

На правах рукописи

**НОВИЦКАЯ ЛИЛИЯ НИКОЛАЕВНА**

**ОСОБЕННОСТИ РИТМИЧЕСКОЙ ОРГАНИЗАЦИИ СУТОЧНОЙ ДИ-  
НАМИКИ СОДЕРЖАНИЯ ЛИТИЯ В МОЗГЕ, КРОВИ И МОЧЕ КРЫС**

03.00.13 – физиология

14.00.25 – фармакология, клиническая фармакология

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата биологических наук

Томск – 2005

Работа выполнена в государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

**Научные руководители:**

доктор биологических наук, профессор

Замощина Татьяна Алексеевна

доктор медицинских наук, профессор  
Заслуженный деятель науки РФ,

Саратиков Альберт Самойлович

**Официальные оппоненты:**

доктор биологических наук, профессор

Васильев Владимир Николаевич

доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный деятель науки РФ,

Пашинский Виталий Глебович

**Ведущее учреждение:**

государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»  
(г. Барнаул)

Защита состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 г. в \_\_\_\_\_ ч  
на заседании диссертационного совета Д 208.096.01. при Сибирском государственном медицинском университете (г. Томск, Московский тракт 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина 107)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доктор биологических наук, профессор

Г.А. Суханова

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В жизнедеятельности человека и животных важную роль играют биологические ритмы физиологических процессов. Они отражают временную организацию живых систем и во многом определяют нормы реакции организма [Мур-Ид М. и др., 1984; Питтендрих К., 1984; Арушанян Э. Б., 2004]. Многие лекарственные средства, особенно психотропного профиля, способны вмешиваться в течение ритмических процессов на всех уровнях организации биосистемы и оказывать тем самым хронофармакологический эффект, который может быть полезным или нежелательным. Известно, что чувствительность к лекарствам зависит от суточных и сезонных колебаний чувствительности к ним органов-мишеней [Reinberg A. et al., 1996; Бейер Э. В., 2004; Щетинин Е. В., 2004]. В связи с этим для получения терапевтического эффекта важно определить параметры временной организации физиологической системы организма и оптимальное время для назначения лекарств [Reinberg A. et al., 1996; Замощина Т. А., 1997; Арушанян Э. Б. 1998]. Эти представления определяют актуальность изучения хронобиологических закономерностей взаимодействия лекарственного вещества и организма.

Литий относится к группе щелочных металлов. В микроколичествах он содержится в тканях животных и человека и является биологически активным микроэлементом. Литий участвует во многих физиологических процессах, протекающих с участием натрия, калия, кальция и магния. Он обладает сходными физико-химическими свойствами с натрием и калием, близкими ионным радиусом с магнием и плотностью заряда с кальцием.

Известно, что литий избирательно накапливается в мозговой ткани, понижая возбудимость нервных клеток, что сопровождается характерными изменениями ЭЭГ сна и бодрствования, эмоциональной сферы, выработки условных рефлексов [Б. И. Любимов и др., 1980; Т. А. Замощина, 1997].

Несмотря на то, что биологическая роль микроэлемента лития до настоящего времени не выяснена [Doronin S. et al., 2001], его соли уже более 50 лет используются в психиатрической практике для профилактики и лечения аффективных расстройств [Doods G., 2000; Машковский М. Д., 2002]. Аффективные расстройства характеризуются длительным нарушением эмоционального статуса [Нуллер Ю. Л., Михайленко И. Н., 1988], которое, как полагают, в определенной степени может быть связано с рассогласованием основных суточных гармоник организма (сон-бодрствование, температура тела, уровень кортизола, электролитный обмен) [Нуллер Ю. Л., Михайленко И. Н., 1988; Burgess S. et al., 2001, Арушанян Э. Б., 1998; Emilien G. et al., 1999]. Соли лития нормализуют настроение, структуру патологически измененных биоритмов, облегчая внешнюю и внутреннюю синхронизацию последних [Engelmann W., 1973; Замощина Т.А., 1997; Abe M., 2000]. Полагают, что нормотимические свойства (нормализация настроения) солей лития могут быть связаны с их ритмомодулирующими эффектами [Klemfuss H. 1992; Замощина Т. А., 1997; Emilien G., Maloteaux J. M., 1999].

Официальными лекарственными средствами являются оксимасляная соль лития и лития карбонат [Машковский М. Д., 2002]. В сравнительных экспериментах часто используются лития хлорид, лития никотинат, лития

аспартат [Сергеев В. С., 1999; Chen B. et al., 1999]. Установлено, что некоторые нейротропные эффекты солей лития в определенной мере зависят от концентрации лития в мозге и крови, анионного компонента соли и циркадианной фазы его назначения [Любимов Б. И., 1980; Замощина Т. А., 1997; Chen B. et al., 1999; Soares J. C. et al., 2000].

Изложенное выше позволяет предполагать, что ритмомодулирующие и нормотимические свойства солей лития могут зависеть от особенностей ритмической организации суточной динамики содержания катиона в разных биологических средах, что, в свою очередь, может определяться светотемновым режимом содержания животных, временем введения солей лития и их анионным компонентом.

**Цель исследования:** изучить особенности ритмической организации суточной динамики содержания эндогенного и экзогенного лития в мозге, крови и моче крыс в зависимости от светотемновых условий содержания животных, циркадианной фазы назначения экзогенного лития и анионного компонента назначаемой соли.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы Сибирского медицинского университета и комплексной целевой программы СО РАМН «Здоровье человека в Сибири».

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности ритмической организации суточной динамики содержания эндогенного лития в мозге, крови и моче крыс в зависимости от сезона и светотемновых условий содержания животных.
2. Оценить влияние циркадианной фазы назначения, анионного компонента солей лития и специфики режима освещения на ритмическую организацию суточной динамики выведения лития почками.
3. Исследовать влияние циркадианной фазы назначения лития оксибутирата и различных светотемновых условиях содержания крыс на ритмическую организацию суточной динамики содержания лития в мозге и крови животных.

**Научная новизна результатов:**

Ритмическая организация суточной динамики эндогенного лития в биологических средах крыс определяется светотемновыми условиями содержания животных. Уровень эндогенного лития в мозге сохраняется постоянным при разных светотемновых режимах, в то время как уровень лития после введения его солей изменяется в зависимости от условий освещения.

Время введения и анион соли, а также режим освещения определяют особенности ритмической организации суточной динамики содержания лития в моче крыс. Соли лития, особенно лития оксибутират, оказывают внешний синхронизирующий эффект на ритмы концентрации лития в мозге, крови и моче крыс в зависимости от светотемновых условий, времени назначения и вида ткани или биологической среды. Лития оксибутират изменяет распределение лития между биологическими средами и формирует корреляционные

связи между ритмами концентрации катиона в мозге, крови и моче в зависимости от свето-темнового режима и циркадианного времени введения препарата.

### **Практическая значимость работы:**

Хронобиологические особенности содержания эндогенного и экзогенного лития в мозге, крови и моче крыс могут быть использованы для разработки оптимальных режимов коррекции солями лития некоторых форм десинхронозов в рамках аффективных расстройств. Полученные материалы внедрены в курс лекций по фармакологии на фармацевтическом факультете СибГМУ.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Особенности ритмической организации суточной динамики содержания эндогенного лития в мозге, крови и моче крыс определяются особенностями свето-темнового режима.
2. Синхронизирующий эффект солей лития на циркадианный ритм выведения лития с мочой зависит от времени их назначения, аниона соли и свето-темновых условий содержания крыс. Характер ритмомодулирующего эффекта лития оксибутирата на содержание катиона лития в биологических средах крыс определяется циркадианной фазой назначения соли, конкретными свето-темновыми условиями эксперимента и соотношением содержания лития в мозге и крови животных.

