

УДК:
615.9:546.815+616.44-
008.64]:591.481.1-073.7

DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-9 EDN EMXRXX **



ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ В СОЧЕТАНИИ С ГИПОТИРЕОЗОМ

Н.Л. ЯКИМОВА, А.В. ЛИЗАРЕВ

ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»,
12а мкр., д. 3, г. Ангарск, 665826, Россия

Аннотация. Введение. Свинец, обладающий нейротоксичными свойствами, остается приоритетным загрязнителем окружающей среды. Гипотиреоз является распространенным заболеванием в Российской Федерации и способен вызывать тяжелые нарушения нервной системы. Гипотиреоз составляет 9,5% от всей эндокринной патологии у работающих на химических предприятиях. Однако, мало изучена нейротоксичность свинца в сочетании с сопутствующим гипотиреозом, что является важным для разработки превентивных мероприятий у групп риска. **Цель исследования** - заключалась в изучении фоновой биоэлектрической активности головного мозга крыс при свинцовой интоксикации в сочетании с гипотиреозом. **Материал и методы исследования.** Выполнено моделирование свинцовой интоксикации у 32 белых половозрелых самцов крыс путем введения ацетата свинца ($Pb(CH_3COO)_2$) в дозе 62 мг/кг массы тела в сочетании с нагрузкой гипотиреозом, вызванным тирозолом в дозе 30 мг/кг массы тела. После экспозиции выполняли ЭЭГ по методу, адаптированному для крыс, с помощью прибора «Поли-Спектр-1» в теменном (FPI-A1) и затылочном (C3-A1) отведениях сенсо-моторной области коры. Анализировали запись ЭЭГ длительностью 60 с. по амплитуде, мощности, частоте, асимметрии спектров. **Результаты и их обсуждение.** В условиях свинцовой интоксикации, отягощенной нагрузкой гипотиреозом, у животных наблюдалось увеличение максимальной мощности медленноволнового θ - ритма в обоих отведениях, доминирующей и средней частот, и уменьшение асимметрии амплитуды β - ритмов, по сравнению с животными после воздействия ацетата свинца. У данных особей возросла максимальная мощность быстро-волновых α - и β - ритмов в затылочном отведении по отношению к интактным крысам. Полученные данные свидетельствуют о патологическом изменении ритмической активности мозга после интоксикации с нагрузкой тиреостатиком. **Заключение.** Свинцовая интоксикация, отягощенная гипотиреозом, проявилась более выраженной десинхронизацией биоэлектрической активности сенсо-моторной области головного мозга по сравнению с изолированным воздействием ацетата свинца.

Ключевые слова: крысы, свинец, нейротоксичность, гипотиреоз, биоэлектрическая активность.

FUNCTIONAL DISORDERS IN THE ALBINO RAT BRAIN DURING THE MODELING EXPOSED LEAD INTOXICATION IN COMBINATION WITH HYPOTHYROIDISM

N.L. YAKIMOVA, A.V. LIZAREV

East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 12a distr., 3, Angarsk, 665826, Russia

Abstract. Introduction. Lead, which has neurotoxic properties, remains a priority environmental pollutant. Hypothyroidism is a common disease in the Russian Federation and can cause severe disorders of the nervous system. Hypothyroidism accounts for 9.5% of all endocrine pathology in workers at chemical enterprises. However, little is known about the neurotoxicity of heavy metals combined with the associated hypothyroidism, which is important for developing preventive interventions in risk groups. **The research purpose** was to study the background bioelectrical activity of the brain of rats with lead intoxication in combination with hypothyroidism. **Material and methods.** Lead intoxication modelled in 32 albino adult male rats by introducing lead acetate ($Pb(CH_3COO)_2$) at a dose of 62 mg/kg body weight in combination with hypothyroidism at a dose of 30 mg/kg body weight. After exposure, EEG was performed according to the method adapted for rats using the «Poly-Spectrum-1» device in the parietal (FPI-A1) and occipital (C3-A1) withdrawal of the sensory-motor region of the cortex. They analyzed EEG recording with duration of 60 s. in terms of amplitude, power, frequency, spectral asymmetry. **Results and its discussion.** Under conditions of lead intoxication, burdened by hypothyroidism, in animals, increases in the maximum power of slow-wave θ - rhythm were observed in both ranges, dominant and average frequencies, and decrease in the asymmetry of the amplitude of β - rhythms compared with animals after exposure to lead acetate. In these individuals, the maximum power of the fast-wave α - and β - rhythms in the occipital lead increased in relation to intact rats. The data obtained indicate a pathological change in the rhythmic activity of the brain after intoxication with a thyreostatic load. **Conclusion.** Lead intoxication, burdened by hypothyroidism, is more pronounced in desynchronization of the bioelectric activity of the sensory-motor region of the brain than in isolated by lead acetate.

