

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

КОНДРАТЬЄВА Олена Юріївна

УДК 616.89-008.46-008.447:616.441-008.6:575.16

ДИСЕРТАЦІЯ

**ВІКОВИЙ АСПЕКТ НЕЙРОМЕДІАТОРНОГО МЕХАНІЗМУ
ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ
ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

14.03.03 – нормальна фізіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ О.Ю. Кондратьєва

Науковий керівник:

Родинський Олександр Георгійович
доктор медичних наук, професор

Дніпро – 2020

АНОТАЦІЯ

Кондратьєва О.Ю. Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози.
– На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Державний заклад Дніпропетровська медична академія МОЗ України, Дніпро, 2020; Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2020.

У досліджах на тваринах трьох вікових груп досліджувалася когнітивна активність центральної нервової системи (ЦНС) в умовах дисфункції щитоподібної залози. Поведінкова активність щурів вивчалася за методом піднесеного хрестоподібного лабіринту, просторова пам'ять досліджувалася за методом пошуку місця у водному лабіринті Морріса. Активність NO-синтази визначали спектрофотометричним методом, концентрацію гліцину, гамма-аміномасляної кислоти, глутамату, серотоніну досліджували за допомогою хроматографічного метода.

При експериментальному гіпертиреозі у ювенільних (4–5 тижнів) щурів відзначалося суттєве збільшення кількості та тривалості перебувань у відкритих рукавах піднесеного хрестоподібного лабіринту, що складало, відповідно, 104% ($p < 0,001$) та 246% ($p < 0,001$). При цьому кількість переходів у закриті рукава не змінювалась. Такий перерозподіл у поведінковій активності вказує на анксиолітичний ефект. Підвищений тиреоїдний статус сприяв поліпшенню формування просторових енграм пам'яті ювенільних тварин, що відобразилося у зменшенні латентного періоду захисної реакції в лабіринті Морріса на 29% ($p < 0,05$) при першому сеансі навчання, на 44% ($p < 0,01$) під час другого сеансу навчання, на 38% ($p < 0,01$) під час третього сеансу вироблення захисної поведінки. Така системна поведінкова активність, можливо, викликана накопиченням гальмівної нейромедіаторної амінокислоти – ГАМК у корі на 39% ($p < 0,05$) (анксиолітична дія), а також

збуджуючої амінокислоти – глутамату в гіпокампі на 46% ($p<0,05$) (мнестична активність).

У молодих (5–6 місяців) щурів також спостерігались анксиолітичний ефект і, на відміну від ювенільних тварин, лише підтримання когнітивної активності на рівні контролю. За умов гіперфункції щитоподібної залози (ЩЗ) у молодих щурів відзначалося суттєве збільшення кількості й тривалості перебувань у освітлених рукавах піднесеного хрестоподібного лабіринту, що складало, відповідно, 88% ($p<0,001$) та 130% ($p<0,001$). При формуванні просторових енгам пам'яті латентний період знаходження рятівної підставки в лабіринті Морріса у контрольних і піддослідних тварин суттєво не відрізнявся впродовж трьох сеансів навчання. Одночасно з цим, у неокортексі відзначалося суттєве накопичення гальмівних нейромедіаторних амінокислот – ГАМК на 49% ($p<0,05$) і гліцину на 18% ($p<0,05$), а також серотоніну на 33% ($p<0,05$). Окрім цього, спостерігалася активація загальної NO-синтази на 60% ($p<0,05$).

У старих щурів (18–24 місяців), на відміну від попередніх двох вікових груп, за умов експериментального гіпертиреозу відмічалось значне гальмування когнітивної функції, розвиток тривоги і депресивності. Дослідження поведінкової активності у піднесеному хрестоподібному лабіринті визначило зменшення кількості заходжень у світлі рукава установки на 74% ($p<0,001$) і скорочення часу перебувань у них на 86% ($p<0,001$). Тривалість знаходження у темних відсіках при цьому суттєво не змінювалась, що вказує на розвиток анксиогенного ефекту поведінки старих тварин за умов експериментального гіпертиреозу.

Під час вироблення умовної захисної реакції пошуку рятувального майданчика у водному лабіринті Морріса у старих щурів відзначалося значне збільшення латентного періоду виконання набутого рефлексу, що складало 81% ($p<0,05$). При цьому, у неокортексі було виявлено суттєве зменшення вмісту ГАМК на 46% ($p<0,05$), серотоніну на 17% ($p<0,05$), активності NO-синтази на 37% ($p<0,05$) і збільшення концентрації глутамату на 62% ($p<0,05$). Дані зміни доповнювалися накопиченням гліцину в гіпокампі на 114% ($p<0,001$).

На відміну від гіпертиреозу, стан експериментального гіпотиреозу супроводжувався пригніченням когнітивної активності, більшою мірою у старих щурів. У ювенільних тварин за умов гіпотиреозу спостерігалось значне зниження кількості переходів у освітлені частини хрестоподібного лабіринту на 41% ($p < 0,001$), а також часу перебування в даних рукавах на 27% ($p < 0,05$). Кількість заходів у темні відсіки установки суттєво не змінювалась, що можна трактувати як анксиогенний ефект. При виробленні набутої захисної поведінки в лабіринті Морріса в ювенільних тварин збільшувався час формування просторових енграм пам'яті – на 54% ($p < 0,001$) на початку експерименту й нівелювався до контролю в кінці навчання. Під час вироблення умовної захисної реакції надмірно зростав показник тривожності – час перших завмирань у водному просторі збільшувався у 3,4 рази впродовж першого сеансу навчання й у 23,8 рази впродовж третього сеансу. Тривалість загальних завмирань також збільшувалась на 52%–55% ($p < 0,05$) упродовж всього навчання. Підтримання когнітивної функції й надмірна тривожність, можливо, викликані значним накопиченням у корі серотоніну на 51% ($p < 0,05$), а також підвищенням вмісту глутамату в гіпокампі на 33% ($p < 0,05$).

У молодих щурів гіпотиреоїдний стан супроводжувався редукцією майже всіх компонентів поведінкової активності: кількість переходів у світлі й темні відсіки зменшувалась, відповідно, на 63% ($p < 0,001$) та 32% ($p < 0,05$) тривалість знаходження у світлих відсіках знижувалась на 86% ($p < 0,001$). Під час вироблення умовної захисної поведінки тривалість виконання набутої реакції подовжувалась на 22% ($p < 0,05$) у кінці експерименту. Такий стан, можливо, забезпечується загальним процесом гальмування, зокрема, суттєвим підвищенням у неокортексі вмісту серотоніну і гліцину, відповідно, на 37% ($p < 0,05$) та 18% ($p < 0,05$), а також активацією загальної NO-синтази на 37% ($p < 0,05$) у даній структурі мозку.

У старих тварин гальмівна дія гіпотиреоїдного стану відзначалася ще суттєвішим, ніж у двох попередніх вікових груп, анксиогенним ефектом.

Кількість переходів у світлі рукава хрестоподібного лабіринту зменшувалась на 77% ($p < 0,001$), але у відкритих рукавах тварини взагалі не залишались. При цьому відвідування темних частин лабіринту залишалось на рівні контролю. Когнітивний дефіцит за умов експериментального гіпотиреозу в старих щурів проявлявся значним збільшенням часу виконання набутої захисної реакції на 42% ($p < 0,01$) під час першого сеансу і на 58% ($p < 0,05$) під час третього сеансу. Такий значний поведінковий і когнітивний дефіцит супроводжувався надмірним підвищенням рівня глутамату в корі на 85% ($p < 0,05$) та в гіпокампі на 110% ($p < 0,01$), що, можливо, викликало ексайтотоксичний ефект.

Дослідження жирнокислотного спектру ліпідів мозку, який визначає в'язкісні властивості мембран і, як наслідок, модулює зв'язування нейромедіаторів з рецепторами, показало суттєві зміни вмісту окремих жирних кислот у неокортексі та гіпокампі. У ювенільних щурів гіпертиреоз супроводжувався значним накопиченням поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) – вміст C18:2,3 зростав у 3,2 рази в неокортексі й у 6 разів у гіпокампі ($p < 0,001$). Загалом, у неокортексі зростала частка сумарних ненасичених сполук на 49% ($p < 0,05$). У молодих щурів рівень C18:2,3 збільшувався на 126% ($p < 0,05$) у корі й на 68% ($p < 0,05$) у гіпокампі. У старих тварин вміст лінолевої й ліноленової кислот у ліпідах кори великих півкуль, навпаки, зменшувався на 62% ($p < 0,01$). Стан експериментального гіпотиреозу також супроводжувався підвищенням вмісту поліненасичених жирних кислот у неокортексі молодих щурів на 97% ($p < 0,05$), що призводило до зростання сумарного рівня ненасиченої фракції на 45% ($p < 0,05$). У старих щурів, як і за умов гіпертиреозу, навпаки, вміст C18:2,3 у неокортексі зменшувався на 74% ($p < 0,05$).

Таким чином, дисбаланс ТГ супроводжувався накопиченням вмісту вільних ПНЖК у корі й гіпокампі ювенільних (гіпертиреоз) та молодих щурів, а також зниженням частки даної фракції в корі великих півкуль старих тварин.

Ключові слова: експериментальний гіпер-гіпотиреоз, онтогенез, когнітивна функція, нейромедіаторні амінокислоти, серотонін.

SUMMARY

Kondratieva O.U. Age aspect of the neurotransmitter mechanism of the formation of cognitive activity in conditions of thyroid dysfunction. – Manuscript copyright.

Dissertation for the PhD degree in medicine by specialty 14.03.03 – normal physiology. – State Institution Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, 2020. Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2020.

The cognitive activity of the central nervous system (CNS) was studied in conditions of the thyroid gland dysfunction in experiments with animals of three age groups. The behavioral activity of rats was studied using the elevated plus (cruciform) maze method, and spatial memory was investigated using the Morris water maze searching method. The activity of NO-synthase was determined spectrophotometrically, the concentration of glycine, gamma-aminobutyric acid (GABA), glutamate, and serotonin was investigated by chromatography.

In experimental hyperthyroidism, in juvenile (4–5 weeks) rats, there were the significant increases in numbers and durations of stay in the open sleeves of the elevated plus maze, which amounted to 104% ($p<0.001$) and 246% ($p<0.001$), respectively. At that, the number of closed-arm entries didn't change. Such redistribution in behavioral activity indicates an anxiolytic effect. Increased thyroid status contributed to the improvement of spatial memory engram formation in juvenile animals, which resulted in reduction by 29% ($p<0.05$) in the latent period duration of the protective reaction in the Morris maze during the first training session, by 44% ($p<0.01$) – during the second training session, by 38% ($p<0.01$) – during the third session of developing protective behavior. Such systemic behavioral activity can be caused by the accumulation of the inhibitory neurotransmitter amino acid – GABA in cortex with 39% ($p<0.05$) increment (anxiolytic effect), and also of the excitatory amino acid glutamate in hippocampus with 46% ($p<0.05$) increment (mnestic activity).

In young (5–6 months) rats, the development of the similar anxiolytic effect and just maintenance of cognitive activity at the control level unlike juvenile animals was observed. In conditions of thyroid gland hyperfunction, young rats were marked with the significant increase in numbers and durations of stay in the light sleeves of the elevated plus maze up to 88% ($p<0.001$) and 130% ($p<0.001$), respectively. When forming spatial memory engrams, the latent periods for finding an escape platform in the Morris maze water test in control and experimental animals did not differ significantly over all three training sessions. Simultaneously, the substantial accumulation of the inhibitory neuromediator amino acids was noted in neocortex, as followed: GABA by 49% ($p<0.05$), glycine by 18% ($p<0.05$), and serotonin by 33% ($p<0.05$). In addition, activation of total NO synthase with 60% ($p<0.05$) increment was determined.

In old (18–24 months) rats, unlike the previous two age groups, the significant inhibition of cognitive function, development of anxiety and depression were observed in conditions of experimental hyperthyroidism. The behavioral activity study in the elevated plus maze identified the decrease by 74% ($p<0.001$) in numbers of open-arm entries within the installation and the reduction by 86% ($p<0.001$) in their durations of stay. The duration of stay in the dark compartments, however, did not change significantly indicating the development of anxiogenic effect of the behavior of old animals under conditions of experimental hyperthyroidism.

While developing the conditioned protective reaction to search for an escape platform in the Morris water maze in old rats, there was the significant increase in the latent period of the acquired reflex performance, which became 81% ($p<0.05$) longer. At the same time, the substantial decrease in contents of GABA by 46% ($p<0.05$), and serotonin by 17% ($p<0.05$), in NO-synthase activity by 37% ($p<0.05$), as well as the increase in glutamate concentration by 62% ($p<0.05$) was found in neocortex. These changes were supplemented by the accumulation of glycine in hippocampus with 114% ($p<0.001$) increment.

Unlike hyperthyroidism, the state of experimental hypothyroidism was accompanied by depression of the cognitive function, mostly in old rats. In

juvenile animals, in conditions of hypothyroidism, the significant decrease in numbers of open-arm entries within the plus maze by 41% ($p < 0.001$) and in durations of stay in these arms by 27% ($p < 0.05$) was observed. The number of closed-arm entries within the installation did not change significantly, which can be interpreted as an anxiogenic effect. When elaborating the acquired defense reaction in juvenile animals in the Morris maze, the time of spatial memory engrams formation increased by 54% ($p < 0.001$) at the beginning of the experiment and levelled off at the training end. While developing the conditioned protective reaction, the anxiety index increased excessively: duration of the first freezing behavior in the water space increased by 3.4 times during the first training session and by 23.8 times during the third session. The durations of total freezing also increased by 52–55% ($p < 0.05$) throughout the study. The cognitive function maintenance and the excessive anxiety were probably caused by the significant accumulation of serotonin in brain cortex with 51% ($p < 0.05$) increment, as well as by the 33% ($p < 0.05$) increase in glutamate content in hippocampus.

In young rats, the hypothyroid state was accompanied by the reduction in almost all components of behavioral activity: the numbers of open-arm entries and closed-arm entries decreased by 63% ($p < 0.001$) and 32% ($p < 0.05$), respectively, and the duration of stay in light compartments decreased by 86% ($p < 0.001$). While developing the conditioned protective behavior, the execution time of the acquired reaction was prolonged by 22% ($p < 0.05$) at the end of the experiment. This state is possibly provided by the general process of inhibition, in particular, due to the significant increase in serotonin and glycine contents in neocortex by 37% ($p < 0.05$) and 18% ($p < 0.05$), respectively, and also by activation of the total NO synthase in this brain structure with 37% ($p < 0.05$) increment.

In old animals, the inhibitory impact of the hypothyroid state was marked by the more substantial anxiogenic effect compared to both previous age groups. The number of open-arm entries within the plus maze decreased by 77% ($p < 0.001$), but the animals did not stay in open-arm sleeves at all. At the same time, visiting the dark segments of the maze remained at the control level. In conditions of

experimental hypothyroidism in old rats, the cognitive deficit was appeared by the significant increase by 42% ($p<0.01$) in execution time of the acquired protective reaction during the first session and by 58% ($p<0.05$) during the third session. These substantial behavioral and cognitive deficits were accompanied by increase in glutamate levels in cortex by 85% ($p<0.05$) and in hippocampus by 110% ($p<0.01$), which possibly causes an excitotoxic effect.

The study of the fatty acid spectrum of brain lipids, which determines the plasmatic membrane viscosity properties and, as a consequence, modulates the binding of neurotransmitters to receptors, revealed significant changes in the content of individual fatty acids in neocortex and hippocampus. In juvenile rats, hyperthyroidism was accompanied by the significant accumulation of polyunsaturated fatty acids (PUFA): the content of C18:2.3 increased by 3.2 times in neocortex and by 6 times in hippocampus ($p<0.001$). In general, the proportion of the total unsaturated compounds increased by 49% ($p<0.05$) in neocortex. In young rats, the level of C18:2.3 increased by 126% ($p<0.05$) in cortex and by 68% ($p<0.05$) in hippocampus. In old animals, the content of linolic and linolenic acids in lipids of cerebral cortex, on the contrary, decreased by 62% ($p<0.01$). The status of experimental hypothyroidism was also accompanied by the 97% ($p<0.05$) increment of polyunsaturated fatty acids content in neocortex of young rats, which led to the 45% ($p<0.05$) increase in total level of the unsaturated fraction. In old rats with thyroid gland hypofunction, on the contrary, the content of C18:2.3 in neocortex decreased by 74% ($p<0.05$) just as in hyperthyroid condition.

Thus, the imbalance of thyroid hormones was accompanied by the accumulation of free PUFA content in cortex and hippocampus of juvenile (hyperthyroidism) and young rats and by decrease of this fraction in cerebral cortex of old animals.

Key words: experimental hyper-hypothyroidism, ontogenesis, cognitive function, neurotransmitter amino acids, serotonin.

СПИСОК РОБІТ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект. Медична та клінічна хімія. 2016;18(1 Вип 66):75-9. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

2. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Роль тиреоїдних гормонів у регуляції жирнокислотного спектру ліпідів мозку: онтогенетичний аспект. Медичні перспективи. 2016;21(2):4-8. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

3. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ, Голубка АЮ, Говоруха ОЮ. Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку щурів за умов гіпер- і гіпотиреозу. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2016;4(76):9-14. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

4. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**, Голубка АЮ, Ярошенко ДС. Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку. Медичні перспективи. 2017;22(2):9-13. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

5. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**, Родинська ГО, Кіріченко СВ. Анксіолітичний ефект тиреоїдних гормонів. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(5 Вип 14):306-10. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і часткову інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

6. Age peculiarities of the cognitive function of rats in terms of violations of thyroid gland. Rodynsky AG, Demchenko H, **Kondratieva H**, Vasilenko A, Scubitskaya L. Science – Moderni veda (Чеська Республіка). 2019;(2):123-34. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

7. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Вікові особливості амінокислотного спектра нейромедіаторних сполук неокортекса щурів за умов експериментального гіпертиреозу. В: Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Матеріали VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю; 2016 Жов 5-7; Київ, Україна. Київ; 2016, с. 200. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

8. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Анксіолітичний ефект тиреоїдних гормонів. В: Здобутки клінічної та експериментальної медицини : Матеріали LX Підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю Тернопільського державного медичного університету; 2017 Чер 14; Тернопіль, Україна. Тернопіль; 2017, с. 353-354. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

9. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Вплив експериментальної тиреоїдної дисфункції на формування поведінки у молодих щурів. В: Матеріали VII Конгресу Українського Товариства Нейронаук; 2017; Київ, Україна. Київ; 2017, с. 108-9. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

10. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій ювенільних щурів. В: Сучасні питання фізіології та медицини : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної заочної конференції, присвяченої 100-річчю Дніпропетровського національного університету ім. Олеся Гончара; 2018 Жов 3-5; Дніпро, Україна. Дніпро: Дніпр. нац. ун-т ім. Олеся Гончара; 2018, с. 42. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

11. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ, Скубицька ЛД. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій старих щурів. В: Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії: Матеріали

Міжнародної науково-практичної конференції; 2018 Жов 26-27; Львів, Україна. Львів: ГО Львівська медична спільнота; 2018, с. 80-2. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

12. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій молодих щурів. В: Сьогодення біологічної науки : Матеріали II Міжнародної наукової конференції; 2018 Лис 10; Суми, Україна. Суми; 2018, с. 234. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

13. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ, Скубицька ЛД. Віковий аспект ролі тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції щурів. В: Актуальні питання біології та медицини : Матеріали XVII Всеукраїнської наукової конференції; 2019 Тра 23-24; Старобільськ, Україна. Старобільськ : Луг. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка; 2019, с. 61-2. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

14. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Віковий аспект ролі тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції щурів. В: Матеріали XX з'їзду фізіологів України; 2019 Тра 27-30; Київ, Україна. Фізіологічний журнал. 2019;65(3):123. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

15. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**, Зайченко ОЮ. Формування просторової пам'яті щурів за умов тиреодисфункції: онтогенетичний аспект. В: Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи; 2020 Тра 13-15; Одеса, Україна. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2020, с. 173–6. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	23
1.1 Стан поведінкової і когнітивної активності за умов гіпер- та гіпотиреозу: онтогенетичний аспект.....	23
1.2 Зміни активності нейромедіаторних систем мозку за умов дисфункції щитоподібної залози.....	30
1.3 Особливості жирнокислотного спектру ліпідів мозку при дисфункції щитоподібної залози.....	37
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	46
2.1 Утримання лабораторних тварин в умовах експерименту й розподіл їх на групи.....	48
2.2 Поведінкова активність щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті.....	49
2.3 Вивчення просторової пам'яті.....	49
2.4 Модель експериментального стану гіпер- та гіпотиреозу.....	50
2.5 Визначення вмісту тироксину в крові.....	50
2.6 Визначення вмісту гама-аміномасляної кислоти, гліцину, глутамату в корі великих півкуль і гіпокампі щурів.....	51
2.7 Визначення вмісту серотоніну в корі великих півкуль і гіпокампі щурів	52
2.8 Визначення активності загальної NO-синтази в корі великих півкуль і гіпокампі щурів.....	53
2.9 Визначення вмісту вільних жирних кислот у ліпідах кори великих півкуль і гіпокампу щурів.....	54
2.10 Статистична обробка результатів.....	55
РОЗДІЛ 3 ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПЕРТИРЕОЗУ	56
3.1 Вікові особливості змін поведінкової і мнестичної активності щурів за умов експериментального гіпертиреозу.....	56

3.1.1 Поведінкова активність щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу.....	57
3.1.2 Аналіз мнестичної активності щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу.....	61
3.2 Вікові особливості вмісту нейромедіаторних сполук і вільних жирних кислот у корі та гіпокампі щурів за умов гіпертиреозу.....	71
3.2.1 Вміст нейромедіаторних сполук і активність загальної NO-синтази в корі та гіпокампі щурів різного віку при експериментальному гіпертиреозі.....	71
3.2.2 Зміни вмісту вільних жирних кислот у ліпідах мозку щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу.....	77
РОЗДІЛ 4 ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ.....	81
4.1 Поведінкова активність щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу.....	84
4.2 Аналіз мнестичної активності щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу.....	89
4.3 Вміст нейромедіаторних сполук і активність загальної NO-синтази в корі та гіпокампі щурів різного віку при експериментальному гіпотиреозі..	97
4.4 Зміни вмісту вільних жирних кислот у корі й гіпокампі щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу.....	101
РОЗДІЛ 5 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	104
ВИСНОВКИ.....	148
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
ДОДАТОК А Акти впровадження.....	182
ДОДАТОК Б Відомості про апробацію результатів дисертації.....	187
ДОДАТОК В Наукові праці, опубліковані за темою дисертації.....	188

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АК	– амінокислоти
ГАМК	– гама-аміномасляна кислота
ГК	– глутамат, глютамінова кислота
ЖК	– жирні кислоти
НЖК	– ненасичені жирні кислоти
НМА	– нейромедіаторні амінокислоти
5-НТ	– гідрокситриптамін (серотонін)
NMDA	– N-метил-D-аспартат
ПНЖК	– поліненасичені жирні кислоти
ТГ	– тиреоїдні гормони
ТТГ	– тиреотропний гормон
УРУ	– умовна реакція уникнення
ФС	– фосфоліпіди
ЦНС	– центральна нервова система
ЩЗ	– щитоподібна залоза
NOS	– NO-синтаза

ВСТУП

Актуальність теми. Одним із вузлових регуляторних механізмів інтегративної діяльності центральної нервової системи (ЦНС) є гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система [1-14]. Її останній ланцюг – тиреоїдні гормони (ТГ), що включаються у відповідні, створені еволюцією реакції мозку на зміни нейрометаболічного гомеостазу при формуванні психічного статусу, емоцій, пам'яті і поведінки [15-24].

Гормони, взаємодіючи з нейромедіаторами, створюють на рівні ЦНС єдину координуючу нейрогуморальну систему організму [25-29], яка контролює інтегративну діяльність головного мозку [30-34]. Імовірно, тому призначення однієї замісної гормонотерапії, що є основним методом лікування тиреоїдної дисфункції, є недостатнім і не усуває психічний симптомокомплекс захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), особливо щодо когнітивної функції [35-39].

Свій вплив на діяльність ЦНС ТГ реалізують завдяки як безпосередній дії на метаболізм мозку [40-44], так і шляхом модуляції активності нейромедіаторних систем, особливо моноамінергічного та ГАМК-ергічного компоненту [45-55].

Кінцева вроджена або набута реакція визначається як дією зовнішнього і внутрішнього середовища, так і онтогенетичними характеристиками ЦНС [56, 57]. Між тим, віковий аспект формування когнітивної функції за умов порушеного тиреоїдного статусу системно не вивчався [57, 58]. Своєчасність і перспективність даного напрямку продиктовані не тільки недостатністю та протирічністю досліджень, але і тим, що дитячий та юнацький період, а також вік літніх людей, за статистикою останніх десятиріч, виявився найбільш уразливим щодо захворювань ЩЗ [58-62]. Тому визначення змін поведінкової і мнестичної активності та її нейрохімічного забезпечення при тиреодисфункції, які відображають структурно-функціональний рівень інтегративної діяльності ЦНС, є важливим і актуальним завданням на шляху

розкриття механізмів корекції психічного симптомокомплексу даних захворювань з урахуванням генетично детермінованих вікових особливостей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом наукової роботи кафедри фізіології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України (ДЗ «ДМА») за темою «Механізми функціонування центральної і периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», № держреєстрації 0114U000932 (2014–2018 рр.). Робота також виконувалась у рамках договору про науково-технічне співробітництво між кафедрою фізіології ДЗ «ДМА» і кафедрою біофізики та біохімії Дніпропетровського національного університету ім. Олеся Гончара (договір № 1145, 2014–2016 рр.), а також науковою лабораторією Запорізького державного медичного університету (договір про науково-технічну співпрацю між Запорізьким державним медичним університетом, ректор Ю.М. Колесник, і ДЗ «ДМА», ректор чл.-кор. НАМН України Т.О. Перцева, 2017–2018 рр.).

Мета і завдання дослідження. Розкриття вікових особливостей механізму формування когнітивної активності щурів за умов дисфункції щитоподібної залози на рівні вмісту нейромедіаторних сполук і жирних кислот у корі та гіпокампі.

Відповідно до мети були поставлені наступні завдання:

1. Вивчити характер поведінкової активності щурів різного віку (ювенільні, молоді, старі) за умов тиреодисфункцій (експериментальний гіпер- та гіпотиреоз).
2. Визначити віковий аспект формування просторової пам'яті у щурів за умов експериментального гіпер- та гіпотиреозу.
3. Дослідити вміст нейромедіаторних амінокислот (НМА) і серотоніну в корі та гіпокампі ювенільних, молодих і старих щурів за умов дисфункції щитоподібної залози.
4. З'ясувати вікові особливості змін вмісту вільних жирних кислот ліпідної фракції кори й гіпокампу щурів з тиреоїдним дисбалансом.

5. Встановити залежність змін поведінкової і когнітивної активності та вмісту нейромедіаторних сполук у корі та гіпокампі щурів при експериментальному гіпер- та гіпотиреозі в онтогенезі.

Об'єкт дослідження – поведінкова і когнітивна активність щурів.

Предмет дослідження – особливості змін поведінкової і когнітивної активності залежно від нейрохімічного забезпечення, вмісту нейромедіаторних амінокислот та серотоніну в корі й гіпокампі щурів різного віку за умов дисфункції щитовидної залози та встановлення можливих механізмів формування когнітивної функції при порушенні балансу тиреоїдних гормонів в онтогенезі.

Методи дослідження. Визначення стану поведінкової та когнітивної активності проводилося з використанням фізіологічних методів дослідження (поведінка щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті, вироблення умовної захисної реакції знаходження місця у водному лабіринті Морріса). Зміни нейрометаболічного характеру вивчалися за допомогою біохімічних методів (визначення вмісту вільних жирних кислот у ліпідах кори і гіпокампу та вільних амінокислот нейромедіаторного характеру і серотоніну, а також активності загальної NO-синтази у корі й гіпокампі щурів). Для верифікації експериментальних моделей гіпер- та гіпотиреозу застосовувалися клінічні методики (вміст тиреотропного гормону (ТТГ), тироксину (T_4) у крові). З'ясування вірогідності відмінностей параметрів контрольних і дослідних серій експериментів проводилося за допомогою параметричних методів статистики для малих вибірок з використанням критерію t-Стюдента, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003 і STATISTICA 6.1. Стани експериментального гіпер- та гіпотиреозу створювались шляхом вживання з їжею, відповідно, L-тироксину (10 мкг/добу/тварину) або мерказолілу (10 мг/кг) упродовж двох тижнів.

Наукова новизна отриманих результатів. Отримані у роботі результати вирішують наукове завдання з вивчення механізму формування когнітивної функції в онтогенетичному аспекті, що є одним з ключових

питань фізіології вищої нервової діяльності. На основі отриманих експериментальних даних обґрунтовані і сформульовані можливі нейромедіаторні механізми формування вродженої та набутої поведінки у щурів різного віку за умов тиреоїдної дисфункції. Уперше встановлено, що спонтанна поведінкова діяльність, яка визначається тиреоїдним статусом організму, змінюється залежно від віку тварин і формує рівень когнітивної активності щурів в онтогенезі. В ювенільних і молодих щурів експериментальний гіпертиреоз супроводжувався анксіолітичним, а експериментальний гіпотиреоз – навпаки, анксіогенним ефектом. У старих тварин як експериментальний гіпертиреоз, так і експериментальний гіпотиреоз викликали формування анксіогенного ефекту. При дослідженні мнестичної активності вперше було виявлено, що експериментальний гіпертиреоз супроводжувався покращенням або підтриманням когнітивної функції на належному рівні в ювенільних і молодих щурів та погіршенням її у старих тварин. Експериментальний гіпотиреоз викликав когнітивний дефіцит у всіх вікових групах щурів, особливо, у старих тварин. За ступенем порушень поведінкової та когнітивної активності за умов дисфункції ЩЗ групи тварин можна розташувати у наступному порядку: старі > молоді > ювенільні.

Уперше показано, що експериментальний гіпертиреоз характеризувався підвищенням вмісту ГАМК у неокортексі ювенільних і молодих щурів (анксіолітичний ефект) та глутамату в гіпокампі (підтримання когнітивної функції). У старих тварин, навпаки, експериментальний гіпертиреоз викликав зменшення вмісту ГАМК і підвищення рівня глутамату в корі великих півкуль (анксіогенний ефект) та надмірне зростання кількості гліцину в гіпокампі (ослаблення когнітивної функції).

Уперше встановлено, що експериментальний гіпотиреоз супроводжувався збільшенням вмісту серотоніну в корі й гіпокампі ювенільних і молодих щурів, а також надмірним зростанням концентрації глутамату в неокортексі (85%) і гіпокампі (110%) старих тварин. Імовірно,

глутамат викликав ексайтотоксичний ефект, особливо у старих щурів, і сприяв порушенню когнітивної функції.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані нами дані про вікові особливості ролі тиреоїдних гормонів (ТГ) в організації вроджених і набутих поведінкових реакцій як на функціональному, так і на структурному рівні можуть бути використані при діагностуванні як маніфестованих, так і субклінічних форм тиреодисфункцій, що часто мають такі ж, але більш приховані порушення психоемоційної діяльності. Виявлення поведінкового і когнітивного дефіциту, ймовірно, пов'язаного зі змінами вмісту нейромедіаторних сполук у мозку, надає можливості краще коригувати замісну гормональну терапію за допомогою ноотропів, антиоксидантів, антидепресантів, мембраностабілізуючих препаратів тощо, з урахуванням віку пацієнта.

Наведені дані розширюють і поглиблюють знання про механізми порушень когнітивної активності ЦНС в онтогенезі за умов дисфункції ЩЗ, один із яких передбачає дисбаланс вмісту збуджуючих і гальмівних нейромедіаторних сполук та жирнокислотного складу ліпідів кори й гіпокампу.

Результати дослідження впроваджені у педагогічний процес кафедри неврології та офтальмології, патологічної фізіології, фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (2018 р.), кафедри нормальної фізіології Запорізького державного медичного університету (2018 р.), кафедри фізіології Української медичної стоматологічної академії (2018 р.), кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (2019 р.). Використання матеріалів дисертації в учбовому процесі підтверджено актами впровадження (додаток А).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз літературних даних, виконано основну частину експериментальних досліджень — визначення змін поведінкової та мнестичної активності інтактних щурів різного віку за умов гіпер- та

гіпотиреозу, а також за умов формування експериментальних моделей гіперта гіпотиреозу. Статистична обробка даних дослідження, узагальнення та обговорення одержаних результатів, висновки є авторськими. Визначення теми, мети, завдань дослідження, розробка наукової гіпотези, вибір адекватних методів дослідження зроблено сумісно з науковим керівником д.мед.н., проф. О.Г. Родинським. Вивчення вмісту вільних жирних кислот (ВЖК) ліпідів мозку було проведено здобувачем на кафедрі біофізики та біохімії Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара. Визначення вмісту ТТГ і T_4 у крові проведено за технічного сприяння завідувача НДІ медико-біологічних проблем ДЗ ДМА – д.мед.н., проф. О.Л. Дроздова. Вивчення вмісту нейромедіаторних амінокислот, серотоніну і активності NO-синтази в структурах мозку проводилось у науковій лабораторії Запорізького державного медичного університету. У дисертації не використовувалися ідеї або розробки, які належать співавторам публікацій.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації викладені та обговорені на: VII Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (м. Київ, 2016 р.), Підсумковій LX науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (присвяченій 60-річчю Тернопільського державного медичного університету) (м. Тернопіль, 2017 р.), VII Конгресі Українського Товариства нейронаук (м. Київ, 2017 р.), Всеукраїнській науково-практичній заочній конференції, присвяченій 100-річчю Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара «Сучасні питання фізіології та медицини» (м. Дніпро, 2018 р.), Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасної медицини» (м. Львів, 2018 р.), II міжнародній науковій конференції «Сьогодення біологічної науки» (м. Суми, 2018 р.), 20 з'їзді Українського Фізіологічного товариства (м. Київ, 2019 р.), XVII Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні питання біології та медицини» (м. Старобільськ,

2019 р.), VIII Національному конгресі патофізіологів України «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (м. Одеса, 2020 р.) (додаток Б).

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена українською мовою на 190 сторінках машинописного тексту (основний текст становить 124 сторінок) і складається з анотацій, переліку публікацій здобувача, зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, який містить 282 найменування (112 латиницею, 170 кирилицею) і викладений на 32 сторінках, і 3 додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями і 17 рисунками.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, із них 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України (у т.ч. (у т.ч. одна стаття у міжнародному журналі та дві статті у вітчизняних виданнях, включених до міжнародних наукометричних баз), 9 робіт – у матеріалах наукових конгресів, з'їздів і конференцій (додаток В).

РОЗДІЛ 1

ВІКОВИЙ АСПЕКТ НЕЙРОМЕДІАТОРНОГО МЕХАНІЗМУ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЗА УМОВ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Стан поведінкової і когнітивної активності за умов гіпер- та гіпотиреозу: онтогенетичний аспект

Зростаючі темпи і масштаби перетворень навколишнього середовища, які приймають в сучасних умовах глобальний характер та іноді викликають порушення природно-екологічного балансу, зміна клімату, гіподинамія, гіпоксія, психоемоційна та фізична напруженість, хибні звички, травматизм, патологічні та інші фактори роблять вкрай актуальною проблему адаптації людини і тварин до даних екстремальних ситуацій [63]. Провідна роль в адаптаційному процесі належить нейрогуморальному регуляторному механізму, який у першу чергу представлений гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системою. Не менш важливим і водночас найменш вивченим та поданим у науковій літературі є тиреоїдний механізм інтегративної функції ЦНС [64, 65].

Фізіологічно-морфологічний стан ЩЗ може розглядатися як чутливий індикатор природно-екологічного та соціального дискомфорту. В умовах погіршення екологічного балансу, соціальних умов життя, психоемоційного і фізичного навантаження за останні 10 років чисельність хворих з тиреопатологією в Україні зросла в 3,7 рази з 0,9 до 3,3 тис. на 100 тис. населення. За даними ВООЗ, патологією щитовидної залози страждають більше 200 млн. чоловік [49, 50]. За останні 5 років абсолютний приріст числа діагностованих захворювань в економічно розвинених країнах склав 51,8 % серед жінок і 16,7% серед чоловіків. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за останні 5 років кількість хворих з дисфункцією ЩЗ збільшилася в нашій країні в 5 разів. На диспансерному обліку перебувають 3,5 млн чоловік, 70% населення страждають дефіцитом йоду. За останні

20 років відбуваються значні зміни в структурі тиреоїдної патології зі зростанням питомої ваги хворих з нетоксичним зобом [66]. Спостерігається збільшення числа операцій на щитоподібній залозі, що призводить до розвитку післяопераційного гіпотиреозу [67, 68].

Значущість цієї патології обумовлена тим, що впродовж одного року у 5–15% пацієнтів субклінічний гіпотиреоз переходить в маніфестний стан, причому в 70% випадків – з появою симптоматики з боку серцево-судинної системи [69, 70, 71]. Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеско» НАМН України відмітив наявність різних проявів тиреопатій приблизно у 50% пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [50].

Виключно важлива роль гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного механізму в розвитку вищої адаптивної реакції і поширеність захворювань ЩЗ, особливо субклінічних форм, які можуть протікати достатньо довго та прихованно, але супроводжуватися такими ж симптомами, як і маніфестовані, обумовлюють необхідність вивчення функціонування організму та його окремих систем за умов гіпер- та гіпотиреозу. Щодо цього, то найбільш наведеними в науковій літературі були питання про компенсаторно-пристосувальні перебудови в системі крові, серцево-судинній, імунній системах, в печінці та м'язах [72-86].

Між тим, у розгортанні вищих інтегративних реакцій особливе місце належить ЦНС, за допомогою якої формуються механізми організації складного акту поведінки за участю емоцій, мотивацій, пам'яті. Даних про роль ЦНС та її окремих структур в інтегративній діяльності організму за умов дисфункцій ЩЗ в науковій літературі знайшлося немало. Але й вони, по-перше, лише констатують фактичний матеріал і не розкривають конкретні механізми її реалізації, по-друге, є найрізноманітнішими змінами та порушеннями в діяльності ЦНС, іноді протилежної направленості [77]. Найбільш представленими по даному питанню є клінічні дослідження. Як тиреотоксикоз, так і гіпотиреоз впливають, перш за все, на емоційну діяльність [78, 79]. При підвищеному рівні ТГ у крові спостерігаються

психоемоційні розлади у вигляді підвищеної збудливості, лабільності настрою, зростанні тривожності, роздратованості, плаксивості, виникненні панічних атак, депресій [80]. При дефіциті ТГ погіршується настрій, з'являється нудьга, кволість, апатія, сонливість, психічна загальмованість, депресія, послаблюється пізнавальна функція, пам'ять та увага, явно чи приховано знижується інтелект [81, 82].

Гіпотиреоїдна енцефалопатія формується в результаті різкого пригнічення анаболічних і енергетичних процесів у клітинах головного мозку та проявляється типовим симптомокомплексом: погіршенням пам'яті, уваги, загальною загальмованістю, запамороченням, зниженням соціальної адаптації [83]. Об'єктивно виявляється торпідність розумових процесів, зниження об'єму короточасної пам'яті. При тяжкому тривалому гіпотиреозі спостерігаються суттєві порушення психіки. Можуть мати місце як екзогенно органічні психози, так і близькі по структурі до ендогенних – шизофреноподібна та маніакально-депресивна форми. Імовірно, порушення психоемоційної функції пов'язані з морфологічними стереотипними змінами: дифузний набряк з утворенням порожнин, заповнених набряковою рідиною, лізіс секреторних залоз, каріопікноз і каріорексис, деформація, зменшення в розмірах та розпад клітин [84, 85].

Вивчаючи аспект впливу дисфункцій ЩЗ на інтегративну діяльність ЦНС, можна дійти висновку, що ТГ відіграють важливу роль у формуванні психічної, локомоторної, інтелектуальної, мнестичної діяльності. Проте, упродовж онтогенетичного розвитку організму потреба в них змінюється гетерохронно. Головний мозок особливо чутливий до них у неонатальний [86] і ранній післянатальний періоди, коли відбувається формування, розвиток, диференціація нейронів і глії, мієлінізація та синаптогенез, які й забезпечують пластичність ЦНС [36, 58, 87]. Безсумнівно, з віком пластичність нервових центрів, яка забезпечує ступінь адаптивних можливостей ЦНС, змінюється: найвища, але дуже вразлива до патологічних факторів, – у ранньому онтогенезі, довершена і стабільна – у молодому віці та ослаблена – у старому організмі [88]. Зміни в поведінковій та мнестичній

активності на фоні дисфункцій ЩЗ у ранньому післянатальному періоді достатньо широко наведені в експериментальній науковій літературі. Так, надлишок ТГ, який створювали у щурят у перші декілька днів, призводив до передчасного відкриття очей, появи слуху, розвитку плавального рефлексу, рефлексу випрямлення і переміщення, що не було результатом мотивації або метаболізму [89]. Показано, що ранній постнатальний гіпертиреозидизм покращував як робочу, так і довготривалу пам'ять в просторовому лабіринті у дорослих мишей [90]. На відміну від вищенаведених даних, ряд дослідників виявили протилежне. Щури, які отримували ТГ у перші дні після народження, гірше навчалися в лабіринті з харчовим підкріпленням [91]. Виявлено також, що раннє введення ТГ призводить до значного ослаблення довготривалої потенціації в гіпокампі і порушення навчання [92]. У мишей лінії ДБА з транзиторним раннім післянатальним гіпертиреозидизмом відмічали зниження здатності до навчання в моделі активного уникнення [91], але підвищення її в радіальному лабіринті. Salas і співробітники визначили, що введення T_4 у 1-3 дні після народження, викликало зміни схеми грумінга [91]. У ранньому онтогенезі гіпотиреоз, на відміну від гіпертиреозидного стану, був більш послідовним у своїх проявленнях і викликав поведінкові та когнітивні дефіцити як у дітей, так і в експериментах на тваринах [58, 93-95]. Зокрема, введення метимазолу щурят з 1 по 21 день після народження, що створювало модель експериментального гіпотиреозу, супроводжувалось зниженням числа й щільності мієлінізованих аксонів у щурів з транзиторним та хронічним гіпотиреозом, які виявлялися методом магнітно-резонансної томографії й електронної мікроскопії [96]. Автори пов'язують результати даних досліджень з нейрокогнітивною затримкою в дітей із пізнім лікуванням гіпотиреозу або з вродженим гіпотиреозом. Порушення процесу мієлінізації в корі головного мозку щурят, що було викликане експериментальним гіпотиреозом у ранньому післянатальному періоді, не відновлювалось при застосуванні T_4 -гормонозамісної терапії.

Клінічні дослідження щодо порушень когнітивної активності в дітей були більш представленими в літературних джерелах. Обстеження вербальної і

зорової пам'яті у підлітків 10–15 років зі зменшеним рівнем ТГ показало зниження мнестичних здібностей до відтворення слухової інформації, а також затримку сприйняття зорових образів [97]. У дітей, які перенесли в неонатальному періоді транзиторний гіпотиреоз, виявлявся дефіцит когнітивних функцій у вигляді більш низьких показників логічно-словесної пам'яті. Взагалі, інтелектуальний потенціал населення йоддефіцитних регіонів по індексу IQ на 10–15 балів нижче, ніж в інших. Доведено, що зниження інтелектуального коефіцієнта (IQ) населення у йододефіцитних регіонах зумовлено не зростанням частоти випадків неврологічного кретинізму, а збільшенням кількості людей з легкими ментальними та психомоторними порушеннями [97]. Ментальні порушення у дітей часто стають помітними лише у шкільному віці, що знижує можливість отримання у майбутньому «інтелектуальних» професій.

У ранньому онтогенезі важливим періодом у формуванні адаптивних резервів організму, окрім перших років життя, є препубертатний період, коли знову активуються процеси подальшої диференціації нейронів і глії, мієлінізації нервових волокон та синаптогенезу, які відповідають за лабільність і пластичність ЦНС [98]. Саме в цей період виникає напруженість у функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, що пояснює зростання кількості захворювань ЩЗ, особливо субклінічних форм дисфункцій, серед підлітків [58, 99-102]. Аналіз літературних даних про функціонування ЦНС у дітей в препубертатному періоді за умов гіпер- і гіпотиреоїдного стану показав, що розгляд цього питання обмежується клінічними дослідженнями, як, наприклад, змінами на електроенцефалограмі α - та γ -ритмів у підлітків з дифузним еутиреоїдним зобом, коливанням амплітуди латентного періоду слухових викликаних потенціалів на ранніх стадіях тиреоїдних дисфункцій школярів молодших класів [103]. У хворих з гіпофункцією ЩЗ у даному віковому періоді збільшується загроза розвитку депресивноподібних станів, які досягають 75-80% [104]. Незважаючи на важливість раннього препубертатного періоду в становленні інтегративних механізмів ЦНС і поширеність «дезадаптаційних» синдромів, пов'язаних із

захворюванням ЩЗ у ранньому віці, розкриття нейрофізіологічних, нейрохімічних процесів у мозку за умов тиреопатій не привернуло достатньої уваги дослідників.

Найбільш представленим і обговорюваним у наукових джерелах був аспект організації інтегративної діяльності ЦНС молодого організму за умов тиреодисфункцій, коли адаптивно-компенсаторні властивості мозку найвищі. В експериментальних роботах посилення тиреоїдної функції супроводжувалось гальмуванням деяких форм поведінкової активності у молодих щурів: при імунізації T_4 – вертикальної рухливості, при імунізації T_3 – орієнтовно-дослідницького компоненту, при внутрішньовенному введенні T_3 – 4-х разовим зниженням емоційності [91]. Стан експериментального гіпер- і гіпотиреозу призводив до зниження тривалості грумінга у молодих щурів [93]. Рівень вертикальної і горизонтальної рухливості молодих щурів визначався концентрацією тиреоїдних гормонів [105]. При введенні тироксину дані показники суттєво підвищувалися. При введенні мерказолілу, навпаки, кількість пересічених квадратів та число стійок зменшувалися. Такі зміни автори пов'язували з активацією експресії білків теплового шоку, стимуляцією скоротливої функції серця, підвищенням активності антиоксидативної системи організму, посиленням АТФ-азної активності міозину, підвищенням кількості і розміру мітохондрій у скелетних м'язах, збільшенням Ca^{2+} -АТФазної активності саркоплазматичного ретикулуму та синтезу молекул Na^+ , K^+ -насосу [105, 106]. У молодих мишей з експериментальним гіпотиреозом, що модулювався імунізацією тиреоглобуліном і ад'ювантом, при дослідженні поведінки у тестах «відкрите поле», «примусове плавання» відзначалося різке підвищення кількості актів грумінга, болюсів дефекацій, які були проявом тривожності та депресивноподібного стану [107]. Таким чином, тиреодисфункції порушують інтегративну діяльність ЦНС, викликаючи, в основному, поведінкові дефіцити.

Гальмування мнестичної активності спостерігалось і в експериментальних дослідженнях при формуванні набутої поведінки. Зокрема, при гіпотиреоїдному стані, викликаному введенням упродовж двох тижнів тиреостатика мерказоліла,

у молодих щурів спостерігалось зменшення латентного періода пошуку їжі у 8-променевому лабіринті й збільшення помилок при виконанні харчової умовної поведінки [108]. Порівняно з гіпофункцією ЩЗ, введення з їжею T_3 молодим щурам-самцям незначно покращувало процес формування і відтворення умовної реакції активного уникнення, що, як вважають дослідники, може бути пов'язано з підвищенням функціональної активності ЦНС [91, 109]. Введення з їжею L-тироксину молодим щурам покращувало реакцію пошуку їжі у 8-променевому лабіринті [110]. Таким чином, дисбаланс ТГ викликав суттєві порушення вродженої поведінки і мнестичної функції тварин у залежності від тиреоїдного статусу.

Не менш цікавим і важливим постає питання про адаптивні можливості ЦНС старих тварин зі зміненим фоном тиреоїдних гормонів. По-перше, проблема старіння є актуальною взагалі, так як розкриває механізми подовження життя. По-друге, за останні десятиріччя намітилася тенденція до зростання чисельності людей похилого віку. По-третє, пластичність та і сама кількість нейронів у даному віці знижується, а разом і з тим зменшується здатність ЦНС до пристосувально-компенсаторних пребудов як на фізіологічному, так і на структурному рівнях [41,111]. По-четверте, з віком зменшується гормональний фон, у тому числі й рівень ТГ у крові, чутливість та кількість тиреоїдних рецепторів. Імовірно, тому вік літніх людей, особливо жінок, є найбільш уразливим до захворювань ЩЗ взагалі й, зокрема, щодо гіпотиреозу, поширеність якого зростає до 12–14% у віковій категорії після 60 років [112, 113]. На жаль, когнітивна активність і механізми її реалізації на рівні нейрометаболічного, нейрохімічного процесів у мозку старих тварин за умов дисфункцій ЩЗ в експерименті практично не вивчались. Клінічні дослідження, в основному, стосувалися порушень психоемоційної сфери, особливо щодо депресивного стану, посилення тривоги, негативних емоцій [112, 113]. Ураховуючи, що онтогенетичний аспект інтегративної діяльності ЦНС за умов дисфункцій ЩЗ дослідниками глибоко не розглядався, розкриття його нейрофізіологічних механізмів було взято нами за основу даного дослідження.

Сказане вище повною мірою відноситься і до вивчення клініки психічних розладів при захворюваннях ЩЗ. При дефіциті тиреоїдних гормонів, необхідних для нормального функціонування організму, розвиваються важкі зміни майже всіх органів і систем, у тому числі психічної сфери, що визначає соціальну значущість даного захворювання [72, 99, 114, 115]. Психопатологічні прояви при гіпотиреозі характеризуються поліморфізмом і неоднорідністю. Та чи інша ступінь психічних порушень спостерігається у всіх хворих гіпотиреозом, причому ці відхилення домінують у клінічній симптоматиці захворювання [41, 116].

Характерною особливістю гіпотиреозу є адинамія й емоційний дефіцит. У запущених випадках гіпотиреозу розвивається амнестичний синдром і картина органічного слабоумства, обумовлена гіпотиреоїдною енцефалопатією. Психічна патологія в цих випадках виражається широким діапазоном порушень – від явищ астенії до важкого апатоабулічного синдрому, інтелектуально-амнестичного дефіциту й виражених психозів. Істотний вплив на динаміку і прогноз психічних розладів при гіпотиреозі мають такі фактори, як тривалість захворювання, особливості особистості та вік хворого. У відповідності з уявленнями інших авторів поширеною клінічною маскою гіпотиреозу у дорослих є депресія [117, 118]. Вона може виникати як при клінічно вираженому гіпотиреозі, так і при гіпертиреозі [119]. Відомо також, що дефіцит тиреоїдних гормонів може сприяти підвищенню чутливості до стресів [63, 120].

Узагальнюючи дані літератури, можна відзначити, що результати раніше проведених досліджень відповідають далеко не на всі питання, що стоять перед психіатрами і ендокринологами, оскільки відсутня чітка систематизація та єдина думка про нейрохімічні особливості психічних розладів, що майже завжди виникають на фоні тиреодисфункцій [121].

1.2 Зміни активності нейромедіаторних систем мозку за умов дисфункції щитоподібної залози

Дисфункція ЩЗ, особливо її гіпофункція, на сьогодні є найбільш поширеним захворюванням ендокринної системи, поступаючись лише

цукровому діабету [122]. Актуальність дослідження тонких молекулярних механізмів патогенеза даного захворювання пояснюється тим, що недостатність тиреоїдних гормонів позначається на функціонуванні всіх органів і тканин та супроводжується значними порушеннями різних видів обміну, у тому числі обміну амінокислот [122]. Важливість біогенних амінокислот визначається їх унікальною роллю в побудові та проміжному синтезі основних структурних компонентів клітини (білки, нуклеїнові кислоти, низькомолекулярні азот- і сульфурмісні сполуки) і реалізації більшості функцій клітин через ці компоненти. Деякі з амінокислот – такі, як глютамінова кислота, аспарагінова кислота, гліцин, гістидин, триптофан, фенілаланін, тирозин, таурін – приймають участь у синтезі ендогенних біологічно активних сполук, деяких гормонів, нейромедіаторів, або самі є такими.

