

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ НОВОГО НОРМОТИМИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ЦИТРАТА ЛИТИЯ, ОКСИДА АЛЮМИНИЯ И ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА

Максим Александрович КОРОЛЁВ¹, Владимир Иосифович КОНЕНКОВ¹,
Любовь Никифоровна РАЧКОВСКАЯ¹, Константин Игоревич ЕРШОВ²,
Герман Игоревич БАЙКАЛОВ^{1,2}, Наталья Евгеньевна БАЙКАЛОВА^{1,2},
Ксения Игоревна БАХАРЕВА¹, Павел Геннадьевич МАДОНОВ^{1,2}

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

² Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52

Для лечения биполярных аффективных расстройств наиболее известными и эффективными являются препараты лития, но главной проблемой их применения является узкий «терапевтический коридор». Актуальной задачей представляется создание лекарственных форм лития с замедленным высвобождением и широким терапевтическим диапазоном. В данной работе объектом исследования явилось новое нормотимическое лекарственное средство на основе лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана. Благодаря новой матрице-носителю литий высвобождается из её пористой структуры постепенно, обеспечивая пролонгированный эффект и поддержание оптимальной концентрации в крови, что также способствует минимизации побочных эффектов. Цель исследования – изучение фармакокинетических параметров нормотимического лекарственного средства на основе комплекса цитрата лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана (ЛЮАП). **Материал и методы.** Для оценки фармакокинетических параметров использовался метод атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и двухкамерного моделирования. **Результаты и их обсуждение.** Фармакокинетические данные показали линейный характер фармакокинетики лекарственного средства на основе ЛЮАП в плазме крови кроликов после внутрижелудочного введения в дозах 200, 400 и 800 мг/кг. Лекарственный препарат при внутрижелудочном введении в дозе 800 мг/кг хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта с биодоступностью 74 %. Данная доза показывает максимальное приращение площади под фармакокинетической кривой ($AUC - 32787,1$ (нг × ч)/мл), а показатели константы элиминации ($K_{el} - 0,06$ 1/ч), клиренса ($Cl - 0,09$ л/(кг × ч), периода полувыведения ($T_{1/2\beta} - 11,4$ ч) по сравнению с другими дозами остаются неизменными.

Ключевые слова: нормотимик, цитрат лития, оксид алюминия, полиметилсилоксан, фармакокинетика.

Автор для переписки: Мадонов П.Г., e-mail: pmadonov@yandex.ru

Для цитирования: Королёв М.А., Коненков В.И., Рачковская Л.Н., Ершов К.И., Байкалов Г.И., Байкалова Н.Е., Бахарева К.И., Мадонов П.Г. Изучение фармакокинетических параметров нового нормотимического лекарственного средства на основе комплекса цитрата лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39 (6): 14–21. doi: 10.15372/SSMJ20190602

STUDYING THE PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF NEW NORMOTHYMIC DRUG BASED ON THE COMPLEX OF LITHIUM CITRATE, ALUMINUM OXIDE AND POLYMETHYLSILOXANE

Maksim Aleksandrovich KOROLEV¹, Vladimir Iosifovich KONENKOV¹,
Lyubov Nikiforovna RACHKOVSKAYA¹, Konstantin Igorevich ERSHOV²,
German Igorevich BAYKALOV^{1,2}, Natalya Evgen'evna BAYKALOVA^{1,2},
Kseniya Igorevna BAKHAREVA¹, Pavel Gennad'evich MADONOV^{1,2}

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –
Branch of Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630060, Novosibirsk, Timakov str., 2

²Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

For the treatment of bipolar affective disorders, lithium preparations are the most famous and effective. But the main problem with the use of lithium preparations is the narrow «therapeutic corridor». An urgent task is the creation of dosage forms of lithium with a slow release and a wide therapeutic range. The study object was a new normotymic drug based on lithium, aluminum oxide and polymethylsiloxane. Due to the new carrier matrix lithium is released from its porous structure gradually providing a prolonged effect and maintaining an optimal concentration in the blood which also helps to minimize side effects. The purpose of the study was to explore the pharmacokinetic parameters of a normotymic drug based on a complex lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane (LOAP). **Material and methods:** for the assessment of pharmacokinetic parameters the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma and two-chamber modeling were used. **Results and discussion.** The pharmacokinetic data showed a linear nature of pharmacokinetics of the drug based on LOAP as the foundation of data of the lithium's amount in the blood plasma of rabbits after intragastric administration at doses of 200, 400 and 800 mg/kg. The drug with intragastric administration at a dose of 800 mg/kg is well absorbed from the gastrointestinal tract, with bioavailability (F) 74 %. This dose shows the maximum increase of the area under the pharmacokinetic curve (AUC - 32787.1 (ng × h)/ml), and indicators of elimination constant ($K_{el} - 0.062 \text{ h}^{-1}$), clearance (Cl - 0.09 l/(kg × h)), elimination half-life ($T_{1/2\beta} - 11.436 \text{ h}$) in comparison with other doses remain unchanged.

Key words: normotymic, lithium citrate, aluminum oxide, polymethylsiloxane, pharmacokinetics.

Correspondence author: Madonov P.G., e-mail: pmadonov@yandex.ru

Citation: Korolev M.A., Konenkov V.I., Rachkovskaya L.N., Ershov K.I., Baykalov G.I., Baykalova N.E., Bakhareva K.I., Madonov P.G. Studying the pharmacokinetic parameters of new normotymic drug based on the complex of lithium citrate, aluminum oxide and polymethylsiloxane. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39 (6): 14–21. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190602

Лекарственные препараты на основе химических соединений лития в настоящее время широко используются в психиатрии, что делает их чрезвычайно востребованными, поскольку психические расстройства, вызванные тревожными и депрессивными состояниями, усугубленные сопутствующими патологиями, социальными факторами, являются большой медико-биологической и социальной проблемой для всего мира. Число пациентов с психическими расстройствами, обратившихся в психоневрологические организации Российской Федерации в 2018 г., составило почти 4 млн (3 933 156) человек [10]. Лекарственные препараты лития остаются важными средствами в списке психофармакологических препаратов во всем мире [18].

При анализе научной литературы, посвященной перспективам применения соединений лития в медицинской практике, обнаруживается много публикаций, в которых показаны его pleiotropic фармакологические эффекты [1, 14, 16]. Заслуживает отдельного внимания то обстоятельство, что литий реализует свои фармакологические эффекты в зависимости не только от дозы, но и от химической природы препарата. В России используется преимущественно карбонат лития, в зарубежных странах – хлорид и оротат лития. Соли лития существенно различаются по

фармакокинетическим и другим биологическим свойствам, что обуславливает существенные различия в их биодоступности и фармакологическом действии. Неорганические соли (хлорид, карбонат), вследствие сравнительно малых размеров аниона, в принципе не могут проявлять высоко-специфичных взаимодействий с белками, в результате транспорт ионов лития внутрь клетки существенно затруднен, и большая их часть рассеивается в межклеточной жидкости. В отличие от неорганических солей, соли с органическими анионами (аскорбат, никотинат, оксибутират и др.), способные к более специфическим взаимодействиям с белками, обеспечивают более эффективный транспорт ионов лития внутрь клетки и, кроме того, могут также проявлять специфические эффекты. Систематическое исследование различий в биологических и фармакологических свойствах солей лития и соответствующих анионов не проводилось [8].

Важными характеристиками лекарственного средства являются сведения, получаемые при фармакокинетическом исследовании. Научных данных по изучению фармакокинетики препаратов лития немного. Фармакокинетические исследования солей лития отличаются друг от друга: по методике исследования, по анионному компоненту, по дозе вводимых соединений в пересчете

на литий, по кратности введения. Предполагается, что при попадании в организм соли лития диссоциируют, приводя к очень похожим значениям концентрации ионов лития в плазме и мозге [11, 12, 19].

