

3. Barbier, O. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney / O. Barbier, G. Jacquillet, M. Tauc, M. Cougnon, P. Poujeol // *Nephron Physiol.* – 2005. – Vol. 99(4). – P. 105–110.
4. Gagan, F. Toxicity of lead: A review with recent updates / F. Gagan, G. Deepesh, T. Archana // *Interdiscip Toxicol.* – 2012. – Vol. 5(2). – P. 47–58.
5. Sabath, E. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity / E. Sabath, M. L. Robles-Osorio // *Nefrologia.* – 2012. – Vol. 32(3). – P. 279–286.
6. Sabolić, I. Common mechanisms in nephropathy induced by toxic metals / I. Sabolić // *Nephron Physiol.* – 2006. – Vol. 104(3). – P. 107–114.

#### References

1. Brin V. B., Mittsiev A. K., Mittsiev K. G. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij. Bulletin of the new medical technologies.* 2012;19(1):166-168.
2. Mittsiev A. K. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy vestnik. – Kuban medical scientific Herald.* 2008;(6):32-36.
3. Barbier O., Jacquillet G., Tauc M., Cougnon M., Poujeol P. *Nephron Physiol.* 2005;99(4):105-110.
4. Gagan F., Deepesh G., Archana T. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(2):47-58.
5. Sabath E., Robles-Osorio M. L. *Nefrologia.* 2012;32(3):279-286.
6. Sabolić I. *Nephron Physiol.* 2006;104(3):107-114.

#### КОРРЕКЦИЯ МЕЛАКСЕНОМ НАРУШЕНИЯ КОНЦЕНТРИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ СВИНЦОВОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В. Б. БРИН, А. К. МИТЦИЕВ, К. Г. МИТЦИЕВ

Целью исследования было изучение возможного изменения чувствительности канальцевого аппарата к вазопрессину и её профилактика мелаксеном в условиях хронического отравления свинцом. Профилактическое применение мелаксена снижает выраженность токсических эффектов ацетата свинца, что проявляется в сохранении чувствительности почек к антидиуретическому гормону и как следствие снижении процента выведения водной нагрузки.

**Ключевые слова:** свинцовая интоксикация, вазопрессин, мелаксен, почки

#### MELAXEN IN CORRECTION OF RENAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL LEAD POISONING

BRIN V. B., MITTSIEV A. K., MITTSIEV K. G.

The aim was to investigate possible alteration of tubular apparatus sensitivity to vasopressin and its prevention by melaxen in chronic lead poisoning. Preventive application of melaxen reduces the severity of lead acetate toxic effects resulting in maintenance of renal sensitivity to antidiuretic hormone and consequence reduction of water excretion percent.

**Key words:** lead poisoning, vasopressin, melaxen, kidneys

© Коллектив авторов, 2014  
УДК 612.4+612.6+612.392.63+612.44  
DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2014.09016>  
ISSN – 2073-8137

## ВЛИЯНИЕ ГИПОПАРАТИРЕОЗА НА ОРГАНИЗАЦИЮ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКОГО СТАТУСА В ПЕРИОД ПЕРВОЙ ЗРЕЛОСТИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ УСЛОВИЙ СРЕДЫ

Т. И. Джандарова<sup>1</sup>, В. А. Сашков<sup>1</sup>, В. А. Батурич<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет

Джандарова Тамара Исмаиловна,  
доктор биологических наук, профессор кафедры анатомии  
и физиологии, заместитель директора по учебной работе  
Института живых систем Северо-Кавказского  
федерального университета, г. Ставрополь;  
тел.: 89034183954; e-mail: djandarova@yandex.ru

Сашков Владимир Алексеевич,  
кандидат биологических наук, соискатель ученой степени  
доктора наук, доцент кафедры точных и естественных наук  
Московского государственного гуманитарного университета  
им. М.А. Шолохова

Батурич Владимир Александрович,  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой  
клинической фармакологии, аллергологии и иммунологии  
с курсом ДПО Ставропольского государственного  
медицинского университета;  
тел.: 9614650167

**Н**арушение обмена кальция в организме является существенной причиной психических расстройств, сопровождающихся повышенной возбудимостью, быстрой истощаемостью мыслительных способностей и психической утомляемостью, депрессивными состояниями.