Обмін цих сполук контролюється різними біохімічними і фізіологічними механізмами, які підтримують відносно постійні концентрації амінокислот в крові та тканинах. Оскільки амінокислотам також належить роль інтермедіаторів, що зв'язують між собою основні метаболічні шляхи, дослідження амінокислотного складу мозку може служити інтегральним показником функціонального стану регуляторних систем організму [122].

В експериментальних дослідженнях на дорослих щурах було встановлено, що тиреоїдний статус впливає на нейромедіаторну нейрональну передачу. Зокрема, відомо, що ТГ впливають на синтез і/або швидкість турноверу багатьох нейромедіаторів, а також на чутливість рецепторів до них у головному мозку. ТГ, особливо трийодтиронін, може безпосередньо впливати на нейротрансмісію шляхом модуляції синаптичних процесів. Проте, ймовірніше за все, зміни в нейромедіаторних системах при дисбалансі тиреоїдного статусу в організмі є адаптивною відповіддю організму, а не його первинною реакцією.

Особливу роль у підтриманні та регуляції вищих функцій мозку за участю тиреоїдних гормонів виконує серотонін. По-перше, сама активність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної віссі знаходиться під контролем серотонінової медіаторної системи мозку. Зокрема, блокада серотонінових рецепторів 5HT_1 підтипа у щурів, супроводжувалася дефіцитом тиреоїдних

гормонів, який пов'язаний зі зниженням рівня тиреотропного гормону [123]. Серотонін може блокувати секрецію тиреотропних гормонів гіпофізом, однак виявляє прямий стимулюючий вплив на тиреоцити. Цей ефект опосередкований 5-HT₂-рецепторами. Серотонін є патофізіологічним фактором захворювань ЩЗ.

По-друге, однією з гіпотез механізму дії тиреоїдних гормонів на вищі функції мозку є опосередкований вплив даних гормонів на серотонінергічну дифузну систему ЦНС [124]. На користь такої концепції говорять багаточисельні дані літературних джерел. Зокрема, Rastogi і Singhai [91] установили, що підвищений синтез 5-гідрокситриптаміну (5-НТ) у неонатально гіпертиреоїдних щурів може супроводжуватися підвищенням активності триптофангідроксилази і посиленням поглинання триптофану в серотонінергічних нейронах. Високий рівень 5-гідроксиіндолоцтової кислоти в усіх регіонах головного мозку в молодих гіпертиреоїдних щурів може бути результатом активації процесів утилізації або дезамінування 5-НТ. Але ці ж автори показали також, що введення Т₃ дорослим щурам не викликає істотних змін в активності триптофангідроксилази в головному мозку.

При гіпотиреозі пригнічений синтез і метаболізм серотоніну в мозку [85]. В експериментах на тваринах зниження вмісту серотоніну в синапсах і збудливості серотонінових рецепторів при гіпотиреозі компенсується збільшенням щільності 5-HT_{1A}-рецепторів. У свою чергу, введення гормонів ЩЗ тваринам з моделлю гіпотиреозу підвищує рівень серотоніну в корі головного мозку і знижує чутливість 5-HT_{1A}-ауторецепторів в ядрах шва, що інтенсифікує звільнення серотоніну корою і гіпокампом. За умов гіпертиреозу, навпаки, синтез серотоніну підвищений [91].

Теjanі В.І. і співавтори [91] вважають, що введення Т₃ підвищує щільність серотонінових рецепторів 1А підтипу в лімбічних структурах, головним чином, у фронтальній корі й гіпокампі, однак, вони виявили подібне підвищення також і у тиреоїдектомованих щурів. У гіпертиреоїдних щурів підвищення рівня 5-НТ в корі супроводжується зменшенням щільності серотонінових рецепторів 2 типу в тій же самій області, чим можна пояснити деякі поведінкові зміни, що спостерігаються у гризунів і людей.

Функціонально, зниження щільності серотонінових рецепторів 2 типу може вивільняти серотонінові рецептори 1A підтипу від інгібуючого впливу і тим самим викликати поведінкову активацію або призводити до анксіогенного стану при типовому гіпертиреозі [125, 126].

Так, виявлено, що щоденні ін'єкції T_3 потенціюють синдром посмикування головою, викликаний введенням прекурсора серотоніну 5-гідроксітріптофана [124]. Існує думка, що цей синдром може блокуватися прямою стимуляцією серотонінергічних рецепторів (можливо серотонінових рецепторів 2 типу); інші автори, однак, припускають, що здатність T_3 підвищувати обумовлені серотоніном поведінкові реакції не є результатом прямої дії на серотонінергічну систему, але ймовірно опосередкована через норадренергічний механізм. Таким чином, зміни, що спостерігались у метаболізмі 5-НТ у мозку гіпо- і гіпертиреозних тварин свідчать про зворотне співвідношення між метаболізмом 5-НТ та тиреоїдним статусом.

По-третє, психоемоційна сфера, та, зокрема, депресії та депресивноподібні стани у тварин пов'язані, перш за все, з дефіцитом таких основних нейрохімічних чинників, як серотонін, адреналін, норадреналін, дофамін [127, 128, 129]. На думку окремих авторів, серотонінова недостатність є патогенним фактором депресії і добре пояснює порушення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи при депресії [130, 131]. Прийнято вважати, що депресія супроводжується блокуванням активності ферменту дейодинази типу 2, що сприяє зниженню вмісту серотоніну при депресії. Введення дезипраміну і флуоксетину, що є інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну і серотоніну, збільшує активність дейодинази-2.

За останні роки не менш актуальною гіпотезою впливу ТГ на вищі функції мозку є ГАМК-ергічний механізм дії, логічність якого ґрунтується на принципі зворотнього зв'язку. Тобто, посилене збудження в ЦНС, що пов'язане з ТГ, може обмежуватись активацією ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи мозку.

Ще в ранніх клінічних спостереженнях та експериментах на тваринах було відзначено, що при гіпертиреозах послаблюються всі види гальмування

в ЦНС, і, перш за все, пресинаптичне гальмування, а при гіпотиреозах, навпаки, послаблюються процеси збудження. ГАМК є основним гальмівним нейромедіатором мозку. За даними радіоавтографії, від 20% до 40% усіх синапсів мозку є ГАМК-ергічними. На даний час отримані переконливі докази про багатобічну взаємодію тиреоїдної і ГАМК-ергічної регуляторних систем та показано, що основна дія тиреоїдних гормонів на функції ЦНС опосередковується саме через гальмівну ГАМК-ергічну передачу [132, 133, 134]. В експериментах *in vivo* та *in vitro* на щурах та мишах отримані дані, які вказують, що ТГ діють на різні компоненти ГАМК-ергічної системи. Показаний вплив тиреоїдних гормонів на ферменти, що відповідають за синтез та деградацію ГАМК, звільнення ГАМК та її зворотне захоплення нервовими клітинами, експресію ГАМК-рецепторів генами та їхню постсинаптичну функцію.

У дорослих тварин при гіпотиреозі в основному збільшується активність ферментів, які синтезують ГАМК, саме тому рівень ГАМК підвищено. При гіпертиреозі, навпаки, активність цих ферментів знижена, як і рівень ГАМК. Але, як показали дослідження *in vitro*, цей ефект спостерігається не завжди, тому що тиреоїдні гормони збільшують звільнення ГАМК з пресинаптичних терміналей та пригнічують зворотне захоплення ГАМК, тому присутність тиреоїдних гормонів в синапсі може подовжити дію ГАМК після її звільнення. Цей ефект тиреоїдних гормонів опосередкований через зв'язування їх з цитоплазматичними та ядерними рецепторами.

Є також суперечливі дані про дію довготривалих змін в рівнях тиреоїдних гормонів на зворотне захоплення ГАМК. В експериментах *in vivo* збільшення чи зменшення рівнів тиреоїдних гормонів змінює щільність сайтів, що зв'язують ГАМК та бензодіазепіни в ГАМК-рецепторах мозку, але результати варіюють від досліду до досліду, що може відображати важливі регіональні відмінності в мозку. Є дані, отримані в експериментах *in vitro*, що ТГ неконкурентно пригнічують ГАМК-стимульовані хлорні токи через зв'язування з ядерними рецепторами, що знаходяться в цитоплазмі.

У щитоподібній залозі, як і в ЦНС, знайдені ГАМК-транспортуючі системи та ферменти синтезу і деградації ГАМК, які чутливі до дії тиреоїдних гормонів. Показано, що у щурів та людей ГАМК пригнічує звільнення з гіпофіза тиреоїдстимулюючого гормону. ГАМК також пригнічує звільнення тиреоїдних гормонів із щитоподібної залози, що стимулюється тиреотропним гормоном. Таким чином, ці досліді доводять, що є тісний взаємозв'язок між тиреоїдною та ГАМК-ергічною регуляцією у хребетних тварин.

Уявлення про те, що основний механізм впливу тиреоїдних гормонів на ЦНС опосередковується через гальмівну ГАМК-ергічну передачу, стало формуватися лише в останні роки [135]. Деякі експериментальні роботи суперечать одна одній. У цьому зв'язку представляються актуальними перевірка та уточнення даних різних авторів про вплив тиреоїдних гормонів на ГАМК-ергічну систему [132].

Установлено, що T_4 зв'язується з бензодіазепіновими рецепторами [91]. Було висловлено припущення про те, що бензодіазепіни і ТГ можуть взаємодіяти на рівні рецепторного сайту зв'язування, мембранного транспортера. Mason і співавтори [91] показали, що ТГ можуть модулювати активність ГАМК-ергічної системи. Крім того показано, що T_3 і T_4 (10 мкМ) значно інгібують нейрональне захоплення ГАМК у корі мозку щурів. Кінетика інгібування поглинання ГАМК за допомогою ТГ свідчить про конкурентний процес. Проте, поглинання ГАМК значно підвищується в гомогенатах мозку тиреоїдектомованих щурів. Захоплення [3H]-ГАМК синапсами також істотно інгібується при введенні ТГ. За умов гіпотиреозу щільність ГАМКА-рецепторів у корі головного мозку щурів підвищена на 25–30%, а при гіпертиреозі, навпаки, знижена на 30–50% [132].

Неврологічні ефекти ТГ, у цілому, є збудливими, і опосередковуються, головним чином, через активацію адренергічної системи, тоді як ГАМК є переважно гальмівним нейромедіатором в ЦНС. Наведено, що нейрональне захоплення і, можливо, гліальне захоплення є важливими процесами в контролі активності ГАМК-ергічної системи. Можна припустити, що ТГ,

пригнічуючи зворотнє захоплення ГАМК, пролонгують дію ГАМК у синапсі. Таким чином, збудження, що викликане безпосередньо ТГ, урівноважується за принципом зворотнього гальмування, завдяки потенціюванню дії ГАМК [136, 137]. Представлено чимало доказів про залучення ТГ і ГАМК-ергічної системи в патофізіології депресії. Це також збігається з положенням про те, що ТГ можуть підвищувати інгібуючу активність в ЦНС за допомогою потенціювання ГАМК-ергічної системи.

У зв'язку з цим вважають, що ТГ можуть впливати на ГАМК-ергічну передачу через інгібування специфічних рецепторних сайтів зв'язування бензодіазепінів, рецептори яких представляють собою комплекс із підтипом ГАМК-ергічних рецепторів. У світлі цих уявлень інгібування функціональної активності підтипу ГАМК-ергічних рецепторів може залучатися в появу судом і/або в розвиток тривоги в умовах тиреотоксикозу [138, 139].

Гормони щитоподібної залози є багатофункціональними гормонами і відіграють ключову роль у розвитку різноманітних функцій мозку (нейрональна архітектура, ріст нейронів, синаптогенез, метаболізм різноманітних нейромедіаторів і т.д.) у хребетних тварин. Тому цілком логічно припустити можливий взаємовплив тиреоїдної і глутаматергічної систем [140]. По цьому питанню відомо, що при гіпотиреозі переважно збільшена активність ферментів декарбоксилювання глутамінової кислоти, а при гіпертиреозі – навпаки, знижена. Ці ферменти виявлені і в щитоподібній залозі, яка чутлива до впливу самих тиреоїдних гормонів.

Біля 40% нервових клітин мозку є глутаматергічними. Найбільша щільність цих рецепторів виявлена у корі великих півкуль, гіпокампі, базальних ядрах, нюховій системі, тобто в тих структурах, які відповідальні за пам'ять та навчання. У середньому мозку, стовбурі і спинному мозку щільність глутаматних рецепторів відносно низька. З порушенням роботи глутаматергічних систем пов'язані такі захворювання, як епілепсія, шизофренія, хорея Хагдінгтона, хвороба Альцгеймера та ін.

У наукових джерелах зустрічаються поодинокі відомості про те, що при гіпертиреозі у новонароджених і молодих шурів щільність N-метил-D-аспартат

(NMDA) та α -аміно-3-окси-5-метил-4-ізоксазолпропіонат (AMPA, квісквалатний) підтипів глутаматних рецепторів була зменшена, а каїнатних рецепторів, навпаки, збільшена [141], як і щільність NMDA-зв'язуючих сайтів при гіпотиреозі щурів. Згідно з даними літератури, антагоністична дія тиреоїдних гормонів на глутаматергічну систему може попереджувати загибель нейронів, викликану глутаматною ексайтотоксичністю. Також є повідомлення і про вплив агоністів глутамату на активність щитоподібної залози. Наприклад, при внутрішньоочеревинному введенні щурам глутамату, NMDA, каїнату чи домоїкової кислоти рівень тиреоїдних гормонів у крові підвищувався вже через 30 хвилин. По даному питанню знайшлися і протилежні дослідження [142]. Щільність каїнатних зв'язуючих сайтів у корі приблизно в 4 рази менше, ніж NMDA-рецепторів. При експериментальному гіпотиреозі щільність каїнатних сайтів у корі великих півкуль достовірно зменшувалась, а при гіпертиреозі – збільшувалась. Для розуміння причин протилежної зміни щільності NMDA- і каїнатних рецепторів при гіпо- та гіпертиреозі слід урахувати, що за даними літератури, збуджуючі каїнатні рецептори, на відміну від NMDA-рецепторів, розташовуються, зазвичай, пресинаптично на збуджуючих глутаматних і, можливо, інших типах рецепторів. Вочевидь, більш висока щільність пресинаптичних збуджуючих каїнатних рецепторів при гіпертиреозі може компенсувати меншу кількість збуджуючих постсинаптичних NMDA-рецепторів і в цілому сприяти посиленню збуджуючих процесів. Таким чином, наведені результати узгоджуються з даними про те, що при гіпертиреозі в ЦНС збуджуючі процеси переважають над гальмівними [143], при цьому нечисленні дані літератури підтверджують існування взаємозв'язку між тироксиноюю і глутаматергічною нейромедіаторною регуляцією.

1.3 Особливості жирнокислотного спектру ліпідів мозку при дисфункції щитоподібної залози

Унікальною особливістю мозку є інтенсивне використання кисню. Незважаючи на порівняно невелику масу – 2% від загальної маси тіла, він

використовує 20–25% усього кисню, спожитого організмом. Звичайно в клітинах організму біля 3–5% O_2 не використовується в синтезі АТФ і може включатися в генерацію активних форм кисню [144]. Можна припустити, що завдяки підвищеній оксигенації, утворення активних форм кисню в мозку також посилене. Крім того, у багатьох відділах мозку виявлена висока концентрація негемового заліза, що в поєднанні зі значною кількістю аскорбінової кислоти ініціює вільнорадикальне окислення макромолекул, і в першу чергу, перекисне окиснення ліпідів. Слід відмітити збагаченість ліпідів мозку ненасиченими і, що особливо важливо, поліненасиченими жирними кислотами, які є основним субстратом вільнорадикальних реакцій. ПНЖК – найбільш лабільні компоненти ліпідних молекул і поряд з холестерином визначають в'язкість мембран і, у значній мірі, активність мембранозв'язаних ферментів і рецепторів. Якщо взяти до уваги, що вся діяльність головного мозку опосередковується мембранами, то стає очевидним важливість перекисного окиснення ліпідів для виконання багатьох нейрональних функцій. Такі властивості, як збудливість, провідність, можливість генерації потенціалу дії, захоплення і виділення медіатору та інші, визначаються змінами в проникності мембрани, активності мембранозв'язаних ферментів і, як наслідок, можуть регулюватися продуктами перекисного окиснення ліпідів.

У забезпеченні балансу в про-антиоксидантній системі, яка відіграє особливу роль як у підтриманні, так і в активних перебудовах структурної організації мембран нейронів, приймають участь і ТГ. При вивченні впливу дисфункцій щитоподібної залози на механізм вільнорадикальних процесів в мозку знайдено протилежні наукові погляди: ТГ, з одного боку, проявляють себе як антиоксиданти, з другого – як прооксиданти [145-147]. Так, T_3 і T_4 мають в своїй структурі фенольне кільце, що дозволяє передбачати наявність у них антиоксидантних властивостей [148, 149, 150]. У фізіологічних концентраціях (1×10^{-8} М) *in vitro* L- та D-форми тироксину проявляли однакову за інтенсивністю антиоксидантну дію, яка була ефективнішою в

мітохондріальній фракції кори головного мозку дорослих щурів, де рівень хемолумінісценції знижувався на 69% та 66%, тоді як в синаптосомальній фракції – лише на 45% і 46%. Оскільки D-форма не має гормональної активності, то можна заключити, що даний ефект пов'язаний з фенольною природою тироксину. Механізм антиоксидантної дії ТГ точно не відомий. Але в науковій літературі зустрічаються дані про властивості ТГ регулювати синтез антиоксидантних ферментів, а також ступінь «ненасиченості» жирних кислот [151, 152]. При вивченні діяльності ферментів антиоксидантного захисту в експериментах на щурах за умов гіпертиреозу було встановлено підвищення концентрації супероксиддисмутази, каталази і глутатіон-пероксидази в корі головного мозку тварин.

На відміну від попередніх даних, у літературі обговорюються і протилежні результати. Так, при визначенні рівня первинних і вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів у гомогенаті мозку щурів за умов гіпертиреозу, модель якого створювалась упродовж 2 тижнів при внутришньочеревному введенні L-тироксину в дозі 100 мкг/кг, було встановлено підвищення вмісту основ Шиффа та малонового діальдегіду [153]. Тобто, стан дисфункції ЩЗ супроводжувався активізацією як оксидантної, так і антиоксидантної систем [154]. Таким чином, ТГ, виступаючи в ролі прооксидантів, з одного боку, і антиоксидантів, з іншого боку, ймовірно, можуть приймати активну участь у регуляції жирнокислотного складу ліпідів мозку. Як прооксиданти, дані гормони можуть зменшувати частку ненасичених жирних кислот, які є субстратами перекисного окиснення ліпідів, зокрема, мембранних фосфоліпідів. Як антиоксиданти, ТГ, навпаки, гальмуючи процеси перекисного окиснення ліпідів, будуть зменшувати розпад ненасиченої фракції ліпідів мозку.

Роль ліпідів у функціонуванні нервовій тканині на сьогодні неможливо переоцінити. Бурхливе дослідження якісного й кількісного складу ліпідів різноманітних тканин, у тому числі й мозку, припало на 60–70 рр. минулого століття. По мірі накопичення відомостей про ліпідний стан та інтенсивність

ліпідного метаболізму інтерес до них декілька знизився. Однак останнім часом із розвитком методичної бази та аналітичних технологій цей напрям біохімії отримав новий поштовх у вигляді «ліпідоміки», яка включає в себе повну характеристику молекулярних видів ліпідів і, особливо, вивчення їхньої біологічної ролі.

Дійсно, практично кожний клас ліпідів має досить специфічні функції, які не залежать від їх участі у побудові мембран або використання як джерела енергії. Наприклад, вони приймають участь у контролі транскрипції й трансляції, передачі клітинних сигналів, міжклітинних взаємодіях.

Той факт, що найбільша кількість ліпідів та найбільша їх різноманітність властива найбільш високоорганізованому органу – головному мозку – свідчить про виняткове значення цих сполук для виконання специфічних функцій нервової тканини. Багаточисельні сигнальні шляхи, в яких приймають участь сполуки ліпідної природи, регулюють клітинне диференціювання і приймають участь у синаптичній передачі [155, 156]. Один із основних механізмів зміни активності нейрональних рецепторів і дії трофічних факторів – модифікація білків ліпідами (жирними кислотами, ейкозаноїдами та ін.).

Відомо, що на долю ліпідів у дорослому мозку відводиться 45–50% сухої ваги. Ліпіди входять до структури усіх мембранних утворень; найбільш специфічні з них – мієлінові оболонки, де вміст ліпідів ще більший: він досягає 80% сухої ваги мієліну. Окрім того, для мембран центральної нервової системи характерна також найбільша структурна різноманітність ліпідів у порівнянні з мембранами інших органів, яка полягає, перш за все, у наявності великої кількості молекулярних видів фосфоліпідів [157].

Звертає на себе увагу й специфічний жирнокислотний склад, зокрема, серед жирних кислот мозку багато довголанцюгових та поліненасичених, які згідно деяким підрахункам складають 15–30% від загального вмісту жирних кислот. З ненасичених жирних кислот у мозку частіш за все зустрічається α -ліноленова ($18:3\omega3$), лінолева ($18:2\omega6$), ейкозопентаєнова ($20:5\omega3$),

докозагексанова (22:6 ω 3), арахідонова (20:4 ω 6), на долю яких доводиться біля 6% сухої ваги мозку. Вміст жирних кислот у мозку людини складає близько 20–30% від складу загальних ліпідів, причому особливість нервової тканини полягає в тому, що рівень вільних жирних кислот тут вельми невисокий, але обмінюваність даної фракції в процесі синтезу надвисока.

Більша частина жирних кислот мозку може бути синтезована *de novo*, особливо в період активної мієлінізації й формування синаптичних структур [158]. У той же час, оскільки ліпіди мозку містять у великій кількості жирні кислоти ω 3 і ω 6 серій, які не можуть бути синтезовані, то це передбачає специфічні механізми їх транспорту через гемато-енцефалічний бар'єр. Надходження жирних кислот до клітин мозку в даний час інтенсивно досліджується; передбачається декілька механізмів, у тому числі й пасивний транспорт за участю спеціальних білків-переносників (FATP, MCT та ін.).

Багаторічні дослідження показують, що в ході постнатального розвитку у фосфоліпідах головного мозку щурів знижується доля насичених жирних кислот. Напроти, кількість ненасичених жирних кислот у фосфоліпідах з віком збільшується, що відображає відповідні зміни індексу насиченості [159].

Співвідношення насичених і ненасичених жирних кислот в ліпідах може змінювати щільність їх структурної упаковки, що відобразиться на функціональній активності клітини. Так, при зменшенні мікров'язкості ліпідів, підвищується текучість мембран, що призводить до ослаблення латерального стиснення інтегральних білків мембранними ліпідами та занурення білків у мембрани [160]. Це в свою чергу приводить до зменшення місць зв'язування з нейротрансмітерами, що взагалі знижує активність транспортної системи медіаторів через синаптичні мембрани, а також функціонування рецепторів. Так, при старінні спостерігається підвищення щільності ліпідного шару мембран нейронів. Зміни мембранної мікров'язкості призводять через гальмування реакції рецептора з каталітичною субодиницею аденілатциклази до підвищення чутливості

рецепторного білка і зменшення резервного пула рецепторів та, як наслідок, до зниження їх кількості й адаптивно-компенсаторних можливостей. Отже, первинним і провідним фактором порушень системи нейромедіації в ЦНС при старінні є постсинаптичні рецепторні зміни, які не можуть бути компенсовані навіть при нормальній активності біосинтезу медіатора, який при старінні також ослаблюється.

Здатність до зниження мікрів'язкості ліпідів за рахунок підвищення в їх складі ненасичених жирних кислот (ЖК) притаманна і ТГ. Так, відомо, що дані гормони викликають зростання рівня ненасичених ЖК в ліпідах мозку, скелетних м'язів, кардіоміоцитах [161, 162]. Тобто, стан дисфункції ЩЗ, можливо, буде активно впливати на жирнокислотний склад ліпідів окремих структур ЦНС як прямо, так і через регулювання вільнорадикального окислення макромолекул.

Таким чином, зміни ліпідного обміну, зокрема, вибіркоче захоплення ліпідів, швидкість їх синтезу і катаболізма, перебудови жирнокислотного складу ліпідів є неспецифічною адаптивною відповіддю ЦНС на дію екстремальних факторів, у тому числі патологічних, та, зокрема, гормонального дисбалансу [163]. Тому визначення вмісту ЖК у ліпідах буде відображувати стан клітинних мембран, зокрема, їх проникливість до іонів і молекул, та як наслідок, можливість модуляції передачі сигналу іонотропними, метаботропними рецепторами, а також їх каналами. ТГ, як було показано вище, можуть регулювати рівень насичених і ненасичених жирних кислот (НЖК), але дані стосувалися в більшій мірі ліпідів м'язових тканин і лише дорослого організму. Віковий аспект даної проблеми залишається маловивченим. Тому дослідження онтогенетичних особливостей змін жирнокислотного складу ліпідів в окремих структурах мозку щурів за умов тиреодисфункцій розкривали б молекулярний рівень механізму порушень когнітивної діяльності ЦНС за даних умов.

Слід урахувати і той факт, що в головному мозку поряд з традиційними існують додаткові шляхи синтезу активних форм кисню як за

рахунок деяких медіаторів (дофамін, серотонін, катехоламіни), так і надлишкової стимуляції нейрональних NO-синтаз, що призводять до утворення пероксинітрида (ONOO^-) [164]. Оксид азоту, як відомо, відіграє важливу роль у біологічних системах [165]. Він діє як молекула міжклітинної сигналізації в головному і спинному мозку [166]. NO може виступати в якості важливого медіатора синаптичної пластичності, довготривалої потенціації та консолідації пам'яті. Зокрема, було встановлено, що введення щурам інгібітора NO-синтази супроводжувалось погіршенням консолідації пам'яті і блокуванням індукції довготривалої потенціації. З іншого боку, L-аргінін, NO-попередник, покращував формування просторових енграм пам'яті у щурів. Є також свідчення, що донори NO посилюють довготривалу потенціацію в мозку щурів при виробленні просторових харчових рефлексів у 8-променевому лабіринті [167]. Ці результати дозволяють передбачити участь NO у процесах навчання й пам'яті.

На сьогодні достатньо відомі механізми зв'язку між гормонами щитоподібної залози і NO-системою. Зокрема, із літературних джерел відомо, що зміна рівня тиреоїдних гормонів у крові тісно корелює з продукцією монооксиду азоту (NO) в організмі [168, 169]. У досліджах на щурах встановлено, що введення їм інгібітора NO-синтази L-NNA супроводжувалось зміною тиреоїдного статусу організму. Так, через 120 і 180 хв після внутрішньочеревного введення L-NNA в плазмі крові щурів спостерігалось зниження концентрації тиреотропного гормону та ТГ.

Окрім того, у науковій літературі багатьма дослідженнями представлена концепція погіршення когнітивної активності молодих щурів за умов експериментального гіпотиреоза за участю NO. Зокрема, автори досліджень пов'язують когнітивний дефіцит з порушенням синаптичної пластичності в гіпокампі. Погіршення довготривалої потенціації корелювало зі змінами експресії білків c-jun, c-fos в гіпокампі, а також інших білків, таких як синапсин, синаптотагмін, синтаксин. Окрім того, дефіцит тиреоїдних

гормонів приводив до порушень вмісту глутамату, що могло також бути причиною когнітивних порушень.

У дослідженнях на щурах з експериментальним гіпотиреозом (III) було встановлено підвищення вмісту NO в гіпокампі, що супроводжувалось погіршенням просторового навчання у лабіринті Морріса. Це проявилось зменшенням часу знаходження у правильному секторі. Автори пов'язували дані зміни з токсичною дією NO в ЦНС. Зокрема, з індукованою глутаматною трансмісією через активацію N-метил-D-аспарагінових рецепторів та, як наслідок, значним підвищенням вмісту внутрішньоклітинного кальцію. Дослідники також висловили думку про посилення за даних умов оксидативного стресу в гіпокампі, який також спроможний викликати когнітивний дефіцит.

Таким чином, дані літературного огляду свідчать, що на сьогодні тиреоїдна дисфункція є найпоширенішою ендокринною патологією, поступаючись лише цукровому діабету. За останні п'ять років абсолютний приріст числа діагностованих захворювань в економічно розвинених країнах склав 51,8% серед жінок і 16,7% серед чоловіків. А субклінічні форми тиреоїдної дисфункції, особливо гіпофункції ЩЗ, упродовж одного року у 5–15% пацієнтів переходять у класичний маніфестний стан. Дисбаланс ТГ відображується на діяльності майже всіх систем організму та, зокрема, на інтегративній діяльності ЦНС. У першу чергу, за умов тиреодисфункцій порушується психо-емоційна сфера та, як наслідок, когнітивна активність мозку.

З літературних джерел відомо, що емоційна поведінкова активність визначається активністю нейромедіаторних дифузних систем мозку. У свою чергу, ТГ реалізують вплив на вищу нервову діяльність як через зміни нейрометаболізму, так і опосередковано, через корегування нейромедіаторних систем ЦНС. На сьогодні в науковій літературі найбільш широко обговорюється ГАМК-ергічний механізм реалізації вищих видів діяльності мозку за умов тиреодисфункцій. При цьому в представленому огляді літератури відзначались суттєві порушення емоційної, рухової і когнітивної

діяльності за умов тиреодисфункцій як в експериментальному, так і в клінічному аспекті, що супроводжувалось перерозподілом активності серотонін- та глутаматергічної медіаторних систем, а також вмісту NO. Незважаючи на багаточисельні матеріали щодо механізму формування вищих функцій мозку при тиреодисбалансі, нейромедіаторний аспект залишається не визначеним. Можливо, тому замісна гормонотерапія, що є основним методом лікування таких патологій, не усуває психоемоційний симптомокомплекс даних захворювань. За статистикою, найбільш уразливим до тиреоїдної патології є препубертатний період і вік літніх людей, особливо жінок після 50-60 років, що, можливо, визначається віковими особливостями зростання потреби організму в даних гормонах упродовж онтогенезу.

З літературного огляду з'ясовано, що віковий аспект формування поведінкової і когнітивної активності системно не вивчався, особливо щодо препубертатного віку щурів та старих тварин. Тому визначення можливих механізмів вікового аспекту модифікації когнітивної активності ЦНС за умов тиреоїдного дисбалансу, що на структурному рівні можуть бути реалізовані через регулювання вмісту НМА, серотоніну, жирнокислотного складу ліпідів кори й гіпокампа, є важливим та актуальним дослідженням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вищі інтегративні функції мозку, які представляють собою безумовно-та умовнорефлекторну діяльність, мотивації, емоції, пам'ять, забезпечуються координованою і злагодженою діяльністю нейрогуморального регуляторного механізму. Це, перш за все, функціонування корково-підкоркових структур та їх багатограних зв'язків, що встановлюються через нейромедіаторні системи мозку та модулюються гормональним статусом. Ступінь розвитку та досконалість нейрогуморального механізму регуляції вищої нервової діяльності ЦНС залежать від вікових особливостей організму. Ранній онтогенез характеризується диференціацією та зростанням нейронів і глії, мієлінізацією волокон, встановленням стабільних зв'язків між нейронами, не до кінця сформованими медіаторними системами, невисокою лабільністю, недосконалими процесами координації. Довершений рівень пластичності та лабільності ЦНС у молодому віці, в старості змінюється у протилежному напрямку, що доповнюється ще й зменшенням гормонального фону, зокрема статевих, тиреоїдних гормонів, глюкокортикоїдів. Усе це відображатиметься на інтегративній діяльності мозкових структур – кори, гіпокампа, таламуса, стовбура мозку та ін., що, у свою чергу, визначатиме ступінь порушення поведінки, емоційного стану, пам'яті за умов тиреодисфункцій [170, 171].

При дослідженнях організації вищих функцій ЦНС ми зосередилися на визначенні поведінкової активності щурів трьох вікових груп, яка є вродженою формою вищої нервової діяльності. Зокрема, при розташуванні щура у піднесеному хрестоподібному лабіринті спостерігається розгортання дослідницького інстинкту, який є безумовним рефлексом «завмирання», орієнтовно-дослідницький рефлекс обстежування відкритих рукавів, потім обстежування майданчика як у горизонтальній, так й у вертикальній площині. Паралельно вивчалася й емоційна активність за допомогою визначення тривалості стану «задоволення» – комфортного грумінга

(вмивання по черзі мордочки, щік, лопаток, живота, геніталіїв) або стану «тривоги», «страху» – некомфортного грумінга (вмивання тільки мордочки, «струшування мокрого собаки»). Якщо орієнтовно-дослідницька реакція в більшій мірі визначається функціонуванням ретикулярної активуючої модулюючої системи (стовбур мозку, таламус), неокортекса, то емоційна – лімбічної системи, зокрема гіпокампа [172].

Дослідження процесу вироблення набутої поведінки, що є більш складним щаблем вищої нервової діяльності, передбачає організацію функціональної та структурної енграми пам'яті. Такі енграми короточасної пам'яті, у першу чергу, формуються в гіпокампі за рахунок довготривалої посттетанічної потенціації, реверберації, післядії. Перехід короточасної пам'яті в довготривалу надалі охоплює більш глибокі структурні процеси, зокрема, біохімічні процеси експресії ранніх та пізніх генів [173]. Вивчення довготривалої пам'яті, яка сформувалася при підкріпленні умовного рефлексу харчовою або захисною больовою реакцією, дає можливість досліджувати адаптивні зміни індивідуальної поведінки, як при негативному, так і при позитивному емоційному стані. Як відомо, будь-яка поведінкова діяльність з пристосування до внутрішнього та зовнішнього середовища складається з двох поступових процесів: виконавчих або рефлексорних реакцій, що швидко організуються, та повільних процесів, які трансформуються в особливі емоційні стани, що виконують функції підкріплення й актуалізації виконавчих дій [174]. Тож, емоційна активність тварин відіграє важливу роль в організації вищих інтегративних вроджених і набутих поведінкових реакцій, зокрема, при використанні нами методики вироблення захисної реакції уникнення у водному просторі, яку виробляли за допомогою вродженого захисного рефлексу – рятування з води.

Доцільність вибору даних вікових груп тварин була пов'язана з метою дослідження щодо визначення вікових особливостей формування когнітивної функції. Тому логічно були обрані 3 періоди онтогенезу – ранній, середній і

пізній. Ранній препубертатний вік важливий тим, що в даний період онтогенезу потреба в ТГ зростає, так як посилюються процеси мієлінізації, синаптогенезу в процесі активного розвитку ЦНС. До старості, коли синтез ТГ зменшується, підтримання когнітивної функції залишається також важливим моментом. Можливо, тому препубертатний вік і вік літніх людей, за статистикою, є найбільш уразливими до порушень тиреоїдного балансу, особливо щодо психоемоційної та когнітивної активності [58, 61].

Таким чином, обрані нами методики визначення поведінкової і, зокрема, емоційної, мнестичної активності достатньо об'єктивно та адекватно будуть відображати процес формування когнітивної активності ЦНС.

Для розкриття онтогенетичного аспекту фізіологічних механізмів формування когнітивної активності ЦНС за умов гіпер- і гіпотиреозу нами вивчався вміст вільних амінокислот нейромедіаторного спектру, які регулюють процеси збудження і гальмування в ЦНС, що, у свою чергу, є основою формування емоційних станів, виконавчих реакцій, когнітивної функції мозку. Також досліджувався стан ліпідів кори і гіпокампу, який визначався за вмістом вільних жирних кислот ліпідної фракції даних структур.

Комплексне вивчення поведінкової і мнестичної активності щурів різного віку та вмісту амінокислот нейромедіаторного характеру, а також вільних жирних кислот у корі й гіпокампі може значно розширити наукові уявлення про механізм формування когнітивної функції за умов гіпер- та гіпотиреоїдної дисфункції ЩЗ в онтогенезі.

2.1 Утримання лабораторних тварин в умовах експерименту й розподіл їх на групи

Досліди були проведені на 262 щурах лінії Wistar, самцях і самках, які утримувалися в стандартних умовах та на стандартному раціоні віварію. Тварини були представлені трьома віковими групами: I – ювенільні щурята (4–5 тижнів) вагою 45–60 г; II – молоді щури (5–6 місяців) вагою 140–160 г;

III – старі тварини (18–24 місяців) вагою 260–420 г (за класифікацією Западнюка) [175].

У кожній віковій категорії тварини були розділені на контрольних і піддослідних, у яких був сформований стан гіпер- або гіпотиреозу (групи «експериментальний гіпертиреоз» або «експериментальний гіпотиреоз»). Експерименти з визначення поведінкової і мнестичної активності проводилися на 14-ту добу формування експериментальної моделі тиреодисфункції.

Усі експерименти були проведені відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р.; Закон України від 21.02.2006 р. №3447-IV), що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА» №3 від 04.03.2015 р.

2.2 Поведінкова активність щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті

Дослідження поведінкової активності щурів проводили у піднесеному хрестоподібному лабіринті [176, 177, 178]. Хрестоподібний лабіринт представлений чотирма рукавами довжиною 40 см. Два коридори були відкриті та два – закриті бортиками шириною 20 см. Лабіринт зафіксовано на висоті 80 см від підлоги. Тварину розміщували на центральному майданчику. Впродовж 3 хв фіксували наступні показники поведінки: кількість переходів у світлі та темні коридори, тривалість знаходження в них, число стійок, звішувань та болюсів дефекацій, тривалість грумінгу.

2.3 Вивчення просторової пам'яті

Просторову пам'ять досліджували за методом вироблення умовної реакції знаходження місця у водному лабіринті Морріса, з якого тварина могла урятуватися за допомогою підставки [179-182]. Басейн діаметром 2,8 м та глибиною 60 см заповнювали водою (21°C) до рівня 40 см. У визначеному

місці ставили майданчик-підставку, яку було заглиблено під воду на 3–5 см. Тварину розміщували у центральному секторі басейну. Спостерігали 5 хв. Навчання проводили один раз щодобово протягом 4 днів [179]. Визначали наступні показники: тривалість знаходження та розміщення на рятівному майданчику, з якого тварину забирали, кількість болюсів дефекацій, кількість та тривалість завмирань (зависань), число кіл, що долала тварина до знаходження підставки [182].

2.4 Модель експериментального стану гіпер- та гіпотиреозу

Гіпертиреоїдний стан моделювали шляхом введення з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину («Berlin-Chemie AJ», Німеччина) упродовж двох тижнів у дозах, які поступово підвищували, що пов'язано з інактивацією екзогенного тироксину [96, 105, 115, 183]. На початку експерименту доза препарату була вищою за добову продукцію тироксину (3–5 мкг/тварину) і становила 10 мкг/добу. Щодобово концентрацію тироксину підвищували на 10 мкг у порівнянні з попередньою.

Гіпотиреоїдний стан створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг упродовж двох тижнів [96, 105, 183]. Вірогідність створених моделей підтверджували визначенням у кінці експерименту вмісту тироксину (T_4) і тиреотропного гормону (ТТГ) у крові піддослідних щурів.

2.5 Визначення вмісту тироксину в крові

Визначення вмісту тироксину в крові проводили імуноферментним методом з використанням тест-набору («Humman», Німеччина). Принцип метода заснований на конкурентному зв'язуванні між T_4 і T_4 -пероксидазного кон'югата в обмеженому числі місць зв'язування на поверхні комірок, які вкриті анти- T_4 . Таким чином, кількість кон'югата, що зв'язується, обернено пропорційна кількості T_4 у пробі.

У комірках змішували робочий розчин тест-набору з пробями та контролем. Інкубували впродовж 60 хв при температурі 20–25°C. Після

інкубації частки, що не прореагували, видалялися промиванням. Після додавання субстрату вміст комірок забарвлювався в синій колір, який через деякий час змінювався на жовтий в результаті взаємодії зі стандартним розчином, що зупиняв реакцію. Інтенсивність кольору була обернено пропорційна кількості T_4 в пробі.

Вимірювали поглинання світлового пучка на спектрофотометрі (СФ-46, ЛОМО, Росія) упродовж 10 хв при довжині хвилі 450 нм. Вміст тироксину визначали в нмоль/л, а ТТГ – у МО/л.

2.6 Визначення вмісту гама-аміномасляної кислоти, гліцину, глутамату в корі великих півкуль і гіпокампі щурів

Тварин декапітували, брали мозок на холоді ($0\pm 2^\circ\text{C}$), виділяли кору великих півкуль (зрізуючи офтальмологічними ножицями і пінцетом сіру речовину з обох півкуль) та гіпокамп (виділяючи офтальмологічними пінцетом і скальпелем, відповідно до схеми [184] мозку щура) та обробляли рідким азотом. Потім кору (150-200 мг у ювенільного щура або 200-250 мг у дорослого щура) і гіпокамп (50х2 мг у ювенільного щура, 70х2 мг у дорослого щура) окремо подрібнювали в рідкому азоті до порошкоподібного стану та гомогенізували в пропорції 1: 9 в охолоджену розчині, який містив (у ммольх): сахарозу – 250, трис-НСІ-буфер – 20, ЕДТА – 1 (рН 7,4). Мікросомальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування. 10% гомогенати кори й гіпокампу центрифугували в рефрижераторній центрифугі (4°C) при 10000 g протягом 10 хв для осадження ядер і мітохондрій. Супернатант піддавали повторному центрифугуванню протягом 20 хв при 17000g. Супернатант зливали та зберігали при -80°C . Даний супернатант використовували в подальшому для визначення вмісту гліцину, ГАМК, глутамату, серотоніну, активності загальної NO-синтази.

Визначення концентрації гліцину, гама-аміномасляної кислоти, глутамату в гомогенаті мозку проводили методом тонкошарової хроматографії [185], заснованим на поділі гліцину, гама-аміномасляної кислоти і глутамату в

системі н-бутанол : оцтова кислота : вода в тонкому шарі сорбента з наступним кількісним визначенням по реакції з аллоксаном. На стартову лінію пластини «сілуфол» наносили 0,2 мл тканинного екстракту і хроматографували в системі н-бутанол : оцтова кислота : вода у співвідношенні 8:2:1. Потім пластину висушували і проявляли 1% розчином аллоксану в диметилформаміді при 100°C. Плями, відповідні ГАМК, гліцину, глутамату вирізували й елюювали в 3 мл диметилформаміду протягом 3 год. Потім проби центрифугували при 2500 об/хв протягом 30 хв (при температурі 15°C), після чого їх спектрофотометрували при довжині хвилі 540 нм (СФ-46, ЛОМО, Росія). Вміст гама-аміномасляної кислоти, гліцину і глутамату розраховували за калібрувальною кривою (стандарти Sigma, USA) з перерахунком на навіску тканини та виражали в мкмоль/г тканини.

2.7 Визначення вмісту серотоніну в корі великих півкуль і гіпокампі щурів

Принцип методу визначення вмісту серотоніну в корі й гіпокампі базується на вимірі флюоресценції серотоніну в кислому середовищі [185].

Використовували наступні реактиви: розчини 10% цинку сірчанокислого; 1Н натрію гідроксиду; 21% соляної кислоти; 0,9 % хлористого натрію.

Концентрація серотоніну в основному розчині 100 мкг/мл. Приготування робочого розчину серотоніну: 1 мл основного розчину доводили бідистильованою водою до 50 мл. Концентрація серотоніну в робочому розчині 2 мкг/мл.

Для осадження білків до 0,2 мл супернатанту окремих мозкових структур під час перемішування додавали 2 мл 10% розчину сульфату цинку і 1 мл 1Н NaOH. Осадження білків продовжували 10-15 хв, після чого пробірки центрифугували 15 хв при 500 об/хв. Надосадову рідину максимально повно переносили у чисті центрифужні пробірки та знову центрифугували протягом 10 хв при 3000 об/хв. Далі переносили по 3 мл супернатанта у чисті сухі пробірки та охолоджували 10 хв у морозильній камері, після чого до

охолодженої рідини, перемішуючи, додавали 0,9 мл охолодженої 21% соляної кислоти. На спектрофлюориметрі вимірювали флюоресценцію солянокислого розчину при довжині хвилі збудження 300 нм, флюоресценції – 540 нм. Контролем був оброблений згідно з методикою 0,9 % NaCl (2,0 мл). 2 мл робочого розчину серотоніну також обробляли, як описано вище.

Результати дослідження розраховували за формулою:

$$A = \frac{C(o-k) \cdot V_o \cdot 5.678}{C(st-k) \cdot V_{st} \cdot m}, \text{ де}$$

C – концентрація стандарту серотоніну (2,0 мкг);

o, st, k – флюоресценція експерименту, стандарту та контролю, відповідно;

V_o – об'єм експерименту;

V_{st} – об'єм стандарту;

m – навіска тканини;

5,678 – коефіцієнт перерахунку в одиниці CI.

Вміст серотоніну в гомогенаті мозку виражали в мкг/г тканини.

2.8 Визначення активності загальної NO-синтази в корі великих півкуль і гіпокампі щурів

В основі методу визначення загальної активності NO-синтази, лежить стехіометричне окислення НАДФН у процесі реакції утворення NO з L-аргініну [185]. Зменшення НАДФН є еквімолярним кількості утвореного NO, яку реєстрували спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм (СФ-46, ЛОМО, Росія). Для доказу того, що швидкість окислювання НАДФН може слугувати показником активності NOS, використовували додаткові проби, в які вносили інгібітор NOS N-нітро-L-аргінін (1 мМ). Реактиви: інкубаційна суміш: 25 мМ трис-HCl, 5 мМ $MgCl_2$, 1 мМ $CaCl_2$, 1 мМ НАДФН, 1 мМ L-аргініну, pH 7,4, доводили дистильованою водою до 1 літра.

Реакцію запускали додаванням 0,1 мл цитозолу (0,1-1 мг/мл білка) до 2,9 мл інкубаційної суміші (37°C) у кварцовій кюветі (1 см) і добре

перемішували. Оптичну щільність вимірювали відразу, а потім через 4 хв при довжині хвилі 340 нм. Розраховували за формулою:

$$C = \frac{4 \cdot \Delta E \cdot 1000}{6.22 \cdot a}, \text{ де}$$

a – вміст протеїну в пробі, мг;

6,22 – коефіцієнт мікромолярної екстинкції відновленої форми піридинових нуклеотидів при довжині хвилі 340 нм і ширині кювети 1 см;

ΔE – зміна оптичної щільності розчину за 4 хв.

Активність NO-синтази відображали у мкмоль НАДФ/хв/г протеїну. Концентрацію протеїну у пробі визначали методом Лоурі.

Принцип методу Лоурі заснований на тому, що ароматичні амінокислоти утворюють з реактивом Фоліна сполуки синього кольору, інтенсивність якого пропорційна концентрації білка [186]. 0,1 мл гомогенату кори або гіпокампу переносили в пробірку з 0,45 мл дистильованої води і 4,5 мл реактиву В, після чого додавали 0,5 мл реактиву Фоліна та інкубували впродовж 30 хв. Оптичну щільність вимірювали на спектрофотометрі СФ-56 при довжині хвилі 630 нм. Для побудови калібровочної кривої використовували розчин кристалічного альбуміну сироватки крові.

Реактив А: карбонат натрію (безводний) – 20 г; натрій-калій виннокислий – 0,5 г; гідроксид натрію – 4 г; дистильована вода – до 1 л.

Реактив В: 9 частин реактиву А + 1 частина 0,5 % розчину сульфату міді.

2.9 Визначення вмісту вільних жирних кислот у ліпідах кори великих півкуль і гіпокампу щурів

Тварин декапітували, брали мозок на холоді (0–2°C) та виділяли кору великих півкуль і гіпокамп. Екстракцію ліпідів проводили за методом Фолча [186]. Тканини мозку гомогенізували в 3,5 мл суміші хлороформ-метанол у пропорції 1:2. Жирні кислоти перетворювали у відповідні метилові ефіри. Метилування вільних жирних кислот проводили за допомогою 5% розчину

диметилсульфата в метанолі. Вільні жирні кислоти розчиняли в 1 мл хлороформу й виявляли методом газохроматографічного аналізу на хроматографі «Chrom 5» (Чехія). Умови газорідинної хроматографії: скляна колонка 1 м×3 мм, нерухома фаза 5% SP-2100 на хроматон N-Super (0,16–0,20 мм); газ-носіє – азот (осч), витрата – 60 мл/хв. Температура випаровувача – 230°C; температура полум'яно-іонізаційного детектора – 250°C; запрограмований режим температури – від 150°C до 270°C зі швидкістю 5°/хв. Якісний аналіз метилових ефірів жирних кислот проводили по часу утримування стандартів. Кількісну оцінку спектра (C12:0 – C25:0; C16:1; C18:1; C18:2,3) жирних кислот ліпідів проводили за методом нормування площин і визначали у відсотках.

2.10 Статистична обробка результатів

Дані експериментів оброблювали методом варіаційної статистики для малих виборок за допомогою комп'ютерної техніки і програмного забезпечення EXCEL-2003 і STATISTICA 6.1. Даний метод включав вичислювання середнього арифметичного (M) з отриманих результатів нормального розподілення ряду варіант, середньої квадратичної помилки середнього арифметичного (m), середнє квадратичне відхилення (σ) Вірогідність різниць між двома варіаційними рядами отриманих результатів оцінювали за допомогою критерію t-Ст'юдента в параметричних вичислюваннях [187, 188]. Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПЕРТИРЕОЗУ

Після створення стану «експериментальний гіпертиреоз» у щурів трьох вікових груп проводилося визначення рівня T_4 та ТТГ в сироватці крові. Результати дослідження відтворені в таблиці 3.1. Аналіз даних таблиці 3.1 свідчить, що вміст тироксину збільшувався майже в 5 разів у молодих, в 2,4 рази у ювенільних, на 27% у старих тварин. Тобто, підвищення рівня тироксину в крові вказує на стан «експериментальний гіпертиреоз». При цьому очікуваного зниження вмісту ТТГ не спостерігалось.

Таблиця 3.1 – Вміст T_4 і ТТГ у крові щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу ($M \pm m$)

Група тварин	T_4 (нмоль/л)	ТТГ (МО/л)
Ювенільні		
Контроль (n = 6)	118,66±8,37	0,42±0,03
Гіпертиреоз (n = 6)	289,58±48,91*	0,57±0,08
Молоді		
Контроль (n = 6)	62,55±3,09	0,25±0,03
Гіпертиреоз (n = 6)	315,32±40,67**	0,73±0,12*
Старі		
Контроль (n = 6)	137,71±7,59	0,42±0,07
Гіпертиреоз (n = 6)	174,39±8,75*	2,55±0,51*

Примітка: * – вірогідність різниць по відношенню до інтактних тварин при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$

3.1 Вікові особливості змін поведінкової і мнестичної активності щурів за умов експериментального гіпертиреозу

З літературних джерел відомо, що гіпертиреоз суттєво впливає на емоційну активність тварин молодого віку [189]. Але аналіз онтогенетичного аспекту організації спонтанної поведінкової діяльності за умов експериментального гіпертиреозу не проведений. Більш широко обговорювалось питання про

зміни емоційної і рухливої активності за умов підвищеного рівня ТГ клінічної направленості. У роботах відмічалось також підвищення мнестичної активності при виконанні умовнорефлекторної реакції, покращення пам'яті у людей молодого віку, погіршення уваги при навчанні у дітей та підлітків [190]. Взагалі, як віковий аспект інтегративної діяльності ЦНС, так і механізми формування когнітивної активності за умов тиреотоксикозу вивчалися недостатньо і мало представлені в доступній літературі. Тому аналіз і дослідження онтогенетичного аспекту проблеми набуває актуальності та значимості.

3.1.1 Поведінкова активність щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу

Дослідження поведінкової активності щурів трьох вікових груп у хрестоподібному лабіринті виявило однотипні особливості змін поведінки у ювенільних та молодих тварин, відокремлюючи особливості порушень безумовнорефлекторної діяльності старих щурів. Зокрема, тварини двох молодших за віком груп віддавали перевагу відвідуванням освітлених частин лабіринту. У ювенільних тварин кількість переходів у відкриті рукава установки в групі інтактних щурів складала $0,80 \pm 0,10$ у середньому, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» даний показник перевищував контроль на 104% ($p < 0,001$), дорівнюючи $1,63 \pm 0,15$. Інший показник перебування в освітлених місцях лабіринту – тривалість знаходження в даних коридорах у контрольній групі ювенільних щурів становила $3,60 \pm 0,61$ с, а в піддослідній групі – $12,44 \pm 1,08$ с, що більше, ніж у три рази. При цьому горизонтальна рухлива активність у темних рукавах лабіринту у групі «експериментальний гіпертиреоз» була на рівні контролю: кількість переходів у інтактних тварин була $3,30 \pm 0,32$ у середньому, а в групі піддослідних особин $3,78 \pm 0,45$, що суттєво не відрізнялось від попереднього показника. Вертикальна рухлива активність у ювенільних тварин групи «експериментальний гіпертиреоз» також не відрізнялась від рівня контролю. Кількість стійок на задні лапки у інтактних щурів складала $6,90 \pm 0,71$, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» майже стільки ж – $8,04 \pm 0,83$ у середньому (табл. 3.2).

