

РОЛЬ НЕЙРОМЕДІАТОРІВ У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПЕРТИРЕОЗІ В РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ*

Демченко О. М., Козлова Ю. В., Попова Т. В.

*Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна
jyliftuna@gmail.com*

Наше сьогодення пов'язано з суттєвим психоемоційним навантаженням [1, 2]. Одним із провідних індикаторів дії на організм стресорних факторів є рівень тиреоїдних гормонів (ТГ) [3, 4]. Як емоційні стресори, так і фізичні фактори, зокрема, дефіцит йоду та інших мікроелементів, забруднення навколишнього середовища, викиди промисловості, погіршення екологічного стану внаслідок забруднень техногенного характеру, виводять тиреоїдну дисфункцію в ранг загально-патологічного явища [5, 6]. З одного боку, поширеність дисфункції щитоподібної залози, а з іншого — відома роль ТГ у формуванні вищої адаптаційної реакції центральної нервової

системи (ЦНС), надають дослідженням механізму формування когнітивної функції при гіпертиреозі за умов емоційного навантаження суттєвого значення [7, 8]. Особливо чутливим до рівня ТГ періодом онтогенезу є пубертатний і препубертатний періоди, коли потреба в даних гормонах зростає [9, 10].

Тому **метою** нашого дослідження стало розкриття нейромедіаторного механізму формування когнітивної функції при гіпертиреозі та емоційному навантаженні в ранньому онтогенезі у щурів для подальшого пошуку можливостей корекції порушень психосимптомокомплексу пацієнтів молодшого віку за даних умов.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експерименти були проведені на 32 білих безпородних щурах віком 30–40 днів, вагою 40–60 г, які були розподілені на дві групи: «експериментальний гіпертиреоз»

та «контроль». Стан експериментального гіпертиреозу створювали шляхом введення з їжею L-тироксину («Berlin-Chemie AJ», Німеччина) упродовж двох тижнів у дозі,

* Роботу виконано в рамках планової ініціативної наукової теми кафедри Патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ «Механізми формування змін центральної нервової системи при впливі екстремальних факторів» (№ державної реєстрації 0120U105394).

Фінансування — власні кошти авторів.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості.

Рукопис надійшов до редакції 08.04.2024.

що перевищувала добову норму (3 мкг) та поступово збільшувалася відносно попередньої [11]. В подальшому тварини кожної з двох груп піддавалися хронічному емоційному навантаженню (ЕН) — перебування у відкритому водному просторі (1м × 1м) 3 хвилини при температурі 21°C (5 сеансів по 1 щодобово), та склали групи: «експериментальний гіпертиреоз+ЕН» та «контроль + ЕН» [12]. Тестування поведінки у піднесеному хрестоподібному лабіринті (ПХЛ) [13] та у водному лабіринті Морріса [12] проводили двічі: вперше — після створення моделі «експериментальний гіпертиреоз» і вдруге — після проведення ЕН в обох піддослідних групах «експериментальний гіпертиреоз + ЕН» та «контроль + ЕН».

Після кожної сесії експерименту проводили декапітацію наркотизованих ефіром щурів (n = 6 після кожного дослідження), видаляли головний мозок на холоді (0 ± 2°C),

виділяли кору і гіпокамп та за стандартною методикою [14] встановлювали вміст нейромедіаторних сполук (ГАМК, глутамат, гліцин) і серотоніну.

Дослідження виконувались із дотриманням 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 віддзеркалено у протоколі засідання комісії з питань біомедичної етики ДДМУ № 4 від 12.04.2023 р.

Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), стандартних відхилень (SD) за допомогою параметричних методів статистики для малих вибірок з використанням t-критерію Ст'юдента, а також кореляційний аналіз Пірсона із застосуванням програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Зміни показників вважали вірогідними при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження спонтанної поведінки ювенільних щурів групи «експериментальний гіпертиреоз» у ПХЛ виявило суттєве підвищення кількості заходів у світлі рукави та часу перебувань у них відповідно на 104% та 246% відносно інтактних тварин (табл. 1).