Keywords: rats, lead, neurotoxicity, hypothyroidism, bioelectrical activity.

Введение. Свинец остается приоритетным загрязнителем окружающей среды и способствует возникновению экологически обусловленного воздействия [9, 11, 12, 15]. При поступлении свинца в организм наиболее чувствительными к его действию оказываются нервная, выделительная системы и система гемопоэза [7]. В частности, неорганический свинец попадает в детский организм через контакт с некачественными игрушками. Экспозицию детей свинцом обоснованно связывают с неврологическими и когнитивными нарушениями, а в низких дозах свинец может действовать как химическое вещество, нарушающее работу эндокринной системы [13]. Влияние соединений свинца на активность ЦНС хорошо изучено [10, 14]. В то же время, значительные территории Российской Федерации характеризуются эндемическим дефицитом йода, поскольку не обладают стабильными природными его источниками. При этом, мало проводится профилактических программ по снижению дефицита йода в продуктах питания, не выполняется на постоянной основе мониторинг выявляемости гипотиреоза. Вместе с тем, нарушение содержания или метаболизма йодсодержащих гормонов в мозге может быть одной из причин, обуславливающих возникновение когнитивных, двигательных, нейровегетативных, сосудистых, психических и поведенческих расстройств [4]. Более 99% всех случаев гипотиреоза у взрослых приходится на первичный приобретенный гипотиреоз. По данным крупного популяционного исследования *NHANES-III*, распространенность первичного гипотиреоза составила 4,6% (0,3% – явный, 4,3% – субклинический) [3]. Распространенность гипотиреоза от всей эндокринной патологии у работающих на химических предприятиях составляет 9,5%. Потенциальные работники химических производств со скрытым гипотиреозом в дальнейшем могут в своем трудовом пути подвергаться интоксикации тяжелыми металлами. Поскольку в доступной научной литературе нам не встречалось работ по изучению влияния свинца в сочетании с гипотиреозом на биоэлектрическую активность мозга у крыс, данное исследование является важным для дальнейшей разработки превентивных мероприятий, для оценки применения вновь синтезированных биоактивных соединений и лекарственных препаратов для нивелирования негативных нейротоксических эффектов тяжелых металлов в сочетании с гипотиреозом.

Цель исследования – изучение фоновой биоэлектрической активности головного мозга крыс при свинцовой интоксикации в сочетании с гипотиреозом.

