

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАХИСНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ПРИ ГІПЕРТИРЕОЗІ В РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ\*

Демченко О. М.<sup>1</sup>, Козлова Ю. В.<sup>1</sup>, Корзаченко М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна;

<sup>2</sup> Європейський медичний університет, м. Дніпро, Україна  
[jyiftuna@gmail.com](mailto:jyiftuna@gmail.com)

В наш час, коли на кожного українця давить тягар надзвичайного емоційного навантаження, дуже важливо віднайти захисний механізм формування вищих функцій центральної нервової системи (ЦНС), особливо щодо раннього онтогенезу, який є дуже вразливим [1]. В цьому питанні нас зацікавила саме тиреоїдна вісь, порушення якої з одного боку належить до найпоширеніших ендокринних патологій, що поступається лише цукровому діабету, а з другого боку є найменш розкритою щодо формування захисної адаптивної відповіді мозку на емоційний стрес у ранньому віці [2]. В наших попередніх роботах було з'ясовано, що хронічне та гостре емоційне навантаження за нейрохімічним механізмом порушень когнітивної функції розрізнялися [3]. Погіршення просторової пам'яті, основним маркером якого було надзвичайне зростання тривожності — у 3 рази при помірному

стресі, у 7 разів при гострому — корелювало зі зниженням вмісту серотоніну в першому варіанті та глутамату і гліцину в гіпокампі в другому варіанті [3].

За нашими спостереженнями підвищений рівень тиреоїдних гормонів (ТГ) поліпшував просторове навчання у ранньому онтогенезі щурів. З урахуванням цих результатів стало цікаво, чи буде поліпшуватись когнітивна функція за умов гострого емоційного навантаження у щурів з гіпертиреозом у період раннього онтогенезу, в тому числі й за рахунок нейромедіаторних систем мозку.

Тому, метою представленого дослідження стало визначення ролі окремих нейромедіаторних амінокислот (НМА) і серотоніну у формуванні захисної адаптивної реакції ЦНС при експериментальному гіпертиреозі та надмірному емоційному навантаженні в ранньому віці.

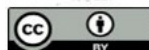
\* Роботу виконано в рамках планової ініціативної наукової теми кафедри Патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології ДДМУ «Механізми формування змін центральної нервової системи при впливі екстремальних факторів» (№ державної реєстрації 0120U105394).

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 19.02.2025.



## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на 30 білих безпородних щурах віком 30–40 діб, вагою 40–60 г, які випадковим чином були розподілені на дві групи: «експериментальний гіпертиреоз» ( $n = 15$ ) та «контроль» ( $n = 15$ ). Стан експериментального гіпертиреозу (ЕГ) створювали шляхом введення з їжею L-тироксину («Berlin-Chemie AG», Німеччина) упродовж двох тижнів у дозі, що перевищувала добову норму (3 мкг) та поступово збільшувалася відносно попередньої [4].

Вроджену поведінку у щурів обох груп досліджували у піднесеному хрестоподібному лабіринті (ПХЛ), де визначали кількість заходів у темні та світлі рукави, кількість болюсів дефекацій, тривалість знаходження у світлих рукавах (с), кількість стійок, тривалість ґрумінгу (с), кількість звішувань. Набуту захисну реакцію вивчали у водному лабіринті Морріса (температура води 21 °С) — латентний період знаходження рятівної підставки [5, 6].

Після цього створювали гостре емоційне навантаження (ГЕН) шляхом однократного розміщення на 5 хвилин щурів у замкнутий водний простір розміром 0,5 × 0,8 м, температура води 21 °С та повторно досліджували поведінку і захисну реакцію в ПХЛ та водному лабіринті Морріса.

Після створення моделі експериментального гіпертиреозу (контроль  $n = 5$ , ЕГ  $n = 5$ ) та гострого емоційного навантаження (контроль + ГЕН  $n = 5$ , ЕГ + ГЕН  $n = 5$ ) проводили декапітацію наркотизованих ефіром щурів, видаляли головний мозок на холоді ( $0 \pm 2^\circ\text{C}$ ), виділяли кору і гіпокамп та за стандартною методикою [3] встановлювали вміст нейромедіаторних сполук (ГАМК, глутамат, гліцин) і серотоніну.