Главной проблемой применения препаратов лития является узкий терапевтический диапазон. Для карбоната лития диапазон концентраций иона лития в плазме составляет 0,6–1,2 ммоль/л. Концентрация Li^+ 1,5–2,5 ммоль/л ассоциирована со слабой токсичностью, 2,5–3,5 ммоль/л – с тяжелым отравлением, а превышение порога в 3,5 ммоль/л может быть опасным для жизни [13]. Для достижения искомого терапевтического эффекта в психиатрии необходимо использование значительных дозировок карбоната лития (1–3 г/сут, в остром периоде – до 9 г/сут), что, ввиду его высокой токсичности, снижает привлекательность этой соли лития для назначения врачами [15]. Поэтому для повышения безопасности необходимы исследования других солей лития. В частности, аскорбат лития характеризуется низкой токсичностью (5-й класс, $LD_{50} = 6334$ мг/кг, токсичность в 8,4 раза меньше, чем у Li_2CO_3) [5, 6]. Наиболее токсичными считаются гидрид, тетрагидроалюминий и тетрагидроборат лития [19, 20].

Создание лекарственных форм лития с замедленным высвобождением и широким терапевтическим диапазоном является актуальной медицинской и технологической задачей. В данной работе объектом исследования явилось новое нормотимическое лекарственное средство на основе лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана. Стартовой идеей этого препарата явилась необходимость создания системы пролонгированного поступления лития в кровоток для реализации специфического фармакологического действия и минимизации побочных эффектов.

Основная часть работ, представленная в данной статье, выполнена в рамках исполнения государственного контракта № 14.N08.12.1041 от 28.08.2015.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В разработанном лекарственном средстве в качестве активного фармакологического ингредиента использован лития цитрат четырехводный (ООО «Алтайфарм», Россия) с химической чистотой по основному веществу не менее 98,5 %. Лекарственное средство представляет собой комплекс цитрата лития, иммобилизованного на матрице-носителе из оксида алюминия и кремнийорганического полимера полиметилоксана (ЛС на основе ЛОАП), порошок белого цвета с

размером частиц 0,1 мм. Готовая лекарственная форма представляет собой пакетики «саше» по 10 г ЛС на основе ЛОАП (ООО «Санат», Новосибирск; АО «СЦФБ», Новосибирск).

Фармакокинетические параметры изучались при однократном и курсовом внутрижелудочном введении ЛС на основе ЛОАП в двух дозах двум видам лабораторных животных – половозрелым конвенциональным аутбредным крысам и половозрелым конвенциональным кроликам породы шиншилла. Все экспериментальные работы и расчет фармакокинетических параметров проводились в соответствии с общепринятыми рекомендациями [2–4, 7, 9]. Высвобождение ионов лития с поверхности порошкообразного ЛС в плазму крови исследовали при однократном и курсовом внутрижелудочном введении ЛС на основе ЛОАП в дозах 200, 400 и 800 мг/кг массы двум видам животных – крысам и кроликам. Забор крови осуществляли через 0 ч (непосредственно перед введением ЛС на основе ЛОАП), 0,17 ч, 0,33, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 ч. Кровь и органы у крыс забирали после декапитации в CO_2 -камере. Отобранные образцы крови помещали в чистые пробирки и хранили при температуре -20 °С до выполнения анализа. Полученные образцы тканей и органов промывали в физиологическом растворе и замораживали в индивидуальных контейнерах при температуре -20 °С до выполнения анализа.

Количественное определение ионов лития в биологических объектах (сыворотка крови, органы и ткани животных, продукты экскреции) проводили методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой с помощью спектрометра эмиссионного с индуктивно-связанной плазмой модели IRIS Advantage (Jarrell Ash., США) с рабочим диапазоном длин волн от 170 до 800 нм. Аналитическая длина волны для ионов лития – 670,784 нм. Работы выполняли в аналитической лаборатории ФГБУН Институт геологии и минералогии им. В.С. Соболева СО РАН. Метод анализа предполагает переведение биологических проб в раствор. Для этого необходимо выполнить предварительную пробоподготовку с целью разрушения органической части пробы, мешающей определению ионов лития в растворе. Разработаны методики пробоподготовки из замороженного состояния для крови, почек, печени, мозга, сердца, мышц, мочи и кала животных. Для получения калибровочных графиков использовали чистые водные растворы соединений лития, приготовленные с использованием государственных стандартных образцов ГСО 5224-90 с добавлением внутреннего стандарта скандия. Для каждой серии однородных проб готовили

один или два холостых опыта, повторяя все операции, выполняемые для проб. Результаты фотометрирования холостых проб показали, что все применяемые реактивы были чистыми по литию в пределах реализуемых концентраций.

