

## Модифицированный мелатонином и литием сорбент: исследование влияния на гемостатические реакции *in vitro*

А.П. Момот<sup>1</sup>, Л.Н. Рачковская<sup>2</sup>, В.В. Нимаев<sup>2</sup>, Э.Э. Рачковский<sup>2</sup>, А.Н. Мамаев<sup>1</sup>, С.В. Мичурина<sup>2</sup>, М.А. Королев<sup>2</sup>, Д.В. Федоров<sup>3</sup>, А.Ю. Летягин<sup>2</sup>, А.А. Смагин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии Минздрава России

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2

<sup>2</sup> НИИ клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2

<sup>3</sup> Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

### Резюме

Цель работы – оценить влияние литий-, мелатонинсодержащего сорбента на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана на изменение количества тромбоцитов в ходе моделирования гемосорбции и на особенности гемостатического ответа при дозированном контакте сорбента с кровью *in vitro*. **Материал и методы.** Проведен анализ влияния модифицированного мелатонином (МТ, 0,15 %) и литием (0,5 %) пористого сорбента на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана ( $\text{Al}_2\text{O}_3@PDMC/MT-Li$ ) в сравнении с сорбентом без модификаторов ( $\text{Al}_2\text{O}_3@PDMC$ ) и с сорбентом, модифицированным МТ ( $\text{Al}_2\text{O}_3@PDMC/MT$ ), на ряд показателей свертываемости донорской крови в условиях гемосорбции *in vitro*. Исследования системы гемостаза включали определение количества тромбоцитов, хронометрических показателей, концентрации фибриногена, активности анти-тромбина и содержания плазминогена. Для интегральной оценки применяли калиброванную тромбографию и компьютерную тромбоэластометрию. **Результаты и их обсуждение.** Контакт всех исследованных сорбентов с кровью вызывает умеренное снижение количества тромбоцитов (на 5,3–10,1 % от исходного). Сорбенты сравнения уменьшают концентрацию фибриногена на 7,1–7,7 %,  $\text{Al}_2\text{O}_3@PDMC/MT-Li$  – в 2,6 раза, что, вероятно, связано с методологией определения этого белка на фоне индивидуальной антикоагулянтной активности ионов лития.  $\text{Al}_2\text{O}_3@PDMC$  и  $\text{Al}_2\text{O}_3@PDMC/MT$  способствуют развитию гиперкоагуляционного сдвига, о чем свидетельствует укорочение каолинового времени (на 27,5 и 22,1 % соответственно) и активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) на 7,1 % для обоих сорбентов. В то же время при включении лития в состав сорбента не только не происходило гиперкоагуляционного сдвига, но и угнеталось свертывание крови, о чем свидетельствовало увеличение каолинового времени и АПТВ в 1,2 и 1,6 раза соответственно, а также силиконового времени. **Заключение.** Модифицирование сорбентов биологически активными веществами, литием и МТ, позволяет получить оригинальный гемосорбент с новыми свойствами. Представленные результаты продемонстрировали отсутствие гиперкоагуляционного сдвига донорской крови после контакта с литий-, МТ-содержащим сорбентом *in vitro* и свидетельствуют о потенциальной возможности его использования в качестве основы для разработки безопасных лекарственных средств.

**Ключевые слова:** мелатонин, литий, оксид алюминия, полидиметилсилоксан, сорбент, тромбоциты, гемокоагуляция, безопасность.

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

**Автор для переписки:** Рачковский Э.Э., e-mail: reed@academ.org

**Для цитирования:** Момот А.П., Рачковская Л.Н., Нимаев В.В., Рачковский Э.Э., Мамаев А.Н., Мичурина С.В., Королев М.А., Федоров Д.В., Летягин А.Ю., Смагин А.А. Модифицированный мелатонином и литием сорбент: исследование влияния на гемостатические реакции *in vitro*. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):85–95. doi: 10.18699/SSMJ20240409

## A sorbent modified with melatonin and lithium: *in vitro* investigation of the effect on hemostatic reactions

A.P. Momot<sup>1</sup>, L.N. Rachkovskaya<sup>2</sup>, V.V. Nimaev<sup>2</sup>, E.E. Rachkovsky<sup>2</sup>, A.N. Mamaev<sup>1</sup>, S.V. Michurina<sup>2</sup>, M.A. Korolev<sup>2</sup>, D.V. Fedorov<sup>3</sup>, A.Yu. Letyagin<sup>2</sup>, A.A. Smagin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Altai Branch of the National Medical Research Center of Hematology of Minzdrav of Russia  
656045, Barnaul, Lyapidevskogo st., 1/2

<sup>2</sup> Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology –  
Branch of the Institute of Cytology and Genetics of SB RAS  
630060, Novosibirsk, Timakova st., 2

<sup>3</sup> Altai State Medical University of Minzdrav of Russia  
656038, Barnaul, Lenina ave., 40

### Resume

Aim of the study was to evaluate the effect of lithium- and melatonin-containing sorbent based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane on changes in the number of platelets during hemosorption modeling and on the features of the hemostatic response during dosed contact of the sorbent with blood in an *in vitro* experiment. **Material and methods.** An analysis of the effect of the porous sorbent modified with melatonin (MT, 0.15 %) and lithium (0.5 %) based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane ( $\text{Al}_2\text{O}_3@\text{PDMS}/\text{MT-Li}$ ) was carried out in comparison with sorbent without modifiers ( $\text{Al}_2\text{O}_3@\text{PDMS}$ ) and modified with MT ( $\text{Al}_2\text{O}_3@\text{PDMS}/\text{MT}$ ) on a number of donor blood clotting parameters under *in vitro* hemosorption conditions. Studies of the hemostatic system included assessment of platelet count, chronometric parameters, fibrinogen concentration, antithrombin activity and plasminogen content. For integral assessment, calibrated thrombography and computer thromboelastometry were used. **Results and discussion.** Contact of all studied sorbents with blood causes a moderate decrease in the number of platelets (by 5.3–10.1 % from initial). Comparison sorbents reduce fibrinogen concentration by 7.1–7.7 %,  $\text{Al}_2\text{O}_3@\text{PDMS}/\text{MT-Li}$  – by 2.6 times, which is likely due to the methodology for determining this protein against the background of the independent anticoagulant activity of lithium ions.  $\text{Al}_2\text{O}_3@\text{PDMS}$  and  $\text{Al}_2\text{O}_3@\text{PDMS}/\text{MT}$  cause the development of a hypercoagulable shift, as evidenced by a shortening of kaolin time (by 27.5 and 22.1 %, respectively) and of activated partial thromboplastin time (APTT) by 7.1 % for both sorbents. At the same time, when lithium was included in the sorbent, not only did the hypercoagulation shift not occur, but blood clotting was also inhibited, as evidenced by an increase in kaolin time and APTT by 1.2 and 1.6 times, respectively, as well as in silicone time. **Conclusions.** Modifying sorbents with biologically active substances, lithium and MT, makes it possible to obtain an original hemosorbent with new properties. The presented results demonstrated the absence of a hypercoagulable shift in donor blood after contact with a lithium-, MT-containing sorbent *in vitro* and indicate the potential for its using as a basis for the development of safe drugs.