**Апробация работы.** Материалы настоящего исследования доложены на: Всероссийской конференции, посвященной памяти и 90-летию со дня рождения профессора В. А. Пегеля «Механизмы адаптации организма» (Томск, 1996); V Международной конференции «Циклы природы и общества» (Ставрополь, 1997); III Международной конференции «Циклы» (Ставрополь-Кисловодск, 2001); Всероссийской конференции, посвященной памяти и 95-летию со дня рождения профессора В.А. Пегеля (Томск, 2001); 3<sup>rd</sup> Meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR) «Fundamental and Clinical Pharmacology» (Lyon, 2001); городской научно-практической конференции, посвященной 40-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории СГМУ «Современные аспекты биологии и медицины» (Томск, 2002); IV съезде физиологов Сибири (Новосибирск, 2002); конференции, посвященной 50-летию Алтайского государственного медицинского университета (Барнаул, 2003); XI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2004); Российской научно-практической конференции с международным участием «Рациональное использование лекарств» (Пермь, 2004).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 16 работ, в том числе в центральной печати 3 работы, в зарубежной печати 1 работа.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 186 страницах машинописного текста, включает 25 таблиц и 9 рисунков. Состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, соб-

ственных исследований, заключения и выводов. Список цитируемой литературы включает 127 отечественных и 165 зарубежных источников.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эксперименты выполнены на 700 беспородных крысах-самцах массой 180–250 г, которых содержали на стандартном пищевом рационе с круглосуточным свободным доступом к пище и воде. Эксперименты проводили в периоды летнего (СТ 18:6) и зимнего (СТ 6:18) солнцестояний при естественном освещении. Для адаптации к свето-темновому режиму [Deacon S., Arendt J., 1996] за 1 месяц до экспериментов животных распределяли в группы по 7–9 особей и содержали в помещении с хорошей освещенностью солнечным светом. Содержание крыс в группе дает более надежный результат при определении группового ритма в косинор-анализе [Gourlet V. et al., 1992]. Часть экспериментов в летний и зимний сезоны проводили в условиях круглосуточной темноты (летом, ТТ 24) или освещения (зимой, СС 24) с использованием люминисцентной лампы (200 лк). Опыты в круглосуточной темноте проводили при красном свете [Klante G., Steinlechner S., 1995].

В каждом фотопериоде проведено по две серии хронобиологических экспериментов по единой схеме. В первой серии исследовали суточную динамику выведения лития с мочой. Для этого на каждом из 4 свето-темновых режимов (СТ 6:18, СТ 18:6, ТТ 24, СС 24) формировали следующие 11 групп крыс: а) интактная группа; б) крысы, получавшие в течение 6 дней утром (8.00) или вечером (20.00) соли лития; в) контрольные животные, которым вводили внутримышечно в те же часы суток эквивалентное количество растворителя (вода для инъекций). В аперiodических условиях (ТТ 24, СС 24) животные находились в течение 9 дней, причем в первые два дня с ними не производили никаких манипуляций, а на третий начинали вводить препараты или растворитель.

На 6-е сутки назначения препаратов или растворителя у предварительно адаптированных к индивидуальным обменным клеткам крыс собирали пробы мочи каждые 4 ч (начало в 9.00) в течение суток. Животным назначали неорганические (лития карбонат в дозе 5 мг/кг внутривентриально через зонд или лития хлорид в дозе 5 мг/кг внутримышечно) и органические (лития оксибутират 10 мг/кг или лития аспартат 8 мг/кг внутримышечно) соли лития. Содержание катиона в одной дозе хлорида (0,82 мг) и карбоната (0,97 мг) лития было близким, а дозы органических солей лития (оксибутирата и аспартата) по содержанию катиона (0,63 мг) были равными.

В результате первой серии экспериментов у лития оксибутирата, в сравнении с другими солями лития, выявлен наилучший ритмомодулирующий эффект на выведение катиона с мочой. В связи с этим во второй серии экспериментов изучали влияние лития оксибутирата на суточную динамику концентрации лития в мозге и крови крыс. В тех же свето-темновых условиях, что и в первой серии, была соответствующая интактная группа и группы, получавшие внутримышечно лития оксибутират в минимально эффективной

дозе 10 мг/кг утром или вечером в течение 6 дней. Поскольку цикл инъекций растворителя в аperiodических условиях (ТТ 24 и СС 24) может оказывать самостоятельное синхронизирующее действие [Т. А. Замошина, 1997], кроме перечисленных групп, были группы контрольных животных, которым вводили внутримышечно растворитель в эквивалентном количестве в те же часы суток, что и препарат. На 7-е сутки животных декапитировали. Пробы цельной крови и мозга крыс (кроме продолговатого мозга и мозжечка) забирали каждые 6 ч.

Содержание лития в биологических средах определяли на пламенном фотометре. Чувствительность прибора для лития составила 0,06 мкг/л или 0,0086 ммоль/л. Для статистической обработки экспериментального материала использовали дисперсионный анализ (ANOVA) [Леонов В. П. 1990; Le Fur I. et al., 2001], метод линейных контрастов (S-метод) [Шеффе Х., 1980], ранговую корреляцию Спирмена [Лакин Г. Ф., 1990] в пакете программ Statistica 5,5, а также косинор-анализ [Ерошенко В. М., Сорокин А. А., 1980].

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ**

### **1. Влияние солей лития на ритмическую организацию суточной динамики выведения катиона лития с мочой в зависимости от режима освещения, времени назначения и анионного компонента соли**

#### **1.1. В период летнего солнцестояния**

Во время летнего солнцестояния (СТ 18:6) при наибольшей продолжительности светлой фазы суток у интактных крыс дисперсионный анализ выявил неравномерное выведение эндогенного лития (Li) с мочой в течение суток. Косинор-анализ показал, что концентрация катиона у животных изменялась с 24-часовой периодичностью, акрофаза которой приходилась на ночное время ( $23.46 \div 1.46 \div 4.00$ ), то есть на период активности крыс.

Для определения влияния цикла ежедневных инъекций на суточную динамику показателя вводили растворитель (воду для инъекций) в утреннюю (8.00) и вечернюю (20.00) фазы суток. Под влиянием цикла инъекций растворителя в обе фазы Li выводился с мочой равномерно в течение суток. Косинор-анализ не выявил существенного изменения диапазона ритмов при назначении растворителя в 8.00, а при назначении в 20.00 – указал на исчезновение суточного ритма, что свидетельствует о его десинхронизации с внешним циклом свет-темнота.

Согласно дисперсионному анализу, назначение в утренние или вечерние часы солей лития во всех свето-темновых условиях сохраняло неравномерность экскреции Li, но характер суточной динамики существенно изменялся и определялся анионным компонентом и временем введения соли. Так, в группах крыс, получавших лития карбонат утром или вечером, косинор-анализ выявил 24-часовой ритм выведения лития с акрофазами, которые приходились на вторую половину дня ( $16.30 \div 18.01 \div 19.30$  и  $12.10 \div 17.37 \div 20.10$ ) и не отличались друг от друга. При введении крысам лития хлорида экскреция катиона почками в «утренней» и в «вечерней» группах крыс осуществлялась с 24-часовой периодичностью с акрофазами, приуроченными к дневному

(14.34÷15.21÷16.01) или вечернему (19.38÷21.23÷22.38) времени соответственно. Назначение лития оксибутирата также сопровождалось 24-часовым ритмом выведения катиона с мочой в обеих группах животных, но в «утренней» группе акрофаза этого ритма устанавливалась в первой (15.39÷16.34÷17.48), а в «вечерней» – во второй (20.13÷21.12÷21.58) половине дня. При назначении лития аспартата в 8.00 катион выводился по закону 23-часового, а также 24-часового ритмов с дневной акрофазой (14.47÷15.50÷16.47), а при назначении в 20.00 – по закону 23-часового ритма с утренней акрофазой (9.00÷11.33÷13.42), что свидетельствовало о возникновении внешнего десинхроноза в «вечерней» группе.