После калибровки спектрометра по литию на длине волны 670,784 нм распыляли сначала холостые пробы, а затем пробы биологического материала. Через каждые 10–12 проб снимали показатель для раствора сравнения, близкого по концентрации ионов лития к каждой серии проб, что необходимо для учета некомпенсируемого дрейфа сигнала. При отклонении значения концентрации ионов лития в растворе сравнения от номинального значения для предыдущей серии проб вводили корректирующий коэффициент, который, как правило, составлял 2–5 %. Кроме того, ряд одних и тех же проб снимали в разные дни, при этом отклонение составило 0–10 %. При параллельном определении ряда проб крови с разными навесками отклонение составило 5–20 % для содержания лития 0,1–0,6 мкг/г.

Расчет концентрации лития в крови, почках, печени, мозге, сердце, мышцах, сальниках, кале производили по следующей формуле: $C = (A \times V/m) \times 100 \% \times 10000$, где C – содержание лития в биологической пробе, мкг/г; A – концентрация лития в растворе пробы, мг/л (высвечивающаяся на дисплее прибора); V – объем раствора (для проб крови – 0,01 л, для проб почек, печени, мозга, сердца, мышц, сальника – 0,005 л, для проб кала – 0,1 л); m – масса навески, мг; 10000 – коэффициент пересчета из процентов в массовые доли, мкг/г. Концентрацию лития в моче рассчитывали по формуле: $C = A \times 50$, где C – содержание лития в пробе мочи, мкг/г; A – концентрация лития в растворе пробы, мкг/л; 50 – коэффициент разбавления 2 мл пробы до 100 мл.

Расчет фармакокинетических параметров ЛС на основе ЛОАП в плазме крови кроликов и крыс проводили модельным способом путем построения двухкамерных моделей (центральная камера – кровь и интерстициальная жидкость, периферическая камера – ткани исследуемых органов), в тканях и органах – модельно независимым методом статистических моментов. Рассчитывали следующие фармакокинетические параметры: максимальное экспериментальное значение концентрации ЛС в плазме крови (органе/ткани) после однократного введения ЛС – C_{max} ; площадь под экспериментальной кривой концентрации лития в плазме крови за исследуемый период – AUC_{0-t} ; период полувыведения субстанции лития – $T_{1/2}$; среднее время удерживания субстанции лития в органе – MRT; константу элиминации –

K_{el} ; тканевую доступность – F ; коэффициент тканевого распределения – K_p .

Распределение ЛС в организме кроликов оценивали путем определения и сопоставления основных фармакокинетических параметров в различных органах (печень, мозг, сальник, скелетная мышца, почки, сердце). Тканевую доступность рассчитывали по формуле: $F = AUC_t / AUC_p$, где t – ткани, p – плазма. Коэффициент тканевого распределения определяли по формуле: $K_p = C_t / C_p$, где C_t и C_p – концентрация соответственно в тканях органа и в плазме. Для вычисления C_t и K_{el} конечный (моноэкспоненциальный) участок фармакокинетической кривой описывали с помощью линейного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании данных по изучению количества лития в плазме крови кроликов после внутрижелудочного введения в дозах 200, 400 и 800 мг/кг установлен линейный характер фармакокинетики ЛС на основе ЛОАП; концентрационные профили представлены на рис. 1. Для проверки линейности фармакокинетики исследуемого вещества проводили сравнение фармакокинетических данных, полученных при введении исследуемого препарата в различных дозах и рассчитанных в рамках двухкамерной модели. На основании приведенных в табл. 1 результатов можно резюмировать, что линейность дозозависимого фармакокинетического параметра – площади под фармакокинетической кривой, а также инвариантность дозозависимых параметров, таких как клиренс, константа элиминации, объем распределения и среднее время удерживания, достоверно доказывают линейность фармакокинетики в диапазоне доз от 200 до 800 мг/кг.