**Key words:** melatonin, lithium, aluminum oxide, polydimethylsiloxane, sorbent, platelets, hemocoagulation, safety.

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

**Correspondence author:** Rachkovsky E.E., e-mail: reed@academ.org

**Citation:** Momot A.P., Rachkovskaya L.N., Nimaev V.V., Rachkovsky E.E., Mamaev A.N., Michurina S.V., Korolev M.A., Fedorov D.V., Letyagin A.Yu., Smagin A.A. A sorbent modified with melatonin and lithium: *in vitro* investigation of the effect on hemostatic reactions. *Sibirskij nauchnyy medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):85–95. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240409

### Введение

Известно, что гемосорбция находит применение в комплексе мероприятий интенсивной терапии больных с синдромом эндо- и экзогенной интоксикации различного генеза [1, 2], которая приводит к нарушению гомеостаза. По данным морфофункциональных исследований, в таких ситуациях изменяются структурно-функциональные взаимоотношения органов эндокринной

системы (гипофиз, надпочечники), гипоталамуса и органов обезвреживания – печени, почек, легких, желудочно-кишечного тракта [3]. Развивающиеся при этом дизадаптация и усугубление патологического состояния сопровождаются зачастую депрессиями, токсическим психозом, аналогичными наблюдающимся при психических расстройствах [4]. По данным исследований в области психофармакологии, 19–34 % больных

с депрессивной патологией остаются резистентными к лечению антидепрессантами. Согласно определению ВОЗ, депрессия считается резистентной, если в течение двух последовательных курсов (по 3–4 недели) монотерапии антидепрессантами из различных фармакологических групп в адекватных дозах отмечаются отсутствие или недостаточность клинического эффекта, выражающиеся в редукции симптоматики менее чем на 50 %. Исследования показали важную роль экстракорпоральной гемокоррекции, в том числе гемосорбции, плазмасорбции, используемых при терапевтически резистентных депрессиях и способствующих освобождению организма от эндотоксинов и преодолению фармакорезистентности [5–7].

Выделение критических состояний, возникающих при психических расстройствах, в отдельную группу обусловлено тем, что при них помимо тяжелой психической патологии имеют место выраженные соматические нарушения, приводящие к изменению гомеостаза и развитию эндотоксикоза. Основными показаниями для применения методов эфферентной терапии (гемосорбции) являются фебрильные приступы шизофрении, острые алкогольные психозы (алкогольный делирий, острая алкогольная энцефалопатия), отравления психотропными средствами, тяжелые осложнения психофармакотерапии (злокачественный нейролептический синдром, психофармакологический делирий и др.) [8]. Известно, что препараты лития, применяемые для лечения биполярного расстройства, считаются «золотым стандартом» [9]. Отмечается, что литий усиливает действие антидепрессантов при лечении рефрактерной униполярной депрессии, шизофрении, а также различных расстройств, характеризующихся импульсивностью и агрессией. Литий проявляет устойчивую эффективность на всех этапах лечения биполярного расстройства, способствует предотвращению суицидального поведения, в том числе при большом депрессивном расстройстве. Однако поскольку терапевтический коридор лития узок, он может проявлять токсичность и давать осложнения при передозировке [10]. Механизм токсичности лития остается малоизученным. Основным местом его терапевтического и токсического действия является ЦНС, отчасти – желудочно-кишечный тракт и сердце [11, 12]. Атаксия, миоклонус и тремор наиболее часто наблюдаются при литиевой токсичности; тяжелые симптомы включают судороги, делирий и кому, а летальные исходы обусловлены тяжелой нейротоксичностью. Как следует из вышесказанного, требуются новые подходы в решении возникающих задач по безопасному лечению

пациентов (с биполярными расстройствами, с нарушениями психоэмоционального состояния, с фармакорезистентностью), которых официально насчитывается в РФ свыше 4 млн [13, 14].

В связи с этим перспективны разработки новых безопасных сорбентов, модифицированных литием и мелатонином (МТ), и на их основе – гемосорбентов, позволяющих расширить диапазон их полезного действия, включая доставку активных молекул в жидкую среду при контакте с сорбентом [15, 16]. Следует отметить, что МТ и литий являются синергистами. Так, добавление к антидепрессантам хронобиологических препаратов, таких как МТ, может повысить эффективность терапии депрессивных состояний. На настоящий момент у МТ открыто много точек полезного приложения помимо регуляции биологических ритмов. К наиболее признанным можно отнести антиоксидантную, нейропротекторную, цитопротективную, лимфотропную активность и влияние на обмен серотонина и дофамина в ЦНС [17]. Показано, что синергический эффект цитрата лития в композиции с МТ способствует эффективной гибели клеток глиобластомы на 65–80 % при сохранении жизнеспособности фибробластов (60–100 %) [18]. МТ участвует и в регуляции тромбоцитарного гомеостаза, в частности, он выступает в роли естественного ингибитора функции тромбоцитов и ограничивает их функционирование в ночные часы [19]. Таким образом, представляется важным исследование биологических свойств полученного нами гемосорбента, модифицированного литием и МТ, в отношении клеток крови, в особенности легко уязвимых тромбоцитов. Цель данной работы – оценить влияние литий-, МТ-содержащего гемосорбента на основе оксида алюминия и полидиметилсилоксана ( $\text{Al}_2\text{O}_3@$ ПДМС/МТ-Л) на изменение количества тромбоцитов в ходе моделирования гемосорбции и на особенности гемостатического ответа при дозированном контакте сорбента с кровью *in vitro*.

