

ТОКСИКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

DOI: 10.30906/0869-2092-2020-83-1-28-33

ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ КОМПЛЕКСА ЛИТИЯ ЦИТРАТА, ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА И ОКСИДА АЛЮМИНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. И. Коненков¹, Л. Н. Рачковская¹, А. Ю. Летягин¹, Т. Г. Боровская²,
А. В. Шурлыгина¹, М. В. Робинсон¹, М. А. Королев¹,
А. А. Котлярова¹, Т. В. Попова¹, Э. Э. Рачковский¹,
А. В. Вычужанина², В. А. Машанова², М. Е. Полуэктова²

Проведено исследование эмбриотоксического действия нормотимического лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия (далее — комплекс лития) в антенатальном и постнатальном периодах развития. Установлено, что в результате применения комплекса лития в дозах 400 и 2000 мг/кг 1 раз в день внутривенно с 1-го по 19-й и с 6-го по 20-й день беременности у крыс выявляется ряд эмбриотоксических эффектов, зависящих от дозы препарата и проявляющихся как в антенатальном, так и постнатальном периоде. В антенатальном периоде развития потомства животных, получавших комплекс лития в течение всего периода беременности, выявлено повышение частоты гибели эмбрионов и плодов до имплантации на $(17,5 \pm 3,1) \%$ (доза 2000 мг/кг), а после имплантации — на $(26,6 \pm 5,2) \%$ (доза 2000 мг/кг) и на $(15 \pm 2,3) \%$ (доза 400 мг/кг), увеличение числа плодов с кровоизлияниями в коже на 12,4 % (доза 2000 мг/кг) и патологическими изменениями внутренних органов в среднем на 50 % (доза 2000 мг/кг) и на 30,7 % (доза 400 мг/кг). В постнатальном периоде развития потомства животных, получавших комплекс лития на 6 – 20-й дни беременности в дозе 2000 мг/кг, выявлено снижение индекса выживаемости крысят на 57,7 %, замедление у них скорости физического развития на 32,4 % и формирования сенсорно-двигательных рефлексов на 21,7 %, снижение способности к обучению и адаптивному поведению на 46,9 % ($p < 0,05$). Таким образом, препарат обладает дозозависимой эмбриотоксичностью средней степени выраженности, проявляющейся в ante- и постнатальном периоде развития потомства.

Ключевые слова: литий; оксид алюминия и полиметилсилоксан; эмбриотоксичность; антенатальный и постнатальный период; крысы.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты принадлежат к числу факторов, способных оказывать неблагоприятное воздействие на способность к зачатию, протекание беременности и потомство, что определяет необходимость изучения их репродуктивной токсичности. В соответствии с методическими указаниями Научного центра экспертизы средств медицинского применения Мин-

здрава России [4], все новые фармакологические средства должны подвергаться такому тестированию на лабораторных животных (крысах). Это исследование предполагает изучение, прежде всего, возможности применения нового лекарственного средства во время беременности.

Соли лития (карбонат и цитрат лития) давно и успешно используются в медицинской практике в качестве нормотимических средств, в том числе у беременных при психоэмоциональных расстройствах. Вместе с тем тот факт, что эти лекарственные средства обладают выраженными эмбриотоксическими и тератогенными свойствами [5, 6], послужил основанием для ограничения их использования во время беременности.

В НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиале ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН — разработан новый нормотимический ле-

¹ НИИ клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ФГБНУ “Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН”, Россия, 630060, Новосибирск, ул. Тимакова, 2.

² Структурное подразделение “НИИ фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга” ФГБНУ “Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН”, Россия, 634028, Томск, ул. Ленина, 3.

карственный препарат на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия. Литий-содержащие препараты, в которых соединение лития закреплено за счет адсорбции на поверхности минеральной матрицы, проявляют высокую биологическую активность в течение длительного времени, благодаря сохранению “депо” препарата в терапевтической зоне и постепенной его десорбции с поверхности. Кроме того, прогнозируется детоксицирующий эффект комплекса [2]. Последнее предполагает меньшую эмбриотоксичность нового лекарственного средства, по сравнению с солями лития (карбонат, цитрат, никотинат, оксидутират).