Проведение модельных опытов на лабораторных животных с экспериментальным нарушением обмена кальция позволит изучить глубину изменений, возникающих в деятельности нервной системы в процессе адаптации организма к смещению режима освещения как десинхронизирующему фактору.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 108 белых крысах-самках в возрасте 6 месяцев линии Вистар. В соответствии с целью исследования крысы были разделены на 3 группы: 1 – контрольная группа (интактные крысы); 2 – крысы, подвергавшиеся ложной операции; 3 – крысы, которым были удалены околощитовидные железы путем электрокоагуляции. Поскольку ложная операция не оказывала существенного влияния на показатели тревожно-фобического статуса (ТФС), в дальнейшем сравнение показателей у крыс с экспериментальным гипопаратиреозом проводили с соответствующими данными интактных животных, которые служили контролем. Обследование экспериментальных животных проводили в тесте многопараметрового метода оценки ТФС [7], который позволяет дать комплексную оценку индивидуального уровня тревожности, чувства страха и эмоционального состояния животных. Уровень тревожности исследовали в соответствии с процедурой «хронобиологического среза» [2] в условиях обычного светового режима и через 1, 2 и 3 недели после изменения режима освещения каждые 4 часа в течение суток (в 10, 14, 18, 22, 2 и 6 часов). Полученные данные подвергались вариационно-статистической обработке в соответствии с использованием t-критерия Стьюдента [3] с помощью компьютерной программы Excel пакета Microsoft Office 2003 и программы «Косинор-анализ» для расчета амплитуды и акрофазы циркадианных ритмов.

При работе с крысами полностью соблюдали международные принципы Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным.

**Результаты и обсуждение.** Как показало исследование, ТФС отличался заметной индивидуальной вариабельностью. Вместе с тем у крыс, относящихся к ночным животным, наблюдался четкий циркадианный ритм ТФС. Так, у интактных крыс в условиях обычного светового режима интегральный показатель тревожности (ИПТ) изменялся в течение суток в пределах от  $4,5 \pm 0,42$  до  $8,5 \pm 0,42$  баллов. При этом наиболее высокие значения отмечались в светлое время суток и приходились на 14 ч, что соответствовало периоду относительного покоя у крыс. В темную фазу суток уровень тревожности у интактных крыс был значительно ниже и составлял в 22 ч  $6,0 \pm 0,25$  баллов, в

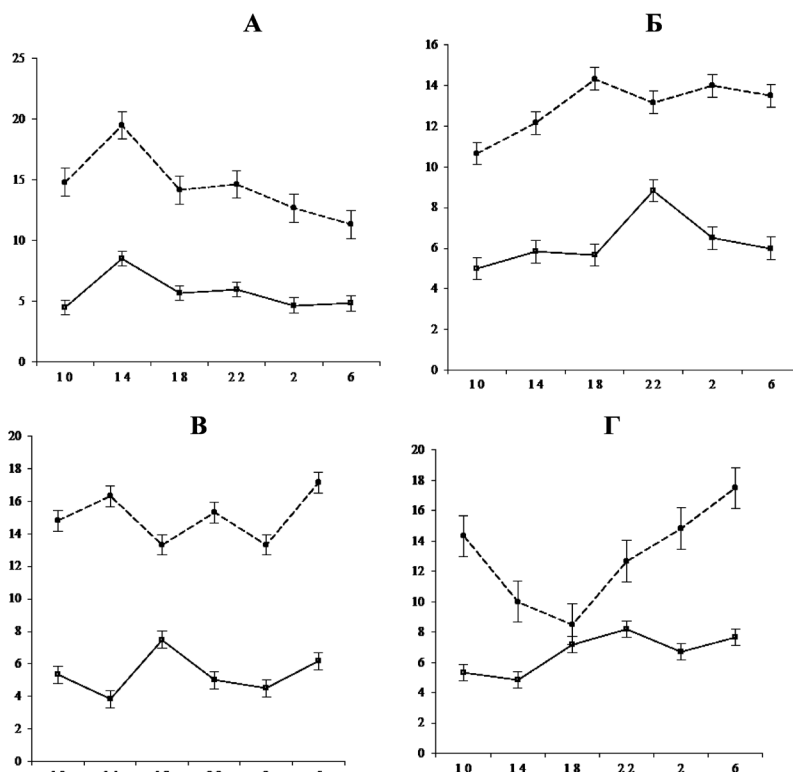


Рис. 1. Суточная динамика интегрального показателя тревожности у крыс с гипопаратиреозом при обычном световом режиме (А) и через 1 (Б), 2 (В) и 3 (Г) недели после смещения режима освещения. По оси абсцисс – время исследования; по оси ординат – ИПТ (баллы); ——— интактные крысы; - - - - крысы с гипопаратиреозом