Емоційна активність ювенільних тварин у контрольній і піддослідній групах була приблизно на однаковому рівні. Тривалість грумінгових рефлексів у інтактних особин становила $2,30 \pm 0,48$ с, що суттєво не відрізнялось від даного показника групи «експериментальний гіпертиреоз» – $2,56 \pm 0,36$ с. Вегетативний компонент емоційного стану, тобто кількість болюсів дефекацій, у щурів контрольної та експериментальної груп був відсутній. І лише кількість звішувань з дослідної установки в ювенільних тварин групи «експериментальний гіпертиреоз» була більшою за контроль на 40% ($p < 0,05$), тобто з $1,40 \pm 0,10$ у інтактних щурів у середньому збільшувалася до $1,96 \pm 0,22$ у піддослідних тварин (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 – Показники поведінкової активності щурів різного віку у піднесеному хрестоподібному лабіринті ($M \pm m$)

Група тварин	Кількість переходів у світлі відсіки	Кількість переходів у темні відсіки	Тривалість перебування у світлому відсіку (с)	Кількість стійок	Тривалість грумінгу (с)	Болюси дефекацій	Кількість звішувань
Ювенільні							
Контроль (n=14)	$0,80 \pm 0,10$	$3,30 \pm 0,32$	$3,60 \pm 0,61$	$6,90 \pm 0,71$	$2,30 \pm 0,48$	—	$1,40 \pm 0,10$
Гіпертиреоз (n=13)	$1,63 \pm 0,15^{***}$	$3,78 \pm 0,45$	$12,44 \pm 1,08^{***}$	$8,04 \pm 0,83$	$2,56 \pm 0,36$	—	$1,96 \pm 0,22^*$
Молоді							
Контроль (n=14)	$0,57 \pm 0,04$	$2,93 \pm 0,30$	$5,93 \pm 0,60$	$2,71 \pm 0,32$	$19,14 \pm 1,71$	$1,29 \pm 0,35$	$2,57 \pm 0,58$
Гіпертиреоз (n=14)	$1,07 \pm 0,07^{***}$	$3,21 \pm 0,31$	$13,64 \pm 1,60^{***}$	$3,29 \pm 0,35$	$15,50 \pm 1,50$	$0,43 \pm 0,04^*$	$2,29 \pm 0,54$
Старі							
Контроль (n=14)	$0,31 \pm 0,05$	$2,46 \pm 0,67$	$10,62 \pm 2,05$	$4,00 \pm 0,81$	$17,77 \pm 3,58$	$2,15 \pm 0,21$	$0,23 \pm 0,06$
Гіпертиреоз (n=12)	$0,08 \pm 0,01^{***}$	$2,46 \pm 0,52$	$1,54 \pm 0,52^{***}$	$1,00 \pm 0,41^{**}$	$18,54 \pm 3,72$	$1,31 \pm 0,13^{**}$	$0,38 \pm 0,05^*$

Примітка: * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Виходячи з цього, можна відмітити, що надання переваги знаходженню в освітлених місцях, які для щурів не є природним середовищем і повинні

викликати страх та тривогу, може бути результатом розвитку гальмівних процесів у ЦНС.

Молоді щури, як і ювенільні, виявили збільшену зацікавленість перебування у відкритих рукавах лабіринту. Але на відміну від молодшої за віком групи тварин, перебування в освітленій частині майданчику було виражене в меншому ступеню. Зокрема, кількість переходів у світлі коридори у інтактних молодих щурів складала $0,57 \pm 0,04$ у середньому, відповідно, цей показник у групі «експериментальний гіпертиреоз» дорівнював $1,07 \pm 0,07$, що майже вдвічі більше ($p < 0,001$). Тривалість знаходжень у відкритих рукавах лабіринту у контрольних еутиреоїдних щурів дорівнювала $5,93 \pm 0,60$ с, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» – $13,64 \pm 1,60$ с, що в 2,3 рази довше ($p < 0,001$) (табл. 3.2).

На відміну від освітленої частини лабіринту, горизонтальна моторна активність у темних рукавах не порушувалась. Так, показник кількості заходжень у темні відсіки у інтактних молодих щурів становив $2,93 \pm 0,30$ у середньому, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» $3,21 \pm 0,31$, що суттєво не відрізнялись між собою. Вертикальна рухлива активність також не змінювалась. Показник стійок на задні лапки у групі інтактних щурів був $2,71 \pm 0,32$, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» – $3,29 \pm 0,35$. Тривалість грумінгових рефлексів у контрольних щурів дорівнювала $19,14 \pm 1,71$ с, що практично не відрізнялось від даного показника в групі «експериментальний гіпертиреоз» – $15,50 \pm 1,50$ с. Кількість звішувань з відкритих місць лабіринту також не піддавалась змінам. У інтактних молодих щурів даний показник дорівнював $2,57 \pm 0,58$, а у тварин групи «експериментальний гіпертиреоз» – $2,29 \pm 0,54$, що майже співпадало з попереднім параметром. І лише один компонент поведінки молодих щурів з підвищеним тиреоїдним статусом зменшувався – емоційність. Кількість болюсів дефекацій у інтактних тварин дорівнювала $1,29 \pm 0,35$, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» становила $0,43 \pm 0,04$, що на 67% ($p < 0,05$) менше (табл. 3.2).

Таким чином, суттєве підвищення перебування молодих щурів у відкритих рукавах лабіринту за відсутності змін у часі та кількості

перебування у закритих секторах лабіринту може бути результатом анксіолітичного ефекту. Анксіолітична дія фармакологічних препаратів багатьма дослідниками оцінювалась власне за результатами перерозподілу рухливої активності з перебувань у більш природніх для щурів темних місцях на знаходження у менш звичних світлих місцях [76, 191]. Тому можна заключити, що надлишок ТГ у ювенільних і молодих щурів проявився анксіолітичною дією в поведінковій спонтанній активності тварин.

Окремою «віковою» ланкою відзначилися порушення поведінки старих тварин. Стан експериментального гіпертиреозу реалізувався не активізацією, як у ювенільних і молодих щурів, а навпаки, зменшенням горизонтальної рухливої діяльності у світлій частині хрестоподібного лабіринту. Зокрема, кількість заходів у світлі рукава установки серед інтактних тварин дорівнювала $0,31 \pm 0,05$ у середньому, тоді як у групі старих тварин з гіпертиреоїдним станом цей показник складав $0,08 \pm 0,01$, що майже в 4 рази менше ($p < 0,001$). Ще суттєвіше зменшувався показник тривалості перебування в освітлених частинах лабіринту: з $10,62 \pm 2,05$ с в контролі до $1,54 \pm 0,52$ с у піддослідних щурів, що майже в 7 разів менше ($p < 0,001$). На відміну від рухливості в освітлених рукавах, перебування у темних відсіках залишалась на рівні контрольних значень. Тобто, кількість заходів у темні коридори у старих інтактних щурів становила $2,46 \pm 0,67$, що суттєво не відрізнялось від показника в групі «експериментальний гіпертиреоз» – $2,46 \pm 0,52$. Не змінювався також рівень грумінгу. У контрольних старих щурів тривалість вмивань та почісувань становила $17,77 \pm 3,58$ с, а у піддослідних щурів $18,54 \pm 3,72$ с, що майже не відрізнялось від попереднього показника (табл. 3.2). Вертикальна рухливість, тобто стійки, а також емоційність тварин на фоні експериментального гіпертиреоза зменшувались. А саме, число стійок і болосів дефекацій у інтактних старих щурів дорівнювало $4,00 \pm 0,81$ та $2,15 \pm 0,21$, відповідно. У тварин групи «експериментальний гіпертиреоз» дані показники зменшувались до $1,00 \pm 0,41$ (стійки) та $1,31 \pm 0,13$ (болоси дефекацій), що було на 75% ($p < 0,01$) та 39% ($p < 0,01$) менше. І лише один компонент

поведінки – кількість звішувань з відкритих частин лабіринту збільшувався. Якщо у контрольних старих тварин спостерігалось $0,23 \pm 0,06$ звішувань, то у піддослідних щурів групи «експериментальний гіпертиреоз» даний показник зростав до $0,38 \pm 0,05$, що більше ніж у 1,5 рази ($p < 0,05$) (табл. 3.2).

Надто суттєве зменшення перебування в освітлених місцях на фоні нормального переміщення у темних рукавах вказує на присутність страху, підвищену тривогу, можливо, депресивноподібного стану. Багатьма дослідниками такі результати інтерпретувались як анксиогенний ефект [143]. На анксиогенність тварин вказувало і збільшення реакцій звішувань, тобто уникнення даного освітленого простору та намагання щурів «сховатися», «втекти».

Таким чином, експериментальний гіпертиреоз супроводжувався порушенням емоційної активності щурів у залежності від віку. У ювенільних і молодих тварин експериментальний гіпертиреоз викликав анксиолітичний ефект з більшим ступенем виразності у найменших за віком щурів. Поведінкова активність характеризувалась збільшенням часу перебування у неприродних освітлених місцях лабіринту, що очевидно пов'язано зі зменшенням тривожності, відчуття страху, тобто гальмуванням негативних емоцій при виконанні захисних вроджених рефлексів. У старих щурів, навпаки, гіпертиреоїдний стан супроводжувався анксиогенним ефектом, тобто зменшенням перебування у «загрозливих» відкритих рукавах, що, можливо, пов'язано з накопиченням негативних емоцій (рис. 3.1).

3.1.2 Аналіз мнестичної активності щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу

Емоційний стан активно впливає на формування когнітивної функції тварин. Відомо, що вироблення рефлексорної реакції з позитивним підкріпленням відбувається за участю серотонінової медіації; з негативним підкріпленням – за участю холінергічної [192]. Тобто, умовнорефлексорна діяльність забезпечується активністю конкретних медіаторних систем мозку

[193, 194]. У свою чергу, ТГ притаманний суттєвий модулюючий ефект у діяльності даних медіаторів ЦНС. Цікавим і логічним був наступний етап досліджень – вивчення вікових характеристик процесу формування просторової захисної реакції на фоні зміненого тиреоїдного статусу тварин.

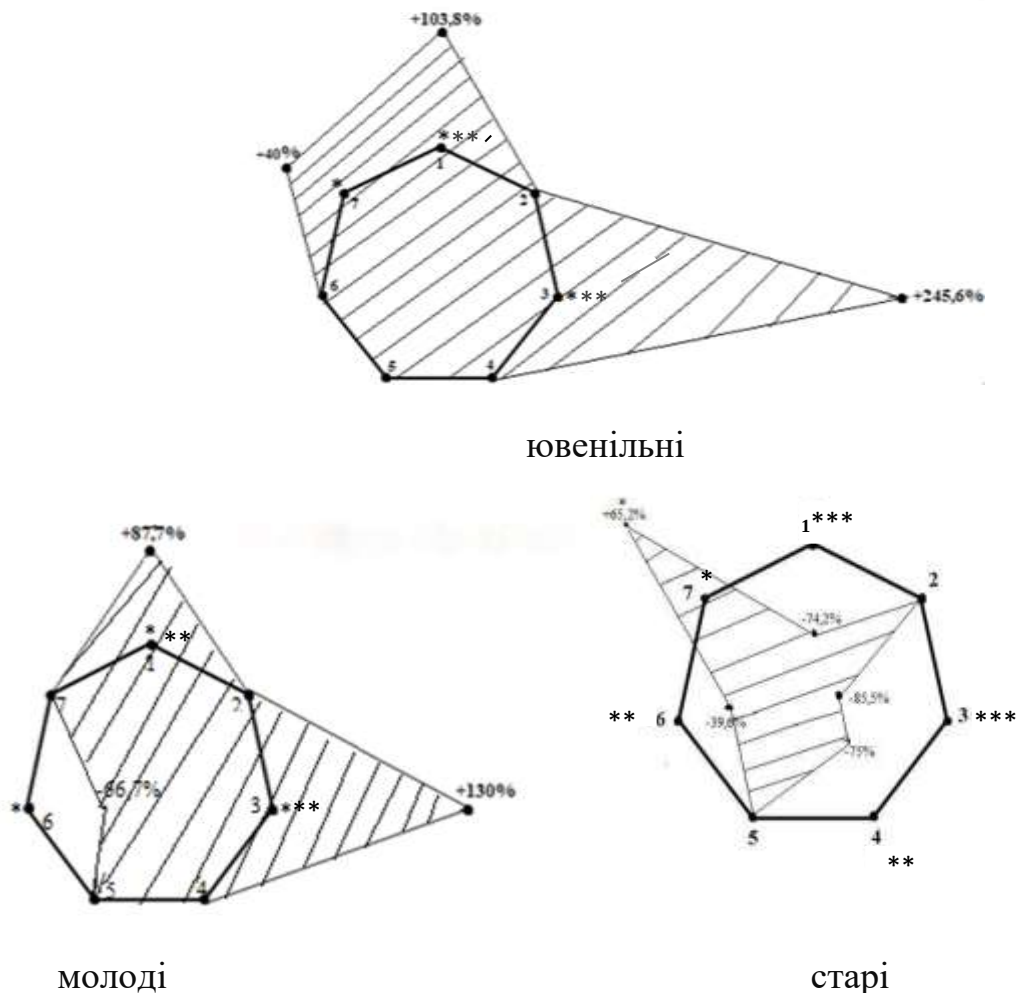


Рис. 3.1 – Зміни поведінкової активності щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу: 1 – кількість заходів у світлі відсіки; 2 – кількість заходів у темні відсіки; 3 – тривалість перебувань у світлих відсіках; 4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу; 6 – болюси дефекацій; 7 – кількість звішувань; семикутник – контроль; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

У ювенільних щурів на фоні експериментального гіпертиреозу процес вироблення умовного захисного рефлексу знаходження майданчику серед водного простору прискорювався. Так, під час першого сеансу навчання час

знаходження «рятувальної» підставки в групі контрольних тварин складав $187,20 \pm 15,02$ с. У порівнянні до групи «експериментальний гіпертиреоз», де цей показник у середньому дорівнював $132,21 \pm 12,84$ с, час виконання захисної рефлекторної реакції був на 29% ($p < 0,05$) меншим. Піддослідні щури скоріше знаходили сектор з підставкою. Кількість відвідувань вірного сектору в групі «експериментальний гіпертиреоз» у середньому складала $4,19 \pm 0,48$ і була меншою на 37% ($p < 0,001$) відносно контролю, де цей показник був $6,60 \pm 0,54$. При цьому, у щурів з підвищеним тиреоїдним статусом посилювалась емоційність та тривожність. Зокрема, кількість болюсів дефекацій у групі «контроль» складала $1,50 \pm 0,12$, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» майже у 1,5 рази більше ($p < 0,01$), тобто $2,18 \pm 0,22$ у середньому (табл. 3.3; рис. 3.2). Значно суттєвіше збільшувався показник тривожності – тривалість перших завмирань.

Таблиця 3.3 – Вироблення умовної захисної реакції у водному лабіринті у ювенільних щурів при експериментальному гіпертиреозі ($M \pm m$)

Група тварин	Латентний період УРУ (с)	Кількість з'явлень у вірному секторі	Кількість болюсів дефекацій	Тривалість перших завмирань (с)	Тривалість завмирань (с)
Перший сеанс					
Контроль (n=20)	$187,20 \pm 15,02$	$6,60 \pm 0,54$	$1,50 \pm 0,12$	$1,00 \pm 0,14$	$2,90 \pm 0,42$
Гіпертиреоз (n=35)	$132,21 \pm 12,84^*$	$4,19 \pm 0,48^{***}$	$2,18 \pm 0,22^{**}$	$2,18 \pm 0,26^{***}$	$2,46 \pm 0,41$
Другий сеанс					
Контроль (n=20)	$138,10 \pm 14,82$	$3,90 \pm 0,18$	$1,60 \pm 0,21$	$1,10 \pm 0,22$	$6,10 \pm 0,61$
Гіпертиреоз (n=35)	$77,21 \pm 12,43^{**}$	$3,19 \pm 0,15^{**}$	$1,86 \pm 0,35$	$2,07 \pm 0,27^{**}$	$4,59 \pm 0,43$
Третій сеанс					
Контроль (n=20)	$97,80 \pm 10,21$	$3,40 \pm 0,48$	$1,40 \pm 0,31$	$0,40 \pm 0,06$	$3,40 \pm 0,48$
Гіпертиреоз (n=35)	$60,35 \pm 6,01^{**}$	$1,84 \pm 0,20^{**}$	$1,08 \pm 0,18$	$0,80 \pm 0,10^{***}$	$2,24 \pm 0,39$

Примітки: УРУ – умовна реакція уникання; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

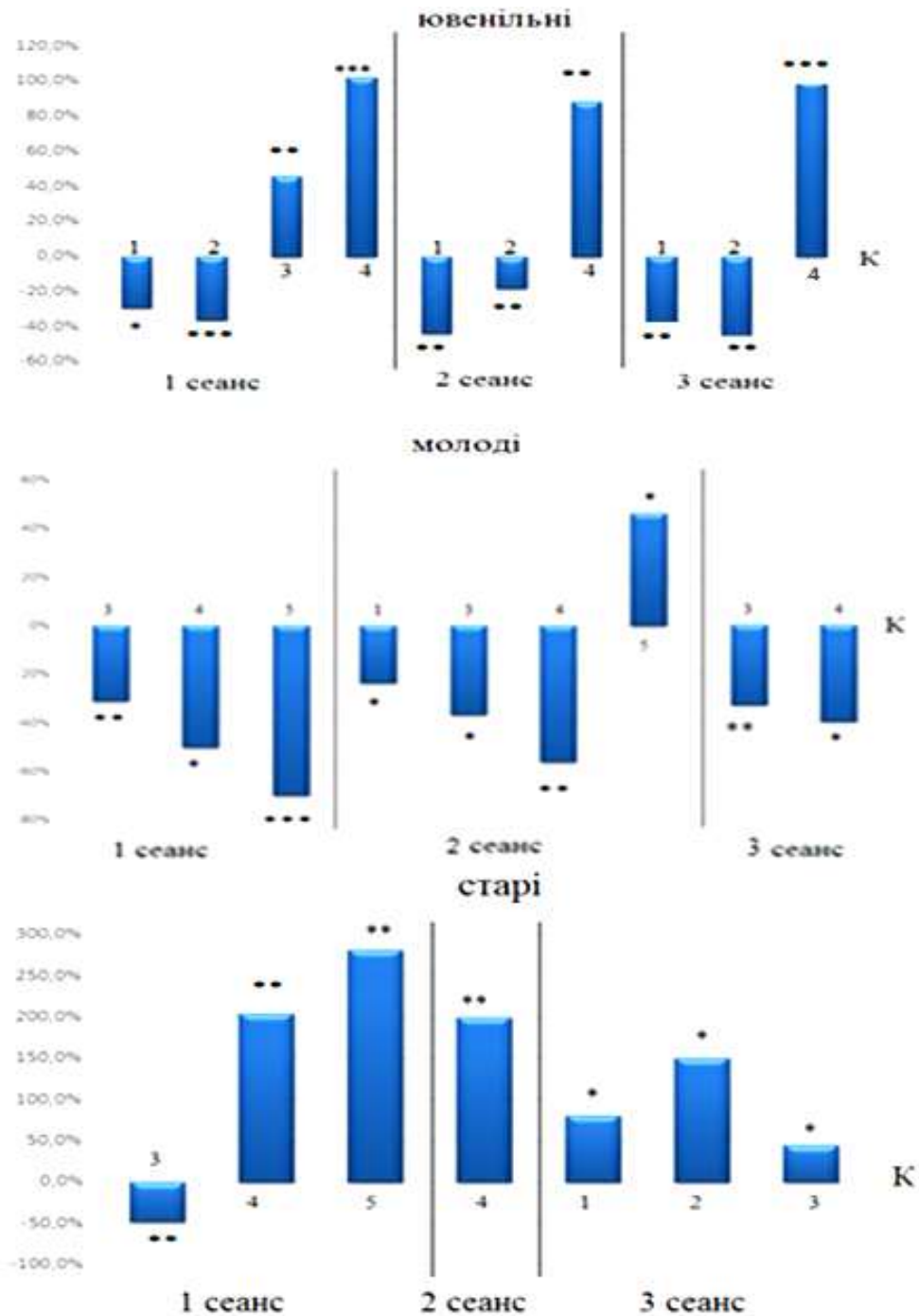


Рис. 3.2 – Вироблення умовної захисної реакції у щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу: 1 – латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у вірному секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій; 4 – тривалість перших завмирань; 5 – загальна тривалість завмирань; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$, К – контроль.

Якщо в групі інтактних тварин даний показник дорівнював $1,00 \pm 0,14$ с, то в групі піддослідних щурів він збільшувався до $2,18 \pm 0,26$ с, тобто в 2,2 рази більше ($p < 0,001$) (табл. 3.3; рис. 3.2).

Під час другого сеансу вироблення захисної реакції у ювенільних щурів групи «експериментальний гіпертиреоз», час знаходження «рятувальної» підставки дорівнював у середньому $77,21 \pm 12,43$ с, що було майже вдвічі меншим ($p < 0,01$) відносно контролю, де цей показник становив $138,10 \pm 14,82$ с. Тобто, під час другого сеансу навчання антиамнестичний ефект проявився ще суттєвіше. Поряд з поступовим покращенням просторової пам'яті також мало місце посилення тривожності. Доказом формування такого стану було збільшення часу перших завмирань при потраплянні тварини у воду з $1,10 \pm 0,22$ с у контролі до $2,07 \pm 0,27$ с у піддослідних щурів, тобто на 88% ($p < 0,01$) порівняно до інтактних щурів (табл. 3.3; рис. 3.2).

Третій сеанс навчання виявив також посилення мнестичної функції. В ювенільних щурят на фоні експериментального гіпертиреоза латентний період виконання захисної реакції уникнення водного простору скорочувався з $97,80 \pm 10,21$ с у контролі до $60,35 \pm 6,01$ с у групі «експериментальний гіпертиреоз», тобто на 38% ($p < 0,01$) менше. Майже вдвічі зменшувалася кількість кіл, що пропливали щури в пошуках майданчика, з $3,40 \pm 0,48$ у контролі до $1,84 \pm 0,20$ у піддослідних щурів ($p < 0,01$) (табл. 3.3; рис. 3.2).

Покращення процесу формування просторових енгам пам'яті проходило на фоні значного посилення тривожності, що, вочевидь, відігравало позитивну роль, зокрема створення підвищеного емоційного стану у реалізації когнітивної функції. Час перших завмирань у групі контрольних тварин під час третього сеансу навчання складав $0,40 \pm 0,06$ с у середньому, а тривалість перших зависань у групі «експериментальний гіпертиреоз» дорівнювала $0,80 \pm 0,10$ с, що вдвічі більше ($p < 0,001$). Таким чином, покращення пам'яті в ювенільних щурів, можливо, пов'язане з підвищеною тривожністю.

На відміну від ювенільних щурів, у молодих особин при експериментальному гіпертиреозі навчання у водному лабіринті Morrisa

проходило менш ефективно. Зокрема, після першого сеансу вироблення просторової енграми пам'яті в пошуку «рятувального» майданчика, час знаходження його складав в контролі $56,42 \pm 6,52$ с у середньому, що практично не відрізняло дану групу тварин від групи «експериментальний гіпертиреоз», де цей показник був $53,62 \pm 7,03$ с (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 – Вироблення умовної захисної реакції у водному лабіринті у молодих щурів при експериментальному гіпертиреозі ($M \pm m$)

Група тварин	Латентний період УРУ (с)	Кількість з'явлень у вірному секторі	Кількість болюсів дефекацій	Тривалість перших завмирань (с)	Тривалість завмирань (с)
Перший сеанс					
Контроль (n=14)	$56,42 \pm 6,52$	$3,00 \pm 0,36$	$1,75 \pm 0,18$	$1,08 \pm 0,31$	$2,00 \pm 0,38$
Гіпертиреоз (n=13)	$53,62 \pm 7,03$	$2,20 \pm 0,28$	$1,20 \pm 0,10^{**}$	—	$0,60 \pm 0,15^{***}$
Другий сеанс					
Контроль (n=14)	$30,25 \pm 2,01$	$2,00 \pm 0,28$	$1,58 \pm 0,22$	$0,75 \pm 0,11$	$1,08 \pm 0,11$
Гіпертиреоз (n=13)	$23,17 \pm 2,21^*$	$1,75 \pm 0,29$	$1,00 \pm 0,11^*$	$0,33 \pm 0,07^{**}$	$1,58 \pm 0,17^*$
Третій сеанс					
Контроль (n=14)	$22,15 \pm 5,18$	$1,54 \pm 0,42$	$1,15 \pm 0,11$	$0,62 \pm 0,23$	—
Гіпертиреоз (n=13)	$21,62 \pm 4,92$	$1,77 \pm 0,28$	$0,77 \pm 0,07^{**}$	—	$0,15 \pm 0,04$

Примітки: УРУ – умовна реакція уникання; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Одночасно з цим, гіпертиреотичний стан у молодих щурів супроводжувався емоційним дефіцитом. По-перше, зменшувався вегетативний компонент емоційності. У групі контрольних тварин кількість болюсів дефекацій становила $1,75 \pm 0,18$ у середньому, при цьому в групі піддослідних тварин цей показник складав $1,20 \pm 0,10$, тобто на третину менше ($p < 0,01$) (табл. 3.4; рис. 3.2). Тривалість перших завмирань у інтактних тварин складала $1,08 \pm 0,31$ с, у середньому, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» рефлекс зависань взагалі був відсутній. Час загальних завмирань у воді серед молодих

інтактних щурів був зафіксований на рівні $2,00 \pm 0,38$ с у середньому, а в групі з експериментальним гіпертиреозом даний компонент емоційності дорівнював $0,60 \pm 0,15$ с, що було більш, ніж втричі менше ($p < 0,001$) (табл. 3.4; рис. 3.2).

Вироблення умовного рефлексу під час другого сеансу виявило суттєве скорочення латентного періоду знаходження місця, з якого можна «урятуватися» з водного простору: в експериментальній групі цей показник зменшився з $30,25 \pm 2,01$ с (контроль) до $23,17 \pm 2,21$ с у групі «експериментальний гіпертиреоз», тобто на 23% ($p < 0,05$). Прискорення виконання захисної реакції у лабіринті Морріса вказувало на поліпшення вироблення просторових енграм пам'яті у молодих щурів. Як і в попередньому сеансі, у щурів з експериментальним гіпертиреозом під час другого сеансу навчання спостерігався емоційний дефіцит. Кількість болюсів дефекацій у інтактних тварин дорівнювала $1,58 \pm 0,22$, тоді як у групі «гіпертиреоз» цей показник складав $1,00 \pm 0,11$, що на 37% ($p < 0,05$) менше. Ще суттєвіше гальмувалось почуття тривожності. У групі інтактних щурів час перших завмирань дорівнював $0,75 \pm 0,11$ с у середньому, а в групі піддослідних щурів $0,33 \pm 0,07$ с, що в 2,3 рази менше ($p < 0,01$). На відміну від вищевказаних компонентів поведінки у лабіринті Морріса, тривалість загальних реакцій завмирань у молодих тварин з підвищеним рівнем ТГ збільшувалась з $1,08 \pm 0,11$ с у середньому (контроль) до $1,58 \pm 0,17$ с («експериментальний гіпертиреоз»), що на 46% довше ($p < 0,05$) (табл. 3.4; рис. 3.2). Тобто помірне посилення стану тривоги у молодих щурів з експериментальним гіпертиреозом сприяло поліпшенню формування просторових енграм пам'яті.

Під час третього сеансу вироблення захисного набутого рефлексу час його виконання для інтактних та піддослідних тварин залишався на майже однаковому рівні та складав $22,15 \pm 5,18$ с в контролі та $21,62 \pm 4,92$ с у групі «експериментальний гіпертиреоз». Як і протягом всього експерименту відмічався емоційний дефіцит. Кількість болюсів дефекацій у інтактних особин дорівнювала $1,15 \pm 0,11$ у середньому, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» даний показник складав $0,77 \pm 0,07$, тобто на 33% ($p < 0,01$) менше (табл. 3.4; рис. 3.2).

Тривалість перших завмирань в групі контрольних особин була $0,62 \pm 0,23$ с, а у піддослідних гіпертиреоїдних щурів дана реакція була взагалі відсутня.

Із даних експерименту вироблення захисної оборонної реакції в лабіринті Морріса ювенільних та молодих тварин можна вивести, що рефлекс «насторожування» у новій не дослідженій обстановці відіграє позитивну роль у когнітивній діяльності ЦНС. Реакція завмирання, що, очевидно, пов'язана з гальмівним процесом у мозку, сприяє виробленню набутої захисної поведінки.

У старих щурів групи «експериментальний гіпертиреоз» навчання проходило двофазно. При першому представленні водного простору, щури групи «експериментальний гіпертиреоз» знаходили рятівну підставку через $72,58 \pm 12,04$ с в середньому, пропливаючи при цьому більше, ніж 4 кола в пошуках майданчика. Контрольні тварини з'являлись на рятівному місці через $74,00 \pm 12,86$ с і долали при цьому $3,40 \pm 0,48$ кола, що суттєво не відрізнялось від показників піддослідних особин. При цьому тварини виявили збільшену тривожність на фоні зменшеної емоційності. Зокрема, кількість болісних дефекацій як вегетативний компонент емоційної активності в групі інтактних тварин складала $1,91 \pm 0,32$ у середньому, а в групі піддослідних особин лише $1,00 \pm 0,15$, що майже вдвічі менше ($p < 0,01$). Тривалість перших завмирань, як показник тривожності, навпаки, збільшувалась з $0,27 \pm 0,08$ с у групі контролю до $0,82 \pm 0,22$ с у групі «експериментальний гіпертиреоз», тобто втричі більше ($p < 0,01$). Ще суттєвіше збільшувався параметр загальної тривалості завмирань. Якщо у контрольних щурів час рефлексорних зависань складав $0,45 \pm 0,13$ с у середньому, то у старих щурів з експериментальним гіпертиреозом він збільшувався до $1,72 \pm 0,52$ с, тобто у 3,8 рази ($p < 0,05$) (табл. 3.5; рис. 3.2).

Під час другого сеансу вироблення умовного захисного рефлексу час знаходження «рятівного» майданчика скорочувався як у групі «контроль», так і в групі «експериментальний гіпертиреоз» та становив, відповідно, $32,58 \pm 6,26$ с і $26,75 \pm 6,82$ с. Ці дані суттєво не відрізнялися, як і під час першого сеансу навчання. Змінювався і показник тривожності: рефлекс перших

завмирань у інтактних щурів були відсутні, а в експериментальній групі їх тривалість складала $0,17 \pm 0,05$ с у середньому (табл. 3.5). Тривалість загальних завмирань, навпаки, у групі інтактних щурів дорівнювала $0,33 \pm 0,07$ с, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» дані рефлекси не спостерігались. Взагалі, очевидно, тривожний стан нівелювався під час другого сеансу навчання.

Таблиця 3.5– Вироблення умовної захисної реакції у водному лабіринті у старих щурів при експериментальному гіпертиреозі ($M \pm m$)

Група тварин	Латентний період УРУ (с)	Кількість з'явлень у вірному секторі	Кількість болюсів дефекацій	Тривалість перших завмирань (с)	Тривалість завмирань (с)
Перший сеанс					
Контроль n=13	$74,00 \pm 12,86$	$3,40 \pm 0,48$	$1,91 \pm 0,32$	$0,27 \pm 0,08$	$0,45 \pm 0,13$
Гіпертиреоз n=13	$72,58 \pm 12,04$	$4,16 \pm 0,82$	$1,00 \pm 0,15^{**}$	$0,82 \pm 0,22^{**}$	$1,72 \pm 0,52^*$
Другий сеанс					
Контроль n=13	$32,58 \pm 6,26$	$2,00 \pm 0,18$	$1,17 \pm 0,22$	—	$0,33 \pm 0,07$
Гіпертиреоз n=13	$26,75 \pm 6,82$	$1,66 \pm 0,27$	$1,42 \pm 0,29$	$0,17 \pm 0,05^*$	—
Третій сеанс					
Контроль n=13	$26,58 \pm 5,04$	$1,67 \pm 0,42$	$0,75 \pm 0,08$	—	—
Гіпертиреоз n=13	$48,01 \pm 7,01^*$	$4,20 \pm 0,91^*$	$1,08 \pm 0,11^*$	—	—

Примітки: УРУ – умовна реакція уникання; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

Третій сеанс виявив значне погіршення мнестичної активності у старих тварин на фоні експериментального гіпертиреоза. Зокрема, час виконання умовної реакції уникання подовжився з $26,58 \pm 5,04$ с у групі інтактних тварин до $48,01 \pm 7,01$ с у групі «експериментальний гіпертиреоз», тобто зростав на 81% ($p < 0,05$). Суттєво збільшилась кількість кіл, які пропливали щури в пошуку даного майданчика, з $1,67 \pm 0,42$ у контролі до $4,20 \pm 0,91$ у середньому в групі «експериментальний гіпертиреоз», що було в 2,5 рази більшим ($p < 0,05$) відносно контролю (табл. 3.5; рис. 3.2).

Погіршення виконання набутої просторової захисної реакції супроводжувалося, як і на початку навчання, посиленою емоційною активністю. Кількість болюсів дефекацій у контрольних тварин складала $0,75 \pm 0,08$ у середньому, а в групі старих особин з гіпертиреоїдним станом даний показник збільшувався до $1,08 \pm 0,11$, що на 44% ($p < 0,05$) більше (табл. 3.5; рис. 3.2). Рефлекси перших і загальних завмирань як в контрольній, так і в піддослідній групі не спостерігались.

Узагальнюючи дані експерименту з вироблення умовної захисної реакції можна заключити, що експериментальний гіпертиреоз суттєво впливав на процес формування просторової пам'яті залежно від онтогенетичного розвитку ЦНС. Надлишок ТГ у ювенільних тварин сприяв покращенню когнітивної функції, у молодих щурів підтримував її на рівні контролю, у старих особин викликав погіршення мнестичної активності. При цьому прослідковується цікава закономірність. Анксіолітичний ефект ТГ, виявлений у хрестоподібному лабіринті в ювенільних тварин, що, можливо, є результатом гальмівних процесів у ЦНС, супроводжувався посиленням когнітивної функції на фоні збільшення стану тривоги, викликаного стресовою ситуацією – розміщенням у водному середовищі лабіринту Морріса. Анксіолітичний ефект ТГ, що прослідковувався в піднесеному хрестоподібному лабіринті у молодих щурів, на відміну від ювенільних, не впливав на вироблення умовної захисної поведінки. Відсутність покращення формування набутої захисної реакції у молодих тварин, можливо пояснювалась тим, що у водному басейні, навпаки, спостерігався значний емоційний дефіцит, зокрема, відсутність тривожності. Тобто, закріплення просторової пам'яті відбувається за умов негативних (страх) та позитивних (порятунк) емоцій. А відсутність їх зменшує процес консолідації пам'яті та формування довготривалої пам'яті.

Протилежний, анксіогенний ефект ТГ у старих щурів, що, вочевидь, пов'язаний з посиленням збудження у ЦНС, негативно впливав на когнітивну функцію мозку. При цьому, як вже виявлена закономірність, була відсутня тривожність. Тобто, експериментальний гіпертиреоз викликав покращення

формування просторової пам'яті в ювенільних тварин, не змінював мнестичну активність молодих щурів, погіршував процес навчання у старих тварин.

3.2 Вікові особливості вмісту нейромедіаторних сполук і вільних жирних кислот у корі та гіпокампі щурів за умов експериментального гіпертиреозу

3.2.1 Вміст нейромедіаторних сполук і активність загальної NO-синтази в корі та гіпокампі щурів різного віку при експериментальному гіпертиреозі

Експериментальний гіпертиреоз викликав суттєві зміни вродженої та набутої поведінки щурів залежно від віку тварин. Зокрема, стосовно спонтанної поведінки у піднесеному хрестоподібному лабіринті, надлишок ТГ створював гамму порушень – від яскраво вираженого анксіолітичного ефекту у ювенільних тварин до значного анксіогенного ефекту у старих щурів. Такий же широкий спектр змін впливу ТГ на когнітивну активність мозку спостерігався і при виробленні умовної захисної поведінки у водному лабіринті Морріса: від посилення мнестичної функції в ювенільних тварин до гальмування просторової пам'яті у старих щурів при незмінній здатності формування захисного набутого рефлексу у молодих особин.

Імовірно, такі перебудови когнітивної діяльності ЦНС пов'язані зі змінами в активності нейромедіаторних систем мозку, зокрема, основних збуджуючих і гальмівних нейротрансмітерів. В ювенільних тварин експериментальний гіпертиреоз супроводжувався, можливо, з одного боку, гальмівним процесом, що пов'язано з анксіолітичним ефектом, з другого – нарощуванням процесу збудження під впливом надзвичайного стресорного фактору – водного простору, що відобразилось посиленням тривожності й активацією просторової пам'яті.

Звертаючись до даних дослідження вмісту вільних нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мікросомальній фракції кори та гіпокампу щурів, можна відмітити суттєве збільшення концентрації ГАМК у неокортексі ювенільних тварин з $0,026 \pm 0,003$ мкмоль/г тканини в контролі до $0,036 \pm 0,003$ мкмоль/г тканини в групі «експериментальний гіпертиреоз»,

що на 39% більше ($p < 0,05$) (табл. 3.6; рис. 3.3). У гіпокампі, навпаки, відзначалося підвищення вмісту збуджуючої амінокислоти – глутамату.

Таблиця 3.6 – Вміст нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в корі та гіпокампі щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу ($M \pm m$)

Група тварин	NOS мкмоль/НАДФ/ хв/г білка	Серотонін мкг/г тканини	ГАМК мкмоль/г тканини	Глутамат мкмоль/г тканини	Гліцин мкмоль/г тканини
Ювенільні					
Кора					
Контроль (n=6)	2,882± 0,38	1,954± 0,29	0,026± 0,003	0,286± 0,004	0,035± 0,003
Гіпертиреоз (n=6)	2,386± 0,31	1,890± 0,23	0,036± 0,003*	0,246± 0,030	0,026± 0,003*
Гіпокамп					
Контроль (n=6)	1,830± 0,41	2,644± 0,32	0,026± 0,003	0,206± 0,020	0,039± 0,002
Гіпертиреоз (n=6)	1,686± 0,39	1,808± 0,20*	0,023± 0,002	0,300± 0,030*	0,032± 0,002*
Молоді					
Кора					
Контроль (n=6)	3,654± 0,36	6,088± 0,67	0,067± 0,006	0,137± 0,011	0,160± 0,008
Гіпертиреоз (n=6)	5,830± 0,68*	8,096± 0,71*	0,100± 0,012*	0,129± 0,010	0,188± 0,008*
Гіпокамп					
Контроль (n=6)	3,080± 0,20	2,94± 0,19	0,051± 0,008	0,132± 0,011	0,058± 0,003
Гіпертиреоз (n=6)	2,230± 0,21*	3,66± 0,23*	0,046± 0,005	0,165± 0,010*	0,060± 0,005
Старі					
Кора					
Контроль (n=6)	2,328± 0,21	2,502± 0,15	0,076± 0,010	0,078± 0,008	0,050± 0,005
Гіпертиреоз (n=6)	1,466± 0,28*	2,068± 0,11*	0,041± 0,011*	0,126± 0,017*	0,068± 0,005*
Гіпокамп					
Контроль (n=6)	1,708± 0,21	2,744± 0,32	0,054± 0,005	0,104± 0,010	0,044± 0,003
Гіпертиреоз (n=6)	1,008± 0,22*	1,608± 0,31*	0,051± 0,003	0,107± 0,020	0,094± 0,010***

Примітки: NOS – активність загальної NO-синтази; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; *** – при $p < 0,001$.

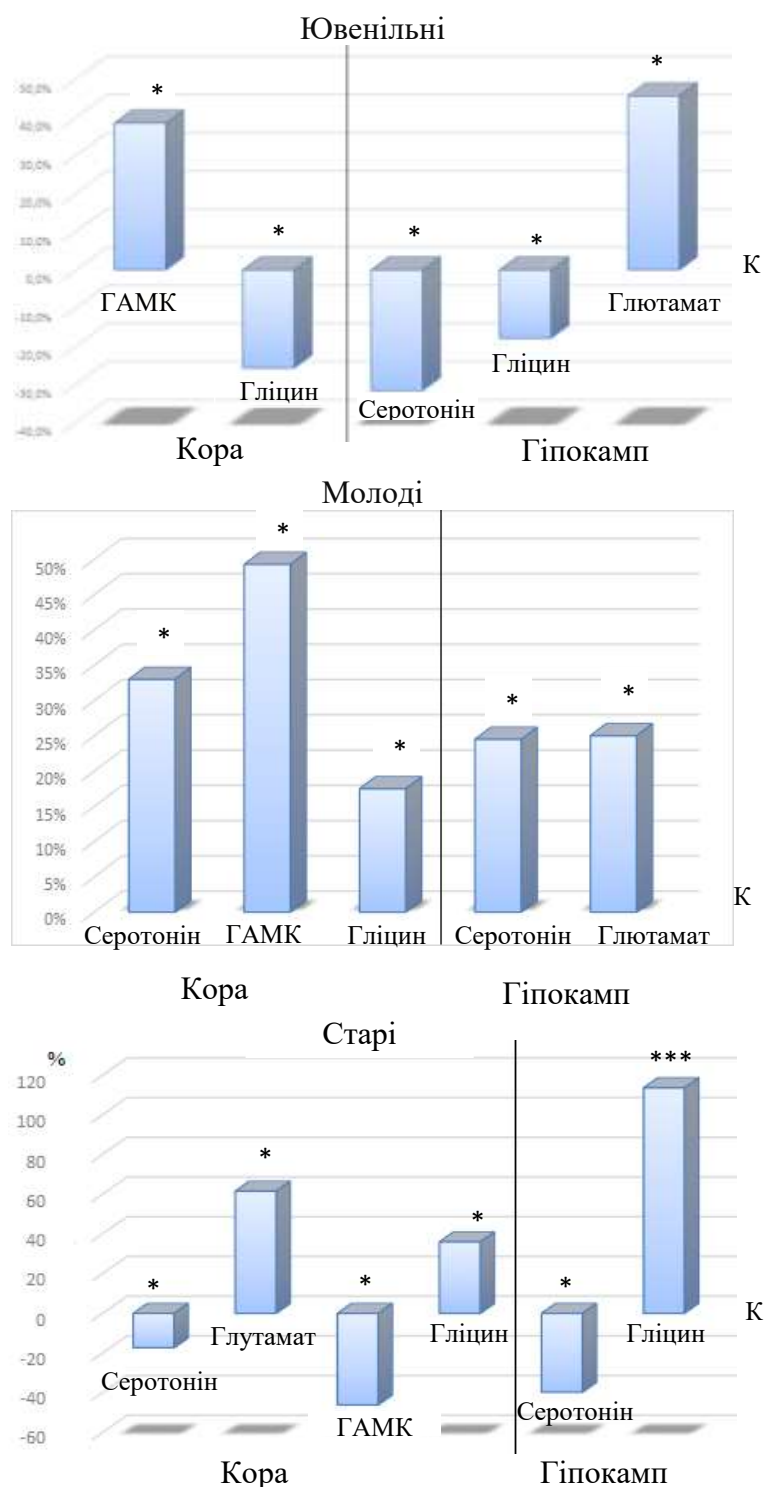


Рис. 3.3 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу:
 * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; *** – при $p < 0,001$;
 К – контроль.

Якщо в групі інтактних тварин концентрація глутамінової кислоти складала $0,206 \pm 0,02$ мкмоль/г тканини, то в групі «експериментальний гіпертиреоз» $0,30 \pm 0,03$ мкмоль/г тканини, що майже у 1,5 рази більше ($p < 0,05$). На фоні підвищення вмісту амінокислоти збуджуючого характеру, знижувався рівень амінокислоти гальмівного характеру. Вміст гальмівної амінокислоти – гліцину – зменшувався з $0,039 \pm 0,002$ мкмоль/г тканини у контролі до $0,032 \pm 0,002$ мкмоль/г тканини в групі «експериментальний гіпертиреоз», що на 18% ($p < 0,05$) менше. Рівень 5-гідрокситриптамину також знижувався. У групі контрольних тварин концентрація серотоніну дорівнювала $2,644 \pm 0,32$ мкг/г тканини, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» даний показник становив $1,808 \pm 0,20$ мкг/г тканини, тобто на 32% менше ($p < 0,05$) (табл. 3.6; рис. 3.3).

У молодих щурів гальмівний анксиолітичний ефект, що проявився при дослідженні спонтанної поведінки у хрестоподібному лабіринті, як і у ювенільних тварин, супроводжувався ще більш суттєвим нарощуванням вмісту гальмівних нейромедіаторних амінокислот у неокортексі. Найбільше це стосувалося ГАМК: концентрація даної амінокислоти в контролі складала $0,067 \pm 0,006$ мкмоль/г тканини, а в піддослідній групі «експериментальний гіпертиреоз» – $0,100 \pm 0,012$ мкмоль/г тканини, тобто на 49% більше ($p < 0,05$). Вміст гальмівного біогенного аміну – серотоніну – у інтактних щурів дорівнював $6,088 \pm 0,67$ мкг/г тканини, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» $8,096 \pm 0,71$ мкг/г тканини, що на 33% більше ($p < 0,05$). І, нарешті, концентрація гліцину зростала з $0,16 \pm 0,008$ мкмоль/г тканини у контролі до $0,188 \pm 0,008$ мкмоль/г тканини у експериментальних тварин, що було на 18% більше ($p < 0,05$). Окрім того, у неокортексі молодих гіпертиреоїдних тварин значно активувалась загальна NO-синтаза. Якщо в інтактних тварин активність даного ферменту складала $3,654 \pm 0,360$ мкмоль/НАДФ/хв/г білка, то в групі «експериментальний гіпертиреоз» даний показник становив $5,830 \pm 0,680$ мкмоль/НАДФ/хв/г білка, тобто майже в 1,6 рази більше ($p < 0,05$) (табл. 3.6; рис. 3.3). Можна передбачити, що активізація загальної NO-синтази призводить до збільшення NO в неокортексі. А закис азоту в більшості наукових робіт виявляє функцію гальмівного медіатора в ЦНС

[169]. Можливо, занадто суттєве гальмування в неокортексі призводить до емоційного дефіциту, зокрема, відсутності закономірної «активної» тривожності, яка є позитивним моментом формування когнитивної функції. При цьому, кора великих півкуль як гальмівна структура зменшує свою депримуєчу дію на підкоркові утворення, тобто, можливо, має місце процес «розгальмовування» і активізація гіпокампа.

При дослідженні вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в гіпокампі було встановлено накопичення глутамату з $0,132 \pm 0,011$ мкмоль/г тканини у контролі до $0,165 \pm 0,010$ мкмоль/г тканини у групі «експериментальний гіпертиреоз», загалом на 25% ($p < 0,05$) більше. Одночасно з підвищенням концентрації збуджуючої амінокислоти, в даній підкорковій структурі збільшився вміст серотоніну: з $2,94 \pm 0,19$ мкг/г тканини у контролі до $3,66 \pm 0,23$ мкг/г тканини у піддослідній групі, що на 25% більше ($p < 0,05$) (табл. 3.6; рис. 3.3).

Імовірно, підтримання функції формування просторових енгам пам'яті у лабіринті Морріса в групі молодих щурів на рівні контролю відбувається завдяки збільшенню рівня цих двох медіаторних амінокислот. Такий ймовірний висновок можливий, бо, по-перше, підтримання глутаматом когнитивної діяльності мозку є на сьогодні достатньо поширеною концепцією реалізації мнестичної функції [195, 196]. По-друге, енграми просторової довготривалої пам'яті у тварин формуються саме в гіпокампі за даними багатьох дослідників [172, 179, 180, 181, 182]. По-третє, серотонін відповідає за вироблення захисної поведінки, а саме, оборонних рефлексів у тварин [194]. Тобто, експериментальний гіпертиреоз, можливо, призводив до перерозподілу процесів збудження в гіпокампі й до гальмування в корі великих півкуль. Але обидва процеси логічно укладаються у системну інтегративну діяльність даних утворень мозку. Неокортекс, як гальмівна структура, пригальмовується, а підкоркова структура гіпокамп – розгальмовується. Імовірно, анксиолітичний ефект ТГ у молодих тварин у більшій мірі реалізується діяльністю кори великих півкуль, а активація когнитивної функції забезпечується збудливими процесами гіпокампа.

У старих щурів, порівняно з двома молодшими за віком групами тварин, експериментальний гіпертиреоз супроводжувався дзеркально протилежними змінами. Виявлений анксиолітичний ефект при дослідженні спонтанної поведінки у піднесеному хрестоподібному лабіринті в групі ювенільних і молодих щурів змінився на анксиогенний у старих щурів. Стосовно процесу вироблення набутої поведінки, що у ювенільних тварин виявився покращеним, у старих особин спостерігалось погіршення формування захисної реакції. Можливо, такі протилежні зміни відбувалися і при визначенні вмісту вільних нейромедіаторних амінокислот та серотоніну в корі й гіпокампі.

Дійсно, у корі великих півкуль старих особин, на відміну від двох молодших за віком груп, на фоні експериментального гіпертиреозу спостерігалось не підвищення, а зменшення вмісту НМА гальмівного характеру та біогенного аміну. Зокрема, у групі інтактних щурів кількість ГАМК складала $0,076 \pm 0,010$ мкмоль/г тканини, а в групі «експериментальний гіпертиреоз» майже вдвічі менше ($p < 0,05$), тобто $0,041 \pm 0,011$ мкмоль/г тканини (табл. 3.6). Вміст серотоніну також зменшувався з $2,502 \pm 0,15$ мкг/г тканини у контролі до $2,068 \pm 0,11$ мкг/г тканини у піддослідній групі «експериментальний гіпертиреоз», що на 17% менше ($p < 0,05$). При цьому, концентрація глутамату в неокортексі старих гіпертиреоїдних тварин, навпаки, зростала. Так, у тварин з експериментальним гіпертиреозом кількість вільної глутамінової кислоти становила $0,126 \pm 0,017$ мкмоль/г тканини, що в 1,6 разів більше ($p < 0,05$), ніж у контролі – $0,078 \pm 0,008$ мкмоль/г тканини (табл. 3.6; рис. 3.3).

У гіпокампі старих тварин надто суттєво підвищився вміст гліцину: у групі контролю вміст даної амінокислоти становив $0,044 \pm 0,003$ мкмоль/г тканини, порівняно до цього вміст гліцину в групі «експериментальний гіпертиреоз» зростав більш, ніж вдвічі – $0,094 \pm 0,010$ мкмоль/г тканини ($p < 0,05$) (табл. 3.6). Тобто, у старих щурів стан експериментального гіпертиреозу, можливо, викликав процес розгальмування в корі і посилення гальмівного ефекту підкоркових структур, зокрема, гіпокампа.

