

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

КОНДРАТЬЄВА ОЛЕНА ЮРІЇВНА

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

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

14.03.03 – нормальна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Львів – 2021

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано у Державному закладі «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
Родинський Олександр Георгійович,
Державний заклад «Дніпропетровська
медична академія МОЗ України»,
завідувач кафедри фізіології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Воронич-Семченко Наталія Миколаївна,
Івано-Франківський національний
медичний університет
МОЗ України,
завідувач кафедри фізіології

доктор медичних наук, професор
Вадзюк Степан Несторович,
Тернопільський національний медичний
університет ім. І.Я. Горбачевського
МОЗ України,
завідувач кафедри фізіології з основами
біоетики та біобезпеки

Захист відбудеться «01» квітня 2021 р. о 12³⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 35.600.03 при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького (79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69).

З дисертацією можна ознайомитися у Науковій бібліотеці Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (79001, м. Львів, вул. Січових Стрільців, 6)

Автореферат розісланий «01» березня 2021 року.

**Учений секретар
спеціалізованої вченої ради**

С.А. Томашова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Одним із вузлових регуляторних механізмів інтегративної діяльності ЦНС є гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система (Демин Д.Б., 2018; Горенко І.Н. та ін., 2019). 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 (Воронич-Семченко Н.М., Гуранич Т.В., 2016; Karger S., Basel A.G., 2018).

Гормони, взаємодіючи з нейромедіаторами, створюють на рівні ЦНС єдину координуючу нейрогуморальну систему організму, яка контролює інтегративну діяльність головного мозку (Вадзюк С.Н. та ін., 2018; Hirayasu U., Saito T., 2018; Roman J.C., 2018). Ймовірно, тому призначення однієї замісної гормонотерапії, що є основним методом лікування тиреоїдної дисфункції, є недостатнім і не усуває психічний симптомокомплекс патологій щитоподібної залози (ЩЗ), особливо щодо когнітивної функції (Романенкова Ю.С., 2017; Сорокман Т.В., 2017; Sullivan S.D. et al., 2017; Aksay T. et al., 2019).

Свій вплив на діяльність ЦНС ТГ реалізують завдяки як безпосередній дії на метаболізм мозку, так і шляхом модуляції активності нейромедіаторних систем, особливо моноамінергічного та ГАМК-ергічного компоненту (Поздеев В.К., 2016; Городецкая И.В., Гусакова Е.А., 2018; Flamant F., 2015; Ikura T. et al., 2018).

Кінцева вроджена або набута реакція визначається як дією зовнішнього і внутрішнього середовища, так і онтогенетичними характеристиками ЦНС. Між тим, віковий аспект формування когнітивної функції за умов порушеного тиреоїдного статусу системно не вивчався (Дыгало Н.Н., 2017). Своєчасність перспективності даного напрямку продиктовані не тільки недостатністю та протиріччям досліджень, але і тим, що дитячий та юнацький період, а також вік літніх людей, за статистикою останніх десятиріч, виявився найбільш уразливим щодо захворювань ЩЗ (Маменко М.Є. та ін., 2019; Karger S., Basel A.G., 2018). 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. Олесь 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 щитоподібної 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 (Т₄) 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 із 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 анксиолітичним, а експериментальний гіпотиреоз – навпаки, анксиогенним ефектом. У старих тварин як експериментальний гіпертиреоз, так і експериментальний гіпотиреоз викликали формування анксиогенного 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 (анксиолітичний 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 (анксиогенний 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 можливість 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 навчальному процесі підтверджено актами впровадження.

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 гіпер- та 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 Т₄ 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.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 15 наукових робіт, із них 6 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, (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.

Структура та обсяг дисертації. Робота викладена українською мовою на 190 сторінках машинописного тексту (основний текст становить 124 сторінки) 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, 3 додатків. Робота ілюстрована 12 таблицями і 17 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проводили на 262 білих щурах лінії Wistar трьох вікових груп: I – ювенільні (4–5 тижнів); II – молоді (5–6 місяців); III – старі (18–24 місяці). Експерименти проведені відповідно до Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 р, № 3447 – IV).

Стан експериментального гіпертиреозу моделювали шляхом введення з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину («Berlin-Chemie AG», Німеччина) упродовж двох тижнів у дозах, які поступово підвищували, що пов'язано з інактивацією екзогенного тироксину. На початку експерименту доза препарату була вищою за добову продукцію T₄ (3-5 мкг/добу/тварину) і становила 10 мкг/добу/тварину. Щодобово концентрацію тироксину підвищували на 5 мкг порівняно з попередньою (Лавриненко А.М., Боташева М.М., 2015; Lysis F.S. et al., 2018; Chaalal A., 2019). Стан експериментального гіпотиреозу створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг упродовж двох тижнів. Вірогідність створеної моделі підтверджували визначенням вмісту ТТГ і Т₄ в крові піддослідних щурів (Городецкая И.В., Гусакова Е.А., 2018; Lysis F.S. et al., 2018; Chaalal A., 2019).

Дослідження поведінкової активності щурів проводили у хрестоподібному піднесеному лабіринті (Судаков Н. та ін., 2013). Хрестоподібний лабіринт представлений чотирма рукавами довжиною 40 см. Два коридори були відкриті і два – закриті бортиками шириною 20 см. Лабіринт зафіксовано на висоті 80 см від підлоги. Тварину розміщували на

центральному майданчику. Упродовж 3 хв фіксували наступні показники поведінки: кількість переходів у світлі й темні коридори, час знаходження в них, число стійок, звішувань та болюсів дефекацій, тривалість грумінгу.

Просторову пам'ять досліджували за методом вироблення умовної реакції знаходження місця у водному лабіринті Морріса (Ивлиева Е.Н. и др., 2016), з якого тварина могла урятуватися за допомогою підставки. 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 та спостерігали 5 хв. Навчання проводили один раз щодобово протягом 4 днів. 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.