Материалы и методы исследования. Работа осуществлена в соответствии с Женевской конвенцией (1990 г.), директивой Совета Европейского сообщества (86/609/ЕЭС) от 24 ноября 1986 г., Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, № 123 от 18.03.1986) и Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным. Исследования выполнены в соответствии с рекомендациями по гуманному обращению с лабораторными животными, утвержденными Локальным этическим комитетом (Протокол № 32 от 10.09.2019). Одномоментное исследование проведено на 32 половозрелых нелинейных крысах-самцах массой 180-230 г. На протяжении исследования особи находились в стандартных условиях вивария при естественном освещении, влажности 55-60% и температуре воздуха $20 \pm 2^\circ \text{C}$. Крысы получали гранулированный комбикорм и имели свободный доступ к поилкам с питьевой водой. Особи случайным образом были разделены на 4 группы, по 8 крыс в каждой. 1-я контрольная (интактная) группа - животные, получавшие в течение 21-х суток 1-процентную крахмальную взвесь в объеме 1 мл/100 г массы в течение 21 суток аналогично крысам опытных групп. Животные 2-й группы получали ацетат свинца ($\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$) в ежедневной средней дозе 62 мг/кг массы тела животных (в пересчете на чистый металл) в поилках с питьевой водой круглосуточно в течение 30 суток. Этим же крысам для моделирования гипотиреоза с 9-го дня получения раствора свинца ежедневно однократно через зонд в желудок вводили в дозе 30 мг/кг массы тела в объеме 1 мл/100 г массы в течение 21 суток препарат *тирозол* (*Thyrozol* «Merck Serono», Германия), подавляющий тиреоидную функцию. Особи 3-й группы получали только $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ в условиях, аналогичных 2-й группе. 4-я группа с 9-го дня эксперимента ежедневно получала тирозол *внутрижелудочно* (в/ж) в 1-процентной крахмальной взвеси в дозе 30 мг/кг массы тела в течение 21 суток. После завершения экспозиции животным выполняли фоновую запись ЭЭГ длительностью 60 с. с помощью прибора «Нейрон-Спектр-1» (ООО «Нейрософт», г. Иваново. Нами была адаптирована методика снятия ЭЭГ, заключающаяся в модификации электрода заземления и способе наложения электродов на животном.) с игольчатых электродов, расположенных в теменном (*FPI-A1*) и затылочном (*C3-A1*) отведениях сомато-сенсорной зоны коры. Референтный электрод размещали за ушной раковиной, заземляющий электрод закрепляли на хвосте животного. Обработку и анализ ЭЭГ выполняли по показателям: амплитуда, мощность, мощность по Ханна, частота, асимметрия спектров, формирование протоколов ЭЭГ проводили с использованием ПО «Нейрон-Спектр-1» одноименного производителя. Результаты исследования обрабатывали с помощью пакета прикладных программ *Statistica 6 for Windows* (*StatSoft, Inc.*, США). Результаты статистического анализа с применением критерия Манна-Уитни представлены в виде *медианы* (*Me*) и *межквартильного интервала* (*Q25-Q75*). Проверку отклонения от нормального распределения признаков в выборке выполняли по критерию Шапиро-Уилка. Достигнутым уровнем значимости различий между группами с учетом поправки Бонферрони при сравнении трех и более групп считали уровень при $p < 0,017$.

Результаты и их обсуждение. Изучение параметров фоновой ЭЭГ у крыс с применением прибора «Нейрон-Спектр-1» и модифицированного метода позволило установить изменения ряда параметров биоэлектрической активности (табл. 1).