2 ч –  $4,67 \pm 0,55$  баллов, в 6 ч –  $4,83 \pm 0,31$  баллов (рис. 1А). Наибольшие оценки отмечались по тестам I (спуск с высоты) и III (выход из домика). Крайне редко наблюдались реакции пячения, затаивания, вокализации и прижимания ушей (тесты VI-IX). К началу темного периода суток ИПТ снижлся и достигал минимума в 2 ч (рис. 1А), при этом наибольшая оценка была по тесту I (спуск с высоты).

При фазовом смещении режима освещения у контрольных крыс, как показывают отдельные составляющие ИПТ, наблюдалось некоторое повышение реакций тревоги и страха, но вместе с тем хронограмма суточной динамики ИПТ начинала перестраиваться практически сразу после изменения режима освещения. В первую неделю нового светового режима суточная динамика ИПТ находилась в пределах от  $5,0 \pm 0,36$  ч до  $8,83 \pm 0,79$  баллов. При этом наиболее высокие значения его отмечались в 22 ч (рис. 1Б), причем несколько увеличивались реакции пячения и затаивания. На второй неделе после смещения режима освещения ИПТ изменялся от  $3,83 \pm 0,60$  до  $4,5 \pm 0,42$  и до  $7,5 \pm 0,34$  баллов. Вместе с тем наибольшие значения тревожности приходились на 18 ч (рис. 1В), а к концу третьей недели более высокий уровень ИПТ наблюдался в течение всего светлого периода суток с максимумом в 22 ч (рис. 1Г). Наиболее высокие оценки были вы-

явлены по тестам I и III, а реакции затаивания, вокализации и прижимания ушей практически не наблюдались. По данным косинор-анализа (рис. 2А), в условиях обычного светового режима у крыс контрольной группы был установлен четкий циркадианный ритм с акрофазой ИПТ в 16,0 ч с достаточно высокой амплитудой суточных колебаний. На первой неделе после смещения светового режима акрофаза циркадианного ритма ИПТ перемещается к 22,9 ч, что соответствует началу светлого периода нового свето-темнового цикла, а в конце второй недели – возвращается к 19,3 ч с очень низкой суточной амплитудой. К концу третьей недели максимум функции ИПТ устанавливается в 24,0 ч и значительно повышается амплитуда суточных колебаний.

У крыс с экспериментальным гипопаратиреозом как при обычном световом режиме, так и после его смещения были выявлены достоверно более высокие показатели тревожности в течение суток по сравнению с данными, полученными у контрольных животных (рис. 1). ИПТ в условиях обычного светового режима изменялся в течение суток от  $11,33 \pm 0,33$  до  $19,5 \pm 0,76$  баллов и был наиболее высоким также, как и у интактных крыс, в светлое время – в 14 ч (рис. 1А). В это время эксперимента у животных опытной группы в большей степени возрастала частота реакций пачения, вокализации и прижимания ушей. Кроме того, значительно возрастало время перехода в другую камеру бокса, выхода из домика и из центрального квадрата. После смещения режима освещения в первую неделю на хронограмме суточной динамики ИПТ отмечаются два максимума: в 18 ч –  $14,33 \pm 1,02$  баллов и в 2 ч –  $14,0 \pm 0,77$  баллов на фоне высокой общей тревожности (рис. 1Б), значительно увеличено время спуска с высоты, выхода из домика, реакции пачения и вокализации. На второй неделе суточная динамика общей тревожности находится в пределах от  $13,33 \pm 0,42$  до  $17,17 \pm 0,94$  баллов, на хронограмме ИПТ появляются дополнительные флуктуации, а к концу третьей недели максимальные значения показателя общей тревожности снижаются в темное время и прогрессивно возрастают на протяжении всего светлого периода суток (рис. 1 В, Г). У опытных крыс значительно более высокими остаются и после смещения светового режима время спуска с высоты и выхода из домика, реакции пачения, затаивания, вокализации и прижимания ушей.

