

Композиция на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана – матрица для повышения эффективности доставки лекарственных препаратов

М.А. Королев, Л.Н. Рачковская, В.И. Коненков, А.Ю. Летагин, П.Г. Мадонов

*НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН»
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Резюме

Методологические подходы, развиваемые в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии в течение ряда лет, позволили сформулировать важность встраивания в структуру пористых носителей (сорбентов) активных фармацевтических ингредиентов (АФИ). Композиция носителя и АФИ является энтеральной системой для пролонгированного дозирования фармакологических агентов, позволяющей обеспечивать специфический фармакологический эффект и безопасность применения. Поры носителей (сорбентов) выполняют роль контейнеров для АФИ. Особенно это важно для быстро всасываемых лекарств, к которым относятся, например, препараты лития, применяющиеся в узких концентрационных пределах из-за их побочного действия. В настоящий момент разработана и внедрена инновационная технология создания новых лекарственных препаратов с улучшенным сочетанием эффективности и безопасности (фармакологический апгрейд). Сущность технологии заключается в создании композиции оксида алюминия и полидиметилсилоксана (матрица) и активного фармакологического ингредиента (АФИ). Исследование двух лекарственных препаратов на основе матрица/цитрат лития и матрица/мелатонин показало сохраняющуюся специфическую фармакологическую активность АФИ, лучшую фармакокинетику и лучшие параметры безопасности. Матрица из оксида алюминия и полидиметилсилоксана обеспечивает апгрейд фармакологических свойств лекарственных препаратов для дозированной и безопасной доставки АФИ в зону их терапевтического воздействия.

Ключевые слова: оксид алюминия, полидиметилсилоксан, композиция лития, фармакологический апгрейд.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Рачковская Л.Н., e-mail: noolit@niikel.ru

Для цитирования: Королев М.А., Рачковская Л.Н., Коненков В.И., Летагин А.Ю., Мадонов П.Г. Композиция на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана – матрица для повышения эффективности доставки лекарственных препаратов. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (2): 40–46. doi: 10.15372/SSMJ20200205

Composition based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane – matrix for enhancing drug targeting

М.А. Korolev, L.N. Rachkovskaya, V.I. Konenkov, A.Yu. Letyagin, P.G. Madonov

*Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2*

Abstract

Methodological approaches developed at Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology for a number of years allow formulating the importance of embedding active pharmaceutical ingredients (API) in the structure of porous carriers (sorbents). The composition of the carrier and API is an enteral system for prolonged dosing of pharmacological agents, which allows providing a specific pharmacological effect and safety of use. The pores of the media (sorbents)

act as containers for API. This is especially important for rapidly absorbed drugs, which include, for example, lithium preparations that are used in narrow concentration limits due to their side effects. At the moment, an innovative technology for creating new medicines with an improved combination of efficiency and safety (pharmacological upgrade) has been developed and implemented. The essence of the technology is to create a composition of aluminum oxide and polydimethylsiloxane (matrix) and an active pharmacological ingredient (API). A study of two drugs based on matrix / lithium citrate and matrix / melatonin showed continued specific pharmacological activity of API, better pharmacokinetics, and better safety parameters. The matrix of aluminum oxide and polydimethylsiloxane provides an upgrade of the pharmacological properties of drugs for the dosed and safe delivery of API to the zone of their therapeutic effect.

Key words: aluminum oxide, polydimethylsiloxane, lithium compositions, pharmacological upgrade.

Conflict of interest. The Authors declare that there is no conflict of interest.

Corresponding author: Rachkovskaya L.N., e-mail: noolit@niikel.ru

Citation: Korolev M.A., Rachkovskaya L.N., Kononov V.I., Letyagin A.Yu., Madonov P.G. Composition based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane – matrix for enhancing drug targeting. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (2): 40–46. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200205

Введение

Сохранение здоровья населения является важнейшей задачей государства. Это, в свою очередь, предъявляет высокие требования к эффективности и безопасности проводимого лечения. Инновационная модель развития фармакологии и фармацевтической промышленности, изложенная в программных документах Правительства Российской Федерации, предполагает не только поиск, разработку и внедрение абсолютно оригинальных лекарственных средств, но и улучшение фармакологических свойств тех препаратов, которые уже присутствуют в обращении. Это направление имеет существенное значение как для клинической медицины, так и для экономики страны на разных уровнях. Разработка и внедрение традиционных лекарственных препаратов с улучшенными фармакологическими свойствами позволяет достичь лучшего соотношения эффективности и безопасности их применения, снизить затраты на лечение.