Визначення гліцину, гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), глутамату в гомогенатах кори великих півкуль і гіпокампі проводили методом тонкошарової хроматографії (Чекман І.С. та ін., 2016). Вміст даних амінокислот в екстрагованих фракціях визначали спектрофотометрично (СФ-46, ЛОМО, Росія) і розраховували за калібрувальною кривою (стандарти Sigma, USA) з перерахунком на навіску тканини.

Визначення загальної активності NO-синтази в гомогенаті мозку проводили за методом Колесник Ю.М., Беленічева І.Ф. та ін. (Чекман І.С. та ін., 2016).

Вміст ВЖК в гомогенаті мозку після екстрагування ліпідів по Фолчу визначали методом газорідинної хроматографії (хроматограф «Chrom-5», Чехія).

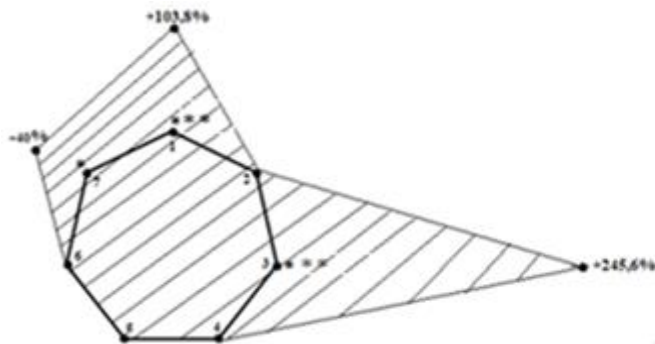
Результати досліджень оброблені за допомогою параметричних методів статистики для малих вибірок (Кокунин В.А., 1975) з використанням t-критерію Ст'юдента, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003 і STATISTICA 6.1. Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вікові особливості когнітивної функції щурів за умов гіпертиреозу. Експериментальний гіпертиреоз, хоча і викликав порушення психо-емоційного компоненту спонтанної поведінки щурів, та процес формування когнітивної функції в ювенільному віці за даних умов покращувався. Зокрема, латентний період виконання умовної захисної реакції у водному лабіринті Морріса під час першого, другого та третього сеансу навчання зменшувався відносно контролю, відповідно, на 29% ($p < 0,05$), 44% ($p < 0,01$) і 38% ($p < 0,01$) (рис. 1).

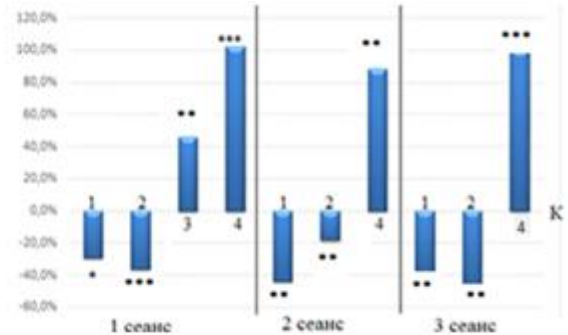
При цьому значно підвищувалась тривалість перших завмирань, що є показником тривожності – майже у два рази. На активацію в діяльності ЦНС ювенільних щурів при гіпертиреозі вказували й дані досліджень поведінки у хрестоподібному лабіринті. Так, кількість переходів у світлі рукави зростала

майже вдвічі. Ще суттєвіше збільшувався показник тривалості перебування у світлих відсіках – у 3,5 рази відносно контролю. Посилення поведінкової активності та перерозподіл її у бік знаходження в освітленій, тобто більш безпечній, частині лабіринту більшістю дослідників трактується як наявність анксиолітичного ефекту (Надорова Н.В. та ін., 2015; Тюренков И.Н. и др., 2015). Одним із можливих танайбільш представлених механізмів даного ефекту автори наукових концепцій вважають регуляцію ГАМК-ергічної синаптичної передачі (В'юнова Т.В. та ін., 2014; Кулагина И.Б., 2014; Khalilov J. et al., 2015; Jan X. et al., 2019).



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; К – контроль.

Рисунок 1 – Зміни поведінки ювенільних щурів за умов гіпертиреозу

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

** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$.

Дослідження вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну показало підвищення рівня ГАМК у корі великих півкуль на 39% ($p < 0,05$) (рис. 2).