Сопоставление среднесуточных концентраций Li в моче при назначении одной и той же соли лития в разное время суток показало, что у крыс, получавших вечером карбонат лития или хлорид лития, среднесуточная концентрация катиона в моче в сравнении с аналогичными «утренними» группами уменьшилась в 1,5 раза и в 2,2 раза ( $F=17,95$ ;  $P=0,0001$ ) соответственно. Абсолютное количество выведенного катиона снижалось в 2,7 раза ( $F=19,99$ ;  $P<0,0001$ ) при назначении только лития хлорида в 20.00. Следовательно, для неорганических солей лития наблюдался фазовозависимый эффект в отношении среднесуточной концентрации катиона в моче, а для лития хлорида также и его абсолютного количества, выведенного с мочой в среднем за сутки. Лития аспартат при введении в 8.00 уменьшал концентрацию Li в моче в 1,5 раза в сравнении с литием оксибутиратом ( $F=8,53$ ;  $P=0,004$ ).

Таким образом, в условиях СТ 18:6 ежедневный утренний цикл введения солей лития (кроме аспартата лития) вызывал сдвиг акрофазы суточного ритма с ночных на дневные часы, а ежедневный вечерний – повышал чувствительность ритмики выведения катиона с мочой к внешнему светотемновому времязадателю. Наилучшая внешняя синхронизация ритма выведения Li почками наблюдалась при вечернем введении лития оксибутирата и лития хлорида при задержке катиона в организме крыс хлорид-анионом. Наихудший вариант внешней синхронизации ритма экскреции Li с мочой выявлен при назначении лития аспартата, что, по-видимому, связано с анионным компонентом соли. Вклад анионного компонента соли в ритмическую организацию экскреции Li почками наиболее выражен при вечернем назначении лития карбоната и лития аспартата. Лития оксибутират при назначении его в вечернюю фазу суток оказывал выраженное ресинхронизирующее действие на ритмику экскреции катиона почками.

## **1.2. В период зимнего солнцестояния**

В период зимнего солнцестояния (СТ 6:18) при короткой световой фазе суток у интактных животных выведение эндогенного Li с мочой в течение суток было неравномерным и ритмичным с периодом 22 ч и акрофазой в утренние часы (7.52÷10.04÷12.16), которая совпадала с периодом бодрствования животных.

Введение растворителя в 8.00 приводило к равномерному выведению эндогенного Li с мочой, а в 20.00 сохраняло неравномерной экскрецию ка-



тиона в течение суток. Согласно косинор-анализу, при введении растворителя утром сохранялся околосоточный (22 ч) ритм экскреции катиона, а при введении вечером он затягивался до 24 ч. Следовательно, вечерний цикл инъекций растворителя препятствовал переходу ритма на режим эндогенного осциллятора и синхронизировал этот ритм с свето-темновым времязадателем.

В условиях утреннего назначения лития карбоната экскреция катиона имела суточную периодичность, причем акрофаза этого ритма приходилась на дневные часы (15.09÷16.03÷17.00), а при введении в 20.00 – на утренние (4.12÷8.02÷11.43). При введении лития хлорида в обеих группах концентрация Li в моче изменялась с 24-часовой периодичностью с акрофазами в 14.32 (13.34÷14.32÷15.59) при утреннем назначении препарата и в 3.38 (2.42÷3.38÷5.02) – при вечернем. В обеих группах крыс, получавших лития оксибутират, акрофазы 24-часового ритма содержания Li в моче совпадали и соответствовали дневному времени (14.09÷15.01÷16.28 и 14.24÷15.51÷19.58). Согласно косинор-анализу назначение животным в обе фазы суток лития аспартата сопровождалось 24-часовым ритмом выведения катиона с мочой, причем акрофаза ритма в «утренней» группе приходилась на дневные часы (11.45÷13.48÷15.14), а в «вечерней» – на ночные часы (21.44÷0.57÷4.19).

У крыс, получавших хлорид или аспартат лития вечером, среднесуточная концентрация катиона (в 1,5 и 1,6 раза) и абсолютное количество Li, выведенного в среднем за сутки с мочой (в 1,5 раза и в 1,8 раза), были выше в сравнении с «утренними» группами. Введение лития карбоната в 20.00 в сравнении с введением в 8.00 также сопровождалось увеличением в 1,4 раза ( $F=6,09$ ;  $P=0,02$ ) абсолютного количества Li, выведенного с мочой в среднем за сутки. Аспартат лития при его назначении в 8.00 значительно уменьшал оба показателя ( $P<0,0001$ ) в сравнении с группой крыс, получавшей оксимасляную соль. Следовательно, в период зимнего солнцестояния анионы неорганических солей лития и аспартат-анион ускоряли экскрецию катиона при вечернем назначении соответствующих препаратов. Экскреция катиона не сопровождалась изменением суточного диуреза.

Таким образом, на фоне свободно текущего ритма выведения эндогенного катиона с мочой соли лития, назначенные утром, повышали чувствительность ритма к внешнему циклу свет-темнота, синхронизируя его с внешним датчиком времени (внешняя синхронизация), что сопровождалось удлинением периода околосоточной гармоник экскреции катиона до 24 ч и, по-видимому, обусловлено его задержкой в организме крыс (кроме лития оксибутирата) в сравнении с вечерними инъекциями препарата. Слабая внешняя синхронизация ритма экскреции Li наблюдалась при вечернем назначении солей лития, что связано, по-видимому, с ускоренным выведением катиона из организма крыс (кроме лития оксибутирата). Эффект анионного компонента солей лития на ритмическую организацию экскреции катиона с мочой у крыс наиболее выражен при вечернем назначении препаратов. Лития оксибутират при назначении его в обе циркадианные фазы суток оказывал наилучший ресинхронизирующий эффект на ритмическую организацию выведе-

ния с мочой катиона, что, возможно, определялось постоянством выведенного в среднем за сутки абсолютного количества Li.

### 1.3. В условиях круглосуточной темноты

Содержание крыс в условиях постоянной темноты (ТТ 24) в течение 9 суток в период летнего солнцестояния сопровождалось неравномерным выведением эндогенного Li с мочой в течение суток. Наличие разнопериодных ритмов (23 ч и 24 ч) с близкими акрофазами (7.36÷9.28÷11.38 и 7.03÷9.39÷12.31) указывало на незавершенность процесса перестройки изучаемого ритма на режим эндогенного осциллятора.

Судя по результатам дисперсионного анализа, у крыс, получавших растворитель в 8.00 объективных суток, наблюдалось равномерное, а в 20.00 – неравномерное выведение Li с мочой в течение суток. Инъекции растворителя в 8.00 объективных суток дезорганизовали циркадианный диапазон ритмов экскреции Li с мочой, а в 20.00 объективных суток, являясь, по видимому, внешним синхронизатором [Замощина Т. А., 1997], задавали суточный периодизм выведения эндогенного Li. При этом акрофаза 24-часового ритма смещалась с поздних утренних часов в интактной группе на более раннее время (2.50÷4.59÷6.33).

Назначение солей лития в 8.00 объективных суток в условиях круглосуточной темноты сопровождалось повышением чувствительности циркадианного диапазона ритмов выведения катиона с мочой к синхронизирующему действию цикла инъекций этих солей. При этом соли лития ресинхронизировали 24-часовой ритм выведения Li, утраченный под действием инъекций растворителя. При назначении в 8.00 объективных суток лития карбоната акрофаза исследованного ритма приходилась на вечерние часы (18.06÷20.21÷23.59), лития хлорида (15.16÷18.06÷19.05), лития оксибутирата (14.29÷15.10÷15.46) и лития аспартата (13.27÷15.57÷18.06) на дневные часы объективных суток.

