

Экспериментальное изучение токсического влияния лекарственного препарата на основе цитрата лития на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему

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

¹НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск)

²НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Experimental study of the toxic effect of a drug based on lithium citrate on cardiovascular and central nervous system

Korolev M.A.¹, Madonov P.G.¹, Konenkov V.I.¹, Rachkovskaya L.N.¹, Shurlygina A.V.¹, Letyagin A.Yu.¹, Churin A.A.², Dubskaya T.Yu.², Vetoshkina T.V.², Sandrikina L.A.², Fomina T.I.², Fedorova E.P.²

¹Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk)

²Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk)

АННОТАЦИЯ

Ц е л ь. Исследование токсического влияния лекарственного препарата (ЛП) на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему (ЦНС) экспериментальных животных (крыс).

М а т е р и а л ы и м е т о д ы. Препарат вводился внутривенно один раз в сутки в течение 90 сут утром с 10:00 до 11:00. Экспериментальные животные были разделены на 4 группы: три экспериментальные (введение исследуемого ЛП в дозах 400, 2000 и 4000 мг/кг соответственно) и контрольная (введение растворителя). Оценку влияния на ЦНС проводили, исследуя ориентировочно-исследовательское поведение крыс в тесте «Открытое поле». Эмоциональную реакцию оценивали по методу Brady и Nauta (1953). Исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы крыс проводили методом электрокардиографии (ЭКГ).

Р е з у л ь т а т ы. После курсового введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не было отмечено каких-либо значимых изменений ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «Открытое поле». Тест «Эмоциональная реакция» также не показал отличий показателей опытных групп от контрольной. У крыс всех экспериментальных групп при многократном внутривенном введении ЛП не обнаружено нарушений сердечного ритма и проводимости, изменений амплитуды зубцов ЭКГ и длительности интервалов относительно контрольной группы. Средние значения показателей ЭКГ у животных всех групп не выходили за пределы физиологических норм для данного вида животных.

З а к л ю ч е н и е. Обнаружено отсутствие токсичности препарата на основе цитрата лития в отношении центральной нервной и сердечно-сосудистой систем при длительном введении (90 сут). Полученные данные представляют необходимый фрагмент доклинического изучения препарата для последующего получения разрешения на проведение клинических исследований.

Ключевые слова: цитрат лития, оксид алюминия, полиметилсилоксан, крысы, ориентировочно-исследовательское поведение, эмоциональная реакция, ЭКГ, токсичность.

Поступила 19.09.2020
Принята 27.09.2020

Автор, ответственный за переписку

Королев Максим Александрович: НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН». 630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2.
E-mail: kormax@bk.ru

Received 19.09.2020
Accepted 27.09.2020

Corresponding author

Korolev Maksim Aleksandrovich: Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, 2, Timakova str., Novosibirsk, 630060, Russia.
E-mail: kormax@bk.ru

ABSTRACT

Aim. To study the toxic effect of a drug product (DP) based on a complex of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane on the cardiovascular and central nervous systems of experimental animals.

Materials and methods. The drug was administered intragastrically once a day for 90 days in the morning from 10:00 to 11:00. Experimental animals were divided into 4 groups: three experimental (administration of the studied DP at doses of 400, 2000 and 4000 mg/kg respectively) and one control (administration of the medium). The assessment of the drug effect on the central nervous system was carried out by examining the exploratory behavior of rats in the Open Field test. Emotional response was assessed by the Brady and Nauta method (1953). The assessment of the functional state of the rat cardiovascular system was performed using the electrocardiography (ECG).

Results. After a course of the DP based on the complex of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, no significant changes in the exploratory behavior in the Open Field test were observed. The Emotional Response test also did not show any differences in the parameters of the experimental groups and the control one. In rats of all experimental groups with repeated intragastric administration of the DP, neither cardiac rate and conduction disturbances, nor changes in the amplitude of the ECG waves and the duration of intervals in comparison with the control group were found. The mean ECG values in animals of all groups did not go beyond the physiological norms for this type of animals.

Conclusion. The absence of toxicity of the drug based on the lithium complex with regards to the central nervous and cardiovascular systems was found after its prolonged administration (90 days). The data obtained represent the necessary fragment of the preclinical study of the DP for the subsequent obtaining permission to conduct clinical trials.

Keywords: lithium citrate, aluminum oxide, polymethylsiloxane, rats, exploratory behavior, emotional response, ECG, toxicity.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты на основе лития в клинической практике появились более 70 лет назад. В 1949 году австралийский психиатр Джон Кейд сообщил об антиманиакальной эффективности карбоната лития. С 1960-х годов литий стал препаратом первого выбора для профилактики аффективных эпизодов при расстройствах настроения. Препараты лития также использовались для усиления действия антидепрессантов при устойчивой к ним депрессии. Доказан анти-суицидный эффект лития.