## Материал и методы

Исследовали сорбент  $\text{Al}_2\text{O}_3@$ ПДМС/МТ-Л (0,15 % МТ, 0,5 % Л), для сравнения использовали сорбенты  $\text{Al}_2\text{O}_3@$ ПДМС и  $\text{Al}_2\text{O}_3@$ ПДМС/МТ. Соединения получали на основе пористого оксида алюминия ( $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ ) с размерами частиц 0,2–0,8 мкм, с объемом пор 0,32–0,33 см<sup>3</sup>/г (АО «Катализатор», г. Новосибирск) и кремнийсодержащего полимера ПДМС с молекулярной массой 18000–19000 в виде водной эмульсии (ООО «Пента», г. Новосибирск). В качестве активных компонентов, модифицирующих поверхность сорбента, использовали лития цитрат (ООО АлтайФарм), Но-

сибирская обл.) и МТ (Ningxia Taiyicin Biotech Co., Китай).

Сорбенты получали при температуре 150 °С в атмосфере воздуха. По изотермам сорбции азота определяли их пористую структуру (величину удельной поверхности (S), объем и размер пор) [20], адсорбционную активность оценивали по отношению к красителю метиленовому голубому ( $\lambda = 664$  нм), используя спектрофотометр PD-303UV (ApeI, Япония). Содержание МТ измеряли спектрофотометрически при длине волны 223 нм, содержание лития – методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой по общепринятой методике [21].

Определение высвобождающихся с поверхности сорбентов лития и МТ проводили в модельных условиях. К навескам сорбентов добавляли дистиллированную воду в соотношении 1:50, после периодического перемешивания в течение 30 мин при одинаковых условиях в растворе определяли содержание лития и МТ, как описано выше. Пролонгированное высвобождение МТ подтверждено также хроматографическим методом обращенно-фазового варианта ВЭЖХ с УФ-детектированием [22].

В работе оценивали влияние сорбентов на содержание тромбоцитов и гемостатические реакции до и после контакта сорбентов с кровью. Исследование выполнено при одобрении локального этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ (протокол № 9 от 30.09.2022) в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами надлежащей клинической практики», утвержденными Приказом МЗ РФ № 200н от 01.04.2016.

Взятие венозной крови в объеме 90 мл (после подписания информированного согласия) осуществляли из локтевой вены здорового донора в пробирки VACUETTE, рассчитанные на 9 мл крови (9NC Coagulation sodium citrate 3,2 %).

В сухую пластиковую пробирку помещали 0,8 г одного из исследуемых сорбентов, для заполнения пор сорбента вносили 0,8 мл 0,9%-го раствора хлорида натрия, через 5 мин – 8,0 мл стабилизированной цитратом натрия крови и перемешивали содержимое с помощью шейкера Intelli-Mixer RM-1L (ELMI, Латвия) в режиме F1 и 99 об/мин в течение 2 мин. Кровь после окончания взаимодействия с сорбентом отделяли самопроизвольным отстаиванием (седиментацией) в течение 1 мин, после чего ее использовали для

анализа гемостатических параметров и реакций. Все манипуляции осуществляли при комнатной температуре (18–25 °С). Этот метод контакта с кровью был выбран после предварительно проведенных исследований, показавших, что данный вариант менее травматичен для клеток крови и более соответствует физиологическим условиям по сравнению с описанным нами ранее, с использованием стеклянной колонки, в случае исследования сорбента с литием  $Al_2O_3@ПДМС-Li$  [23]. Скорость перемешивания выбрана условно, учитывая технические возможности примененного оборудования. Воздействию сорбентов подвергалась непосредственно кровь, стабилизированная цитратом натрия в вакутейнере, где концентрация стабилизатора рассчитана и фиксирована производителем. После этого цельную кровь использовали для подсчета содержащихся в ней клеток. Все остальные исследования проводили с плазмой, полученной из этой крови путем центрифугирования/седиментации (бедной тромбоцитами плазмой (БТП)). Режим центрифугирования – 1200 g в течение 15 мин. С целью последующей оценки генерации тромбина аликваты БТП замораживали в холодильнике MDF-192 Ultra low temperature freezer (Sanyo, Япония) при –50 °С на срок до 5 суток. Все процедуры выполняли в соответствии с имеющимися рекомендациями [24, 25].

Методы исследования системы гемостаза в крови и полученной из нее БТП включали в себя подсчет количества тромбоцитов в крови, осуществляемый с помощью гематологического анализатора МЕК-7222 J/K (Nihon Kohden, Япония); хронометрические методы анализа (определение силиконового (СВ), каолинового (КВ), активированного парциального тромбопластинного (АПТВ), протромбинового (ПВ) и тромбинового времени (ТВ), использовали тест-системы «АПТВ-тест», кат. № 152, «Техпластин-тест», кат. № 608, «Тромбо-тест», кат. № 742); определение концентрации фибриногена, использовали тест-систему «Тех-Фибриноген-Тест», кат. № 324; амидолитические методы анализа (определение активности антитромбина и уровня плазминогена, использовали тест-системы «Тех-Антитромбин-Тест», кат. № 668 и «ХромоТех-Плазминоген-Тест», кат. № 093) (в перечисленных выше методах исследований применяли реагенты фирмы «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) и автоматический коагулометр Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation, Япония); интегральные методы (калиброванная тромбография, или тест генерации тромбина [25]), коагуляцию плазмы крови осуществляли в присутствии 5 пмоль тканевого фактора, 4 мкмоль фосфолипидов и со-

путствующих реагентов фирмы Stago (Франция), кат. № 86192, 86193 и 86197, использовали планшетный флуориметр Fluoroskan Ascent (Thermo Fisher Scientific, США).