Цель исследования — изучение возможного эмбриотоксического действия нормотимического лекарственного средства на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия (далее — комплекс лития) в антенатальном и постнатальном периодах развития у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводили в соответствии со стандартными рекомендациями [4]. Лекарственное средство — комплекс на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана — порошок белого цвета с размером частиц 0,1 мм, содержание лития 0,5 вес. %, было произведено в ООО ФК “Санат” по Лабораторному регламенту № 7 – 015 на получение лекарственного средства на основе лития цитрата, оксида алюминия и полиметилсилоксана, разработанному в НИИКЭЛ. Лития цитрат четырехводный, входящий в состав лекарственного средства, получен в ООО “Алтайфарм” по ТУ. Эксперименты выполнены на половозрелых аутбредных крысах линии Спрег-Доули массой 250 – 350 г. Использован внутрижелудочный путь введения комплекса лития, который предполагается для применения в клинической практике. Все экспериментальные процедуры выполнены с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинской декларации по защите позвоночных животных, используемых для лабораторных и иных целей.

Для изучения возможного эмбриотоксического действия комплекса лития в антенатальном периоде раз-

вития препарат вводили беременным крысам-самкам с 1 по 19 день беременности 1 раз в сутки в дозах 400 и 2000 мг/кг. Величина доз установлена на основании результатов предварительных исследований. Контрольные животные получали растворитель (1 % крахмальный гель на дистиллированной воде) в те же сроки в эквивалентном объеме. Первый день беременности фиксировали (по наличию сперматозоидов) с помощью цитологической оценки вагинального мазка после подсаживания крыс-самок к интактным крысам-самцам. На 1, 7, 14 и 20-й дни беременности определяли массу тела животных. На 20-й день беременности проводили эвтаназию крыс (с помощью CO₂-камеры). Подсчитывали количество желтых тел в яичниках, мест имплантации и число живых и мертвых плодов в матке (из расчета на одну самку). Предимплантационную смертность определяли по разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке, постимплантационную смертность — по разности между количеством мест имплантации и количеством живых плодов. Живые плоды выделяли, определяли их массу, кранио-каудальный размер, пол. Проводили макроскопический осмотр плодов на наличие у них внешних патологических изменений. В дальнейшем изучали состояние их внутренних органов и процессов оссификации [4]. Для проведения этих исследований использовали 20 крыс-самок опытной группы, 10 контрольных самок и 10 крыс-самцов (для скрещивания).

Для изучения возможного эмбриотоксического действия в постнатальном периоде развития препарат вводили крысам-самкам ежедневно с 6 по 20 день беременности в дозе 2000 мг/кг. Контрольные животные получали растворитель в те же сроки в эквивалентном объеме. Первый день беременности фиксировали (по наличию сперматозоидов) с помощью цитологической оценки вагинального мазка. Фиксируемые показатели у самок: день родов, динамика массы тела, продолжительность беременности, численность помета. После родов самок содержали в виварии в течение всего периода вскармливания. Крысят выращивали до 2-месячного возраста. Фиксируемыми показателями у крысят были динамика массы тела, индекс выживаемости до 28 дня жизни, сроки физического развития, скорость формирования сенсорно-двигательных рефлек-

Таблица 1. Влияние комплекса лития на эмбриональное развитие крыс (введение с 1 по 19 день беременности (M ± SE))

Группа, доза препарата	Число на 1 самку			Гибель, %	
	желтых тел	мест имплантации	живых плодов	преимплантационная	постимплантационная
Комплекс лития, 2000 мг/кг	16,00 ± 0,47	13,22 ± 0,68	9,89 ± 1,09*	17,52 ± 3,12*	26,62 ± 5,18*
Комплекс лития, 400 мг/кг	15,50 ± 0,56	14,20 ± 0,61	12,00 ± 0,45*	8,13 ± 3,00	15,03 ± 2,33*
Контроль	15,60 ± 0,37	14,20 ± 0,42	13,60 ± 0,54	8,79 ± 2,46	4,36 ± 1,92

* Различия статистически достоверны при сравнении с контролем ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Патологические изменения внутренних органов плодов, полученных на 20-й день беременности, от крыс-самок, которым вводили комплекс лития с 1 по 19 день беременности (%)

Наименование аномалии	Количество плодов с аномалиями, %		
	комплекс лития		контроль
	2000 мг/кг	400 мг/кг	
Холестаз	63,63*	48,33*	14,71
Умеренные расширения желудочков головного мозга	43,18*	15,00	2,94
Гемоперикард	72,72*	58,33*	11,76

* Различия статистически достоверны при сравнении с контролем ($p \leq 0,05$), (метод углового преобразования Фишера).