Дослідження виконувались із дотриманням сучасних 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) та 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 проведено 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

Класичне уявлення про вплив ТГ на ЦНС й інтегративну діяльність організму в цілому зводиться в більшості досліджень до гіперактивації рухової та емоційної діяльності, як у молодих експериментальних щурів, так і в клінічних умовах [7]. Дані наших досліджень поведінки у ПХЛ щурів раннього онтогенезу також були доказом посилення рухливості, але лише щодо з'явлень тварин у відкритих рукавах лабіринту за відсутності змін заходжень і часу перебувань у темних, тобто у більш безпечних закритих коридорах (табл. 1).

Зокрема, кількість заходів у відкриті рукави та тривалість знаходження в них збільшувались відносно контролю на 104% та 246% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Такий значний перерозподіл рухової активності у бік перебування в незахищеному просторі вказу-

вав на формування гальмівного механізму захисного інстинкту, що багатьма дослідниками трактувалось як анксиолітичний ефект [8]. Наступна серія експериментів, що стосувалася комбінації гострого емоційного навантаження за умов експериментального гіпертиреозу, виявила особливості протилежного характеру. Зокрема, при тестуванні поведінки у ПХЛ надмірно, в 3,3 рази ( $p < 0,05$ ), зросло число звішувань, тобто бажання сховатися, втекти, відносно контролю + ГЕН. Також збільшувалась кількість вертикальних стійок на 44% ( $p < 0,05$ ). Кількість заходів у світлі рукави та час перебувань у освітленій частині лабіринту, які були надмірно вираженими і були маркером формування анксиолітичного ефекту при гіпертиреозі, за даних умов, навпаки, редукувались в межах 21%–37% ( $p < 0,05$ ).

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

Група тварин	Контроль (n = 15)	ЕГ (n = 15)	Контроль + ГЕН (n = 10)	ЕГ + ГЕН (n = 10)
Кількість переходів у світлі рукави	0,80 ± 0,10	1,63 ± 0,35*	0,90 ± 0,21	0,71 ± 0,20
Кількість переходів у темні рукави	3,30 ± 0,52	3,78 ± 0,45	1,80 ± 0,52	2,12 ± 0,45
Кількість болюсів	0,10 ± 0,01	0,12 ± 0,01	0,50 ± 0,011	0,12 ± 0,012*
Тривалість знаходження у світлих рукавах	3,60 ± 0,61	12,44 ± 3,08*	14,10 ± 1,51	8,88 ± 0,81*
Кількість стійок	6,90 ± 1,62	8,04 ± 1,83	1,80 ± 0,22	2,59 ± 0,24*
Тривалість грумінгу	2,30 ± 0,22	2,56 ± 0,36	14,9 ± 4,00	3,24 ± 1,00*
Кількість звішувань	1,40 ± 0,10	1,96 ± 0,22*	0,30 ± 0,11	1,00 ± 0,18*
ЛП	97,8 ± 10,7	60,35 ± 6,01*	35,70 ± 5,71	35,14 ± 4,76*

## Примітки:

ЛП — латентний період захисної реакції у лабіринті Морріса;

ЕГ — експериментальний гіпертиреоз,

ГЕН — гостре емоційне навантаження,

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

При цьому кількість заходів у темні рукави не змінювалась відносно контролю + ГЕН, що вказувало на формування саме анксиогенного ефекту і не пов'язано з гальмуванням рухової активності [9]. Показники емоційності, зокрема тривалість грумінгу, особливо комфортного компоненту, та кількість болюсів дефекацій, також зменшувались в межах 76%–78% ( $p < 0,05$ ). Такий перерозподіл поведінкової активності — надмірне зростання звішувань, вертикальної рухливості при зменшенні з'явлень у відкритих місцях, ослаблення раціональної і ефективної тривожності та емоційності, починає «аварійну» фазу адаптаційного процесу та вказує на формування стану анксиогенності [10].