Назначение крысам солей лития в 20.00 объективных суток, согласно правилу Ашоффа (Ашофф Ю., 1984), облегчало переход ритма экскреции Li с мочой в свободно текущее состояние (кроме лития оксибутирата). При введении лития карбоната косинор-анализ выявил 23-часовую периодичность экскреции катиона с акрофазой, установленной в ночные часы (0.33÷3.53÷8.24), при введении лития хлорида – 22-часовой ритм с акрофазой в 5.37 (2.34÷5.37÷10.57) и при введении лития аспартата – 22-часовой ритм с акрофазой в 6.37 (2.57÷6.37÷11.22) объективных суток. У крыс, получавших лития оксибутират, в противоположность другим солям лития, появлялся 24-часовой ритм выведения катиона с акрофазой, которая определялась в утренние часы (3.59÷7.02÷10.09) объективных суток. Следовательно, препарат препятствовал переходу ритмики на режим эндогенного осциллятора.

В сравнении с утренним введением солей лития назначение в 20.00 объективных суток лития карбоната, лития хлорида и лития аспартата увеличивало абсолютное количество выведенного с мочой катиона в среднем за

сутки в 1,6, в 1,7 и в 3,9 раз соответственно ( $P \leq 0,04$ ), а при введении лития оксибутирата, не изменяло его, хотя уменьшало среднесуточную концентрацию катиона в моче. Лития аспарат в сравнении с оксибутиратом уменьшал среднесуточную концентрацию в 2,2 раза ( $F=14,08$ ;  $P=0,0004$ ) и абсолютное количество Li, выведенного в среднем за сутки в 5 раз ( $F=28,09$ ;  $P < 0,0001$ ), то есть наблюдалась значительная задержка Li в организме крыс.

Таким образом, в условиях круглосуточной темноты в период летнего солнцестояния наилучшая внешняя синхронизация солями лития выявлена при назначении их в утренние часы объективных суток: они устраняли дезорганизацию циркадианного диапазона ритмов, вызванную инъекциями растворителя в 8.00 объективных суток. Введение солей лития в вечерние часы объективных суток, кроме лития оксибутирата, ускорило выведение Li с мочой, ухудшало внешнюю синхронизацию и способствовало перестройке исследуемого ритма на режим эндогенного осциллятора. Лития оксибутират, независимо от объективного времени назначения, задерживал перестройку ритма экскреции катиона в свободно текущее состояние, улучшая внешнюю синхронизацию циклом инъекций. ГОМК-анион сохранял постоянное количество экскретированного с мочой Li при назначении лития оксибутирата в разные фазы объективных суток и оказывал наилучший синхронизирующий эффект на ритмическую организацию выведения катиона с мочой. Анионный компонент солей лития изменял ритмическую организацию выведения катиона с мочой при назначении солей лития в обе фазы объективных суток.

#### **1.4. В условиях круглосуточного освещения**

Перемещение крыс в период зимнего солнцестояния из условий естественного в условия искусственного круглосуточного освещения (СС 24) сопровождалось равномерным выведением Li с мочой и отсутствием ритмичности этого процесса. Согласно дисперсионному анализу, назначение растворителя в обе циркадианные фазы суток не изменяло характер исследованной суточной динамики. Как показал косинор-анализ, ежедневное введение растворителя в 8.00 объективных суток способствовало появлению суточной ритмичности экскреции эндогенного Li с мочой с акрофазой в утренние часы ( $4.41 \div 9.19 \div 11.51$ ) объективных суток. При введении растворителя в 20.00 объективных суток экскреция катиона осуществлялась по закону 23-часового ритма с акрофазой в утренние часы ( $5.28 \div 9.27 \div 14.05$ ) объективных суток. Таким образом, цикл инъекций растворителя в обе фазы суток являлся синхронизирующим фактором для восстановления утраченной ритмики выведения Li с мочой, но в вечерние часы более слабым, чем в утренние.

Назначение солей лития в 8.00 объективных суток сопровождалось 24-часовым ритмом экскреции катиона с мочой, который был задан самим циклом инъекций. Акрофазы этого ритма при назначении лития карбоната ( $9.50 \div 13.02 \div 14.28$ ), лития хлорида ( $11.53 \div 13.26 \div 14.34$ ), лития оксибутирата ( $14.40 \div 15.21 \div 16.14$ ) и лития аспартата ( $12.06 \div 13.32 \div 14.41$ ) приходились на объективно дневные часы. Введение солей лития в 20.00 объективных суток препятствовало переходу ритмики выведения катиона с мочой на режим эн-

догенного пейсмекера, так как препараты в сравнении с растворителем удлиняли период ритма экскреции катиона до 24 ч. Акрофазы суточного ритма у животных, получавших вечером лития карбонат ( $9.50 \div 13.02 \div 16.32$ ) и лития оксибутират ( $12.42 \div 17.04 \div 18.31$ ), устанавливались в дневные часы, а у крыс, получавших лития хлорид ( $21.21 \div 0.09 \div 2.37$ ) и лития аспартат ( $2.17 \div 4.22 \div 5.50$ ) – в ночные часы объективных суток.

В условиях СС 24 среднесуточная концентрация катиона в моче не зависела от времени введения препаратов лития, но абсолютное количество выведенного в среднем за сутки катиона увеличивалось при назначении в 20.00 лития оксибутирата в 2,8 раза ( $F=36,31$ ;  $P<0,0001$ ), лития аспартата в 1,6 раза ( $F=10,94$ ;  $P=0,001$ ) в сравнении с «утренними» группами крыс. Лития аспартат, по сравнению с литием оксибутиратом, уменьшал среднесуточную концентрацию катиона в 5 раз ( $F=94,26$ ;  $P<0,0001$ ), а также абсолютное количество  $Li$ , выведенное с мочой в среднем за сутки, в 3 раза ( $F=25,70$ ;  $P<0,0001$ ).

Таким образом, в условиях круглосуточного освещения наилучшая внешняя синхронизация солями лития проявлялась при назначении их в вечерние часы объективных суток. Соли лития тормозили перестройку ритма почечной экскреции  $Li$  на режим эндогенного осциллятора, повышая чувствительность организма крыс к внешнему синхронизатору – 24-часовому циклу инъекций. Неорганические соли лития не влияли, а органические ускоряли выведение катиона с мочой. Назначение солей лития в утренние часы объективных суток оказывало слабую внешнюю синхронизацию ритма экскреции  $Li$  с мочой. При этом неорганические соли лития не влияли, а органические задерживали катион в организме крыс. Влияние карбонат-аниона и ГОМК-аниона на ритмическую организацию выведения катиона с мочой наиболее выражено при объективно вечернем назначении солей лития.

## **2. Влияние времени назначения лития оксибутирата на ритмическую организацию суточной динамики концентрации лития в мозге и крови крыс при разных режимах освещения**

### **2.1. В период летнего солнцестояния**

Согласно дисперсионному анализу, в мозге интактных животных содержание эндогенного  $Li$  в течение суток варьировало, в то время как в крови существенно не изменялось. Судя по результатам косинор-анализа, концентрация катиона в мозге изменялась согласно 23-часовому ритму с акрофазой, которая приходилась на утренние часы ( $3.56 \div 6.31 \div 10.06$ ), а в крови – согласно 22-часовому ритму с акрофазой в те же часы суток, что и в мозге ( $6.20 \div 8.09 \div 10.49$ ). Корреляционных связей между этими ритмами и ритмом экскреции  $Li$  с мочой не выявлено, очевидно, в связи с разнопериодностью изученных ритмов.

По результатам дисперсионного анализа при назначении лития оксибутирата в 8.00 концентрация катиона в мозге и в крови на протяжении суток изменялась неравномерно. Согласно косинор-анализу, препарат не изменял период ритма содержания  $Li$  в мозге, но удлинял его в крови до 23 ч, поэтому

периоды ритмов и их акрофазы совпадали и обнаруживались в утренние часы (6.31÷9.00÷12.06 и 3.41÷8.22÷11.53 соответственно). Согласование исследованных ритмов друг с другом сопровождалось появлением корреляционной связи между ними ( $r=0,62$ ;  $P=0,003$ ), а также между ритмами содержания Li в крови и моче ( $r= -0,43$ ;  $P=0,02$ ).