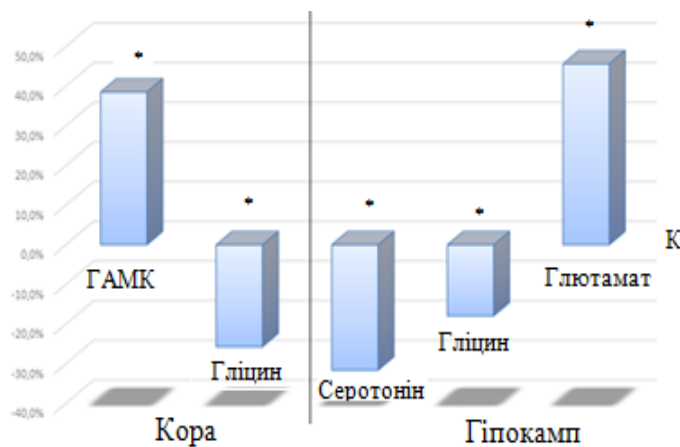


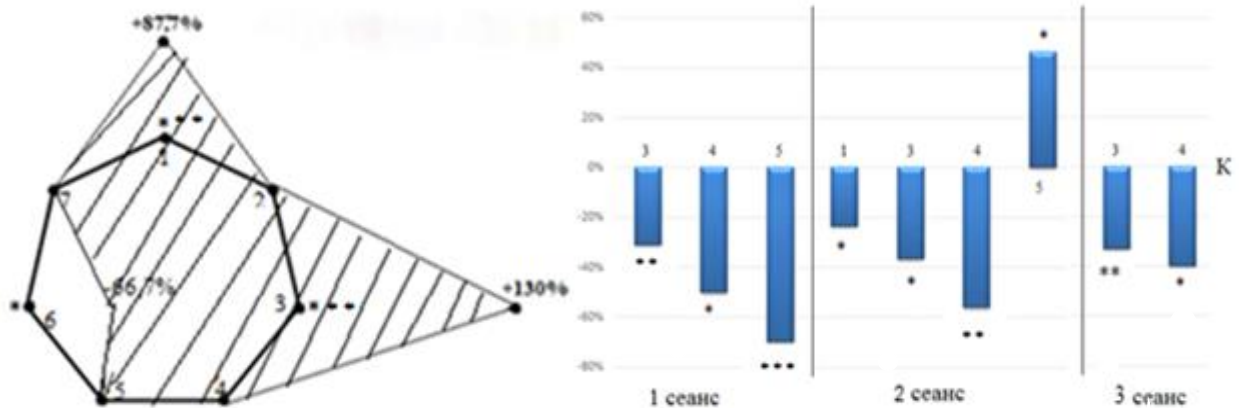
Рисунок 2 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку ювенільних щурів за умов гіпертиреозу

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

У гіпокампі, навпаки, зростав рівень збуджуючої амінокислоти – глутамату на 46% ($p < 0,05$), а також зменшувався вміст серотоніну на 32% ($p < 0,05$) і гліцину на 18% ($p < 0,05$). Таким чином, анксиолітичний ефект, що сприяв покращенню формування просторових енграм пам'яті ювенільних щурів, можливо, пов'язаний з накопиченням ГАМК у неокортексі (анксиолітична дія), а також із підвищенням вмісту глутамату і, одночасно, зменшенням рівня серотоніну в гіпокампі (антиамнестична дія). Концепція підтримання когнітивної функції шляхом посилення активності глутаматергічної медіаторної системи, особливо, щодо гіпокампа, широко відома в літературі (Сурін А.М. та ін., 2015; Ветріле Л.А. та ін., 2016; Кравцов А.А., Козин С.В., 2017).

У молодих щурів експериментальний гіпертиреоз викликав, як і в ювенільних тварин, анксиолітичний ефект та, на відміну від молодшої за віком групи, процес формування просторових енграм пам'яті в лабіринті Морріса залишався на рівні контролю. Анксиолітична поведінка проявлялася в суттєвому збільшенні кількості заходжень у світлі коридори хрестоподібного лабіринту – на 88% ($p < 0,001$), а також у подовженні часу перебування в них на 130% ($p < 0,001$) (рис. 3).

Дослідження просторової пам'яті в лабіринті Морріса у молодих щурів виявило тенденцію до поліпшення когнітивної функції. Час виконання захисної набутої реакції на початку навчання зменшувався на 23% ($p < 0,05$) (рис. 3).



Поведінкова активність:

1 – кількість заходів у світлі відсіки; 2 – кількість заходів у темні відсіки; 3 – тривалість перебувань у світлих відсіках; 4 – стійки; 5 – тривалість гримінгу; 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; К – контроль.

Рисунок 3 – Зміни поведінкової активності молодих щурів за умов гіпертиреозу

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

У кінці експерименту швидкість знаходження рятівної підставки була на рівні контролю. Анксиолітичний ефект, що функціонально проявлявся в гальмуванні захисної вродженої поведінки та в зростанні часу перебування в більш безпечних відкритих місцях, як первинний компонент навчання, ймовірно, сприяв оптимізації процесу формування набутих просторових енграм пам'яті. Зменшення почуття страху й активація вродженої поведінкової активності, а також підтримання когнітивної функції на відповідному рівні у молодих щурів при експериментальному гіпертиреозі супроводжувалися суттєвими і, на нашу думку, логічними змінами вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну. Зокрема, у неокортексі молодих щурів підвищувався вміст усього спектру гальмівних медіаторів – ГАМК на 49% ($p < 0,05$), серотоніну на 33% ($p < 0,05$) і гліцину на 18% ($p < 0,05$) (рис. 4). Окрім того, підвищувалась активність загальної NO-синтази на 60% ($p < 0,05$). Продукт діяльності даного ферменту, можливо, виконує роль гальмівного медіатора в мозку. Окрім того, підвищений вміст NO в мозку супроводжувався як покращенням, так і погіршенням вироблення просторових умовних реакцій, за повідомленнями різних авторів (Новіков В.Е. та ін., 2016; Dastghaib S.S. et al., 2010; Quesada A. et al., 2012).

У гіпокампі, структурі, що в найбільшій мірі відповідає за формування просторової набутої поведінки у щурів (Силькіс И.Г., 2016), спостерігалось також підвищення вмісту серотоніну на 25% ($p < 0,05$) (рис. 4). За даними наукових досліджень, власне серотонін є ключовим активуючим медіатором ЦНС у формуванні захисних рефлексів (Grinkevich L.N., Vorobeva O.V., 2016). Окрім цього, у гіпокампі зростав 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.

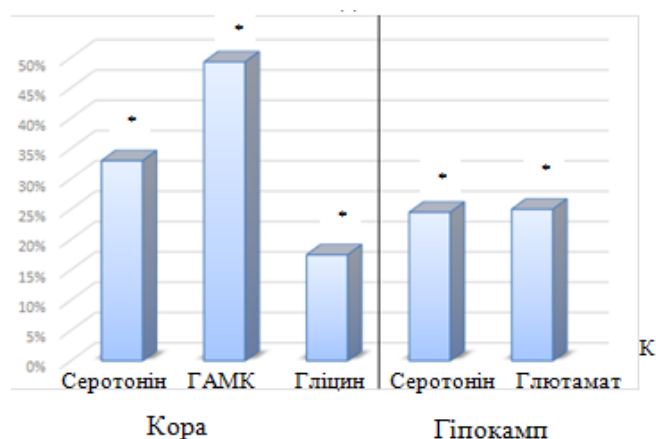


Рисунок 4 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку молодих щурів за умов гіпертиреозу

