

## Оценка острой токсичности лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия

М.А. Королев<sup>1</sup>, Л.Н. Рачковская<sup>1</sup>, П.Г. Мадонов<sup>1</sup>, А.В. Шурлыгина<sup>1</sup>,  
Э.Э. Рачковский<sup>1</sup>, А.Ю. Летягин<sup>1</sup>, В.И. Коненков<sup>1</sup>, А.А. Чуринов<sup>2</sup>, Т.Ю. Дубская<sup>2</sup>,  
Т.В. Ветошкина<sup>2</sup>, Л.А. Сандрикина<sup>2</sup>, Т.И. Фомина<sup>2</sup>, Е.П. Федорова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии –  
филиал «ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН»  
630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>2</sup> НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга, Томский НИМЦ  
634028, Томск, ул. Ленина, 3

### Резюме

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии разработано инновационное лекарственное средство на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия (ЛОАП). Лекарственные препараты на основе лития являются эффективным средством для лечения биполярных расстройств. Однако токсические эффекты лития обуславливают «узкое терапевтическое окно», что ограничивает его клиническое применение. Разработка препарата ЛОАП имела своей целью создать пролонгированную форму с медленным высвобождением лития для уменьшения его токсических свойств и использовать в качестве активного фармакологического агента цитрат лития. В настоящий момент ЛОАП не имеет аналогов. Цель исследования – изучение параметров острой токсичности ЛОАП. **Материал и методы.** При изучении острой токсичности ЛОАП вводили однократно внутривенно мышам и крысам в дозах 12000, 10000 и 5000 мг/кг. **Результаты.** Однократное введение ЛОАП внутривенно мышам и крысам в максимальной возможной дозе мышам и крысам не приводило к гибели животных, не вызывало местнораздражающего действия на слизистую оболочку желудка. ЛОАП может быть отнесен к 4 классу опасности (ГОСТ 12.1.007-76).

**Ключевые слова:** лекарственные препараты лития, комплекс лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия, острая токсичность.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Исследование выполнено в рамках ГК № 14.N08.12.1041 и темы НИР № 0324-2019-0046-С-02

**Автор для переписки:** Шурлыгина А.В., e-mail: anna\_v\_s@mail.ru

**Для цитирования:** Королев М.А., Рачковская Л.Н., Мадонов П.Г., Шурлыгина А.В., Рачковский Э.Э., Летягин А.Ю., Коненков В.И., Чуринов А.А., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Федорова Е.П. Оценка острой токсичности лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (5): 46–52. doi: 10.15372/SSMJ20200505

## Estimation of acute toxicity of a drug based on the complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, aluminum oxide

M.A. Korolev<sup>1</sup>, L.N. Rachkovskaya<sup>1</sup>, P.G. Madonov<sup>1</sup>, A.V. Shurlygina<sup>1</sup>,  
E.E. Rachkovsky<sup>1</sup>, A.Yu. Letyagin<sup>1</sup>, V.I. Konenkov<sup>1</sup>, A.A. Churinov<sup>2</sup>, T.Yu. Dubskaya<sup>2</sup>,  
T.V. Vetoshkina<sup>2</sup>, L.A. Sandrikina<sup>2</sup>, T.I. Fomina<sup>2</sup>, E.P. Fedorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –  
a branch of the Federal Research Center for Cytology and Genetics SB RAS  
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

<sup>2</sup> Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine. E.D. Goldberg,  
Tomsk National Research Medical Center  
634028, Tomsk, Lenin str., 3

## Abstract

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology has developed an innovative drug based on a complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide (LOAP). Lithium-based drugs are effective in treating bipolar disorders. However, the toxic effects of lithium cause a “narrow therapeutic window”, which limits its clinical use. The creation of the drug LOAP was aimed at creating a prolonged form with a slow release of lithium to reduce toxic properties and use lithium citrate as an active pharmacological agent. At the moment, the lithium complex has no analogues. The purpose of the study was to study the parameters of acute toxicity of the LOAP. **Material and methods.** When studying acute toxicity, drugs were administered once intragastrically to mice and rats at doses of 12000, 10000, and 5000 mg/kg. **Results.** A single administration of drugs intragastrically through a probe in the maximum possible doses to mice and rats did not cause the death of animals and did not cause a locally irritating effect on the gastric mucosa. LOAP can be assigned to hazard class 4 (GOST 12.1.007-76).