Выполняли тромбоэластометрию с применением компьютерного тромбоэластометра Rotem Gamma (Tem Innovations GmbH, ФРГ) и реагента star-TEM (Pentapharm GmbH, ФРГ), использованного в режиме Natem, кат. № 503-01. Стабилизированную цитратом натрия кровь и реагент star-TEM смешивали в пропорции, рекомендуемой разработчиком как данной технологии (производителем), так и данного оборудования. То же касается температуры реакции. Время регистрации результата (записи тромбоэластограммы) в каждом случае составляло около 40 мин.

Проводили три независимых эксперимента, каждый с пятикратным повторением, результаты учитывались как отдельные измерения ( $n = 15$ ). Статистическую обработку данных проводили с использованием методов описательной статистики, сравнительного анализа, при помощи непараметрического Н-критерия Крускала – Уоллиса, с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Результаты представляли в виде медианы, 1 и 3 квартилей (Me [Q1; Q3]). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

В табл. 1 приведены параметры, характеризующие текстурные и адсорбционные свойства исследованных сорбентов  $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$ ,  $Al_2O_3@ПДМС/MT$  и  $Al_2O_3@ПДМС$ . Полученные близкие значения величины удельной поверхности и объема пор для сорбентов с модификаторами и без них свидетельствуют о равномерном распределении MT и лития в пористом пространстве оксида алюминия. В таблице приведены данные по высвобождению модификаторов (лития и MT) с поверхности сорбентов при их контакте с водой

в модельном эксперименте, соединения сохраняют при этом сорбционную активность, о чем свидетельствует поглощение маркера токсинов – красителя метиленового голубого (максимальное для  $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$ ). Ранее показано, что сорбент, модифицированный лития цитратом, относится к классу безопасных соединений [26]. Можно полагать, что соли лития с органическими анионами оказывают положительное воздействие на устойчивость мембран клеток, в том числе тромбоцитов.

В табл. 2 представлены результаты исследования влияния сорбентов на систему гемоаггляции в сравнении с данными интактной крови, которая перемешивалась, но не контактировала с сорбентами. Анализ данных, полученных с помощью хронометрических и амидолитических методов исследования, показал, что все исследованные сорбенты мало влияли на число тромбоцитов в крови после проведенной процедуры. Умеренное его снижение составило лишь 5,3–10,1 % от исходного, хотя и было статистически значимо. Можно отметить, что выбранный способ двухминутного контакта сорбентов с кровью при перемешивании с помощью смесителя в настоящей работе показал большую сохранность тромбоцитов по сравнению с перфузией крови через стеклянные колонки с сорбентами, когда наблюдалось 9-кратное уменьшение числа данных форменных элементов при перфузии крови через колонку с  $Al_2O_3@ПДМС$  [23]. Концентрация фибриногена практически не менялась в БТП после взаимодействия крови с  $Al_2O_3@ПДМС$  и  $Al_2O_3@ПДМС/MT$ , в то время как после смешивания крови с сорбентом  $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$  она уменьшалась в 2,6 раза (см. табл. 2).

Хронометрические исследования показали, что и  $Al_2O_3@ПДМС$ , и  $Al_2O_3@ПДМС/MT$  активировали свертывание крови, что подтверждалось укорочением времени свертывания (по КВ на 27,5 и 22,1 %, по АПТВ на 7,1 и 7,1 % соответственно) (см. табл. 2). Известно, что КВ свертывания отра-

Таблица 1. Физико-химические свойства сорбентов с размером округлых частиц 0,2–0,8 мм

Table 1. Physico-chemical properties of sorbents with a rounded particle size of 0.2–0.8 mm

| Параметр                                         | $Al_2O_3@ПДМС/MT-Li$ | $Al_2O_3@ПДМС/MT$ | $Al_2O_3@ПДМС$ |
|--------------------------------------------------|----------------------|-------------------|----------------|
| Содержание Li, %                                 | 0,5                  | 0                 | 0              |
| Содержание MT, %                                 | 0,15                 | 0,15              | 0              |
| Величина удельной поверхности, м <sup>2</sup> /г | 169,8                | 170               | 170,7          |
| Общий объем пор, см <sup>3</sup> /г              | 0,32                 | 0,32              | 0,33           |
| Сорбция метиленового голубого, мг/г              | 24                   | 12                | 8              |
| Выход Li за 30 мин, %                            | 54                   | 0                 | 0              |
| Выход MT за 30 мин, %                            | 52                   | 53,5              | 0              |

**Таблица 2.** Изменение показателей параметров крови до и после контакта с сорбентами  
**Table 2.** Changes in blood parameters before and after contact with sorbents