сов в период вскармливания [4]. В возрасте 1 мес изучали поведение крысят в условиях теста “Открытое поле” [3]. В 2-месячном возрасте крысят оценивали на способность к обучению в тесте “Условный рефлекс пассивного избегания” (УРПИ) и адаптивному поведению в тесте Хандерсона в модификации Н. А. Бондаренко [1]. Все исследуемые показатели фиксировали отдельно для крысят-самцов и для крысят-самок. Для данных экспериментальных исследований использовали 20 крыс-самок, 10 крыс-самцов.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ “Statistica 6.0” для Windows. Межгрупповые различия были оценены с помощью непараметрического критерия *U* Манна — Уитни и углового преобразования Фишера при 0,05 уровне значимости. При статистической обработке результатов оценки состояния потомства в возрасте до 1 мес после рождения за единицу измерения принимали средние данные по помету.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что поведение и внешний вид крыс-самок, получавших препарат с 1-го по 19-й день беременности в дозе 400 мг/кг, не отличались от таковых в контроле. В группе животных, получавших лекарственное средство в дозе 2000 мг/кг, была зафиксирована гибель 1 крысы-самки на 23-й день беременности, при патоморфологическом осмотре которой выявлены признаки начала родовой деятельности, кровотечение, 100 % гибель плодов.

Количество желтых тел в яичнике и мест имплантации в матке при введении препарата в дозе 2000 мг/кг не отличались от таковых в контрольных группах. Количество живых плодов в этой группе оказалось сниженным, по сравнению с обеими контрольными группами. При снижении дозы комплекса лития число живых плодов снижалось в меньшей степени (табл. 1).

Изучение эмбриотоксического действия в постнатальном периоде развития (введение беременным самкам комплекса лития с 6-го по 20-й день беременности) показало следующее. Макроскопический осмотр живых крысят ($n = 346$), рожденных самками, которым комплекс лития вводили в дозе 2000 мг/кг, в 19,3 % случаев выявил кровоизлияния на коже (в контроле — 6,8 %; $p \leq 0,05$). При снижении дозы препарата этот показатель оставался на уровне контроля (11,3 %). В потомстве самок, получавших препарат, отмечалось повышенное количество плодов с холестазом, гемоперикардом и умеренными расширениями желудочков головного мозга (табл. 2). Этот токсический эффект имел дозозависимый характер. Аномалий развития скелета и изменений скорости оксификации у плодов экспериментальных групп не выявляли.

Внешних аномалий развития у потомства крыс-самок опытной и контрольной групп при рождении не обнаружено. Масса тела крысят (самцов, самок) экспериментальных групп, по сравнению с крысятами контрольных групп, оказалась сниженной на 4-й и 28-й дни жизни (табл. 3), так же, как и индекс выживаемости на 1 – 4, 4 – 7, 14 – 21, 21 – 28 дни жизни потомства (табл. 4).

Таблица 3. Динамика массы тела (г) крысят, полученных от крыс-самок, которым вводили комплекс лития в дозе 2000 мг/кг на 6 – 20-й день беременности ($M \pm SE$)

Группа		День жизни				
		4-й	7-й	14-й	21-й	28-й
Комплекс лития	♀	6,70 ± 0,23*	10,42 ± 0,27	24,52 ± 0,76	38,49 ± 2,56	59,16 ± 1,82*
	♂	6,71 ± 0,25*	9,86 ± 0,89	23,49 ± 2,60	40,49 ± 3,35	60,32 ± 4,22*
Контроль	♀	7,94 ± 0,30	10,84 ± 0,43	26,38 ± 0,77	43,52 ± 1,10	65,27 ± 1,57
	♂	7,84 ± 0,28	10,73 ± 0,37	25,35 ± 1,34	41,88 ± 1,94	69,44 ± 2,47

* Различия статистически достоверны при сравнении с контролем ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Индекс выживаемости крысят, полученных от крыс-самок, которым вводили комплекс лития с 6-го по 20-й день беременности в дозе 2000 мг/кг ($M \pm SE$)

Группа	Дни жизни крысят					
	1 – 4	4 – 7	7 – 14	14 – 21	21 – 28	1 – 28
Комплекс лития	60,34 ± 9,40*	70,20 ± 12,81*	87,20 ± 6,46	88,33 ± 5,69*	100,00 ± 0,00	32,90 ± 7,43*
Контроль, 10	91,01 ± 3,76	96,71 ± 1,84	91,05 ± 2,62	99,09 ± 0,91	98,33 ± 1,11	77,84 ± 4,06

* Различия статистически достоверны при сравнении с контролем ($p \leq 0,05$).