Назначение препарата в 20.00 существенно изменяло суточную динамику содержания Li в мозге, но не в крови. Косинор-анализ показал, что препарат затягивал период ритма в мозге до 24 ч, а в крови до 23 ч. Акрофазы 24-часового ритма в мозге (9.23÷11.37÷18.30) и 23-часового ритма в крови (4.09÷7.09÷11.08) приходились на утренние часы. Рассогласование изученных ритмов между собой и с ритмом экскреции Li почками сочеталось с отсутствием корреляционных связей между ними.

У интактных животных отношение среднесуточных концентраций Li в биологических средах было следующее: мозг/кровь 4,8:1,0 и моча/кровь 1,5:1,0. Хотя среднесуточное содержание катиона в мозге и крови крыс в обеих «литиевых» группах не имело существенных отличий, отношение этих величин изменялось так, что при введении препарата в утреннюю фазу суток оно было меньше (мозг/кровь 3,5:1,0), чем при введении препарата вечером (мозг/кровь 4,6:1,0). Соотношение среднесуточной концентрации Li в моче и крови животных было близким в обеих группах крыс (14,6:1,0 и 14,4:1,0).

Следовательно, в условиях СТ 18:6 лития оксибутират при введении в 8.00 синхронизировал ритмы содержания Li в мозге и крови по периоду (23 ч) и фазе, а в 20.00 удлинял период этих ритмов без внутренней синхронизации между ними. Препарат перераспределял Li в организме крыс так, что его утренние инъекции способствовали уменьшению, а вечерние увеличению перехода Li из крови в мозг.

## 2.2. В период зимнего солнцестояния

Согласно дисперсионному анализу у интактных крыс концентрация Li в мозге и в крови в течение суток существенно не изменялась. Косинор-анализ выявил 21-часовой ритм концентрации эндогенного Li в мозге и в крови с акрофазами, приходившимися на утренние часы (в мозге 3.56÷8.00÷10.31 и в крови 5.46÷7.57÷13.14) и совпадавшими друг с другом. Внутренняя синхронизация этих ритмов сопровождалась отрицательной корреляционной связью между ними ( $r= -0,76$ ;  $P<0,0001$ ).

Как показал дисперсионный анализ, лития оксибутират, назначенный в обе фазы суток, изменял характер динамики катиона в крови, а в мозге – только при введении препарата в 8.00. Период околосоточного ритма в мозге удлинялся до 22 ч, а в крови – до 24 ч. Акрофазы изученного ритма в мозге (0.07÷6.34÷8.52) и в крови (7.19÷8.56÷11.57) определялись в утренние часы и были близкими. Корреляционных отношений между ритмами в биологических средах не обнаружено, по-видимому, из-за разнопериодного характера циркадианных ритмов.

В «вечерней» группе крыс препарат не изменял период ритма (21 ч) концентрации Li в мозге и в крови (21 ч), акрофазы которых ( $5.33 \div 7.22 \div 8.38$  и  $2.40 \div 6.13 \div 8.23$  соответственно) были близкими друг к другу и к таковым в интактной группе. Препарат, назначенный в 20.00, изменял направленность и силу корреляционных связей между исследованными ритмами ( $r=0,35$ ;  $P=0,04$ ).

Отношение среднесуточной концентрации Li в биологических средах интактных животных было следующим: мозг/кровь 2,0:1,0 и моча/кровь 1,5:1,0. Хотя среднесуточная концентрация экзогенного Li в мозге и в крови в обеих группах крыс не имела существенных отличий, назначение препарата в вечернюю фазу суток, по-видимому, способствовало большему переходу Li из крови в мозг (мозг/кровь 5,1:1,0), чем при назначении его в утреннюю фазу (мозг/кровь 4,8:1,0). Соотношение между среднесуточной концентрацией катиона в моче и крови было сходным в обеих группах крыс (8,5:1,0 и 8,2:1,0).

Таким образом, в условиях СТ 6:18 у интактных крыс ритмы содержания Li в мозге и крови синхронизированы со свето-темновым циклом, но не согласованы друг с другом. Инъекции лития оксибутирата в 8.00 затягивали на разную глубину период этих ритмов, что способствовало потере согласованности между ними. Цикл инъекций препарата в 8.00, по-видимому, не оказывал существенного влияния на период ритма концентрации Li в мозге и в крови, сохраняя внутреннюю синхронизацию между ними, но изменял отрицательную направленность корреляционных связей между ритмами на положительную. Препарат перераспределял Li между биологическими средами крыс так, что его вечерние инъекции способствовали большему накоплению Li в мозге в сравнении с утренними инъекциями.

### **2.3. В круглосуточной темноте**

В период летнего солнцестояния при перемещении крыс из условий естественного освещения на режим круглосуточной темноты (ТТ 24) концентрация эндогенного Li в мозге крыс варьировала в течение суток, а в крови – существенно не изменялась. Косинор-анализ обнаружил в мозге 21-часовой и 24-часовой ритмы содержания катиона, акрофазы которых были инвертированы по отношению друг к другу и приходились на разное время суток ( $1.10 \div 5.53 \div 8.35$  и  $13.26 \div 18.29 \div 20.24$  соответственно). В крови выявлены 23-часовой и 24-часовой ритмы содержания Li с акрофазами в ночные часы ( $1.07 \div 3.56 \div 5.36$  и  $21.50 \div 2.21 \div 4.36$  соответственно). Разнопериодные циркадианные ритмы содержания Li в мозге и крови интактных животных свидетельствовали о незавершенности процесса перестройки исследуемых ритмов на режим эндогенного осциллятора, который сопровождался внутренним десинхронизмом между гармониками и отсутствием корреляционных связей между ними.

Согласно дисперсионному анализу, при введении растворителя в 8.00 или 20.00 объективных суток характер суточной динамики концентрации эндогенного Li в мозге и в крови существенно не изменялся. Судя по результа-

там косинор-анализа, растворитель, вне зависимости от времени его введения, смещал акрофазу 24-часовой гармонике содержания Li в мозге с вечерних на ночные часы объективных суток и затягивал период циркадианного ритма с 21 ч до 23 ч. В крови инъекции растворителя утром дезорганизовали циркадианный диапазон ритмов, а вечером укорачивали ритм до 20 ч. Разнонаправленное влияние растворителя на период циркадианных ритмов концентрации Li в мозге и крови крыс, по-видимому, явилось причиной отсутствия корреляционных связей между исследуемыми ритмами в этих тканях в обеих группах животных.

Как показал дисперсионный анализ, назначение лития оксибутирата в утренние или вечерние часы объективных суток сопровождалось изменением характера суточной динамики концентрации Li в мозге и в крови крыс. В «утренней» группе крыс косинор-анализ выявил редукцию циркадианного диапазона ритмов содержания Li в мозге под воздействием препарата в 8.00 объективных суток, а в крови, наоборот, восстановление 23-часового ритма с акрофазой, близкой к интактным животным (4.50÷7.32÷10.16). В «утренней» группе крыс выявлена положительная корреляционная связь ( $r=0,37$ ;  $P=0,03$ ) между исследованными ритмами, очевидно, из-за высокой степени синхронизации ультрадианных ритмов (13 ч).

В «вечерней» группе животных, как показал косинор-анализ, цикл инъекций препарата укорачивал период ритма содержания Li в мозге до 21 ч, а в крови задавал 24-часовую гармонику, захватывая исследованный ритм. Акрофазы полученных ритмов в мозге (5.28÷7.46÷14.58) и в крови (19.51÷0.07÷3.16) приходились на утренние и ночные часы соответственно и были сходными с таковыми в интактной группе.