Таким чином, експериментальний гіпертиреоз супроводжувався перерозподілом вмісту нейромедіаторних амінокислот і гідрокситриптамін у корі та гіпокампі в усіх за віком щурів (рис. 3.3). В ювенільних тварин яскраво відзначився процес перерозподілу амінокислотного спектру гіпокампа. Зміни вмісту серотоніну, гліцину, глутамату вибудовувалися в логічний ланцюг та вказували на нарощування концентрації сполук збуджувального характеру. Тобто, збільшувався рівень глутамату (на 46%, $p < 0,05$) і, навпаки, зменшувався вміст серотоніну (на 32%, $p < 0,05$) та гліцину (на 18%, $p < 0,05$). У молодих щурів, на відміну від незрілих тварин, значні зміни спостерігались у корі великих півкуль. У даній структурі мозку наростав рівень усіх сполук гальмівного характеру: найінтенсивніше ГАМК (на 49%, $p < 0,05$), у меншій мірі серотоніну (на 33%, $p < 0,05$) і найменше гліцину (на 18%, $p < 0,05$). У старих тварин за умов експериментального гіпертиреозу відзначалося надмірне підвищення вмісту глутамату в корі великих півкуль (на 62%, $p < 0,05$) і надзвичайне збільшення вмісту гліцину в гіпокампі (на 113%, $p < 0,001$). Тобто, якщо в ювенільних щурів збільшувався вміст вільних АК збуджуючого спектру в гіпокампі, то у молодих тварин, навпаки, зростав вміст гальмівних сполук в неокортексі. Окремо відзначилися старі щури – експериментальний гіпертиреоз супроводжувався значним збільшенням збуджуючої АК у неокортексі й надмірним зростанням гальмівної АК у гіпокампі (гліцин).

3.2.2 Зміни вмісту вільних жирних кислот у ліпідах мозку щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу

Дослідження спонтанної поведінкової активності у піднесеному хрестоподібному лабіринті (безумовнорефлекторна діяльність), а також вироблення набутої захисної реакції (умовнорефлекторна діяльність) за умов гіперфункції щитоподібної залози визначили суттєві зміни або порушення інтегративної діяльності мозку в залежності від онтогенетичного розвитку організму. Дані дослідження є відображенням функціонального рівня інтегративної діяльності нейрогуморальної регуляторної системи організму.

Наступним етапом нашої дисертаційної роботи було дослідження нейрохімічного складу вільних амінокислот мозкових утворень, тобто дослідження структурного рівня ЦНС – кори й гіпокампу. Було виявлено значні зміни вмісту ГАМК, гліцину, глутамінової кислоти, а також серотоніну, які є основними нейротрансмітерами ЦНС, що реалізують функціональні особливості мозку. Порушення в сфері вищої нервової діяльності, зокрема стани підвищеної тривожності, відчуття страху, депресивноподібні стани, багатьма дослідниками розглядаються як мембранні патології [128, 140]. Виходячи з даної концепції, наступним етапом роботи було визначення жирнокислотного складу фракції вільних жирних кислот у структурах мозку, що вивчалися. Роль жирнокислотного спектру в структурі ліпідів, зокрема мембранних, достатньо важлива та відома. У першу чергу, ліпідна фракція визначає в'язкісні властивості мембран і, зокрема, її проникність та афінність. Тому порушення психоемоційної сфери, можливо, пов'язані з молекулярним рівнем таких основних структур, що визначають вищу нервову діяльність організму.

При визначенні спектру вільних жирних кислот у гомогенатах кори великих півкуль і гіпокампу тварин найсуттєвіші зміни стосувалися фракції ненасичених та поліненасичених сполук. Саме ці сполуки, що є субстратами перекисного окиснення ліпідів, регулюють в'язкість ліпідів і, як наслідок, змінюють функціональні властивості мембран, зокрема, щодо афінності рецепторів [197, 198].

У ювенільних щурів експериментальний гіпертиреоз супроводжувався значним накопиченням поліненасичених жирних кислот у корі великих півкуль – вміст C18:2,3 зростав майже у 3,2 рази ($p < 0,01$). Кількість олеїнової кислоти збільшувалась на 60% відносно контролю ($p < 0,01$). Загалом, зростання вмісту даних сполук призводило до підвищення фракції сумарних ненасичених жирних кислот до 49% ($p < 0,05$). У гіпокампі ювенільних тварин рівень лінолевої і ліноленової кислот також підвищувався – вміст даних сполук зростав у 6 разів ($p < 0,001$) (рис. 3.4).

У молодих тварин доля поліненасичених жирних кислот також зростала, але не так надмірно, як у ювенільних щурів. У корі великих півкуль кількість C18:2,3 підвищувалась на 126% ($p < 0,05$), а в гіпокампі ще менше – на 68% ($p < 0,05$) відносно інтактних тварин (рис. 3.4).

У старих тварин, на відміну від двох молодших за віком груп щурів, за умов експериментального гіпертиреозу спостерігались інверсивні зміни. У неокортексі вміст поліненасичених лінолевої і ліноленової кислот зменшувався на 62% ($p < 0,05$) (рис. 3.4).

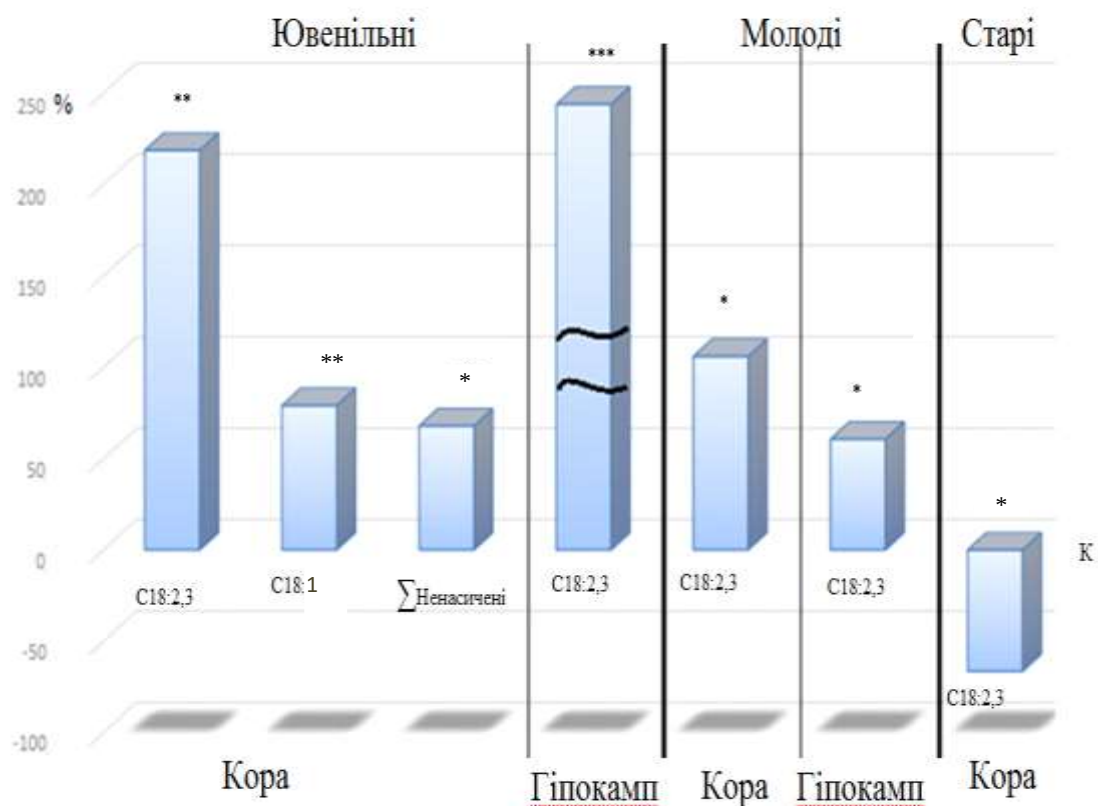


Рис. 3.4 – Зміни рівня ненасичених жирних кислот ліпідів у корі і гіпокампі щурів різного віку за умов експериментального гіпертиреозу:

* – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$;
*** – при $p < 0,001$; К – контроль.

Таким чином, узагальнюючи результати дослідження вмісту вільних жирних кислот у мозку щурів з гіперфункцією щитоподібної залози, можна підкреслити, що характерною ознакою змін є підвищення в корі й гіпокампі

фракції поліненасичених сполук у ювенільних та молодих особин, та, навпаки, зменшення її у старих тварин.

Підсумовуючи дані досліджень щодо функціонального рівня, тобто, формування вродженої і набутої поведінки щурів різного віку, а також стосовно вказаних вище нейрохімічних змін вмісту серотоніну, гліцину, глутамату, ГАМК, а також рівня лінолевої, ліноленової кислот у корі й гіпокампі щурів на фоні експериментального гіпертиреозу, можна підкреслити, що тиреоїдний дисбаланс суттєво модифікує становлення когнітивної функції впродовж всього онтогенезу.

Вікові особливості заключалися в наступному. У ювенільних щурів експериментальний гіпертиреоз супроводжувався гальмуванням захисного вродженого рефлексу (страху) та прискоренням вироблення набутої оборонної реакції, що відбулося на фоні зростання вмісту глутамату і зменшення гліцину та серотоніну в гіпокампі.

У молодих тварин анксиолітичний ефект вродженої поведінки і відсутність змін когнітивної функції співпадало з надто суттєвим зростанням гальмівного спектру вільних АК та серотоніну в корі великих півкуль.

У старих щурів спостерігався анксиогенний ефект вродженої спонтанної поведінки на фоні погіршення когнітивної активності при значному зростанні вмісту глутамату в корі й надмірному накопиченні гліцину в гіпокампі.

Основні положення викладеного вище розділу відображені у статтях [199, 200, 201, 202, 203, 204] і апробовані на наукових форумах [205, 206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213].

РОЗДІЛ 4

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ КОГНІТИВНОЇ АКТИВНОСТІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Гіпотиреоз – це одне з найбільш поширених захворювань ендокринної системи, обумовлене довготривалою, стійкою нестачею гормонів щитоподібної залози в організмі або дефіцитом їх біологічного ефекту на тканинному рівні. Проблема гіпотиреозу в даний час вкрай актуальна для лікарів будь-якої спеціальності, у зв'язку зі збільшенням поширеності цієї патології у популяції та поліморфізмом проявів [214-218].

Первинний маніфестний гіпотиреоз у популяції зустрічається у 0,2–1% випадків, субклінічний гіпотиреоз – до 10% серед жінок і до 3% серед чоловіків. Після 60-70 років кількість хворих із субклінічною формою гіпотиреоза зростає до 15% [59, 81, 104, 115, 219]. За даними Американської асоціації ендокринологів, субклінічний гіпотиреоз зустрічається у 20% людей, старших 60 років. Значимість цієї патології обумовлена тим, що на протязі одного року у 5–15% пацієнтів субклінічна форма переходить у маніфестований стан [59, 81, 219].

При гіпотиреозі, як указувалось вище, уражаються практично всі органи та системи, що обумовлює різноманітну клінічну картину. Крім типових проявів, може домінувати симптоматика, характерна для ураження будь-якої певної системи. Ця обставина на ряду випадків ускладнює діагностику гіпотиреозу. Однак, незважаючи на різноманітність симптомів, які зустрічаються при гіпотиреозі, найбільш виражені зміни спостерігаються зі сторони нервової системи та психіки [41, 52]. Ці порушення зростають у міру прогресування захворювання [220].

На думку багатьох авторів, гіпотиреоз значно впливає на психологічний статус пацієнтів. Є дані, які свідчать про взаємозв'язок зниження рівня оптимізму, життєлюбності та активності з нестачею тиреоїдних гормонів. Головний мозок надзвичайно чутливий до дефіциту гормонів щитоподібної залози. Механізми, за допомогою яких тиреоїдні гормони впливають на

психологічний статус пацієнтів, до кінця не вивчені. Висловлюються припущення щодо зниження при гіпотиреозі швидкості кровотоку, пригнічення анаболічних процесів, метаболізму глюкози у головному мозку, щодо порушення впливу тиреоїдних гормонів на пострецепторні механізми, які сприяють серотонін-ГАМК-глутамат-ергічній нейротрансмісії.

При субклінічному гіпотиреозі частіше за все страждає емоційна сфера. При цьому відмічають пригнічений стан, незрозумілу тугу, виражену або приховану депресію, відмінною рисою якої є присутність почуття паніки і низька ефективність антидепресантів. У літературі є вказівки на те, що астенодепресивні стани при даній патології спостерігаються практично завжди. На думку багатьох авторів, субклінічний гіпотиреоз не є причиною розвитку депресії, але він може знижувати поріг розвитку депресивних станів. Згідно з різними джерелами частота субклінічної форми гіпотиреозу у хворих з депресивними розладами коливається від 9 до 52%. Крім того, знижуються пізнавальна функція, пам'ять, увага, інтелект [221].

При маніфестному гіпотиреозі нервово-психічні розлади найбільш виражені, особливо, у пацієнтів похилого віку [52, 56, 59, 61]. Є дані про зниження постійного потенціалу головного мозку при гіпотиреозі через важкі порушення нейроендокринної взаємодії. Гіпотиреоїдна енцефалопатія характеризується загальною загальмованістю, запамороченням, зниженням соціальної адаптації, істотним порушенням інтелекту. Хворі відзначають, що з важкістю аналізують події. При використанні нейропсихологічного тестування об'єктивно виявляється торпідність розумових процесів, зменшення обсягу короткочасної пам'яті. Зниження інтелекту частіше виникає у хворих похилого віку.

При аналізі психологічних показників у дітей і підлітків, які страждають на гіпотиреоз, за допомогою проективної методики «Дитячий малюнок» були виявлені наступні зміни: депресія, астенія, особистісна тривога, агресія. Є дані про несприятливу дію неонатального транзиторного гіпотиреозу на подальший нервово-психічний і мовний розвиток дітей, оскільки гормони

щитоподібної залози визначають формування та дозрівання мозку дитини. У дітей із вродженим гіпотиреозом навіть при ранньому початку замісної терапії виявляють психоневрологічні порушення. Особливостями психологічного статусу у цих дітей є труднощі в спілкуванні, знижена самооцінка, страхи, астения, психологічна нестійкість.

За умов легкого йододефіциту у 44,7% підлітків із дифузним нетоксичним зобом відбуваються негативні зміни в інтелектуально-мнестичній сфері, переважно завдяки порушенню уваги, зниженню об'єму короткострокової та довгострокової пам'яті [222]. Майже у третини обстежених підлітків із дифузним нетоксичним зобом діагностується наявність психологічних ознак мінімальної мозкової дисфункції й зниження працездатності. Існує тісний взаємозв'язок між станом когнітивної функції й функціональним станом тиреоїдної системи. Найбільш негативно тиреоїдна дисфункція впливає на об'єм довгострокової пам'яті й показники концентрації уваги.

Таким чином, гіпотиреоз у значній мірі негативно впливає на психічне здоров'я людини на всіх етапах його життя, обумовлюючи появу різноманітних клінічних синдромів, починаючи від слабовиражених порушень і закінчуючи важкими психічними розладами.

Так як тиреоїдні гормони беруть участь практично у всіх обмінних процесах, їх дефіцит призводить до порушення процесів метаболізму в усіх органах і системах, чим і обумовлена багата клінічна картина та різноманітність симптомів гіпотиреозу. Дефіцит тиреоїдних гормонів також має значний негативний вплив на психічне здоров'я людини, визначаючи різноманітну клінічну картину – від легких порушень до серйозних психічних розладів. Для гіпотиреоза також характерні такі психоневрологічні зміни, як сонливість, слабкість, втрата інтересу до оточуючого, зниження пам'яті та інтелекту. Описані характерні тривожні і депресивні стани. Гіпотиреоїдні психоневрологічні розлади останнім часом зустрічаються все частіше, у зв'язку з чим їх діагностика і корекція стають все більш актуальними. Особи з гіпотиреозом часто помилково потрапляють не до ендокринолога, а до

псіхіатра і отримують терапію, але психотропні засоби і антидепресанти при гіпотиреозі не дають належного ефекту, та навіть протипоказані.

Тому гіпотиреоз, як порушений статус ТГ в організмі, також буде впливати на вищу нервову діяльність ЦНС, а значить і змінювати реакції мозку на рівні метаболізму клітин в залежності від його онтогенетичних особливостей. Відомо, що мозкові процеси, які суб'єктивно сприймаються як емоційно позитивні стани, є основою підкріплення при формуванні поведінки і є результатом діяльності молекулярних, нейрохімічних та нейрофізіологічних механізмів контролю поведінки (через реорганізацію активності нервових центрів).

Доказом гіпотиреоїдного стану у щурів було визначення рівня T_4 та ТТГ у сироватці крові досліджуваних тварин. Так, після двотижневого вживання мерказолілу в дозі 10 мг/кг вміст тироксину зменшився – у ювенільних на 32% ($p < 0,05$), у молодих на 58% ($p < 0,01$), у старих на 41% ($p < 0,01$) порівняно до інтактних тварин (табл. 4.1).

Водночас з цим, рівень ТТГ зростав – найбільше у старих щурів, майже в 3,5 рази, і порівняно однаково у щурят на 62% ($p < 0,05$) та молодих щурів на 76% ($p < 0,05$). Тобто, після вживання тиреостатика мерказоліла у піддослідних тварин розвивається стан гіпотиреозу з класичним проявом зниження концентрації тироксину і підвищення ТТГ у сироватці крові щурів.

4.1 Поведінкова активність щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу

Стан експериментального гіпотиреозу супроводжувався гальмуванням поведінкової активності тварин трьох вікових груп, особливо щодо молодих щурів. В ювенільних тварин стан експериментального гіпотиреозу, як і стан експериментального гіпертиреозу, у першу чергу, відобразився на перебуванні в освітленій частині лабіринту. За умов експериментального гіпотиреозу ювенільні щури зменшували й кількість переходів, і час перебування у відкритих

Таблиця 4.1 – Вміст T_4 і ТТГ у крові щурів різного віку ($M \pm m$)

Група тварин	T_4 (нмоль/л)	ТТГ (МО/л)
Ювенільні		
Контроль (n = 6)	118,66 $\pm$ 8,37	0,42 $\pm$ 0,03
Гіпотиреоз (n = 6)	81,21 $\pm$ 9,78*	0,68 $\pm$ 0,11*
Молоді		
Контроль (n = 6)	62,55 $\pm$ 3,09	0,25 $\pm$ 0,09
Гіпотиреоз (n = 6)	26,13 $\pm$ 5,02**	0,44 $\pm$ 0,07*
Старі		
Контроль (n = 6)	137,71 $\pm$ 7,59	0,42 $\pm$ 0,07
Гіпотиреоз (n = 6)	81,72 $\pm$ 1,42**	1,46 $\pm$ 0,38*

Примітки: * – вірогідність різниць відносно контролю при $p < 0,05$;
 ** – при $p < 0,01$.

рукавах лабіринту. Такі зміни були протилежним дзеркальним відображенням порушень поведінки, які спостерігались нами за умов експериментального гіпертиреозу. Тобто, при експериментальному гіпертиреозі перебування щурят в освітлених місцях установки було суттєво збільшене – у 2 (кількість переходів) – 3,5 (час знаходження) рази. При експериментальному гіпотиреозі, кількість переходів у відкриті рукава в групі інтактних щурів становила $1,27 \pm 0,12$, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» $0,75 \pm 0,11$, що на 41% менше ($p < 0,001$). Тривалість перебування у відкритих відсіках у контрольних тварин дорівнювала $13,18 \pm 1,01$ с, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» $9,69 \pm 0,84$ с, що на 27% менше ($p < 0,05$). Окрім зменшення перебування в некомфортній, тобто освітленій, зоні лабіринту, знижувався і показник емоційного комфортного стану – тривалість грумінгу. Якщо в групі інтактних щурів час виконання грумінгових рефлексів становив $1,45 \pm 0,27$ с, то у піддослідних щурів цей показник був лише $0,25 \pm 0,18$ с, що майже у 6 разів менше ($p < 0,01$) (табл. 4.2; рис. 4.1). На фоні пригнічення окремих компонентів поведінкової діяльності, що є показником «комфортності», інші параметри вродженої поведінки залишались на рівні контрольних величин. Так, кількість переходів у темні коридори в інтактних ($3,73 \pm 0,51$) і піддослідних особин ($3,75 \pm 0,60$) майже

співпадали. Число стійок у групі інтактних щурів дорівнювало $8,55 \pm 0,85$, що суттєво не відрізнялось від кількості стійок у групі «експериментальний гіпотиреоз» – $9,19 \pm 1,02$ (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Показники поведінкової активності щурів різного віку у піднесеному хрестоподібному лабіринті при експериментальному гіпотиреозі ($M \pm m$)

Група тварин	Кількість переходів у світлі відсіки	Кількість переходів у темні відсіки	Тривалість перебування у світлому відсіку (с)	Кількість стійок	Тривалість грумінгу (с)	Болюси дефекацій	Кількість звішувань
Ювенільні							
Контроль (n=14)	$1,27 \pm 0,12$	$3,73 \pm 0,51$	$13,18 \pm 1,01$	$8,55 \pm 0,85$	$1,45 \pm 0,27$	—	—
Гіпотиреоз (n=14)	$0,75 \pm 0,11^{***}$	$3,75 \pm 0,60$	$9,69 \pm 0,84^*$	$9,19 \pm 1,02$	$0,25 \pm 0,18^{**}$	—	—
Молоді							
Контроль (n=14)	$0,57 \pm 0,04$	$2,93 \pm 0,30$	$5,93 \pm 0,60$	$2,71 \pm 0,32$	$19,14 \pm 1,71$	$1,29 \pm 0,35$	$2,57 \pm 0,58$
Гіпотиреоз (n=14)	$0,21 \pm 0,03^{***}$	$2,01 \pm 0,30^*$	$0,86 \pm 0,05^{***}$	$3,57 \pm 0,25^*$	$5,57 \pm 0,65^{***}$	—	$0,50 \pm 0,04^{**}$
Старі							
Контроль (n=14)	$0,31 \pm 0,05$	$2,46 \pm 0,67$	$10,62 \pm 2,05$	$4,00 \pm 0,81$	$17,77 \pm 3,58$	$2,15 \pm 0,21$	$0,23 \pm 0,06$
Гіпотиреоз (n=14)	$0,07 \pm 0,01^{***}$	$2,07 \pm 0,61$	—	$1,71 \pm 0,52^*$	$5,79 \pm 1,21^{**}$	$1,57 \pm 0,15^*$	$0,79 \pm 0,12^{***}$

Примітка: * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Емоційна активність та реакції звішувань з відкритих коридорів лабіринту були відсутні як в контрольній, так і в піддослідній групах тварин. Такий перерозподіл поведінкової активності, що стосувався зменшення вродженої рухливо-дослідницької діяльності у відкритих місцях та надмірне зниження грумінгових рефлексів на фоні нормальних переміщень у темних рукавах, можна трактувати як анксиогенний ефект. Підвищена тривожність та почуття страху є протилежною реакцією відносно стану експериментального гіпертиреозу. Тобто, за умов експериментального гіпертиреоза в ювенільних тварин спостерігалось, навпаки, збільшення перебування в освітлених частинах експериментальної установки на фоні нормальних реакцій переміщення у темних рукавах лабіринту, тобто виявлявся анксиолітичний ефект [76, 191, 223].

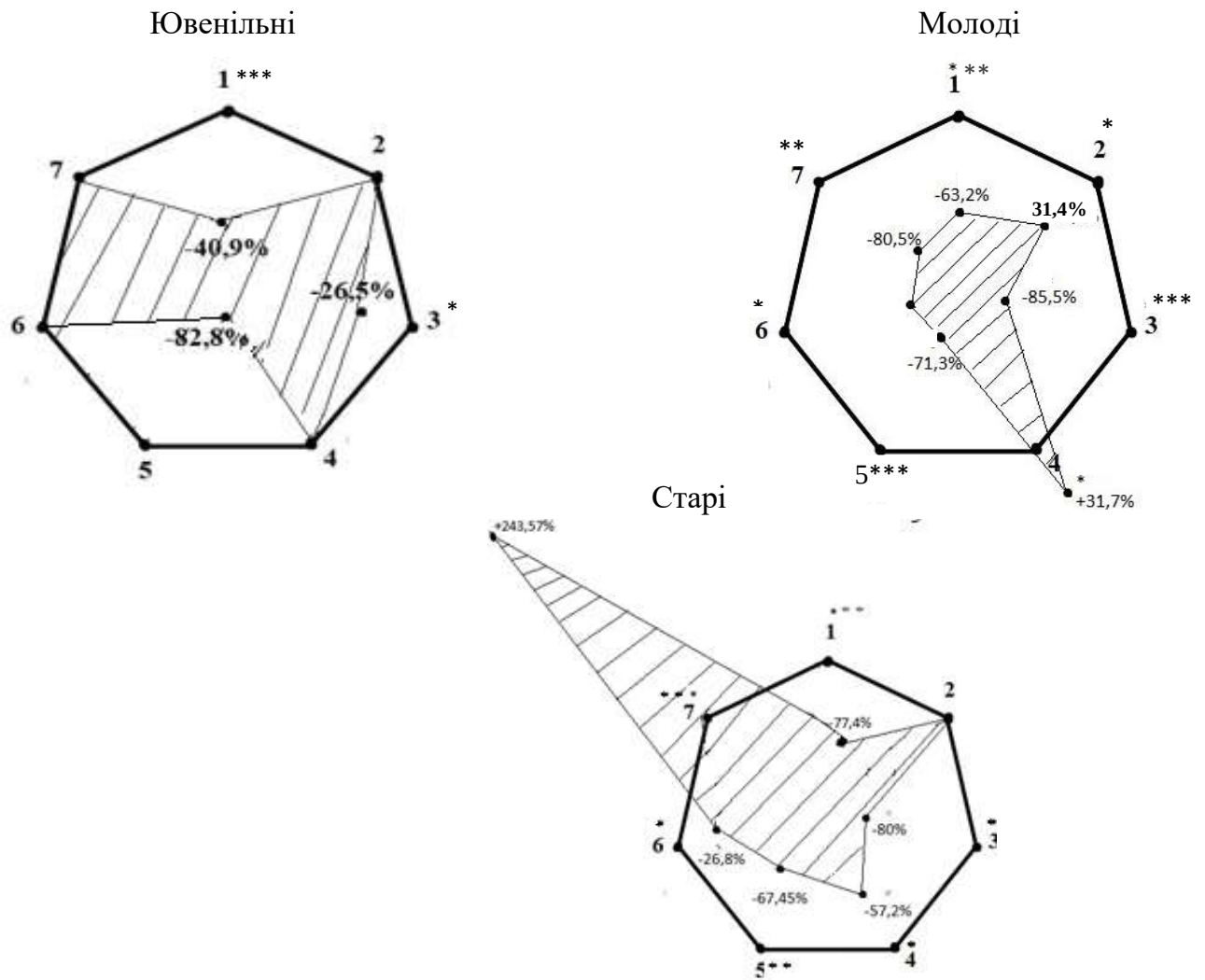


Рис. 4.1 – Зміни поведінкової активності щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу: 1 – кількість заходів у світлі відсіки; 2 – кількість заходів у темні відсіки; 3 – тривалість перебувань у світлих відсіках; 4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу; 6 – болюси дефекацій; 7 – кількість звішувань; семикутник – контроль; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

У молодих тварин спостерігався найбільш виражений серед трьох вікових груп гальмівний ефект, що розповсюджувався на всі компоненти поведінки, окрім кількості стійок. Найбільш суттєво пригнічувався показник рухливої активності стосовно освітлених відсіків лабіринту. Реакція звішувань з відкритих майданчиків установки в групі «експериментальний гіпотиреоз» була майже відсутня ($0,50 \pm 0,04$), коли в контрольній групі даний показник складав у середньому $2,57 \pm 0,58$, що на 81% більше ($p < 0,01$) (табл. 4.2).

Вегетативний компонент емоційності – кількість болюсів дефекацій – також не спостерігався в групі «експериментальний гіпотиреоз», тоді як у контролі цей показник дорівнював $1,29 \pm 0,45$ у середньому. Тривалість грумінгових рефлексів у молодих щурів при експериментальному гіпотиреозі була $5,57 \pm 0,65$ с, що на 71% менше ($p < 0,001$), ніж у контролі – $19,14 \pm 1,71$ с (табл. 4.2; рис. 4.1). Тобто, гіпотиреоїдний стан у молодих щурів супроводжувався значним емоційним та моторним дефіцитом. На відміну від експериментального гіпотиреозу, стан експериментального гіпертиреозу, як указувалось вище, у даній віковій групі тварин характеризувався посиленням рухливої активності в освітленій частині лабіринту.

У старих тварин, на відміну від попередніх вікових груп, експериментальний гіпотиреоз викликав такі ж зміни поведінки, як і експериментальний гіпертиреоз. Зокрема, значної редукції зазнавала рухлива активність в освітлених частинах лабіринту. Як і за умов експериментального гіпертиреозу, на фоні експериментального гіпотиреозу, кількість переходів у відкриті рукава установки в контрольній групі складала $0,31 \pm 0,05$, а в групі «гіпотиреоз» була майже відсутня. Тривалість перебування у відкритих відсіках у інтактних тварин дорівнювала $10,62 \pm 2,05$ с у середньому, а щури групи «гіпотиреоз» світлі рукава майже не залишалися. На відміну від попередніх показників, кількість заходів у темні рукава лабіринту у інтактних ($2,46 \pm 0,67$) та піддослідних ($2,07 \pm 0,61$) суттєво не відрізнялись. Тобто, моторна рухливість редукувалась лише стосовно некомфортних відкритих зон лабіринту. Закриті, більш уподобувані тваринами місця, старі щури відвідували активно, як і контрольні особини. Інші компоненти поведінки також зменшувались. Показник грумінгу у контролі дорівнював $17,77 \pm 3,58$ с, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» він був у 2,5 рази меншим – $5,79 \pm 1,21$ ($p < 0,01$). Число стійок у інтактних щурів становило $4,0 \pm 0,81$, у піддослідних щурів також у 2,5 рази менше – $1,71 \pm 0,52$ ($p < 0,05$). Кількість болюсів дефекацій зменшувалась у меншій мірі: у контролі даний показник дорівнював $2,15 \pm 0,21$ у середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» – $1,57 \pm 0,15$, що на 27% менше ($p < 0,05$) (табл. 4.2; рис. 4.1). І

лише кількість звішувань з відкритих місць майданчика, як і за умов експериментального гіпертиреозу, збільшувалась ще суттєвіше при експериментальному гіпотиреозі. Так, у групі інтактних щурів цей показник дорівнював $0,23 \pm 0,06$ у середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» майже втричі більше – $0,79 \pm 0,12$ ($p < 0,001$) (табл. 4.2; рис. 4.1). Тобто, поведінка старих щурів характеризувалась зменшенням майже всіх компонентів безумовнорефлекторної діяльності. Але рухлива активність у темних відсіках, що залишалась на рівні контролю, вказує на гальмування рухливості лише в освітлених відсіках. Тобто, відбувався перерозподіл моторної активності у бік закритих місць, які є для тварини «захисними». Окрім того, реакції намагання «втекти» з відкритих місць лабіринту, тобто рефлексивні звішування, також вказують на підвищену тривожність, острах. Такі порушення вродженої поведінки можна трактувати як анксиогенний ефект [143]. Таким чином, анксиолітичний ефект у ювенільних щурів при експериментальному гіпертиреозі, змінювався на анксиогенний при експериментальному гіпотиреозі. У молодих тварин анксиолітичний ефект при експериментальному гіпертиреозі змінювався на загальний депримуєчий стан при експериментальному гіпотиреозі. У старих тварин анксиогенний ефект виявлявся як за умов експериментального гіпер-, так і гіпотиреозу.

4.2 Аналіз мнестичної активності щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу

За даними більшості авторів наукових та клінічних досліджень, стан гіпотиреозу знижує розумову активність, інтелектуальний розвиток, погіршує пам'ять [224]. У раніше проведених нами дослідженнях було встановлено зниження процесу формування просторової пам'яті у щурів, що підкріплювалось позитивним подразником – їжею. У той же час, вироблення умовної реакції пасивного уникнення при підкріпленні негативним подразником – болем, не виявило суттєвих відхилень. Тому дослідження просторової пам'яті при підкріпленні жорсткою негативною захисною реакцією, позбавлення водного простору, є актуальним інформативним моментом.

В ювенільних тварин перший сеанс навчання пошуку рятівної підставки виявив суттєве відставання у формуванні просторових енграм пам'яті в групі «експериментальний гіпотиреоз». Особини цієї вікової групи діставалися рятівного майданчика через $182,00 \pm 16,02$ с у середньому, що на 54% триваліше, ніж у контрольній групі – $118,2 \pm 11,42$ с ($p < 0,001$). Емоційність тварин пригнічувалась: кількість болюсів дефекцій у ювенільних інтактних тварин складала $2,30 \pm 0,31$, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» цей показник дорівнював $1,12 \pm 0,16$, що на 51% менше ($p < 0,001$). На фоні зменшеної емоційної активності, тривожність надмірно посилювалась. Тривалість перших зависань у воді була $0,25 \pm 0,10$ с у контролі, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» утричі більше – $0,76 \pm 0,21$ с ($p < 0,05$). Час загальних зависань також збільшувався з $1,70 \pm 0,23$ с у інтактних тварин до $2,59 \pm 0,31$ с у піддослідних особин, що на 52% більше ($p < 0,05$) (табл. 4.3; рис. 4.2).

Таблиця 4.3 – Вироблення умовної захисної реакції у водному лабіринті в ювенільних щурів при експериментальному гіпотиреозі ($M \pm m$)

Група тварин	Латентний період УРУ (с)	Кількість з'явлень у вірному секторі	Кількість болюсів дефекцій	Тривалість перших завмирань (с)	Тривалість завмирань (с)
Перший сеанс					
Контроль (n=23)	$118,20 \pm 11,42$	—	$2,30 \pm 0,31$	$0,25 \pm 0,10$	$1,70 \pm 0,23$
Гіпотиреоз (n=17)	$182,00 \pm 16,02^{***}$	—	$1,12 \pm 0,16^{***}$	$0,76 \pm 0,21^*$	$2,59 \pm 0,31^*$
Другий сеанс					
Контроль (n=23)	$82,08 \pm 9,86$	—	$1,15 \pm 0,21$	$1,08 \pm 0,15$	$2,23 \pm 0,58$
Гіпотиреоз (n=17)	$114,76 \pm 10,12^*$	—	$1,41 \pm 0,37$	$1,71 \pm 0,18^{**}$	$4,94 \pm 0,85^*$
Третій сеанс					
Контроль (n=23)	$46,81 \pm 5,21$	$2,81 \pm 0,82$	$0,86 \pm 0,10$	$0,05 \pm 0,02$	$1,05 \pm 0,12$
Гіпотиреоз (n=17)	$44,88 \pm 6,38$	$2,50 \pm 0,67$	$0,75 \pm 0,13$	$1,19 \pm 0,38^{**}$	$1,63 \pm 0,18^{**}$

Примітки: УРУ – умовна реакція уникання; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Другий сеанс навчання вибору потрібного місця у водному просторі був такої ж направленості. В експериментальній групі спостерігалось подовження часу знаходження рятівного майданчика з $82,08 \pm 9,86$ с у інтактних особин до

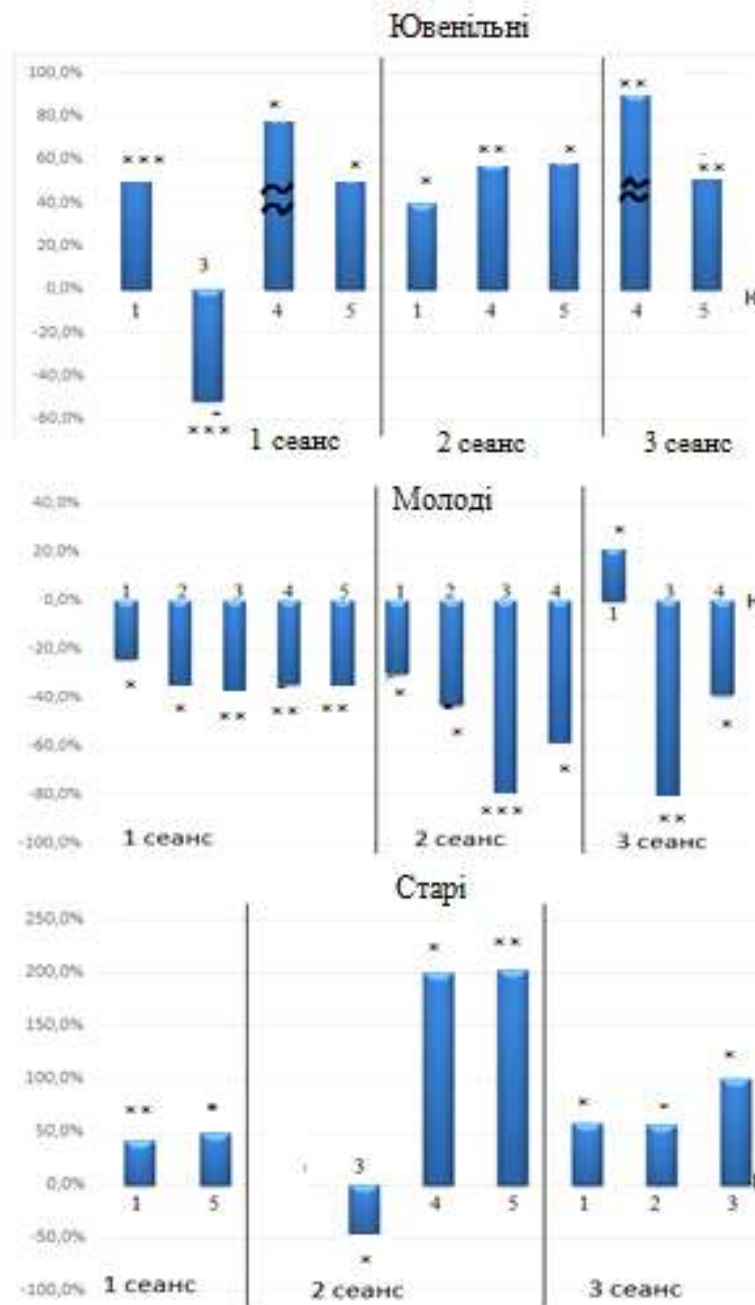


Рис. 4.2 – Вироблення умовної захисної реакції у щурів різного віку

за умов експериментального гіпотиреозу: 1 – латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у вірному секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій; 4 – тривалість перших завмирань; 5 – загальна тривалість завмирань; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$, К – контроль.

114,76±10,12 с у піддослідних тварин, що на 40% більше ($p<0,05$). Амнестичний ефект проявився, як і під час першого навчання, на фоні збільшення тривожності та депресивності, на що вказували показники перших та загальних зависань. Так, час перших зависань у контрольній групі тварин дорівнював 1,08±0,15 с, а в експериментальній – 1,71±0,18 с, тобто на 58% більше ($p<0,01$). Ще значніше збільшувався час загальних завмирань: у інтактних щурів він складав 2,23±0,58 с у середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» цей показник зростав у 2,2 рази – 4,94±0,85 с ($p<0,05$) (табл. 4.3; рис. 4.2).

Під час третього сеансу вироблення захисної реакції латентний період знаходження підставки в контрольній групі і в групі «експериментальний гіпотиреоз» суттєво не відрізнялись та складали, відповідно, 46,81±5,21 с і 44,88±6,38 с. Тривалість перших завмирань у експериментальних щурів дорівнювала 1,19±0,38 с у середньому, а в групі контролю була майже відсутня. Загальний час завмирань у щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» також був на 55% більшим – 1,05±0,12 с у групі «контроль» і 1,63±0,18 с у групі «експериментальний гіпотиреоз» ($p<0,01$) (табл. 4.3; рис. 4.2). Тобто, у ювенільних тварин у процесі формування просторових енграм пам'яті, когнітивний дефіцит, що мав місце на початку експерименту, у кінці досліджень нівелювався, а стан тривожності зростав.

Стан експериментальної дисфункції щитоподібної залози в ювенільних тварин супроводжувався покращенням когнітивної активності або підтриманням її на рівні контролю. Вироблення захисної реакції у водному лабіринті Морріса прискорювалось за умов експериментального гіпертиреозу, та за умов експериментального гіпотиреозу відновлювалось після гальмування на початку експеримента до рівня контролю в кінці дослідження.

На відміну від ювенільних осіб, у яких експериментальний гіпотиреоз під час першого сеансу навчання викликав погіршення мнестичної активності, у молодих щурів стан експериментального гіпотиреозу на початку вироблення умовної захисної реакції уникнення водного простору супроводжувався поліпшенням формування просторової пам'яті. Так, час знаходження рятівної

підставки під час першого сеансу зменшувався з $56,42 \pm 5,07$ с у контролі до $42,86 \pm 3,21$ с у групі «експериментальний гіпотиреоз», тобто на 24% ($p < 0,05$). Відповідно до цього, зменшувався також показник кількості кіл, що долали тварини при пошуку рятівного майданчика. Так, інтактні щури пропливали, у середньому, $3,0 \pm 0,32$ кола, а піддослідні особини $1,93 \pm 0,28$ кола, що на 35% менше ($p < 0,05$) (табл.4.4; рис.4.2).

Таблиця 4.4 – Вироблення умовної захисної реакції у водному лабіринті у молодих щурів при експериментальному гіпотиреозі ($M \pm m$)

Група тварин	Латентний період УРУ (с)	Кількість з'явлень у вірному секторі	Кількість болюсів дефекацій	Тривалість перших завмирань (с)	Тривалість завмирань (с)
Перший сеанс					
Контроль (n=14)	$56,42 \pm 5,07$	$3,00 \pm 0,32$	$1,75 \pm 0,21$	$1,08 \pm 0,10$	$2,00 \pm 0,13$
Гіпотиреоз (n=14)	$42,86 \pm 3,21^*$	$1,93 \pm 0,28^*$	$1,07 \pm 0,15^{**}$	$0,71 \pm 0,10^{**}$	$1,29 \pm 0,23^{**}$
Другий сеанс					
Контроль (n=14)	$30,25 \pm 3,17$	$2,00 \pm 0,28$	$1,58 \pm 0,38$	$0,75 \pm 0,16$	$1,08 \pm 0,27$
Гіпотиреоз (n=14)	$20,92 \pm 2,31^*$	$1,14 \pm 0,21^*$	$0,14 \pm 0,10^{***}$	$0,29 \pm 0,09^*$	$1,07 \pm 0,31$
Третій сеанс					
Контроль (n=14)	$22,15 \pm 1,33$	$1,54 \pm 0,37$	$1,15 \pm 0,31$	$0,62 \pm 0,09$	—
Гіпотиреоз (n=14)	$26,92 \pm 1,48^*$	$1,75 \pm 0,49$	$0,23 \pm 0,17^{**}$	$0,38 \pm 0,05^*$	$0,46 \pm 0,11^*$

Примітки: УРУ – умовна реакція уникання; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Емоційна активність, що виявлялася в показниках болюсів дефекацій, тривалості перших завмирань і загальному часі завмирань, також була загальмованою. Зокрема, кількість болюсів дефекацій у групі «контроль» становила $1,75 \pm 0,21$ у середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» була $1,07 \pm 0,15$, що на 39% менше ($p < 0,01$). Тривалість перших завмирань у інтактних щурів була $1,08 \pm 0,1$ с у середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» дорівнювала $0,71 \pm 0,10$ с, що на 34% менше ($p < 0,01$) (табл. 4.4; рис. 4.2). Час загальних завмирань у контрольних щурів складав $2,00 \pm 0,13$ с у

середньому, а у піддослідних тварин цей показник дорівнював $1,29 \pm 0,23$ с, що на 36% менше ($p < 0,01$) (табл. 4.4; рис. 4.2).

Прискорення процесу навчання проявилось і під час другого сеансу. Латентний період знаходження рятівної підставки у інтактних молодих щурів складав $30,25 \pm 3,17$ с, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» дорівнював $20,92 \pm 2,31$ с, що на 30% менше ($p < 0,05$). Відповідно до часу знаходження рятівної підставки, зменшувалося і число з'явлень у вірному секторі з $2,0 \pm 0,28$ у контролі до $1,14 \pm 0,21$ у групі «експериментальний гіпотиреоз», тобто знижувалося на 43% ($p < 0,05$). Кількість болюсів дефекацій у інтактних особин становила $1,58 \pm 0,38$, що відносно групи «експериментальний гіпотиреоз» було майже в 10 разів більше – $0,14 \pm 0,10$ ($p < 0,001$) (табл. 4.4). Тривалість перших завмирань у групі «контроль» дорівнювала $0,75 \pm 0,16$ с, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» $0,29 \pm 0,09$, що на 61% менше ($p < 0,05$) (табл. 4.4; рис. 4.2).

Під час третього сеансу навчання спостерігалось протилежне – пригнічення когнітивної активності. Латентний період знаходження рятівного майданчика становив $22,15 \pm 1,33$ с у групі «контроль» і $26,92 \pm 1,48$ с у групі «експериментальний гіпотиреоз», що на 22% довше ($p < 0,05$). Емоційний фон під час останнього навчання залишався пригніченим, але в меншому ступеню виразності. Кількість болюсів дефекацій у інтактних тварин становила $1,15 \pm 0,31$, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» лише $0,23 \pm 0,17$ у середньому, що майже у 6 разів було меншим ($p < 0,01$) (табл. 4.4; рис. 4.2). Тривалість перших завмирань у контрольних щурів дорівнювала $0,62 \pm 0,09$ с, а в групі піддослідних тварин лише $0,38 \pm 0,05$ с, що на 39% менше ($p < 0,05$) (табл. 4.4; рис. 4.2).

Порівнюючи дані показники молодих щурів за умов експериментального гіпотиреозу зі змінами, що відбувалися за умов експериментального гіпертиреозу, можна підкреслити однонаправленість процесів порушення когнітивної функції – покращення вироблення набутої захисної реакції у лабіринті Морріса на фоні емоційного дефіциту на початку експерименту. У кінці досліджень (3 сеанс) спостерігались протилежні зміни – підтримання когнітивної активності при експериментальному гіпертиреозі та погіршення просторової пам'яті при експериментальному гіпотиреозі.

У старих щурів стан експериментального гіпотиреозу, як і експериментального гіпертиреозу, супроводжувався погіршенням когнітивної функції. Зокрема, під час першого сеансу навчання тривалість знаходження потрібного місця водного простору у тварин експериментальної групи дорівнювала $104,75 \pm 8,86$ с у середньому, що на 42% ($p < 0,01$) більше відносно контролю ($74,0 \pm 7,01$ с). Тривалість загальних зависань у воді також була збільшена з $0,45 \pm 0,05$ с у контролі до $0,67 \pm 0,08$ с у групі «експериментальний гіпотиреоз», що було на 49% більше ($p < 0,05$) (табл. 4.5; рис. 4.2).

Таблиця 4.5 – Вироблення умовної захисної реакції у водному лабіринті у старих щурів при експериментальному гіпотиреозі ($M \pm m$)

Група тварин	Латентний період УРУ (с)	Кількість з'явлень у вірному секторі	Кількість болюсів дефекацій	Тривалість перших завмирань (с)	Тривалість завмирань (с)
Перший сеанс					
Контроль (n=13)	$74,00 \pm 7,01$	$3,40 \pm 0,53$	$1,91 \pm 0,23$	$0,27 \pm 0,02$	$0,45 \pm 0,05$
Гіпотиреоз (n=14)	$104,75 \pm 8,86^{**}$	$3,77 \pm 0,61$	$2,08 \pm 0,38$	$0,33 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,08^*$
Другий сеанс					
Контроль (n=13)	$32,58 \pm 2,49$	$2,00 \pm 0,38$	$1,17 \pm 0,20$	—	$0,33 \pm 0,10$
Гіпотиреоз (n=14)	$38,62 \pm 2,61$	$1,77 \pm 0,31$	$0,62 \pm 0,12^*$	$0,62 \pm 0,13^*$	$1,00 \pm 0,22^{**}$
Третій сеанс					
Контроль (n=13)	$26,58 \pm 3,11$	$1,67 \pm 0,28$	$0,75 \pm 0,14$	—	—
Гіпотиреоз (n=14)	$42,00 \pm 6,01^*$	$2,62 \pm 0,32^*$	$1,51 \pm 0,27^*$	—	—

Примітки: УРУ – умовна реакція уникання; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.

Ще більш суттєве зростання тривожності й депресивності у старих щурів з експериментальним гіпотиреозом відмічалось на другий день вироблення захисної реакції. Зокрема, рефлекс перших завмирань спостерігався лише в експериментальній групі на рівні $0,62 \pm 0,13$ с у середньому. Загалом тривалість зависань дорівнювала $1,00 \pm 0,22$ с, у середньому, що втричі було більшим відносно контрольного значення – $0,33 \pm 0,10$ с ($p < 0,01$) (табл. 4.5).

Кількість болюсів дефекацій у інтактних щурів становила $1,17 \pm 0,20$ в середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» даний показник дорівнював $0,62 \pm 0,12$, що на 47% менше ($p < 0,05$) (табл. 4.5; рис. 4.2).

Третій сеанс навчання супроводжувався ще значнішим гальмуванням умовнорефлекторної діяльності. Час виконання захисної реакції складав $42,00 \pm 6,01$ с у середньому, що на 58% ($p < 0,05$) довше, ніж у контрольній групі – $26,58 \pm 3,11$ с. Кількість заходжень у вірний сектор також збільшувалася на 57% ($p < 0,05$) з $1,67 \pm 0,28$ у контролі до $2,62 \pm 0,32$ у групі «експериментальний гіпотиреоз» (табл. 4.5, рис. 4.2). Таким чином, стан експериментального гіпотиреоза викликав ослаблення когнітивної активності. У старих тварин спостерігалось погіршення формування просторових енграм пам'яті, як за умов дефіциту тиреоїдних гормонів, так і за умов їх надлишку.

Вочевидь, формування когнітивної активності за умов тиреоїдного дисбалансу в найбільшій мірі порушується в період геронтогенезу. Як підвищений, так і знижений рівень ТГ викликав порушення когнітивної функції даної вікової групи тварин, що проявлялося збільшенням часу виконання захисної набутої реакції, підкріпленої негативним емоційним станом.

Найменш уразливою до тиреоїдного дисбалансу виявилася інтегративна діяльність ЦНС ювенільних щурів. Більш того, надлишок тиреоїдних гормонів у крові ювенільних щурів сприяв покращенню формування захисної просторової набутої реакції. Дефіцит тиреоїдних гормонів поступово до кінця експерименту відновлював порушення когнітивної активності, що спостерігались на початку вироблення просторової захисної реакції.

У молодих щурів експериментальний гіпертиреоз практично не відзначився на формуванні когнітивної функції. Експериментальний гіпотиреоз, що сприяв прискоренню формування просторових енграм пам'яті у водному лабіринті Морріса на початку навчання, виявив антиамнестичний ефект у кінці процесу вироблення умовної захисної поведінки.

На відміну від двох попередніх вікових груп, у старих щурів дисбаланс тиреоїдних гормонів супроводжувався погіршенням когнітивної функції. У

більшій мірі формування набутої реакції старих щурів відбувалося на фоні експериментального гіпотиреозу.

4.3 Вміст нейромедіаторних сполук і активність загальної NO-синтази в корі та гіпокампі щурів різного віку при експериментальному гіпотиреозі

Наявність у тварин з експериментальним гіпотиреозом порушень емоційної активності, погіршення когнітивної функції є, можливо, результатом дисбалансу процесів збудження і гальмування в ЦНС та, зокрема, стану нейромедіаторних систем мозку.

В ювенільних тварин експериментальний гіпотиреоз викликав, як і при експериментальному гіпертиреозі, збільшення в неокортексі вмісту нейромедіаторних сполук гальмівного характеру. Зокрема, відзначалося збільшення вмісту ГАМК на 15%, але зміни мали характер тенденції кількості в гомогенаті неокортекса ювенільних щурів мали характер тенденції ($p > 0,05$). Особливістю гіпотиреоїдного стану було значне зростання вмісту іншого біогенного аміну – гідрокситриптофану. Так, у групі інтактних тварин вміст даної сполуки складав $1,954 \pm 0,29$ мкг/г тканини, а в групі піддослідних щурів цей показник дорівнював $2,954 \pm 0,25$ мкг/г тканини, тобто був на 51% більше ($p < 0,05$) (табл. 4.6; рис. 4.3).

У гіпокампі, навпаки, підвищувалась концентрація збуджуючої нейро-медіаторної амінокислоти – глутамінової – з $0,206 \pm 0,02$ мкмоль/г тканини у контролі до $0,274 \pm 0,02$ мкмоль/г тканини у групі «експериментальний гіпотиреоз», тобто на 33% ($p < 0,05$) (табл. 4.6; рис. 4.3).