Перерозподіл рухової активності у бік перебування в освітленій «небезпечній» частині ПХЛ багатьма авторами трактувалося як анксиолітичний ефект [15]. Даний гальмівний вплив щодо страху сприяв оптимізації вироблення захисного рефлекс-

Таблиця 1

Показники поведінкової активності ювенільних щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті (M ± m)

Параметр	Контроль (інтактні), n = 16	Експериментальний гіпертиреоз, n = 16	Контроль + ЕН, n = 10	Експериментальний гіпертиреоз + ЕН, n = 10
Кількість переходів у світлі рукави	0,8 ± 0,1	1,63 ± 0,35*	0,11 ± 0,02	0,29 ± 0,08*
Кількість переходів у темні рукави	3,3 ± 0,52	3,78 ± 0,45	1,56 ± 0,15	2,08 ± 0,21*
Тривалість знаходження у світлих рукавах	3,6 ± 0,61	12,44 ± 3,08*	8,18 ± 1,21	5,08 ± 1,13
Кількість стійок	6,9 ± 1,62	8,04 ± 1,83	1,44 ± 0,56	3,58 ± 0,71*
Тривалість грумінгу	2,3 ± 0,22	2,56 ± 0,36	3,44 ± 0,31	6,33 ± 1,18*
Кількість звішувань	1,4 ± 0,1	1,96 ± 0,22*	0,12 ± 0,01	0,42 ± 0,12*
ЛП	97,8 ± 10,7	60,35 ± 6,01*	44,2 ± 5,81	46,17 ± 5,76

Примітки:

ЛП — латентний період захисної реакції у лабіринті Морріса;

* — достовірність різниць відносно відповідного контролю при p < 0.05.

**Вміст нейромедіаторних амінокислот і серотоніну
в корі і гіпокампі ювенільних щурів ($M \pm m$)
за умов експериментального гіпертиреозу**

Група	Серотонін мкг/г тканини	ГАМК ммоль/г тканини	Глутамат мкмоль/г тканини	Гліцин мкмоль/г тканини
<i>Кора</i>				
Контроль (n = 6)	1,954 ± 0,29	0,026 ± 0,003	0,286 ± 0,004	0,035 ± 0,003
Гіпертиреоз (n = 6)	1,890 ± 0,23	0,036 ± 0,003*	0,246 ± 0,03	0,026 ± 0,002*
Контроль + ЕН (n = 6)	1,724 ± 0,24	0,03 ± 0,004	0,272 ± 0,005	0,038 ± 0,005
Гіпертиреоз + ЕН (n = 6)	1,68 ± 0,28	0,042 ± 0,002*	0,267 ± 0,006	0,024 ± 0,004*
<i>Гіпокамп</i>				
Контроль (n = 6)	2,644 ± 0,32	0,026 ± 0,003	0,206 ± 0,020	0,039 ± 0,002
Гіпертиреоз (n = 6)	1,808 ± 0,20*	0,023 ± 0,002	0,300 ± 0,030*	0,03 ± 0,002*
Контроль + ЕН (n = 6)	2,632 ± 0,41	0,024 ± 0,008	0,292 ± 0,05	0,042 ± 0,005
Гіпертиреоз + ЕН (n = 6)	2,428 ± 0,39	0,028 ± 0,006	0,305 ± 0,038	0,025 ± 0,005*

Примітка:

* — достовірність різниць відносно відповідного контролю при $p < 0,05$.

су в лабіринті Морріса, на що вказує скорочення ЛП пошуку рятувальної підставки на 38% відносно контролю (див. табл. 1).

Дослідження вмісту нейромедіаторних амінокислот (НМА) і серотоніну в корі і гіпокампі показало достатньо суттєві зміни (табл. 2).

Кореляційний аналіз між показниками поведінки та вмістом НМА і серотоніну в корі і гіпокампі, що піддалися змінам, виявив помірний статистично значущий ($p < 0,05$) кореляційний зв'язок між кількістю переходів у світлі рукави та вмістом серотоніну в гіпокампі ($r = -0,36$), а також між ЛП і вмістом ГАМК в корі ($r = -0,28$) та особливо серотоніну в гіпокампі ($r = 0,51$).

Тобто, анксиолітичний ефект, що сприяв формуванню когнітивної функції ювенільних щурів за умов експериментального гіпертиреозу, забезпечувався зниженням серотонінергічної активності гіпокампу та посиленням ГАМКергічної системи кори великих півкуль. Регуляція психоемоційної сфери через модуляцію ГАМК- та серотонінергічного медіаторного механізму в науковій літературі і в клінічних спостере-

женнях досить широко обговорюється щодо статевозрілих щурів [16].