Введение препарата в 8.00 объективных суток увеличивало среднесуточную концентрацию Li в мозге крыс ( $P=0,01$ ), а в 20.00 – в крови ( $P=0,008$ ). У интактных животных отношение концентраций Li между биологическими средами: мозг/кровь=3,8:1,0 и моча/кровь=1,0:1,0. Назначение препарата в 8.00 объективных суток изменяло отношение между мозгом и кровью (4,5:1,0) и мочой и кровью (19,5:1,0), при этом в большей степени, чем при назначении его в 20.00 (мозг/кровь 2,4:1,0 и моча/кровь 9,6:1,0).

Таким образом, в условиях ТТ 24 переход ритмов содержания эндогенного Li в свободно текущее состояние, согласно правилу Ашоффа, сопровождался укорочением периода суточного ритма. Вне зависимости от объективного времени назначения, инъекции растворителя не влияли на скорость перестройки изучаемого ритма в мозге на режим эндогенного осциллятора, однако в крови – в вечерние часы – облегчали, а в утренние – тормозили переход ритма в свободно текущее состояние. Объективное время назначения препарата определяло ритмомодулирующий реципрокный эффект на исследуемые ритмы в мозге и крови крыс. Препарат, введенный в 8.00, в мозге затруднял переход циркадианного ритма содержания катиона на режим эндогенного осциллятора, а в крови – облегчал. При введении в 20.00 лития оксибутирата его эффекты были противоположными. Выявлен фазовозависимый эффект инъекций растворителя или препарата на среднесуточный уровень Li

в мозге и в крови животных. Гамма-оксимасляная соль лития перераспределяла катион между тканями и жидкими средами организма крыс в зависимости от объективного времени ее назначения: в 8.00 соль способствовала кумуляции Li в мозге, несмотря на интенсивное выведение с мочой, а в 20.00 – его отдаче в кровь.

#### **2.4. В условиях круглосуточного освещения**

Согласно дисперсионному анализу, при перемещении животных из условий естественного зимнего освещения в условия искусственного круглосуточного освещения (СС 24) у интактных крыс концентрация эндогенного Li в крови изменялась в течение суток, а в мозге обнаруживала тенденцию к варьированию. Косинор-анализ выявил 21-часовую гармонику концентрации катиона в мозге и крови животных с акрофазами, которые приходились на утренние часы (5.07÷7.18÷10.19 и 4.02÷8.50÷11.51 соответственно) объективных суток, что, с учетом правила Ашоффа, указывает на незавершенность переходного процесса перестройки этих ритмов на режим эндогенного осциллятора. Несмотря на совпадение этих гармоник по периоду и фазе, корреляционных отношений между ними не выявлено, видимо, из-за рассогласования ультрадианных ритмов (14-часовой ритм в мозге и 13-часовой ритм в крови).

При назначении растворителя в 8.00 объективных суток отмечали изменение характера суточной динамики концентрации Li в мозге, но не в крови. Косинор-анализ выявил реципрокное влияние ритмзадающего фактора – инъекций растворителя каждые 24 ч на ритмы содержания Li в мозге и крови. Утренний цикл инъекций растворителя дезорганизовал ритм содержания катиона в крови, но захватывал исследованный ритм в мозге, затягивая его период до суточного с акрофазой, которая определялась в вечерние часы (16.43÷20.31÷0.08) объективных суток. Вечерние инъекции растворителя редуцировались 21-часовой ритм содержания Li в мозге, а в крови захватывали этот ритм и он становился суточным с акрофазой в вечерние часы (18.23÷22.28÷4.21) объективных суток.

Введение лития оксибутирата крысам в 8.00 объективных суток изменяло характер суточной динамики концентрации Li в крови, но не в мозге. Препарат восстанавливал циркадианный ритм концентрации катиона в крови, затягивая при этом его период до 23 ч, и облегчал перестройку этого ритма на режим эндогенного осциллятора. Акрофаза 23-часового ритма выявлялась в ранние утренние часы (2.29÷6.45÷10.21) объективных суток. В мозге лития оксибутират укорачивал период исследованного ритма до 20 ч, что затрудняло его перестройку на режим эндогенного осциллятора. Акрофаза 20-часового ритма приходилась на дневные часы объективных суток (10.46÷13.16÷19.40).

Вечернее назначение лития оксибутирата животным не изменяло характер суточной динамики концентрации катиона в крови и в мозге. Косинор-анализ показал, что препарат в мозге восстанавливал циркадианный ритм концентрации катиона (23 ч), а в крови облегчал переход на эндоген-



ный осциллятор, укорачивая период ритма до 23 ч. Акрофазы обеих ритмов совпадали между собой и приходились на ранние утренние часы объективных суток ( $1.17 \div 5.43 \div 11.03$  в мозге и  $4.15 \div 7.09 \div 9.32$  в крови), что сопровождалась положительной корреляционной связью между ними ( $r=0,37$ ;  $P=0,03$ ).

При назначении препарата в 20.00 объективных суток среднесуточная концентрация Li в крови возрастала в сравнении с назначением его утром ( $P<0,05$ ), а в мозге не изменялась. У интактных крыс отношение показателя между биологическими средами: мозг/кровь= $2,0:1,0$  и моча/кровь= $1,3:1,0$ . Лития оксибутират перераспределял катион в организме животных в зависимости от объективного времени его назначения. При этом в «утренней» группе крыс отношение показателя мозг/кровь было меньше ( $3,6:1,0$ ), чем в «вечерней» – ( $4,1:1,0$ ). Соотношение показателя моча/кровь при введении препарата в 8.00 уменьшалось в большей степени ( $1,3:1,0$ ), чем при назначении его в 20.00 ( $18,1:1,0$ ), что указывало на отдачу Li тканями.

Таким образом, учитывая правило Ашоффа, в условиях СС 24 назначение лития оксибутирата в 8.00 объективных суток затрудняло перестройку изучаемого ритма в мозге на режим эндогенного осциллятора, но облегчало этот процесс в крови. Введение препарата в 20.00 объективных суток синхронизировало оба ритма между собой, ускоряло перестройку ритмов на режим эндогенного осциллятора с появлением положительной корреляционной связи между ними. Инъекции лития оксибутирата, по-видимому, увеличивали накопление катиона в мозге при назначении препарата в 20.00 объективных суток в большей степени, чем при назначении в 8.00 объективных суток.

### **Заключение**

Соли лития оказывали модулирующее действие на ритм концентрации Li в моче и абсолютное количество выведенного за сутки катиона в зависимости от свето-темновых условий содержания крыс, циркадианной фазы назначения и вида соли. Назначение солей лития в 20.00 в условиях естественного освещения в оба сезона года оказывало наилучший синхронизирующий эффект на ритм выведения Li с мочой (кроме лития аспартата). В условиях СС 24 соли лития в обе фазы объективных суток и в условиях ТТ 24 при утреннем назначении задерживали перестройку ритма на режим эндогенного осциллятора, в то время как при вечернем назначении солей в ТТ 24 это свойство проявлял только лития оксибутират. Все соли лития (кроме лития оксибутирата) оказывали фазовозависимое влияние на абсолютное количество выведенного за сутки с мочой катиона. Назначение лития оксибутирата в разных свето-темновых условиях содержания крыс оказывало наиболее выраженный хрономодулирующий эффект на исследованный ритм.

Выявлены определенные особенности организации циркадных ритмов содержания эндогенного Li в мозге, крови и моче крыс, зависящие от режима освещения. В условиях естественного освещения в периоды летнего и зимнего солнцестояний ритмы концентрации эндогенного Li в мозге и крови животных имели свободно текущий характер, то есть не были синхронизированы свето-темновым циклом. Длина их периода зависела от сезона года и

варьировала, согласно правилу Ашоффа: с уменьшением световой фазы суток период исследованных ритмов укорачивался. В отличие от этого ритм выведения Li с мочой летом был захвачен свето-темновым циклом, а зимой имел свободно текущий характер. Только в период зимнего солнцестояния выявлена корреляционная связь между ритмами содержания Li в мозге и крови животных. При перемещении крыс из условий естественного освещения в аperiodические условия (СС 24 и ТТ 24) наблюдали незавершенность процесса перестройки всех исследуемых ритмов на режим эндогенного осциллятора без формирования корреляционных связей между ними.