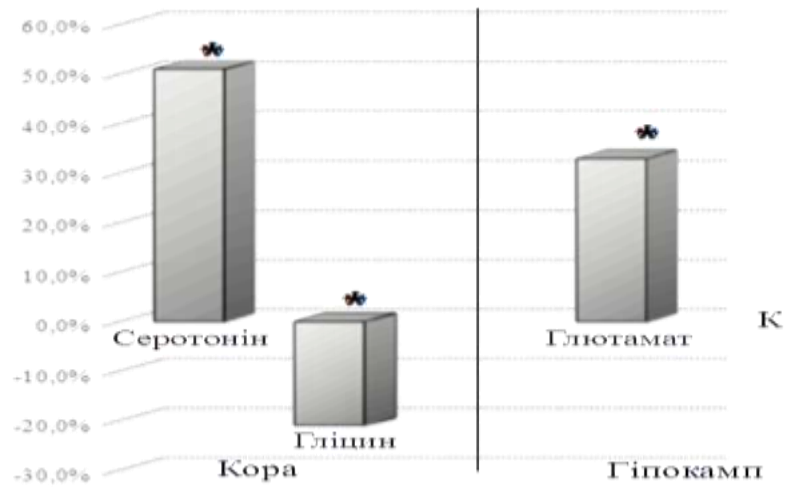
Порівнюючи зміни вмісту вільних АК і серотоніну, які спостерігались при експериментальному гіпертиреозі в ювенільних щурів, можна відмітити їхню односпрямованість. Зокрема, у корі великих півкуль підвищувався рівень сполуки гальмівного характеру – серотоніну, а в гіпокампі рівень НМА збуджуючого характеру – глутамату. При цьому можна вказати на одну відмінність: у корі при експериментальному гіпертиреозі підвищувався вміст ГАМК, а при експериментальному гіпотиреозі іншої гальмівної сполуки – 5-НТ.

У молодих щурів, як і при гіпертиреозі, зростає рівень гальмівних нейросполук у неокортексі та збуджуючої нейромедіаторної амінокислоти в гіпокампі. Зокрема, у корі великих півкуль зростає рівень серотоніну з $6,088 \pm 0,47$ мкг/г тканини у контролі до $8,344 \pm 0,79$ мкг/г тканини у групі

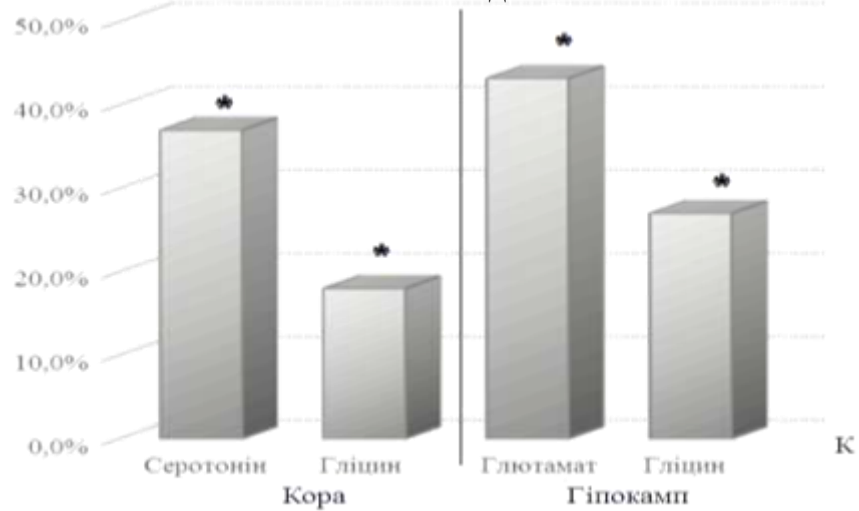
Таблиця 4.6 – Вміст нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в корі та гіпокампі щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу ($M \pm m$)

Група тварин	NOS мкмоль/НАДФ/ хв/г білка	Серотонін мкг/г тканини	ГАМК мкмоль/г тканини	Глутамат мкмоль/г тканини	Гліцин мкмоль/г тканини
Ювенільні					
Кора					
Контроль (n=6)	$2,882 \pm 0,38$	$1,954 \pm 0,29$	$0,026 \pm 0,003$	$0,286 \pm 0,004$	$0,035 \pm 0,003$
Гіпотиреоз (n=6)	$2,692 \pm 0,22$	$2,954 \pm 0,25^*$	$0,030 \pm 0,004$	$0,267 \pm 0,020$	$0,028 \pm 0,001^*$
Гіпокамп					
Контроль (n=6)	$1,830 \pm 0,41$	$2,644 \pm 0,32$	$0,026 \pm 0,003$	$0,206 \pm 0,020$	$0,039 \pm 0,002$
Гіпотиреоз (n=6)	$1,910 \pm 0,31$	$2,978 \pm 0,27$	$0,023 \pm 0,003$	$0,274 \pm 0,020^*$	$0,031 \pm 0,003$
Молоді					
Кора					
Контроль (n=6)	$3,654 \pm 0,36$	$6,088 \pm 0,47$	$0,067 \pm 0,006$	$0,137 \pm 0,011$	$0,160 \pm 0,008$
Гіпотиреоз (n=6)	$5,000 \pm 0,42^*$	$8,344 \pm 0,79^*$	$0,072 \pm 0,008$	$0,121 \pm 0,010$	$0,188 \pm 0,007^*$
Гіпокамп					
Контроль (n=6)	$3,080 \pm 0,20$	$2,940 \pm 0,19$	$0,051 \pm 0,008$	$0,132 \pm 0,011$	$0,058 \pm 0,003$
Гіпотиреоз (n=6)	$1,280 \pm 0,26^*$	$3,240 \pm 0,44$	$0,046 \pm 0,003$	$0,189 \pm 0,015^*$	$0,073 \pm 0,005^*$
Старі					
Кора					
Контроль (n=6)	$2,328 \pm 0,21$	$2,502 \pm 0,15$	$0,076 \pm 0,010$	$0,078 \pm 0,008$	$0,050 \pm 0,005$
Гіпотиреоз (n=6)	$2,628 \pm 0,49$	$2,582 \pm 0,27$	$0,048 \pm 0,006^*$	$0,144 \pm 0,025^*$	$0,056 \pm 0,007$
Гіпокамп					
Контроль (n=6)	$1,708 \pm 0,21$	$2,744 \pm 0,32$	$0,054 \pm 0,005$	$0,104 \pm 0,010$	$0,044 \pm 0,003$
Гіпотиреоз (n=6)	$1,634 \pm 0,38$	$2,300 \pm 0,47$	$0,047 \pm 0,003$	$0,218 \pm 0,030^{**}$	$0,058 \pm 0,004^*$

Примітки: NOS – активність загальної NO-синтази; * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$.



Молоді



Старі

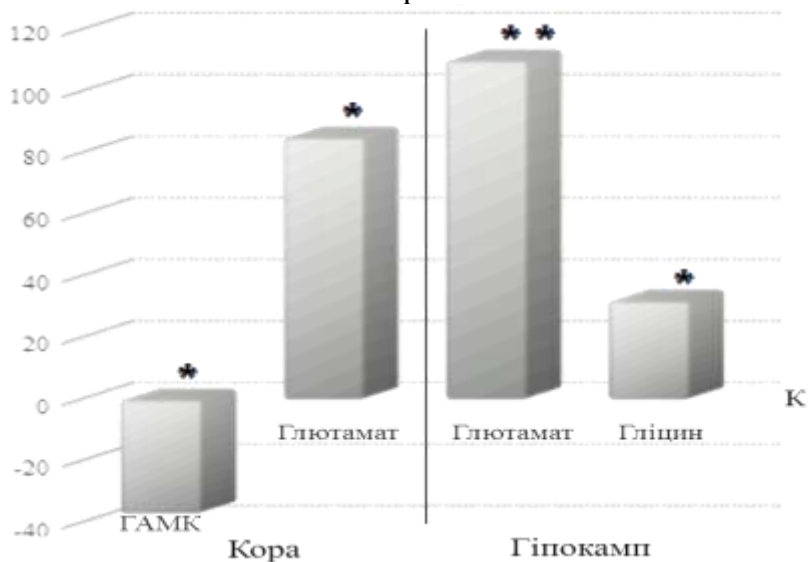


Рис. 4.3 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу:

* – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$;

** – при $p < 0,01$; К – контроль.

«експериментальний гіпотиреоз», тобто на 37% більше ($p < 0,05$). Також збільшувався вміст гліцину з $0,16 \pm 0,008$ мкмоль/г тканини у контролі до $0,188 \pm 0,007$ мкмоль/г тканини в групі гіпотиреоїдних щурів, тобто на 18% більше ($p < 0,05$). У гіпокампі значно підвищувався рівень глутамату: у групі інтактних тварин вміст даної нейромедіаторної амінокислоти складав $0,132 \pm 0,011$ мкмоль/г тканини, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» даний показник дорівнював $0,189 \pm 0,015$ мкмоль/г тканини, що на 43% більше ($p < 0,05$). Таке надмірне зростання вмісту глутамату в гіпокампі, можливо, було пов'язане з ексайтотоксичним ефектом і, як наслідок, супроводжувалося погіршенням процесу навчання у лабіринті Морріса. До того ж, у гіпокампі зростав вміст гліцину: з $0,058 \pm 0,003$ мкмоль/г тканини (контроль) до $0,073 \pm 0,005$ мкмоль/г тканини (експериментальний гіпотиреоз), тобто, на 26% ($p < 0,05$) (табл. 4.6; рис. 4.3).

Окрім вищевказаних змін вмісту НМА і серотоніну, суттєво порушувалась активність загальної NOS. У корі великих півкуль спостерігалось посилення активності даного ензима. Якщо в контрольній групі активність NO-синтази дорівнювала $3,654 \pm 0,36$ мкмоль/НАДФ/хв/г білка, то в групі «експериментальний гіпотиреоз» зростала до $5,00 \pm 0,42$ мкмоль/НАДФ/хв/г білка, тобто на 37% більше ($p < 0,05$). У гіпокампі відбувалися протилежні зміни. Зокрема, у групі інтактних щурів даний показник становив $3,080 \pm 0,20$ мкмоль/НАДФ/хв/г білка, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» він був зменшений на 28 % ($p < 0,05$), в абсолютному еквіваленті сягаючи $1,28 \pm 0,26$ мкмоль/НАДФ/хв/г білка (табл. 4.6; рис. 4.3).

У старих тварин експериментальний гіпотиреоз супроводжувався надзвичайно високим збільшенням вмісту глутамату в неокортексі і, ще суттєвішим, у гіпокампі. Так, концентрація даної амінокислоти в корі великих півкуль інтактних щурів складала $0,078 \pm 0,008$ мкмоль/г тканини, а в групі піддослідних щурів була на 85% більше ($p < 0,05$), тобто дорівнювала $0,144 \pm 0,025$ мкмоль/г тканини (табл. 4.6; рис. 4.3). Вміст глутамату в гіпокампі старих щурів групи «контроль» сягав $0,104 \pm 0,01$ мкмоль/г тканини, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» – $0,218 \pm 0,03$ мкмоль/г тканини, що майже вдвічі більше ($p < 0,01$).

Значне накопичення концентрації збуджуючої амінокислоти в корі великих півкуль доповнювалось зменшенням рівня гальмівної ГАМК з $0,076 \pm 0,01$ мкмоль/г тканини у інтактних тварин до $0,048 \pm 0,006$ мкмоль/г тканини в експериментальних щурів, тобто на 37% менше ($p < 0,05$) (табл. 4.6; рис. 4.3). Можливо, для ЦНС старих тварин, як і в групі молодих особин, дані зміни приймали характер ексайтотоксичного ефекту, та, як наслідок, викликали ослаблення когнітивної функції. Про надмірну активізацію глутаматних рецепторів, зокрема NMDA-рецепторів, при посиленому виділенні глутамінової кислоти, що, у свою чергу, призводить до збільшення вмісту Ca^{2+} у нейронах і, як наслідок, до його нейродегенеративної дії, відомо з багатьох наукових джерел [98, 225, 226].

Аналізуючи стан просторової пам'яті й зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот у мозку щурів різного віку можна відмітити одну, майже, закономірність. Стан експериментального гіпотиреозу супроводжувався підвищенням рівня глутамату в гіпокампі, що, можливо, є захисним зворотним механізмом зниженого метаболізму мозку. Але у ювенільних тварин підвищення вмісту глутамату було помірним (на 33%) ($p < 0,05$), тим більше, що в даній структурі зменшувався рівень гальмівної амінокислоти – гліцину – на 21% ($p < 0,05$). На відміну від цього, у молодих щурів (на 43%, $p < 0,05$), і, особливо, у старих (на 110%, $p < 0,01$) особин, зростання вмісту глутамінової кислоти було надмірним, що, можливо, викликало ексайтотоксичний ефект.

Відповідно таким змінам нейромедіаторних амінокислот, ймовірно, спостерігалось підтримання мнестичної активності на рівні контролю у ювенільних тварин та погіршення вироблення просторової захисної поведінки у двох старших за віком групах щурів.

4.4 Зміни вмісту вільних жирних кислот у ліпідах кори й гіпокампу щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу

З жирнокислотного спектру фракції вільних неестерифікованих жирних кислот, що вивчався, за умов експериментального гіпотиреозу суттєво змінювався тільки вміст поліненасичених сполук.

У ювенільних щурів зміни були мінімальні. Зокрема, у неокортексі зменшувався на 48% ($p<0,05$) вміст пентакозанової кислоти, частка якої в загальному жирнокислотному спектрі найбільша, близько 30% (рис. 4.4). З літературних джерел відомо, що довголанцюгові жирні кислоти мають властивості поліненасичених сполук. Тому, пентакозанова кислота, хоча за структурою є насиченою, та за функціями, як і поліненасичені, зменшує в'язкість мембранних ліпідів.

Більш суттєві зсуви в рівні вільних жирних кислот спостерігались у ліпідах мозку молодих щурів. У неокортексі відмічалось накопичення лінолевої та ліноленової кислот у межах 72% ($p<0,05$). Загалом, сумарний рівень ненасиченої фракції вільних жирних кислот становив на 45% більше ($p<0,05$), ніж у інтактних щурів (рис. 4.4).

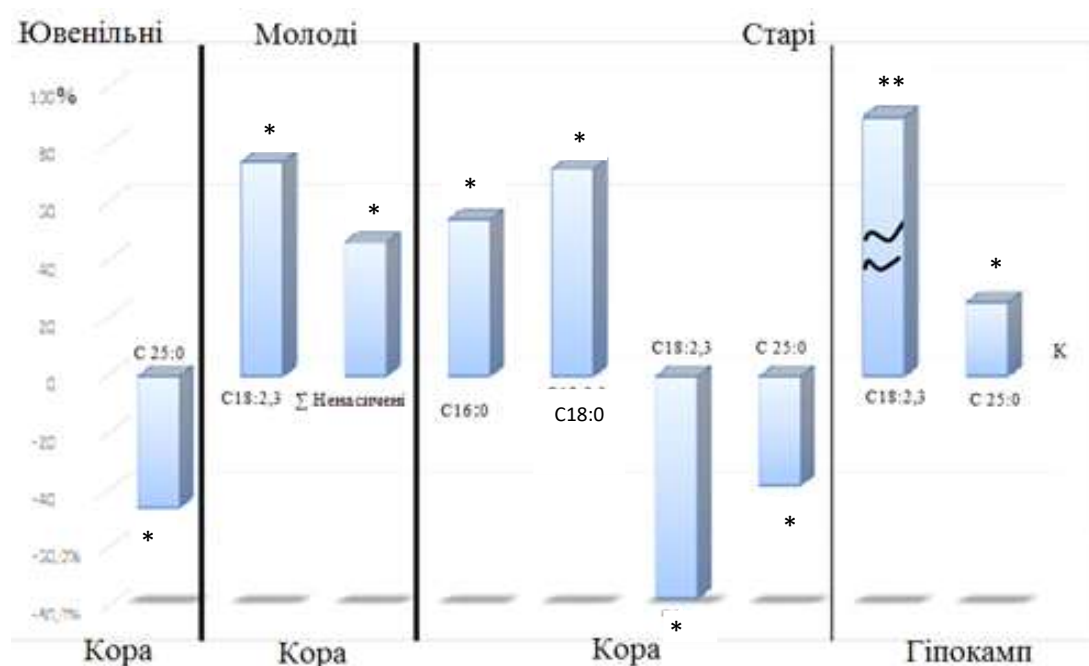


Рис. 4.4 – Зміни вмісту вільних жирних кислот ліпідів у корі й гіпокампі щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу:

* – достовірність різниць відносно контролю при $p<0,05$; ** – при $p<0,01$;

К – контроль.

Найсуттєвіші зміни спектру вільних жирних кислот мали місце в неокортексі й гіпокампі старих тварин. У корі великих півкуль було визначено зменшення рівня C18:2,3 на 77% ($p<0,05$), а також C25:0 на 38% ($p<0,05$)

відносно контролю. У гіпокампі піддослідних щурів зміни були дзеркально протилежними: вміст пентакозанової кислоти збільшувався на 26% ($p < 0,05$), а лінолевої та ліноленової кислот – майже в 4 рази ($p < 0,01$) (рис. 4.4).

Таким чином, як експериментальний гіпертиреоз, так і експериментальний гіпотиреоз суттєво впливав на вміст поліненасиченої фракції вільних жирних кислот, що можливо, модулювало афінність рецепторів у постсинаптичних мембранах ЦНС. У більшому ступеню дефіцит тиреоїдних гормонів відобразився на жирнокислотному спектрі ліпідів кори й гіпокампа старих щурів, у меншій мірі впливав на рівень «ненасиченості» ліпідів неокортекса молодих тварин, викликав коливання пентакозанової кислоти в корі ювенільних щурів.

Підсумовуючи дані досліджень спонтанної вродженої поведінки, процесу формування просторових енграм пам'яті при виробленні захисної набутої реакції, а також змін вмісту НМА і серотоніну в гомогенаті мозку щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу прослідковується наступне. Експериментальний гіпотиреоз викликав порушення емоційної діяльності тварин що, можливо, є основою гальмування когнітивної функції ЦНС. Найсуттєвіший когнітивний дефіцит відзначався у пізньому періоді онтогенезу: у старих щурів розвивався суттєвий амнестичний ефект щодо пошуку рятівного майданчика у водному просторі Морріса впродовж всього навчання.

У молодих щурів за умов експериментального гіпотиреозу оптимізація мнестичної активності на початку експерименту змінювалась на процес уповільнення виконання захисної набутої реакції. У ювенільних щурів, навпаки, погіршення просторової пам'яті на початку процесу навчання нівелювалось до кінця експерименту. Такі зміни у виробленні набутої поведінки супроводжувались помірним підвищенням вмісту глутамату в гіпокампі ювенільних і молодих щурів, а також надмірним зростанням концентрації даної НМА в неокортексі й гіпокампі старих тварин.

Основні положення викладеного вище розділу відображені у статтях [200, 201, 202, 203, 204] і апробовані на наукових форумах [206, 207, 208, 209, 210, 211, 212, 213].

РОЗДІЛ 5

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відомо, що природа створила декілька унікальних механізмів роботи головного мозку. На поведінковому рівні це два основних типи реагування у вигляді швидких рефлекторних актів та повільних функціональних станів, які на нейрофізіологічному і нейрохімічному рівнях також контролюються різними механізмами. Швидкі процеси на нейрофізіологічному рівні регулюються нервовими сітками і синаптичною передачею, на нейрохімічному – активацією іонотропних рецепторів, які відкривають іонні канали і забезпечують швидке проведення збудження посередництвом формування збуджуючого та гальмівного постсинаптичних потенціалів (глутамат-ГАМК-серотонін-гліцинергічні).

Повільні процеси, до яких у першу чергу належать емоційні стани, керуються метаботропними рецепторами, що при взаємодії з усіма нейромодуляторами запускають і модифікують внутрішньоклітинну метаболічну активність нейронів. Разом вони створюють в клітині специфічне молекулярно-хімічне середовище, яке контролює просторово-часову топологію сіті за допомогою процесів фосфорилування і модифікації активності рецепторів і каналів нейронів. Процеси фосфорилування запускають модифікацію експресії генів, яка консолідує топологію нейронної мережі та є на сьогодні єдиним відомим механізмом консолідації пам'яті [227]. Тобто, трансдукційний сигнал транслює нейрофізіологічні і нейрохімічні процеси мозку у внутрішньоклітинні метаболічні реакції, які стають ключовим моментом у процесах пластичності, навчання та пам'яті, формування емоційних станів [228, 229, 230]. Таким чином, організація та активність вроджених і набутих форм поведінки контролюється неспецифічними дифузними системами мозку, до яких належать як нейромедіатори, так і нейрогормони [231, 232, 233].

Тож, ТГ утворюючи з нейротрансмітерними системами ЦНС єдиний нейромодулюючий механізм своїм геномним та негеномним характером дії на клітини як через тиреоїдні рецептори, так і через адренергічні,

серотонінергічні, дофамінергічні, ГАМК-ергічні, опіоїдергічні, глутаматергічні рецептори можуть активно впливати на інтегративну діяльність мозку [234-237]. В основі багатьох ефектів ТГ лежить їх здатність проявляти пермісивну дію у відношенні чутливості мозку до впливу катехоламінів. Тобто, T_3 і T_4 підвищують афінність адренорецепторів до норадреналіну та адреналіну, збільшують їх щільність на поверхні клітин, посилюють їх зв'язування з лігандами. Цей феномен проявляється, наприклад, в тому, що малі дози катехоламінів в умовах надлишку ТГ в організмі можуть викликати вельми значні ефекти [125, 238]. На сьогодні встановлена майже пряма залежність між тиреоїдною системою регуляції вищої нервової діяльності та серотоніною медіацією, метаболізм якої знаходиться в зворотньому співвідношенні з тиреоїдним статусом [82]. Але, незважаючи на величезний матеріал з вивчення механізму організації безумовних та умовних поведінкових реакцій у тварин та численних клінічних проявів порушень психоемоційної сфери за умов тиреодисфункцій, який, до речі, представлений і протилежними даними, клітинний, тканинний та органний рівні формування когнітивної функції й дотепер не розшифровані. У цьому плані найбільш дослідженим є механізм впливу даних гормонів на розвиток ЦНС у пренатальному і ранньому післянатальному періодах, які вважаються критичними для формування головного мозку.

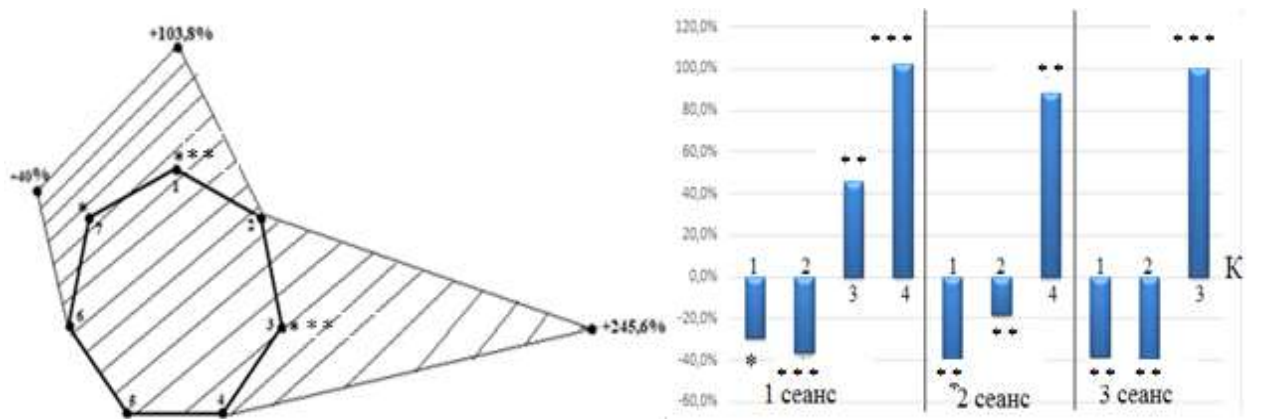
Відіграючи ключову роль у даному процесі, ТГ практично відповідають за закладання інтелектуальних можливостей людини [96, 97]. Так, відомо, що вони підвищують експресію генів, кодуєчих мікротубулін-асоційовані білки, ізотубуліни в-4, основний білок мієліна, мієлінзв'язувальний глікопротеїн, протеїн-2 клітин Пуркін'є, фактор росту нервів, RC-3 протеїн, синапсин I та ін. ТГ забезпечують зв'язування ламініна з білками-інтегринами плазматичної мембрани астроцитів, які стабілізуються в ній мікрофіламентами актина, полімеризацію якого викликають T_4 і pT_3 , впливають на ділення нейробластів, диференціювання нейронів і гліальних клітин, утворення синапсів, мієлінізацію. Підвищуючи рівень обмінних процесів, посилюючи енергетичний обмін, пресорний катехоламіновий ефект, ТГ активізують функціональну активність

ЦНС, інтелектуальну роботоспроможність і здатність до навчання, визначають психоемоційний статус організму [239-241]. Незважаючи на те, що ТГ здійснюють суттєвий вплив на вищі функції мозку протягом всього після-натального життя, порушення інтегративної діяльності ЦНС та нейрофізіологічні, нейрохімічні, молекулярні механізми на рівні метаболізму мозку ювенільних, молодих та старих щурів за умов тиреодисфункцій вивчено недостатньо.

Ураховуючи, що основне дозрівання мозку в щурів завершується протягом шести тижнів після народження, то ймовірно передбачити, що дисфункція ЩЗ, перш за все, відобразиться на діяльності ЦНС п'ятитижневих щурят [96]. До речі, вік даних тварин, при екстраполяції до віку людини, відповідає ранньому препубертату, коли необхідність у ТГ зростає, як і підвищується чутливість організму до порушень тиреоїдного статусу [222, 242].

За умов експериментального гіпертиреозу спостерігались суттєві зміни психо-емоційної сфери спонтанної поведінки тварин у «відкритому полі», які супроводжувались покращенням формування когнітивної функції в ювенільному віці.

Експериментальний гіпертиреоз різко змінював характеристики поведінки у хрестоподібному лабіринті. Ювенільні тварини частіше та довше перебували у світлій частині лабіринту, що є в даному випадку порушенням вродженої поведінкової діяльності тварин (рис. 5.1). Відкриті місця для даного виду тварин повинні викликати захисну вроджену поведінку, тобто час перебування в них має бути короткочасним і значно меншим, ніж у закритих, тобто менш загрозливих місцях для щурят. Така закономірність виявлена у контрольних особин: кількість перебувань у світлих та темних відсіках дорівнювала, відповідно, $0,80 \pm 0,10$ та $3,30 \pm 0,32$. Тобто, майже в 4 рази частіше щурята заходили в безпечну, тобто затемнену місцевість. Відповідно, час перебування у світлій частині лабіринту складав лише $3,60 \pm 0,61$ с у середньому, тоді як за твариною спостерігали 3 хвилини. При експериментальному гіпертиреозі у щурів спостерігали протилежну закономірність. Кількість відвідувань відкритих місць лабіринту була майже вдвічі ($p < 0,01$) більшою, ніж



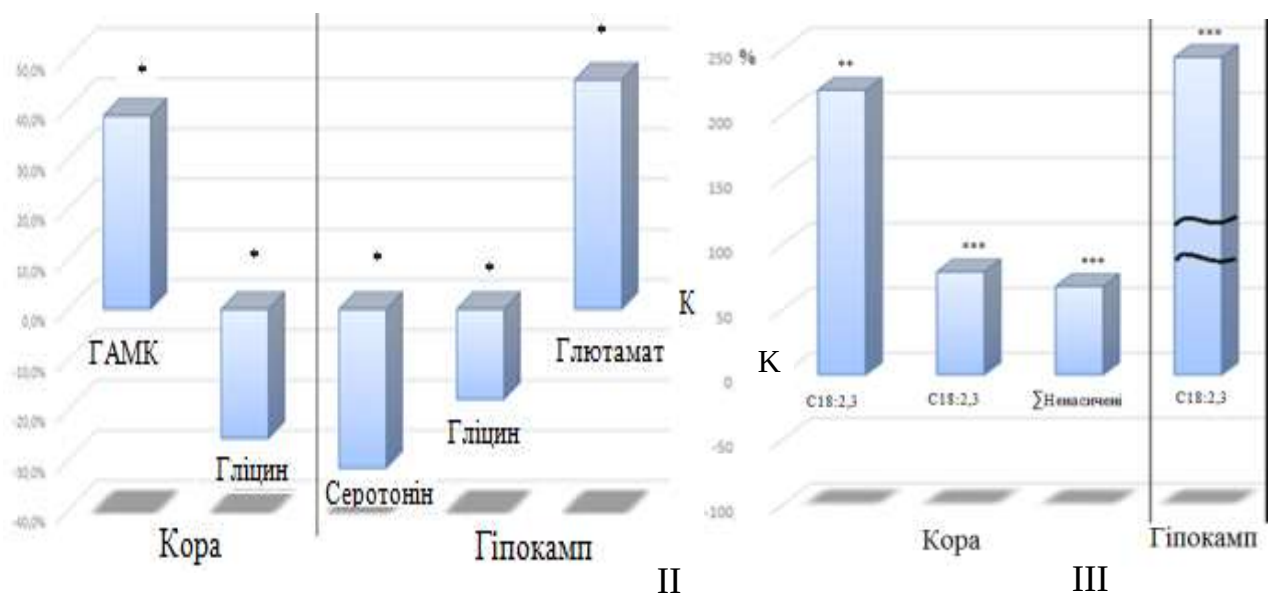
I

Поведінкова активність:

Вироблення умовної захисної реакції:

1 – кількість заходів у світлі відсіки;
 2 – кількість заходів у темні відсіки;
 3 – тривалість перебувань у світлих відсіках;
 4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу;
 6 – болюси дефекацій; 7 – кількість
 звішувань; семикутник – контроль.

1 – латентний період умовної реакції
 уникнення; 2 – кількість з'явлень у вірному
 секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій;
 4 – тривалість перших завмирань;
 5 – загальна тривалість завмирань.



II

III

Рис. 5.1 – Зміни поведінки (I), вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну (II), вільних жирних кислот (III) у корі та гіпокампі ювенільних щурів за умов експериментального гіпертиреозу:

* – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$;
 *** – при $p < 0,001$; К – контроль.

у контролі. Час перебувань у світлих коридорах зростав ще суттєвіше, збільшуючись у 3,5 рази ($p < 0,001$) (рис. 5.1). Показник звішувань тварин з

відкритих місць майданчика, що, в основному, відображає ступінь тривожності організму, також підвищувався на 40% ($p < 0,05$) відносно групи інтактних щурів. При цьому кількість переходів у темні коридори у щурів групи «експериментальний гіпертиреоз» була на рівні контрольної величини. Тобто, рухлива активність у більш звичному затемненому середовищі не змінювалась. Суттєво не відрізнялись від контролю й показники вертикальної рухливості та тривалості грумінгу (рис. 5.1).

Порушення спонтанної поведінкової активності у незрілих тварин з експериментальним гіпертиреозом спостерігали й інші дослідники [242]. Зокрема, при вивченні орієнтовно-дослідницької діяльності 5-тижневих щурів було встановлено зниження вертикальної й горизонтальної рухливості тварин у «відкритому полі». Зменшеною була й дослідницька активність у вигляді обстежувань «нірок». При цьому зустрічалися дані клінічної спрямованості про моторну гіперактивність дітей з гіпертиреоїдним станом [99]. Але більшість робіт стосувалися емоційного дефіциту за умов гіпертиреозу: зменшення тривалості грумінгу, зниження або збільшення болюсів дефекацій [91].

Дані наших досліджень тільки в іншому тесті «піднесеного хрестоподібного лабіринту» також підкреслили гальмівний ефект щодо спонтанної поведінкової активності в ювенільних щурів з експериментальним гіпертиреозом. Але він стосувався гальмування захисного вродженого рефлексу, тобто гальмування таких негативних емоцій, як страх, тривожність під час перебувань у відкритих небезпечних місцях.

Таким чином, перерозподіл поведінкової активності у бік переваги знаходженню тварин у «небезпечній», тобто освітленій, місцевості є результатом гальмування захисної поведінки. Ураховуючи, що захисний рефлекс є вітальним, тобто таким, що забезпечує фізичне виживання особини, то можна передбачити достатньо виражене гальмування вродженої захисної поведінки ювенільних щурів за умов експериментального гіпертиреозу.

Гальмівний ефект у ЦНС відіграє суттєву роль у виникненні просторових енграм пам'яті, у формуванні яких, перш за все, провідна роль належить гіпокампу

[172]. При цьому можлива як позитивна, так і негативна його роль у процесі формування довготривалої пам'яті. Безперечно, гальмівний процес необхідний при вибудовуванні просторових енграм як центр домінантного гальмування. Тобто, щоб сформувавши конкретну захисну реакцію, потрібно загальмувати, по-перше, іншу менш важливу на даний момент рефлекторну діяльність за принципом «домінанти». По-друге, щоб зосередити увагу на даній структурній енграмі. З іншого боку, гальмівний процес, особливо надмірний, може викликати пряме гальмування вродженого захисного інстинкту та погіршення мнестичної активності.

Дані щодо формування набутої поведінки в ювенільних щурів за умов експериментального гіпертиреозу представлені в літературі в достатній кількості, але з багатьма протиріччями. Зокрема, введення T_3 молодим щурам покращувало процес формування та відтворення умовної реакції активного уникнення в У-образному лабіринті, що, як вважають дослідники, пов'язано з підвищенням функціональної активності ЦНС завдяки загальному пресорному катехоламіновому ефекту ТГ [243]. При виробленні умовної реакції пасивного уникнення експериментальний гіпертиреоз у 5-тижневих щурят суттєво не відобразився на кількості амнезованих і неамнезованих тварин [93]. Але при виробленні харчової поведінки знаходження їжі у 8-променевому лабіринті відбувалося погіршення формування просторових енграм, що проявилось зростанням кількості помилок і часу виконання харчових рефлексів. Тобто, формування когнітивної активності в ювенільних тварин за умов гіпертиреозу потребує подальшого вивчення й уточнення.

Дані наших попередніх досліджень виявили підвищену рухливу активність у відкритих місцях хрестоподібного лабіринту на фоні незміненої кількості переходів у затемнені місця. Це надало можливості передбачити стан гальмування вітального захисного вродженого рефлексу. Такі зміни поведінкової активності, з одного боку, могли б сприяти покращенню формування захисної набутої поведінки у водному лабіринті Морріса, тому що щури вільно, не боючись, могли активно пересуватися у відкритому просторі. З іншого боку,

гальмування захисного інстинкту, що є підкріпленням при виробленні умовної захисної реакції, могло погіршувати мнестичну діяльність.

Звертаючись до даних когнітивної діяльності при виробленні захисної просторової реакції знаходження місця рятувального майданчика у водному лабіринті Морріса, можна констатувати факт покращення умовнорефлекторної активності. Це, зокрема, підтверджується зменшенням часу виконання оборонного рефлексу. Так, під час першого сеансу навчання, латентний період захисного рефлексу зменшувався на 29% ($p < 0,05$) відносно контролю. Друге навчання скоротило час знаходження місця порятунку майже вдвічі на 44% ($p < 0,01$). Під час третього сеансу перебування в лабіринті Морріса латентний період захисної реакції також скорочувався на 38% відносно інтактної групи тварин ($p < 0,01$). Паралельно з цим зменшувалася кількість кіл, що долали тварини в пошуку рятівної підставки. Під час першого навчання піддослідним тваринам довелося долати лише $4,19 \pm 0,48$ кіл у середньому, що відносно контролю $6,60 \pm 0,54$ було менше на 37% ($p < 0,001$) (рис. 5.1). Третій сеанс виявив ще інтенсивніше скорочення кількості кіл, що долала тварина при виконанні реакції уникнення води – на 46% ($p < 0,01$).

Формування просторової пам'яті в ювенільних щурів проходило на фоні посилення тривожності, що виражалось значним збільшенням часу перших завмирань. Під час першого сеансу даний показник був у 2,2 рази більше, ніж у контролі. При виробленні захисної реакції вдруге, кількість завмирань у групі «експериментальний гіпертиреоз» була на 88% вище відносно контролю ($p < 0,01$) (рис. 5.1). Під час третього сеансу навчання час перших завмирань у піддослідних щурів зростав рівно вдвічі ($p < 0,001$). Можна передбачити, що підвищення емоційності та, зокрема, тривожності могло бути результатом дії стресорного фактора перебування тварини у водному середовищі. Позитивний вплив стресової ситуації помірної вираженості на формування умовного захисного рефлексу є достатньо відомим і представленим у науковій літературі [135]. Окрім того, дослідниками також обговорювалась участь ТГ в активації стрес-лімітуючої системи [135]. Зокрема, встановлено, що зміна тиреоїдного статусу впливає на метаболізм і

рівень компонентів центральної ланки (гальмівних нейромедіаторів: гама-аміномасляної кислоти, гліцину, дофаміну, серотоніну, опіоїдних пептидів) стрес-лімітуючої системи, яка обмежує або нейтралізує дію стрес-реалізуючої системи [63, 244]. Вираженість даного ефекту залежить від віку, статі тварин, а також від ступеня дисфункції щитоподібної залози. Активація центральної ланки стрес-лімітуючої системи йодовмісними гормонами щитоподібної залози відкриває можливість розробки нового засобу підвищення резистентності організму до дії стресорних факторів за рахунок впливу на його тиреоїдний статус [63, 135]. Тобто, помірне гальмування рухливої активності (завмирання) сприяло покращенню вироблення умовного захисного рефлексу. Звичайно, тривожність у даному випадку активізувала когнітивну функцію, а помірна зосередженість, увага в ювенільних щурів із достатньо лабільною ЦНС сприяла оптимізації процесу формування просторових енграм пам'яті.

Таким чином, посилення когнітивної активності в ювенільних щурів за умов експериментального гіпертиреозу, ймовірно, пов'язане з двома факторами. Підтвердилося наше припущення про гальмування захисної вродженої реакції у вигляді посилення рухливої активності у відкритому просторі хрестоподібного лабіринту та, як наслідок, відсутність надмірної тривоги та вільна активна рухливість при розміщенні у водному просторі лабіринту Морріса. Другим позитивним фактором була поява помірної тривожності, що все ж таки виникала під час навчання. Тобто, гальмування вродженого захисного інстинкту, що може бути пов'язаним з дією ТГ як активаторів стрес-лімітуючих систем, попереджало надмірний емоційний стрес при потраплянні в надзвичайну для щурят стресорну ситуацію та сприяло оптимізації мнестичної активності.

Посилення поведінкової активності та перерозподіл її у бік знаходження у відкритому просторі, що означає гальмування або суттєве ослаблення вродженого інстинкту страху і надмірної тривожності, більшістю дослідників трактується як наявність анксіолітичного ефекту [191]. Одним із можливих та найбільш представлених механізмів даного ефекту автори наукових

концепцій вважають регуляторні можливості ГАМК-ергічної синаптичної передачі [223, 245].

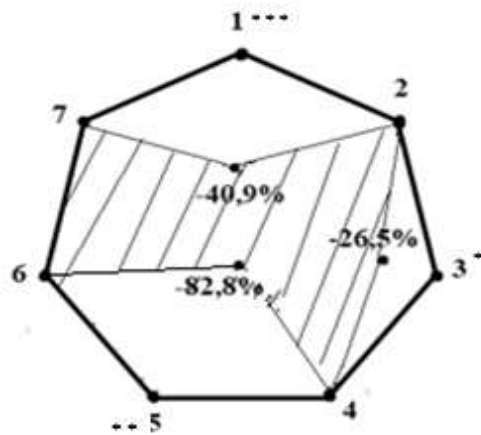
Дослідження вмісту нейромедіаторних амінокислот показало наступне. У корі великих півкуль, гальмівній структурі мозку, підвищувався рівень ГАМК на 39% ($p < 0,05$) (рис. 5.1). Зростання концентрації гальмівного медіатора в гальмівній структурі, можливо, пов'язане з її розгальмуванням, особливо щодо її підкоркових утворень. На посилення активності гіпокампа, як частини підкоркової лімбічної системи мозку, також вказує зменшення в даній структурі гальмівних месенджерів – серотоніну та гліцину – на 32% ($p < 0,05$) і 18% ($p < 0,05$) відповідно, а також накопичення глутамату – на 47% ($p < 0,05$) (рис. 5.1). Таким чином, присутність анксиолітичного ефекту у вродженій поведінкової активності ювенільних щурів, можливо, пов'язана з накопиченням ГАМК у неокортексі [76]. Покращення формування просторових енграм пам'яті, що, ймовірно, забезпечується посиленням збудження в гіпокампі, супроводжувалось підвищенням вмісту глутамату і зменшенням серотоніну та гліцину. Концепція підтримання когнітивної функції шляхом посилення глутаматергічної медіаторної системи, особливо гіпокампа, широко відома в літературі [31, 195, 226]. Тобто, ТГ у ранньому післянатальному періоді онтогенезу, приймають активну участь у формуванні та підтриманні когнітивної функції, оптимізуючи просторову пам'ять тварин.

Стан експериментального гіпотиреозу, на відміну від експериментального гіпертиреозу, характеризувався односпрямованими змінами поведінки – гальмуванням емоційної, моторної, когнітивної діяльності незалежно від віку тварин. Питання про порушення поведінкової активності за умов експериментального гіпотиреозу в ранньому онтогенезі достатньо широко висвітлювалося в науковій літературі. Відомо, що видалення ЩЗ у трьохмісячних щурят підвищувало тривожність тварин, включаючи створення депресивно-подібного стану [91]. Введення мерказолілу (10 мг/кг) 5-тижневим щурам викликало значне зменшення кількості пересічених горизонтальних квадратів, вертикальних стійок, обстежуваних нірок у «відкритому полі» [242]. Але при цьому зростала тривалість грумінгу, що також вказувало на формування депресивноподібного стану.

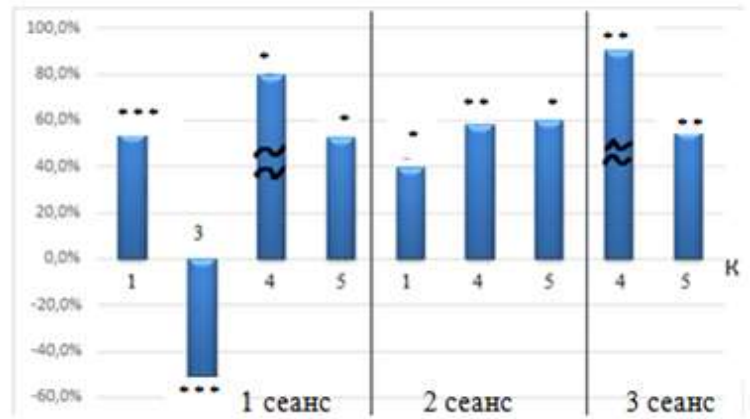
Наші дослідження спонтанної поведінки ювенільних щурів при експериментальному гіпотиреозі виявили протилежні зміни в порівнянні зі станом експериментального гіпертиреозу. Тобто, посилена рухлива активність щурят у відкритих рукавах хрестоподібного лабіринту при експериментальному гіпертиреозі суттєво зменшувалась при експериментальному гіпотиреозі. У даній віковій групі час перебування в освітленій частині лабіринту знижувався з $13,18 \pm 1,01$ у контролі до $9,69 \pm 0,84$ у тварин з експериментальним гіпотиреозом, що було на 27% менше ($p < 0,05$). Ще суттєвіше знижувалась кількість переходів у відкриті рукави установки. Інтактні щури заходили в середньому $1,27 \pm 0,12$ разів, піддослідні – $0,75 \pm 0,11$ разів, що на 41% менше ($p < 0,05$) (рис. 5.2). При цьому число заходів у темні відсіки суттєво не відрізнялось від даного показника в групі інтактних тварин. Вертикальна рухливість, тобто стійки, також залишались у щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» на рівні контрольних значень. Емоційність тварин піддослідної та контрольної групи також не зазнавала змін, на що вказувало відсутність числа болюсів дефекацій як у контролі, так і в групі «експериментальний гіпотиреоз». Показник звішувань з відкритих частин лабіринту у інтактних щурів та в групі «експериментальний гіпотиреоз» – не спостерігався. Тобто, гальмуванню піддавалась тільки рефлексорна діяльність, що пов'язана з перебуванням у незвичних для щурят відкритих місцях, які можуть викликати формування страху та надмірної тривоги. Такий перерозподіл рухливої активності можна трактувати як анксиогенний ефект [143, 223].

Розвиток анксиогенної дії за умов експериментального гіпотиреозу в ювенільних тварин спостерігався і при виробленні набутого оборонного рефлексу при знаходженні рятівної підставки у водному лабіринті Морріса. Тривалість перших завмирань на початку навчання у щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» порівняно з інтактними тваринами була майже у 3 рази менше ($p < 0,05$), а час загальних зависань у 1,5 рази менше ($p < 0,05$) (рис. 5.2). Під час другого сеансу вироблення просторової захисної реакції тривалість перших зависань та загальний час зависань у піддослідних тварин також був більший за контроль у 1,5–2,2 рази. Під час третього сеансу час перших завмирань у контрольній

групі складав $0,05 \pm 0,02$ с у середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» у 23,8 разів більше, тобто $1,19 \pm 0,38$ с ($p < 0,01$) (рис. 5.2). Тривалість загального часу зависань також зростала: з $1,05 \pm 0,12$ с у контролі до $1,63 \pm 0,18$ с у піддослідних тварин, що майже у 1,5 рази більше ($p < 0,01$).



Поведінкова активність:



Вироблення умовної захисної реакції:

1 – кількість заходів у світлі відсіки;
2 – кількість заходів у темні відсіки;
3 – тривалість перебувань у світлих відсіках;
4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу;
6 – болюси дефекацій; 7 – кількість звішувань; семикутник – контроль.

1 – латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у вірному секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій;
4 – тривалість перших завмирань;
5 – загальна тривалість завмирань.

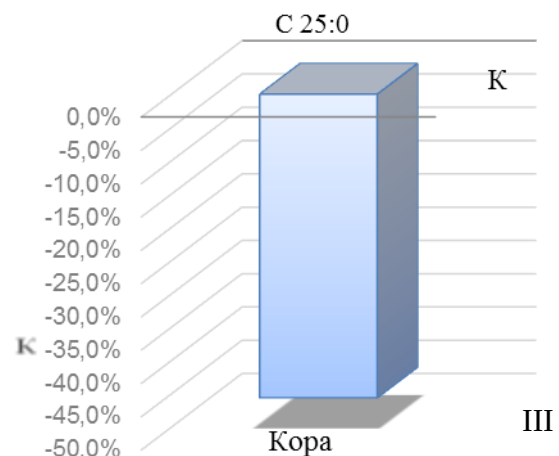
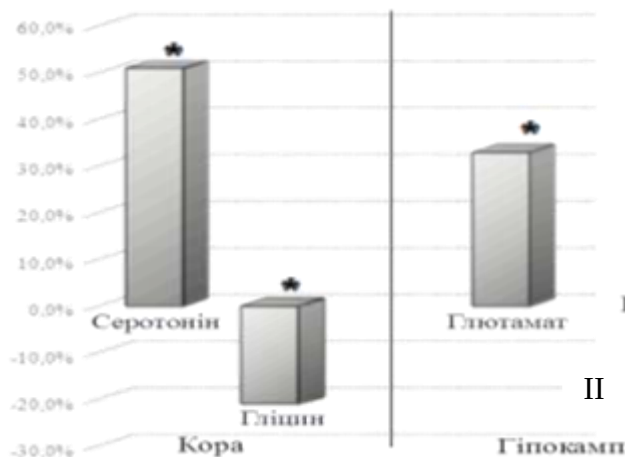


Рис. 5.2 – Зміни поведінки (I), вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну (II), вільних жирних кислот (III) у корі та гіпокампі ювенільних щурів за умов експериментального гіпотиреозу:

* – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$;

*** – при $p < 0,001$; К – контроль.

Найбільш логічно, що надмірна тривожність та страх відкритого простору можуть бути причиною погіршення вироблення просторової захисної реакції ювенільних щурів. Дійсно, на фоні анкіогенного ефекту суттєво погіршувався процес формування довготривалої просторової пам'яті. Під час першого сеансу навчання латентний період знаходження рятівної підставки у щурят групи «експериментальний гіпотиреоз» був на 54% ($p < 0,001$) тривалішим порівняно з контролем. Упродовж другого сеансу час знаходження рятівної підставки у тварин за умов експериментального гіпотиреозу виявився на 40% більшим ($p < 0,05$) за контрольний рівень. Несподіваним та цікавим був результат третього сеансу навчання: щури групи «експериментальний гіпотиреоз» знаходили рятівний майданчик через $44,88 \pm 6,38$ с у середньому, як і інтактні щури (рис. 5.2). Тобто, когнітивний дефіцит, що виявлявся при першому і другому сеансі навчання, нівелювався в кінці експерименту.

За даними літератури щодо формування набутої поведінки в ювенільних щурів за умов гіпотиреозу відомо, що введення тиреостатика 1-місячним тваринам супроводжувалося погіршенням виконання умовної реакції пасивного уникнення, а також ослабленням формування просторової харчової поведінки у 8-променевому лабіринті [110]. Окрім робіт експериментального характеру, нами неодноразово підкреслювалися вище дані клінічного напрямку про зниження мнестичної активності на фоні дефіциту ТГ, зокрема, ослаблення уваги, короткочасної пам'яті, інтелекту, працездатності у дітей раннього та препубертатного віку [27, 96, 246, 247].

Порівнюючи літературні дані з результатами наших досліджень, можна вказати на головний аспект впливу гіпотиреоїдного стану організму на формування довготривалої просторової пам'яті – когнітивний дефіцит. Але встановлений нами факт відновлення мнестичної активності в ювенільних щурів у кінці навчання складає новизну наших досліджень. Можливо, висока пластичність ЦНС у ранньому онтогенезі передбачає активну та вдалу корекцію гормонального дефіциту перебудовою нейромедіаторних систем мозку.

За умов гіпотиреозу когнітивна функція підтримувалася, можливо, через активність глутаматергічної системи гіпокампу. Дослідження вмісту вільних

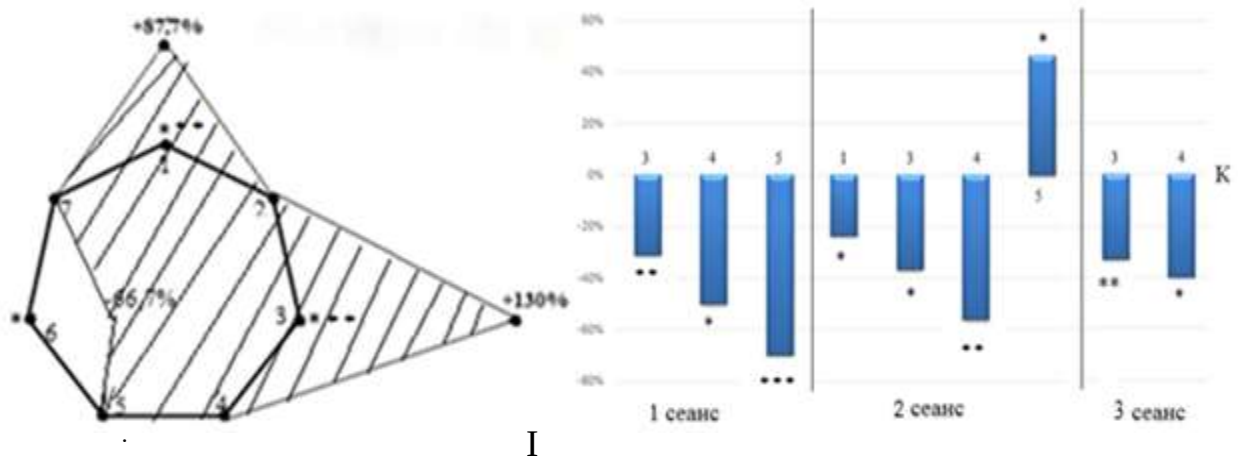
амінокислот нейромедіаторного спектру та 5-НТ показало надто суттєве підвищення вмісту серотоніну в неокортексі. Зокрема, концентрація 5-гідроксітриптофану у контрольних тварин складала $1,954 \pm 0,29$ мкг/г тканини, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» – $2,954 \pm 0,25$ мкг/г тканини, тобто майже у 1,5 рази більше ($p < 0,05$) (табл. 4.3). У гіпокампі піддослідних щурів спостерігалось значне зростання вмісту глутамата: з $0,206 \pm 0,02$ мкмоль/г тканини у контролі, до $0,274 \pm 0,02$ мкмоль/г тканини в групі «експериментальний гіпотиреоз», тобто на 33% більше ($p < 0,05$) (рис. 5.2). Можливо, анксиогенний стан ювенільних щурів реалізувався через посилення серотонінергічної медіації в неокортексі. Роль серотонінергічної системи у формуванні просторової пам'яті у щурів, зокрема, дисбаланс даного медіатора в мозку при погіршенні вироблення умовних рефлексів також відома авторам наукових досліджень [25, 129, 248, 249]. Відновлення мнестичної активності у ювенільному віці, супроводжувалось підвищеним вмістом глутамату, роль якого у формуванні енграм пам'яті молодих тварин достатньо відома і представлена в науковій літературі [226, 227]. Покращення просторової пам'яті при експериментальній гіпертиреозі та відновлення її до рівня контролю при експериментальному гіпотиреозі в ювенільних щурів надає можливості вказати на відсутність порушень мнестичної активності за умов дисфункції ЩЗ. Можливо, когнітивна активність у ранньому онтогенезі підтримується оптимальним перерозподілом активності нейромедіаторних систем кори та гіпокампа, особливо щодо глутаматергічної системи гіпокампа.