Таблица 1

Показатели фоновой активности ЭЭГ крыс, $Me(Q25;Q75)$

Наименование показателей, ед. изм.	Группы животных			
	1-я группа контрольная (n=8)	2-я группа $Pb(CH_3COO)_2$ и тирозол (n=8)	3-я группа $Pb(CH_3COO)_2$ (n=8)	4-я группа тирозол (n=8)
Показатели амплитуды спектров в отведении $FPI-AI$				
Максимальная амплитуда (Весь диапазон), мкВ	7,8 (4,9;7,9)	9,9 (8,6;12,1)*	6,6 (5,8;9,1)	8,3 (7,9;10,7)
Средняя частота α - ритм, Гц	10,8 (10,3;11,0)	10,5 (10,4;10,6)	10,3 (9,5;10,2)# ^o	10,5 (10,5;10,8)
Асимметрия, β -1- ритм, %	82,0 (68,0;84,0)	76,0 (68,5;83,0)	50,5 (41,0;70,0)#	70,0 (63,0;71,0)
Асимметрия, β -2- ритм, %	60,0 (53,0;70,0)	81,0 (71,0;85,0)	49,0 (29,0;56,0)#	66,0 (47,0;69,0)
Асимметрия, θ/β , %	1,0 (0,9;1,1)	0,8 (0,8;0,9)	1,3 (1,2;1,7)#	0,9 (0,8;0,9)
Показатели мощности спектров в отведении $FPI-AI$ (Весь диапазон)				
Максимальная мощность по Ханна θ - ритм, мкВ ²	4,2 (3,8;5,1)	7,9 (6,4;8,3)*	4,7 (3,5; 6,1)#	6,2 (3,8;6,3)
Асимметрия, θ/β , %	1,1 (1,0;1,1)	0,8 (0,8;0,9)	1,2 (1,0;1,6)#	0,9 (0,8;1,0)
Показатели амплитуды спектров в отведении $C3-AI$ (Весь диапазон)				
Доминирующая частота, Гц	3,2 (2,7;3,2)	3,6 (3,2;3,9)	0,7 (0,7;2,7)#	3,4 (3,2;3,7)
Доминирующая частота по Ханна, Гц	2,9 (2,7;3,2)	3,4 (3,2;3,8)	2,2 (0,7;3,0)#	3,2 (0,7;3,7)
Асимметрия α/θ , %	0,5 (0,4;0,5)	0,5 (0,1;0,5)	0,5 (0,1;5,9) ^o	0,5 (-0,6;0)
Показатели мощности спектров в отведении $C3-AI$ (Весь диапазон)				
Доминирующая частота по Ханна, Гц	2,7 (1,2;3,2)	3,4 (3,2;3,8)	2,7 (0,5;3,0)#	3,2 (0,7;3,7)
Средняя частота по Ханна, Гц	3,7 (3,2;4,2)	3,7 (3,4;3,9)	3,0 (2,0;3,0)#	3,2 (3,2;3,7)
Асимметрия θ - ритм, %	45,0 (36,0;48,0)	45,0 (39,0;49,5)	15,0 (-7,0;20,0)	18,0 (15,0;24,0)
Максимальная мощность спектров в отведении $C3-AI$ (Весь диапазон)				
θ - ритм, мкВ ²	4,9 (3,5;5,1)	13,8 (13,8;16,1)	5,8 (1,8;11,2)#	11,5 (5,8;12,0)
по Ханна, мкВ ²	7,8 (4,9;7,9)	8,5 (7,3;9,5)*	5,9 (4,0;8,2)	5,9 (5,4;7,6)
θ - ритм по Ханна, мкВ ²	3,2 (3,2;3,7)	6,9 (6,3;7,3)*	3,6 (1,9;4,9)#	4,5 (3,5;3,5)
α - ритм по Ханна, мкВ ²	1,8 (1,8;2,7)	4,2 (2,8;4,6)*	1,9 (1,2; 3,5)	2,4 (2,1;2,9)
β -2- ритм по Ханна, мкВ ²	0,7 (0,7;0,8)	1,2 (0,9;1,6)*	0,7 (0,5;1,0)	0,7 (0,4;0,8)

Примечание: * – различия по сравнению с 1-й группой при $p < 0,017$; # – различия по сравнению со 2-й группой при $p < 0,017$; ^o – различия по сравнению с 4-й группой при $p < 0,017$

При анализе всего диапазона фоновой записи ЭЭГ по отведению $FPI-AI$ максимальные значения амплитуды спектров являлись более высокими ($p=0,015$) у белых крыс 2-й группы, получавших ацетат

свинца и тирозол, по сравнению с интактными особями. У этих животных средняя частота α - ритма была выше ($p=0,005$) по сравнению с крысами, подвергавшимися изолированному воздействию ацетатом свинца. Также у особей 2-й группы отмечено значительное превышение асимметрии амплитуды β -диапазона: β -1- ритма и β -2- ритма ($p=0,009$ и $p=0,005$, соответственно) относительно данных показателей у животных 3-й группы, экспонированных свинцом. Воздействие тяжелого металла и тиреостатика тирозола у крыс вызывало возрастание максимальной мощности спектров всего диапазона и θ - ритма по сравнению с контрольными значениями ($p=0,015$), а также максимальной мощности θ - ритма по сравнению с показателем крыс 3-й группы, подвергавшихся воздействию свинца ($p=0,013$). У особей 2-й группы в теменном отведении $FP1-A1$ θ/β асимметрия мощности была меньше в процентном отношении ($p=0,003$) по сравнению с 3-й группой. Также у крыс, экспонированных свинцом с нагрузкой гипотиреозом, отмечалось увеличение средней частоты α - диапазона ($p=0,005$) по сравнению с животными, имеющими свинцовую интоксикацию без наличия гипотиреоза. Средняя частота α - диапазона у крыс 4-й группы была выше ($p=0,012$), чем у особей 3-й группы.