**Key words:** lithium drugs, complex of lithium citrate, polymethylsiloxane and aluminum oxide, acute toxicity.

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

The study was carried out in the framework of the Civil Code of the Institute's Research Project No. 0324-2019-0046-C-02

**Correspondence author:** Shurlygina A.V., e-mail: anna\_v\_s@mail.ru

**Citation:** Korolev M.A., Rachkovskaya L.N., Madonov P.G., Shurlygina A.V., Rachkovsky E.E., Letyagin A.Yu., Kononov V.I., Churin A.A., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Fedorova E.P. Estimation of acute toxicity of a drug based on the complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, aluminum oxide. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2020; 40 (5): 46–52. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200505

## Введение

В настоящее время лекарственные препараты на основе лития остаются важными средствами для лечения биполярных расстройств как в России, так и за рубежом. По данным ВОЗ, депрессией страдают примерно 26 % женщин и 12 % мужчин [1]. В недавнем обзоре [2], посвященном клиническому применению лития в США, авторы указывают, что использование его соединений для лечения расстройств настроения остается довольно низким, особенно в США по сравнению с некоторыми европейскими странами. Проблемы отказа от терапии препаратами лития рассматриваются в нескольких обзорах 2018 г. [3, 4]. 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. При этом фармакологические эффекты лития отслеживают основные патогенетические звенья развития биполярных расстройств, соответственно, лекарственные препараты на его основе могут вполне успешно решать проблему лечения данных заболеваний. Для создания более комплаентных форм необходимо устранить эффект «узкого терапевтического окна». Оптимальное применение лития заключается в его пролонгированном, неболюсном поступлении в кровоток и распределении в организме.

Эффект болюса можно исключить посредством модификации лекарственного препарата лития, созданием его пролонгированных форм.

Наиболее перспективной технологией создания такого лекарственного препарата лития является иммобилизация лития на матрице из оксида алюминия и полиметилсилоксана. Выбор оксида алюминия и полиметилсилоксана в качестве носителя активных фармакологических ингредиентов базируется на результатах многолетних фундаментальных и прикладных исследований по разработке и применению углеродминерального медицинского сорбента на основе минеральной матрицы оксида алюминия [5, 6].

По своей природе матрица оксида алюминия является продуктом крупнотоннажной химической промышленности и представляет собой гамма-оксид алюминия с четкими параметрами кристаллической решетки. Для получения «мягкой» химической природы пористого оксида алюминия используют гидрофобизирующий модификатор – кремнийорганическую полиметилсилоксановую жидкость, призванную нивелировать сильные кислотные и основные центры на поверхности матрицы [7, 8].

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии разработано инновационное лекарственное средство на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана и оксида алюминия. Стартовой идеей этого проекта было создать лекарственный препарат лития с расширенным «те-

рапевтическим окном» и применить в качестве активного фармакологического агента цитрат лития. В России используется преимущественно карбонат лития, в зарубежных странах – хлорид и оротат лития. Транспорт ионов лития внутрь клетки существенно затруднен, и большая их часть рассеивается в межклеточной жидкости. Соли лития существенно различаются по фармакокинетическим и другим биологическим свойствам, что обуславливает существенные различия в их биодоступности и фармакологическом воздействии [9]. Таким образом, создан оригинальный, инновационный лекарственный препарат, содержащий цитрат лития и матрицу для его пролонгированного высвобождения. Аналогичного лекарственного препарата на фармацевтическом рынке в настоящий момент нет.

Исследования острой токсичности всегда являются первыми доклиническими экспериментами, поскольку именно эти параметры дают «дорогу в жизнь» вновь создаваемому лекарственному препарату. Исследования на животных предоставляют наиболее полную информацию о токсичности вещества, которое предполагается применять для человека.

Целью данного исследования явилось изучение параметров острой токсичности лекарственного средства на основе комплекса лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана (ЛОАП).

## **Материал и методы**

Исследования выполнены согласно Правилам лабораторной практики в Российской Федерации (Приказ Минздрава РФ от 01.04.2016 N 199Н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики») и «Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [10], а также в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

ЛОАП представляет собой порошок белого цвета с размером частиц 0,1 мм, содержание лития 0,5 % вес. Произведён в ООО ФК «Санат» по Лабораторному регламенту № 7-015, разработанному в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии. Лития цитрат четырехводный, входящий в состав ЛОАП, произведен в ООО «Алтайфарм» по ТУ 6-09-431-84.