За багатьма літературними даними, вплив ТГ на вісцеральні функції організму та діяльність ЦНС у післянатальному онтогенезі зменшується та й взагалі нівелюється. Більш того, окремі літературні дані стосувалися висновку про відсутність впливу ТГ на мозкову діяльність зрілого організму. Наші дослідження виявили протилежне – дисфункція ЩЗ викликала суттєві зміни вищої нервової діяльності молодих щурів, що стосувалися як спонтанної вродженої поведінкової активності, так і формування просторової набутої захисної реакції. Знижений тиреоїдний статус взагалі супроводжувався порушенням когнітивної функції.

У молодих щурів стан експериментального гіпертиреозу викликав, як і у ювенільних щурів, анксиолітичний ефект та, на відміну від молодшої за віком групи, характеризувався відсутністю антиамнестичного ефекту при формуванні просторових енграм пам'яті в процесі вироблення умовної захисної реакції в лабіринті Морріса (рис. 5.3).

Експериментальний гіпертиреоз у молодих щурів не відобразився на рівні заходів у темні відсіки, які є для щурів звичайним адекватним середовищем існування. Вертикальна рухлива активність, тривалість вмивань та почісувань у тварин з експериментальним гіпертиреозом суттєво не відрізнялись від даних показників інтактної групи. Тобто, на фоні гіпертиреоїдної дисфункції горизонтальна рухливість у затемнених місцях, вертикальна рухливість, емоційність тварин не змінювались, але горизонтальна рухова активність в освітлених відсіках лабіринту значно підвищувалась. Тварини групи «експериментальний гіпертиреоз» заходили в світлі рукава в середньому $1,07 \pm 0,07$, що на 88% ($p < 0,001$) частіше від контрольного рівня ($0,57 \pm 0,04$) (рис. 5.3). Час перебування в освітленій частині хрестоподібного лабіринту також подовжувався на 130% ($p < 0,001$). Таке суттєве зменшення почуття страху, як уже вказувалося вище, дослідники розглядають як наявність анксиолітичної дії [192, 236]. Із цього можна заключити, що експериментальний гіпертиреоз викликав у молодих щурів, як і в ювенільних, значне гальмування вродженого інстинкту самозбереження, тобто анксиолітичний ефект, який був менш вираженим. У доступній нам науковій літературі не вказувалося на наявність анксиолітичного ефекту при гіпертиреозі у молодих щурів, але повідомлялося, що порушення поведінкової активності у «відкритому полі» мали місце. Так, введення молодим щурам L-тироксину призводило до зменшення тривалості грумінгу. Під час імунізації T_4 спостерігалось гальмування вертикальної рухливості, а під час імунізації T_3 – орієнтовно-дослідницького компоненту [91]. Тобто, у наведених експериментальних дослідженнях як основне порушення поведінкової активності відзначався гальмівний ефект. У клінічних дослідженнях спостерігалось різноманіття реакцій: гіперфункція ЩЗ супроводжувалася психоемоційними розладами у формі підвищеної збудливості,

гіперактивності, зростання тривожності, роздратованості, з виникненням панічних атак, депресій [250, 251, 252]. Результати наших досліджень поведінки молодих щурів указували як на процес її активації у вигляді



Поведінкова активність:

- 1 – кількість заходів у світлі відсіки;
 2 – кількість заходів у темні відсіки;
 3– тривалість перебувань у світлих відсіках; 4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу;
 6– болуси дефекацій; 7 – кількість звішувань;
 семикутник – контроль.

Вироблення умовної захисної реакції:

- 1– латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у вірному секторі; 3 – кількість болусів дефекацій;
 4 – тривалість перших завмирань;
 5 – загальна тривалість завмирань.

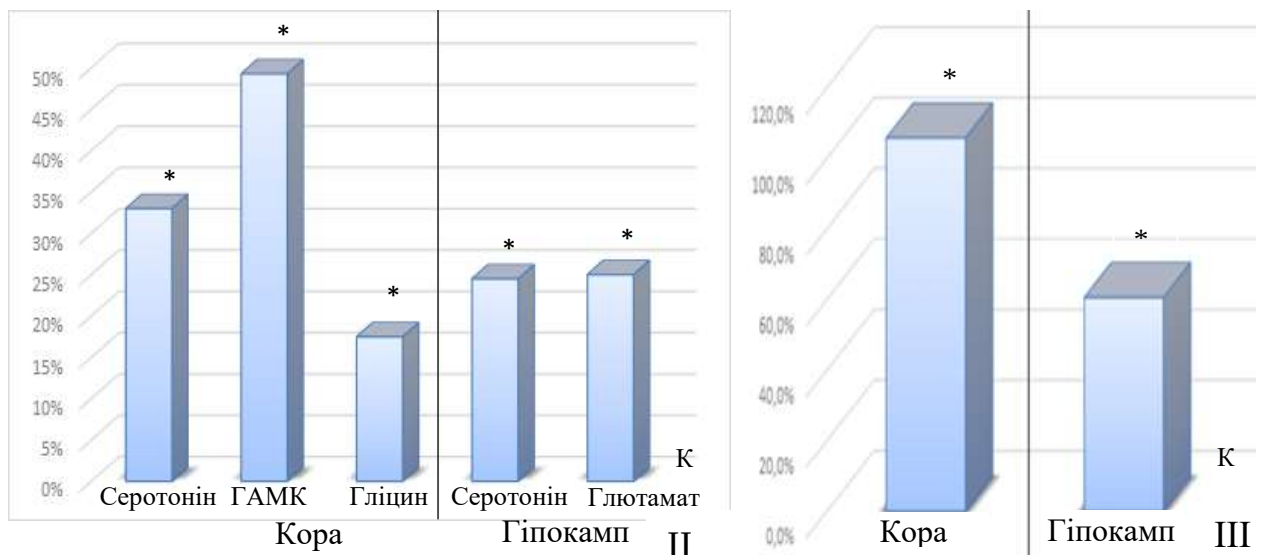


Рис. 5.3 – Зміни поведінки (I), вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну (II), вільних жирних кислот (III) у корі та гіпокампі молодих щурів за умов експериментального гіпертиреозу: * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$; К – контроль.

підвищення рухової активності у відкритому просторі, так і на процес гальмування почуття страху і тривоги та, у цілому, захисного інстинкту.

Гальмування емоційної активності у молодих щурів також мало місце і в процесі вироблення умовної захисної поведінки у водному просторі. Зокрема, показники тривалості перших та загальних завмирань, що є відображенням тривожності, під час першого сеансу навчання у тварин з гіпертиреозом були майже відсутні. Тоді як у контрольній групі ці показники дорівнювали, відповідно, $1,08 \pm 0,31$ с і $2,00 \pm 0,38$ с. Упродовж другого сеансу вироблення захисної реакції тривалість перших завмирань у щурів групи «експериментальний гіпертиреоз» була на 56% ($p < 0,01$) меншою відносно контрольного рівня. Під час третього сеансу формування просторових енграм пам'яті показник тривалості перших завмирань у тварин з експериментальним гіпертиреозом був відсутнім, тоді як у контролі він дорівнював $0,62 \pm 0,23$ с. Таким же загальмованим виявився і вегетативний компонент емоційності. Навчання вперше, вдруге та втретє супроводжувалося зменшенням кількості болюсів дефекацій, відповідно, на 31% ($p < 0,01$), 37% ($p < 0,01$), 33% ($p < 0,05$) відносно контролю (рис. 5.3). На фоні зниженої емоційності показник часу знаходження рятівного майданчика у водному лабіринті Морріса залишався на рівні контрольної групи тварин. Кількість кіл, що долали тварини груп «експериментальний гіпертиреоз» та «контроль» упродовж всього експерименту, також суттєво не відрізнялись. Аналізуючи дані умовнорефлекторної діяльності молодих щурів за умов гіпертиреозу, можна підкреслити гальмівний характер емоційної активності та відсутність порушень когнітивної функції.

Дослідження когнітивної функції за умов експериментального гіпертиреозу достатньо широко обговорювались у наукових джерелах експериментальної прототипової направленості. Зокрема, у мишей з транзиторним гіпертиреозом відзначали зниження здатності до навчання в моделі активного уникнення, але підвищення її в радіальному лабіринті з харчовим підкріпленням [253]. Введення L-тироксину молодим щурам викликало антиамнестичний ефект у 8-променевому лабіринті при формуванні харчової

поведінки та не впливало на процес вироблення умовної реакції пасивного та активного уникнення при больовому підкріпленні [110]. Наші дослідження доповнили серію результатів, що стосувалися відсутності змін в процесі вироблення захисної просторової поведінки у водному лабіринті Морріса за умов експериментального гіпертиреозу, які не були представлені в доступній нам літературі. Окрім цього, дослідження довготривалої просторової пам'яті у молодих щурів визначило пригнічення емоційності та зменшення тривожності, тобто компоненти, що виконують позитивну роль підкріплення в процесі вироблення захисної поведінки [254]. Таким чином, підсумовуючи результати досліджень організації вродженої та набутої поведінкової активності, можна підкреслити її анксиолітичний характер.

Анксиолітичний ефект, що функціонально проявлявся у молодих щурів наданням переваги знаходженню в освітлених частинах хрестоподібного лабіринту, а також зменшенням тривожності при виробленні захисного умовного рефлексу уникнення в лабіринті Морріса, вочевидь, пов'язаний зі змінами співвідношення в рівні гальмівних і збуджуючих нейромедіаторних сполук у корі та гіпокампі. У першу чергу, це стосується ГАМК-ергічної нейромедіаторної дифузної системи, як вже вказувалось вище та стосовно ювенільних щурів [255, 256].

Перш за все, дослідження вмісту окремих вільних амінокислот і серотоніну виявило значний перерозподіл їх спектру у бік нейросполук гальмівного характеру. У неокортексі суттєво збільшилась концентрація серотоніну – на 33% ($p < 0,05$), ГАМК – на 49% ($p < 0,05$) і гліцину – на 18% ($p < 0,05$) (рис. 5.3). Окрім того, підвищувалась активність загальної NO-синтази на 60% ($p < 0,05$). Дані щодо участі NOS у процесах довготривалої потенціації та, як наслідок, у формуванні довготривалої пам'яті на сьогодні неоднозначні. Зокрема, відомо що підвищений вміст NO в мозку, як і підвищення активності нейрональної NO-синтази, супроводжувались як покращенням, так і погіршенням вироблення просторових умовних реакцій, що зустрічались нами в наукових джерелах [164, 167]. У гіпокампі, структурі,

що в найбільшій мірі відповідає за формування просторової набутої поведінки у щурів [172], також спостерігалось підвищення вмісту серотоніну на 25% ($p < 0,05$) (рис. 5.3). За даними наукових досліджень, власне серотонін є ключовим активуючим медіатором ЦНС у формуванні оборонних рефлексів [194]. Окрім цього, у гіпокампі зростає рівень збуджуючої нейромедіаторної амінокислоти – глутамату – на 25% ($p < 0,05$). Можливо, збільшення серотоніну та глутамату в гіпокампі забезпечує у молодих щурів підтримання просторової пам'яті на відповідному рівні [195, 226, 257, 258].

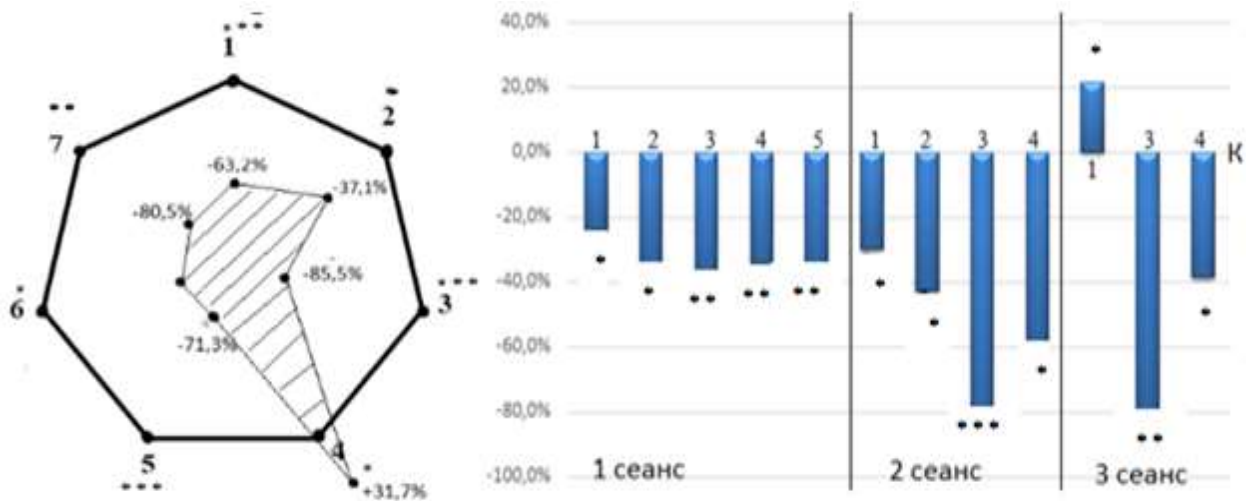
Визначення вмісту вільних жирних кислот в корі та гіпокампі молодих щурів показало, що експериментальний гіпертиреоз викликає накопичення фракції вільних поліненасичених жирних кислот у корі та гіпокампі на 126% ($p < 0,05$) і 68% ($p < 0,05$) відповідно, що, вочевидь, є результатом посиленого гідролізу ліпідів (рис. 5.3). Результатом таких змін, ймовірно, могло бути зменшення в'язкості мембранних ліпідів та посилення зв'язування медіатора (особливо щодо серотоніну) з рецепторами [259]. Відомо, що на частку ЖК у нервовій тканині припадає 40% всієї маси ліпідів. Окрім ЖК, що входять до структури ліпідів, є невеликий фонд вільних жирних кислот (ВЖК); відносно загального вмісту ЖК він складає 1–1,5%. Але цей фонд ВЖК мозку представляє значний інтерес, незважаючи на його малий обсяг: ці кислоти мають високий ступінь обмінюваності, у 6–10 разів перебільшуючи питому активність загальних ліпідів мозку. Під час деяких впливів на організм (гіпероксія, електрошок, ішемія) вміст ВЖК, особливо арахідонової кислоти, суттєво зростає. Роль ВЖК можна розглядати як фонд, що забезпечує синтез ліпідів, і як аніонний фонд. Їхня поверхнева активність може бути важливою для функціонування мембран і мембранозв'язаних ферментів.

Підсумовуючи дані досліджень функціонального та структурного рівня, можна заключити наступне. Емоційний дефіцит, анксіолітична активність молодих щурів, можливо, є результатом значного збільшення в неокортексі гальмівних нейромедіаторних сполук, особливо щодо ГАМК і серотоніну, на що вказували й інші дослідники [143, 191, 258, 260]. Відносно даного

нейромедіатора можна підкреслити й можливе посилення синаптичної передачі, на що вказувало зростання рівня вільних поліненасичених жирних кислот у корі великих півкуль та гіпокампі. Підтримання когнітивної активності в більшому ступені могло реалізовуватись через серотонінергічну медіаторну систему кори та гіпокампу, а також систему глутамату в гіпокампі.

На відміну від гіпертиреоїдного стану, експериментальний гіпотиреоз викликав надто суттєві порушення поведінкової активності молодих тварин. Надзвичайно загальмованою, тобто дзеркально протилежною, була рухлива діяльність щурів у світлій частині установки. Кількість переходів у відкриті коридори у тварин групи «експериментальний гіпотиреоз» зменшилась відносно контролю на 63% ($p < 0,001$). Тривалість знаходження у відкритих рукавах пригнічувалась ще суттєвіше: з $5,93 \pm 0,60$ с у контролі до $0,86 \pm 0,05$ с у групі «експериментальний гіпотиреоз», тобто на 86% менше ($p < 0,001$) (рис. 5.4). Знижувалось число переходів і в темні рукава: відносно інтактних тварин цей показник у молодих щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» зменшився на 31% ($p < 0,05$). Була загальмованою й емоційна активність: тривалість грумінгу порівняно до контрольних щурів в групі «експериментальний гіпотиреоз» зменшувалась на 71% ($p < 0,001$). Кількість болюсів дефекацій у піддослідних щурів взагалі була відсутня, а в контролі цей показник становив $1,29 \pm 0,35$. Кількість звішувань з вікритих коридорів у молодих тварин групи «експериментальний гіпотиреоз» знижувалась на 81% ($p < 0,01$) відносно контролю (рис. 5.4). З вищевказаних даних можна вивести, що експериментальний гіпотиреоз викликав у молодих щурів суттєвий гальмівний депримуєчий ефект.

Таким чином, стан експериментального гіпотиреозу в більшій мірі порушував поведінкову активність молодих щурів у порівнянні з ювенільними тваринами. Якщо у молодших за віком тварин гальмувалась лише моторна активність у світлих місцях лабіринту, то у молодих щурів відзначалося надмірне гальмування всіх компонентів спонтанної поведінки, з більшим акцентом зменшення рухливості в освітлених, тобто більш загрозливих, місцях лабіринту. Суттєве порушення спонтанної вродженої поведінкової активності спостерігали й інші дослідники.



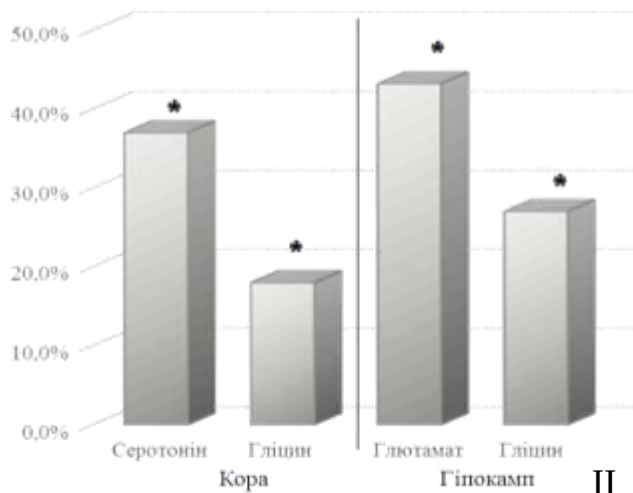
Поведінкова активність:

- 1 – кількість заходів у світлі відсіки;
 2 – кількість заходів у темні відсіки;
 3 – тривалість перебувань у світлих відсіках;
 4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу; 6 – болюси дефекацій; 7 – кількість звішувань; семикутник – контроль.

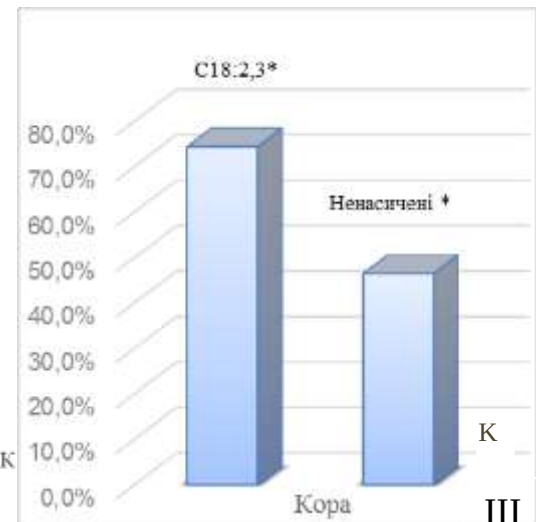
I

Вироблення умовної захисної реакції:

- 1 – латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у вірному секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій; 4 – тривалість перших завмирань; 5 – загальна тривалість завмирань.



II



III

Рис. 5.4 – Зміни поведінки (I), вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну (II), вільних жирних кислот (III) у корі та гіпокампі

молодих щурів за умов експериментального гіпотиреозу:

- * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$;
 ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$; К – контроль.

На відміну від даних, отриманих при дослідженні поведінки за умов експериментального гіпертиреозу, результати погіршення рухливості та емоційності

у молодих щурів з експериментальним гіпотиреозом були відзначені майже всіма експериментаторами [261, 262]. Окрім поведінкового дефіциту відзначалося підвищення тривожності та формування депресивноподібних станів [261]. Ще більш однотайними були результати клінічних досліджень, що також вказували на наявність емоційних та поведінкових дефіцитів, стану депресії, психозів за умов маніфестованих і субклінічних форм гіпотиреозу [263, 264, 265].

Логічним наслідком порушення поведінкової активності було погіршення когнітивної функції, так як значний дефіцит рухливо-дослідницького, емоційного компонентів вродженої поведінки, вочевидь, є результатом суттєвого депримального ефекту в ЦНС молодих щурів. Вироблення просторового захисного рефлексу також проходило на фоні емоційного дефіциту. Це проявилось зменшенням як його вегетативного компонента – болюсів дефекацій, так і стану тривожності. На початку експерименту з вироблення набутої захисної реакції в молодих щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» кількість болюсів дефекацій зменшувалась відносно контролю на 39% ($p < 0,01$). Тривалість перших завмирань і час загальних завмирань у молодих щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» зменшувались, відповідно, на 34% і 36% ($p < 0,01$). Під час другого сеансу навчання у молодих тварин відзначалося ще більш суттєве зменшення емоційності: кількість болюсів дефекацій серед щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» знижувалась на 91% ($p < 0,001$) (рис. 5.4). Тривалість перших завмирань також редукувалась: час даного вродженого рефлексу в групі «експериментальний гіпотиреоз» зменшувався на 61% ($p < 0,05$). Під час останнього навчання число болюсів дефекацій у щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» було на 80% ($p < 0,01$) менше за показник контролю. Тривалість перших завмирань також виявилася на 39% нижчою ($p < 0,05$). Однак, латентний період захисної реакції у групі молодих тварин з експериментальним гіпотиреозом зменшувався на 24% ($p < 0,05$) під час першого навчання і на 30% ($p < 0,05$) під час другого сеансу (рис. 5.4). Гальмівний ефект вироблення просторової енграми пам'яті проявлявся в кінці експерименту. Під час третього сеансу час знаходження рятівної підставки серед водного простору у групі інтактних щурів дорівнював $22,15 \pm 1,33$ с, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» $26,92 \pm 1,48$ с, тобто був на 22% більше

($p < 0,05$) (рис. 5.4). Таким чином, у поведінковій активності та формуванні набутої поведінки прослідковується загальний депримуєчий ефект.

Погіршення формування просторових харчових реакцій у 8-променевому лабіринті при введенні мерказолілу молодим щурам, ослаблення вироблення умовної реакції активного уникання на фоні тиреоїдектомії, зниження індекса IQ у населення йоддефіцитних регіонів, зниження мнестичних здібностей до відтворення слухової інформації та затримку сприйняття зорових образів та ін., порушення когнітивної активності за умов гіпотиреозу є малим переліком робіт, що висвітлюють гіпотиреоїдні когнітивні дефіцити [112, 183, 215, 216, 266, 267].

Можливо припустити, що емоційний, моторний, когнітивний дефіцит, виявлений у молодих щурів зі сформованим експериментальним гіпотиреозом, спричинювався розвитком гальмівних процесів у корі та гіпокампі. Дослідження рівня нейромедіаторних амінокислот та біогенного аміну визначило, що в неокортексі молодих тварин збільшувався вміст гальмівних нейромедіаторів. Зокрема, у корі великих півкуль у щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» вміст серотоніну збільшувався на 37% ($p < 0,05$) відносно контрольного рівня (рис. 5.4). Вміст іншої амінокислоти гальмівного характеру – гліцину – також зростав на 18% ($p < 0,05$). Одночасно підвищувалась активність загальної NO-синтази: у інтактних тварин її активність становила $3,654 \pm 0,36$ мкмоль/ НАДФ/ хв / г білка, а в групі експериментальних щурів – $5,00 \pm 0,42$ мкмоль/ НАДФ/ хв/ г білка, тобто на 37% більше ($p < 0,05$). Когнітивна функція підтримувалась, вочевидь, суттєвим збільшенням вмісту глутамату в гіпокампі (на 43%) ($p < 0,05$). Але в даній структурі мозку підвищувався рівень і гальмівної нейромедіаторної амінокислоти – гліцину – на 26% ($p < 0,05$) (рис. 5.4). Можливо, цей факт пояснює двофазний розвиток процесу вироблення умовного захисного рефлексу. На початку навчання, коли час виконання умовної захисної реакції зменшувався, мнестична активність підтримувалась збільшеним рівнем глутамату в гіпокампі. Під час третього сеансу, коли латентний період набутого рефлексу збільшувався, переважно реалізувався ефект гальмівного нейромедіатора – гліцину. З вищевказаного можна зробити висновок, що у молодих щурів експериментальний гіпотиреоз, на

відміну від експериментального гіпертиреозу, викликав поступове погіршення когнітивної функції на фоні суттєвого поведінкового дефіциту, особливо щодо емоційності тварин. Можливо, порушення формування просторової захисної поведінки молодих щурів пов'язане з підвищенням вмісту гліцину в корі і, особливо, у гіпокампі, що не відзначалося при експериментальному гіпертиреозі. Не виключено, що негативний вплив на формування просторової пам'яті пов'язаний з надмірним збільшенням глутамату в гіпокампі.

Таким чином, процес формування когнітивної активності молодих щурів за умов гіпертиреозу, можливо, підтримувався на нормальному рівні при посиленні активності глутамат- і серотонінергічної медіаторних систем гіпокампа. Порушення процесу організації просторових енграм пам'яті за умов гіпотиреозу, ймовірно, пов'язане з надмірним зростанням вмісту глутамату, а також підвищенням рівня гліцину в гіпокампі та корі великих півкуль.

Дані щодо вивчення механізму організації вродженої та набутої поведінки за умов дисфункції ЩЗ у період пізнього онтогенезу представлені, в основному, клінічними дослідженнями. Між тим, вік літніх людей, зокрема жінок, найбільш уразливий щодо гіпер- і, особливо, гіпотиреозу [113, 268]. Поширеність субклінічних тиреоїдних дисфункцій у жінок складає 9–11%, у чоловіків – 3–5%. У жінок після 60 років латентна форма тиреоїдної недостатності зустрічається у 15–17% [112]. Як і в дитячому та юнацькому віці, так і в літніх людей у першу чергу порушується психоемоційна діяльність організму та, зокрема, когнітивна функція. У хворих з гіпофункцією ЩЗ у даних вікових періодах збільшується загроза розвитку депресивноподібних станів, рівень яких сягає 75–80% [73]. Тому вивчення механізмів корекції даного симптомокомплексу в літніх пацієнтів набуває особливої актуальності.

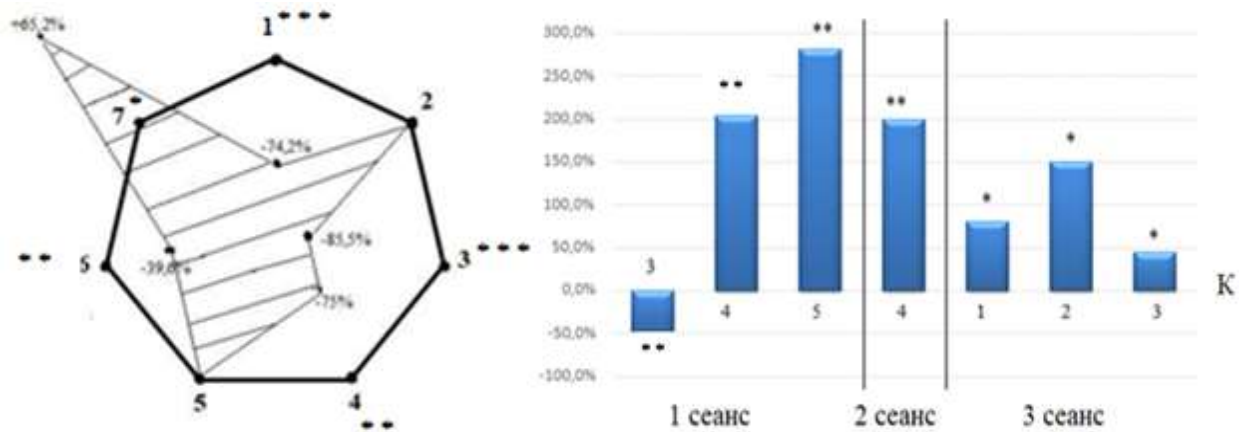
Аналізуючи вплив експериментального гіпертиреозу на когнітивну діяльність старих щурів, порівняно з ювенільними і молодими тваринами, можна відзначити його протилежну значимість у формуванні просторових енграм пам'яті. Якщо на фоні підвищення рівня ТГ у ювенільних щурів організація захисної набутої поведінки прискорювалась, у молодих підтримувалась на достатньому рівні, то у старих – суттєво погіршувалась. Вочевидь, гормональний тиреоїдний

дисбаланс для ЦНС, адаптивні можливості якої з віком зменшуються, супроводжувався значним порушенням інтегративної діяльності. Імовірно, функціонування найменш лабільних і пластичних нервових центрів у старих щурів, у найбільшому ступені порушувалось на фоні експериментальної дисфункції щітоподібної залози. Тиреоїдні гормони, можливо, за принципом «зворотнього механізму», викликаючи у стресовій ситуації гальмування почуття страху та посилюючи тривожність до помірного рівня, що відіграє позитивну роль у «захисному» механізмі виживання організму, виконують роль «раціонального захисного механізму» – обираючи вірну програму виживання. У старих тварин ця дана адаптивна система не спрацьовує.

На відміну від молодших за віком особин, у старих щурів за умов експериментального гіпертиреозу спостерігався значний поведінковий дефіцит, який розповсюджувався майже на всі показники вродженої діяльності. Надто суттєво зменшувалось перебування тварин в освітленій частині хрестоподібного лабіринту: кількість переходів у світлі коридори знижувалась на 74% ($p < 0,001$), а тривалість знаходження у відкритих рукавах у групі «експериментальний гіпертиреоз» була майже в 7 разів менше, ніж у інтактних щурів (рис. 5.5). При цьому кількість заходжень у темні рукава не змінювалась: дані цього показника в контролі і в групі «експериментальний гіпертиреоз» практично співпадали. Тому такі зміни в спонтанній руховій діяльності старих тварин можна інтерпретувати, що й більшість дослідників, як анксиогенний ефект [143, 263]. Збільшення кількості звішувань з відкритих частин лабіринту, яке складало 65 %, є ще одним підтвердженням анксиогенності (рис. 5.3). Окрім цього, знижувалось число стійок на 75% ($p < 0,01$) і болюсів дефекацій на 40% ($p < 0,05$), що, вочевидь, пов'язано з формуванням депресивноподібного стану, викликаного анксиогенним ефектом у ЦНС (рис. 5.5).

Значні зміни психоемоційного статусу старих тварин супроводжувалися погіршенням вироблення умовної захисної поведінки. На початку вироблення просторових енграм пам'яті латентний період знаходження рятівної підставки в інтактних щурів і тварин групи «експериментальний гіпертиреоз» практично не відрізнявся (рис. 5.5). Кількість кіл на воді, що

додали щури двох експериментальних груп також суттєво не відрізнялась. На відміну від цього, емоційний компонент поведінки значно змінювався.



Поведінкова активність:

1 – кількість заходів у світлі відсіки;
 2 – кількість заходів у темні відсіки;
 3 – тривалість перебувань у світлих відсіках;
 4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу; 6 – болюси дефекацій; 7 – кількість звішувань;
 семикутник – контроль.

Вироблення умовної захисної реакції:

1 – латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у вірному секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій; 4 – тривалість перших завмирань; 5 – загальна тривалість завмирань.

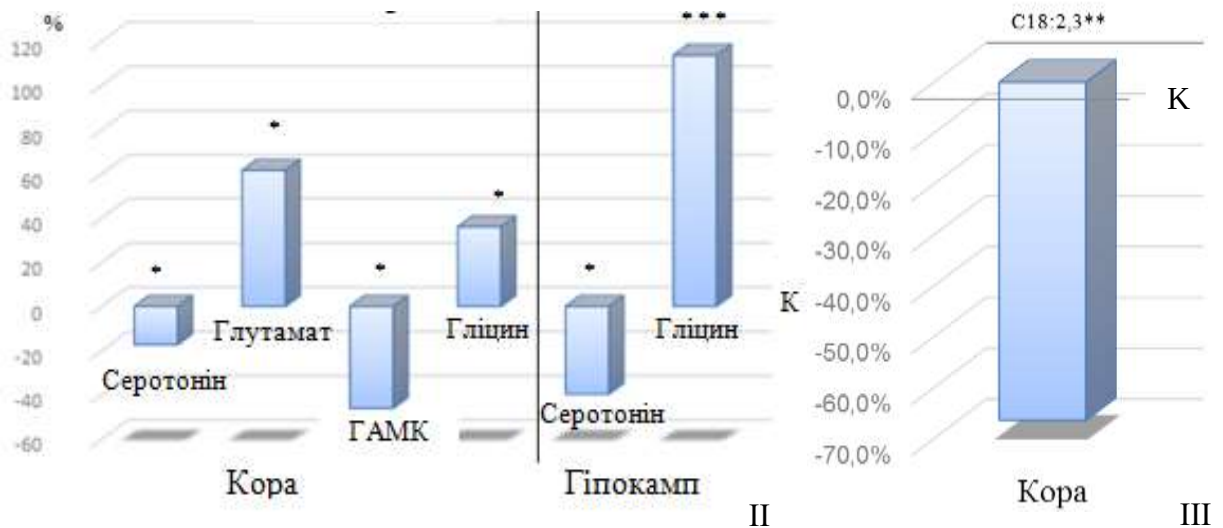


Рис. 5.5 – Зміни поведінки (I), вмісту нейромедіаторних амінокислот (II), вільних жирних кислот (III) у корі та гіпокампі старих щурів за умов експериментального гіпертиреозу: * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$; К – контроль.

Кількість болюсів дефекацій у старих щурів групи «експериментальний гіпертиреоз» зменшувалась на 48% ($p < 0,01$) (рис. 5.5). Тривалість перших завмирань у щурів групи «експериментальний гіпертиреоз», навпаки, значно зростала: з $0,27 \pm 0,08$ с у контролі до $0,82 \pm 0,22$ с у піддослідних тварин, що майже у три рази більше (рис. 5.5). Ще інтенсивніше збільшувався час загальних завмирань. У піддослідних щурів цей показник складав $1,72 \pm 0,52$ с, що майже в 4 рази більше, ніж у контролі ($0,45 \pm 0,13$ с).

Тобто, зростання тривоги позитивно впливало на подальше вироблення захисного рефлексу знаходження місця у водному просторі, можливо, за рахунок зосередження та уваги, як відзначали й інші дослідники [254]. Під час другого сеансу емоційність у гіпертиреоїдних тварин відновилася, а тривожність зменшилась. Тривалість загальних завмирань у піддослідних щурів була відсутня, у той час коли в групі «контроль» вона складала $0,33 \pm 0,07$ с у середньому. Під час третього сеансу відзначалися зміни протилежного характеру – порушення вироблення набутого захисного рефлексу на фоні відсутності тривожності та посиленої емоційності. Зокрема, латентний період виконання просторової захисної реакції у старих тварин з експериментальним гіпертиреозом складав $48,01 \pm 7,01$ с, що у 1,8 рази більше ($p < 0,05$) відносно контролю ($26,58 \pm 5,04$ с) (рис. 5.5). Ще виразніша гальмівна дія проявилася на рівні показника числа кіл, що долали старі щури при знаходженні «рятівної» підставки. Якщо в інтактних особин даний параметр дорівнював $1,67 \pm 0,42$, то в старих щурів групи «експериментальний гіпертиреоз» він був $4,20 \pm 0,91$ та перевищував попереднє значення у 2,5 рази ($p < 0,05$). Кількість болюсів дефекацій як вегетативна складова емоційності у тварин групи «експериментальний гіпертиреоз» також збільшувалася відносно контрольного рівня на 44% ($p < 0,05$) (рис. 5.5). Тобто, значний анксиогенний ефект, відсутність «раціональної» тривоги, посилення емоційності, вочевидь, призводило до гальмування когнітивної функції старих тварин.

Такі суттєві порушення в формуванні умовно- та безумовнорефлекторної діяльності старих щурів, ймовірно, позначились на нейробіохімічному рівні ЦНС – неокортексі та гіпокампі, зокрема, у співвідношенні вмісту

збуджуючих і гальмівних нейромедіаторних сполук у даних мозкових відділах. Визначення вмісту вільних амінокислот нейромедіаторного пулу виявило значний дисбаланс в їх концентраціях. У корі великих півкуль спостерігалось значне, навіть надмірне підвищення вмісту збуджуючої амінокислоти – глутамату – на 62% ($p < 0,05$). При цьому рівень нейросполук гальмівного характеру зменшувався – серотоніну на 17% ($p < 0,05$) і ГАМК на 46% ($p < 0,05$) (рис. 5.5). Збільшення рівня глутамату доповнювалося ослабленням активності загальної NO-синтази, що, можливо, викликало зменшення NO як гальмівного медіатора [98, 164, 165]. Такий суттєвий перерозподіл спектру нейромедіаторних амінокислот і серотоніну у бік нейромедіаторів збуджуючого характеру в гальмівній структурі – неокортексі, вочевидь, можна розглядати як посилення гальмівного впливу кори на підкоркові структури, зокрема, гіпокамп. Окрім того, у гіпокампі мало місце значне підвищення вмісту гліцину – на 114% ($p < 0,001$). Можна передбачити, що аксіогенний ефект викликався надмірним збудженням кори великих півкуль при накопиченні глутамату і зниженні серотоніну і ГАМК. Гальмівна дія ЦНС при формуванні просторової пам'яті у старих щурів, ймовірно, забезпечувалась як посиленням впливу гальмівної структури, неокортекса, на підкоркові утворення, так і процесом гальмування безпосередньо в гіпокампі, що викликалось надмірно підвищеним вмістом гліцину. До того ж, роль гліцину, як противага глутамату в якості нейропротектора, достатньо відома в науковій літературі [269, 270, 271].

З усього вищевказаного можна підкреслити те, що тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у підтриманні когнітивної функції щурів упродовж раннього післянатального, зрілого та старшого віку. У мозку, що розвивається, мнестична активність, вочевидь, підтримується збільшенням глутамату і зменшенням серотоніну та гліцину в гіпокампі, тобто перевагою процесу збудження в даній структурі. У молодому віці механізм формування просторової пам'яті, можливо, реалізується через підвищення глутамату і серотоніну в гіпокампі, а також збільшення вмісту гальмівних нейромедіаторних амінокислот у корі великих півкуль (серотонін, ГАМК, гліцин). У старих

щурів ослаблення когнітивної активності, ймовірно, пов'язане з надмірним зростанням рівня гліцину в гіпокампі (на 114%) та неокортексі (36%).

Експериментальний гіпотиреоз, як і експериментальний гіпертиреоз, у старих щурів також супроводжувався значним гальмуванням спонтанної поведінкової активності. У першу чергу, можна вказати на моторний дефіцит – переходів у відкриті відсіки лабіринту майже не відмічалось, тому і показник тривалості перебування у відкритих рукавах був відсутній. При цьому у контрольній групі кількість відвідувань світлих відсіків дорівнювала $0,31 \pm 0,05$ у середньому, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» лише $0,07 \pm 0,01$, що майже у 4 рази менше ($p < 0,001$) (рис. 5.6). На відміну від освітленої частини лабіринту, рухлива активність старих тварин групи «експериментальний гіпотиреоз» у темних рукавах, що для щурів є природним інстинктом, була майже на рівні контрольних значень. Кількість стійок та час грумінгових реакцій у піддослідних тварин групи «експериментальний гіпотиреоз» зменшувались, відповідно, на 57% ($p < 0,05$) і 67% ($p < 0,05$). І лише число звішувань з відкритих частин лабіринту надмірно зросло з $0,23 \pm 0,06$ у групі «контроль» до $0,79 \pm 0,12$ у групі «експериментальний гіпотиреоз», що у 3,4 рази більше ($p < 0,001$) (рис. 5.6). Перебування тварин лише у темних відсіках і рефлексивні звішування вказують на розвиток стану тривоги та депресивності, що відзначали й інші дослідники в експериментах і роботах клінічної направленості [127, 128, 143, 223].

Депресивноподібний стан та надмірно підвищена тривожність значною мірою негативно відобразились на когнітивній активності старих щурів з експериментальним гіпотиреозом. Так, латентний період знаходження рятівної підставки під час першого сеансу у старих тварин групи «експериментальний гіпотиреоз» подовжувався відносно контрольного рівня на 42% ($p < 0,01$). Ще суттєвіше час виконання оборонної реакції збільшувався під час третього сеансу. Якщо у інтактних тварин цей показник становив $26,58 \pm 3,11$, то в групі «експериментальний гіпотиреоз» він дорівнював $42,00 \pm 6,01$, що майже в 1,6 разів більше ($p < 0,05$) (рис. 5.6). Кількість з'явлень у правильному секторі в старих щурів групи «експериментальний

гіпотиреоз» також підвищувалась на 60% ($p<0,05$). Упродовж вироблення набутого просторового захисного рефлексу тривожність та емоційність тварин за умов експериментального гіпотиреозу були більш

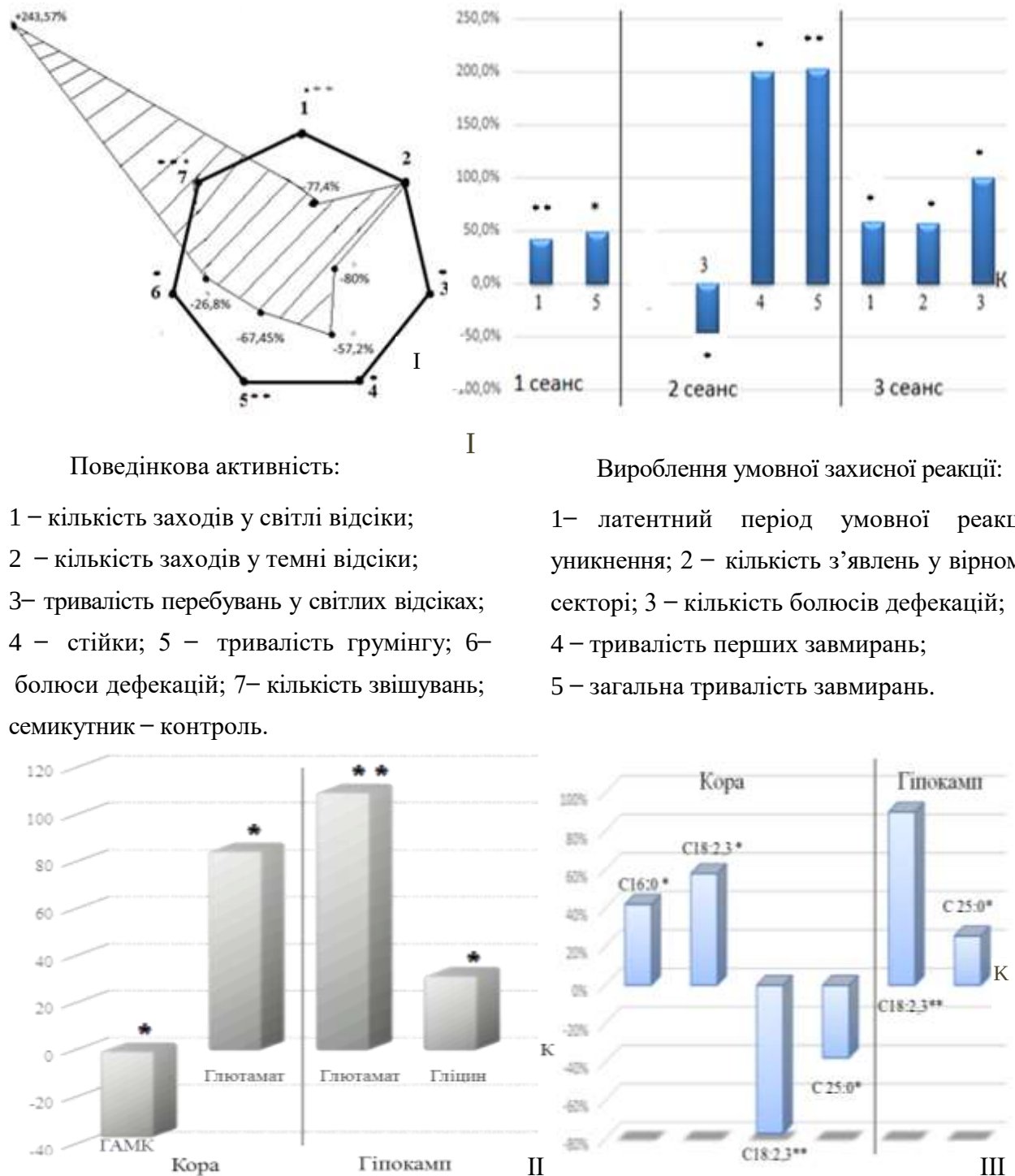


Рис. 5.6. Зміни поведінки (I), вмісту нейромедіаторних амінокислот (II), вільних жирних кислот (III) у корі та гіпокампі старих щурів за умов експериментального гіпотиреозу: * – достовірність різниць відносно контролю при $p<0,05$; ** – при $p<0,01$; *** – при $p<0,001$; К – контроль.

вираженими, ніж у контролі. Тривалість загальних завмирань під час першого навчання у щурів групи «експериментальний гіпотиреоз» зростала відносно контролю на 49% ($p < 0,05$). Під час другого навчання тривожність посилювалась ще суттєвіше. У контрольній групі старих щурів рефлекс перших завмирань був відсутнім, а в групі «експериментальний гіпотиреоз» дорівнював $0,62 \pm 0,13$ с. Час загальних завмирань у групі «експериментальний гіпотиреоз» збільшувався порівняно з контролем майже у 3 рази ($p < 0,01$) (рис. 5.6). Кількість болюсів дефекацій у кінці навчання також була більшою за контроль у 2 рази ($p < 0,05$).

Можливо, такий тривожний, депресивноподібний стан, порушення формування когнітивної функції екстраполюється на зміни вмісту окремих нейромедіаторних амінокислот у корі та гіпокампі. У неокортексі старих тварин з експериментальним гіпотиреозом визначалось зменшення ГАМК на 37% ($p < 0,05$). Одночасно з цим у корі великих півкуль спостерігалось надмірне підвищення вмісту глутамату – на 85% ($p < 0,05$) (рис. 5.6). Тобто, у корі великих півкуль, можливо, мав місце надмірний перерозподіл медіаторних сполук на користь таких, що реалізують процес збудження в ЦНС. У гіпокампі вміст глутамату збільшувався ще суттєвіше: з $0,104 \pm 0,010$ мкмоль/г тканини, у контрольній групі до $0,218 \pm 0,030$ мкмоль/г тканини у піддослідних тварин, що майже вдвічі більше. Таке надмірне накопичення глутамінової кислоти в корі і гіпокампі старих щурів, а також зменшення ГАМК у неокортексі, можливо, викликає ексайтотоксичний ефект та порушення когнітивної функції [98, 225, 272]. Накопичення великих концентрацій збуджуючих нейромедіаторних АК обумовлює перезбудження глутаматних рецепторів (2-аміно-3-гідрокси-4-ізоксазол-5-метилпропанової кислоти, каїнової кислоти, N-метил-D-аспартату (NMDA)), особливо щодо NMDA-рецепторів. Перезбудження цього типу рецепторів призводить до надмірного надходження Ca^{2+} -іонів до нейронів і раптового підвищення концентрації даних іонів (шокове надходження) [98]. Окрім зовнішнього потоку іонів Ca^{2+} , триває підвищення концентрації внутрішньо-клітинного кальцію за рахунок виходу його з внутрішніх депо клітини за допомогою інозитол-фосфату-3, який індукує даний процес. Підвищена концентрація

внутрішньоклітинних іонів кальцію змінює активність ферментів, що модифікують клітинні мембрани, у тому числі глутаматні рецептори. У результаті підвищується чутливість нейронів до збуджуючих сигналів. Підвищена збудливість сприяє подальшому накопиченню Ca^{2+} і посиленому виділенню глутамата з нервових закінчень. За деякими експериментальними даними, у ділянках мозку з щільно розташованими нейронами, які містять NMDA-рецептори, одна масивно деполяризована клітина індукує вивільнення глутамату в такій кількості, що це сприяє збудженню сусідніх нейронів. У подальшому розвивається оксидативний стрес: ($\text{Ca}^{2+} \rightarrow$ активні форми кисню $\rightarrow$ супероксидрадикал, гідроксилрадикал, NO-радикал) Підвищення активності $\uparrow\text{NOS} \rightarrow \text{NO}^\bullet \rightarrow \text{ONOO}^-$ (пероксинитрит) $\rightarrow$ пошкодження макромолекул. У всіх шарах гіпокампу виявлено високий рівень NMDA-рецепторів. Найбільша щільність, за Maragos W.F. (за даними радіолігандного аналізу), виявлена, перш за все, у гіпокампі, корі, амигдалі, стріатумі [98]. В асоціативних зонах кори їхня щільність більше, ніж у проєкційних зонах. Беспалов А.Ю. [98] відзначає, що саме ці структури перш за все відповідають за пам'ять і навчання в традиційному понятті та асоційовані зі сенсорною функцією, реалізація якої потребує ресурса синаптичної пластичності. Окрім цього, указані структури характеризуються низьким порогом епілептизації та високим ступенем збудливості.

На фоні дисфункції ЦЗ найбільш уразливою виявилася когнітивна діяльність старих щурів, що можна підтвердити і численними клінічними дослідженнями про порушення мнестичної активності у вигляді зниження уваги, зосередженості, інтелектуальних здібностей у літніх пацієнтів з маніфестованими та субклінічними формами, у першу чергу, експериментального гіпотиреозу, а також експериментального гіпертиреозу [16, 20, 21, 62]. Імовірно, затримка формування просторової пам'яті у старих щурів викликана надмірним накопиченням гліцину (114%) у гіпокампі при експериментальному гіпертиреозі та глутамату в гіпокампі (110%) і корі (85%) при експериментальному гіпотиреозі, що, не виключено, є прикладом зворотного механізму нейрогуморальної регуляторної системи інтегративної діяльності ЦНС.

Аналізуючи інтегративну діяльність щурів різного віку за умов експериментального гіпотиреозу, можна вказати на розвиток анксіогенного ефекту у всіх щурів незалежно від віку, що проявлялося суттєвим перерозподілом рухливої активності у закриті рукава хрестоподібного лабіринту [143]. При цьому когнітивна функція також зазнавала погіршення. Але в ювенільних тварин затримка формування захисної реакції у водному лабіринті Морріса спостерігалась на початку експерименту та відновлювалась до контрольного рівня в кінці експерименту. Молоді тварини, навпаки, на початку навчання виявляли поліпшення вироблення набутої захисної реакції, а в кінці експерименту виконання оборонного рефлексу гальмувалось. У старих тварин вироблення набутого просторового захисного рефлексу затримувалось упродовж усіх трьох сеансів навчання. Таким чином, анксіогенний ефект, що є результатом негативної емоційної активності, тобто перебування тварин у стані надмірної тривоги і страху, впливав на когнітивну функцію тварин залежно від їх віку. Вплив емоційного стану, зокрема тривожності, агресії, депресивності на формування когнітивної функції відзначалося в науковій літературі багатьма авторами [193, 273, 274, 275, 276].