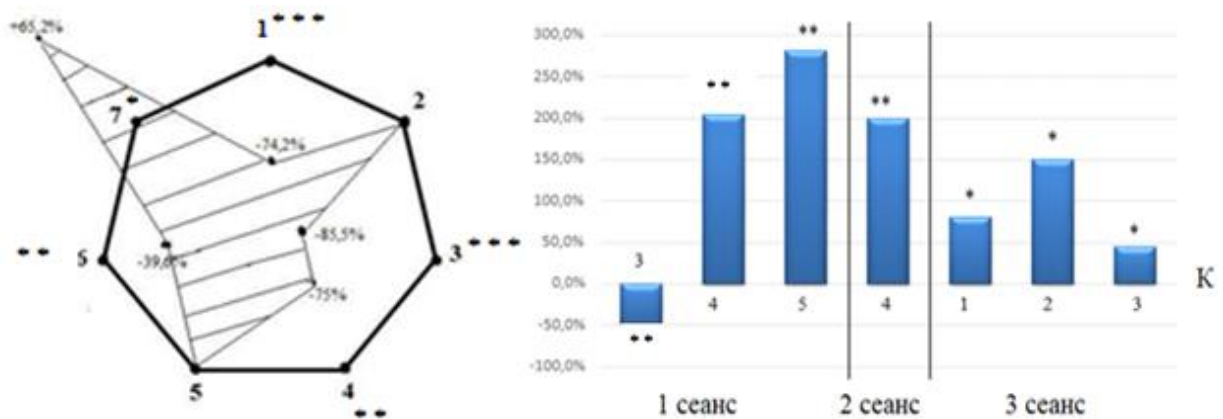
Примітка: * – достовірність різниць відносно контролю при $p < 0,05$; К – контроль.

Визначення вмісту вільних жирних кислот у ліпідах кори і гіпокампу молодих щурів показало, що експериментальний гіпертиреоз викликав

накопичення фракції поліненасичених жирних кислот у даних структурах мозку, відповідно на 126% ($p<0,05$) і 68% ($p<0,05$), що, вочевидь, є результатом посиленого гідролізу ліпідів. Результатом таких змін, імовірно, може бути зменшення в'язкості мембранних ліпідів та посилення зв'язування медіатора з рецепторами, особливо щодо серотоніну (Боровок Н.В. и др., 1998).

У старих щурів за умов експериментального гіпертиреозу, на відміну від молодших за віком особин, спостерігався значний поведінковий дефіцит, який розповсюджувався майже на всі показники вродженої діяльності, особливо щодо перебування тварин в освітленій частині хрестоподібного лабіринту: кількість переходів у світлі коридори знижувалась на 74% ($p<0,001$), а тривалість знаходження в них – ще суттєвіше, на 86% ($p<0,001$). При цьому кількість заходжень у темні рукави не змінювалась. Тому такі зміни в спонтанній поведінці старих щурів можна інтерпретувати як анксиогенний ефект (Воронков А.В. та ін., 2017; Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., 2017). Збільшення кількості звішувань з відкритих частин лабіринту, яке складало 65% ($p<0,05$), є ще одним підтвердженням анксиогенності. Окрім цього, знижувалось число стійок на 75 % ($p<0,01$) і болюсів дефекацій на 39% ($p<0,05$), що, вочевидь, пов'язано з емоційним дефіцитом. Такі значні зміни психоемоційного статусу старих щурів супроводжувались затримкою вироблення умовної захисної поведінки. Час знаходження рятувальної підставки подовжувався відносно контролю на 81% ($p<0,05$), а кількість з'явлень у вільному секторі збільшилась майже у 2,5 рази (рис. 5).

Такі суттєві порушення у формуванні вродженої та набутої діяльності старих щурів супроводжувались підвищенням вмісту збуджуючої НМА –



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

Вироблення умовної захисної реакції:
1 – латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у вільному секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій; 4 – тривалість перших завмирань; 5 – загальна тривалість завмирань; К – контроль.

Рисунок 5 – Зміни поведінки старих щурів за умов гіпертиреозу

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

глутамату на 62% ($p < 0,05$), а також зменшенням рівня ГАМК на 46% ($p < 0,05$) у корі великих півкуль (рис. 6) та надмірним підвищенням вмісту гліцину на 114% ($p < 0,001$) у гіпокампі. Можна передбачити, що анксиогенний ефект викликався надмірним збудженням кори великих півкуль при накопиченні глутамату і зниженні вмісту ГАМК.

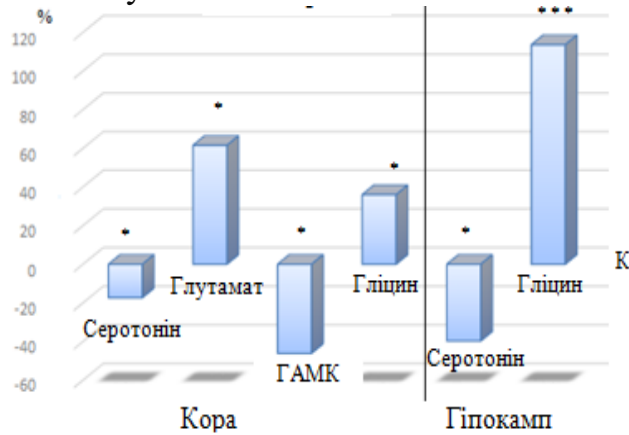


Рисунок 6 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку старих щурів за умов гіпертиреозу