Фармакотерапия психических расстройств не имеет в своем составе большого количества инновационных лекарственных препаратов. Между тем некоторые источники указывают, что до 40 % больных общесоматической патологией имеют показания к лечению психотропными средствами как с профилактической, так и лечебной целью [1, 3, 4, 8].

В настоящее время лекарственные препараты на основе лития остаются важными средствами в списке психофармакологических препаратов. По ВОЗ, депрессией страдают примерно 26 % женщин и 12 % мужчин [12]. Число пациентов с психическими расстройствами, обратившихся в психоневрологические организации Россий-

ской Федерации, в 2018 г. составило почти 4 млн человек (абсолютное число – 3 933 156 человек) [6]. В недавнем обзоре [10], посвященном клиническому применению лития в США, автор указывает, что использование соединений лития для лечения расстройств настроения остается довольно редким, особенно по сравнению с некоторыми европейскими странами. Проблемы отказа от терапии препаратами лития рассматриваются в нескольких обзорах 2018 г. [9, 11]. Причиной неудовлетворенности результатами лечения препаратами лития является то обстоятельство, что литий в организме человека имеет «узкое терапевтическое окно». Диапазон безопасного применения находится в пределах двукратного повышения дозы. Это обстоятельство, в свою очередь, предъявляет строгие ограничения к болюсному введению препаратов лития.

Трудности применения солей лития инициируют внедрение лекарственных препаратов других групп для лечения биполярных расстройств. Однако не всегда проведенные клинические исследования достигают поставленной цели. Например, препарат брекспиперазол (Brexpiprazole) датской компании H. Lundbeck A/S и японской Otsuka Pharmaceutical не достиг первичной конечной точки в двух клинических исследованиях III фазы, в которых изучали его применение при маниакальных эпизодах у пациентов с биполярным расстройством I типа. Этот препарат под торговым наименованием Rexulti (США) и Rxlulti (ЕС) был зарегистрирован для терапии у взрослых с большим депрессивным расстройством и взрослых с шизофренией. FDA одобрило рексулти для медицинского применения на территории США в 2015 г. В 2017 г. он зарегистрирован в Канаде, в 2018 г. – в ЕС. Очевидно, что

абсолютно инновационная фармакологическая разработка для лечения депрессии и шизофрении потерпела поражение на хорошо изученном нозологическом поле биполярных расстройств.

Таким образом, фактически имеет место научно-практический «вызов», сформулированный как неудовлетворенность лекарственными формами солей лития наряду с хорошо изученными их положительными фармакологическими эффектами. Одним из вариантов решения этой проблемы видится создание композиционных лекарственных препаратов лития с пролонгированным высвобождением при энтеральном приеме. При этом все первичные фармакологические эффекты, присущие литию, должны сохраняться в полной мере.

Нами проведены масштабные экспериментальные исследования по разработке порошкообразного лекарственного средства (частицы белого цвета с размером 0,1 мм) на основе композиции цитрата лития и сорбента (оксида алюминия с иммобилизованным на его поверхности модификатором – полидиметилсилоксаном) и его доклинические исследования (работа выполнена по Государственному контракту № 14 № 08.12.1041 от 28.08.2015 г.). Сорбент, входящий в его препарата, выполняет функцию матрицы-носителя и обеспечивает пролонгированную доставку лития [2]. Такой же подход реализован и при разработке композиций с мелатонином [5].