У ювенільних особин, ймовірно, когнітивна активність підтримувалась підвищеним вмістом глутамату. У молодих щурів погіршення мнестичної активності, можливо, пов'язано з накопиченням гліцину в корі й гіпокампі. У старих тварин найсуттєвіше гальмування просторової пам'яті, вочевидь, є результатом надмірного підвищення концентрації глутамату в неокортексі й гіпокампі.

Аналізуючи й співставляючи результати досліджень, отримані за умов експериментального гіпотиреозу, з даними за умов експериментального гіпертиреозу, що представлені вище, можна відзначити достатньо цікаві і важливі закономірності. Експериментальний гіпертиреоз, на відміну від експериментального гіпотиреозу, викликав анксіолітичний ефект, який сприяв поліпшенню когнітивної функції у ювенільних та молодих щурів. І лише у старих тварин за умов підвищеного тиреоїдного статусу спостерігався анксіогенний ефект, що призводив до погіршення вироблення набутої поведінки. Анксіолітична дія тиреоїдних гормонів і поліпшення

просторової пам'яті в ювенільних тварин спостерігались на фоні підвищеного вмісту глутамату та зниженої концентрації серотоніну і гліцину в гіпокампі. Роль глутаматергічної та серотонінергічної систем ЦНС, та зокрема гіпокампу, кори великих півкуль, у формуванні набутої поведінки широко представлена у науковій літературі [126, 129, 194, 274, 277, 278]. Тобто, інтегративна діяльність ЦНС у ранньому онтогенезі, за умов дисфункції щитоподібної залози, ймовірно, у більшій мірі пов'язана з серотонінергічною та глутаматергічною системами мозку. Анксиолітичний ефект підвищеного рівня ТГ, можливо, супроводжується помірним вмістом 5-НТ у корі великих півкуль, а анксиогенний ефект зниженого рівня ТГ – надмірним зростанням данного нейромедіатора у неокортексі. Когнітивна функція, вочевидь, визначається змінами рівня глутамату в гіпокампі: при експериментальному гіпертиреозі покращення просторової пам'яті супроводжувалось значним підвищенням концентрації глутамату, що доповнювалось зниженням вмісту серотоніну й гліцину, а погіршення просторової пам'яті при експериментальному гіпотиреозі супроводжувалось менш інтенсивним накопиченням глутамату в гіпокампі. У молодих тварин анксиолітичний ефект за умов експериментального гіпертиреозу, можливо, забезпечується підвищенням рівня активності всієї гальмівної системи ЦНС – ГАМК, серотоніну і гліцину. Когнітивна функція підтримується, ймовірно, за умов підвищеного тиреоїдного статусу помірно збільшеним рівнем глутамату в гіпокампі, ослаблення просторової пам'яті за умов зниженого тиреоїдного статусу – накопиченням гліцину в тій же структурі (на 27%). Такі зміни відзначали й інші дослідники при вивченні ноотропної дії препаратів [279]. Окремо відзначалися результати у старих щурів. А зокрема, на відміну від двох молодших за віком груп тварин, у старих щурів і експериментальний гіпер-, і експериментальний гіпотиреоз пов'язані з анксиогенним ефектом та ослабленням когнітивної функції. Але механізм нейрохімічного рівня даних змін, на відміну від двох попередніх вікових груп, в основному пов'язаний з глутамат- та гліцинергічною медіаторними системами ЦНС, що спостерігали й інші дослідники в експерименті при ішемії мозку та стресі, викликаному зануренням щурів у воду [280, 281]. Анксиогенний ефект за умов як надлишку

ТГ, так і їх дефіциту супроводжувався збільшенням вмісту глутамату в неокортексі, відповідно, на 62% ($p < 0,05$) при експериментальному гіпертиреозі і на 85% ($p < 0,05$) при експериментальному гіпотиреозі, що доповнювалось зниженням рівня ГАМК на 46% ($p < 0,05$) при експериментальному гіпертиреозі і на 37% ($p < 0,05$) при експериментальному гіпотиреозі. Порухення когнітивної діяльності за умов експериментальної дисфункції ЩЗ у старих щурів, ймовірно, пов'язано з надмірним підвищенням рівня гліцину в гіпокампі на 114% ($p < 0,001$) при експериментальному гіпертиреозі та на 32% ($p < 0,05$) при експериментальному гіпотиреозі. Стан експериментального гіпотиреозу, окрім гліцину, відзначався надмірним накопиченням глутамату в гіпокампі на 110% ($p < 0,01$), що, ймовірно, викликало ексайтотоксичний ефект. Можливо, у гіпокампі такий перерозподіл нейромедіаторних амінокислот відбувався за принципом зворотнього шляху регуляції. Підвищений рівень метаболізму при експериментальному гіпертиреозі обмежувався гальмівними процесами в ЦНС – зокрема гліцином, а знижений метаболізм ЦНС при експериментальному гіпотиреозі, навпаки, підтримувався глутаматергічною медіацією мозку.

Організація енграм просторової пам'яті у тварин, як вже згадувалось вище, проходить за участю гіпокампа. Можливо, ТГ окрім свого безпосереднього активуючого впливу на дану структуру мозку, коригують мнестичну діяльність шляхом глутаматергічної нейромедіаторної системи ЦНС, роль якої у становленні когнітивної функції на сьогодні важко переоцінити [136, 231]. Посилаючись на дані наших досліджень, було встановлено, що у ювенільних тварин при підвищеному тиреоїдному статусі спостерігалось збільшення вмісту даної збуджуючої НМА при одночасному зменшенні вмісту гальмівних НМА – гліцину й серотоніну – у гіпокампі. Дані перебудови амінокислотного пулу супроводжувались скороченням латентного періоду пошуку рятівного майданчика у водному лабіринті Морріса. У молодих тварин у гіпокампі також зростав вміст глутамату, що супроводжувалось, як і в попередній віковій групі, прискоренням виконання захисної набутої реакції на початку експерименту. На користь концепції оптимізації когнітивної активності шляхом активації глутаматергічної медіаторної системи ЦНС є результати, отримані в групі старих тварин. Зокрема, у даній віковій групі щурів експериментальний гіпертиреоз

викликав погіршення просторової пам'яті, що супроводжувалось збільшенням вмісту гліцину, тобто гальмівного медіатора, замість глутамата [269-271].

Відомо, що емоційний стан відповідає за мотивацію, тобто початок вироблення набутого рефлекса, а також за підкріплення умовної реакції, тобто завершення навчання, буде визначати успішність формування набутої поведінки у тварин. Більш того, можливо, що первинним у навчанні тварин є емоційний стан, а вторинним, залежним від нього, – вироблена навичка [26, 29, 251]. Звертаючись до результатів дослідження вродженої та набутої поведінкової активності можна зауважити наступне. У ювенільних та молодих щурів при експериментальному гіпертиреозі проявлявся анксиолітичний ефект, тобто гальмування захисної вродженої поведінки, що супроводжувалось зростанням вмісту ГАМК у корі ювенільних і молодих щурів. На користь даного припущення свідчать результати змін поведінкової активності у старих тварин. Анксиогенний ефект, тобто підвищений рівень тривожності, депресивноподібний стан [273, 282] на фоні експериментального гіпертиреозу супроводжувався, навпаки, зниженням вмісту ГАМК у корі, а також значним підвищенням рівня глутамату в даній структурі мозку. Тобто, анксиолітичний тип поведінки, що є причиною посилення рухливої активності у відкритих місцях, сприяв покращенню когнітивної функції у водному просторі. У клінічних дослідженнях також встановлено, що зростання депресивних розладів корелює зі ступенем когнітивного дефіциту [98]. Такий логічний ланцюг змін інтегративної діяльності ЦНС спостерігався на фоні зростання вмісту ГАМК (ювенільні) і серотоніну (молоді) у корі (можливо, відображає емоційний стан), а також рівня глутамату у гіпокампі (можливо, відображення мнестичної активності).

У старих щурів емоційний стан по типу анксиогенності, який проявився відсутністю з'явлень у відкритому просторі, негативно вплинув на процес формування умовного захисного рефлексу. Дані зміни вродженої і набутої поведінкової активності відбувалися на фоні, а можливо, і були викликані підвищенням вмісту глутамату і зниженням рівня ГАМК у корі великих півкуль, а також надмірним зростанням гліцину в гіпокампі. У цьому аспекті відомо, що надмірний вміст глутамату підтримує розвиток стрес-реакції й відіграє негативну роль у формуванні захисної поведінки у щурів у тесті «відкрите поле» [282].

Підсумовуючи результати даного розділу, можна вивести наступний ланцюг: $\uparrow \text{TГ} \rightarrow$ анксиолітичний ефект уродженої поведінки $\rightarrow$ покращення або підтримання когнітивної функції $\rightarrow$ збільшення вмісту глутамату в гіпокампі та накопичення ГАМК у неокортексі.

Експериментальний гіпотиреоз супроводжувався односпрямованими змінами вродженої та набутої діяльності ЦНС, зокрема, анксиогенним ефектом на фоні загального зниження спонтанної поведінкової активності та, особливо, перебування у відкритих місцях хрестоподібного лабіринту, що можна трактувати як депресивноподібний стан [143, 223]. Але ступінь вираженості залежав від вікових особливостей розвитку ЦНС. За клінічними даними, у першу чергу, дефіцит ТГ повинен був відобразитися на когнітивній діяльності організму, що розвивається, тобто в ранньому післянатальному періоді та, зокрема, у препубертатному віці [60, 100, 222]. За даними наших експериментальних досліджень, когнітивний дефіцит, що спостерігався на фоні нестачі ТГ, у ювенільних тварин проявлявся в найменшій мірі. Ювенільні тварини виконували набуту просторову захисну реакцію у водному просторі Морріса на рівні інтактних щурів. Тобто, когнітивна функція підтримувалась на належному рівні, можливо, за умов підвищення вмісту глутамату в гіпокампі, як це спостерігалось і при експериментальному гіпертиреозі. Цікавим моментом була заміна анксиолітичного ефекту за умов експериментального гіпертиреозу на анксиогенний ефект за умов експериментального гіпотиреозу, що супроводжувалось заміною підвищення вмісту ГАМК у неокортексі при експериментальному гіпертиреозі на надмірне накопичення концентрації серотоніну в даній структурі мозку (на 51%, $p < 0,05$) при експериментальному гіпотиреозі. Можливо, надмірна тривожність і почуття страху ювенільних тварин були пов'язані зі зростанням рівня серотоніну. На користь даного припущення в літературі представлено багаточисельні дані про прямий зв'язок між ступенем депресії організму і рівнем серотоніну та його метаболіта 5-гідроксиіндолоцтової кислоти у мозку, сечі [128].

У молодих щурів експериментальний гіпотиреоз супроводжувався загальним депримуєчим ефектом у поведінковій активності та, як наслідок, незначним пригніченням когнітивної функції, але в більшій мірі, ніж у ювенільних тварин.

Такі зміни інтегративної діяльності ЦНС спостерігались на фоні збільшення вмісту глутамату в гіпокампі та зростання рівня серотоніну в корі. Тобто, у двох молодих за віком груп тварин анксіогенний ефект і підтримання (ювенільні) або незначне погіршення (молоді) когнітивної функції супроводжувалось збільшенням рівня серотоніну у корі та глутамату в гіпокампі. У старих щурів гальмування рухливої активності у відкритих місцях і значне порушення процесу вироблення набутої захисної реакції у водному лабіринті Морріса супроводжувалось надмірним накопиченням глутамату в корі та гіпокампі. Аналізуючи функціональний рівень змін інтегративної діяльності ЦНС у співставленні зі змінами структурного рівня за умов експериментального гіпотиреозу, можна представити його у вигляді наступного ланцюга: $\downarrow$ ТГ $\rightarrow$ анксіогенний ефект уродженої поведінки $\rightarrow$ підтримання (ювенільні), або незначне порушення (молоді), або суттєве порушення (старі) когнітивної функції $\rightarrow$ збільшення вмісту серотоніну у корі й глутамату в гіпокампі (ювенільні, молоді) або надмірне зростання глутамату в корі та гіпокампі (старі). Нейромедіаторний механізм формування когнітивної активності за умов дисфункції ЩЗ можна представити в наступній схемі (рис. 5.7).

Таким чином, ТГ, формуючи особливий емоційний стан тварин, відіграють суттєву роль в організації просторової пам'яті, як це відзначали й інші дослідники в роботах експериментальної та клінічної направленості [26, 29, 91, 235]. У ранньому післянатальному онтогенезі і в молодому віці, тобто в періоді високої пластичності нервових центрів, надлишок ТГ, формуючи анксіолітичний емоційний фон, сприяє покращенню або підтриманню належного рівня когнітивної активності, можливо, за рахунок підвищення активності глутаматергічної нейромедіаторної системи гіпокампа та збільшення вмісту ГАМК у корі великих півкуль. Роль глутамату як активатора, а також ГАМК як гальмівного медіатора в оптимізації когнітивної функції широко обговорювалось у науковій літературі [195, 226, 227, 254]. При дефіциті ТГ у ювенільних і молодих тварин формується анксіогенний емоційний стан та незначне погіршення когнітивної функції на фоні підвищення вмісту глутамату у гіпокампі, як і при експериментальному гіпертиреозі, а також серотоніну в корі великих півкуль. У

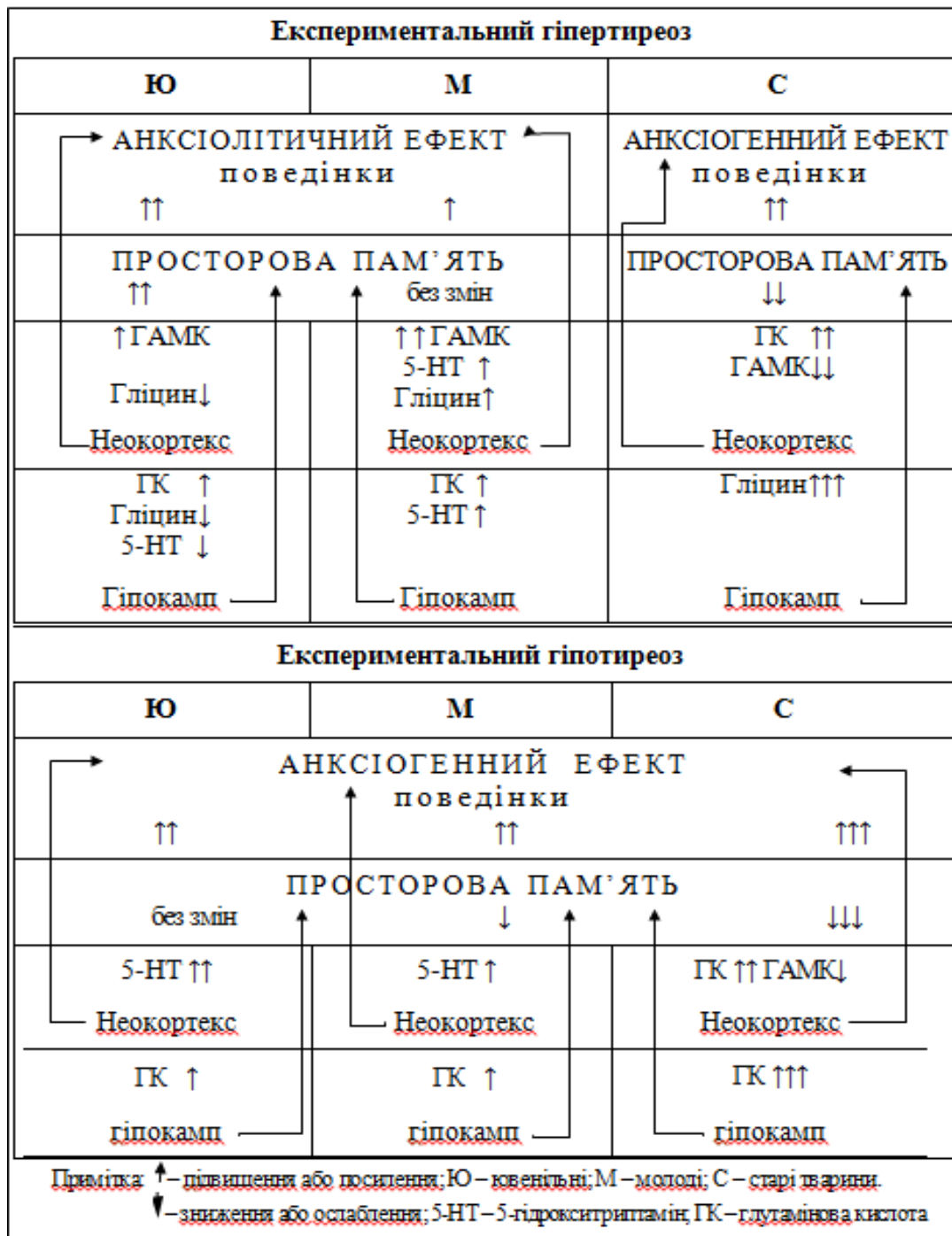


Рисунок 5.7 – Роль нейромедіаторних механізмів у формуванні поведінкової і когнітивної активності щурів у віковому аспекті при дисфункції ЩЗ

старих щурів тиреоїдний дисбаланс супроводжувався значним порушенням емоційної і когнітивної активності. При цьому експериментальний гіпертиреоз викликав значне підвищення рівня глутамату і зниження вмісту ГАМК у корі і надмірне збільшення рівня гліцину у гіпокампі, а експериментальний гіпотиреоз супроводжувався надмірним накопиченням глутамату у неокортексі (85%; $p < 0,05$) і гіпокампі (110%; $p < 0,01$). Тобто, за ступенем порушень емоційної та

когнітивної активності, пов'язаних із дисфункцією ЦЗ, віковий аспект можна представити наступним рядом: старі > молоді > ювенільні (рис. 5.8).



Рисунок 5.8 – Вікові особливості нейромедіаторного механізму порушення поведінкової і когнітивної активності щурів за умов дисфункції ЦЗ

Окрім розглянутого аспекту ролі ТГ у формуванні когнітивної діяльності мозку з урахуванням онтогенетичних особливостей розвитку ЦНС, важливим моментом, на наш погляд, є загальний принцип гормональної регуляції організму, що також можна розглядати на рівні корекції активності окремих нейромедіаторних систем мозку за участю ТГ. При дисбалансі ТГ, можливо, спрацьовує механізм зворотної регуляції. Зокрема, при надлишку ТГ, які викликають переважно збуджуючі ефекти та самі мають виражену пермісивну дію, може включатися гальмівний механізм, можливо, як представлено в наших дослідженнях, шляхом посилення активності ГАМК у корі великих півкуль. Дані про залучення ГАМК-ергічної системи до механізму дії ТГ на рівні ЦНС обговорювались у науковій літературі в достатній кількості, але всі вони включають протиріччя

[91, 132, 142]. Як наслідок впливу гальмівної сполуки, можливе формування сприятливого для тварин анксіолітичного емоційного стану, що поліпшував вироблення просторових енграм пам'яті. Тим більше, що у старих щурів з підвищеним тиреоїдним статусом формувалася, навпаки, анксіогенний ефект, що супроводжувався протилежними змінами вмісту ГАМК— тобто, зниженням її рівня в неокортексі, що підсилювалось зростанням глутамату в даній структурі мозку, а також підвищенням вмісту гліцину в гіпокампі.

При експериментальному гіпотиреозі та зниженому метаболізмі організму, навпаки, провідним захисним адаптивним регуляторним механізмом могла бути глутаматергічна медіаторна система мозку. Ймовірно, що в ювенільних і молодих щурів когнітивний дефіцит нівелювався шляхом підвищення вмісту глутамату в гіпокампі, що було визначено в наших дослідженнях. У старих щурів спрацював такий же зворотній механізм, але надмірне підвищення глутамату в гіпокампі й корі великих півкуль викликало, можливо, ексайтотоксичний ефект та суттєві порушення когнітивної функції. Про такий ефект надлишку глутамату вже вказувалось вище [225, 226, 272, 280, 281].

Узагальнюючи вищевикладені результати досліджень щодо вікових особливостей формування когнітивної функції щурів за умов дисфункції ЩЗ, можна відзначити, що стани експериментального гіпер- і гіпотиреозу супроводжуються суттєвими порушеннями вродженої та набутої поведінки тварин упродовж усього онтогенезу. У першу чергу, порушувалась емоційна діяльність щурів, яка формувалась за типом анксіолітичного або, навпаки, анксіогенного стану. Порушення емоційної діяльності є першочерговим показником дисфункцій ЩЗ, що відзначалося в багаточисельних даних експериментального і клінічного характеру [12, 24, 52]. Анксіолітичний тип поведінкової активності супроводжувався підвищенням вмісту ГАМК у неокортексі. Наша робота в цьому аспекті є ще одним експериментальним підтвердженням ГАМК-ергічного механізму розвитку анксіолітичного ефекту, як це представлено в літературних наукових джерелах [139, 143]. Доказом цього ствердження є наступні результати: присутність анксіолітичного ефекту супроводжувалась підвищенням вмісту ГАМК у ювенільних і молодих

$\uparrow \text{ТГ} \rightarrow \text{анксіолітичний ефект} \uparrow \rightarrow \boxed{\text{ГАМК} \uparrow \uparrow} \xrightarrow{\text{неокортекс}} \text{5-НТ} \uparrow \xrightarrow{\text{гіпокамп}} \text{ГК} \uparrow \xrightarrow{\text{5-НТ} \uparrow} \text{просторова пам'ять}$
без змін

Тобто, підвищення вмісту серотоніну в корі й гіпокампі молодих щурів, на відміну від ювенільних тварин з покращенням просторової пам'яті, співпадає зі зниженням анксіолітичного ефекту (або посиленням тривожності) і ослабленням когнітивної функції.

У старих тварин анксіолітичний стан змінювався на протилежний – анксіогенний, а також збільшувався вміст глутамату в корі, замість ГАМК, як це спостерігалось у ювенільних і молодих щурів. Порушення когнітивної активності виявилось на фоні суттєвого накопичення глутамату в корі, що доповнювалось надмірним зростанням рівня гліцину в гіпокампі й супроводжувалось погіршенням формування просторових енгам пам'яті:

$\uparrow \text{ТГ} \rightarrow \text{анксіогенний ефект} \uparrow \rightarrow \boxed{\text{ГК} \uparrow \uparrow} \xrightarrow{\text{неокортекс}} \text{ГАМК} \downarrow \rightarrow \text{Гліцин} \uparrow \uparrow \uparrow \xrightarrow{\text{гіпокамп}} \downarrow \downarrow \text{просторова пам'ять}$
(анксіолітичний ефект $\downarrow \downarrow$)

Анксіогенний стан ювенільних тварин за умов експериментального гіпотиреозу формувався за відсутності змін рівня ГАМК у неокортексі й надмірного підвищення вмісту серотоніну в корі. Затримка формування просторової пам'яті, що спостерігалась у ювенільних щурів при експериментальному гіпотиреозі, на відміну від гіпертиреозу з результатом покращення просторової пам'яті, визначалася на фоні збільшення вмісту глутамату в гіпокампі за відсутності зменшення вмісту серотоніну:

$\downarrow \text{ТГ} \rightarrow \text{анксіогенний ефект} \rightarrow \text{5-НТ} \uparrow \uparrow \xrightarrow{\text{неокортекс}} \text{ГК} \uparrow \xrightarrow{\text{гіпокамп}} \text{просторова пам'ять}$
без змін

Тобто, при експериментальному гіпотиреозі в ювенільних тварин, порівняно з експериментальним гіпертиреозом, зростання рівня серотоніну в корі й відновлення його вмісту в гіпокампі супроводжувалось погіршенням мнестичної активності. Тобто, наші дані доповнили результати досліджень тих робіт, де серотонін представлений у ролі амнестичного фактору [194, 258].

Анксіогенний ефект молодих щурів за умов експериментального гіпотиреозу, що посилювався загальним депресивноподібним станом, характеризувався зростанням рівня серотоніну в корі й підвищенням вмісту ПНЖК, що, можливо, пов'язано з посиленням серотонінергічної синаптичної активності

серотоніну та глутамату у вивчених структурах мозку в міру переходу в анксіогенний тип поведінки, можна представити дану залежність у заключній схемі, яка найбільш повно відображає вікові особливості й закономірності формування когнітивної активності за умов тиреоїдної дисфункції (рис. 5.9).

100%	Група	Кора	Гіпокамп	Просторова пам'ять
	<u>Ю гіпертиреоз</u>	ГАМК↑↑	ГК ↑↑ 5-НТ↓	↑↑
	<u>М гіпертиреоз</u>	ГАМК↑↑ 5-НТ↑	ГК ↑ 5-НТ↑	без змін
	<u>Ю гіпотиреоз</u>	5-НТ ↑↑	ГК ↑ 5-НТ↑	без змін
	<u>М гіпотиреоз</u>	5-НТ ↑↑ Гліцин↑	ГК ↑ Гліцин↑	↓
	<u>С гіпертиреоз</u>	ГК ↑↑ ГАМК↓	Гліцин↑↑↑	↓↓
	<u>С гіпотиреоз</u>	ГК ↑↑ ГАМК↓	ГК↑↑↑	↓↓↓
0%	<u>Примітка:</u> ↑ – підвищення або посилення Ю – ювенільні; М – молоді; С – старі тварини. ↓ – зниження або ослаблення 5-НТ – 5-гідрокситриптамін; ГК – глутамінова кислота			

Рисунок 5.9 – Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності щурів при дисфункції щитоподібної залози.

Можна заключити, що підтримання мнестичної активності при дисфункції щитоподібної залози відбувається, ймовірно, при підвищенні вмісту ГАМК у корі та підвищенні вмісту глутамату й зменшенні вмісту серотоніну в гіпокампі. Вочевидь, дисбаланс указаних нейромедіаторів у вивчених структурах мозку, що проявляється нарощуванням вмісту серотоніну або надмірним зростанням вмісту глутамату на фоні зменшення вмісту ГАМК, призводить до зниження когнітивної активності. Таким чином, нарощування анксіогенності (тривожності, депресивноподібного стану) упродовж онтогенезу супроводжувалось підвищенням вмісту серотоніну, надмірним зростанням вмісту гліцину й, особливо, глутамату в корі та гіпокампі щурів, а також погіршенням формування в них набутої захисної поведінки.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження структурного і функціонального рівня інтегративної діяльності ЦНС поглиблено уявлення щодо актуальної проблеми сучасної фізіології – формування когнітивної функції в онтогенезі. Визначено віковий аспект нейромедіаторного механізму організації просторової пам'яті за умов дисфункції щитоподібної залози. Надано експериментально-теоретичне обґрунтування підходів до корекції психічного симптомокомплексу захворювань ЩЗ з урахуванням вікової категорії пацієнтів.

1. Експериментальний гіпертиреоз викликав анксиолітичний ефект у поведінці ювенільних і молодих тварин та анксиогенний ефект у старих щурів. Анксиолітичний ефект виявлявся в збільшенні кількості переходів та тривалості знаходжень у світлій частині піднесеного хрестоподібного лабіринту в 1,9–3,5 рази ($p < 0,001$), анксиогенний – навпаки, у зменшенні даних показників у межах 74–86% ($p < 0,001$). Експериментальний гіпотиреоз характеризувався редукцією кількості переходів у освітлені рукава лабіринту у всіх вікових групах щурів: на 40% ($p < 0,001$) у ювенільних, на 63% ($p < 0,001$) у молодих і на 77% ($p < 0,001$) у старих тварин. Час перебування в освітленій частині установки також зменшився: на 27% ($p < 0,05$) у ювенільних, на 86% ($p < 0,001$) у молодих і був взагалі відсутнім у старих щурів.

2. Формування когнітивної активності за умов експериментального гіпертиреозу в повній мірі визначалося віковими особливостями розвитку ЦНС. У ювенільних тварин відзначалося прискорення вироблення умовної захисної реакції. Латентний період даного набутого рефлексу зменшувався на 29%–44% ($p < 0,01$) упродовж трьох сеансів навчання. У молодих тварин час виконання захисної реакції не змінювався впродовж всього навчання. У старих тварин відбулося погіршення просторової пам'яті: час знаходження рятівної підставки збільшувався на 81% ($p < 0,05$). Експериментальний гіпотиреоз супроводжувався збільшенням часу виконання захисної реакції в

усіх вікових групах щурів: на 40–54% ($p < 0,05$) у ювенільних, на 22% ($p < 0,05$) у молодих, на 42–58% ($p < 0,05$) у старих тварин.

3. Експериментальний гіпертиреоз супроводжувався підвищенням вмісту ГАМК у неокортексі й глутамату в гіпокампі ювенільних та молодих щурів. У старих тварин спостерігались протилежні зміни: збільшення вмісту глутамату в неокортексі (на 62%; $p < 0,05$) і гліцину (на 114%; $p < 0,001$) у гіпокампі. Експериментальний гіпотиреоз викликав підвищення вмісту серотоніну в неокортексі й глутамату в гіпокампі ювенільних та молодих тварин. У старих щурів спостерігалось надмірне збільшення вмісту глутамату в неокортексі й гіпокампі, відповідно, на 85% ($p < 0,05$) та 110% ($p < 0,01$).

4. Стан експериментального гіпертиреозу викликав накопичення вмісту поліненасичених жирних кислот у неокортексі й гіпокампі ювенільних та молодих тварин у 1,7–6 разів ($p < 0,01$, $p < 0,001$) і зниження рівня C18:2,3 на 62% ($p < 0,01$) у неокортексі старих тварин. Стан експериментального гіпертиреозу супроводжувався зростанням вмісту даних сполук на 97% ($p < 0,05$) у корі молодих щурів і зменшенням на 74% ($p < 0,05$) у неокортексі старих тварин.

5. Анксіолітичний ефект і підтримання когнітивної функції при експериментальному гіпертиреозі супроводжувалися збільшенням вмісту ГАМК (39–51%; $p < 0,05$) у неокортексі й глутамату (25–46%; $p < 0,05$) у гіпокампі ювенільних та молодих щурів. Анксіогенний ефект і гальмування когнітивної функції у молодих та старих щурів відбувалося при суттєвому підвищенні вмісту серотоніну й гліцину в корі та гіпокампі молодих тварин на 27–37% ($p < 0,05$), а також при надмірному підвищенні вмісту глутамату в корі й гіпокампі старих щурів, що, можливо, викликало екзайтотоксичний ефект.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Volynets IP. Радиойодтерапия в лечении диффузного токсического зоба. *Эндокринология*. 2019;24(2):360-6.
2. Стяжкина СН. Влияние экологических факторов на структуру заболеваний щитовидной железы в Удмуртии. *Научный Альманах*. 2015;(11 Вып 4):149-54.
3. Biondi B., Bartalena L, Cooper DS. The 2015 EUROPEAN Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J*. 2015(4):149-63.
4. Blum MR, Bauer DC, Collet TH, et al. Subclinical Thyroid Dysfunction and Fracture Risk: Meta-analysis. *JAMA*. 2015;3(13 Suppl 20):2055-65.
5. Строев ЮИ, Соболевская ПА, Чурилов ЛП и др. Роль гипокальциемии и витамина D₃ в патогенезе фобий при хроническом аутоиммунном тиреоидите Хасимото. *Педиатр*. 2017;8(4):39-42.
6. Yanko RV. Вплив метіоніну на морфологічні зміни щитоподібної залози щурів. *Ендокринологія*. 2019;24(1):41-5.
7. Стяжкина СН, Порываева ЕЛ, Валинуров АА. Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017;38(8):144-6.
8. Гуранич ТВ, Багрій ММ, Воронич-Семченко НМ. Функціональні особливості гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи. *Вестник проблем биологии и медицины*. 2014;1(4):88-94.
9. Karger S, Basel AG. Thyroid Function in Aging: A Discerning Approach. *Rejuvenation Res*. 2018;21(1):22-8.
10. Евдокимова ОВ. Зависимость экспрессии ранних генов от тиреоидного статуса организма. В: Дейкало ВП, Сушков СА, ред. *Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации : Материалы*

- 68-й научной сессии Витебского государственного медицинского университета; 2013 Янв 31-Фев 1; Витебск, Беларусь. Витебск : ВГМУ; 2013. с. 329-31.
11. Мадиярова МШ, Моргунова ТБ, Фадеев ВВ, и др. Особенности клинической картины, показателей качества жизни и когнитивных функций у пациенток с гипотиреозом разной этиологии. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2014;(1 Вып 10):44-50.
 12. Colin MD, Panicker V. Hypothyroidism and depression. *Eur Thyroid J*. 2013;(2):168-79.
 13. Thvilum M, Brandt F, Almind D, et al. Increased psychiatric morbidity before and after the diagnosis of hypothyroidism: a nationwide register study. *Thyroid*. 2014; (24 Suppl 5):802-37.
 14. Fischer S, Ehlert U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depress Anxiety*. 2018;(35 Suppl 1):98-110.
 15. Fröhlich E, Wahl R. The forgotten effects of thyrotropin-releasing hormone: Metabolic functions and medical applications. *Front Neuroendocrinol*. 2019;(52):29-43.
 16. Ishihara Y, Sugawa T, Kaneko H, et al. The Delayed Diagnosis of Thyroid Storm in Patients with Psychosis. *Intern Med*. 2019;(58 Suppl 15):2195-9.
 17. Loh HH, Lim LL, Yee A, Loh HS. Association between subclinical hypothyroidism and depression: an updated systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2019;(19):12-22.
 18. Siegmann E-M, Müller HHO, Luecke C, et al. Association of Depression and Anxiety Disorders With Autoimmune Thyroiditis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(6):577-84.
 19. Karger S, Basel AG. Thyroid function test evaluation in children with Hashimoto's thyroiditis is closely conditioned by the biochemical picture at diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):22.

20. Saidi S, Iliani Jaafar SN, Daud A, et al. Relationship between levels of thyroid stimulating hormone, age, and gender, with symptoms of depression among patients with thyroid disorders as measured by the Depression Anxiety Stress Scale 21 (DASS-21). *Enferm Clin*. 2018;28(1):180-3.
21. Zhao T, Chen BM, Zhao XM, Shan ZY. Subclinical hypothyroidism and depression: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 2018;30(8 Suppl 1):239-61.
22. Martin NP, Fernandez de Velasco EM, Scappini EL, et al. A rapid cytoplasmic mechanism for PI3 kinase regulation by the nuclear thyroid hormone receptor, TRbeta, and genetic evidence for its role in the maturation of mouse hippocamp synapses *in vivo*. *Endocrinology*. 2014;155(37):13-24.
23. Karger S, Basel AG. Effect of Thyroid Hormones on Neurons and Neurodevelopment. *Horm Res Paediatr*. 2018;(90):73-81.
24. Buras A, Battle L, Landers E, et al. Thyroid hormones regulate anxiety in the mail mouse. *Horm Behav*. 2014;65:88-96.
25. Атлас ЕЕ, Киреев СС, Купеев ВГ. Лазерофорез серотонина и транскраниальная электростимуляция при психоэмоциональном стрессе (краткое сообщение). Вестник новых медицинских технологий [электронное издание]. 2017;11(2):190-5. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/lazerofores-serotonina-i-transkranialnaya-elektrostimulyatsiya-pri-psihoemotsionalnom-stresse-kratkoe-soobschenie>
26. Gassabian A, Maroun HE, Pecters RP, et al. Anxiety sensitivity mediates the relationship between exercise frequency and anxiety and depression symptomology. *Stress Health*. 2018;34(4):500-8.
27. Goodman J, Packard MG. Memory Systems and the Addicted Brain. *Front Psych*. 2016;7:24-9.
28. Sarkisyan D, Hussain MZ, Watanabe H, et al. Mindfulness- and acceptance-based interventions for psychosis: Our current understanding and a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018;(192):57-63.
29. Stamm TJ, Lewitska U, Sauer C, et al. The Sensory Neocortex and Associative

- Memory. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;(37):177-211.
30. Гомазков ОА. Коррекция нейрогенеза взрослого мозга. Выбор терапевтических мишеней. *Нейрохимия*. 2017;34(1):5-15.
 31. Силькис ИГ, Маркевич ВА. Взаимовлияние ацетилхолина, дофамина и ГАМК на функционирование кортико-стрионигральной нейронной сети при болезнях Альцгеймера и Паркинсона (Гипотетический механизм). *Нейрохимия*. 2017;34(1):16-30.
 32. Lara AH, Wallis JD. The Role of Prefrontal Cortex in Working Memory: A Mini Review. *Front Systems Neurosci*. 2015;9:173-6.
 33. Sommer W, Spanagel P. Behavioral neurobiology of alcohol addiction. Preface. *Curr Top Behav Neurosci*. 2013;13:5-7.
 34. Li J, Zhang Z, Liu X, et al. Study of GABA in Healthy Volunteers: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Front Pharmacol*. 2015;6:260-71.
 35. Древаль АВ, Нечаева ОА, Гарбузов ПИ, и др. Показатели качества жизни, психоэмоциональный статус больных диффузным токсическим зобом в отдаленные сроки после радиойодтерапии. *Проблемы эндокринологии*. 2018;3:13-8.
 36. Яглова НВ, Следнева ЮП, Назимова СВ, и др. Половые различия в продукции SLC5A5, тиреопероксидазы и тиреоидных гормонов у крыс пубертатного возраста при воздействии эндокринного дисраптора дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) в постнатальном онтогенезе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2017;(10):423-6.
 37. Jones HF, Ho ACC, Sharma S, et al. Maternal thyroid autoimmunity associated with acute-onset neuropsychiatric disorders and global regression in offspring. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(8):984-8.
 38. Crisafulli G, Aversa T, Zirilli G, et al. Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable. *Front Endocrinol*. 2019;10:109.
 39. Grabe HJ, Volzke H, Woff B, et al. The effects of thyroid hormones on memory

- impairment and Alzheimer's disease. *Cell Physiol.* 2019;5:281-98.
40. Дамулин ИВ, Оразмурадов ГО. Неврологические нарушения при гипотиреозе. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2011;(3):82-6.
 41. Куташов ВА, Будневский АВ, Ульянова ОВ, и др. К вопросу о нервно-психических расстройствах у больных гипотиреозом. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2016;12(3):375-8.
 42. Саатов ТС, Абдувалиев АА. Биологические эффекты гормонов щитовидной железы. *Український біохімічний журнал.* 2013;85(6):197-208.
 43. Berbel P, Navarro D, Roman GC. An evo–devo approach to thyroid hormones in cerebral and cerebellar cortical development: etiological implications for autism. *Front Endocrinol.* 2014;5(40):146-9.
 44. Koromilas C, Tsakiris S, Kalafatakis K, et al. Experimentally-induced maternal hypothyroidism alters crucial enzyme activities in the frontal cortex and hippocampus of the offspring rat. *Metab Brain Dis.* 2015;(30 Suppl 1):241-6.
 45. Shimokawa N, Yousefi B, Morioka S, et al. Altered cerebellum development and dopamine distribution in a rat genetic model with congenital hypothyroidism. *J Neuroendocrinol.* 2014;26(3):164-75.
 46. Flamant F, Noriyuki K, Bernal J. Editorial: Thyroid hormone in brain and brain cells. *Front Endocrinol.* 2015;6(99):1-3.
 47. Prud'homme GJ, Glinka Y, Hasilo C, et al. GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immuno-suppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone. *Transplantation.* 2013;96:616-23.
 48. Abdelhaffez AS, Hassan A. Brain-derived neurotrophic factor and oxidative stress index in pups with developmental hypothyroidism: neuroprotective effects of selenium. *Acta Physiol Hung.* 2013;100(2):197-210.
 49. Aksay T, Sabuncu T, Ankan E, et al. The Effect of Hyperthyroidism on Lipid Peroxidation, Erythrocyte Glutathione, and Glutathione Peroxidase. *Front Pharmacol.* 2014;12(3):55-64.

50. Воронич-Семченко НМ, Гуранич ТВ. Зміни процесів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків, антиоксидантного захисту у щурів із гіпофункцією щитовидної залози на тлі дефіциту йоду та міді. Фізіологічний журнал. 2014;(6):30-9.
51. Decandia F, Merella P, Casu G. Subclinical Hypothyroidism and Lipid Metabolism: To Treat or Not to Treat? Serbian Journal of Experimental and Clinical Research. Published online; forthcoming [Internet]. [cited 2019 Dec 11]. Available from: <https://doi.org/10.2478/sjecr-2019-0069>.
52. Стяжкина СН, Порываева ЕЛ, Гребнева МА, и др. Психоэмоциональное состояние пациентов с заболеваниями щитовидной железы в ближайшем и отдаленном периодах. Современные проблемы науки и образования. 2015;(2 Ч1):51-78.
53. Zhang X, Chen W, Shao S, et al. A High-Fat Diet Rich in Saturated and Mono-Unsaturated Fatty Acids Induces Disturbance of Thyroid Lipid Profile and Hypothyroxinemia in Male Rats. Mol Nutr Food Res. 2018;62(6). Accessable from: e1700599. doi: 10.1002/mnfr.
54. Morte B, Bernal J. Thyroid hormone action: astrocyte – neuron communication. Front Endocrinol. 2014;12(2):75-7.
55. Schroeder AC, Privalsky ML. Thyroid hormones T₃–T₄, in the brain. Front Endocrinol. 2014;5(40):28-35.
56. Fontes R, Coeli CR, Aguiar F. Reference interval of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine in a reference population over 60 years old and in very old subjects (over 80 years): comparison to young subjects. Thyroid research. 2013;(6 Вып 13):100-15.
57. Muller J, Heuer H. Expression pattern of thyroid hormone transporters in the postnatal mouse brain. Front Endocrinol. 2014;5(38):33-6.
58. Рогова ОС, Самсонова ЛН, Окминян ГФ и др. Исходы оперативного лечения патологии щитовидной железы у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2017;(3):107-18.

- 59.Кохендерфер ОВ, Кохендерфер АВ. Особенности нарушения функций щитовидной железы у пожилых пациентов. Вятский медицинский вестник. 2015;1(1):37-40.
- 60.Сорокман ТВ. Показники розвитку дітей шкільного віку, які проживають в умовах йодного дефіциту. Здоровье ребенка. 2015;(2 Вып 61):83-7.
- 61.Límanová Z. Thyroid disease in the elderly. Vnitr Lek. 2018;64(11):993-1002.
- 62.Franceschi C, Ostan R, Mariotti S, et al. The Aging Thyroid: A Reappraisal Within the Geroscience Integrated Perspective. Endocr Rev. 2019;40(5):1250-70.
63. Гусакова ЕА, Городецкая ИВ. Влияние изменения тиреоидного статуса на активность центральной стресс-лимитирующей системы. В: Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации : Материалы 73-й научной сессии Витебского государственного медицинского университета; 2018 Янв 29-30; Витебск, Республика Беларусь. Витебск: ВГМУ; 2018, с.464-6.
- 64.Демин ДБ. Эффекты тиреоидных гормонов в развитии нервной системы (обзор). Журнал медико-биологических исследований. 2018;6(2):115-27.
- 65.Горенко ИН, Типисова ЕВ, Попкова ВА, Елфимова АЭ. Соотношение гормонов гипотизарно-тиреоидной системы, дофамина и цАМФ у жителей европейского и азиатского севера. Журнал медико-биологических исследований. 2019;7(2):140-50.
- 66.Климкович НМ, Переславцева ЕГ, Чурина ОГ. Лабораторные маркеры прогрессирования субклинического гипотиреоза в гипотиреоз по результатам лабораторного скрининга в г. Хабаровске. Здравоохранение Дальнего Востока. 2017;(2):27-30.
- 67.Zelinskaya AV. Цитологічні особливості багаторазово метастазуючих тиреоїдних папілярних карцином. Ендокринологія. 2019;24(1):35-40.
- 68.Сигал ЗМ, Сурнина ОВ. Новое в диагностике доброкачественных образований щитовидной железы. Пермский медицинский журнал. 2017;34(3):33-41.

69. Dhital P, Basnet S, Poudel DP. Impact of Hypothyroidism on Occurrence and Outcome of Acute Coronary Syndrome from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol.* 2017; (120 Suppl 12):2160-3.
70. Tuliani TA, Shenoy M, Belgrave K, et al. Role of Microalbuminuria in Predicting Cardiovascular Mortality in Individuals with Subclinical Hypothyroidism. *Am J Med Sci.* [serial on the Internet]. 2017 Sep; 354(3):285-290. Doi: 10.1016/j.amjms.2017.04.022.
71. Baumgartner C, Costa BP, Collet TH, et al. Thyroid Function Within the Normal Range, Subclinical Hypothyroidism, and the Risk of Atrial Fibrillation. *Circulation.* 2017;(136 Suppl 22):2100-16.
72. Алимова ИЛ, Лабузова ЮВ. Маски тяжелого приобретенного гипотиреоза у детей дошкольного возраста. *Проблемы эндокринологии.* 2017;(2):117-20.
73. Марусенко ИМ, Петрова ЕГ. Тиреотоксикоз и фибрилляция предсердий. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017;13(3):398-407.
74. Мельниченко ГА, Ларина ИИ. Синдром тиреотоксикоза. Дифференциальная диагностика и лечение. *Терапевтический архив.* 2018;10:4-13.
75. Yang H, Xing R, Liu S, et al. Analysis of the protective effects of γ -aminobutyric acid during fluoride-induced hypothyroidism in male Kunming mice. *Pharm Biol.* 2019;57(1):29-37.
76. Rumińska M, Witkowska-Sędek E, Majcher A, et al. Serum TSH level in obese children and its correlations with atherogenic lipid indicators and carotid intima media thickness. *J Ultrason.* 2018;18(75):296-301.
77. Ahmed PG, El-Gareib AW, Incerpi S. Lactating PTU exposure: II – Alters thyroid-axis and prooxidant–antioxidant balance in neonatal cerebellum. *Int Res J Nat Sci.* 2014;29(1):1-20.
78. Вениаминова ЕА, Стрекалова ТВ. Повышенное потребление жиров и холестерина как патогенетический фактор депрессии: возможные молекулярные механизмы. *Нейрохимия.* 2016;33(1):33-41.

79. Aksay T, Sabuncu T, Ankan E, et al. Thyroid Hormone Supplementation Restores Spatial Memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and β -Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats. *Mol Neurobiol*. 2019;56(1):722-35.
80. Golub D, Rodack V. Antipsychotics in Hyperthyroid-Related Psychosis: Case Report and Systematic Review. *NeuroEndocrinol Lett*. 2018;39(1):65-74.
81. Галицкая ВВ, Заславский АЮ. Субклинический гипертиреоз: Диагностические критерии и принципы лечения. *Международный эндокринологический журнал*. 2016;6(78):61-5.
82. Лычкова АЭ. Нервная регуляция функции щитовидной железы. *Вестник РАМН*. 2013(6):13-22.
83. Мозеров СА, Эркенова ЛД. Морфологические изменения в гипоталамусе при экспериментальном гипотиреозе. *Фундаментальные исследования*. 2012;(12 Вып 2):321-4.
84. Эркенова ЛД. Морфологические изменения головного мозга при гипотиреозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;(1 Вып 130):1979.
85. Marti-Carbonell MA, Garau A, Sala-Roca J, et al. Effects of adult dysthyroidism on the morphology of hippocampal granular cells in rats. *J Mol Neurobiol*. 2012;11: 230-9.
86. Болмасова АВ, Меликян МА, Филиппова ЕА, и др. Врожденный гипотиреоз с развитием гигантского зоба. *Проблемы эндокринологии*. 2017;(4):227-30.
87. Ахмедова ШУ. Нервно-психическое развитие детей первых трёх лет при врождённом транзиторном гипотиреозе. *Международный эндокринологический журнал*. 2013;(2 Вып 50):81-4.
88. Кершенгольц БМ, Колосова ОН. Старение – процесс уменьшения адаптивного потенциала организма как саморегулируемой системы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;(9 Вып 1):46-52.

89. Schapiro S. Some physiological, biochemical and behavioral consequences of neonatal thyroxine hormone administration. *Gen Comp Endocrinol*. 1986;12:212-6.
90. Crusio WE, Schwegler H. Early postnatal hyperthyroidism improves both working and reference memory in a spatial radial-maze task in adult mice. *Physiol Behav*. 1991;50: 259-61.
91. Сапронов НС, Федотова ЮО. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг : Монография. СПб.: Лань; 2002.
92. Mogulkos R, Baltaci AK, Ayolin L, et al. Thyroid Disease Around the World. *Otolaryngol Clin North Am*. 2018;51(3):631-42.
93. Демченко ОМ. Віковий аспект адаптивної реакції центральної нервової системи за умов емоційно-больового стану. *Медичні перспективи*. 2014;12(4):12-7.
94. Романенкова ЮС, Кузьминова ТИ, Кызымко МИ. Дифференциальная диагностика неврологического дефицита при гипотиреозе. *Медицинские науки*. 2017;(8 Вып 62):143-8.
95. Сорокман ТВ. Уроджений гіпотиреоз: частота та клінічні особливості різних форм. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017;13(3):172-7.
96. Lucia1 FS, Pacheco-Torres J, González-Granero S, et al. Transient Hypothyroidism During Lactation Arrests Myelination in the Anterior Commissure of Rats. A Magnetic Resonance Image and Electron Microscope Study. *Front Neuroanat*. [serial on the Internet]. 2018 Apr 27. Available from: <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00031>.
97. Бережной ВВ, Маменко МЕ. Интеллект ребенка и йодный дефицит: механизм негативного влияния и пути профилактики. *Международный эндокринологический журнал [интернет-издание]*. 2014;(6 Вып 62):41-5. Режим доступа: <http://www.mif-ua.com/archive/article/39246>.
98. Беленичев ИФ, Черний ВИ, Нагорная ЕА, и др. Нейропротекция и нейропластичность : Монография. К.: Логос; 2015.

99. Гостимский АВ, Передереев СС. Современные проблемы хирургического лечения больных диффузным токсическим зобом детского возраста. Педиатр. 2013;4(4):69-74.
100. Маменко МЄ, Шлеєнкова ГО, Бєлих НА, та ін. Вплив функціональної активності гіпофізарно-тиреοїдної системи на нервово-психічний розвиток та неврологічний статус дітей раннього віку. Ендокрінологічний журнал. 2019;(2):32-40.
101. Масалова ОО, Сапронов НС. Влияние ципрамила на депрессивно-подобные нарушения поведения у молодых тиреоидэктомированных крыс-самцов. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2006;69(2):6-9.
102. Семененя ИН. Функциональное значение щитовидной железы. Успехи физиологических наук. 2004;35(2):41-55.
103. Вербицкий ВЕ, Тончий ИА. Повышенная тревожность и особенности саморегуляции неспецифических систем мозга на ранних стадиях тиреоидных дисфункций у школьников. Проблемы эндокринологии. 2005;51(5):18-20.
104. Муравьева ГВ, Девликамова ФИ. Нервно-мышечные осложнения при заболеваниях щитовидной железы. Неврология. Психиатрия. 2013;1(66):38-41.
105. Городецкая ИВ, Гусакова ЕА. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на изменения двигательной активности и устойчивости животных к физической нагрузке при стрессе. Вести Национальной академии наук Беларуси. 2014;(1):32-7.
106. Евдокимова ОВ, Городецкая ИВ. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2015;14(1):18-25.
107. Cai Y-J, Wang F, Chen Z-X, et al. Hashimoto's thyroiditis induces,

- neuroinflammation and emotional alterations in euthyroid mice. *J Neuroinflammation*. 2018;15:299-314.
108. Демченко ОМ. Когнітивна активність щурів за умов дисфункції щитоподібної залози. *Вісник проблем біології та медицини*. 2014;3(2):127-32.
 109. Аскарьянц ВП, Ахоров ХХ, Мустакимова ФА. Влияние тиреоидных гормонов на нервную систему. *Международный медицинский научный журнал*. 2018;1(19):11-5.
 110. Демченко ОМ. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції щурів. *Експериментальна і клінічна фізіологія та біохімія*. 2014;(3):19-24.
 111. Мусаев АТ, Тавасов МУ, Тагаева МО, и др. Характеристика изменений клеточных мембран головного мозга при действии экстремальных факторов. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2017;(1-1):47-51.
 112. Romero-Gómez B, Guerrero-Alonso P, Carmona-Torres JM, et al. Mood Disorders in Levothyroxine-Treated Hypothyroid Women. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(23):47-76.
 113. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, et al. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism. *N Engl J Med*. 2017;376:2534-44.
 114. Бабак ОЯ, Тельнова СМ. Вплив тиреоїдної дисфункції на перебіг артеріальної гіпертензії у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки. *Сучасна гастроентерологія*. 2015;(2 Вып 82):97-100.
 115. Лавриненко АМ, Боташева ММ. Нефропатия у крыс с экспериментальным гипертиреозом. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;(5):57-68.
 116. Samuels MH, Kolobova I, Niederhausen M, et al. Effects of altering levothyroxine (l-T₄) doses on quality of life, mood, and cognition in l-T₄ treated subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1997-2008.