В настоящее время препараты лития активно применяются для лечения биполярных расстройств. Помимо своих стабилизирующих настроение свойств, литий оказывает антисуицидальное, иммуномодулирующее и нейропротекторное действие, что может дополнительно обосновать его клиническую полезность. Несмотря на сказанное выше, использование лития при расстройствах настроения до настоящего времени явно недостаточно. Причины включают в себя введение и продвижение других лекарственных препаратов, а также восприятие лития как «токсического препарата» из-за его побочных эффектов [1–3]. Характерной чертой лекарственных препаратов на основе лития является так называемое узкое терапевтическое окно, когда низкие дозы не достигают клинической эффективности, а высокие сопровождаются токсическими явлениями. Это обстоятельство зачастую не располагает больных к продолжению применения препаратов лития. Проведено большое ретроспективное когорт-

INTRODUCTION

Medications on the basis of lithium appeared in clinical practice more than 70 years ago. In 1949 the Australian psychiatrist John Cade reported on anti-manic effect of lithium carbonate. Since the 1960s lithium has become the first choice medicine for the prevention of affective episodes in mood disorders. Lithium preparations have also been used for the enhancement of antidepressants' effect in depression resistant to conventional therapy. The anti-suicidal effect of lithium has been proven.

Nowadays lithium preparations are used extensively for the treatment of bipolar disorders. In addition to its mood stabilizing properties, lithium has anti-suicide, immunomodulatory and neuroprotective effect, which may further justify its clinical usefulness. Despite the above, the use of lithium in mood disorders is clearly insufficient to date. The reasons include the introduction and promotion of other drugs and also perception of lithium as a “toxic medicine” due to its side effects [1–3]. A characteristic feature of lithium-based medications is the so-called small therapeutic window when low doses do not reach clinical effectiveness, and the high doses are accompanied by toxic phenomena. This circumstance often does not encourage patients to continue using lithium preparations. This is the large retrospective cohort study of the cause of lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder. Of 873 patients treated with lithium, 54% withheld it, that corresponds to 561 episodes of discontinuation. In 62% of cases the use of lithium was stopped because of side effects, in 44% — for

ное исследование причины прекращения приема лития у мужчин и женщин с биполярным расстройством. Из 873 пациентов, получавших литий, 54 % прекратили прием лития, что соответствует 561 эпизоду прекращения приема. В 62 % случаев применение лития было прекращено из-за побочных эффектов, в 44 % — по психиатрическим причинам и в 12 % — по физиологическим причинам [4]. Предпринимаются различные попытки обучения пациентов методам безопасного использования лития [5, 6]. Также существуют подходы с применением математических моделей расчета для эффективного лечения психических расстройств с применением лития [7].

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии (НИИКЭЛ) — филиале ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» был разработан лекарственный препарат, представляющий собой комплекс на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана. В данном препарате воплотились два инновационных подхода. Первый: в качестве активного фармакологического ингредиента используется цитрат лития, который в настоящее время не входит ни в один из зарегистрированных лекарственных препаратов лития. Известно, что разные соли лития отличаются по своей фармакологической активности [8, 9]. Второй: использование депо-матрицы из оксида алюминия и полиметилсилоксана. Главная идея использования депо-матрицы — медленное высвобождение лития при прохождении через желудочно-кишечный тракт. Благодаря этому устраняется эффект болюсного поступления лития в кровоток и проблема «узкого терапевтического окна». Таким образом, создан оригинальный лекарственный препарат лития, который нуждается в тщательной оценке его токсических свойств.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение токсического влияния лекарственного препарата на основе цитрата лития на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему экспериментальных животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Лекарственный препарат — комплекс на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана — порошок белого цвета с размером частиц 0.1 мм, содержание лития 0.5 %/вес. ЛП произведен в ООО ФК «Санат» по Лабораторному регламенту № 7-015 на получение лекарственного средства на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана, разрабо-

psychiatric reasons, and in 12% — for physiological reasons [4]. Various attempts are being made to train patients in the safe use of lithium [5, 6]. Also there are approaches using mathematical calculation models for effective treatment of mental disorders using lithium [7].

The drug product (DP) representing a complex on the basis of lithium citrate, oxide of aluminum and polymethylsiloxane was developed in the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk). Two innovative approaches were embodied in this medicine. First, lithium citrate is used as an active pharmacological agent which is currently not included in any of the registered lithium medicines. It is known that different salts of lithium differ in their pharmacological activity [8, 9]. Second: the use of a depot matrix of aluminum oxide and polymethylsiloxane. The main idea of using a depot matrix is the slow release of lithium when passing through the digestive tract. Owing to it, the effect of bolus entry of lithium into the blood stream and the problem of small therapeutic window are eliminated. Thus, an original lithium drug has been created which needs a thorough assessment of its toxic properties.

AIM OF THE RESEARCH

To study the toxic effect of a drug on a basis of lithium citrate on the cardiovascular and central nervous system in experimental animals.