Как показывают результаты косинор-анализа (рис. 2Б), в условиях обычного светового режима у крыс с экспериментальным гипопаратиреозом акрофаза циркадианного ритма ИПТ приходилась почти на то же время, что и у интактных животных – на 15,0 ч (на 16,2 ч в контроле) с достаточно высокой амплитудой суточных колебаний. На первой неделе по-

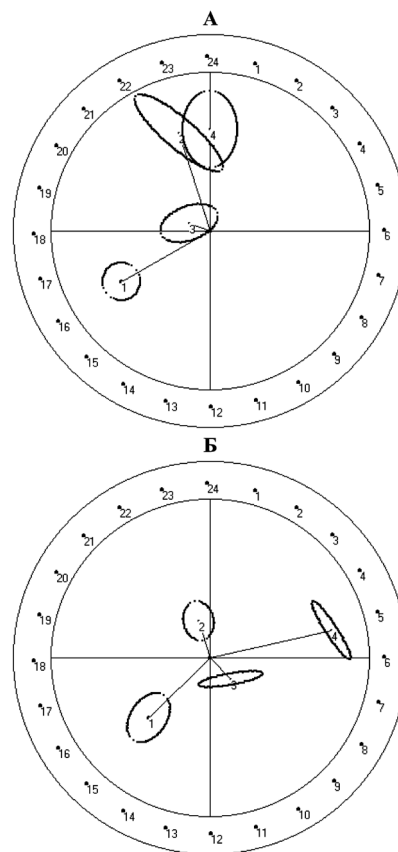


Рис. 2. Косинор-анализ перестройки циркадианного ритма интегрального показателя тревожности у интактных крыс (А) и у крыс с гипопаратиреозом (Б) в условиях обычного и смещенного светового режима: 1 – обычный световой режим; после смещения режима освещения: 2 – через 1 неделю; 3 – через 2 недели; 4 – через 3 недели

сле смещения светового режима положение акрофазы циркадианного ритма ИПТ у крыс с гипопаратиреозом полностью совпадает с соответствующими показателями контрольных животных и приходится на 22,9 ч со значительно низкой амплитудой суточных колебаний. На второй неделе нового чередования света и темноты максимум функции ИПТ, в отличие от интактных крыс, приходится на конец светлого периода суток нового свето-темнового цикла – на 9,1 ч с низкой суточной амплитудой. К концу третьей недели акрофаза циркадианного ритма ИПТ устанавливается в 5,2 ч и значительно повышается амплитуда суточных колебаний.

Таким образом, в ходе экспериментальных исследований мы установили, что нарушение регуляции обмена кальция и связанное с ним изменение гормонального баланса приводят у крыс с гипопаратиреозом к нарушению ТФС и его ритмической организации. Изменения ТФС, несомненно, связаны как с содержанием кальция в крови, так и уровнем ПТГ [1]. В результате гипокальциемии могут развиваться острый психоз, отек мозга, ствольные и экстрапирамидные симптомы [6]. О. В. Николаев и В. Н. Таркаева [5]

также отмечают, что психические расстройства особенно выражены у больных с острой формой нарушения обмена кальция и проявляются повышенной возбудимостью, быстрой истощаемостью мыслительных способностей и быстрой психической утомляемостью, иногда плаксивостью и раздражительностью, нарушением сна.

#### Выводы

1. У крыс с экспериментальным гипопаратиреозом, так же как и у интактных животных, в условиях обычного светового режима сохраняются циркадианные ритмы нервно-психических реакций. Их перестройка у животных с гипопаратиреозом после смещения режима

#### Литература

1. Джандарова, Т. И. Особенности организации и перестройки циркадианных ритмов эндокринной системы и поведения при нарушении функции окошечковидных желез (ОЦЖ) / Т. И. Джандарова // Вестник Ставропольского государственного университета. – 2003. – № 31. – С. 77–84.
2. Карп, В. П. Опыт и перспективы использования математических методов в хронобиологических исследованиях / В. П. Карп, Г. С. Катинас // Хронобиология и хрономедицина / под ред. Ф. И. Комарова, С. И. Рапопорта. – М.: «Триада-Х», 2000. – С. 168–194.

#### References

1. Dzhandarova T. I. *Vestnik Stavropolskogo gosudarstvennogo universiteta*. – *Bulletin of the Stavropol State University*. 2003;31:77-84.
2. Karp V. P., Katinas G. S. Experience and perspectives of mathematical methods in chronobiological studies. *Chronobiology and chronomedicine*. M.: «Triad-X»; 2000. P. 168-194.
3. Lakin G. F. *Biometrics*. M.; 1990. 352 p.