| Показатель                                       | Контроль (исходная кровь / БТП) | Кровь / БТП после контакта с сорбентами |                                         |                                            | p         |
|--------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|
|                                                  |                                 | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @ПДМС    | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @ПДМС/MT | Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> @ПДМС/MT-Li |           |
| Количество тромбоцитов, ×10 <sup>9</sup> /л      | 233,0 [229,0; 235,0]            | 214,3 [213,0; 216,3]                    | 220,3 [213,8; 231,0]                    | 209,0 [204,3; 213,5]                       | < 0,00001 |
| СВ, с                                            | 216,3 [196,0; 227,0]            | 198,8 [192,4; 212,0]                    | 219,0 [216,2; 230,0]                    | Нет свертывания                            | < 0,00001 |
| КВ, с                                            | 94,5 [94,0; 95,4]               | 68,5 [67,7; 69,8]                       | 73,6 [72,8; 74,3]                       | 114,1 [109,8; 116,6]                       | < 0,00001 |
| АПТВ, с                                          | 32,6 [32,4; 33,0]               | 30,3 [30,2; 30,3]                       | 30,3 [30,2; 30,3]                       | 54,9 [54,8; 55,5]                          | < 0,00001 |
| ПВ, с                                            | 12,6 [12,6; 12,7]               | 12,8 [12,7-12,9]                        | 12,9 [12,9; 12,9]                       | 59,8 [59,4; 62,4]                          | < 0,00001 |
| ТВ, с                                            | 21,6 [21,6; 22,0]               | 20,9 [20,8; 20,9]                       | 21,1 [21,0; 21,3]                       | 33,2 [32,89; 33,4]                         | < 0,00001 |
| Концентрация фибриногена, г/л                    | 3,00 [2,80; 3,00]               | 2,79 [2,75; 2,87]                       | 2,77 [2,70; 2,82]                       | 1,14 [1,13; 1,18]                          | < 0,00001 |
| Активность антитромбина, %                       | 95,2 [94,4; 95,6]               | 100 [99,3; 100,8]                       | 107,0 [106,5; 108,8]                    | 92,9 [92,8; 94,2]                          | < 0,00001 |
| Содержание плазминогена, %                       | 106,4 [105,6; 107,9]            | 112,6 [111,3; 114,1]                    | 114,5 [112,3; 116,5]                    | 125,1 [124,2; 126,2]                       | < 0,00001 |
| Время свертывания, с                             | 686,0 [678,3; 704,3]            | 475,0 [469,0; 483,5]                    | 438,0 [435,8; 443,8]                    | 709,0 [707,5; 717,8]                       | < 0,00001 |
| Максимальная плотность сгустка фибрина, мм       | 55,0 [53,5; 56,3]               | 61,0 [59,8; 62,3]                       | 62,0 [60,8; 64,3]                       | 57,0 [56,8; 58,0]                          | 0,00017   |
| Время образования сгустка фибрина, с             | 189,0 [183,3; 195,3]            | 151,0 [146,8; 158,0]                    | 126,0 [111,8; 139,3]                    | 143,0 [137,5; 145,8]                       | < 0,00001 |
| Угол α, град                                     | 55,0 [53,8; 56,3]               | 62,0 [60,8; 62,3]                       | 66,0 [63,8; 67,8]                       | 62,0 [61,5; 63,3]                          | < 0,00001 |
| Плотность сгустка через 10 мин, мм               | 43,0 [41,8; 44,0]               | 50,0 [48,8; 51,3]                       | 53,0 [51,0; 54,3]                       | 49,0 [48,8; 49,3]                          | < 0,00001 |
| Время запаздывания, мин                          | 2,90 [2,69; 3,08]               | 2,90 [2,77; 3,08]                       | 3,00 [2,98; 3,23]                       | 3,25 [2,91; 3,42]                          | 0,00142   |
| Площадь под кривой генерации тромбина, нмоль/мин | 1110,7 [1064,5; 1308,4]         | 935,5 [920,4; 948,5]                    | 1001,9 [978,6; 1010,9]                  | 1365,2 [1301,6; 1431,5]                    | < 0,00001 |
| Максимальная концентрация тромбина, нмоль/л      | 200,1 [198,0; 239,2]            | 203,9 [199,4; 206,9]                    | 200,4 [193,9; 200,8]                    | 342,6 [317,9; 367,5]                       | < 0,00001 |
| Время до достижения пика тромбина, мин           | 5,50 [4,91; 5,75]               | 5,00 [4,63; 5,27]                       | 5,20 [4,98; 5,33]                       | 5,10 [4,91; 5,50]                          | 0,01594   |

жает максимальную активацию данного, одного из ключевых, фактора свертывания. Это важный показатель для оценки вероятности контактной активации свертывания крови под влиянием испытуемых сорбентов. Напротив, включение лития в состав сорбента сопровождалось не активацией, а подавлением свертывания крови, о чем свидетельствовало увеличение КВ и АПТВ в 1,2 и 1,6 раза соответственно, а также выраженная гипокоагуляция согласно показателю СВ, которое осуществляется в условиях минимальной контактной активации свертывания фактором XII и может рассматриваться в качестве одной из важных положительных характеристик сорбента, направленного на взаимодействие с кровью.

Наблюдаемые события свидетельствуют, по всей видимости, о наличии антикоагулянтного действия у самого лития. Снижение концентрации фибриногена в плазме крови может быть артефактом, поскольку в основе определения этого белка по методу Clauss, использованному в настоящей работе, лежит измерение тромбин-зависимого времени свертывания БТП. Между тем после взаимодействия крови с литийсодержащим сорбентом ТВ свертывания было значительно удлинено. Активность антитромбина и содержание плазминогена не проявили себя как маркеры различий данных в предпринимаемых экспериментах.

Интегральное исследование крови методом тромбозластометрии (см. табл. 2) показало, что при выбранном способе взаимодействия сорбента с кровью добавление лития в сорбент не оказывает видимого эффекта на время свертывания, в то же время  $Al_2O_3@ПДМС$  и  $Al_2O_3@ПДМС/MT$  приводили к активации свертывания крови, укорачивая его на 30,7 и 36,3 % соответственно. Литийсодержащий сорбент проявил в большей мере свои инертные свойства по отношению к крови и по другим показателям тромбозластометрии, в то же время показав свою способность усиливать генерации тромбина, что проявилось увеличением площади под кривой его генерации и максимальной концентрации в тесте калиброванной тромбографии.

Таким образом, воздействие на систему гемостаза, которая имеет сложную организацию, зависит от состава используемых сорбентов. Такое воздействие, как показано в настоящей работе, направлено как на тромбоциты, так и на коагуляционный каскад. Сильная сторона представленного исследования заключается в том, что оно имеет сравнительный характер и привлекло большой спектр традиционных и интегральных современных методов исследования свертывания крови. Ограничения же связаны с тем, что зако-

номерности, полученные *in vitro*, могут в той или иной степени отличаться от особенностей проявления действия на кровь модифицированного МТ и литием сорбента *in vivo*.

Необходимо отметить, что микроэлементы, к которым относится литий, играют важную роль в улучшении трофики тканей, состояния регенераторного потенциала, микроциркуляции, оказывают существенное влияние на эффективность иммунного ответа организма при различных видах патологии. При этом литий обладает антикоагулянтным, антиагрегантным и тромболитическим действием, минимизирует дегрануляцию тучных клеток в условиях воспаления, что приводит к снижению уровня гистамина и серотонина и, как следствие, к улучшению микроциркуляции и сосудистой проницаемости [10, 27, 28]. Но молекулярные механизмы, лежащие в основе реакции на литий, все еще далеки от полного понимания. Установлено, что он усиливает передачу сигналов серотонина, регулирует внутриклеточный уровень кальция, а также вмешивается в работу нескольких систем вторичных мессенджеров, что в конечном итоге приводит к регуляции транскрипции различных нижестоящих мишеней, например генов, участвующих в нейропротекции, синаптической пластичности или регуляции циркадных ритмов [29], которые, в свою очередь, влияют на системы, на которые воздействует литий [30]. Препараты лития влияют и на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов, опосредующие взаимодействие между генами восприимчивости и факторами окружающей среды [31].