MATERIALS AND METHODS

The drug, being a complex on the basis of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, is a white powder with a particle size 0.1 mm; lithium content of 0.5%/weight. The drug is produced by LLC PC “Sanat” according to the Laboratory Regulations No. 7-015 for the production of a drug product on the basis of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, developed in the Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk). The lithium citrate tetrahydrate, being a part of the DP, is produced at the LLC “Altaifarm” according to the specification.

Animals: 120 (60 females, 60 males) outbred, conventional CD stock rats. Supplier: the Department of Experimental Biological Models of the Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of the Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences. Age at the beginning of DP administration: 2.5 months. Weight at the start of administration: 250–300 g. Rats were kept in the separate vivarium room

танному в НИИКЭЛ. Лития цитрат четырехводный, входящий в состав ЛП, произведен в ООО «Алтайфарм» по ТУ.

Животные: 120 (60 самок, 60 самцов) аут-бредных, конвенциональных крыс стока CD. Поставщик: отдел экспериментальных биологических моделей НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук». Возраст к началу введения ЛП: 2,5 мес. Вес к началу введения: 250–300 г. Крысы содержались в отдельной комнате вивария 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 Р 53434–2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (идентичен GLP OECD); со ст. 11 федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства РФ, 2010, № 16, ст. 1815; № 31, ст. 4161); «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2012).

Животные были адаптированы в виварии в течение 5–7 дней до начала введения препарата. Во время этого периода осуществлялся ежедневный осмотр внешнего состояния животных и еженедельный клинический осмотр до рандомизации. Животные с обнаруженными в ходе осмотра отклонениями в экспериментальные группы включены не были.

Препарат вводился внутривентрикулярно один раз в сутки в течение 90 сут. После этого прекращали введение и вели наблюдение за животными в течение 30 сут. Введение осуществлялось утром с 10:00 до 11:00. Первая из тестируемых доз входила в диапазон эффективных (400 мг/кг исследуемого ЛП), вторая и третья превышали эффективную дозу в 5 и 10 раз (2000 и 4000 мг/кг соответственно). Значения доз установлены на основании результатов предварительных фармакологических исследований эффективности лекарственного средства. Животные распределены на 4 группы: 3 экспериментальные (введение изучаемого ЛП в дозе 400, 2000 и 4000 мг/кг соответственно) и контрольная (животные получали растворитель в эквивалентном объеме). Животные распределялись по группам случайным образом так, чтобы индивидуальная масса животных не отличалась более чем на 10 % от средней массы животных одного пола.

Оценку влияния на ЦНС проводили, исследуя ориентировочно-исследовательское поведение

in accordance with the rules adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals (Strasbourg, 1986); Principles of Good Laboratory Practice (OECD, ENV/MC/CUEM (98) 17, 1997); Principles of Good Laboratory Practice (Federal Standard R 53434-2009, identical to GLP OECD); according to the “On the Circulation of Medicines”, the Federal Law No. 61, of April 12, 2010 (Collected Legislation of the Russian Federation, 2010, No. 16, Art. 1815; No. 31, Art. 4161); Guidelines for experimental (preclinical) study of new pharmacological substances (Moscow, 2012).

Animals were adapted to the vivarium within 5–7 days before the start of DP administration. During this period, there was a daily physical examination of the animals and a weekly clinical examination prior to randomization. Animals with the abnormalities found during the examination were not included in the experimental groups.

The DP was administered intragastrically once a day for 90 days. After that, the administration was stopped and animals were observed for 30 days. The DP was given in the morning, from 10:00 to 11:00. The first of the tested doses was within the effective range (400 mg/kg), the second and third ones were 5 and 10 times higher than the effective dose (2000 and 4000 mg/kg respectively). Drug dosage was established based on the results of preliminary pharmacological studies of the drug's efficacy. Animals were divided into 4 groups: 3 experimental groups (with administration of the drug at doses of 400, 2000 and 4000 mg/kg respectively) and a control one (animals received a medium in an equivalent volume). Animals were randomly assigned to groups so that the individual animal weight did not differ by more than 10% from the average in animals of the same gender.

The DP effect on the central nervous system (CNS) was assessed by examining the rat exploratory behavior in the Open Field test. The experimental installation for this test is a chamber of 100 × 100 × 60 cm, with a square floor and white walls. The floor of the chamber is divided into 16 squares, each square has a round hole 6 cm in diameter. From above, the chamber is illuminated by an electric incandescent lamp with a power of 100 W, located at a height of 1 m from the floor of the chamber. The rat was placed in one of the chamber corners, and within 3 min the number of horizontal squares crossed by it (horizontal activity), the number of peeks into the holes (hole exploratory behavior), getting up on hind legs (vertical activity), washings (groomings), defecations (by

крыс в тесте «Открытое поле». Экспериментальная установка для этого теста — камера размером $100 \times 100 \times 60$ см, с квадратным полом и стенками белого цвета. Пол камеры разделен на 16 квадратов, в каждом квадрате — круглое отверстие диаметром 6 см. Сверху камера освещена электрической лампой накаливания мощностью 100 Вт, расположенной на высоте 1 м от пола камеры. Крыса помещалась в один из углов камеры, и в течение 3 мин регистрировалось количество пересеченных ею горизонтальных квадратов (горизонтальная активность), количество заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), вставаний на задние лапы (вертикальная активность), умывание (груминг), актов дефекации (по количеству фекальных болюсов). Затем все данные суммировались, и определялась общая двигательная активность.