В «остром» эксперименте ЛОАП вводили внутривентрикулярно мышам и крысам в дозах, представленных в табл. 1. Внутривентрикулярное введение не представилось возможным из-за отсутствия растворимости у ЛОАП и невозможности прохождения взвеси через иглу для инъекции.

Животные контрольной группы получали растворитель в эквивалентном объеме. Максимальной дозой для введения служило количество препарата в максимально возможном для введения объеме вещества, соответственно виду животного, весу, способу введения. Для приготовления суспензии ЛОАП навеску фармацевтической субстанции помещали в ступку и растирали с небольшим количеством 1%-го раствора крахмала, затем доводили до нужного объема раствором крахмала и тщательно перемешивали. Дозы готовили непосредственно перед введением. Все манипуляции документировали и прикладывали в папку по исследованию. Введение суспензии ЛОАП осуществляли утром с 10:00 до 11:00.

Эксперименты выполнены на мышах (аутбредные, конвенциональные) массой 20–30 г (20 самцов и 20 самок) и крысах (аутбредные, конвенциональные) массой 270–340 г (20 самцов и 20 самок) по схемам, приведенным в табл. 1. В «остром» эксперименте суспензию ЛОАП вводили внутривентрикулярно мышам и крысам в дозах, представленных в табл. 1. Дозы 12 000 мг/кг и 10 000 мг/кг лекарственного средства вводили в два приема с интервалом в 4 часа, ввиду большого объема вещества, для оптимального растворения в крахмальном геле. Дозу 5000 мг/кг вводили однократно. Животные контрольной группы получали растворитель в эквивалентном объеме. Наблюдение за животными осуществляли в течение 14 дней.

Грызуны являются стандартными объектами для доклинических исследований токсичности лекарственных средств. Мыши и крысы (грызуны) рекомендуются нормативными документами в качестве одних из тест-систем для исследования общей токсичности. Количество животных, используемое в данном исследовании, достаточно для полной регистрации изучаемых эффектов и соответствует рекомендациям [10].

В эксперименте использовали по 20 самок и 20 самцов мышей и крыс сток CD-1 и CD соответственно (аутбредные, конвенциональные), поставщик – отдел экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга. Возраст животных к началу введения составлял 8 недель, масса тела – 20–30 г (мыши), 270–340 г (крысы). Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); Principles on Good Laboratory Practice (OECD, ENV/ MC/ CUEM (98)17, 1997); ГОСТ P53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD); «Руководством по проведению доклинических

Таблица 1. Дизайн исследования острой токсичности ЛОАП

Table 1. Design of LOAP acute toxicity study

Группа	Количество животных	Вводимая субстанция	Доза, мг/кг	Объем, мл	Режим внутрижелудочного введения
Контроль, мыши	5 самцов, 5 самок	Растворитель	–	1 мл	Однократно
ЛОАП, мыши (5 самцов, 5 самок на дозу)	15 самцов, 15 самок	ЛОАП	12 000	1 мл	Двукратно
			10 000		Двукратно
			5000		Однократно
Контроль, крысы	5 самцов, 5 самок	Растворитель	–	5 мл	Однократно
ЛОАП, крысы (5 самцов, 5 самок на дозу)	15 самцов, 15 самок	ЛОАП	12 000	5-8 мл	Двукратно
			10 000		Двукратно
			5000		Однократно

Примечание. Растворитель – 1%-й крахмальный гель.

исследований лекарственных средств» [10]. До эксперимента и в течение всего периода исследования грызуны находились в виварии при температуре воздуха +18–26 °С, относительной влажности 30–70 %, объеме воздухообмена (вытяжка:приток) 8 : 10, с 10-кратной сменой объема воздуха комнаты в час, в световом режиме (день:ночь) 12 : 12 ч (цикл освещения искусственный), уровне шума не более 65 дБ. Животные были адаптированы в боксе лаборатории в течение 7 дней до начала введения препарата. Во время этого периода осуществлялся ежедневный осмотр их внешнего состояния и клинический осмотр до рандомизации. Особи с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы не включались. Животные распределялись по группам случайным образом, с использованием в качестве критерия массы тела так, чтобы индивидуальная масса грызуна не отличалась более чем на 10 % от средней массы животных одного пола.