Дослідження мнестичної активності доказало попереднє — оптимізацію захисного механізму у вигляді покращення навчання у водному лабіринті Морріса. Зокрема, час виконання умовної реакції знаходження рятівної підставки у групі «експериментальний гіпертиреоз» скорочувався відносно показника групи «контроль» (інтактні) на 32% ( $p < 0,05$ ). Вочевидь, зменшення тривожності і страху сприяло виробленню набутої поведінки, що базувалася на негативному емоційному підкріп-

ленні і пов'язана з захисною адаптивною відповіддю.

На відміну від стану гіпертиреозу, посилення відчуття страху за умов ЕГ+ГЕН також підтримувало процес формування захисної поведінки в лабіринті Морріса. При дослідженні просторового навчання тварин групи «ЕГ + ГЕН» латентний період пошуку рятівного майданчика був на рівні контролю «ГЕН» (табл. 1).

З літературних джерел відома участь ТГ у формуванні вищих функцій мозку як через тиреоїдні рецептори, так і шляхом модуляції серотонін-ГАМК-адрен-глутаматергічних медіаторних систем ЦНС [11]. Дослідження вмісту НМА і серотоніну в корі і гіпокампі тварин у ранньому онтогенезі за умов експериментального гіпертиреозу, що представлено нами раніше, показало зміни в рівні ГАМК у корі головного мозку, серотоніну у гіпокампі, гліцину в корі та гіпокампі, глутамату в гіпокампі.

Для з'ясування можливого патогенетичного механізму порушення когнітивної активності ювенільних тварин за умов емоційного навантаження при гіпертиреозі, проведення кореляційного аналізу між показниками інтегративної діяльності та вмістом НМА і серотоніну в корі і гіпокампі

**Коефіцієнти кореляції між вмістом нейромедіаторних сполук кори і гіпокампа та показниками поведінки ювенільних щурів за умов експериментального гіпертиреозу при гострому емоційному навантаженні**

Вміст сполуки у структурі	Піднесений хрестоподібний лабіринт			Лабіринт Морріса
<i>Експериментальний гіпертиреоз</i>				
	Кількість заходів у світлі рукави			ЛП
ГАМК (кора)	-			- 0,38**
Серотонін (гіпокамп)	- 0,36**			0,51*
<i>Експериментальний гіпертиреоз + ГЕН</i>				
	Грумінг	Болюси дефекацій	Звішування	ЛП
ГАМК (кора) Серотонін (гіпокамп)	- 0,6*	- 0,34**	—	0,34**
Гліцин (кора)	-	0,38**	- 0,34**	—
Гліцин (гіпокамп)	-	0,34**	—	—

*Примітки:*

ЛП — латентний період захисної реакції у лабіринті Морріса,

ГЕН — гостре емоційне навантаження,

\* — достовірність різниць відносно контролю при  $p < 0,01$ \*\* — достовірність різниць відносно контролю при  $p < 0,05$ .

показало наявність кореляційного зв'язку, що відображено в табл. 2.

Порівняно до стану гіпертиреозу, де анксиолітичний ефект визначався рівнем серотоніну в гіпокампі (табл. 2), при комбінації «ЕГ + ГЕН» провідна роль в формуванні анксиогенного ефекту належить ГАМК в корі, що контролює зниження грумінгу і болюсів дефекацій, тобто емоційність тварин, а також гліцину в корі, що визначає посилення стану страху (звішування). Виконання захисного просторового рефлексу, що було на рівні контролю «ГЕН», визначалося зменшенням вмісту серотоніну в гіпокампі (табл. 2), як і за умов експериментального гіпертиреозу.

Тобто, ТГ проявили себе не тільки стрес-реалізуючими факторами, що забезпечують гіперметаболізм організму і зокре-

ма ЦНС, але і стрес-лімітуючими гормонами щодо формування захисної вродженої і набутої поведінки, які збалансовують активність гальмівних медіаторів мозку — ГАМК, гліцину і серотоніну.