Эмоциональную реакцию оценивали по методу Brady и Nauta (1953), при котором полуколичественным способом определяли реакцию на 4 вида воздействий: захват в клетке, где животное постоянно находится; захват в руку после помещения животного на плоскую поверхность; мышечное напряжение (реакция на приближение); толчок пинцетом. При этом на протяжении всего периода исследования дополнительно регистрировались дефекация, мочеиспускание и вокализация (всего 7 реакций). Каждую реакцию оценивали по 4-балльной системе, после чего все баллы суммировали, давая общую оценку эмоциональной реакции.

Во всех группах проводили исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы крыс. Электрокардиограмму (ЭКГ) крыс регистрировали на электрокардиографе «Поли-Спектр-8/В» (программа анализа «Поли-Спектр») во втором стандартном отведении при усилении $1 \text{ мВ} = 20 \text{ мм}$ и скорости записи 50 мм/с под эфирным наркозом в положении животных спиной вверх. У крыс определяли число сердечных сокращений (ЧСС), амплитуду зубцов P , R , T и длительность интервалов $P-Q$, QT , QRS . Показатели опытных групп сравнивались с соответствующими показателями для контрольных групп животных, для самок и самцов отдельно, на каждый срок регистрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Влияние на центральную нервную систему. После курсового введения лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не было отмечено каких-либо значимых изменений ориентировочно-исследовательского поведения в тесте «Открытое поле» между контрольной и основны-

the number of fecal boluses) were recorded. Then all data were summed up and the total motor activity was determined.

Emotional response was assessed by the Brady and Nauta method (1953), in which the reactions to 4 types of effects were determined semi-quantitatively: grip in a cell where the animal is constantly located; gripping with hand after placing the animal on a flat surface; muscle tension (approach response); push with tweezers. At the same time, throughout the study period, defecation, urination and vocalization were additionally recorded (7 reactions in total). Each reaction was scored by a 4-point system after which all points were summed, giving an overall assessment of the emotional response.

The functional state of the rat cardiovascular system was studied in all groups. The rat electrocardiogram (ECG) was recorded on the Poly-Spectrum-8/V electrocardiograph (Poly-Spectrum Software) in the second standard lead with an amplification of $1 \text{ mV} = 20 \text{ mm}$ and at a recording rate of 50 mm/s , under ether anesthesia in the position of the animal with its back up. Heart rate (HR), amplitude of P , R , T waves and duration of $P-Q$, QT , QRS intervals were determined. The parameters of the experimental groups were compared with the corresponding data of the control group of animals, for females and males separately, for each registration period.

RESULTS AND DISCUSSION

Effect on the central nervous system. After the course of the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex DP administration, no significant changes in the exploratory behavior were observed in the Open Field test between the control and experimental groups (see Tables 1–4). The Emotional Response test also showed no differences between the experimental groups and the control group (Table 5, 6).

Thus, intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex to rats at doses of 400, 2000 and 4000 mg/kg for 90 days has no toxic effect on the functional state of the CNS.

Effect on the cardiovascular system. In rats of all experimental groups, with repeated intragastric administration of the DP based on the complex of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane, no heart rate and conduction disturbances, as well as changes in the amplitude of ECG waves and duration of intervals relative to the control group were found (see Table 7–10). Mean values of ECG in-

Таблица 1. Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самцов в тесте «Открытое поле» на 91-е сутки, $M \pm m$ **Table 1.** Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the male rats behavior in the Open Field test on the 91st day, $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	29.6 ± 3.8	31.6 ± 5.7	29.6 ± 5.7	32.2 ± 6.4
Вертикальная активность / Vertical activity	6.6 ± 1.0	6.2 ± 1.3	7.8 ± 1.7	6.6 ± 1.4
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	9.0 ± 1.1	9.0 ± 1.7	8.0 ± 1.4	8.6 ± 1.5
Груминг / Grooming	0.8 ± 0.4	0.6 ± 0.2	0.8 ± 0.4	0.8 ± 0.4
Суммарная двигательная активность Total motor activity	46.0 ± 4.5	47.4 ± 8.4	46.2 ± 7.8	48.2 ± 8.5
Дефекация / Defecation	1.2 ± 0.4	1.4 ± 0.5	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.5

