase Kinase-3 β Inhibitors: Experimental Study. *General Reanimatology.* 2012;8(6):37–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2012-6-37>
- Ma J, Zhang GY. Lithium reduced N-methyl-D-aspartate receptor subunit 2A tyrosine phosphorylation and its interactions with Src and Fyn mediated by PSD-95 in rat hippocampus following cerebral ischemia. *Neurosci Lett.* 2003;348(3):185–189. PMID: 12932824 [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(03\)00784-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00784-5)
- Bian Q, Shi T, Chuang DM, Qian Y. Lithium reduces ischemia-induced hippocampal ca1 damage and behavioral deficits in gerbils. *Brain Res.* 2007;1184:270–276. PMID: 18028886 <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.054>
- Chalecka-Franaszek E, Chuang DM. Lithium activates the serine/threonine kinase Akt-1 and suppresses glutamate-induced inhibition of Akt-1 activity in neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1999;96:8745–8750. PMID: 10411946 <https://doi.org/10.1073/pnas.96.15.8745>
- Franks NP, Dickinson R, de Sousa SL, Hall AC, Liebet WR. How does xenon produce anaesthesia? *Nature.* 1998;396(6709):324. PMID: 9845069 <https://doi.org/10.1038/24525>
- Wilhelm S., Ma D., Maze M., Franks N.P. Effects of xenon on in vitro and in vivo models of neuronal injury. *Anesthesiology.* 2002;96(6):1485–1491. PMID: 12170064 <https://doi.org/10.1097/0000542-200206000-00031>

39. Nutma S, le Feber J, Hofmeijer J. Neuroprotective Treatment of Postanoxic Encephalopathy: A Review of Clinical Evidence. *Front Neurol.* 2021;12:614698. PMID: 33679581 <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.614698>
40. D'Anna R, Rolf R, Mark C. Update of the organoprotective properties of xenon and argon: from bench to bedside. *Intensive Care Med Exp.* 2020;8(1):11. PMID: 32096000 <https://doi.org/10.1186/s40635-020-0294-6>
41. Grebenchikov OA, Molchanov IV, Shpichko AI, Yevseyev AK, Shabanov AK, Khusainov SZ, et al. Neuroprotective Properties of Xenon According to Experimental Studies. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care.* 2020;9(1):85–95. (in Russ.) <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2020-9-1-85-95>
42. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and metaanalysis. *Lancet.* 2012;379:721–728. PMID: 22265699 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61516-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61516-X)
43. Grebenchikov OA, Lobanov AV, Shayhutdinova ER, Kuzovlev AN, Ershov AV, Likhvantsev VV. Cardioprotective effect of lithium chloride on a rat model of myocardial infarction. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2019;23(2):43–49 (In Russ.) <https://doi.org/10.21688-1681-3472-2019-2-43-49>
44. Cherpakov RA, Grebenchikov OA, Plotnikov EJU, Likhvantsev VV. Comparison of Pharmacological Renal Preconditioning with Dalargin and Lithium Ions in the Model of Gentamycin-Induced Acute Renal Failure. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2015;60(1):58–63 (In Russ.) PMID: 26027228
45. Plotnikov EJU, Zorov DB, Zorova LD, Pevzner IB, Grebenchikov OA, Likhvantsev VV, et al. Lechenie otekov golovnogo i spinnogo mozga ishemicheskogo, travmaticheskogo toksicheskogo i infektsionnogo geneza s pomoshch'yu gipertonicheskogo rastvora soley litiya. Eurasian Patent No 021560. Publ. 30.07.2015 (In Russ.) Available at: <https://www.eapo.org/en/publications/publicat/viewpubl.php?id=021560> [Accessed Dec 08, 2021]
46. Orellana-Urzúa S, Rojas I, Libano L, Rodrigo R. Pathophysiology of Ischemic Stroke: Role of Oxidative Stress. *Curr Pharm Des.* 2020;26(34):4246–4260. PMID: 32640953 <https://doi.org/10.2174/1381612826666200708133912>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

- Гребенчиков Олег Александрович** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФГБНУ ФНКЦ РР; ведущий научный сотрудник отделения реаниматологии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского;
<http://orcid.org/0000-0001-9045-6017>, oleg.grebenchikov@yandex.ru;
18%: концепция статьи, редактирование первичного материала, окончательное утверждение текста
- Черпаков Ростислав Александрович** научный сотрудник лаборатории органопротекции при критических состояниях ФГБНУ ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-0514-2177>, zealot333@mail.ru;
12%: редактирование первичного материала
- Евсеев Анатолий Константинович** доктор химических наук, ведущий научный сотрудник отделения общей реанимации ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-0832-3272>, anatolevseev@gmail.com;
10%: анализ полученных данных, проведение экспериментальной части исследования
- Ершов Антон Валерьевич** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории экспериментальных исследований ФНКЦ РР; профессор кафедры патологической физиологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»;
<https://orcid.org/0000-0001-5758-8552>, salavatprof@mail.ru;
10%: анализ полученных данных, проведение экспериментальной части исследования
- Кузовлев Артём Николаевич** доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора – руководитель НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИВДПО ФНКЦ РР;
<https://orcid.org/0000-0002-5930-0118>, artem_kuzovlev@mail.ru;
10%: анализ полученных данных
- Лончинский Павел Александрович** врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ГКБ им. В.М. Буянова»;
<https://orcid.org/0000-0002-6215-7447>, Kranium_85@mail.ru;
10%: редактирование текста, подготовка текста к печати
- Петриков Сергей Сергеевич** член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, sklif@zdrav.mos.ru;
10%: утверждение окончательного варианта
- Шабанов Аслан Курбанович** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии при критических состояниях, заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, aslan_s@mail.ru;
10%: редактирование текста, подготовка текста к печати