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

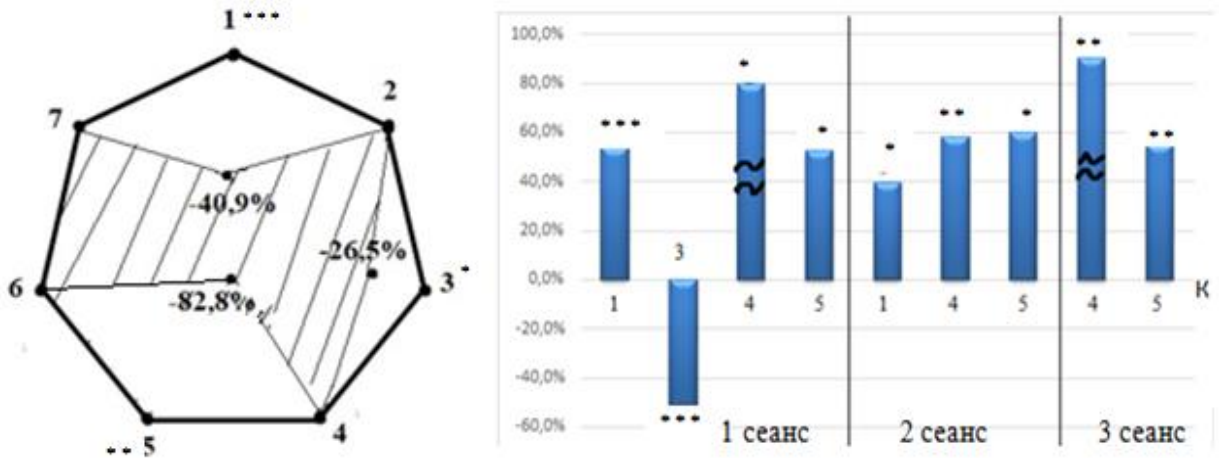
З усього вищевказаного можна заключити, що ТГ відіграють важливу роль у формуванні когнітивної функції щурів упродовж усього онтогенезу. У ювенільних і молодих тварин мнестична активність, ймовірно, підтримувалась помірним збільшенням вмісту глутамату в гіпокампі. У старих щурів порушення когнітивної активності супроводжувалось суттєвим накопиченням глутамату в корі й надмірним зростанням вмісту гліцину в гіпокампі.

Вікові особливості когнітивної функції щурів за умов гіпотиреозу. Стан гіпотиреозу характеризувався однонаправленими змінами вродженої та набутої поведінки – гальмуванням емоційної, моторної й когнітивної діяльності в усіх вікових групах щурів.

Найменш виражений поведінковий дефіцит спостерігався в ювенільних щурів. У даній віковій групі зменшувався час перебування в освітленій частині лабіринту на 27% ($p < 0,05$) (рис. 7). Ще суттєвіше знижувалась кількість переходів у відкриті рукави установки – на 41% ($p < 0,05$). При цьому число заходів у темні відсіки не змінювалось. Тобто, гальмуванню піддавалась рефлекторна діяльність, що пов'язана з перебуванням у незвичних для щурят відкритих місцях. Такий перерозподіл поведінкової активності можна трактувати як анксиогенний ефект (Воронков А.В. та ін., 2017; Ивлиева А.Л., Петрицкая Е.Н., 2017).

Розвиток анксиогенного типу поведінки за умов експериментального гіпотиреозу в ювенільних тварин спостерігався і при виробленні набутого оборонного рефлексу у водному лабіринті Морріса. Кількість перших завмирань зростала впродовж трьох сеансів навчання в декілька разів (у межах 3,4–23,8) (див. рис. 7). Тривалість загальних завмирань збільшувалась у 1,5 рази під час першого і третього сеансу вироблення захисної реакції та в

2,2 рази – під час другого сеансу. На фоні анксиогенного ефекту суттєво погіршувався процес формування довготривалої просторової пам'яті: при експериментальному гіпотиреозі латентний період знаходження рятівної підставки в шурят був тривалішим за контроль на 54% ($p < 0.001$) під час



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; К – контроль.

Рисунок 7 – Зміни поведінки ювенільних щурів за умов гіпотиреозу

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

першого навчання і на 40% ($p < 0,05$) під час другого сеансу. У кінці експерименту когнітивна функція відновлювалась до належного рівня, тобто тривалість виконання набутого захисного рефлексу була на рівні контролю. Така системна поведінкова реакція супроводжувалась значним підвищенням вмісту серотоніну в корі головного мозку на 51% ($p < 0,05$) (рис. 8).

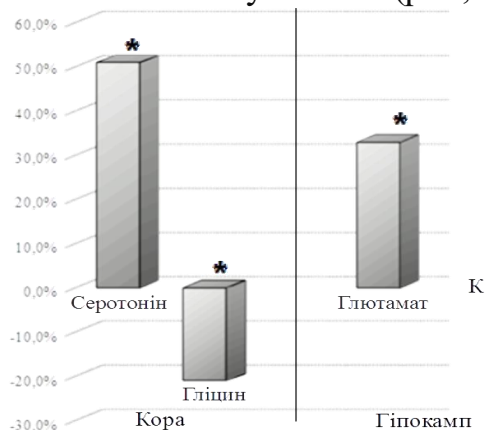


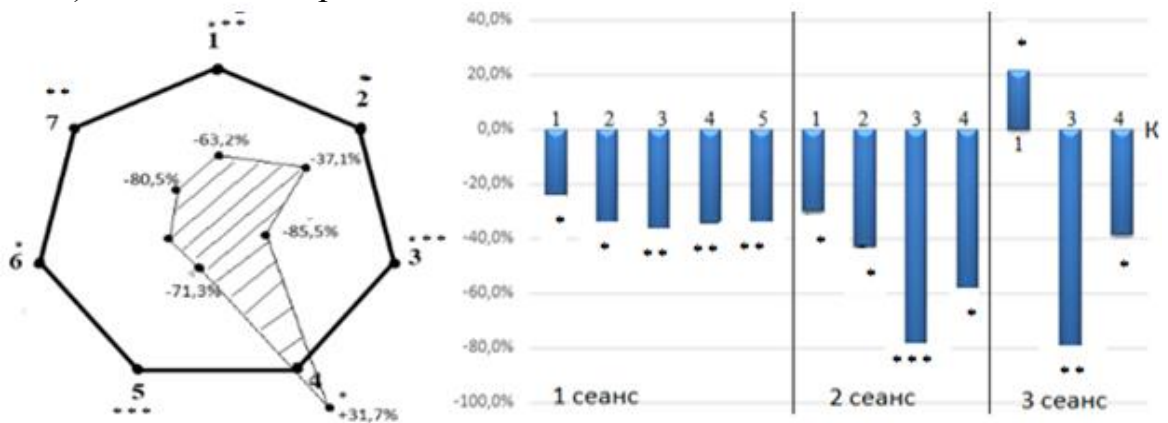
Рисунок 8 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку ювенільних щурів за умов гіпотиреозу