Примечание. Здесь и далее $M \pm m$ — среднее арифметическое и ошибка среднего арифметического.Note. Hereinafter, $M \pm m$ is the arithmetic mean and the arithmetic mean error.**Таблица 2.** Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самок в тесте «Открытое поле» на 91-е сутки, $M \pm m$ **Table 2.** Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the female rats behavior in the Open Field test on the 91st day, $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	38.4 ± 6.2	40.6 ± 5.4	41.0 ± 3.5	40.4 ± 4.1
Вертикальная активность / Vertical activity	8.4 ± 1.3	8.0 ± 1.4	8.6 ± 0.5	7.2 ± 1.2
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	8.4 ± 1.0	8.2 ± 1.3	8.2 ± 1.4	7.2 ± 1.2
Груминг / Grooming	0.6 ± 0.4	0.6 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.8 ± 0.4
Суммарная двигательная активность Total motor activity	55.8 ± 4.8	57.4 ± 3.0	58.2 ± 3.7	55.6 ± 3.1
Дефекация / Defecation	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.7	0.8 ± 0.6	0.8 ± 0.4

ми группами (табл. 1–4). Тест «Эмоциональная реакция» также не показал отличий показателей опытных групп от контрольной (табл. 5, 6).

Таким образом, внутрижелудочное введение лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана крысам в дозах 400, 2000 и 4000 мг/кг в течение 90 дней не оказывает ток-

dices in animals of all groups did not go beyond physiological norms for this type of animals.

Thus, intragastric administration of the drug based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex at doses of 400, 2000, 4000 mg/kg has no toxic effect on the heart electrical activity.

The presented experimental material is a fragment of a comprehensive study of toxic properties

Таблица 3. Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самцов в тесте «Открытое поле» на 30-е сутки после прекращения введения ЛП (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$ **Table 3.** Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the male rats behavior in the Open Field test on the 30th day after discontinuation of the drug administration (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	30.6 ± 3.8	27.2 ± 4.7	31.2 ± 4.6	33.8 ± 3.1
Вертикальная активность / Vertical activity	7.8 ± 1.2	6.4 ± 1.2	6.8 ± 1.0	7.4 ± 1.1
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	6.8 ± 0.9	4.2 ± 1.1	4.6 ± 0.5	7.4 ± 1.1
Груминг / Grooming	0.6 ± 0.4	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.6 ± 0.2
Суммарная двигательная активность Total motor activity	45.8 ± 3.9	38.6 ± 4.2	43.4 ± 4.1	49.2 ± 2.2
Дефекация / Defecation	1.0 ± 0.4	1.2 ± 0.6	1.0 ± 0.5	1.4 ± 0.7

Таблица 4. Влияние ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на показатели поведения крыс-самок в тесте «Открытое поле» на 30-е сутки после прекращения введения ЛП (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$

Table 4. Effect of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on the female rats behavior in the Open Field test on the 30th day after discontinuation of the drug administration (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель / Indicator	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
Горизонтальная активность / Horizontal activity	38.4 ± 3.4	37.0 ± 4.2	38.8 ± 5.2	39.6 ± 5.7
Вертикальная активность / Vertical activity	8.0 ± 1.2	8.0 ± 1.4	8.6 ± 1.5	9.4 ± 2.1
Норковый рефлекс / Hole exploratory behavior	8.4 ± 1.4	8.6 ± 1.3	8.8 ± 0.7	9.0 ± 1.9
Груминг / Grooming	0.8 ± 0.4	0.4 ± 0.2	0.8 ± 0.5	0.8 ± 0.4
Суммарная двигательная активность Total motor activity	55.6 ± 2.8	54.0 ± 3.1	57.0 ± 5.4	58.8 ± 6.9
Дефекация / Defecation	1.4 ± 0.6	1.0 ± 0.8	1.2 ± 0.6	1.4 ± 0.9

сического действия на функциональное состояние ЦНС.

Влияние на сердечно-сосудистую систему. У крыс всех экспериментальных групп при многократном внутрижелудочном введении лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не обнаружено нарушений сердечного ритма и проводимости, изменений амплитуды зубцов ЭКГ и длительности интервалов относительно контрольной группы (табл. 7–10). Средние значения показателей ЭКГ у животных всех групп не выходили за

of the DP in question in the context of studying chronic toxicity. These findings are important for at least two reasons. Since there are currently no analogous drugs based on lithium citrate, it is necessary to understand the dose-dependent effect of lithium citrate on the central nervous system and cardiac electrical activity. Since lithium preparations provide for long-term use, it was necessary to conduct an experiment with a duration of the drug administration of 90 days. The findings also represent the necessary fragment of preclinical study for subsequent obtaining permission to conduct clinical studies.

Таблица 5. Индивидуальные данные теста «Эмоциональная реакция» крыс-самцов после внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на 46, 91 и 121-е сутки наблюдения, $M \pm m$

Table 5. Individual data of the Emotional Response test of male rats after intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on 46th, 91st and 121st day of observation, $M \pm m$

Сутки эксперимента Days of experiment	Общая оценка эмоциональной реакции (баллы) Total assessment of emotional response (scores)			
	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
46-е / 46 th	3.4 ± 0.2	3.6 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2
91-е / 91 st	3.4 ± 0.2	3.6 ± 0.4	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.2
121-е / 121 st	3.4 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2

Таблица 6. Индивидуальные данные теста «Эмоциональная реакция» крыс-самок после внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана на 46, 91 и 121-е сутки наблюдения, $M \pm m$