Свето-темновой цикл определял среднесуточную концентрацию эндогенного Li. При этом в СТ 18:6 и ТТ 24 показатель в крови и моче уменьшался, а в СТ 6:18 и СС 24, наоборот, увеличивался ( $P < 0,0001$ ). В оба сезона года отношение среднесуточной концентрации эндогенного Li в моче к среднесуточной его концентрации в крови было постоянным. Однако отношение показателя мозг/кровь в интактной группе в СТ 18:6 было выше по сравнению с аналогичной группой в СТ 6:18, что указывает на облегчение перехода катиона из крови в мозг в летний период. В условиях ТТ 24 отношение показателя мозг/кровь свидетельствовало об облегчении, а в СС 24 о затруднении перехода катиона Li из крови в мозг.

Необходимо отметить, что инъекции растворителя в СС 24 и ТТ 24 вызвали исчезновение циркадианной ритмики концентрации эндогенного Li в мозге, крови и моче крыс в зависимости от свето-темнового режима содержания крыс и времени введения. По-видимому, это результат неоднозначного воздействия стрессирующих факторов – аperiodического режима [Witting W. et al., 1995] и инъекций растворителя на исследуемые ритмы [Замощина Т. А., Гребенникова Е. В., 1997].

Лития оксибутират, в зависимости от условий его назначения и исходного ритмостаза животных, оказывал различное ритмомодулирующее действие на циркадную организацию содержания катиона в тканях и корреляционные связи между ритмами. Утреннее введение препарата в условиях СТ 18:6, очевидно, служило внешним времязадателем и захватывало свободно текущий ритм концентрации катиона в крови, удлиняя его период и согласуя акрофазу с ритмом концентрации Li в мозге. При этом формировались корреляционные связи между исследованными ритмами во всех биологических средах, что сопровождалось их внутренней синхронизацией. В условиях СТ 6:18 препарат в 8.00 повышал чувствительность ритма концентрации Li в крови и моче к внешнему синхронизирующему фактору – свето-темновому циклу, а в мозге – сохранял свободно текущий характер ритма. Однако корреляционных связей и синхронизирующего эффекта между исследованными ритмами не выявлено. В условиях круглосуточной темноты (ТТ 24) или света (СС 24), препарат в 8.00 объективных суток, по-видимому, явился ритмзадающим фактором, который препятствовал перестройке ритма содержания катиона в мозге и моче на режим эндогенного осциллятора, а в крови, наоборот, ускорял этот процесс. В условиях ТТ 24, но не в СС 24 лития оксибу-

тират в те же часы формировал корреляционные связи между гармониками, что способствовало синхронизации ритмов концентрации Li в мозге и крови.

Назначение лития оксибутирата в вечернюю фазу суток крысам оказывало во многом противоположный эффект на ритмостаз животных, чем при утреннем назначении. В условиях СТ 18:6 введение препарата, по-видимому, хорошо захватывало ритм концентрации Li в мозге и недостаточно в крови, а в моче существенно не изменяло структуру ритма (последний захватывался не препаратом, а циклом инъекций). Корреляционных связей и синхронизации между исследованными ритмами не выявлено. В условиях СТ 6:18 лития оксибутират в 20.00 существенно не влиял на перестройку циркадианного ритма содержания Li в крови и в моче на режим эндогенного осциллятора, но повышал чувствительность ритма в мозге к циклу свет-темнота. При этом обнаружена корреляционная связь и синхронизация между ритмами концентрации Li в крови и мозге. В условиях СС 24 препарат, назначенный в 20.00 объективных суток, тормозил перестройку циркадианного ритма экскреции Li в свободно текущее состояние, но ускорял ее в мозге и крови с восстановлением внутренней синхронизации и корреляционной связи между ними ( $r=0,37$ ;  $P=0,03$ ), которые были утрачены при перемещении крыс из условий зимнего фоторежима в условия СС 24. В условиях ТТ 24 препарат при введении в 20.00 объективных суток облегчал переход циркадианного ритма концентрации Li в мозге на режим эндогенного осциллятора, а в крови и в моче, наоборот, затруднял этот процесс без формирования корреляционных связей и внутренней синхронизации между ними.

По-видимому, в мозге, эритроцитах и почках крыс имеются вторичные осцилляторы, контролирующие ритмы концентрации Li в тканях и проявляющие различную чувствительность к свето-темновым условиям. Ритмомодулирующее действие препарата проявляется в устранении рассогласования работы вторичных осцилляторов, контролирующих циркадианные ритмы.

Лития оксибутират формировал новые отношения среднесуточных концентраций в биологических средах в зависимости от свето-темнового режима и времени введения препарата. В условиях естественного освещения в оба сезона года (СТ 18:6 и СТ 6:18) препарат при утреннем назначении увеличивал транспорт катиона из мозга в кровь, а при вечернем, наоборот, увеличивал переход из крови в мозг. При этом корреляционная связь между ритмами концентрации Li в этих тканях появлялась летом при введении препарата утром, а зимой – при введении его вечером. В летний период, по сравнению с зимним, переход Li из крови в мочу значительно увеличивался и не зависел от времени назначения препарата. В условиях СС 24 и ТТ 24 лития оксибутират оказывал фазовозависимое реципрокное влияние на распределение катиона между мозгом и кровью. Так, в условиях ТТ 24 при назначении препарата в утренние часы объективных суток, а в условиях СС 24 – в вечерние облегчался транспорт Li из крови в мозг, что сопровождалось появлением корреляционных связей между ритмами концентрации катиона в этих тканях. В противоположность этому в условиях ТТ 24 при введении препарата в 20.00 объективных суток, а в условиях СС 24 в 8.00 затруднялся переход

катиона из крови в мозг и утрачивались корреляционные связи между исследованными ритмами. Кроме того, выявлен фазовозависимый реципрокный эффект препарата на распределение Li между кровью и мочой животных. Так, в аperiodических условиях содержания крыс (СС 24 и ТТ 24) ускорялся переход катиона из крови в мочу при введении лития оксибутирата в 8.00 объективных суток, а в 20.00 – замедлялся. Однако в условиях ТТ 24 степень облегчения или затруднения этого транспорта была значительно большей, чем в условиях СС 24.

Согласно предположению Т. А. Замощиной (1997), лития оксибутират в зависимости от циркадианной фазы его назначения оказывает различное ритмомодулирующее влияние на Y (СХЯ) [Abe M. et al., 2000] и X (температурный) [Pflug B., Engelmann W., 1987] осцилляторы «утреннего» и «вечернего» типа, деятельность которых оценивалась по ритмам двигательной активности и температуры тела крыс соответственно. Так, 24-часовой цикл инъекций препарата в 8.00 объективных суток в условиях ТТ 24 удлинял циркадный период ритма двигательной активности крыс, а в СС 24 в 20.00 захватывал этот ритм и ритм температуры тела, что сопровождалось их синхронизацией по периоду и/или фазе. Исходя из результатов наших экспериментов, у этих групп крыс в указанные фазы суток, по-видимому, облегчается поступление Li из крови в мозг, который и вмешивается в работу Y и X пейсмекеров и модулирует работу «утреннего» или «вечернего» осцилляторов соответственно. В условиях СТ 6:18 при введении лития оксибутирата в 20.00 Li легче переходит из крови в мозг и, очевидно, модулирует работу «вечерних» осцилляторов, что сопровождается согласованием этих ритмов между собой.