В качестве перспективных материалов с развитой пористой структурой следует выделить кислородсодержащие соединения оксида алюминия (гамма-оксид алюминия, оксид-гидроксид алюминия), выступающих в роли пористых тел – как носителей, так и сорбентов с развитой мезо- и макропористой структурой. По своей природе кислородсодержащие соединения оксида алюминия являются продуктами крупнотоннажной химической промышленности: рентгеноструктурный гамма-оксид алюминия ($\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$), рентгеноаморфный оксид-гидроксид алюминия, получаемый термическим разложением гидроксида алюминия, однако они не имеют соответствующей документации, регламентирующей использование в медицинской промышленности [7]. Помимо этого, монокомпонент кислородсодержащего соединения алюминия не является привлекательным материалом для использования в области медицины, поскольку его поверхность характеризуется наличием кислых и основных центров разной силы.

Для получения «мягкой» химической природы пористого кислородсодержащего соединения алюминия перспективно использовать гидрофобизирующий модификатор – кремнийорганическую полиметилсилоксановую жидкость,

призванную нивелировать сильные кислотные и основные центры на поверхности матрицы. В качестве компонента, обуславливающего гидрофобные свойства, мы использовали кремнийорганические полидиметилсилоксановые жидкости, получаемые по ГОСТ 13032-77, в виде водных эмульсий марок П-814 (содержание кремния 20,6 %), П-841 (содержание кремния 25,5 %) и КЭ-1001 (содержание кремния 25–28 %). Последняя, согласно паспортным данным, имеет молекулярную массу 18000–19000 Да, а его эмульсии представляют собой однородные жидкости от белого до слегка окрашенного цвета, обладающие низкой текучестью, с примерным диаметром частиц эмульсии 60 мкм. Эмульсии не обладают токсичным действием на организм человека и не обладают раздражающим действием на кожу (4-й класс опасности). Для приготовления эмульсий с нужной концентрацией по полимеру полиметилсилоксану использовали дистиллированную воду по ГОСТ 6709-72.

В качестве матрицы-носителя в комплексе нами использован $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ и оксид-гидроксид алюминия производства ОАО «Катализатор» (Новосибирск, Россия), а также $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ производства Ангарского завода катализаторов и органического синтеза (фракция частиц размером 0,1 мм после размола более крупных черенкообразных гранул) (Ангарск, Россия). Это однородные рассыпчатые порошки белого цвета со следующими гранулометрическими характеристиками: размер гранул от 40 мкм до 1,0 мм, поверхность до 220 м²/г, преимущественный размер пор 10–100 нм, суммарный объемом пор до 0,6 см³/г (влагоемкость), насыпной вес 0,7–1,1 г/см³. Характеристики носителей представлены в табл. 1. Все носители не токсичны, пожаро- и взрывобезопасны, согласно ГН 2.2.5.1313-03 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны» относятся к веществам четвертого класса опасности, применяются в качестве сорбентов-осушителей, носителей для катализаторов, основы для сорбента медицинского назначения (углеродминеральный энтеросорбент – ФС 42-2202-93, Рег. Уд. 93/174/7 и гемосорбент СУМС-1 – ТУ 64-6-401-89, МЗ СССР, Прот. 3, 30.10.87).

Для решения задачи десорбции АФИ из матрицы использовали специальные технологические приемы иммобилизации лития цитрата и полидиметилсилоксана на поверхности кислородсодержащего соединения алюминия, позволившие проводить синтез в одну стадию.

Принципиально важным обстоятельством является стабильность матрицы-носителя (оценка

Таблица 1. Характеристики кислородсодержащих соединений алюминия, использованных в качестве носителей при иммобилизации цитрата лития

Table 1. Characteristics of oxygen-containing aluminum compounds used as carriers in the immobilization of lithium citrate

| Кислородсодержащее соединение алюминия | Производитель | НТД | Размер частиц, мм | $S_{уд}$, м ² /г | V_{Σ} , см ³ /г | d , nm | ρ , г/см ³ |
|---|---|---------------------------|-------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------|----------------------------|
| γ -Al ₂ O ₃ | ОАО «Катализатор» (Новосибирск) | ТУ 6-68-185-2013 | 0,2–0,8 | 180–200 | 0,40 | 10–100 | 0,75 |
| γ -Al ₂ O ₃ | ОАО «Катализатор» (Новосибирск) | ТУ6-68-224-2008 | 0,1 | 220 | 0,35 | 20-60 | 0,80 |
| γ -Al ₂ O ₃ (размолотый) | Ангарский завод катализаторов и органического синтеза (Ангарск) | ТС 2163-004-04610600-2003 | 0,1 | 220 | 0,65 | 100 | 0,80 |
| Оксид-гидроксид алюминия | ОАО «Катализатор» (Новосибирск) | ТУ 6-68-141-2015 | 0,04 | до 100 | 0,18 | 100 | 1,0 |

Примечание. НТД – нормативно-техническая документация, $S_{уд}$ – удельная поверхность, V_{Σ} – суммарный объем пор, d – преимущественный диаметр пор, ρ – насыпная плотность.