#### ВЛИЯНИЕ ГИПОПАРАТИРЕОЗА НА ОРГАНИЗАЦИЮ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКОГО СТАТУСА В ПЕРИОД ПЕРВОЙ ЗРЕЛОСТИ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ УСЛОВИЙ СРЕДЫ

Т. И. ДЖАНДАРОВА, В. А. САШКОВ, В. А. БАТУРИН

Изучены циркадианные ритмы тревожно-фобического статуса при гипокальциемии в процессе адаптации изменению режима освещения на 108 белых крысах-самках в возрасте 6 месяцев линии Вистар. Обследование проводили в тесте многопараметрового метода оценки ТФС. Уровень тревожности исследовали в условиях обычного светового режима и через 1, 2 и 3 недели после изменения режима освещения каждые 4 часа в течение суток (в 10, 14, 18, 22, 2 и 6 часов). Установлено, что гипопаратиреоз и вызванная им гипокальциемия способствуют возникновению более высокого уровня тревожности по сравнению с контрольной группой животных на протяжении всего эксперимента. У крыс в условиях гипопаратиреоза наблюдается патологическое усиление страха со снижением двигательной активности, тревожности и нарушение эмоционального состояния.

**Ключевые слова:** гипопаратиреоз, тревожно-фобический статус, циркадианные ритмы

освещения происходит медленнее, чем у контрольных крыс.

2. Гипопаратиреоз и вызванная им гипокальциемия способствуют возникновению более высокого уровня тревожности на протяжении всего эксперимента. Значительно более высокая оценка наблюдается в реакциях пачения, вокализации, прижимания ушей и, особенно, затаивания.

3. Анализ полученных данных показывает, что у крыс в условиях гипопаратиреоза наблюдается патологическое усиление страха со снижением двигательной активности, тревожности и нарушение эмоционального состояния.

3. Лакин, Г. Ф. Биометрия / Г. Ф. Лакин. – М., 1990. – 352 с.
4. Мхеян, Э. Э. К механизму влияния паратгормона на мембранный транспорт ионов в мозговых клетках / Э. Э. Мхеян, Д. Н. Худавердян // Мат. Всесоюз. съезда эндокринологов. – Л., 1980. – С. 330–331.
5. Николаев, О. В. Гиперпаратиреоз / О. В. Николаев, В. Н. Таркаева. – М.: «Медицина», 1974. – 264 с.
6. Потемкин, В. В. Эндокринология / В. В. Потемкин. – М., 1999. – 639 с.
7. Родина, В. И. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс / В. И. Родина, Н. А. Крупина, Г. Н. Крыжановский, Н. Б. Окнина // Журн. высш. нервн. деятельности. – 1993. – Т. 43, № 5. – С. 106–107.

4. Mhkeyan E. E., Khudaverdyan D.N. The mechanism of influence of PTH on membrane ion transport in the brain cells. *Congress of Endocrinology*; 1980. P. 330-331.
5. Nikolaev O.V., Tarkaeva V.N. *Hyperparathyroidism*. M.: «Medicine»; 1974. 264 p.
6. Potemkin V. V. *Endocrinology*. M.; 1999. 639 p.
7. Rodina V. I., Krupin N. A., Kryzhanovsky G. N., Oknina N. B. *Zhurn. vyssh. nervn. Deyatelnosti*. – *Journal of higher nervous activity*. 1993;43(5):106-107.

#### EFFECT OF HYPOPARATHYROIDISM ON CIRCADIAN RHYTHMS ORGANIZATION OF ANXIETY AND PHOBIC STATUS DURING FIRST MATURITY UNDER CHANGING ENVIRONMENT CONDITIONS

DZHANDAROVA T. I., SASHKOV V. A., BATURIN V. A.

Experimental study of circadian rhythms of anxious-phobic status in hypocalcemia under adaptation to changing lighting modes was carried out on 108 white female Wistar rats aged 6 months. Experimental multiparameter TPS assessing test was carried out. Anxiety level was studied under normal light mode and 1, 2 and 3 weeks after changing the illumination mode every 4 hours during the day (10, 14, 18, 22, 2 and 6 hours). Hypoparathyroidism and hypocalcemia contributed to the higher levels of anxiety in comparison with the control group of animals. The data analysis showed that hypoparathyroidism resulted in pathological fear and anxiety increase with decreased motor activity and violation of the rats' emotional state.

**Key words:** hypoparathyroidism, anxious-phobic status, circadian rhythms