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

Можливо, анксиогенний стан ювенільних щурів формувався завдяки посиленню серотонінергічної медіації в неокортексі. Такі припущення розділяли й інші дослідники (Стяжкіна С.Н. та ін., 2015; Поздєєв В.К., 2016; Атлас Е.Е. та ін., 2017; Basel A.G., 2018). Підтримання мнестичної активності, вочевидь, супроводжувалось підвищенням на 33% ($p < 0,05$) вмісту глутамату в гіпокампі.

Ще суттєвіше стан експериментального гіпотиреозу відобразився на поведінці молодих щурів. Надзвичайно загальмованою була рухлива активність у світлій частині установки (рис. 9). Кількість переходів у відкриті коридори зменшилась на 63% ($p < 0,001$), а тривалість знаходження в них пригнічувалась ще суттєвіше – на 86% ($p < 0,001$). Знижувалось число переходів і в темні рукави, але лише на 32% ($p < 0,05$). Щодо емоційної сфери, то тривалість грумінгу зменшувалась на 71% ($p < 0,001$), а болюси дефекацій взагалі були відсутні. Рефлекси звішувань пригнічувались на 81% ($p < 0,01$).

Загальний депримуєчий ефект в ЦНС молодих щурів при гіпотиреозі супроводжувався зниженням когнітивної активності. У кінці навчання час знаходження рятівної підставки у лабіринті Морріса збільшувався на 22% ($p < 0,05$) відносно контролю.



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; К – контроль.

Рисунок 9 – Зміни поведінки молодих щурів за умов гіпотиреозу

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

Значне гальмування вродженої поведінки, а також погіршення просторової пам'яті відбувалося на фоні підвищення вмісту серотоніну на 37% ($p < 0,05$) у корі й гліцину на 18% і 27% ($p < 0,05$), відповідно, у корі та гіпокампі (рис. 10).

У старих щурів експериментальний гіпотиреоз супроводжувався найсуттєвішим гальмуванням спонтанної поведінкової активності. У першу

чергу, це стосувалось рухливості у світлій частині лабіринту – переходів у відкрите поле майже не відмічалось, тому і показник тривалості перебування

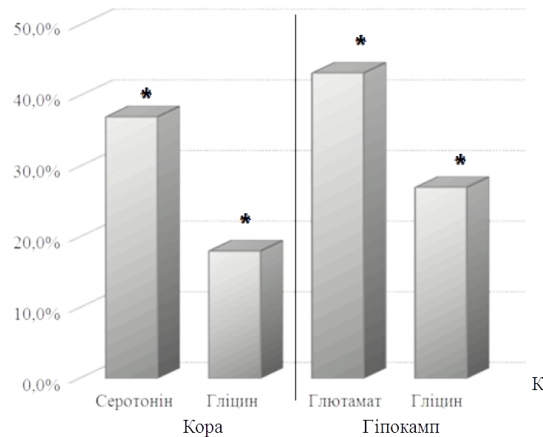
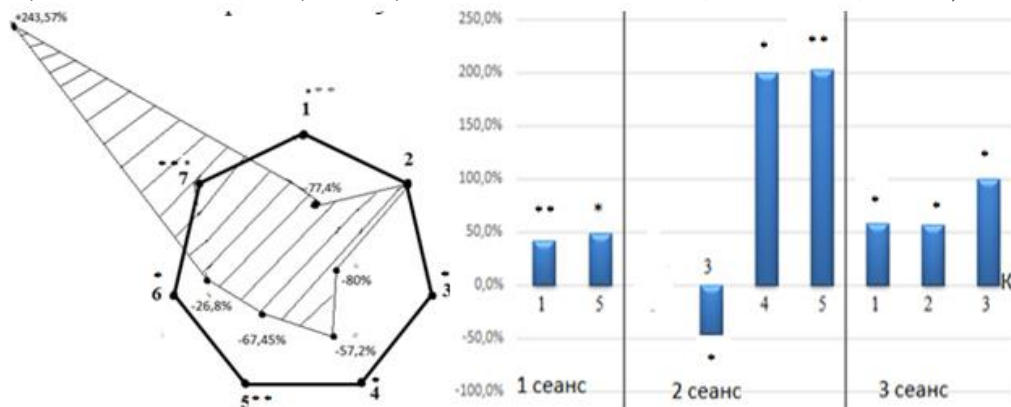


Рисунок 10 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку молодих щурів за умов гіпотиреозу

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

у відкритих рукавах був відсутній (рис. 11). На відміну від освітленої частини лабіринту, кількість заходів у темні рукави була на рівні контрольних значень. Кількість стійок та час грумінгових реакцій зменшувались на 57% ($p < 0,05$) та 67% ($p < 0,01$), відповідно. І лише число звішувань з відкритих частин лабіринту надмірно зросло – у 3,4 рази. Перебування тварин лише у темних відсіках та рефлексивні звішування указують на розвиток стану тривоги і депресивності, тобто анксиогенний ефект, що відзначали й інші дослідники (Синицина Ю.В. и др., 2013; Куташов В.А. и др., 2016; Colin M.D. et al., 2013; Carhart-Harris P.L., Nutt D.J., 2017).