Таблица 2. Некоторые физико-химические свойства полученных композиций на основе носителя (оксида алюминия и полидиметилсилоксана) и соединения лития (средние величины для трех серий)

Table 2. Some physical and chemical properties of the resulting compositions based on a carrier (aluminum oxide and polydimethylsiloxane) and a lithium compound (average values for three series)

| № серии | Композиция | АФИ, % | Размер частиц, мм | $S_{уд}$, м ² /г | Высвобождение за 30 мин, % | Адсорбция МГ, мг/г сорбента |
|---------|--|------------|-------------------|------------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| 1 | Al ₂ O ₃ /ПДМС@Li | 0,5 ± 0,04 | 0,1 | 165,2 ± 0,05 | 56 ± 0,5 | 26,2 ± 0,04 |
| 2 | Al ₂ O ₃ /ПДМС@ Li | 0,5 ± 0,02 | 0,1 | 160,0 ± 0,05 | 58 ± 0,7 | 23,3 ± 0,05 |
| 3 | Al ₂ O ₃ /ПДМС@ Li | 0,5 ± 0,04 | 0,1 | 162,0 ± 0,04 | 57 ± 0,7 | 23,5 ± 0,02 |

Примечание. $S_{уд}$ – удельная поверхность, МГ – метиленовый голубой. ПДМС – полидиметилсилоксан.

проводилась по методике «ускоренного хранения» в соответствии с ОФС – Общей фармакопейной статьей лекарственных средств). Данные аналитического контроля по содержанию лития в образцах в зависимости от времени хранения при повышенной температуре и при длительном температурном воздействии (55 °С) практически не изменяются. При контакте образцов лекарственного средства с водой в течение 30 мин в зависимости от времени их хранения при повышенной температуре установлено, что высвобождение лития с поверхности образцов при длительном температурном воздействии (55 °С) практически не изменяется. Величины удельной поверхности и объем пор образцов при длительном температурном воздействии (55 °С) остаются практически без изменений, т.е. изменений в пористой структуре не происходит, что подтверждает постоянство фазового состава матрицы. Величины

адсорбционной активности образцов, находящихся при длительном температурном воздействии (55 °С) не претерпевают значительных изменений по сравнению с исходными образцами.

Аналитический контроль трех серий опытных образцов лекарственного средства (методика «ускоренного хранения») на основе лития цитрата, оксида алюминия и полидиметилсилоксана в готовой лекарственной форме показал, что все они стабильны и практически сохраняют показатели исходных образцов. Из табл. 2 видно, что представленный препарат нормотимического лекарственного средства Al₂O₃/ПДМС@Li позволяет пролонгированно высвобождать литий с твердой поверхности и тем самым обеспечивать расширение терапевтического окна лития. Проведенные доклинические исследования имели формат, сравнительный с традиционным препаратом – карбонатом лития. При изучении спе-

цифической фармакологической активности показано, что $Al_2O_3/ПДМС@Li$ превосходит карбонат лития по антиагрессивным свойствам и влиянию на условно-рефлекторное поведение в условиях различных нарушений последнего.