Накапливающиеся научные данные по использованию как лития, так и МТ могут позволить пролить дополнительный свет на генетические и эпигенетические детерминанты реакции на длительное лечение с их применением, приближающее к пациент-ориентированной терапии аффективных расстройств. В то же время нефротоксичность препаратов лития, гемодинамические нарушения у пациентов с аффективными расстройствами свидетельствуют об очевидной актуальности разработки новых методов терапии этими препаратами, в частности, с использованием сорбентов и экстракорпоральной терапии. Снижение эффективных концентраций действующих веществ напрямую сопряжено со снижением токсичности препарата. Представленные в данной работе результаты продемонстрировали отсутствие гиперкоагуляционного сдвига донорской крови после контакта с литий-, МТ-содержащим сорбентом *in vitro*. Эти данные свидетельствуют о возможности его использования в качестве основы для разработки низкотоксичного лекарственного препарата для лечения аффектив-

ных расстройств с полиэтиологическим механизмом действия.

## Заключение

Данное исследование показало, что модифицирование сорбентов биологически активными веществами, литием и МТ, позволяет получить оригинальный гемосорбент с новыми свойствами. Наряду с пролонгированным высвобождением с поверхности сорбента модификаторов при контакте с жидкой средой состав сохраняет свойства детоксиканта, способного фиксировать на своей поверхности токсические агенты. Выбранные условия контакта крови с сорбентами (перемешивание в объеме) показали безопасность всех исследованных сорбентов – уменьшение количества тромбоцитов составило лишь 5–10 % от их исходного количества в крови.  $Al_2O_3@ПДМС$  и  $Al_2O_3@ПДМС/МТ$  снижали содержание фибриногена на 7,1–7,6 %, в то время как  $Al_2O_3@ПДМС/МТ-Li$  – в 2,6 раза, что, вероятно, связано с методологией определения этого белка на фоне самостоятельной антикоагулянтной активности ионов лития. Сорбенты сравнения вызывали укорочение хронометрических показателей, что свидетельствует о гиперкоагуляционном сдвиге, что не было характерно для  $Al_2O_3@ПДМС/МТ-Li$ .

## Список литературы

1. Лопухин Ю.М., Молоденков М.Н. Гемосорбция. М.: Медицина, 1978. 302 с.
2. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общ. реаниматол.* 2017;13(5):85–108. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
3. Коненков В.И., Бородин Ю.И., Любарский М.С. Лимфология. Новосибирск: Манускрипт, 2012. 1104 с.
4. Николаев В.Г. Активированные угли в лечении психоневрологических заболеваний. *В кн.: Метод гемокарбоперфузии в эксперименте и клинике.* Киев: Наук. думка, 1984. С. 282–295.
5. Козырев В.В., Наумцев С.А., Малин Д.И. Клинико-патогенетические зависимости при экстракорпоральной гемосорбции у больных параноидной шизофренией с резистентностью к психофармакотерапии. *Соц. и клин. психиатрия.* 2002;12(1):58–62.
6. Давыдов В.Г., Агишев В.Г. Стратегия и тактика выбора методов лечения в психиатрической практике (роль и место психофармакотерапии). *Обз. по клин. фармакол. и лекарств. терапии.* 2004;3(4):42–54.
7. Абритаин Е.Ю., Шамрей В.К., Бельских А.Н. Применение эфферентной терапии при фармакорезистентных депрессивных расстройствах. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2009;(7):7–11.
8. Российское общество психиатров. Терапия критических состояний в психиатрии. Клинические рекомендации (проект). М., 2015. 31 с.
9. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022;54:100–115. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.003
10. Плотников Е.Ю., Силачев Д.Н., Зорова Л.Д., Певзнер И.Б., Янкаускас С.С., Зоров С.Д., Бабенко В.А., Скулачев М.В. Соли лития – простые, но магические (обзор). *Биохимия.* 2014;79(8):932–943.
11. Decker B.S., Goldfarb D.S., Dargan P.I., Friesen M., Gosselin S., Hoffman R.S., Laverne V., Nolin T.D., Ghannoum M.; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10(5):875–887. doi: 10.2215/CJN.10021014
12. Adityanjee A., Munshi K.R., Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin. Neuropharmacol.* 2005;28(1):38–49. doi: 10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7
13. Бородин Ю.И., Рачковская Л.Н., Дарнева И.С., Новоселова Т.И. Энтеросорбент Ноолит. Для физической и психологической реабилитации организма. Новосибирск: Сова, 2006. 228 с.
14. Королев М.А. Фармакологические свойства лекарственного средства на основе лития цитрата, иммобилизованного на матрице-носителе из оксида алюминия и кремнийорганического полимера (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2021.
15. Рачковская Л.Н., Момот А.П., Рачковский Э.Э., Смагин А.А., Нимаев В.В., Терехов С.С., Федорова Н.Н., Мамаев А.Н., Королев М.А., Летагин А.Ю. Способ получения гемосорбента с нормотимическими свойствами на основе пористого оксида алюминия. Пат. 2797212 РФ; опубл. 31.05.2023.
16. Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Ищенко И.Ю., Рачковский Э.Э., Климонтов В.В., Коненков В.И. Пористый сорбент с хронотропными свойствами на основе оксида алюминия. Пат. 2577580 РФ; опубл. 20.03.2016.
17. Ханнанова А.Н., Быков Ю.В., Беккер Р.А. Перспективы применения мелатонина в терапии различных психических расстройств (обзор литературы). *В мире науч. открытий.* 2017;9(1):131–149. doi: 10.12731/wsd-2017-1-131-149
18. Завьялов Е.Л., Мичурина С.В., Рачковская Л.Н., Позмогова Т.Н., Летагин А.Ю. Композиция на основе лития цитрата и мелатонина с антиглиобластомным действием. Пат. 2787883 РФ; опубл. 13.01.2023.