Препарат вводился внутрижелудочно, объем введения для мышей не превышал 1 мл, для крыс – 8 мл. Наблюдение за животными осуществлялось в течение 14 дней. Выявление смертности, тяжелого состояния, признаков токсичности

и оценка общего состояния здоровья проводились один или два раза в день (в первой и во второй половине дня) во всех группах в течение всего периода наблюдения. Осмотр осуществлялся в клетке, на руках и, при необходимости, на открытой поверхности. Масса тела регистрировалась во всех группах перед первым введением, на 8-й и 15-й дни исследования.

При статистической обработке полученных результатов вычисляли среднее арифметическое ( $M$ ) и ошибку среднего арифметического ( $SE$ ), результаты представляли в виде  $M \pm SE$ . Для оценки достоверности различий между группами применяли  $t$ -критерий Стьюдента, различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В остром эксперименте на мышах показано, что после внутрижелудочного введения суспензии ЛОАП у животных наблюдалась гиподинамия в течение 15–20 мин, ни одна особь не погибла (табл. 2). При запланированной эвтаназии на 15-й день проведен осмотр желудка (место введения). Никаких макроскопических признаков, свидетельствующих о его поражении (гипере-

Таблица 2. Влияние однократного внутрижелудочного введения ЛОАП на выживаемость мышей и крыс

Table 2. Effect of a single intragastric administration of LOAP on mice and rat survival

Доза, мг/кг	Самцы		Самки		Общее количество	
	Мыши	Крысы	Мыши	Крысы	Мыши	Крысы
12 000	5/0	5/0	5/0	5/0	10/0	10/0
10 000	5/0	5/0	5/0	5/0	10/0	10/0
5000	5/0	5/0	5/0	5/0	10/0	10/0

Примечание. Результаты представлены в виде  $N/n$ , где  $N$  – количество взятых в опыт животных,  $n$  – количество выживших.

**Таблица 3.** Масса тела (g) и ее прирост (%) у мышей-самцов после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

**Table 3.** Body weight (g) and weight gain (%) of male mice after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	34,98 ± 0,74	34,52 ± 0,39	34,86 ± 1,07	33,68 ± 1,15
8-й	36,66 ± 0,94	35,12 ± 0,92	37,08 ± 0,53	35,82 ± 0,96
15-й	37,44 ± 0,82	36,36 ± 0,89	38,02 ± 0,69	36,94 ± 1,05
Прирост на 8-й день, %	4,79 ± 1,31	1,85 ± 3,37	6,62 ± 2,15	6,53 ± 2,16
Прирост на 15-й день, %	7,06 ± 1,42	5,43 ± 3,26	9,28 ± 2,08	9,88 ± 2,65

**Таблица 4.** Масса тела (g) и ее прирост (%) у мышей-самок после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

**Table 4.** Total body weight (g) and weight gain (%) of female mice after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	25,26 ± 0,54	25,86 ± 0,28	24,90 ± 0,56	25,14 ± 0,67
8-й	26,02 ± 0,81	26,06 ± 0,34	26,18 ± 0,20	26,12 ± 0,63
15-й	27,16 ± 0,90	27,28 ± 0,31	27,04 ± 0,19	27,16 ± 0,45
Прирост на 8-й день, %	2,94 ± 1,37	0,78 ± 0,98	5,29 ± 1,78	3,98 ± 1,76
Прирост на 15-й день, %	7,43 ± 1,61	5,53 ± 1,45	8,80 ± 2,37	8,20 ± 1,98

мия, нарушение целостности слизистой оболочки) не обнаружено. Таким образом, препарат при внутрижелудочном введении в изученных дозах не обладает местно-раздражающим действием на слизистую оболочку желудка. По результатам проведенного исследования пробит-анализ не проводился, так как не была достигнута летальная доза для животных. Однократное внутрижелудочное введение ЛОАП не влияло на массу тела. Исходная средняя масса тела и ее прирост (как у самок, так и у самцов) во всех группах достоверно не различались. На протяжении всего исследования по величине данного показателя и ее динамике (табл. 3 и 4) животные экспериментальных и контрольных групп не различались.

Таким образом, по результатам проведенных экспериментов по внутрижелудочному вве-

дения мышам в максимально возможных дозах (5000 мг/кг и более), ЛОАП может быть отнесен к 4-му классу опасности согласно ГОСТ12.1.007-76.