Table 6. Individual data of the Emotional Response test of female rats after intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane complex on 46th, 91st and 121st day of observation, $M \pm m$

Сутки эксперимента Days of experiment	Общая оценка эмоциональной реакции (баллы) Total assessment of emotional response (scores)			
	Контрольная группа Control Group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
46-е / 46 th	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.2	3.4 ± 0.2
91-е / 91 st	3.4 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.6 ± 0.4
121-е / 121 st	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.2 ± 0.2	3.4 ± 0.2

Таблица 7. Показатели электрической активности сердца крыс-самцов на 91-е сутки курса внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана, $M \pm m$ **Table 7.** Indicators of electrical activity of the heart in male rats on the 91st day of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex, $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	373.40 ± 13.63	395.80 ± 17.00	378.20 ± 10.97	378.20 ± 23.26
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	160.60 ± 8.62	153.40 ± 5.72	160.80 ± 3.71	162.20 ± 11.33
мин. (min)	151.60 ± 7.55	147.40 ± 5.68	152.60 ± 4.49	154.80 ± 9.52
ср. (mean)	155.40 ± 8.29	150.00 ± 5.99	156.20 ± 4.49	158.40 ± 10.33
P, мс (ms)	40.80 ± 3.44	37.75 ± 1.31	40.00 ± 1.41	41.00 ± 3.00
P–R (P–Q), мс (ms)	57.00 ± 3.07	50.50 ± 2.02	50.25 ± 2.59	47.00 ± 1.00
QRS, мс (ms)	59.20 ± 8.57	65.20 ± 10.86	73.00 ± 11.67	84.60 ± 7.28
QT, мс (ms)	84.80 ± 13.51	88.80 ± 12.58	101.00 ± 7.23	84.60 ± 7.28
QTc, мс (ms)	218.60 ± 28.84	229.20 ± 29.06	256.60 ± 15.54	217.40 ± 23.65

Примечание. В табл. 7–9 макс. — максимальный, мин. — минимальный, ср. — средний.

Note. In Table 7–9 max — maximum, min — minimum.

пределы физиологических норм для данного вида животных.

Таким образом, внутрижелудочное введение лекарственного препарата на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана в дозах 400, 2000, 4000 мг/кг не оказывает токсического влияния на электрическую активность сердца.

Приведенный экспериментальный материал представляет собой фрагмент комплексного исследования токсических свойств данного лекарственного препарата в контексте изучения хронической токсичности. Полученные данные имеют важное значение как минимум по двум причинам. Поскольку в настоящее время нет аналогичных лекарственных препаратов на основе цитрата лития, необходимо представле-

CONCLUSION

The conducted study leads to the following conclusions:

1. The drug product based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex does not have a toxic effect on the functional state of the central nervous system when administered to rats for 90 days.

2. The drug product based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex has no negative effect on the electrical activity of the heart when administered to rats for 90 days.

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

Таблица 8. Показатели электрической активности сердца крыс-самок на 91-е сутки курса внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана, $M \pm m$ **Table 8.** Indicators of electrical activity of the heart in female rats on the 91st day of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex, $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	365.60 ± 17.69	377.00 ± 14.02	364.00 ± 14.90	377.80 ± 10.35
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	170.00 ± 9.42	163.00 ± 6.80	162.40 ± 13.66	154.00 ± 4.69
мин. (min)	157.80 ± 8.85	154.40 ± 5.90	147.00 ± 7.29	144.60 ± 3.98
ср. (mean)	164.60 ± 8.73	158.60 ± 6.24	154.00 ± 9.49	150.00 ± 4.22
P, мс (ms)	41.75 ± 4.42	40.20 ± 0.97	40.50 ± 1.71	39.75 ± 1.11
P–R (P–Q), мс (ms)	52.25 ± 4.03	55.40 ± 1.75	56.50 ± 5.07	52.25 ± 2.36
QRS, мс (ms)	77.80 ± 8.11	73.00 ± 6.00	72.40 ± 7.87	79.80 ± 8.60
QT, мс (ms)	99.40 ± 20.12	101.80 ± 9.41	83.20 ± 10.82	79.80 ± 8.60
QTc, мс (ms)	217.20 ± 27.70	257.80 ± 25.85	227.20 ± 24.60	206.80 ± 21.39

Таблица 9. Показатели электрической активности сердца крыс-самцов на 30-е сутки после отмены внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$