Чи залишалась дана гальмівна система мозку, що активувалась ТГ, як провідний адаптивний механізм формування когнітивної функції за умов емоційного навантаження при гіпертиреозі? Мнестична активність, що була оптимізована за умов експериментального гіпертиреозу на фоні ЕН підтримується на рівні контролю, що вказує на її гальмування. Дослідження спонтанної поведінки ювенільних щурів за даної комбінації показало значне збільшення заходів у світлі рукави — на 164%, у темні рукави на 33%, числа стійок — на 149%, тривалості грумінгу — на 84%, кількості болюсів дефекацій більш ніж у 3 рази, звішувань у 3,5 рази (див. табл. 1). Надмірне зростання рухливості та емоційності в науковій літературі обговорюється як депресивноподібний стан [17]. Порушення психоемоційної сфери та, зокрема, формування депресій та психозів за умов дисфункції щитоподібної залози достатньо відомий факт [18–20]. Механізм даних відхилень обговорюється на рівні дисбалансу адрен-, серотонін-, глутамат-

та ГАМКергічних систем мозку щодо молодих щурів та клінічних даних дорослих пацієнтів [16, 18, 19]. Вочевидь, депресивноподібний стан, як результат дизрегуляції дифузних медіаторних систем мозку, як визначено для молодих щурів, є причиною погіршення просторової пам'яті за умов «гіпертиреозу + ЕН» в ранньому онтогенезі. Проведення кореляційного аналізу між показниками поведінкової реакції за умов хронічного ЕН при гіпертиреозі та вмістом окремих НМА і серотоніну в мозку, виявило зв'язок між кількістю заходів у світлі рукави лабіринту та вмістом ГАМК у корі ($r = 0,55$) і гліцину в корі ($r = 0,47$) та в гіпокампі ($r = -0,39$), між кількістю заходів у темні коридори та вмістом гліцину в гіпокампі ($r = -0,38$), між числом звішувань та рівнем гліцину в корі ($r = -0,34$). Тобто, організація спонтанної поведінкової активності при хронічному ЕН за умов експериментального гіпертиреозу характеризувалась формуванням депресивноподібного стану та супроводжувалась накопиченням, від-

носно контролю + ЕН, ГАМК в корі на 40% і зниженням рівня гліцину в корі і в гіпокампі на 23% і 40% відповідно, що, як наслідок, викликало когнітивний дефіцит.

Таким чином, в ранньому онтогенезі гіпертиреоїдний стан формує анксиолітичний ефект як адаптивну захисну реакцію мозку, регулюючи активність ГАМК- і серотонінергічної системи ЦНС [17]. На відміну від вихідного стану «гіпертиреоз», комбінація «гіпертиреоз + ЕН» призводила до зриву адаптації і формуванню тривожності, що супроводжувалось посиленням ГАМК- і зниженням гліцинергічної активності кори і гіпокампа. За умов хронічного ЕН у ювенільних щурів з експериментальним гіпертиреозом відбувається дисбаланс основних гальмівних нейромедіаторів мозку — ГАМК і гліцину, можливо, як захисна реакція ЦНС на підвищений метаболізм, викликаний ТГ та гормонами стресу (адреналін, кортизон), що і призводило до погіршення когнітивної діяльності.

ВИСНОВКИ

За умов експериментального гіпертиреозу у ювенільних щурів спостерігалось порушення поведінки, яке супроводжувалось зменшенням вмісту серотоніну в гіпокампі та підвищенням рівня ГАМК в корі великих півкуль. Дослідження спонтанної поведінки ювенільних щурів з експериментальним гіпертиреозом та хронічним емоційним навантаженням виявило значне посилення орієнтовно-дослідницької