Таким чином, емоційний стан контролював організацію виконавчої адаптивної відповіді мозку щодо захисної поведінки під впливом гострого емоційного навантаження при гіпертиреозі. Тому захисний механізм ЦНС за даних умов характеризувався, перш за все, збільшенням ГАМК (кора), що призводило до зменшення тривалості грумінгу ( $r = - 0,6$ ), зменшенням гліцину (кора, гіпокамп), що позитивно корелювало з кількістю болюсів дефекацій і негативно з кількістю звішувань, та серотоніну (гіпокамп), що позитивно корелював з латентним періодом захисної реакції.

**ВИСНОВКИ**

1. Гостре емоційне навантаження за умов експериментального гіпертиреозу викликало анксиогенний ефект, що характеризувався зростанням у 3,3 рази кількості звішувань при зменшенні емоційного компоненту поведінки — болюсів дефе-

кацій та тривалості грумінгу в межах 76 %–78 %. За цих умов формування анксиогенного стану викликало погіршення просторової пам'яті.

2. Доведено роль тиреоїдних гормонів як стреслімітуючого механізму центральної

нервової системи за умов гострого емоційного навантаження, проілюстровану формуванням захисної адаптивної пове-

дінки, яке підтримувалося за участі нейромедіаторних амінокислот і серотоніну.

## ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

- Bürgin D, Anagnostopoulos D, et al. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2022;31(6): 845-853. <http://doi.org/10.1007/s00787-022-01974-z>.
- Kyriacou A, Tziaferi V, Toumba M. *Horm Res Paediatr* 2023;96(1): 44-53. <http://doi.org/10.1159/000524477>.
- Demchenko OM, Kozlova YuV, Sirouch SS. *Probl Endocrine Pathol* 2023;3(80): 76-84. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.3.10>.
- 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>.
- Tiron OI, Vast'janov RS. *Medicine and Pharmacy* 2023; 148: 392-397, available at: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/12417>.
- Kozlova YuV, Demchenko OM, Kozlov SV, et al. *Experim Clin Med* 2022;91(1): 5-12. <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.1.kmk>.
- Othman MZ, Hassan Z, Che Has AT. *Exp Anim* 2022; 71(3): 264-280. <https://doi.org/10.1538/expanim.21-0120>
- Zhang C, Han Y, Gao X, et al. *J Glob Health* 2024;27(14): 04154. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04154>.
- Himanshu, Dharmila, Sarkar D, Nutan. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2020;18(3): 341-351. <https://doi.org/10.9758/cpn.2020.18.3.341>.
- Guillén-Ruiz G, Cueto-Escobedo J, Hernández-López F, et al. *Behav Brain Res* 2021;413: 113469. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113469>.
- Belo-Silva AE, de Gusmão Taveiros Silva NK, et al. *Horm Behav* 2024;162: 105538. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2024.105538>.
- Parmentier C, Baze A, Untrau M, et al. *Toxicol Appl Pharmacol* 2022;435: 115831. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2021.115831>.

## ОСОБЛИВОСТІ ЗАХИСНОЇ ПОВЕДІНКИ ЩУРІВ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ ПРИ ГІПЕРТИРЕОЗІ В РАНЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ

Демченко О. М.<sup>1</sup>, Козлова Ю. В.<sup>1</sup>, Корзаченко М. А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна;

<sup>2</sup> Європейський медичний університет, м. Дніпро, Україна  
[jyiftuna@gmail.com](mailto:jyiftuna@gmail.com)

**Актуальність.** Період раннього онтогенезу є вкрай вразливим до впливу сучасних стресорних факторів. Відомо, що до процесів адаптації залучається тиреоїдна вісь, проте розповсюджені порушення її функцій вимагають розкриття механізмів формування адаптивної відповіді за цих умов.

**Мета роботи** - визначення ролі окремих нейромедіаторних амінокислот і серотоніну у формуванні захисної адаптивної реакції ЦНС при експериментальному гіпертиреозі та надмірному емоційному навантаженні в ранньому віці.

**Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 30 білих безпородних щурах віком 30–40 днів, вагою 40–60 г, які випадковим чином були розподілені на дві групи: «експериментальний гіпертиреоз» (n = 15) та «контроль» (n = 15). Стан експериментального гіпертиреозу створювали шляхом введення з їжею L-тироксину упродовж двох тижнів у дозі 3 мкг з поступовим збільшенням відносно попередньої. Поведінку досліджували у піднесеному хрестоподібному лабіринті та у водному лабіринті Морріса. Після створення моделі експериментального гіпертиреозу та гострого емоційного навантаження у тварин обох груп проводили декапітацію та, за стандартною методикою, встановлювали вміст нейромедіаторних сполук і серотоніну. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень, стандартних відхилень, а також кореляційний аналіз Пірсона.

**Результати.** В щурів з експериментальним гіпертиреозом встановили перерозподіл рухової активності у бік перебування в незахищеному просторі, що свідчить про анксиолітичний ефект тиреоїдних гормонів. Додатковий вплив гострого емоційного навантаження призвів до надмірного зростання зв'язувань вертикальної рухливості при зменшенні з'явлень у відкритих місцях, ослаблення раціональної і ефективної тривожності та емоційності, що вказує на формування стану анксиогенності. Дослідження зв'язків між поведінкою і нейромедіаторними амінокислотами та серотоніном показали залучення гальмівної системи ГАМК та серотоніну.

**Висновки.** Стан гіпертиреозу у щурів в ранньому онтогенезі супроводжувався анксиолітичним ефектом, додатковий вплив емоційного навантаження призводив до анксиогенності та погіршення пам'яті. Формування захисної адаптивної поведінки підтримувалося за участі нейромедіаторних амінокислот і серотоніну.

Ключові слова: поведінка, пам'ять, емоційне навантаження, гіпертиреоз, щур, ГАМК, серотонін, онтогенез.

## FEATURES OF RAT PROTECTIVE BEHAVIOR UNDER ACUTE EMOTIONAL STRESS IN HYPERTHYROIDISM IN EARLY ONTOGENESIS

O. M. Demchenko<sup>1</sup>, Yu. V. Kozlova<sup>1</sup>, M. A. Korzachenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine;

<sup>2</sup> European Medical University, Dnipro, Ukraine

*jyliftuna@gmail.com*

**Background.** The period of early ontogenesis is extremely vulnerable to the influence of modern stressors. It is known that the thyroid axis is involved in the processes of adaptation, but widespread disorders of its functions require the disclosure of the mechanisms of adaptive response formation under these conditions.

**Aim** - determination of separate neurotransmitter amino acids and serotonin role in the formation of the central nervous system protective adaptive response in experimental hyperthyroidism and excessive emotional stress at an early age.

**Materials and methods.** The study was carried out on 30 white outbred rats aged 30–40 days, weighing 40–60 g, which were randomly divided into two groups: «experimental hyperthyroidism» (n = 15) and «sham» (n = 15). The state of experimental hyperthyroidism was created by administering L-thyroxine with food for two weeks at a dose of 3 µg with a gradual increase relative to the previous one. Behavior was studied in an elevated plus maze and in the Morris water maze. After creating a model of experimental hyperthyroidism and acute emotional stress, animals of both groups were decapitated and the content of neurotransmitter compounds and serotonin were determined according to the standard method. Mathematical processing included the calculation of arithmetic means, standard deviations, and Pearson's correlation analysis.

**Results.** In rats with experimental hyperthyroidism, a redistribution of motor activity towards staying in unprotected space was found, indicating the anxiolytic effect of thyroid hormones. The additional effect of acute emotional stress led to an excessive increase in vertical locomotion while reducing the number of appearances in open places, weakening of rational and effective anxiety and emotionality, indicating the formation of an anxiogenic state. Studies of the relationship between behavior and neurotransmitter amino acids and serotonin have shown the involvement of the GABA and serotonin inhibitory systems.

**Conclusions.** The state of hyperthyroidism of rats in early ontogenesis was accompanied by an anxiolytic effect, and additional exposure to emotional stress led to anxiogenicity and memory impairment. The formation of protective adaptive behavior was supported by the participation of neurotransmitter amino acids and serotonin.

Key words: behavior, memory, emotional stress, rat, hyperthyroidism, GABA, serotonin, ontogenesis.