Table 9. Indicators of electrical activity of the heart in male rats on the 30th day after discontinuation of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	340.80 ± 3.57	338.80 ± 20.71	340.80 ± 13.56	356.40 ± 10.09
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	188.40 ± 2.34	183.20 ± 4.45	190.20 ± 8.98	179.20 ± 4.68
мин. (min)	175.60 ± 2.50	173.40 ± 3.96	176.80 ± 6.06	170.40 ± 4.58
ср. (mean)	182.40 ± 1.91	177.60 ± 4.41	183.20 ± 7.34	174.80 ± 4.78
P, мс (ms)	45.40 ± 0.81	44.00 ± 1.58	45.25 ± 1.25	44.25 ± 0.63
P–R (P–Q), мс (ms)	64.20 ± 1.46	58.25 ± 3.88	65.75 ± 4.80	61.00 ± 1.00
QRS, мс (ms)	63.80 ± 2.94	70.40 ± 2.77	65.60 ± 2.38	66.20 ± 2.97
QT, мс (ms)	66.80 ± 4.41	78.40 ± 8.37	75.60 ± 6.68	72.20 ± 8.26
QTc, мс (ms)	171.20 ± 31.86	182.20 ± 23.08	191.40 ± 26.95	179.40 ± 30.30

ние о дозозависимом воздействии лития цитрата на состояние центральной нервной системы и электрической активности сердца. Так как препараты лития предусматривают длительное применение, было необходимо провести эксперимент с продолжительностью введения препарата 90 сут. Полученные данные также представляют необходимый фрагмент доклинического изучения для последующего получения разрешения на проведение клинических исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Лекарственный препарат на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не оказывает токсического влияния на функциональное состояние центральной нервной системы при введении его крысам в течение 90 сут.

2. Лекарственный препарат на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана не имеет отрицательного воздействия на электрическую активность сердца при введении его крысам в течение 90 сут.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 10. Показатели электрической активности сердца крыс-самок на 30-е сутки после отмены внутрижелудочного введения ЛП на основе комплекса лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана (121-е сутки эксперимента), $M \pm m$

Table 10. Indicators of electrical activity of the heart in female rats on the 30th day after discontinuation of intragastric administration of the DP based on the lithium citrate, aluminium oxide and polymethylsiloxane complex (121st day of experiment), $M \pm m$

Показатель Indicator	Контрольная группа Control group	400 мг/кг (mg/kg)	2000 мг/кг (mg/kg)	4000 мг/кг (mg/kg)
ЧСС, уд./мин (HR, bpm)	367.00 ± 23.48	362.00 ± 7.92	369.20 ± 11.60	357.00 ± 9.49
R–R, мс (ms):				
макс. (max)	171.00 ± 11.10	170.20 ± 4.86	170.60 ± 7.14	178.60 ± 5.04
мин. (min)	162.80 ± 10.06	159.80 ± 3.35	151.80 ± 4.33	156.80 ± 7.76
ср. (mean)	167.00 ± 10.64	164.80 ± 4.03	162.20 ± 5.99	168.40 ± 4.51
P, мс (ms)	42.00 ± 2.00	39.75 ± 1.03	41.60 ± 2.04	42.33 ± 1.45
P–R (P–Q), мс (ms)	44.00 ± 2.00	49.00 ± 1.73	46.60 ± 2.48	49.00 ± 2.65
QRS, мс (ms)	81.80 ± 6.37	92.00 ± 7.84	82.00 ± 4.69	89.80 ± 8.93
QT, мс (ms)	88.00 ± 3.29	92.00 ± 7.84	86.00 ± 4.69	98.40 ± 9.49
QTc, мс (ms)	247.40 ± 24.31	226.60 ± 20.86	225.60 ± 19.42	226.80 ± 36.34

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rybakowski J.K. Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration // *Front. Mol. Neurosci.* 2018. Oct 2. Vol. 11: 349. doi: 10.3389/fnmol.2018.00349.
2. Rybakowski J.K. Lithium treatment in the era of personalized medicine // *Drug Dev. Res.* 2020. Mar 24. doi: 10.1002/ddr.21660.
3. Haggarty S.J., Karmacharya R., Perlis R.H. Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules // *Mol. Psychiatry.* 2020. Jul 7. doi: 10.1038/s41380-020-0831-4.
4. Öhlund L., Ott M., Oja S. et al. Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study // *BMC Psychiatry.* 2018. Vol. 18 (1): 37. doi: 10.1186/s12888-018-1622-1.
5. Zolezzi M., Eltorki Y.H., Almaamoon M., Fathy M., Omar N.E. Outcomes of patient education practices to optimize the safe use of lithium: A literature review // *Ment. Health Clin.* 2018. Vol. 8 (1). P. 41–48. doi: 10.9740/mhc.2018.01.041.
6. Nederlof M., Kupka R.W., Braam A.M., Egberts A., Heerdink E.R. Evaluation of clarity of presentation and applicability of monitoring instructions for patients using lithium in clinical practice guidelines for treatment of bipolar disorder // *Bipolar Disord.* 2018. Vol. 20 (8). P. 708–720. doi: 10.1111/bdi.12681.
7. Manchia M., Pisanu C., Squassina A., Carpiniello B. Challenges and future prospects of precision medicine in psychiatry // *Pharmgenomics Pers. Med.* 2020. Vol. 13. P. 127–140. doi: 10.2147/PGPM.S198225. eCollection 2020.
8. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Исследование фармакокинетики и компартментализации аскорбата лития // *Молодой ученый.* 2016. № 15 (119). С. 547–555.
9. Рассел Д., Кон Р. Препараты лития [Книга изготвл. по технологии Print on demand]. 2012. 102 с.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Королев Максим Александрович — канд. мед. наук, руководитель лаборатории патологии соединительной ткани НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Мадонов Павел Геннадьевич — д-р мед. наук, руководитель отдела экспериментальной фармакологии НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Коненков Владимир Иосифович — д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Рачковская Любовь Никифоровна — канд. хим. наук, руководитель лаборатории фармацевтических технологий НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