В остром эксперименте на крысах после внутрижелудочного введения ЛОАП у животных наблюдалась гиподинамия в течение 15–20 мин, летальных исходов не было (см. табл. 2). При запланированной эвтаназии на 15-й день проведен осмотр желудка (место введения). Никаких макроскопических признаков, свидетельствующих о его поражении (гиперемия, нарушение целостности слизистой оболочки) не обнаружено. По результатам проведенного исследования пробит-анализ не проводился, так как не была достигнута летальная доза. В ходе эксперимента не выявлено достоверных различий в массе тела животных и его приросте (табл. 5 и 6).

**Таблица 5.** Масса тела (g) и ее прирост (%) у крыс-самцов после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

**Table 5.** Total body weight (g) and weight gain (%) of male rats after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	402,00 ± 9,63	393,60 ± 15,52	409,00 ± 4,56	407,40 ± 5,42
8-й	427,00 ± 13,91	416,40 ± 18,55	433,60 ± 9,38	437,00 ± 4,60
15-й	451,20 ± 15,89	442,00 ± 16,31	460,00 ± 11,62	471,40 ± 5,12
Прирост на 8-й день, %	6,14 ± 1,22	5,71 ± 0,85	5,97 ± 1,31	7,07 ± 1,56
Прирост на 15-й день, %	12,15 ± 1,86	12,37 ± 1,11	12,41 ± 1,71	14,77 ± 1,99

**Таблица 6.** Масса тела (g) и ее прирост (%) у крыс-самок после однократного внутрижелудочного введения ЛОАП

**Table 6.** Total body weight (g) and weight gain (%) of female rats after a single intragastric administration of LOAP

День взвешивания	Растворитель	12 000 мг/кг	10 000 мг/кг	5000 мг/кг
1-й	252,80 ± 5,45	265,60 ± 6,70	256,80 ± 7,69	249,60 ± 3,26
8-й	271,00 ± 2,66	278,60 ± 7,35	269,20 ± 7,90	265,60 ± 2,84
15-й	296,20 ± 2,03	297,80 ± 2,29	293,00 ± 8,31	289,20 ± 3,50
Прирост на 8-й день, %	7,33 ± 1,70	4,92 ± 1,47	4,84 ± 0,52	6,44 ± 0,97
Прирост на 15-й день, %	17,33 ± 1,96	12,40 ± 2,84	14,13 ± 0,76	15,90 ± 1,24

Таким образом, однократное внутрижелудочное введение лекарственного средства во всех дозах не влияет на массу тела крыс. Согласно ГОСТ 12.1.007-76, по результатам исследования на крысах ЛОАП может быть отнесен к классу опасности 4 (5000 мг/кг и более).

### Заключение

Однократное внутрижелудочное введение ЛОАП во всех изученных дозах не вызывает гибели лабораторных животных, не оказывает местно-раздражающего действия на слизистую оболочку желудка как у мышей, так и у крыс, не влияет на общее состояние, внешний вид и поведение, а также на массу тела и ее прирост. Не выявлено различий воздействия ЛОАП у самок и самцов. Согласно полученным результатам, ЛОАП может быть отнесен к 4-му классу опасности (ГОСТ 12.1.007-76). Внутрибрюшинное введение ЛОАП не представилось возможным ввиду его полной нерастворимости в воде и невозможности прохождения взвеси через инъекционную иглу. Так как введение препарата в дозах, предусмотренных протоколом исследования, в том числе в максимально возможном для введения объеме, не вызывало гибели животных, определение значения ЛД<sub>50</sub> для групп самцов и самок не представляется возможным.

### Список литературы / References

1. World Health Organization. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics: Bipolar or related disorders [Electronic resource]. Available at: <https://icd.who.int/browse11/1-m/en>. Access date: 05/12/2020.
2. 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
3. Öhlund L., Ott M., Oja S., Bergqvist M., Lundqvist R., Sandlund M., Renberg S.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

4. 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

5. Рачковская Л.Н., Коненков В.И., Пармон В.Н., Бородин Ю.И., Лetyagin А.Ю., Королев М.А., Тертишников И.В. Способ получения углеродминерального сорбента. Пат. РФ № 2529535; Опубл. 27.09.2014.

Rachkovskaya L.N., Konenkov V.I., Parmon V.N., Borodin Yu.I., Letyagin A.Yu., Korolev M.A., Tertishnikov I.V. The method of obtaining carbon mineral sorbent. Patent RF № 2529535; Publ. 27.09.2014. [In Russian].