Скорость физического развития крысят сравниваемых групп оказалась сходной, за исключением срока прорезывания резцов: на 11 день жизни в контроле они были сформированы у 80 % крысят, а в экспериментальной группе — только у 16 % ($p < 0,05$).

Введение комплекса лития беременным самкам привело к снижению у потомства скорости формирования сенсорно-двигательных рефлексов на 5-й день жизни (табл. 5).

На 15-й день жизни в опытной группе достоверно меньшее количество крысят, чем в контроле, обладало способностью подтягиваться на горизонтальном канате: (60,0 ± 11,3) % ♂, (61,1 ± 9,3) % ♀ и, соответственно, в контрольной группе (92,5 ± 5,3) % ♂, (97,5 ± 2,5) % ♀ ($p \leq 0,05$). Крысята опытной группы характеризовались сниженной горизонтальной активностью в условиях теста “Открытое поле”. Число пересеченных квадратов у них составило (43,5 ± 4,1) ♂, (45,6 ± 3,3) ♀, в соответствующем контроле — (52,2 ± 2,4) ♂, (52,8 ± 2,8) ♀ ($p \leq 0,05$). В тесте УРПИ было установлено, что количество крысят с выработанным УРПИ в опытной группе было сниженным (табл. 6). Полученные данные свидетельствуют о том, что введение беременным самкам тестируемого препарата приводило к снижению у их потомства способности к обучению.

В результате изучения поведения животных в тесте Хандерсона в модификации Н. А. Бондаренко выявлено, что все они обладали способностью к избавлению от стресс-ситуации. Однако время нахождения во внутреннем цилиндре в контрольной группе составило (43,0 ± 7,4) с ♂, (33,3 ± 8,5) с ♀. В опытной группе эти показатели возростали: (71,2 ± 17,5) с ♂,

(67,6 ± 12,7) с ♀ (различия между контрольной и опытной группами достоверны при $p \leq 0,05$). Эти данные свидетельствуют о снижении способности у потомства крыс-самок, получавших исследуемое средство в период беременности, к адаптивному поведению.

Таким образом, введение крысам комплекса лития во время беременности вызывает ряд эмбриотоксических нарушений средней степени выраженности, проявляющихся как в антенатальном, так и постнатальном периоде.

Следует отметить, что причины отрицательного влияния солей лития на эмбриональное развитие достаточно хорошо изучены в эксперименте и в клинике [7, 8, 9]. Показано, что их эмбриотоксические свойства могут быть следствием развивающегося гипотиреоза. Предполагаемые механизмы воздействия препаратов лития на функцию щитовидной железы включают ингибирование поглощения йода, ингибирование связывания йодтирозина, изменение структуры тиреоглобулина и ингибирование секреции тироксина [11]. Особенно это касается эффектов, обнаруженных в постнатальном периоде развития. В то же время нельзя исключить, что появление поведенческих и когнитивных нарушений у экспериментальных животных может быть связано со способностью солей лития приводить к снижению активности гликоген-синтазы-киназы-3β, которая контролирует дифференцировку нейронов головного мозга [12]. Ряд эмбриотоксических эффектов солей лития, таких как возрастание частоты кровоизлияний в коже плодов, формирование гемоперикарда, может быть обусловлено способностью солей лития приводить к появлению аутоантител про-

Таблица 5. Способность крысят, полученных от самок, которым вводили комплекс лития на 6 – 20-й день беременности в дозе 2000 мг/кг, удерживаться на горизонтальном шнуре и формирование сенсорно-двигательных рефлексов на 5-й день жизни ($M \pm SE$)

Группа, пол животных		Способность удерживаться передними лапами		Число подтягивающихся животных, %	Рефлекс	
		число животных, %	время удерживания, с		“Избегания края”, %	“Переворачивания на плоскости”, %
Комплекс лития	♀	55,95 ± 5,37*	2,76 ± 0,22	36,90 ± 8,10*	79,76 ± 5,41	41,67 ± 4,07*
	♂	52,38 ± 6,48*	2,79 ± 0,43	36,90 ± 7,24*	70,24 ± 6,52	46,43 ± 5,10*
Контроль	♀	92,50 ± 3,82	4,57 ± 0,78	57,50 ± 8,37	87,50 ± 5,59	62,50 ± 7,68
	♂	86,67 ± 5,85	3,80 ± 0,61	69,17 ± 8,15	84,17 ± 6,85	69,17 ± 7,25

* Различия статистически достоверны при сравнении с контролем ($p \leq 0,05$).