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Lithium Chloride Effect on Mortality and Neurological Deficits in the Model of Ischemic Stroke in Rats

O.A. Grebenchikov^{1,2}, R.A. Cherpakov¹, A.K. Evseyev³, A.V. Ershov^{1,4}, A.N. Kuzovlev¹, P.A. Lonchinsky⁵, S.S. Petrikov³, A.K. Shabanov³

Laboratory of organoprotection in critical conditions

¹ V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation
25 bldg. 2, Petrovka St., Moscow 107031, Russian Federation

² M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute
61 bldg. 2, Shepkina St., Moscow 129110, Russian Federation

³ N.V. Sklifosovsky Federal Research Institute of Emergency Medicine
3 B. Sukharevskaya Sq., Moscow, 129090, Russian Federation

⁴ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)
8 bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

⁵ V.M. Buyanov Moscow City Clinical Hospital

26 Bakinskaya St., Moscow 115516, Russian Federation

✉ **Contacts:** Rostislav A. Cherpakov, Researcher, Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation. Email: zealot333@mail.ru

ABSTRACTS The relevance of the problem of ischemic stroke is difficult to overvalue in modern terms. The data on the frequency of occurrence and outcomes, especially among young people, force us to look for new strategies to minimize its consequences. Recent experimental studies have shown pronounced neuro-cardio-nephroprotective properties of lithium salts.

AIM OF STUDY To evaluate the effect of lithium chloride on the lethality and severity of cognitive and neurological deficits in the modeling of ischemic stroke in rats.

MATERIAL AND METHODS The study used mongrel male rats weighing 312±12.5 g. The model of Longa's focal ischemia was used as a basis. The animals were divided into 5 groups: false-operated, control (model of ischemic stroke with the introduction of 0.9% NaCl) and three groups with the introduction of lithium chloride in various concentrations (4.2 mg/kg, 21 mg/kg and 63 mg/kg). The drug was administered daily for 14 days with a parallel assessment of neurological deficits.

RESULTS According to the results of the experiment, the following data were obtained with respect to lethality in the studied groups: false – operated 0 out of 8, control group – 13 out of 22 (lethality 59%), group 3 (LiCl 4.2 mg/kg) – 8 out of 14 (lethality 57%), $p > 0.05$ with respect to control, group 4 (LiCl 21 mg/kg) – 6 out of 15 (lethality 40%) $p > 0.05$ with respect to control and in group 5 (LiCl 63 mg/kg) – 4 out of 15 animals died (lethality 27%) $p = 0.0317$. Lithium chloride at doses of 21 mg/kg and 63 mg/kg resulted in a decrease in the severity of neurological deficits on the second day of the experiment. On the 15th day of the experiment, there were no differences in the severity of neurological disorders. Also, the dosage of 63 mg/kg contributed to better memory retention during the assessment of cognitive functions.

CONCLUSION Lithium chloride at a dosage of 63 mg/kg significantly ($p = 0.037$) reduced the mortality and severity of neurological deficits in the simulation of experimental ischemic stroke in rats compared to the control group.

Keywords: lithium, neuroprotection, ischemic stroke, neurological deficit, experimental study

For citation Grebenchikov OA, Cherpakov RA, Evseyev AK, Ershov AV, Kuzovlev AN, Lonchinski PA, et al. Lithium Chloride Effect on Mortality and Neurological Deficits in the Model of Ischemic Stroke in Rats. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(4):676–686. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-4-676-686> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Oleg A. Grebenchikov	Doctor of Medicine, Chief Researcher, Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation; Leading Researcher, Department of Resuscitation, M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; http://orcid.org/0000-0001-9045-6017 , oleg.grebenchikov@yandex.ru; 18%, concept of the article, editing of the primary material, final approval of the text
Rostislav A. Cherpakov	Researcher, Laboratory of Organoprotection in Critical Conditions, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0002-0514-2177 , zealot333@mail.ru; 12%, editing of primary material
Anatolij K. Evseev	Doctor of Chemistry, Leading Researcher of the General Resuscitation Department, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-0832-3272 , anatolevseev@gmail.com; 10%, analysis of the data obtained, conducting the experimental part of the study
Anton V. Ershov	Doctor of Medicine, Chief Researcher, Laboratory of Experimental Research, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation; Professor of the Department of Pathological Physiology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; https://orcid.org/0000-0001-5758-8552 , salavatprof@mail.ru; 10%, analysis of the data obtained, conducting the experimental part of the study
Artem N. Kuzovlev	Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director – Head of V.A. Negovsky Research Institute of General Resuscitation, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitation; https://orcid.org/0000-0002-5930-0118 , artem_kuzovlev@mail.ru; 10%, analysis of the obtained data
Pavel A. Lonchinski	Anesthesiologist-resuscitator of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, V.M. Buyanov Moscow City Clinical Hospital; https://orcid.org/0000-0002-6215-7447 , kranium_85@mail.ru; 10%, text editing, preparing text for printing

Sergei S. Petrikov

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Doctor of Medical Sciences, Director of N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru; 10%, final version approval

Aslan K. Shabanov

Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Clinical Pathophysiology in Critical Conditions, Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Resuscitation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; <https://orcid.org/0000-0002-3417-2682>, aslan_s@mail.ru; 10%, text editing, preparing text for printing

Received on 05.04.2021

Review completed on 02.05.2021

Accepted on 28.09.2021

Поступила в редакцию 05.04.2021

Рецензирование завершено 02.05.2021

Принята к печати 28.09.2021