Результаты фармакокинетических исследований концентраций лития в плазме крови кроликов показали, что максимальная концентрация была достигнута через 2 ч после однократного внутрижелудочного введения $Al_2O_3/ПДМС@Li$ в дозе 200 мг/кг и составила 0,34 мг/кг, константа абсорбции равнялась $1,9 \text{ ч}^{-1}$. Для более точной оценки констант расчет проводили в рамках двухкамерной модели. На терминальном участке кривой в координатах $\ln(C) - t$ были выделены две фазы элиминации с коэффициентами корреляции 1 и 0,99. Периоды полураспределения и полувыведения равнялись соответственно 2,9 и 14,6 ч. Величина кажущегося объема распределения лития в центральной камере составила 1,06 л/кг, что соответствует для кроликов средней величине по градации размеров параметра. Значение среднего времени удерживания MRT (21 ч) свидетельствует о длительном выведении его из организма. Биодоступность составила 54 %.

При изучении острой токсичности $Al_2O_3/ПДМС@Li$ в эксперименте на мышах и крысах показано, что после однократного внутрижелудочного введения у мышей в дозе до 12000 мг/кг наблюдалась гиподинамия в течение 15–20 мин, но гибели животных не отмечено. При запланированной эвтаназии на 15-й день проведен осмотр желудка (место введения), при этом никаких макроскопических признаков, свидетельствующих о его поражении (гиперемии, нарушении целостности слизистой оболочки) не обнаружено. Согласно ГОСТ 12.1.007-76 по результатам наблюдения на мышах и крысах препарат может быть отнесен к 4-му классу опасности (5000 мг/кг и более). Таким образом, $Al_2O_3/ПДМС@Li$ при внутрижелудочном введении в изученных дозах не обладает местнораздражающим действием. Исходная средняя масса, а также динамика изменения массы тела и прирост массы тела мышей и крыс (самок и самцов) во всех группах на протяжении всего исследования у экспериментальных животных достоверно не отличались от показателей контрольной группы.

При изучении хронической токсичности $Al_2O_3/ПДМС@Li$ получены данные, что изученное средство не оказывает токсического влияния на исследованные органы и системы экспериментальных животных при внутрижелудочном введении крысам в дозах 400, 2000, 4000 мг/кг и кроликам в дозах 110 и 2200 мг/кг в течение 90 суток.

Таким образом, полученные результаты позволяют сделать вывод о перспективности выбранного направления. Представлен инновационный и оригинальный лекарственный препарат, который позволил наилучшим образом проявить фармакологические свойства лития. Технология иммобилизации активных фармакологических ингредиентов на матрице из оксида алюминия и полидиметилсилоксана позволяет получать эффективные и безопасные лекарственные препараты.

Список литературы / References

1. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Летагин А.Ю. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. *Успехи соврем. биологии*. 2014; 134 (3): 236–248.
2. Borodin Yu.I., Konenkov V.I., Parmon V.N., Lyubarsky M.S., Rachkovskaya L.N., Bgatova N.P., Letyagin A.Yu. Biological properties of sorbents and prospects for their application. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2014; 134 (3): 236–248. [In Russian].
3. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С., Новоселова Т.И. Энтеросорбент Ноолит для физической и психологической реабилитации. Новосибирск: Сова, 2006. 220 с.
4. Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S., Novoselova T.I. Enterosorbent Noolit for physical and psychological rehabilitation. Novosibirsk: Sova, 2006. 220 p. [In Russian].
5. Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Летагин А.Ю., Суслов Н.И., Шурлыгина А.В., Робинсон М.В., Королев М.А., Котлярова А.А., Попова Т.В., Рачковский Э.Э., Поветьева Т.Н., Шилова Н.В., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Кульпин П.В. Влияние комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия на условно-рефлекторное поведение интактных мышей при кофеиновой и алкогольной интоксикации. *Рос. физиол. журн.* 2017; 103 (10): 1125–1134.
6. Konenkov V.I., Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu., Suslov N.I., Shurlygina A.V., Robinson M.V., Korolev M.A., Kotlyarova A.A., Popova T.V., Rachkovsky E.E., Poveteva T.N., Shilova N.V., Nestero-va Yu.V., Afanaseva O.G., Kulpin P.V. The influence of the complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide on conditional reflector behavior of intact mice and mice with caffeine and alcohol intoxication. *Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2017; 103 (10): 1125–1134. [In Russian].
7. Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Летагин А.Ю., Суслов Н.И., Шурлыгина А.В., Робинсон М.В., Королев М.А., Котлярова А.А.,