Таблица 6. Способность крысят, полученных от крыс-самок, которым вводили комплекс лития с 6-го по 20-й день беременности в дозе 2000 мг/кг к обучению ($M \pm SE$)

Группа, пол животных		Время пребывания животных в светлой камере, с		Количество животных с выработанным УРПИ, %
		1-й день	2-й день	
Комплекс лития	♀	25,33 ± 2,54	132,50 ± 18,53*	41,67*
	♂	29,44 ± 4,67	128,11 ± 19,56*	44,44*
Контроль, 10	♀	21,20 ± 3,26	173,30 ± 4,77	90,00
	♂	26,80 ± 6,54	173,85 ± 4,78	90,00

* Различия статистически достоверны при сравнении с контролем ($p < 0,05$).

тив некоторых тромбоцитарных антигенов, так как литий является гаптенем, способным связываться с белками организма и провоцировать аутоиммунные реакции [13].

Новый лекарственный препарат на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия обладает эмбриотоксическими свойствами, как и другие соли лития. Следует отметить, что все выявленные эмбриотоксические эффекты, реализуемые в антенатальном периоде развития, имели среднюю степень выраженности и дозозависимость. Это позволяет предположить, что новое лекарственное средство обладает менее выраженными эмбриотоксическими свойствами, по сравнению с применяемыми препаратами лития. Тем не менее выявленные эмбриотоксические эффекты могут служить основой для препятствий его использования при беременности за исключением ситуации, когда психическое состояние матери будет отрицательно сказываться на пренатальном развитии плода. В таком случае использование нового комплекса цитрата лития, оксида алюминия и полиметилсилоксана предпочтительнее по сравнению с другими литийсодержащими лекарственными средствами.

ВЫВОДЫ

1. Лекарственное средство на основе комплекса лития цитрата, полиметилсилоксана, оксида алюминия при его внутрижелудочном введении во время беременности в дозах 400 и 2000 мг/кг 1 раз в сутки с 1-го по 19-й и с 6-го по 20-й день беременности вызывает ряд эмбриотоксических эффектов, в основном, средней степени тяжести. В антенатальном периоде развития потомства крыс, получавших комплекс лития в течение всего периода беременности, выявлено повышение частоты гибели эмбрионов и плодов до имплантации на (17,5 ± 3,1) % (2000 мг/кг), а после имплантации — на (26,6 ± 5,2) % (2000 мг/кг) и на (15,0 ± 2,3) % (400 мг/кг), увеличение числа плодов с кровоизлияниями на коже — на 12,4 % (2000 мг/кг) и патологическими изменениями внутренних органов в среднем на 50,0 % (2000 мг/кг) и на 30,7 % (400 мг/кг) ($p < 0,05$).

2. В постнатальном периоде развития потомства животных, получавших комплекс лития на 6 – 20-й дни беременности в дозе 2000 мг/кг, выявлено снижение индекса выживаемости крысят на 57,7 %; замедление у них скорости физического развития на 32,4 % и формирования сенсорно-двигательных рефлексов на 21,7 %; снижение способности к обучению и адаптивному поведению на 46,9 % ($p < 0,05$).