У крыс, получавших свинец в сочетании с тиреостатиком, анализ фоновой записи ЭЭГ в затылочной зоне, в отведении $C3-A1$ позволил выявить повышение ($p=0,008$) доминирующей частоты всего диапазона по отношению к животным, имеющим изолированную свинцовую интоксикацию. У особей 2-й группы возрастали доминирующая и средняя частоты мощности всего диапазона относительно данных показателей у 3-й группы ($p=0,008$ и $p=0,007$, соответственно). У этих крыс значительно увеличилась максимальная мощность всего диапазона ($p=0,016$), максимальная мощность θ - ритма ($p=0,004$) по сравнению с контрольными животными. Кроме того, максимальная мощность θ -ритма значимо возросла ($p=0,008$) по сравнению с крысами, получавшими только свинец. У крыс 2-й группы максимальная мощность α - и β -2- ритмов превышала значения у интактных животных 1-й группы ($p=0,013$ и $p=0,007$, соответственно). Также, у этих крыс максимальная мощность α -ритма в виде тенденции ($p=0,045$) была выше по сравнению с параметром у особей 3-й группы.

Ранее установлено, что интоксикация ацетатом свинца на фоне гипотиреоза, вызванного тирозолом, приводила у крыс к угнетению ориентировочно-исследовательских и локомоторных реакций, повышению тревожности, возрастанию частоты встречаемости погибших нейронов, снижению числа клеток астроглии по сравнению с животными после воздействия свинца без наличия гипотиреоза [8]. Полученные нами результаты об увеличении мощности θ - ритма фоновой ЭЭГ в отведениях $FP1-A1$ и $C3-A1$ у крыс 2-й группы по сравнению с 3-й группой согласуются с данными Куделиной О.М. и соавт. (2012) о преобладании низкочастотных δ - и θ -диапазонов на ЭЭГ животных при сформированном депрессивном состоянии [5], при ишемии головного мозга [2]. Другими исследователями установлено, что у животных увеличение медленных θ - и δ -ритмов связано с патологическими проявлениями, заторможенностью, снижением активирующих влияний ствола головного мозга [6]. В исследованиях Апраксиной Н.К. и соавт. (2018) показано, что витальный стресс вызывал у крыс выраженные изменения ЭЭГ, увеличение индекса δ - активности в обеих затылочных и в правой лобной областях [1].

Заключение. Таким образом, с помощью адаптированного метода регистрации ЭЭГ у крыс, установлено, что введение раствора ацетата свинца в течение 30 суток на фоне 21-суточного получения тирозола оказывало значительное негативное влияние на функциональное состояние коры головного мозга. У этих животных в фоновой активности ЭЭГ возрастала амплитуда и мощность как всего диапазона, так и медленноволновых ритмов, увеличивалось представительство θ -ритма, он доминировал в отведениях сенсомоторной коры головного мозга при увеличении асимметрии амплитуды быстроговолнового β -диапазона по сравнению с особями, получавшими только ацетат свинца. Доминирующая частота всего диапазона у крыс в группе, получавшей и ацетат свинца, и тирозол, была выше значения особей группы, подвергавшейся изолированному воздействию ацетата свинца. Данные изменения в фоновой записи ЭЭГ свидетельствуют об усилении дезорганизации корково-подкорковых связей и десинхронизации биоэлектрических процессов, вызванных воздействием нейротоксиканта и тиреостатика относительно отдельной свинцовой интоксикации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Исследования выполнены в рамках государственного задания*

Литература

1. Апраксина Н.К., Авалиани Т.В., Цикунов С.Г. Динамика ЭКоГ - показателей самок крыс во время и после витального стресса // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2018. Т. 16, № 1. С. 14–15.
2. Ганцгорн Е.В., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П., Матухно А.Е., Куделина О.М., Каркищенко Н.Н. Церебропротекторные эффекты пирацетама и его комбинации с мелаксеном при глобальной ишемии головного мозга у крыс // Биомедицина. 2012. № 1. С. 60–66.