117. Itterman T, Volzke H, Baumeister SE, et al. Diagnosing Thyroid Disorders Associated with Depression and Anxiety. *NeuroEndocrinol Lett.* 2018;30(1):36-138.
118. Itterman T, Volzke H, Baumeister SE, et al. Diagnosed thyroid disorders are associated with depression and anxiety. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2015;50(9):1417-25.
119. Wu EL, Chien IC, Lin CH, et al. Increased risk of hypothyroidism and hyperthyroidism in patents with major depressive disorder: A population-based study. *J Psychosom Res.* 2013;74:233-7.
120. Тишкина АО, Новикова МР, Степаничев МЮ, и др. Изменения экспрессии маркеров астроглии и микроглии в гиппокампе крыс при адаптации к хроническому стрессу. Эффекты пантенола. *Нейрохимия.* 2013;30(2):158-67.
121. Yu D, Zhou H, Yang Y, et al. The bidirectional effects of hypothyroidism and hyperthyroidism on anxiety- and depression-like behaviors in rats. *Horm Behav.* 2015;69:106-15.
122. Романовский ИВ, Ринейская ОН, Глинник СВ, и др. Содержание свободных аминокислот в мозге крыс с экспериментальным гипотиреозом при различных видах стресса. Оригинальные научные публикации. 2014;(2):90-3.
123. Деркач КВ, Мойсенюк ИВ, Шпакова ЕА, и др. Тиреоидный статус у крыс, иммунизированных пептидами, производными внеклеточных участков меланокортиновых рецепторов 3-го и 4-го типов и серотонинового рецептора 1В-подтипа. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии.* 2015;51(4):243-50.
124. Ronan GP, Ronan N, McGettigan S, Browne G. Serotonin syndrome unmasking thyrotoxicosis. *BMJ Case Rep.* 2019;12(3):228-54.
125. Тюренков ИН, Багметова ВВ, Меркушенкова ОВ, и др. Анализ участия моноаминергических механизмов в реализации нейропсихотропных

- эффектов нейроглутама. Нейрохимия. 2015;32(1):27-32.
126. Ашмарин ИП, Данилова РА, Рудько ОИ, и др. Исследование поведенческих эффектов нового эндогенного модулятора серотонин-ергической системы 5-гидрокситриптамин-модулина. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016;181(2):15-22.
 127. Байдина ТВ, Куклина ЕМ, Трушникова ТН, и др. Патогенетические и клинические особенности рассеянного склероза. Пермский медицинский журнал. 2016;33(4):17-22.
 128. Поздеев ВК. Суточная экскреция катехоламинов, ДОФА, 5-ОИУК с мочой и уровни ГВК, 5-ОИУК в цереброспинальной жидкости больных эпилепсией – обсуждение патогенеза депрессии и токсического серотонинового синдрома. Психическое здоровье. 2016;14(4 Вып 119):46-71.
 129. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. J Psychopharm. 2017;31(9):1091-120.
 130. Белова ЕБ, Колсанова РР, Калининкова ТБ, и др. Сенситизация серотонином никотиновых рецепторов ацетилхолина почвенной нематоды *Caenophabditis elegans*. Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2017;53(52):136-8.
 131. Ayhan MG, Uguz F, Askin R, et al. The prevalence of depression and anxiety disorders in patients with euthyroid, Hashimoto's thyroiditis. Gen Hosp Psychiat. 2014;36:95-8.
 132. Иноятова ФХ, Тонких АК, Якубова ДТ. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы. Проблемы эндокринологии. 2009;5(5):28-133.
 133. Knoflach F, Hernandez MC, Bertrand D. GABA receptor-mediated neurotransmission: Not so simple after all. Biochem Pharmacol. 2016;115:10-7.
 134. Korol SV, Jin Z, Babateen O. GLP-1 and exendin-4 transiently enhance

- GABAA receptor-mediated synaptic and tonic currents in rat hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Diabetes*. 2015;64:79-89.
135. Городецкая ИВ, Гусакова ЕА. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на центральный отдел стресс-лимитирующей системы. *Вестник ВГМУ*. 2018;17(3):7-15.
 136. Попов ВА, Семенов ВА, Амахин ДВ, и др. Взаимовлияние рецепторов глутамата и ГАМК нейронов центральной нервной системы. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(5):1529-39.
 137. Калинина НИ, Курчавый ГГ, Весёлкин НП. Влияние глицина и ГАМК на моносинаптические ВПСП в мотонейронах лягушки. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2015;101(8):1885-97.
 138. Ковалёв ИГ, Васильева ЕВ, Кондрахин ЕА, и др. Участие глутаматных и ГАМК-рецепторов в противосудорожном эффекте леветирацетама и производного 4-фенилпирролидона (ГИЖ–209) у крыс. *Нейрохимия*. 2017;34(4):335-1343.
 139. Дробижев МЮ, Федотова АВ, Кикта СВ, и др. Феномен аминифенилмасляной кислоты. *РМЖ*. 2016;(24):11657-63.
 140. Ветрилэ ЛА, Невидимова ТИ, Мастерова ЕИ, и др. Антитела к нейромедиаторам – нейроиммунные маркеры в персонализированной профилактике болезней зависимости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017;61(3):31-7.
 141. Иноятова ФХ, Тонких АК, Якубова ДТ. Глутаматные рецепторы мозга крыс при экспериментальном гипо- и гипертиреозе. *Врач-аспирант*. 2009;(7):544-8.
 142. Евдокимова ОВ, Городецкая И.В. Стресс-индуцированное изменение экспрессии генов немедленного реагирования. В: Дейкало ВП, Сушков СА, ред. *Достижения фундаментальной клинической медицины и фармации : Материалы 68-й научной сессии Витебского государственного*

- медицинского университета; 2013 Янв 31-Фев 1; Витебск, Беларусь. Витебск : ВГМУ; 2013. с.331-8.
143. Цейлинман ВЭ, Лапшин МС, Конелькова МВ, и др. Динамика изменения содержания ГАМК, катехоламинов и активности МАОА при экспериментальном посттравматическом стрессовом расстройстве у крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2018;104(2):156-63.
 144. Галкина ОВ. Особенности свободнорадикальных процессов и антиоксидантной защиты взрослого мозга. Нейрохимия. 2013;30(2):93-101.
 145. Золотухин СЕ, Махнева АВ, Шпаченко НН, и др. Изменение активности оксидантно–антиоксидантных систем при гипотиреозе. Український морфологічний альманах. 2011;9(3):114-6.
 146. Ременякина ЕИ, Павлюченко ИИ, Охременко ОС, и др. Сравнительный анализ состояния про-антиоксидантной защиты у пациентов с дисфункцией щитовидной железы различного генеза. Современные проблемы науки и образования. 2014;(2):45-60.
 147. Anjaneyulu O, Pottennagari S, Dammalapati PK. Lipoproteins and Lipid Peroxidation in Thyroid disorders. J Biotechnol Biochem. 2015;1:32-7.
 148. Мусаев АТ, Кисебаев ЖС, Алишев ОК, и др. Влияние антиоксидантов на состояние клеточных мембран головного мозга при стрессе. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017;(1-1):52-7.
 149. Goharbari MH, Shadboorestan A, Abdollahi M. Inhibitory Effects of Thyroid Hormones on Mitochondrial Oxidative Stress: A Systematic Review. Int J Pharmacol. 2016;12(3):249-61.
 150. Petrulea M, Muresan A, Duncea I. Oxidative Stress and Antioxidant Status in Hypo- and Hyperthyroidism. Intech. 2012;8:197-222.
 151. Damiano F, Rochira A, Siculella L, et al. Action of Thyroid Hormones, T₃ and T₄, on Hepatic Fatty Acids: Differences in Metabolic Effects and Molecular

- Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):744-9.
152. Cordeiro A, Souza LL, Einicker-Lamas M, et al. Non-classic thyroid hormone signalling involved in hepatic lipid metabolism. *J Endocrinol.* 2013;216(3):47-57.
 153. Wiktorska JA, Lewinski A, Sewerynek E. Effects of different antioxidants on lipid peroxidation in brain homogenates, induced by L-thyroxine administration in rats. *Neuroendocrinol Lett.* 2005;26(6):704-8.
 154. Самарцев ВН. Жирные кислоты как разобшители окислительного фосфорилирования. *Биохимия.* 2000;65(9):1173-89.
 155. Каратеев АЕ, Алейникова ТЛ. Эйкозаноиды и воспаление. *Современная ревматология.* 2016;10(4):73-86.
 156. Кузнецов СВ, Кузнецов ВФ, Обернебесова ТП. Активация когнитивного потенциала экспериментальных животных при энтеральном использовании предшественников ингибиторов гистондеацетилаз. *Пермский медицинский журнал.* 2016;33(5):54-9.
 157. Привроцкая ИБ, Кучмеровская ТМ. Окислительный стресс в лейкоцитах крови, проантиоксидантный статус и жирнокислотный состав липидов поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите у крыс. *Український біохімічний журнал.* 2013;(5):711-8.
 158. Галкина ОВ, Путилина ФЕ, Ещенко НД. Изменение липидного состава мозга на ранних этапах онтогенеза. *Нейрохимия.* 2014;31(2):99-105.
 159. Кладницька ЛВ, Мазуркевич АЙ, Данчук ВВ, та ін. Вміст жирних кислот в ліпідах фетальних стовбурових клітин kota. *Науковий вісник ЛНУ ВМБТ ім. С.З. Гжицького.* 2016;18(3 Вип 70):136-42.
 160. Жарикова АД, Жариков СИ, Буданцев АЮ, и др. Функциональная активность транспортной системы L-глутамата при модификации мембран синапсом олеиновой кислотой. *Нейрохимия.* 1988;7(4):509-18.
 161. Богданова НГ, Лелекова ТВ, Пальмина НП. Действие сверхмалых доз тиролиберина на микровязкость липидного компонента биологических

- мембран. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000;129(1):38-40.
162. Зуб СТ, Іккерт ОВ, Кургалюк НМ, та ін. Оцінка функціонального стану мітохондрій печінки та інтенсивності ліпопероксидації у щурів за впливу різних доз мерказолілу. Експериментальна і клінічна фізіологія та біохімія. 2004;(4):59-66.
163. Пузыренко АН, Чекман ІС, Брюзгина ТС, и др. Влияние анти-гипертензивных и метаболитотропных препаратов на жирнокислотный состав липидов кардиомиоцитов крыс со спонтанной артериальной гипертензией. Український біохімічний журнал. 2013;(4):22-9.
164. Беленічев ІФ, Павлов СВ. Вплив продукції NO на поведінкові реакції щурів під впливом хронічного іммобілізаційного стресу. Медична хімія. 2006;8(3):144-9.
165. Раевский КС, Башкатова ВГ, Ванин АФ. Роль оксида азота в глутаматергической патологии мозга. Вестник РАМН. 2000;(6):11-6.
166. Шенкман БС, Ломоносова ЮН, Немировская ТЛ, и др. Нейрональная NO-синтаза – молекулярный гарант стабильности мышечного волокна. NO-зависимые сигнальные пути в активной и разгруженной мышце. Успехи физиологических наук. 2014;45(2):37-48.
167. Hosseini M, Dastghaib SS, Rafatpanah H, et al. Nitric oxide contributes to learning and memory deficits observed in hypothyroid rats during neonatal and juvenile growth. Clinics (San Paulo). 2010;65(11):1175-81.
168. Мішуніна ТМ, Калініченко ОВ. Система генерації оксиду азоту в щитоподібній залозі хворих з хворобою Грейвса. Ендокринологічний журнал. 2019;(1):18-25.
169. Степанова НА, Висмонт АФ. Об участии монооксида азота в механизмах регуляции уровня тиреоидных гормонов в крови у крыс. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2009;(4):47-8.

170. Beheshti F, Karimi S, Vafaei F, et al. The effects of vitamin C on hypothyroidism-associated learning and memory impairment in juvenile rats. *Metab Brain Dis.* 2017;32(3):703-15.
171. Radhakrishnan R, Calvin S, Singh JK, et al. Thyroid dysfunction in major psychiatric disorders in a hospital-based sample. *Indian J Med Res.* 2013;138:888-93.
172. Силькис ИГ. Вклад дофамина в функционирование гиппокампа при пространственном обучении (гипотетический механизм). *Нейрохимия.* 2016;3(1):42-55.
173. Каде АХ, Поляков ПП, Липатова АС, и др. Характер экспрессии C-FOS нейронами медиальной префронтальной коры в условиях комбинированного стресса и влияния ТЭС-терапии. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;(5):123-32.
174. Баль НВ, Балабан ПМ. Убиквитин-зависимый распад белков необходим для долговременной пластичности и памяти. *Нейрохимия.* 2015;32(4):275-86.
175. Западнюк ИП, Западнюк ВИ, Захария АЕ, и др. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа; 1983, с. 243-76.
176. Воронков АВ, Шабанова НБ, Поздняков ДИ, и др. Влияние новых производных пиримидин-4(1H)-она на психо-эмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;(5):28-35.
177. Ковалёв ГИ, Кондрахин ЕА, Салимов РМ. Поведенческие и нейрорецепторные различия мышей линий C58BL/6 и BALB/C. *Нейрохимия.* 2013;30(2):128-34.
178. Судаков СК, Назарова ГА, Алексеева ЕВ, и др. Определение уровня тревожности у крыс: расхождение результатов в тестах «открытое поле»,

- «крестообразный приподнятый лабиринт» и тесте Фогеля. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(3):268-76.
179. Вахнин ВА, Брюхин ГВ. Особенности формирования пространственной ориентации в водном лабиринте Морриса у потомства самок крыс с экспериментальным поражением печени. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2013;99(4):464-70.
 180. Ивлиева АЛ, Петрицкая ЕН. Сравнение самцов и самок в группах с разной способностью к прохождению водного лабиринта Морриса. В: Печенкова ЕВ, Фаликман МВ, ред. Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции; 2017 Июнь 15; Москва, Россия. Москва: ООО «Буки Веди», ИППиП; 2017. с. 118-21.
 181. Ивлиева АЛ, Петрицкая ЕН, Рогаткин ДА, и др. Методические особенности применения водного лабиринта Морриса для оценки когнитивных функций у животных. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2016;102(1):3-17.
 182. Кочкин НВ, Куликов ВА, Завьялов ЕЛ, и др. Проведение и автоматизация теста «Водный лабиринт Морриса» в условиях SPF-вивария. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015;19(4):388-93.
 183. Chaalal A, Poirier R, Blum D, et al. Thyroid Hormone Supplementation Restores Spatial Memory, Hippocampal Markers of Neuroinflammation, Plasticity-Related Signaling Molecules, and β -Amyloid Peptide Load in Hypothyroid Rats. *Mol Neurobiol*. 2019;56(1):722-35.
 184. Fifkova E, Marsa CJ. Stereotaxic atlases for the cat, rabbit and rat. In: Bures J, Petran M, Lachar J, sci. ed. *Electrophysiological methods in biological research*. Praga: Praga Acad.; 1967. p. 653-731.
 185. Чекман ІС, Бєленічев ІФ, Нагорна ОО, та ін. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. Методичні рекомендації. Київ: Юстон; 2016.

186. Прохорова МИ. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен). Ленинград: Ленинградский государственный университет; 1982.
187. Кокунин ВА. Статистическая обработка данных при малом числе опытов. Украинский биохимический журнал. 1975;47(6);776-91.
188. Лакин ГВ. Биометрия. Москва: Высшая школа; 1990.
189. Галицкая ВВ, Заславский АЮ. Субклинический гипертиреоз: Диагностические критерии и принципы лечения. Международный эндокринологический журнал. 2016;(6 Вып 78):61-5.
190. Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. Endocr Dev. 2014(26):26-43.
191. Надорова АВ, Колик ЛГ, Клодт ПМ, и др. Соотношение анксиолитического действия селанка и уровня серотонина в отдельных структурах мозга при моделировании алкогольной абстиненции у крыс. Нейрохимия. 2014;31(2):141-7.
192. Бережной ДС, Федорова ТН, Стволинский СЛ, Иноземцев АН. Карнозин модулирует окислительный гомеостаз мозга и уровень нейромедиаторов в условиях обучения с положительным и отрицательным подкреплением. Нейрохимия. 2016;33(4):293-300.
193. Поликанова ИС, Коршунов АВ, Леонов СВ, Веракса АН. Ассоциация рецептора к дофамину второго типа (DRD2) с развитием утомления в результате длительной когнитивной нагрузки. Национальный психологический журнал. 2016;3(23):115-26.
194. Гринкевич ЛН, Воробьева ОВ. Серотонин и нейропептид ФМРФ-амид играют противоположную роль в регуляции эпигенетических процессов, вовлеченных в формирование долговременной памяти. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2016;20(2):262-8.
195. Кулагина ИБ, Каспиржний АВ, Корогод СМ. Организация активности пирамидных нейронов гиппокампа в условиях коактивации дендритных

- рецепторов, чувствительных к глутамату и ГАМК: модельное исследование. *Нейрофізіологія*. 2014;46(2):111-9.
196. Rodrigues TB, Ceballos A, Grijota-Martínez C. Increased oxidative metabolism and neurotransmitter cycling in the brain of mice lacking the thyroid hormone transporter Slc16a2 (Mct8). *PLoS One*. 2013;8(10):25-30.
 197. Абдаладзе НС, Авалиани ТВ, Цикунов СГ. Протекция неврологических нарушений у новорожденных Омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами. *Педиатр*. 2014;5(3):28-35.
 198. Лихошва ОН. Механизмы влияния эссенциальных жирных кислот на состояние когнитивных функций детей дошкольного возраста. *РУП Научно-практический центр гигиены*. 2014;83(3):76-82.
 199. Родинський ОГ, Кондратьєва ОЮ, Демченко ОМ. Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект. *Медична та клінічна хімія*. 2016;18(1 Вип 66):75-9.
 200. Родинський ОГ, Демченко ОМ, Кондратьєва ОЮ. Роль тиреоїдних гормонів у регуляції жирнокислотного спектру ліпідів мозку: онтогенетичний аспект. *Медичні перспективи*. 2016;21(2):4-8.
 201. Родинський ОГ, Кондратьєва ОЮ, Демченко ОМ, Голубка АЮ, Говоруха ОЮ. Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку щурів за умов гіпер- і гіпотиреозу. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2016;4(76):9-14.
 202. Родинський ОГ, Демченко ОМ, Кондратьєва ОЮ, Голубка АЮ, Ярошенко ДС. Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку. *Медичні перспективи*. 2017;22(2):9-13.
 203. Родинський ОГ, Демченко ОМ, Кондратьєва ОЮ, Родинська ГО, Кіріченко СВ. Анксиолітичний ефект тиреоїдних гормонів. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018;3(5 Вип 14):306-10.

204. Age peculiarities of the cognitive function of rats in terms of violations of thyroid gland. Rodynsky AG, Demchenko H, Kondratieva H, Vasilenko A, Scubitskaya L. Science – Moderni veda (Чеська Республіка). 2019;(2):123-34.
205. Родинський ОГ, Демченко ОМ, Кондратьєва ОЮ. Вікові особливості амінокислотного спектра нейромедіаторних сполук неокортекса щурів за умов експериментального гіпертиреозу. В: Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Матеріали VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю; 2016 Жов 5-7; Київ, Україна. Київ; 2016. с. 200.
206. Родинський ОГ, Демченко ОМ, Кондратьєва ОЮ. Анксіолітичний ефект тиреоїдних гормонів. В: Здобутки клінічної та експериментальної медицини : Матеріали LX Підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю Тернопільського державного медичного університету; 2017 Чер 14; Тернопіль, Україна. Тернопіль; 2017. с. 353-354.
207. Родинський ОГ, Демченко ОМ, Кондратьєва ОЮ. Вплив експериментальної тиреоїдної дисфункції на формування поведінки у молодих щурів. В: Матеріали VII Конгресу Українського Товариства Нейронаук; 2017; Київ, Україна. Київ; 2017. с. 108-9.
208. Родинський ОГ, Кондратьєва ОЮ, Демченко ОМ. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій ювенільних щурів. В: Сучасні питання фізіології та медицини : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної заочної конференції, присвяченої 100-річчю Дніпропетровського національного університету ім. Олеся Гончара; 2018 Жов 3-5; Дніпро, Україна. Дніпро: Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара; 2018. с. 42.
209. Родинський ОГ, Кондратьєва ОЮ, Демченко ОМ, Скубицька ЛД. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій старих щурів. В: Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії: Матеріали

- Міжнародної науково-практичної конференції; 2018 Жов 26-27; Львів, Україна. Львів: ГО Львівська медична спільнота; 2018. с. 80-2.
210. Родинський ОГ, Кондратьєва ОЮ, Демченко ОМ. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій молодих щурів. В: Сьогодення біологічної науки : Матеріали II Міжнародної наукової конференції; 2018 Лис 10; Суми, Україна. Суми; 2018. с. 234.
211. Родинський ОГ, Кондратьєва ОЮ, Демченко ОМ, Скубицька ЛД. Віковий аспект ролі тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції щурів. В: Актуальні питання біології та медицини : Матеріали XVII Всеукраїнської наукової конференції; 2019 Тра 23-24; Старобільськ, Україна. Старобільськ : Луганський національний університет ім. Тараса Шевченка; 2019. с. 61-2.
212. Родинський ОГ, Кондратьєва ОЮ, Демченко ОМ. Віковий аспект ролі тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції щурів. В: Матеріали XX з'їзду фізіологів України; 2019 Тра 27-30; Київ, Україна. Фізіологічний журнал. 2019;65(3):123.
213. Родинський ОГ, Демченко ОМ, Кондратьєва ОЮ, Зайченко ОЮ. Формування просторової пам'яті щурів за умов тиреодисфункції: онтогенетичний аспект. В: Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи; 2020 Тра 13-15; Одеса, Україна. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2020, с. 173–6.
214. Каледина ЕА. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото и репродуктивность. Санкт-Петербург; 2019. Электронный ресурс. Режим доступа: https://dspace.spbu.ru/bitstream/11701/16500/1/VKR__Kaledina_EA.pdf/
215. Спирин НН, Никанорова ТЮ. Полинейропатия у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Вестник Ивановской медицинской академии. 2016;21(4):26-9.

216. Dayan C, Panicker V. Management of hypothyroidism with combination thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) hormone replacement in clinical practice: A review of suggested guidance. *Thyroid Res.* 2018;11(1):1-64. Doi: 10.1186/s13044-018-0045-x.
217. Giusti M, Gay S, Conte L, et al. Evaluation of Quality of Life in Patients with Differentiated Thyroid Cancer by Means of the Thyroid-Specific Patient-Reported Outcome Questionnaire: A 5-Year Longitudinal Study. *Eur Thyroid J.* [serial on the Internet]. 2020 Sep; 9(5):247-255. Doi: 10.1159/000501201.
218. Midgley JEM, Toft AD, Larisch R, et al. Time for a reassessment of the treatment of hypothyroidism. *BMC Endocr Disord.* 2019;(19):37-40. Doi: 10.1186/s12902-019-0365-4.
219. Шестакова ТП. Субклинический гипотиреоз – современный взгляд на проблему. *Русский медицинский журнал.* 2016;(1):6-8.
220. Casey BM, Thom EA, Peaceman AM, et al. Treatment of Subclinical Hypothyroidism or Hypothyroxinemia in Pregnancy. *N Engl J Med.* 2017;(376 Suppl 9):815-25.
221. Djurovic M, Pereira AM, Smit JWA, et al. Cognitive functioning and quality of life in patients with Hashimoto thyroiditis on long-term levothyroxine replacement. *Endocrine.* 2018;(62):136-43.
222. Плехова ОІ, Кирилова ОО, Турчина СІ. Стан когнітивної сфери підлітків, хворих на дифузний нетоксичний зоб, які мешкають в умовах легкого йододефіциту. *Проблеми ендокринної патології.* 2014;(3):47-51.
223. Иловайская ИА, Михайлова ДС, Зекцер ВЮ. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы. *Доктор.ру.* 2016;(7 Вып 124):73-7.
224. Тюренов ИН, Багметова ВВ, Меркушенкова ОВ, и др. Анализ участия моноаминергических механизмов в реализации нейропсихотропных эффектов нейроглутама. *Нейрохимия.* 2015; (32 Вып 1):27-32.

225. Сурин АМ, Скородумов ИА, Громыко ОЕ, и др. Глутамат-индуцированная отсроченная кальциевая дисрегуляция и гибель нейронов: морфометрическое исследование первичной культуры гранулярных клеток мозжечка. В: Зинченко ВП, Бережнов АВ, ред. Рецепторы и внутриклеточная сигнализация: Сб. статей. Пущино: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биофизики клетки Российской академии наук; 2015. с. 569-74.
226. Кравцов АА, Козин СВ. Глутамат в мозге: физиология и патология. В: Современные технологии: Актуальные вопросы, достижения и инновации : Материалы IX Международной научно-практической конференции; 2016;(33 Вып 4):293-300.
227. Кудряшова ИВ. Анализ условий, необходимых для начала процесса консолидации на модели долговременной синаптической потенциации. Нейрохимия. 2013;30(3):207-8.
228. Вениаминова ЕА, Стрекалова ТВ. Повышенное потребление жиров и холестерина как патогенетический фактор депрессии: возможные молекулярные механизмы. Нейрохимия. 2016;33(1):33-41.
229. Квичанский АА, Волобуева МН, Манолова АО, и др. Неонатальный провоспалительный стресс изменяет экспрессию генов кортикостероидных рецепторов в гиппокампе крыс: септо-темпоральные различия. Нейрохимия. 2017;34(3):257-60.
230. Nam SM, Kim JW, Yoo DY, et al. Hypothyroidism increases cyclooxygenase-2 levels and pro-inflammatory response and decreases cell proliferation and neuroblast differentiation in the hippocampus. Mol Med Reports. 2018;17(4):5782-8.
231. Ветрилэ ЛА, Захарова ИА, Кудрин ВС, и др. Влияние антител к глутамату на развитие стресс-реакций и содержание нейромедиаторов в гиппокампе и гипоталамусе крыс с разной поведенческой активностью. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(3):293-9.

232. Веретинская АГ, Векшина НЛ, Станишевская АВ, и др. Особенности поведения и функций катехоламиновой системы мозга у двух поколений потомков самцов крыс с хронической алкогольной интоксикацией. *Нейрохимия*. 2013;30(2):142-9.
233. Сергутина АВ, Рахманова ВИ. Влияние L-Дофа на цитохимические показатели окислительного обмена в мозге крыс, различающихся двигательной активностью. *Нейрохимия*. 2013;30(4):329-35.
234. Городецкая ИВ, Гусакова ЕА. Особенности поведенческой активности животных с измененным тиреоидным статусом в различные стадии стресс-реакции. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2013;12(1):23-30.
235. Деркач КВ, Романова ИВ, Шпаков АО. Функциональное взаимодействие между дофаминовой и меланокортиновой системами мозга. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2016;102(12):1393-405.
236. Тюренокв ИН, Багметова ВВ, Робертус АИ, и др. Изучение ГАМК-ергических механизмов нейропсихотропного действия нейроголутама. *Нейрохимия*. 2015;32(2):140-52.
237. Rahman MH, Ali MY. The Relationships between Thyroid Hormones and the Brain Serotonin (5-Ht) System and Mood: Of Synergy and Significance in the Adult Brain – A Review. *Faridrup Medical College Journal*. 2014;9(2):98-101.
238. Осман НС, Исмаил М. Состояние некоторых физиологических адренергических реакций у белых крыс в процессе развития экспериментального гипертиреоза. *Физиологический журнал*. 2015;61(2):60-71.
239. Городецкая ИВ, Гусакова ЕА, Евдокимова ОВ. Периферические механизмы стресс-протекторного эффекта йодосодержащих гормонов щитовидной железы. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2016;3(5):38-46.

240. Сароян МЮ. Влияние психоэмоционального стресса на содержание тироксина и соматотропного гормона в крови беременных крыс и их потомств. Биологический журнал Армении. 2014;(4):11-6.
241. Pelucio L, Nardi AE, Ornelas AC, et al. Psychiatric Disorders and Quality of Life in Patients with Hypothyroidism: A Narrative Review. *Journal of Depression & Anxiety*. 2016;5(3):1-7.
242. Демченко ОМ, Родинский ОГ, Богданова ОО. Роль тиреоидных гормонов в формировании высших адаптивных реакций ЦНС: возрастной аспект. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2012;(1):35-42.
243. Dussault JH, Ruel I. Thyroid hormones and brain development. *Ann Rev Physiol*. 1997;49:321-34.
244. Zhang J, Huang J, Aximujiang K, et al. Thyroid dysfunction, Neurological Disorder and Immunosuppression as the Consequences of Long-term Combined Stress. *Scientific Reports* [serial on the Internet]. 2018;8 [article number: 4552]. Doi: 10.1038/s41598-018-19564-y
245. Борисюк АЛ, Степанюк АР, Довгань АВ, и др. Зависимая от активности потенция асинхронного компонента ГАМК-ергических синаптических токов в культивируемых нейронах гиппокампа. *Нейрофизиология*. 2014;46(1):12-7.
246. Stephen LF. Thyroid physiology and screening in preterm infants [monograph on the Internet]. [Up-to-date : Dec 2019]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/thyroid-physiology-and-screening-in-preterm-infants?search=hypothyroidism-und&topicRef=5838&source>.
247. Korkmaz G, Özçetin M, Çağ Y, et al. Thyroid function in healthy and unhealthy preterm newborns. *Afr Health Sci*. 2018;18(2):378-83.
248. Алексидзе НГ. Участие серотонина и половых гормонов в формировании «крыс-убийц». *Нейрохимия*. 2013;30(4):301-7.
249. Дыгало НН, Шишкина ГТ. Онтогенетические исследования механизмов

- патофизиологии и терапии депрессии. Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. 2017;67(5):32-40.
250. Fugger G, Dold M, Bartova L, et al. Comorbid thyroid disease in patients with major depressive disorder: Results from the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD). *Eur Neuropsychopharmacol.* 2018;28:752-60.
 251. Korpi EP, Hollander B, Farooq U, et al. Mechanisms of Action and Persistent Neuroplasticity by Drugs of Abuse. *Pharmacol Rev.* 2015;67:872-1004.
 252. Lee S, Oh SS, Park EC, Jang SIJ. Sex differences in the association between thyroid-stimulating hormone levels and depressive symptoms among the general population with normal free T₄ levels. *Affect Disord.* 2019;249:151-8.
 253. Schwegler H, Crusio WE, Lipp HP, et al. Early postnatal hyperthyroidism alters hippocampal circuitry and improves radial-maze learning in adult mice. *J Neurosci.* 1991;11:2102-6.
 254. Роик РО, Лебедева АА, Шумилов ЕГ, и др. Условное предпочтение места определяется положительными подкрепляющими ГАМК-, дофамин- и опиоидергическими механизмами прилежащего ядра. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2014;13(2):5-14.
 255. Вьюнова ТВ, Андреева ЛА, Шевченко КВ, и др. Пептидная регуляция специфических лиганд-рецепторных взаимодействий ГАМК на плазматических мембранах нервных клеток. Нейрохимия. 2014;31(4):300-6.
 256. Khalilov I, Leinekugel X, Mukhtarov M, et al. Intracellular blockade of GABAA receptors in the rat hippocampal neurons. *Biological membranes.* 2014;31(1):25-32.
 257. Хоцкин НВ, Фурсенко ДВ, Базовкина ДВ, и др. Автоматическое измерение характеристик пространственного обучения у мышей в тесте

- водный лабиринт Морриса с обращенным освещением. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2014;100(1):36-44.
258. Сухов ИБ, Чистякова ОВ, Шипилов ВН, и др. Пространственная память и регуляция аденилатциклазы серотонином и дофамином в мозге у крыс со стрептозотоциновым диабетом. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2015;101(3):279-90.
259. Боровок НВ, Молочкина ЕМ, Дубинская НИ, и др. Липидная компонента синапсом головного мозга мышей как модулятор активности серотонинергической системы. Нейрохимия. 1998;7(2):178-87.
260. Lee JH, Lee M, Park JA, et al. Memory reconsolidation. Curr Top Behav Neurosci. 2018;37:151-76.
261. Демченко ОМ. Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитоподібної залози. Медичні перспективи. 2014;19(4):10-5.
262. Левченко ИА, Фадеев ВВ. Субклинический гипотиреоз (Обзор). Проблемы эндокринологии. 2002;(2):52-64.
263. Peterson SJ, Cappola AR, Castro MR, et al. An online survey of hypothyroid patients demonstrates prominent dissatisfaction. Thyroid. 2018;28:707-21.
264. Hoermann R, Midgley JEM, Larisch R, Dietrich JW. Lessons from randomised clinical trials for triiodothyronine treatment of hypothyroidism: have they achieved their objectives? J Thyр Res. [serial on the Internet]. 2018; AN3239197. Available from: https://www.academia.edu/37266203/Lessons_from_Randomised_Clinical_Trials_for_Triiodothyronine_Treatment_of_Hypothyroidism_Have_They_Achieved_Their_Objectives
265. McIntyre C, Jacques T, Palazzo F, et al. Quality of life in differentiated thyroid cancer. Int J Surg. 2018;50:133-6.
266. Siegmann EM, Müller HHQ, Luecke C, et al. Association of depression and anxiety disorders with autoimmune thyroiditis: A systematic review and meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2018;75:577-84.

267. Tang R, Wang J, Yang L, et al. Subclinical Hypothyroidism and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2019 June 04. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00340>.
268. Carrera-González MP, Cantón HV. Implication of Thyroid Hormones in the Development of the Pathological Characteristics of Alzheimer's Disease: A Mini Review. *Annals Thyroid Res*. 2019;5(2):211-4.
269. Богданова ЕВ, Горева ЯА, Лукаш ВА. Роль аминокислоты глицин в процессах запоминания и развития темпа восприятия информации среди студентов УГМУ. В: Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения : Материалы II Международной (72-й Всероссийской) научно-практической конференции молодых ученых и студентов; 2017 Апр 12-14; Екатеринбург, Россия. Екатеринбург: Уральский государственный медицинский университет; 2017. с. 904-6.
270. Малеева ГВ, Брежестовский ПД. Молекулярная физиология рецепторов глицина в нервной системе позвоночных. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2014;100(3):274-300.
271. Никандров ВН, Балашевич ТВ. Рецепторы глицина в нервной ткани и их функциональная роль. *Биомедицинская химия*. 2014;60(4):403-15.
272. Кудряшова ИВ. Нейродегенеративные изменения при депрессии: эксайтотоксичность или дефицит трофических факторов? *Нейрохимия*. 2015;32(1):5-17.
273. Basel AI. Carbohydrate-enriched diet predispose to anxiety and depression-like behavior after stress in mice. *Nutr Neurosci*. 2018;21(1):33-9.
274. Lee JH, Lee M, Park JA, et al. Effects of hypothyroidism on serotonin 1A receptors in the rat brain. *Psychopharmacology*. 2018;3:165-76.
275. Hirayasy U, Saitol T. Creation and modification of memory: improving the treatment of psychological disorders. *J Am Psychol*. 2018;73(3):269-85.
276. Roman IC. Duration of untreated psychosis and neurocognition with psychosis of the first episode: meta-analysis. *Schizophr Res*. 2018;192:53-63.

277. Berbel P, Navarro D, Roman GC. Hashimoto thyroiditis causes neuroinflammation and emotional changes in euthyroid mice. *J Cell Physiol.* 2019;24:48-56.
278. Ikura T, Katsuse O, Takahashi U, et al. Evaluation of antibody titers against peptides of the NR1 and NR2B glutamate receptor subunits by enzyme immunoassay in psychiatric patients with antibodies against the thyroid gland. *Rejuvenation Res.* 2018;21(1):29-35.
279. Cattani D, Goulart PB, Cavalli VL, et al. Congenital hypothyroidism alters the oxidative status, enzyme activities and morphological parameters in the hippocampus of developing rats. *Mol Cell Endocrinol.* 2013;375:14-26.
280. Баранова КА. Дистантное ишемическое кондиционирование мозга: феномены и механизмы. *Нейрохимия.* 2017;34(3):183-8.
281. Ветриле ЛА, Захарова ИА, Кудрин ВС, и др. Влияние антител к глутамату при интраназальном введении на содержание возбуждающих и тормозных аминокислот в гиппокампе и гипоталамусе крыс при комбинированном стрессорном воздействии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2016;60(1):4-10.
282. Баранова КА, Рыбникова ЕА, Самойлов МО. Нейротрофин BDNF вовлекается в формирование и предотвращение постстрессовых психопатологий. *Нейрохимия.* 2015;32(2):131-41.

ДОДАТКИ

Додаток А

Акти впровадження

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ
України»



проф. А.Г. Шульгай

2019 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЗ «ДНЕПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

1. Найменування пропозицій для впровадження: тиреоїдні гормони активно впливають на формування когнітивних функцій в залежності від вікових особливостей організму. Підтримання когнітивної функції у ювенільних і молодих шурів при гіпертиреозі супроводжувалось підвищенням вмісту ГАМК в неокортексі та глутамату в гіпокампі. Погіршення пам'яті у старих тварин при гіпер- і гіпотиреозі, ймовірно, викликалось надмірним підвищенням глутамату в корі і гіпокампі.

2. Установа-розробник: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, тел. 27-99-66.

Укладачі: О.Г. Родинський, О.Ю. Кондрат'єва

3. Джерела інформації:

1) Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т.18, №1(66). – С. 75-79.

2) Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку шурів за умов гіпер- і гіпотиреозу / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, О.Ю. Говоруха. // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2016. – Т.76, №4. – С. 9-14.

3) Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, Д.С. Ярошенко // Медичні перспективи. – 2017. – Т. XXII, №2. – С.9-13.

4) Анксиолітичний ефект тиреоїдних гормонів / О.М. Демченко, О.Ю. Кондрат'єва, Г.О. Родинська, С.В. Кіріченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т.3, №5. – С. 306-310.

4. Де і коли впроваджено: кафедра фізіології з основами біоетики та біобезпеки ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», у педагогічний процес при викладанні розділів «Фізіологія ЦНС», «Гуморальна регуляція», «ВНД». Протокол №4 від 08.04.2019 р.

5. Форма впровадження: Розкриття вікових особливостей формування просторової пам'яті на рівні вмісту нейромедіаторів амінокислот в неокортексі і гіпокампі за умов дисфункції щитовидної залози.

6. Зауваження: немає.

7. Термін впровадження: листопад 2018 – лютий 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор
завідувач кафедри фізіології з основами біоетики та біобезпеки
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»

С.Н. Вадзюк



**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДЗ «ДНЕПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»**

1. Найменування пропозицій для впровадження: тиреоїдні гормони активно впливають на формування когнітивних функцій в залежності від вікових особливостей організму. Підтримання когнітивної функції у ювенільних і молодих щурів при гіпертиреозі супроводжувалось підвищенням вмісту ГАМК в неокортексі та глутамату в гіпокампі. Погіршення пам'яті у старих тварин при гіпер- і гіпотиреозі, ймовірно, викликалось надмірним підвищенням глутамату в корі і гіпокампі.

2. Установа-розробник: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, тел. 27-99-66. Укладачі: О.Г. Родінський, О. Ю. Кондрат'єва.

3. Джерела інформації:

- 1) Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т.18, №1(66). – С. 75-79.
- 2) Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку щурів за умов гіпер- і гіпотиреозу / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, О.Ю. Говоруха. // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2016. – Т.76, №4. – С. 9-14.
- 3) Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, Д.С. Ярошенко // Медичні перспективи. – 2017. – Т. XXII, №2. – С. 9-13.
- 4) Анкісептичний ефект тиреоїдних гормонів / О.М. Демченко, О.Ю. Кондрат'єва, Г.О. Родінська, С.В. Кіріченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т.3, №5. – С. 306-310.

4. Де і коли впроваджено: кафедра фізіології Української медичної стоматологічної академії, протокол №6 від 05.11.2018 р.

5. Форма впровадження: у педагогічний процес при викладанні розділів «Фізіологія ЦНС», «Гуморальна регуляція», «ВНД». Розкриття вікових особливостей формування просторової пам'яті на рівні вмісту нейромедіаторів амінокислот в неокортексі і гіпокампі за умов дисфункції шитовидної залози.

Відповідальний за впровадження:

д.мед.н., професор
завідувач кафедри фізіології УМСА

I.V. Міщенко



Відділ педагогічної роботи
Запорізького державного медичного
університету
Візір В.А.
26.10.2018

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»

1. Найменування пропозицій для впровадження: тиреоїдні гормони активно впливають на формування когнітивних функцій в залежності від вікових особливостей організму. Підтримання когнітивної функції у ювенільних і молодих щурів при гіпертиреозі супроводжувалось підвищенням вмісту ГАМК в неокортексі та глутамату в гіпокампі. Погіршення пам'яті у старих тварин при гіпер- і гіпотиреозі, ймовірно, викликалось надмірним підвищенням глутамату в корі і гіпокампі.

2. Установа-розробник: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, тел. 27-99-66.
Укладачі: О.Г. Родинський, О. Ю. Кондрат'єва

3. Джерела інформації:

- 1) Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т.18, №1(66). – С. 75-79.
- 2) Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку щурів за умов гіпер- і гіпотиреозу / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, О.Ю. Говоруха // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2016. – Т.76, №4. – С. 9-14.
- 3) Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку / О.Ю. Кондрат'єва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, Д.С. Ярошенко // Медичні перспективи. – 2017. – Т. XXII, №2. – С. 9-13.
- 4) Анксіолітичний ефект тиреоїдних гормонів / О.М. Демченко, О.Ю. Кондрат'єва, Г.О. Родинська, С.В. Кіріченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т.3, №5. – С. 306-310.

4. Де і коли впроваджено: кафедра нормальної фізіології ВНДЗ України «Запорізький державний медичний університет», у педагогічний процес при викладанні розділів «Фізіологія ЦНС», «Гуморальна регуляція», «ВНД». Протокол №5 від 19.12.2018 р.

5. Форма впровадження: Розкриття вікових особливостей формування просторової пам'яті на рівні вмісту нейромедіаторів амінокислот в неокортексі і гіпокампі за умов дисфункції щитовидної залози.

6. Зауваження: немає.

7. Термін впровадження: листопад 2018 – січень 2019 р.

Відповідальний за впровадження:

професор
завідувач кафедри нормальної фізіології
Запорізький державний медичний університет

О.Г. Кули

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

д. мед. н., проф. І.С. Шпонька

2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДЗ «ДНЕПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»**

1. Найменування пропозицій для впровадження: тиреоїдні гормони активно впливають на формування когнітивних функцій в залежності від вікових особливостей організму. Підтримання когнітивної функції у ювенільних і молодих щурів при гіпертиреозі супроводжувалось підвищенням вмісту ГАМК в неокортексі та глутамату в гіпокампі. Погіршення пам'яті у старих тварин при гіпер- і гіпотиреозі, ймовірно, викликалось надмірним підвищенням глутамату в корі і гіпокампі.

2. Установа-розробник: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, тел. 27-99-66.

Укладачі: О.Г.Родинський, О.Ю.Кондратьєва

3. Джерела інформації:

1) Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект /О.Ю. Кондратьєва, О.М. Демченко // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т.18, №1(66). – С. 75-79.

2) Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку щурів за умов гіпер- і гіпотиреозу /О.Ю. Кондратьєва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, О.Ю. Говоруха. // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2016. – Т.76, №4. – С. 9-14.

3) Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку / О.Ю. Кондратьєва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, Д.С. Ярошенко // Медичні перспективи. – 2017. – Т. XXII, №2. – С. 9-13.

4) Анксіолітичний ефект тиреоїдних гормонів /О.М. Демченко, О.Ю. Кондратьєва, Г.О. Родинська, С.В. Кіріченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т.3, №5. – С. 306-310.

4. Де і коли впроваджено: кафедра фізіології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», у педагогічний процес при викладанні розділів «Фізіологія ЦНС», «Гуморальна регуляція», «ВНД». Протокол №15 від 26.06.2018 р.

5. Форма впровадження: Розкриття вікових особливостей формування просторової пам'яті на рівні вмісту нейромедіаторів амінокислот в неокортексі і гіпокампі за умов дисфункції щитовидної залози.

Відповідальний за впровадження:

д. мед. н., професор

завідувач кафедри фізіології

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»



ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
д.мед.н., проф. І.С. Ціпоська

«25» 06 2019 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»**

1. Найменування пропозицій для впровадження: тиреоїдні гормони активно впливають на формування когнітивних функцій в залежності від вікових особливостей організму. Підтримання когнітивної функції у ювенільних і молодих щурів при гіпертиреозі супроводжувалось підвищенням вмісту ГАМК в неокортексі та глутамату в гіпокампі. Погіршення пам'яті у старих тварин при гіпер- і гіпотиреозі, ймовірно, викликалось надмірним підвищенням глутамату в корі і гіпокампі.

2. Установа-розробник: ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», 49000, м. Дніпро, вул. Володимира Вернадського, 9, тел. 27-99-66.
Укладачі: О.Г.Родинський, О. Ю.Кондратьєва

3. Джерела інформації:

- 1) Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект / О.Ю.Кондратьєва, О.М. Демченко // Медична та клінічна хімія. – 2016. – Т.18, №1(66). – С. 75-79.
- 2) Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку щурів за умов гіпер- і гіпотиреозу / О.Ю. Кондратьєва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, О.Ю. Говоруха. // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2016. – Т.76, №4. – С. 9-14.
- 3) Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку / О.Ю. Кондратьєва, О.М. Демченко, А.Ю. Голубка, Д.С. Ярошенко // Медичні перспективи. – 2017. – Т. XXII, №2. – С.9-13.
- 4) Анксиолітичний ефект тиреоїдних гормонів / О.М. Демченко, О.Ю. Кондратьєва, Г.О. Родинська, С.В. Кіріченко // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Т.3, №5. – С. 306-310.

4. Де і коли впроваджено: кафедра неврології та офтальмології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» у педагогічний процес при викладанні розділів з неврології.
Протокол № 7 від 22.06.2018 р.

5. Форма впровадження: Розкриття вікових особливостей формування просторової пам'яті на рівні вмісту нейромедіаторів амінокислот в неокортексі і гіпокампі за умов дисфункції щитовидної залози.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри неврології та офтальмології
ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»,
д.мед.н., професор

О.В.Погорелов

ЗАСВІДЧУЮ
ДЗ «ДНІПРОПЕТРОВСЬКА МЕДИЧНА
АКАДЕМІЯ МОЗ УКРАЇНИ»
20.06.2019

Додаток Б

Відомості про апробацію дисертації

1. VII Національний конгрес патофізіологів України з міжнародною участю «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Київ, Україна, 2016) – *публікація тез*;
2. LX Підсумкова науково-практична конференція, присвячена 60-річчю Тернопільського державного медичного університету (Тернопіль, Україна, 2017) – *публікація тез, усна доповідь*;
3. VII Конгрес Українського Товариства Нейронаук (Київ, Україна, 2017) – *публікація тез*;
4. Всеукраїнська науково-практична заочна конференція, присвячена 100-річчю Дніпропетровського національного університету імені Олеся Гончара «Сучасні питання фізіології та медицини» (Дніпро, Україна, 2018) – *публікація тез, усна доповідь*;
5. Міжнародна науково-практична конференція «Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії» (Львів, Україна, 2018) – *публікація тез, усна доповідь*;
6. II Міжнародна наукова конференція «Сьогодення біологічної науки» (Суми, Україна, 2018) – *публікація тез, усна доповідь*;
7. XVII Всеукраїнська наукова конференція «Актуальні питання біології та медицини» (Старобільськ, Україна, 2019) – *публікація тез, усна доповідь*;
8. XX-й з'їзд Українського Фізіологічного товариства (Київ, Україна, 2019) – *публікація тез, усна доповідь*;
9. VIII Національний конгрес патофізіологів України, присвячений 120-річчю Одеської патофізіологічної школи «Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України» (Одеса, Україна, 2020) – *публікація тез*.

Додаток В

Наукові праці, опубліковані за темою дисертації:

Праці, в яких опубліковані основні наукові результати досліджень

1. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект. Медична та клінічна хімія. 2016;18(1 Вип 66):75-9. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).
2. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Роль тиреоїдних гормонів у регуляції жирнокислотного спектру ліпідів мозку: онтогенетичний аспект. Медичні перспективи. 2016;21(2):4-8. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).
3. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ, Голубка АЮ, Говоруха ОЮ. Вікові особливості жирнокислотного спектра ліпідів мозку щурів за умов гіпер- і гіпотиреозу. Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2016;4(76):9-14. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).
4. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**, Голубка АЮ, Ярошенко ДС. Гальмівний механізм впливу тиреоїдних гормонів на когнітивні функції мозку. Медичні перспективи. 2017;22(2):9-13. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).
5. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**, Родинська ГО, Кіріченко СВ. Анксіолітичний ефект тиреоїдних гормонів. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(5 Вип 14):306-10. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і часткову інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).
6. Age peculiarities of the cognitive function of rats in terms of violations of thyroid gland. Rodynsky AG, Demchenko H, **Kondratieva H**, Vasilenko A, Scubitskaya L. Science – Moderni veda (Чеська Республіка). 2019;(2):123-34.

(Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

7. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Вікові особливості амінокислотного спектра нейромедіаторних сполук неокортекса щурів за умов експериментального гіпертиреозу. В: Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Матеріали VII Національного конгресу патофізіологів України з міжнародною участю; 2016 Жов 5-7; Київ, Україна. Київ; 2016, с. 200.

(Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

8. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Анксіолітичний ефект тиреоїдних гормонів. В: Здобутки клінічної та експериментальної медицини : Матеріали LX Підсумкової науково-практичної конференції, присвяченої 60-річчю Тернопільського державного медичного університету; 2017 Чер 14; Тернопіль, Україна. Тернопіль; 2017, с. 353-354. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

9. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**. Вплив експериментальної тиреоїдної дисфункції на формування поведінки у молодих щурів. В: Матеріали VII Конгресу Українського Товариства Нейронаук; 2017; Київ, Україна. Київ; 2017, с. 108-9. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

10. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій ювенільних щурів. В: Сучасні питання фізіології та медицини : Матеріали Всеукраїнської науково-практичної заочної конференції, присвяченої 100-річчю Дніпропетровського національного університету ім. Олеса Гончара; 2018 Жов 3-5; Дніпро, Україна. Дніпро: Дніпровський національний університет ім. Олеса Гончара; 2018, с. 42. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

11. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ, Скубицька ЛД. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій старих щурів.

В: Актуальні питання сучасної медицини: наукові дискусії: Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції; 2018 Жов 26-27; Львів, Україна. Львів: ГО Львівська медична спільнота; 2018, с. 80-2. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

12. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивних функцій молодих щурів. В: Сьогодення біологічної науки : Матеріали II Міжнародної наукової конференції; 2018 Лис 10; Суми, Україна. Суми; 2018, с. 234. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

13. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ, Скубицька ЛД. Віковий аспект ролі тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції щурів. В: Актуальні питання біології та медицини : Матеріали XVII Всеукраїнської наукової конференції; 2019 Тра 23-24; Старобільськ, Україна. Старобільськ : Луг. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка; 2019, с. 61-2. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

14. Родинський ОГ, **Кондратьєва ОЮ**, Демченко ОМ. Віковий аспект ролі тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції щурів. В: Матеріали XX з'їзду фізіологів України; 2019 Тра 27-30; Київ, Україна. Фізіологічний журнал. 2019;65(3):123. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і узагальнення результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).

15. Родинський ОГ, Демченко ОМ, **Кондратьєва ОЮ**, Зайченко ОЮ. Формування просторової пам'яті щурів за умов тиреодисфункції: онтогенетичний аспект. В: Патологічна фізіологія – охороні здоров'я України : Матеріали VIII Національного конгресу патофізіологів України, присвяченого 120-річчю Одеської патофізіологічної школи; 2020 Тра 13-15; Одеса, Україна. Одеса: УкрНДІ медицини транспорту; 2020, с. 173–6. (Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і частково інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено тези до друку).