Работа выполнена по программе Государственного контракта № 14.N08.12.1041 от 28.08.2015 г. в рамках ФЦП “Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу”.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. А. Бондаренко, *ден. в ВИНТИ*, № 20, 38 – 80 (1986).
2. Ю. И. Бородин, М. В. Робинсон, И. С. Дарнева и др., *Соединения лития в биологии и медицине*, ООО “Азарт”, Новосибирск (2016).
3. Я. Буреш, О. Бурешова, Дж. П. Хьюстон, *Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения*, Высш. школа, Москва (1991).
4. А. Д. Дурнев, Н. М. Смольникова, Е. П. Немова и др., *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, Москва (2013), сс. 80 – 93.
5. Л. Н. Рачковская, А. Ю. Летягин, Н. И. Суслов и др., *Бюл. эксперим. биол. и мед.*, **165**(4), 463 – 469 (2018).
6. O. Diav-Citrin, S. Shechtman, E. Tahover, et al., *Am. J. Psychiatry*, **171**(7), 785 – 794 (2014); doi: 10.1176 / appi.ajp_2014.12111402.
7. H. Fritz, *Arzneimittelforschung*, **38**(1), 50 – 54 (1988).
8. F. Harari, M. Bottai, E. Casimiro, et al., *Thyroid.*, **25**(11), 1199 – 1208 (2015); doi: 10.1089 / thy.2015.0280.
9. F. Harari, M. Langeén, E. Casimiro, et al., *Environ. Int.*, **77**, 48 – 54 (2015); doi: 10.1016 / j.envint.2015.01.011.
10. W.-Y. Kim, X. Wang, Y. Wu, et al., *Nat. Neurosci.*, **12**(11), 1390 – 1397 (2009); doi: 10.1038 / nn.2408.
11. A. Ornoy, L. Weinstein-Fudim, Z. Ergaz, *Birth Defects Res.*, **109**(12), 933 – 956 (2017); doi: 10.1002 / bdr2.1079.
12. W. Quan, H. Wang, F. Jia, X.-H. Zhang, *Chin. Med. J. (Engl.)*, **128**(2), 284 (2015); doi: 10.4103 / 0366-6999.149248.
13. S. Yacobi, A. Ornoy, *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.*, **45**, 95 – 106 (2008).

EMBRYOTOXIC PROPERTIES OF A DRUG BASED ON THE COMPLEX OF LITHIUM CITRATE, POLYMETHYLSILOXANE, AND ALUMINUM OXIDE: EXPERIMENTAL STUDY

V. I. Konenkov¹, L. N. Rachkovskaya¹, A. Yu. Letyagin¹,
T. G. Borovskaya², A. V. Shurlygina¹, M. V. Robinson¹, M. A. Korolev¹,
A. A. Kotlyarova¹, T. V. Popova¹, E. E. Rachkovsky¹, A. V. Vychuzhanina²,
V. A. Mashanova², and M. E. Poluektova²

¹ Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Federal Research Center "Institute of Cytology and Genetics," Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Timakova 2, Novosibirsk, 630060 Russia

² E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, ul. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

The embryotoxic effects of a new normotymic drug based on the complex of lithium citrate, polymethylsiloxane, and aluminum oxide (hereinafter referred to as the lithium complex) have been studied in the antenatal and postnatal periods of development. It was established that intragastric administration of the lithium complex in doses of 400 and 2000 mg/kg once a day from the 1st to 19th and from the 6th to 20th day of pregnancy led to a number of dose-dependent embryotoxic effects in rats, which were manifested in both antenatal and postnatal periods. In the antenatal period of development of the offspring of animals, the treatment with lithium complex during the entire period of pregnancy led to (i) increase in the death rate of embryos and fetuses before implantation by $17.5 \pm 3.1\%$ (dose 2000 mg/kg) and after implantation by $26.6 \pm 5.2\%$ (dose 2000 mg/kg) and $15.0 \pm 2.3\%$ (dose 400 mg/kg), (ii) increase in the number of fetuses with hemorrhage on the skin by 12.4% (dose 2000 mg/kg), and (iii) pathologica changes in the internal organs on the average by 50.0% (dose 2000 mg/kg) and 30.7% (dose 400 mg/kg). In all cases, the significance level was $p < 0.05$. In the postnatal period of development of the offspring of animals treated with lithium complex from 6th to 20th day of pregnancy at a dose of 2000 mg/kg, the study revealed (i) decrease in the survival rate of pups by 57.7%, (ii) slowdown in their physical development rate by 32.4% and in the formation of sensory-motor reflexes by 21.7 %, and (iii) decrease in the ability to learn and adaptive behavior by 46.9% ($p < 0.05$) Thus, the lithium complex exhibits dose-dependent embryotoxicity of moderate severity, manifested in both antenatal and postnatal periods of offspring development.

Keywords: lithium; alumina; polymethylsiloxane; embryotoxicity; antenatal period; postnatal period; rats.