19. Арушанян Э.Б. Влияние мелатонина на тромбоцитарный гемостаз и его циркадную организацию (обзор). *Эксперим. и клин. фармакол.* 2013;76(5):32–36.
20. Грег С. Адсорбция, удельная поверхность, пористость. М.: Мир, 1984. 310 с.
21. Томпсон М. Руководство по спектральнометрическому анализу с индуктивно-связанной плазмой. М.: Недра, 1988. 288 с.
22. Shvetsova A., Rachkovskaya L., Rachkovsky E., Madonov P., Miroshnikov P., Yaroslavlsev D. Studies of melatonin releasing into solution from the surface of porous carrier based on aluminum oxide and polydimethylsiloxane. *2023 IEEE Ural-Siberian conference on computational technologies in cognitive science, genomics and biomedicine (CSGB): coll. thes. conf.*, Novosibirsk; Yekaterinburg, September 28–30, 2023. 037–040. doi: 10.1109/CSGB60362.2023.10329852
23. Рачковская Л.Н., Момот А.П., Смагин А.А., Нимаев В.В., Рачковский Э.Э., Федорова Н.Н., Мамаев А.Н., Королев М.А., Летягин А.Ю. Модифицированный литием сорбент: оценка влияния на гемостатические реакции *in vitro*. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2023;175(5):634–639. doi: 10.47056/0365-9615-2023-175-5-634-639
24. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.
25. Hemker H., Giesen P., AlDieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R., Lecompte T., Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003;33(1):4–15. doi: 10.1159/000071636
26. 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. *Сиб. науч. мед. журн.* 2020;40(5):46–52. doi: 10.15372/SSMJ20200505
27. Ширинкин С.В. Микроэлементы и их роль в патогенезе пневмонии. *Пульмонология.* 2003;(4):104–108.
28. Робинсон М.В., Котлярова А.А., Шурлыгина А.В., Рачковская Л.Н., Летягин А.Ю. Механизмы действия соединений лития. *Сиб. науч. мед. журн.* 2019;39(5):19–28. doi: 10.15372/SSMJ20190503
29. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(6):661–670. doi: 10.1038/mp.2015.4
30. McCarthy M.J., Nievergelt C.M., Shekhtman T., Kripke D.F., Welsh D.K., Kelsoe J.R. Functional genetic variation in the Rev-Erba pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes Brain Behav.* 2011;10(8):852–861. doi: 10.1111/j.1601-183X.2011.00725.x
31. Ludwig B., Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Mol. Psychiatry.* 2016;21(11):1490–1498. doi: 10.1038/mp.2016.123

## References

1. Lopukhin Yu.M., Molodenkov M.N. Hemosorption. M.: Meditsina, 1978. 302 p. [In Russian].
2. Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Detoxification in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology.* 2017;13(5):85–108. [In Russian]. doi: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108
3. Konenkov V.I., Borodin Yu.I., Lyubarsky M.S. Lymphology. Novosibirsk: Manuscript, 2012. 1104 p. [In Russian].
4. Nikolaev V.G. Activated carbons in the treatment of psychoneurological diseases. In: *Method of hemocarboperfusion in experiment and clinic.* Kiev: Naukova Dumka, 1984. P. 282–295. [In Russian].
5. Kozirev V.V., Naumtsev S.A., Malin D.I. Clinical and pathogenetic dependencies in extracorporeal hemosorption in patients with paranoid schizophrenia with resistance to psychopharmacotherapy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry.* 2002;12(1):58–62. [In Russian].
6. Davydov V.G., Agishev V.G. Strategy and tactics of choosing treatment methods in psychiatric practice (the role and place of psychopharmacotherapy). *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy.* 2004;3(4):42–54. [In Russian].
7. Abritalin E.Yu., Shamrey V.K., Belskikh A.N. The application of methods of extracorporeal blood purification in therapy of treatment-resistant depression. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2009;(7):7–11. [In Russian].
8. Russian Society of Psychiatrists. Therapy of critical conditions in psychiatry. Clinical recommendations (project). Moscow, 2015. 31 p. [In Russian].
9. Fountoulakis K.N., Tohen M., Zarate C.A. Jr. Lithium treatment of Bipolar disorder in adults: A systematic review of randomized trials and meta-analyses. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022;54:100–115. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.003
10. Plotnikov E.Yu., Silachev D.N., Zorova L.D., Pevsner I.B., Yankauskas S.S., Zorov S.D., Babenko V.A., Skulachev M.V. Lithium salts are simple but magical (review). *Biokhimiya = Biochemistry.* 2014;79(8):932–943. [In Russian].
11. Decker B.S., Goldfarb D.S., Dargan P.I., Friesen M., Gosselin S., Hoffman R.S., Laverne V., Nollin T.D., Ghannoum M.; EXTRIP Workgroup. Extracorporeal treatment for lithium poisoning: systematic

review and recommendations from the EXTRIP workgroup. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;10(5):875–887. doi: 10.2215/CJN.10021014

12. Adityanjee A., Munshi K.R., Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clin. Neuropharmacol.* 2005;28(1):38–49. doi: 10.1097/01.wnf.0000150871.52253.b7

13. Borodin Yu.I., Rachkovskaya L.N., Darneva I.S., Novoselova T.I. Enterosorbent Noolite. For physical and psychological rehabilitation of the body. Novosibirsk: Sova, 2006. 228 p. [In Russian].

14. Korolev M.A. Pharmacoholic properties of a drug based on lithium citrate immobilized on a matrix-noxite made of aluminum oxide and an organosilicon polymer (experimental study: abstract of thesis ... doct. med. sci. Tomsk, 2021. [In Russian].

15. Rachkovskaya L.N., Momot A.P., Rachkovsky E.E., Smagin A.A., Nimaev V.V., Terekhov S.S., Fedorova N.N., Mamaev A.N., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. A method for obtaining a hemosorbent with normotimic properties based on porous aluminum oxide. Patent 2797212 RF; published 05.31.2023. [In Russian].