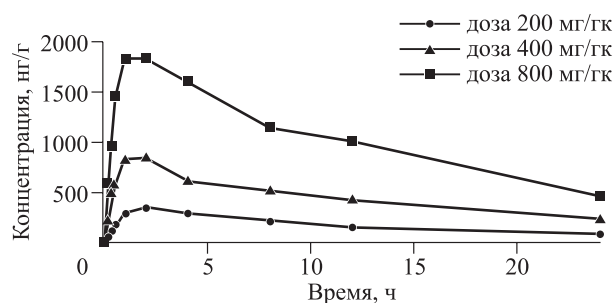


Рис. 1. Профиль концентраций лития в плазме крови кроликов после внутрижелудочного введения в дозах 200, 400 и 800 мг/кг

Fig. 1. The profile of plasma lithium concentrations in rabbits after intragastric administration at doses of 200, 400 and 800 mg/kg

Таблица 1. Инвариантность фармакокинетических параметров от введенной дозы при внутрижелудочном введении ЛС на основе ЛОАП

Table 1. Invariance of pharmacokinetic parameters at the administered dose during intragastric administration of drugs based on LOAP

Доза ЛОАП, мг/кг	Параметр					
	K_{el} , 1/ч	C_1 , л/(кг × ч)	V_1 , л/кг	MRT, ч	AUC, (нг × ч)/мл	AUC/D
200	0,063	0,09	1,065	21,097	5961,1	5961,1
400	0,062	0,09	1,101	20,450	15678,0	7839,0
800	0,062	0,09	0,606	16,502	32787,1	8196,8

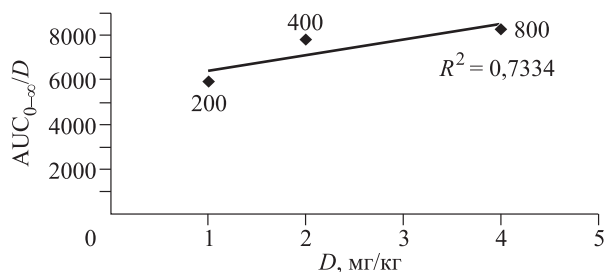


Рис. 2. Зависимость площади под фармакокинетической кривой от дозы

Fig. 2. Dose dependence on the area under the pharmacokinetic curve

Расчет параметра AUC/D проводили в пересчете на содержание лития в ЛС на основе ЛОАП, таким образом, при введении доз 200, 400 и 800 мг/кг для расчета использовали содержание лития в ЛОАП 1, 2 и 4 мг/кг соответственно. Анализ зависимости AUC/D от дозы (рис. 2) показывает линейную зависимость с коэффициентом корреляции 0,73. Результаты оценки линейности показали, что в диапазоне доз от 200 до 800 на-

блюдается линейный характер; небольшие отклонения, возможно, связаны с насыщением процесса элиминации в диапазоне от 200 до 800 мг/кг.

Для расчета фармакокинетических параметров ЛС на основе ЛОАП после однократного внутривенного введения была построена математическая модель, адекватно описывающая фармакокинетические процессы. Далее проводилась оценка фармакокинетических параметров после внутрижелудочного введения ЛС на основе ЛОАП в дозе от 200 до 800 мг/кг. Сравнение фармакокинетических параметров у кроликов и крыс показано в табл. 2.