6. Бородин Ю.И., Коненков В.И., Пармон В.Н., Любарский М.С., Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Лetyagin А.Ю. Биологические свойства сорбентов и перспективы их применения. *Успехи соврем. биологии*. 2014; 134 (3): 236–248.

Borodin Ju.I., Konenkov V.I., Parmon V.N., Ljubarskij M.S., Rachkovskaja L.N., Bgatova N.P., Letjagin A.Ju. Biological properties of sorbents and prospects for their application. *Uspekhi sovremennoy biologii = Biology Bulletin Reviews*. 2014; 134 (3): 236–248. [In Russian].

7. Чукин Г.Д. Строение оксида алюминия и катализаторов гидрообессеривания. Механизмы реакций. М.: Принта, 2010. 288 с.

Chukin G.D. The structure of aluminum oxide and hydrodesulfurization catalysts. Mechanisms of reactions. Moscow: Printa, 2010. 288 p. [In Russian].

8. Рачковская Л.Н., Попова Т.В., Котлярова А.А., Мищурина С.В., Шурлыгина А.В., Рачковский Э.Э., Робинсон М.В., Мадонов П.Г., Королёв М.А., Лetyagin А.Ю. Модифицированные сорбенты для гигиенического использования. *Вестн. КРСУ*. 2019; 19 (1): 94–96.

Rachkovskaya L.N., Popova T.V., Kotlyarova A.A., Michurina S.V., Shurlygina A.V., Rachkovsky E.E., Robinson M.V., Madonov P.G., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. *Vestnik Kyrgyzsko-Rossiyskogo Slavyansko-*

*go univerteta = Bulletin of the Kyrgyz-Russian Slavic University*. 2019; 19 (1): 94–96. [In Russian].

9. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Динамика распределения лития в различных тканях после перорального приёма цитрата лития у крыс. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; (4): 16–23.

Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Grishina T.R. Dynamics of lithium distribution in various tissues after oral administration of lithium citrate in rats.

*Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2017; (4): 16–23. [In Russian].

10. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ред. А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян, А.Н. Васильева. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Eds. A.N. Mironov, N.D. Bunatyan, A.N. Vasilyeva. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p.

#### Сведения об авторах:

**Максим Александрович Королев**, к.м.н., ORCID: 000-0002-4890-0847, e-mail: kormax@bk.ru

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

**Павел Геннадьевич Мадонов**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4645-2232, e-mail: pmadonov@yandex.ru

**Анна Вениаминовна Шурлыгина**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna\_v\_s@mail.rugical

**Эдмунд Эдмундович Рачковский**, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3756-4873, noolit@niikel.ru

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

**Владимир Иосифович Коненков**, д.м.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0001-7385-6270,

e-mail: vikonenkov@gmail.com

**Алексей Александрович Чурин**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Татьяна Юрьевна Дубская**, к.м.н., ORCID: 0000-0002-0203-3768, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Татьяна Владимировна Ветошкина**, к.б.н. ORCID: 0000-0003-4167-1612, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Любовь Александровна Сандрикина**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Татьяна Ивановна Фомина**, к.м.н., ORCID: 0000-0003-4724-2480, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Елена Павловна Федорова**, к.м.н., ORCID: 0000-0001-6788-964X, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

#### Information about the authors:

**Maxim A. Korolev**, candidate of medical sciences, ORCID: 000-0002-4890-084, e-mail: kormax@bk.ru

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

**Pavel G. Madonov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4645-2232,

e-mail: pmadonov@yandex.ru

**Anna V. Shurlygina**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-3576-9456, e-mail: anna\_v\_s@mail.ru

**Edmund E. Rachkovsky**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3756-4873, e-mail: noolit@niikel.ru

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

andrey@yandex.ru

**Vladimir I. Konenkov**, doctor of medical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0001-7385-6270,

e-mail: vikonenkov@gmail.com

**Alexey A. Churin**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6088-7286, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Tatyana Yu. Dubskaya**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0203-3768, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Tatyana V. Vetoshkina**, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-4167-1612,

e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Lyubov A. Sandrikina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-5775-0353, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Tatyana I. Fomina**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0003-4724-2480, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

**Elena P. Fedorova**, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0001-6788-964X, e-mail: churin\_aa@pharmso.ru

*Поступила в редакцию 02.07.2020*

*После доработки 09.08.2020*

*Принята к публикации 29.08.2020*

*Received 02.07.2020*

*Revision received 09.08.2020*

*Accepted 29.08.2020*