- Попова Т.В., Рачковский Э.Э., Поветьева Т.Н., Шилова И.В., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Кульпин П.В. Влияние нового лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия на адаптацию животных к физическим нагрузкам, социальную адаптацию и агрессивное поведение. *Эксперим. и клин. фармакология*. 2019; 82 (1): 3–7. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-3-7
- Konenkov V.I., Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu., Suslov N.I., Shurlygina A.V., Robinson M.V., Korolev M.A., Kotlyarova A.A., Popova T.V., Rachkovskiy E.E., Poveteva T.N., Chilova I.V., Nesterova Yu.V., Afanaseva O.G., Kulpin P.V. Influence of a new drug based on a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide on the adaptation of animals to physical activity, social adaptation and aggressive behavior. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*. 2019; 82 (1): 3–7. [In Russian]. doi: 10.30906/0869-2092-2019-82-1-3-7
5. Мичурина С.В., Летыгин А.Ю., Шурлыгина А.В., Королев М.А., Ищенко И.Ю., Васендин Д.В., Архипов С.А. Гепато-иммуно-эпифизарная ось межсистемных взаимодействий. Мелатонин и структурно-функциональные изменения печени и иммунной системы при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Новосибирск: Манускрипт, 2019. 303 с.
- Michurina S.V., Letyagin A.Yu., Shurlygina A.V., Korolev M.A., Ishchenko I.Yu., Vasendin D.V., Arkhipov S.A. Hepato-immuno-epiphyseal axis of intersystem interactions. Melatonin and structural and functional changes in the liver and immune system in obesity and type 2 diabetes. Novosibirsk: Manuscript, 2019. 300 p. [In Russian].
6. Социально-значимые заболевания населения России в 2018 году (Статистические материалы). М., 2019. 37 с. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>
- Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (Statistical materials). Moscow, 2019. 37 p. <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god> [In Russian]
7. Чукин Г.Д. Строение оксида алюминия и катализаторов гидрообессеривания. Механизмы реакций. М.: Принта, 2010. 288 с.
- Chukin G.D. Structure of aluminum oxide and hydrodesulfurization catalysts. Reaction mechanism. Moscow: Printa, 2010. 288 p. [In Russian].
8. Эпидемиологические показатели и показатели психиатрических служб в Российской Федерации (2005–2013 гг.). Статистический справочник. М., 2015. 570 с.
- Epidemiological indicators and indicators of psychiatric services in the Russian Federation (2005–2013). Statistical reference book. Moscow, 2015. 570 p. [In Russian]
9. Öhlund L. Ott M., Oja S., Bergqvist M., Lundqvist R., Sandlund M., Salander Renberg E., Werneke U. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*. 2018; 18 (1): 37. doi: 10.1186/s12888-018-1622-1
10. Post R.M. The new news about lithium: an underutilized treatment in the United States. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43 (5): 1174–1179. doi: 10.1038/npp.2017.238
11. Rybakowski J.K. Challenging the Negative Perception of Lithium and Optimizing Its Long-Term Administration. *Front. Mol. Neurosci*. 2018; (11): 349. doi: 10.3389/fnmol.2018.00349
12. World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics: Bipolar or related disorders. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>

Сведения об авторах:

Максим Александрович Королев, к.м.н., ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Любовь Никифоровна Рачковская, к.х.н., ORCID:0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru

Владимир Иосифович Коненков, д.м.н., проф., академик РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270,
e-mail: vikonenkov@gmail.com

Андрей Юрьевич Лetyагин, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Павел Геннадьевич Мадонов, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Information about the authors:

Maksim A. Korolev, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

Lyubov N. Rachkovskaya, candidate of chemical sciences, ORCID:0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru

Vladimir I. Konenkov, doctor of medical sciences, professor, academician of RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270,
e-mail: vikonenkov@gmail.com

Andrey Yu. Letyagin, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083,
e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru

Pavel G. Madonov, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-1093-8938,
e-mail: pmadonov@yandex.ru

Поступила в редакцию 31.01.2020

После доработки 12.02.2020

Принята к публикации 04.03.2020

Received 31.01.2020

Revision received 12.02.2020

Accepted 04.03.2020