16. Michurina S.V., Rachkovskaya L.N., Ishchenko I.Yu., Rachkovsky E.E., Klimontov V.V., Kononov V.I. Porous sorbent with chronotropic properties based on aluminum oxide. Patent 2577580 RF; published 20.03.2016. [In Russian].

17. Hannanova A.N., Bykov Yu.V., Bekker R.A. Melatonin: perspectives in therapy of different psychiatric disorders (a literature review). *V mire nauchnykh otkrytiy = In the World of Scientific Discovery.* 2017;9(1):131–149. doi: 10.12731/wsd-2017-1-131-149

18. Zavyalov E.L., Michurina S.V., Rachkovskaya L.N., Pozmogova T.N., Letyagin A.Yu. Composition based on lithium citrate and melatonin with antiglioblastoma action. Patent 2787883 RF; published 01.13.2023. [In Russian].

19. Arushanyan E.B. Effect of melatonin on the thrombocyte hemostasis and its circadian organization. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology.* 2013;76(5):32–36. [In Russian].

20. Greg S. Adsorption, specific surface area, porosity. Moscow: Mir, 1984. 310 p. [In Russian].

21. Thompson M. Guide to spectrometric analysis with inductively coupled plasma. Moscow: Nedra, 1988. 288 p. [In Russian].

22. Shvetsova A., Rachkovskaya L., Rachkovsky E., Madonov P., Mirosnikov P., Yaroslavtsev D. Studies of melatonin releasing into solution from the surface of porous carrier based on aluminum oxide and polydi-

methylosiloxane. 2023 IEEE Ural-Siberian conference on computational technologies in cognitive science, genomics and biomedicine (CSGB): coll. thes. conf., Novosibirsk–Yekaterinburg, September 28–30, 2023. P. 037–040. doi: 10.1109/CSGB60362.2023.10329852

23. Rachkovskaya L.N., Momot A.P., Smagin A.A., Nimaev V.V., Rachkovsky E.E., Fedorova N.N., Mamaev A.N., Korolev M.A., Letyagin A.Yu. Lithium-modified sorbent: Effects on hemostatic responses *in vitro*. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2023;175(5):690–694. doi: 0.1007/s10517-023-05927-7

24. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. Moscow: Newdiamed, 2008. 292 p. [In Russian].

25. Hemker H., Giesen P., AlDieri R., Regnault V., de Smedt E., Wagenvoort R., Lecompte T., Béguin S. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003;33(1):4–15. doi: 10.1159/000071636

26. 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. Assessment of acute toxicity of a drug based on a complex lithium citrate, polymethylsiloxane, aluminum oxide. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020;40(5):46–52. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200505

27. Shirinkin S.V. Microelements and their role in the pathogenesis of pneumonia. *Pul'monologiya = Pulmonology.* 2003;(4):104–108. [In Russian].

28. Robinson M.V., Kotlyarova A.A., Shurlygina A.V., Rachkovskaya L.N., Letyagin A.Yu. Mechanisms of action of lithium compounds. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2019;39(5):19–28. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20190503

29. Alda M. Lithium in the treatment of bipolar disorder: pharmacology and pharmacogenetics. *Mol. Psychiatry.* 2015;20(6):661–670. doi: 10.1038/mp.2015.4

30. McCarthy M.J., Nievergelt C.M., Shekhtman T., Kripke D.F., Welsh D.K., Kelsoe J.R. Functional genetic variation in the Rev-Erba pathway and lithium response in the treatment of bipolar disorder. *Genes Brain Behav.* 2011;10(8):852–861. doi: 10.1111/j.1601-183X.2011.00725.x

31. Ludwig B., Dwivedi Y. Dissecting bipolar disorder complexity through epigenomic approach. *Mol. Psychiatry.* 2016;21(11):1490–1498. doi: 10.1038/mp.2016.123

**Сведения об авторах:**

**Момот Андрей Павлович**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-8413-5484, e-mail: xyzan@yandex.ru  
**Рачковская Любовь Никифоровна**, к.х.н., ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru  
**Нимаев Вадим Валерьевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-9889-3729, e-mail: nimaevvv@yandex.ru  
**Рачковский Эдмунд Эдмундович**, к.х.н., ORCID: 0000-0003-3756-4873, e-mail: reed@academ.org  
**Мамаев Андрей Николаевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3313-7295, e-mail: amamaev@yandex.ru  
**Мичурина Светлана Викторовна**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3630-4669, e-mail: michurinasv3000@gmail.com  
**Королев Максим Александрович**, д.м.н., ORCID: 0000-0002-0471-652X, e-mail: kormax@bk.ru  
**Федоров Дмитрий Владимирович**, д.м.н., проф., ORCID: 0009-0002-2251-3264, e-mail: dima.fedorovdv @ yandex.ru  
**Летягин Андрей Юрьевич**, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru  
**Смагин Александр Анатольевич**, д.м.н., ORCID: 0000-0001-8319-0038, e-mail: asa913987@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Andrey P. Momot**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-8413-5484, e-mail: xyzan@yandex.ru  
**Lubov N. Rachkovskaya**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0001-9622-5391, e-mail: noolit@niikel.ru  
**Vadim V. Nimaev**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9889-3729, e-mail: nimaevvv@yandex.ru  
**Edmund E. Rachkovsky**, candidate of chemical sciences, ORCID: 0000-0003-3756-4873, e-mail: reed@academ.org  
**Andrey N. Mamaev**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3313-7295, e-mail: amamaev@yandex.ru  
**Svetlana V. Michurina**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3630-4669, e-mail: michurinasv3000@gmail.com  
**Maksim A. Korolev**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-0471-652X, e-mail: kormax@bk.ru  
**Dmitry V. Fedorov**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0009-0002-2251-3264,  
e-mail: dima.fedorovdv@yandex. ru  
**Andrey Yu. Letyagin**, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-9293-4083, e-mail: letyagin-andrey@yandex.ru  
**Alexander A. Smagin**, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0001-8319-0038, e-mail: asa913987@yandex.ru

*Поступила в редакцию 30.08.2023*

*После доработки 05.04.2024*

*Принята к публикации 22.04.2024*

*Received 30.08.2023*

*Revision received 05.04.2024*

*Accepted 22.04.2024*