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; К – контроль.

Рисунок 11 – Зміни поведінки старих щурів за умов гіпотиреозу

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

Депресивноподібний стан та підвищена тривожність, які відзначалися й під час вироблення набутої поведінки, ймовірно, створювали умови гальмування когнітивної активності старих щурів за умов експериментального гіпотиреозу. Латентний період знаходження рятівної підставки подовжувався відносно контролю під час першого сеансу на 42% ($p < 0,01$), під час третього сеансу – на 58% ($p < 0,05$) (див. рис. 11).

Суттєвий анксиогенний ефект, тривожні, депресивні порушення формування просторової пам'яті у старих тварин з експериментальним гіпотиреозом супроводжувались зменшенням вмісту ГАМК на 37% ($p < 0,05$) і значним підвищенням вмісту глутамату на 85% ($p < 0,05$) у корі великих півкуль (рис. 12). У гіпокампі вміст глутамату збільшувався ще суттєвіше – на 110% ($p < 0,01$). Таке надмірне накопичення ГК в корі та гіпокампі старих щурів, а також зменшення ГАМК у неокортексі, можливо, викликає ексайтотоксичний ефект та порушення когнітивної функції (Сурін А.Н. та ін., 2015; Ветріле Л.А. та ін., 2016; Кравцов А.А., Козин С.В., 2017).

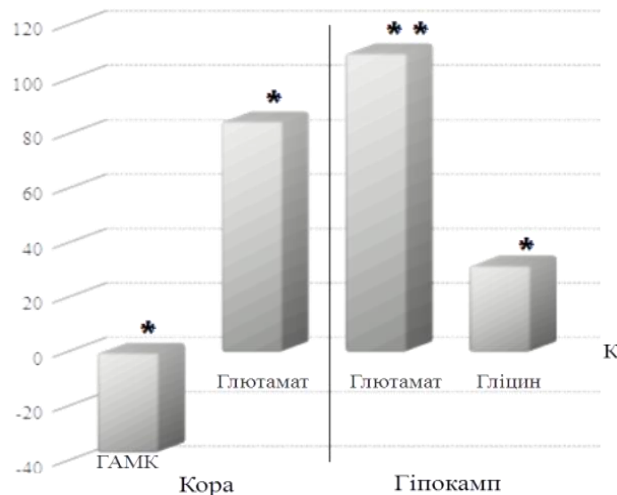



Рисунок 12 – Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот у мозку старих щурів за умов гіпотиреозу

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

За результатами проведених досліджень можна заключити, що ступінь порушення когнітивної активності за умов дисфункції ЦЗ визначається віковими особливостями організму і зменшенням анксиолітичного ефекту впродовж онтогенезу. Виходячи з вищевказаного висновку про ГАМК-ергічний механізм анксиолітичного типу поведінки, а також про нарощування вмісту серотоніну і глутамату у вивчених структурах мозку в процесі переходу в анксиогенний тип поведінки, дану залежність можна представити у вигляді наступної таблиці (табл. 1).

Таким чином, одним з можливих нейромедіаторних механізмів нарощування анксиогенності і погіршення формування просторової пам'яті в онтогенезі за умов дисфункції ЦЗ є підвищення вмісту серотоніну в корі та

Таблиця 1 – Показники поведінкової і когнітивної активності вмісту нейромедіаторних сполук корі й гіпокампа щурів різного віку при дисфункції щитоподібної залози

100%	Група тварин	Кора	Гіпокамп	ЛП УРУ, с
		мкмоль / г тканини	мкмоль / г тканини	
 Анксиолітичний ефект	Ю	ГАМК	глутамат	
	гіпертиреоз	0,036±0,040*	0,300±0,030*	60,35±6,01*
	контроль	0,026±0,030	0,206±0,020	97,80±10,21
	М	ГАМК	глутамат	
	гіпертиреоз	0,100±0,012*	0,165±0,010*	21,62±4,92
	контроль	0,067±0,006	0,132±0,011	22,15±5,18
	Ю	серотонін	глутамат	
	гіпотиреоз	2,954±0,250*	0,274±0,020*	44,88±6,38
	контроль	1,954±0,290	0,204±0,020	46,81±5,21
	М	Серотонін	Глутамат	
	гіпотиреоз	8,344±0,790*	0,198±0,015*	26,92±1,48*
	контроль	6,088±0,470	0,132±0,011	22,15±1,33
С	Глутамат	Гліцин		
гіпертиреоз	0,126±0,017*	0,094±0,010*	48,01±7,01*	
контроль	0,078±0,008	0,044±0,003	26,58±5,04	
С	Глутамат	Глутамат		
гіпотиреоз	0,144±0,025*	0,218±0,030*	42,00±6,01*	
контроль	0,078±0,008	0,104±0,010	26,58±3,11	
0%	Примітка: Ю – ювенільні; М – молоді; С – старі тварини; ЛП УРУ - латентний період умовної реакції уникнення; * – достовірність різниць відносно контролю при p<0,05.			

гіпокампа ювенільних щурів, зростання рівня серотоніну і гліцину в корі та гіпокампа молодих тварин і надмірне накопичення глутамату та гліцину (при гіпертиреозі) у корі й гіпокампа старих щурів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі проведеного комплексного дослідження структурно-функціонального рівня інтегративної діяльності центральної нервової системи поглиблено уявлення щодо актуального завдання 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 щитоподібної залози з урахуванням вікової категорії пацієнтів.

1. Експериментальний гіпертиреоз викликає анксиолітичний ефект у поведінці ювенільних і молодих тварин та анксиогенний ефект у старих щурів. Анксиолітичний ефект виявляється 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

характеризується редукцією кількості переходів у освітлені рукави 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 зменшується: на 27% ($p < 0,05$) у ювенільних, на 86% ($p < 0,001$) у молодих і взагалі відсутній у старих щурів.