3. Гипотиреоз. Клинические рекомендации. Утв. Минздравом России. Москва, 2021. 34 с.
4. Дёмин Д.Б. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор) // Журнал медико-биологических исследований. 2018. № 2. С. 115–127. DOI:10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115.
5. Куделина О.М., Макляков Ю.С., Хлопонин Д.П. Анализ ЭЭГ крыс при введении флуоксетина и его комбинации с мелатонином // Биомедицина. 2012. № 1(1). С. 93–98.
6. Хохлов А.В. Введение в энцефалографию: изменение ЭЭГ покоя вследствие развития патологических процессов // Ветеринарный доктор. 2007. № 2. С. 2–12.
7. Явербаум П.М. Общие вопросы токсического действия свинца. Иркутск: Иркутский гос. ун-т, 2006. 344 с.
8. Якимова Н.Л., Титов Е.А. Изменения поведенческих и морфологических показателей у крыс при свинцовой интоксикации, отягощенной лекарственным гипотиреозом // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2021. № 1. С. 89–96. DOI:10.25016/2541-7487-2021-0-1-89-96.
9. Bosch M.V.D., Meyer-Lindenberg A. Environmental Exposures and Depression: Biological Mechanisms and Epidemiological Evidence // Annual Review of Public Health. 2019. Vol. 40. P. 239–259. DOI:10.1146/annurev-publhealth-040218-044106.
10. Briffa J., Sinagra E., Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans // Heliyon. 2020. Vol. 6, № 9. P. e04691. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e04691.
11. Ganz K., Jenni L., Madry M., Kraemer T., Jenny H., Jenny D. Acute and Chronic Lead Exposure in Four Avian Scavenger Species in Switzerland // Arch Environ Contam Toxicol. 2018. Vol. 75(4). P. 566–575. DOI:10.1007/s00244-018-0561-7.
12. Goel A.D., Chowgule R.V. Outbreak investigation of lead neurotoxicity in children from artificial jewelry cottage industry // Environ Health Prev. Med. 2019. №24. P. 30. DOI:10.1186/s12199-019-0777-9.
13. Gore A.C., Crews D., Doan L.L., Merrill M.L., Patisaul H., Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). A Guide for public interest organizations and policy-makers: Endocrine society, December 2014. 69 p. URL: <http://endocrine.org>.
14. Schultheiss N.W., McGlothlan J.L., Guilarte T.R., Allen T.A. Chronic Pb²⁺ exposure causes theta-band hypersynchrony disrupting sensory motor gating and exacerbating absence seizures // bioRxiv. 2020. №06(30). P. 181149. DOI:10.1101/2020.06.30.181149.
15. Tirima S., Bartrem C., Lindern I., Braun M., Lind D., Shehu M.A., Anka M., Abdullahi A. Food contamination as a pathway for lead exposure in children during the 2010–2013 lead poisoning epidemic in Zamfara, Nigeria // Journal of Environmental Sciences. 2018. № 67. P. 260–272. DOI:10.1016/j.jes.2017.09.007.