Степень перехода лекарственного средства из системной циркуляции в ткани и органы кроликов определяется такими факторами, как поток крови через орган, объем ткани, свойства клеточных мембран и физико-химические свойства вещества. Степень насыщенности веществом исследуемых тканей и органов оценивали на основании рассчитанного параметра коэффициента распределения. Количественная оценка распределения

Таблица 2. Сравнение фармакокинетических параметров после внутрижелудочного и внутривенного введения

Table 2. Comparison of pharmacokinetic parameters after intragastric and intravenous administration

Доза, мг/кг	K_{el} , 1/ч	C_1 , л/(кг × ч)	MRT, ч	AUC, (нг × ч)/мл	V_1 , л/кг	α , 1/ч	β , 1/ч	$T_{1/2\alpha}$, ч	$T_{1/2\beta}$, ч	T_{max} , ч	F, %
<i>Кролики</i>											
200, однократно внутривенно	0,21	0,09	12,37	11195,71	0,43	5,128	0,079	0,14	8,78	0,83	100
200, однократно внутрижелудочно	0,063	0,09	21,097	5961,1	1,065	0,234	0,047	2,968	14,620	2,019	53,93
400, однократно внутрижелудочно	0,062	0,09	20,450	15677,97	1,101	0,685	0,049	1,011	14,172	1,540	71
800, однократно внутрижелудочно	0,062	0,09	16,502	32787,1	0,606	0,219	0,061	3,159	11,436	1,781	74
<i>Крысы</i>											
400, однократно внутрижелудочно	0,149	0,18	10,267	5149,78	1,151	2,120	0,097	0,327	7,115	0,310	–
400, курсовая внутрижелудочно	0,083	–	13,089	13421,57	–	0,805	0,076	0,861	9,071	0,346	–

Таблица 3. Коэффициент распределения в органах и тканях

Table 3. The coefficient of distribution in organs and tissues

Время, ч	Мозг	Печень	Мышцы	Почки	Сердце	Сальник
0,17	0,06	1,52	0,37	2,80	1,58	0,16
0,33	0,08	1,01	0,45	3,52	2,04	0,10
0,5	0,12	1,19	0,65	4,63	1,96	0,16
1	0,20	1,02	0,77	4,77	1,94	0,13
2	0,28	0,75	0,81	4,83	1,63	0,07
4	0,53	0,70	1,11	2,44	1,30	0,09
8	0,69	0,44	1,29	2,83	1,06	0,10
12	0,92	0,36	1,46	3,12	0,98	0,03
24	1,68	0,30	1,76	1,83	1,27	0,00

лития в ткани и органы крыс после однократно-го внутрижелудочного введения в дозе 400 мг/кг представлена в табл. 3.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследований фармакокинетики ЛС на основе ЛОАП проведена оценка фармакокинетических параметров ЛС на лабораторных животных (кролики, крысы) в диапазоне доз от 200 до 800 мг/кг при внутрижелудочном и внутривенном введениях. Для каждой концентрационной зависимости от времени была подобрана математическая модель, адекватно описывающая фармакокинетические кривые. В результате расчета параметров в рамках двухкамерной модели было показано, что константа фазы элиминации (β -фаза) составляет от 0,047 до 0,097 1/ч. Наиболее быстрый процесс распределения (α -фаза) наблюдался при внутрижелудочном введении исследуемого вещества крысам в дозе 400 мг/кг и препарата сравнения лития цитрата 4-водного с периодом полураспределения 0,327 и 0,538 ч соответственно. При внутрижелудочном введении ЛС на основе ЛОАП кроликам наблюдался длительный участок распределения (α -фаза) с периодом полураспределения 2,02, 1,01 и 3,16 ч при введении доз 200, 400 и 800 мг/кг соответственно. Показано, что во всех случаях параметры, описывающие терминальный участок кривой, были схожи, константа элиминации составила $0,105 \pm 0,05$ 1/ч. Наиболее длительный процесс элиминации вещества наблюдался при внутрижелудочном введении ЛС на основе ЛОАП кроликам, константа элиминации составила $0,063 \pm 0,0003$ 1/ч, время удерживания – $19,35 \pm 2,03$ 1/ч. При внутрижелудочном введении ЛС на основе ЛОАП крысам процесс элиминации протекал более ускоренно, константа элиминации равнялась $0,114 \pm 0,027$ 1/ч, время удерживания – $11,61 \pm 1,16$ 1/ч.