## ВЫВОДЫ

1. Установлены особенности ритмической организации суточной и сезонной динамики выведения эндогенного и экзогенного лития с мочой.
2. Ритмическая организация суточной динамики содержания эндогенного лития в мозге, крови и моче крыс, а также среднесуточная его концентрация в крови и в моче обусловлены свето-темновым режимом; при этом уровень лития в мозге не зависит от свето-темновых условий и сохраняется постоянным.
3. Ритмическая организация суточной динамики содержания экзогенного лития в мозге, крови и моче определяется временем забора проб, свето-темновыми условиями и временем назначения соли, а в моче, кроме того, – анионным компонентом соли.
4. Среднесуточное содержание экзогенного лития в крови зависит от взаимодействия факторов времени забора проб и свето-темнового режима, в мозге – от условий освещения, в моче – от аниона соли и времени назначения препарата, но в наибольшей степени определяется взаимодействием факторов времени забора проб и свето-темнового режима.
5. Соли лития облегчают внешнюю синхронизацию ритма выведения лития с мочой, препятствуя его перестройке на эндогенный осциллятор, в зависимости от циркадианной фазы назначения и анионного компонента соли;

за исключением лития оксибутирата они вызывают задержку катиона в организме крыс.

6. Среди изученных солей лития оксибутират оказывает более выраженный ритмомодулирующий фазовозависимый и тканеспецифичный эффект на циркадианную систему концентрации катиона в мозге, крови и моче крыс.

7. Лития оксибутират изменяет распределение катиона между мозгом, кровью и мочой в зависимости от свето-темновых условий и времени введения препарата, что изменяет внутренние корреляционные связи между ритмами концентрации лития в этих тканях.

### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

1. Зависимость экскреции лития от циркадианной фазы назначения и анионного компонента соли / Замощина Т.А., Новицкая Л.Н., Иванова Е.В., Григорьев И.А. // Механизмы адаптации организма: Матер. науч. конф., посвящ. памяти и 90-летию со дня рождения проф. В.А. Пегеля. – Томск, 3-5 декабря 1996. – Томск. – 1996. – С. 82-83.
2. Суточная динамика содержания лития в моче крыс в зависимости от времени назначения и анионного компонента соли / Замощина Т.А., Новицкая Л.Н., Иванова Е.В., Матвеевко А.В. // Циклы природы и общества: V междунар. конф. – Ставрополь, 12-19 октября 1997. – Ставрополь. – 1997. – С. 156-157.
3. Мелешко М.В. Влияние лития оксибутирата на экскрецию натрия и калия у крыс / Мелешко М.В., Новицкая Л.Н., Грибова О.В. // Современ. пробл. фундаментальной и клинич. медицины: Сб. статей молодых ученых и студентов (по материалам междунар. конф). –Томск. – 1999. – С. 49-50.
4. Суточная динамика почечной экскреции Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Ca<sup>+</sup> у крыс под влиянием лития оксибутирата / Замощина Т. А., Мелешко М. В., Иванова Е. В., Новицкая Л. Н., Матвеевко А.В. // Актуал. пробл. эксперим. и клинич. фармакологии: Всеросс. науч. конф. с междунар. участием. – Санкт-Петербург, 2-5 июня 1999. – Санкт-Петербург. – 1999. –С.75.
5. Ритмические изменения концентрации лития у крыс в зависимости от освещения и фазы назначения лития оксибутирата / Замощина Т. А., Новицкая Л. Н., Иванова Е. В., Матвеевко А. В. // Циклы: Третья междунар. конф. – Ставрополь-Кисловодск, 22-28 октября 2001. – Ставрополь. – 2001. – С. 221.
6. Хронобиологический аспект фармакокинетики лития оксибутирата / Новицкая Л.Н., Замощина Т.А., Иванова Е.В., Матвеевко А.В. // Всеросс. конф., посвященная памяти и 95-летию со дня рождения В.А. Пегеля. – Томск, 18-19 декабря 2001. – Томск. – 2001. – С. 105-106.
7. Time of lithium oxybutirate administration effects on the 24-h dynamics of lithium content in brain, blood and urine / Zamoshchina T., Novickaja L., Ivanova E., Meleshko M., Matveenko A // Fundamental and Clinical Pharmacology: 3<sup>rd</sup> Meeting of the Federation of the European Pharmacological Societies (EPHAR). – Lyon, France, 6-9 July 2001. – Lyon. –2001. –V. 15. – Supp. 1. – P. 240.

8. Влияние режима освещения и циркадианной фазы назначения лития оксибутирата на суточную динамику концентрации лития в тканях крыс / Новицкая Л.Н., Замощина Т.А., Иванова Е.В., Матвеевко А.В., Мелешко М.В. // Современ. аспекты биол. и медицины: Матер. городской науч.-практич. конф., посвященной 40-летию Центральной научно-исследовательской лаборатории СГМУ. – Томск. – 2002. – С. 121-122.
9. Влияние фотопериода на ритмическую организацию выведения эндогенного лития с мочой у крыс / Новицкая Л.Н., Замощина Т.А., Матвеевко А.В., Иванова Е.В. // 4 съезд физиологов Сибири: Тез. докл. – Новосибирск, 4-6 июня 2002. – Новосибирск. – 2002. – С. 204.
10. Суточная динамика концентрации лития в мозге, крови и моче при введении крысам лития оксибутирата / Новицкая Л.Н., Замощина Т.А., Иванова Е.В., Матвеевко А.В., Мелешко М.В. // Бюллетень СО РАМН. – 2002. – № 4. – С. 103-107.
11. Новицкая Л.Н. Хронофармакокинетика солей лития // Тез. докл. науч. конф., посвящ. 50-летию Алтайского гос. мед. ун-та. – Барнаул 2003. – С. 38.
12. Замощина Т.А. Особенности фазовозависимого влияния различных солей лития на циркадный ритм выведения катиона лития с мочой в период летнего солнцестояния / Замощина Т.А., Новицкая Л.Н., Шрейм Х.М. // Человек и лекарство: Тез. докл. XI Рос. нац. конгр. 19-23 апр., 2004. – М., 2004. – С. 788.
13. Особенности фазовозависимого влияния различных солей лития на циркадный ритм выведения катиона лития с мочой в период летнего и зимнего солнцестояния / Замощина Т.А., Новицкая Л.Н., Иванова Е.В., Матвеевко А.В. // Рациональное использование лекарств: Тез. докл. Росс. науч.-практич. конф. с междунар. участием. – Пермь, 10-12 марта 2004. – Пермь.– 2004. – С. 72.
14. Особенности суточной динамики почечной экскреции эндогенного и экзогенного лития при содержании животных на постоянном освещении / Новицкая Л.Н., Замощина Т.А., Иванова Е.В., Матвеевко А.В. // Биоэлементы: Матер. I Междунар. науч.-практич. конф. – Оренбург, 17-19 июня 2004. – Оренбург. – 2004. – С. 91-93.
15. Влияние лития оксибутирата на циркадианный ритм содержания лития в мозге и крови крыс / Новицкая Л.Н., Замощина Т.А., Иванова Е.В., Матвеевко А.В. // Человек и лекарство: Тез. докл. XII Рос. нац. конгр. – Москва, 18-22 апр. 2005. – М., 2005. – С. 236.
16. Influence of the lithium salts on circadian rhythm of the  $Li^+$  excretion with urine in conditions of round-the-clock darkness / Zamoshchina T.A., Novitskaja L.N., Ivanova E.V., Matveenko A.V. // European college of neuropsychopharmacology: 8<sup>th</sup> ECNP regional meeting. – Moscow, 14-16 apr. 2005. – Moscow. – 2005. – P. 113.
17. Замощина Т.А. Циркадианные ритмы концентрации эндогенного лития в мозге, крови и моче крыс в период зимнего и летнего солнцестояний / Замощина Т.А., Новицкая Л.Н., Иванова Е.В. // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2005. – Вып. С. (в печати).

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ГОМК – гаммаоксимасляная кислота

СХЯ – супрахиазматические ядра

СС 24 – круглосуточное освещение

СТ 6:18 – зимнее солнцестояние

СТ 18:6 – летнее солнцестояние

ТТ 24 – круглосуточная темнота