References

1. Apraksina NK, Avaliani TV, Tsikunov SG. Dinamika ECoG - pokazateley samok krysv vo vremya i posle vital'nogo stressa [Dynamics of ECoG-indices of female rats during and after vital stress]. Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii. 2018;16(1):14-5. Russian.
2. Gantsgorn EV, Maklyakov YuS, Khloponin DP, Matukhno AE, Kudelina OM, Karkishchenko NN. Tserebroprotektornyye efekty piratsetama i ego kombinatsii s melaksenom pri global'noy ishemii golovnoy mozga u krysv [Piracetam and piracetam combination with melaxen cerebroprotective effects at global cerebral ischemia in rats]. Journal Biomed. 2012;1(1):93-8. Russian.
3. Gipotireoz. Klinicheskie rekomendatsii. [Hypothyroidism. Clinical guidelines]. Minzdrav Rossii. Moscow, 2021. Russian.
4. Demin DB. Effekty tireoidnykh gormonov v razvitii nervnoy sistemy (obzor) [Effects of thyroid hormones in the development of the nervous system (review)]. Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy. 2018;2:115-27. DOI:10.17238/issn2542-1298.2018.6.2.115. Russian.
5. Kudelina OM, Maklyakov YuS, Khloponin DP. Analiz EEG krysv pri vvedenii fluoksetina i ego kombinatsii s melatoninom [EEG-analysis of the rats during fluoxetine and fluoxetine with melatonin combination]. Journal Biomed. 2012;1(1):93-8. Russian.
6. Khokhlov AV. Vvedenie v entsefalografiyu: izmenenie EEG pokoya vsledstvie razvitiya patologicheskikh protsessov [Introduction to encephalography: changes in resting EEG due to the development of pathological processes]. Veterinarnyy doktor. 2007;2:2-12. Russian.
7. Yaverbaum PM. Obshchie voprosy toksicheskogo deystviya svintsa [General questions of the toxic effect of lead]. Irkutsk: Irkutskii gos. un-t; 2006. Russian.
8. Yakimova NL, Titov EA. Izmeneniya povedencheskikh i morfologicheskikh pokazateley u krysv pri svintsovoy intoksikatsii, otyagoshchennoy lekarstvennym gipotireozom [Behavioural and morphological changes in rats with lead poisoning aggravated by medicinal hypothyroidism]. Mediko-biologicheskii i sotsial'no-psikhologicheskii problemy bezopasnosti v chrezvychainykh situatsiyakh. 2021;1:89-96. DOI:10.25016/2541-7487-2021-0-1-89-96. Russian.

9. Bosch Mvd, Meyer-Lindenberg A. Environmental Exposures and Depression: Biological Mechanisms and Epidemiological Evidence. *Annual Review of Public Health*. 2019;40:239-59. DOI:10.1146/annurev-publhealth-040218-044106.

10. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon*. 2020;6(9):e04691. DOI:10.1016/j.heliyon.2020.e04691.

11. Ganz K, Jenni L, Madry M, Kraemer T, Jenny H, Jenny D. Acute and Chronic Lead Exposure in Four Avian Scavenger Species in Switzerland. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2018;75(4):566-75. DOI:10.1007/s00244-018-0561-7.

12. Goel AD, Chowgule RV. Outbreak investigation of lead neurotoxicity in children from artificial jewelry cottage industry. *Environ Health Prev. Med*. 2019;24:30. DOI:10.1186/s12199-019-0777-9.

13. Gore AC, Crews D, Doan LL, Merrill ML, Patisaul H, Zota A. Introduction to endocrine disrupting chemicals (EDCs). A Guide for public interest organizations and policy-makers: Endocrine society; December 2014. URL: <http://endocrine.org>.

14. Schultheiss NW, McGlothlan JL, Guilarte TR, Allen TA. Chronic Pb²⁺ exposure causes theta-band hypersynchrony disrupting sensory motor gating and exacerbating absence seizures. *bioRxiv*. 2020;06(30):181149. DOI:10.1101/2020.06.30.181149.

15. Tirima S, Bartrem C, Lindern I, Braun M, Lind D, Shehu MA, Anka M, Abdullahi A. Food contamination as a pathway for lead exposure in children during the 2010-2013 lead poisoning epidemic in Zamfara, Nigeria. *Journal of Environmental Sciences*. 2018;67:260-72. DOI:10.1016/j.jes.2017.09.007.

Библиографическая ссылка:

Якимова Н.Л., Лизарев А.В. Функциональные нарушения в головном мозге белых крыс при моделировании свинцовой интоксикации в сочетании с гипотиреозом // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2022. №6. Публикация 3-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-9.pdf> (дата обращения: 07.12.2022). DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-9. EDN EMXRXW*

Bibliographic reference:

Yakimova NL, Lizarev AV. Funkcional'nye narusheniya v golovnom mozge belyh krysv pri modelirovanii svincovoy intoksikatsii v sochetanii s gipotireozom [Functional disorders in the albino rat brain during the modeling exposed lead intoxication in combination with hypothyroidism]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2022 [cited 2022 Dec 07];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/3-9.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2022-6-3-9. EDN EMXRXW

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2022-6/e2022-6.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после выгрузки полной версии журнала в eLIBRARY