REFERENCES

1. Rybakowski J.K. (2018, Oct 2). Challenging the negative perception of lithium and optimizing its long-term administration. *Front. Mol. Neurosci.*, 11, 349. doi: 10.3389/fnmol.2018.00349.
2. Rybakowski J.K. (2020, Mar 24). Lithium treatment in the era of personalized medicine. *Drug Dev. Res.* doi: 10.1002/ddr.21660.
3. Haggarty S.J., Karmacharya R., Perlis R.H. (2020, Jul 7). Advances toward precision medicine for bipolar disorder: mechanisms & molecules. *Mol. Psychiatry.* doi: 10.1038/s41380-020-0831-4.
4. Öhlund L., Ott M., Oja S. et al. (2018). Reasons for lithium discontinuation in men and women with bipolar disorder: a retrospective cohort study. *BMC Psychiatry*, 18 (1), 37. doi: 10.1186/s12888-018-1622-1.
5. Zolezzi M., Eltorki Y.H., Almaamoon M., Fathy M., Omar N.E. (2018). Outcomes of patient education practices to optimize the safe use of lithium: A literature review. *Ment. Health Clin.*, 8 (1), 41–48. doi: 10.9740/mhc.2018.01.041.
6. Nederlof M., Kupka R.W., Braam A.M., Egberts A., Heerdink E.R. (2018). Evaluation of clarity of presentation and applicability of monitoring instructions for patients using lithium in clinical practice guidelines for treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord.*, 20 (8), 708–720. doi: 10.1111/bdi.12681.
7. Manchia M., Pisanu C., Squassina A., Carpiniello B. (2020). Challenges and future prospects of precision medicine in psychiatry. *Pharmgenomics Pers. Med.*, 13, 127–140. doi: 10.2147/PGPM.S198225. eCollection 2020.
8. Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu. et al. (2016). Study of the pharmacokinetics and compartmentalization of lithium ascorbate. *Young Scientist*, (119), 547–555. In Russ.
9. Russell D., Con R. (2012). *Lithium Preparations*. In Russ.

ABOUT THE AUTHORS

Korolev Maksim Aleksandrovich — Cand. Sci. (Med.), Head, Laboratory of Connective Tissue Pathology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Madonov Pavel Gennadyevich — Dr. Sci. (Med.), Head, Division of Experimental Pharmacology, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Konenkov Vladimir Iosifovich — Dr. Sci. (Med.), Professor, the RAS Academician, Scientific Director, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Rachkovskaya Lyubov Nikiforovna — Cand. Sci. (Chem.), Head, Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Shurlygina Anna Veniaminovna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, Laboratory of Pharmaceutical Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Шурлыгина Анна Вениаминовна — д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Летягин Андрей Юрьевич — д-р мед. наук, профессор, руководитель НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» (Новосибирск).

Чурин Алексей Александрович — д-р мед. наук, руководитель отдела лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Дубская Татьяна Юрьевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Ветошкина Татьяна Владимировна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Сандрикина Любовь Александровна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Фомина Татьяна Ивановна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Федорова Елена Павловна — канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Образец цитирования: Королев М.А., Мадонов П.Г., Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Шурлыгина А.В., Летягин А.Ю., Чурин А.А., Дубская Т.Ю., Ветошкина Т.В., Сандрикина Л.А., Фомина Т.И., Федорова Е.П. Экспериментальное изучение токсического влияния лекарственного препарата на основе цитрата лития на сердечно-сосудистую и центральную нервную систему // Journal of Siberian Medical Sciences. 2020. № 4. С. 63–73.

Letyagin Andrei Yuryevich — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk).

Churin Aleksey Aleksandrovich — Dr. Sci. (Med.), Head, Division of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Dubskaya Tatyana Yuryevna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Vetoshkina Tatyana Vladimirovna — Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Sandrikina Lyubov Aleksandrovna — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Fomina Tatyana Ivanovna — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Fedorova Elena Pavlovna — Cand. Sci. (Med.), Researcher, Laboratory of Medical Toxicology, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk).

Citation example: Korolev M.A., Madonov P.G., Konenkov V.I., Rachkovskaya L.N., Shurlygina A.V., Letyagin A.Yu., Churin A.A., Dubskaya T.Yu., Vetoshkina T.V., Sandrikina L.A., Fomina T.I., Fedorova E.P. (2020). Experimental study of the toxic effect of a drug based on lithium citrate on cardiovascular and central nervous system. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 63–73.