Результаты исследования биодоступности ЛС на основе ЛОАП при внутрижелудочном введении доз 200, 400 и 800 мг/кг показали, что препарат хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта с биодоступностью от 54 до 74 %. Линейность фармакокинетики достоверно подтверждена сравнительным анализом фармакокинетических параметров. Установлено приращение константы абсорбции и площади под фармакокинетической кривой при повышении дозы, а также инвариантность дозозависимых параметров, таких как клиренс, среднее время удерживания, константа элиминации, период полувыведения.

Исследование тканевого распределения лития при введении ЛС на основе ЛОАП показало, что вещество неравномерно распределяется в организме крыс. Достаточно высокие концентрации были обнаружены в ткани почек и сердца, тканевая доступность для которых составила 3,13 и 1,30 соответственно. В ткани почек и сердца наблюдались наиболее высокие значения коэффициента распределения на протяжении всего временного интервала, с максимальным значением к 2 ч и 20 мин после введения. Проникновение в ткань головного мозга было меньше, время достижения максимальной концентрации – 2,0 ч. Возможно, это обусловлено физиологически затрудненным прохождением через гематоэнцефалический барьер. Среднее время удерживания в ткани мозга составило 20 ч после введения. Наименьшей тропностью вещество обладает к жировой ткани.

Результаты исследования процессов элиминации показали, что основным путем выведения лития из организма крыс является почечная экскреция. За 3 суток после внутрижелудочного введения препарата крысам с мочой выводится 80,2 % от введенной дозы. Суммарное выведение препарата с калом составило 11 % от введенной дозы. При этом в первые сутки из организма выводится основная часть лития – 84 % от введенной дозы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бородин Ю.И., Робинсон М.В., Дарнева И.С., Рачковская Л.Н., Королёв М.А., Летыгин А.Ю. Соединения лития в биологии и медицине. Новосибирск: Азарт, 2016. 50 с.
Borodin Yu.I., Robinson M.V., Darneva I.S., Ratchkovskaya L.N., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. Lithium compounds in biology and medicine. Novosibirsk: Azart, 2016. 50 p. [In Russian].
2. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону, 2001. 383 с.
Karkishchenko N.N., Khoronko V.V., Sergeeva S.A., Karkishchenko V.N. Pharmacokinetics. Rostov-on-Don, 2001. p. 383. [In Russian].
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1990. 352 с.
Lakin G.F. Biometrics. Moscow: Vysshaya shkola, 1990. 352 p. [In Russian].
4. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 188 с.
Miroshnichenko I.I. Fundamentals of pharmacokinetics. Moscow: GEOTAR-Media, 2002. 188 p. [In Russian].
5. Остренко К.С., Колоскова Е.М. Антидепрессивный эффект аскорбата лития в экспериментальной модели стресса у крыс. *Вестн. науки и образования*. 2016; (1): 19–21.
Ostrenko K.S., Koloskova E.M. The antidepressant effect of lithium ascorbate in experimental model of stress in rats. *Vestnik nauki i obrazovaniya = Bulletin of Science and Education*. 2016; (1): 19–21. [In Russian].
6. Остренко К.С., Расташанский В.В. Влияние различных доз композиции аскорбата лития, пиридоксина гидрохлорида и тиамин мононитрата на нервно-психическое возбуждение и адаптивную активность у крыс. *Наука и мир*. 2016; (1): 104–105.
Ostrenko K.S., Rastashansky V.V. The effect of various doses of the composition of lithium ascorbate, pyridoxine hydrochloride and thiamine mononitrate on neuropsychic excitation and adaptive activity in rats. *Nauka i mir = Science and World*. 2016; (1): 104–105. [In Russian].
7. Пиотровский В.К. Метод статистических моментов и интегральные модельно-независимые параметры фармакокинетики. *Фармакология и токсикология*. 1986; (5): 118–125.