активності, тривожності та емоційності, що свідчить про розвиток депресивноподібного стану та, як наслідок, погіршення просторової пам'яті. Дані порушення поведінки та когнітивний дефіцит супроводжувалися дисбалансом нейромедіаторів, а саме, збільшенням вмісту ГАМК в корі та зменшенням гліцину в корі і гіпокампі експериментальних тварин.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Galecka M, Bliźniewska-Kowalska K, Maes M, et al. *Pharmacol Rep* 2021;73(2): 346-356. <http://doi.org/10.1007/s43440-020-00202-2>.
- Quinn ME, Grant KE, Adam EK. *Stress* 2018;21(2): 119-127. <http://doi.org/10.1080/10253890.2017.1414800>.
- Parra-Montes de Oca MA, Sotelo-Rivera I, Gutiérrez-Mata A, et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;12: 746924. <http://doi.org/10.3389/fendo.2021.746924>.
- Bennett SN, Chang AB, Rogers FD, et al. *bioRxiv* 2023. 08.25.554785. <http://doi.org/10.1101/2023.08.25.554785>.
- Singh DP, Packirisamy G. *J Sci Food Agric* 2023;103(2): 479-487. <http://doi.org/10.1002/jsfa.12146>.
- Coperchini F, Croce L, Ricci G. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;11: 612320. <http://doi.org/10.3389/fendo.2020.612320>.
- Wang YY, Xu Q, Xu DL, et al. *Chin J Epidemiol* 2020; 41(6): 877-883. <http://doi.org/10.3760/cma.j.cn112338-20190626-00470>.
- Aref Y, Fat SC, Ray E. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2024;15: 1340432. <http://doi.org/10.3389/fendo.2024.1340432>.
- Przybylak M, Grabowski J, Bidzan L. *Psychiatr Pol* 2021;55(2): 309-321. <http://doi.org/10.12740/PP/112470>.
- Lou K, Liu S, Zhang F. *J Transl Med* 2023;21(1): 657. <http://doi.org/10.1186/s12967-023-04511-x>.

11. Samy JVRA, Sayanam RRA, Balasubramanian C, et al. *Int J Biol Macromol* 2023;15: 237.124140. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124140>.
12. Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT. *Exp Anim* 2022; 71(3): 264-280. <http://doi.org/10.1538/expanim.21-0120>.
13. Kostina IO, Harkavenko VV. *Biodiv Ecol Experim Biol* <https://doi.org/10.34142/2708-5848.2022.24.2.02>.
14. Demchenko OM, Rodinsky OG, Kozlova YuV, et al. *Probl Endocrine Pathol* 2022;1: 85-92. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.1.12>.
15. Fabris D, Carvalho MC, Brandão ML, et al. *J Psychopharmacol* 2022;36(12): 1371-1383. <http://doi.org/10.1177/02698811221125440>.
16. Daut RA, Fonken L.K. *Front Neuroendocrinol* 2019;54: 100746. <http://doi.org/10.1016/j.yfrne.2019.04.003>.
17. Guobin Xia, Yong Han, Fantao Meng, et al. *Mol Psychiatry* 2021;26: 2837-2853.
18. Zhu W, Wu F, Li J, et al. *Neurobiol Dis* 2022;171: 105807. <http://doi.org/10.1016/j.nbd.2022.105807>.
19. Laureano-Melo R, Souza JS, da Conceição RR. *Horm Behav* 2019;108: 10-19. <http://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2018.12.008>.
20. Fukao A, Takamatsu J, Arishima T. *J Clin Transl Endocrinol* 2019;19: 100207. <http://doi.org/10.1016/j.jcte.2019.100207>.

РОЛЬ НЕЙРОМЕДІАТОРІВ У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПЕРТИРЕОЗІ В РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ

Демченко О. М., Козлова Ю. В., Попова Т. В.

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна
jyliftuna@gmail.com

Актуальність. Одним із провідних індикаторів дії на організм стресорних факторів є рівень тиреоїдних гормонів. Відома роль тиреоїдних гормонів у формуванні вищої адаптаційної реакції ЦНС надає дослідженням механізму формування когнітивної функції при гіпертиреозидизмі за умов емоційного навантаження суттєвого значення, зокрема у ранньому онтогенезі, коли потреба в даних гормонах зростає.

Мета роботи — розкрити нейромедіаторний механізм формування когнітивної функції при гіпертиреозі та емоційному навантаженні в ранньому онтогенезі у щурів для подальшого пошуку можливостей корекції порушень психосимптомокомплексу пацієнтів молодшого віку.

Матеріали та методи. Експерименти були проведені на 32 білих безпородних щурах віком 30–40 днів, вагою 40-60 г, які були розподілені на дві групи: «експериментальний гіпертиреоз» та «контроль». Гіпертиреоз створювали шляхом введення з їжею L-тироксину. В подальшому тварини кожної з двох груп піддавалися хронічному емоційному навантаженню – перебуванню у відкритому водному просторі 3 хвилини при температурі 21°C (5 сеансів по 1 щодобово). Поведінку щурів досліджували у водному лабіринті Морріса та піднесеному хрестоподібному лабіринті. Хроматографічно визначали вміст нейромедіаторних сполук (гліцин, ГАМК, глутамат) і серотоніну в тканинах кори головного мозку і гіпокампу. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень, стандартних відхилень, критерій Стьюдента та кореляційний аналіз Пірсона.

Результати. За умов експериментального гіпертиреозу у ювенільних щурів спостерігалось порушення поведінки, яке супроводжувалося зменшенням вмісту серотоніну в гіпокампі на 32% та підвищенням рівня ГАМК в корі великих півкуль на 39%. Хронічне емоційне навантаження на фоні експериментального гіпертиреозу викликало у ювенільних щурів формування депресивноподібного стану та порушення просторового навчання, що супроводжувалося підвищенням вмісту ГАМК в корі на 40% та зменшенням рівня гліцину в корі на 23% і в гіпокампі на 40% відносно тварин без модельної патології щитоподібної залози.

Висновки. За умов експериментального гіпертиреозу у ювенільних щурів спостерігалось порушення поведінки, яке супроводжувалося зменшенням вмісту серотоніну в гіпокампі та підвищенням рівня ГАМК в корі великих півкуль. Дослідження спонтанної поведінки ювенільних щурів з експериментальним гіпертиреозом та хронічним емоційним навантаженням виявило значне посилення орієнтовно-дослідницької активності, тривожності та емоційності, що свідчить про розвиток депресивноподібного стану та, як наслідок, погіршення просторової пам'яті. Дані порушення поведінки та когнітивний дефіцит супроводжувалися дисбалансом нейромедіаторів, а саме, збільшенням вмісту ГАМК в корі та зменшенням гліцину в корі і гіпокампі експериментальних тварин.

Ключові слова: гіпертиреоз, стрес, кора головного мозку, гіпокамп, ювенільні щури, нейромедіатори, поведінка.

THE ROLE OF NEUROTRANSMITTERS IN THE FORMATION
OF COGNITIVE FUNCTION IN EXPERIMENTAL HYPERTHYROIDISM
IN EARLY ONTOGENY

O. M. Demchenko, Yu. V. Kozlova, T. V. Popova

*Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
jyiftuna@gmail.com*

Background. One of the leading indicators of the stressors on the body effect is the level of thyroid hormones. The known role of thyroid hormones in the formation of a higher adaptive response of the central nervous system makes studies of the mechanism of cognitive function formation in hyperthyroidism under conditions of emotional stress essential, in particular in early ontogeny, when the need for these hormones increases. The **aim** of the work is to reveal the neurotransmitter mechanism of cognitive function formation in hyperthyroidism and emotional stress in early ontogeny in rats for further search for correction of disorders of the psychosymptom complex of young patients.

Materials and methods. The experiments were carried out on 32 white outbred rats aged 30–40 days and weighing 40–60 g, which were divided into two groups: «experimental hyperthyroidism» and «control». Hyperthyroidism was induced by administering L-thyroxine with food. Subsequently, the animals of each of the two groups were subjected to chronic emotional stress — staying in an open water space for 3 minutes at a temperature of 21°C (5 sessions, 1 per day). The behavior of rats was studied in the Morris water maze and elevated plus maze. The content of neurotransmitter compounds (glycine, GABA, glutamate) and serotonin in the cerebral cortex and hippocampus was determined chromatographically. Mathematical processing included the calculation of arithmetic means, standard deviations, Student's t-test and Pearson's correlation analysis.

Results. Under the conditions of experimental hyperthyroidism in juvenile rats, a behavioral disorder was observed, which was accompanied by a decrease in the content of serotonin in the hippocampus by 32% and an increase in the level of GABA in the cortex of the large hemispheres by 39%. Chronic emotional stress against the background of experimental hyperthyroidism caused juvenile rats to develop a depressive-like state and impaired spatial learning, which was accompanied by an increase in the GABA content in the cortex by 40% and a decrease in the level of glycine in the cortex by 23% and in the hippocampus by 40% relative to animals without model thyroid pathology.

Conclusions. Under the conditions of experimental hyperthyroidism in juvenile rats, a behavioral disorder was observed, which was accompanied by a decrease in the content of serotonin in the hippocampus and an increase in the level of GABA in the cortex of the large hemispheres. A study of the spontaneous behavior of juvenile rats with experimental hyperthyroidism and chronic emotional stress revealed a significant increase in orientation-research activity, anxiety and emotionality, which indicates the development of a depressive-like state and, as a result, the deterioration of spatial memory. These behavioral disorders and cognitive deficits were accompanied by an imbalance of neurotransmitters, namely, an increase in GABA content in the cortex and a decrease in glycine in the cortex and hippocampus of experimental animals.

Key words: hyperthyroidism, stress, cerebral cortex, hippocampus, juvenile rats, neurotransmitters, behavior.