Piotrovsky V.K. The method of statistical moments and integral model-independent parameters of pharmacokinetics. *Farmakologiya i toksikologiya = Pharmacology and Toxicology*. 1986; (5): 118–125. [In Russian].
8. Пронин А.В., Громова О.А., Торшин И.Ю., Волков А.Ю., Гоголева И.В., Жидоморов Н.Ю. Исследование фармакокинетики и компартментализации аскорбата лития. *Молодой ученый*. 2016; (15): 547–555.
Pronin A.V., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Volkov A.Yu., Gogoleva I.V., Zhidomorov N.Yu. Investigation of the pharmacokinetics and compartmentalization of lithium ascorbate. *Molodoy uchenyy = Young Scientist*. 2016; (15): 547–555. [In Russian].
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. Общ. ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
Guideline for preclinical studies of drugs. Part One. Ed. A.N. Mironov. Moscow: Grif i K, 2012. 944 p. [In Russian].
10. Социально-значимые заболевания населения России в 2018 году (Статистические материалы). М., 2019. 37.
Socially significant diseases of the Russian population in 2018 (Statistical materials), Moscow, 2019. 37. [In Russian].
11. Ahmed I., Manno F.A.M., Manno S.H.C., Liu Y., Zhang Y., Lau C. Detection of lithium in breast milk and in situ elemental analysis of the mammary gland. *Biomed. Opt. Express*. 2018; 9 (9): 4184–4195. doi: 10.1364/BOE.9.004184
12. Ahmed I., Yang J., Law A.W.L., Manno F.A.M., Ahmed R., Zhang Y., Lau C. Rapid and in situ optical detection of trace lithium in tissues. *Biomed. Opt. Express*. 2018; 9 (9): 4459–4471. doi: 10.1364/BOE.9.004459
13. El-Balkhi S., Megarbane B., Poupon J., Baud F.J., Galliot-Guilley M. Lithium poisoning: is determination of the red blood cell lithium concentration useful? *Clin. Toxicol. (Phila.)*. 2009; 47 (1): 8–13.
14. Ge W., Jakobsson E. Systems biology understanding of the effects of lithium on affective and neurodegenerative disorders. *Front. Neurosci*. 2018; 12: 933. doi: 10.3389/fnins.2018.00933
15. Kandil E., Dackiw A.P., Alabbas H., Abdullah O., Tufaro A.P., Tufano R.P. A profile of patients with hyperparathyroidism undergoing lithium therapy for affective psychiatric disorders. *Head Neck*. 2011; 33 (7): 925–927.
16. Malhi G.S., Tanius M., Das P., Berk M. The science and practice of lithium therapy. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*. 2012. 46: 192–211.
17. Muller-Oerlinghausen B., Lewitzka U. Lithium reduces pathological aggression and suicidality: a mini-review. *Neuropsychobiology*. 2010; 62 (1): 43–49. doi: 10.1159/000314309
18. 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
19. Qassem M., Triantis I., Hickey M., Palazidou E., Kyriacou P. Methodology for rapid assessment of blood lithium levels in ultramicro volumes of blood plasma for applications in personal monitoring of patients with bipolar mood disorder. *J. Biomed. Opt.* 2018; 23 (10): 1–6. doi: 10.1117/1.JBO.23.10.107004
20. Saeidnia S., Abdollahi M. Concerns on the growing use of lithium: the pros and cons. *Iran Red. Crescent. Med. J.* 2013; 15 (8): 629–632. doi: 10.5812/ircmj.13756

Сведения об авторах:

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

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

Рачковская Л.Н., к.х.н., e-mail: noolit@niikel.ru

Ершов К.И., к.б.н., e-mail: ershov_k@bk.ru

Байкалов Г.И., e-mail: gbaikalov@yandex.ru

Байкалова Н.Е., e-mail: natalya_m_2205@mail.ru

Бахарева К.И., e-mail: wolfin1@mail.ru

Мадонов П.Г., д.м.н., ORCID: 0000-0002-1093-8938, e-mail: pmadonov@yandex.ru

Information about authors:

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

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

Rachkovskaya L.N., candidate of chemical sciences, e-mail: noolit@niikel.ru

Ershov K.I., candidate of biological sciences, e-mail: ershov_k@bk.ru

Baykalov G.I., e-mail: gbaikalov@yandex.ru

Baykalova N.E., e-mail: natalya_m_2205@mail.ru

Bakhareva K.I., e-mail: wolfin1@mail.ru

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