2. Формування когнітивної активності за умов експериментального гіпертиреозу в повній мірі визначається віковими особливостями розвитку центральної нервової системи. В ювенільних тварин відзначається прискорення вироблення умовної захисної реакції. Латентний період даного набутого рефлексу зменшується на 29%–44% ($p < 0,01$) упродовж трьох сеансів навчання. У молодих тварин час виконання захисної реакції не змінюється впродовж всього навчання. У старих тварин відбувається погіршення просторової пам'яті: час знаходження рятівної підставки збільшується на 81% ($p < 0,05$). Експериментальний гіпотиреоз супроводжується 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 супроводжується підвищенням вмісту гама-аміномасляної кислоти у неокортексі й глутамату в гіпокампі ювенільних та молодих щурів. У старих тварин спостерігаються протилежні зміни: збільшення вмісту глутамату в неокортексі (на 62%; $p < 0,05$) і гліцину (на 114%; $p < 0,001$) у гіпокампі. Експериментальний гіпотиреоз зумовлює підвищення вмісту серотоніну в неокортексі й глутамату в гіпокампі ювенільних та молодих тварин. У старих щурів спостерігається надмірне збільшення вмісту глутамату в неокортексі й гіпокампі, відповідно, на 85% ($p < 0,05$) та 110% ($p < 0,01$).

4. Стан експериментального гіпертиреозу викликає 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 С18:2,3 на 62% ($p < 0,01$) у неокортексі старих тварин. Стан експериментального гіпотиреозу супроводжується зростанням вмісту даних сполук на 97% ($p < 0,05$) у корі молодих щурів і зменшення на 74% ($p < 0,05$) у неокортексі старих тварин.

5. Анксиолітичний ефект і підтримання когнітивної функції при експериментальному гіпертиреозі супроводжується збільшенням вмісту гама-аміномасляної кислоти (39–51%, $p < 0,05$) у неокортексі й глутамату (25–46%, $p < 0,05$) у гіпокампі ювенільних та молодих щурів. Анксиогенний ефект і гальмування когнітивної функції у молодих та старих щурів відбувається 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, ймовірно, зумовлює ексайтотоксичний ефект.

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. Анксиолітичний ефект тиреоїдних гормонів. Український журнал медицини, біології та спорту. 2018;3(5 Suppl 14: 306-10.(Здобувачем проведено експериментальну частину роботи, виконано аналіз і часткову інтерпретацію результатів, їх статистичну обробку, підготовлено статтю до друку).
6. Rodynsky AG, Demchenko H, Kondratieva H, Vasilenko A, Scubitskaya L. Age peculiarities of the cognitive function of rats in terms of violations of thyroid gland. 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. Анксиолітичний 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. Олесья Гончара; 2018 Жов 3-5; Дніпро, Україна. Дніпро: Дніпр. нац. ун-т ім. Олесья 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 XXIII 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).

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. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України, Львів, 2021.

У досліджах на тваринах трьох вікових груп досліджувалася когнітивна активність в умовах дисфункції щитоподібної залози. Експериментальний гіпертиреоз у ювенільних і молодих щурів викликав анксиолітичний ефект та покращення (у ювенільних) або підтримання на рівні контролю просторової пам'яті у водному лабіринті Морріса, що супроводжувалося підвищенням вмісту гама-аміномасляної кислоти у неокортексі й глутамату в гіпокампі. У старих тварин спостерігали анксиогенний ефект та погіршення когнітивної активності, що супроводжувалося надмірним зростанням вмісту глутамату в корі (62%) та гліцину в гіпокампі (114%). Експериментальний гіпотиреоз сприяв формуванню анксиогенного ефекту й погіршенню когнітивної активності впродовж всього онтогенезу.

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

АННОТАЦИЯ

Кондратьева Е.Ю. Возрастной аспект нейромедиаторного механизма формирования когнитивной активности в условиях дисфункции щитовидной железы. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. – Львовский национальный медицинский университет имени Данилы Галицкого МЗ Украины, Львов, 2021.

В опытах на животных трех возрастных групп исследовалась когнитивная активность в условиях дисфункции щитовидной железы. Экспериментальный гипертиреоз у ювенильных и молодых крыс вызывал анксиолитический эффект и улучшение (у ювенильных) или поддержание на уровне контроля пространственной памяти в водном лабиринте Морриса, что сопровождалось повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты в неокортексе и глутамата в гиппокампе. У старых животных наблюдали анксиогенный эффект и ухудшение когнитивной активности, что сопровождалось чрезмерным увеличением содержания глутамата в коре (на 62%) и глицина в гиппокампе (на 114%). Экспериментальный гипотиреоз способствовал формированию анксиогенного эффекта и ухудшению когнитивной активности в течение всего онтогенеза.

Ключевые слова: экспериментальный гипер-,гипотиреоз, онтогенез, когнитивная функция, нейромедиаторные аминокислоты, серотонин.

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. – Danylo Halytsky Lviv National Medical University of Ministry of Health of Ukraine, Lviv, 2021.

The cognitive activity of the central nervous system (CNS) was studied in conditions of the thyroid 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 by 2 and 3.5 times, 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 GABA in cortex with 39% ($p < 0.05$) increment (anxiolytic effect), and also of glutamate in hippocampus with 46% ($p < 0.05$) increment (mnestic activity).

In young (5–6 months) rats, the thyroid gland hyperfunction caused 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 amino acid neuromediators was noted in neocortex, GABA by 49% ($p < 0.05$), glycine by 18% ($p < 0.05$), and serotonin by 33% ($p < 0.05$).

In old (18–24 months) rats, the significant inhibition of cognitive function, development of anxiety and depression were observed. 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.

The Morris water maze test in old rats showed 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 GABA content by 46% ($p < 0.05$), the glutamate content increase by 62% ($p < 0.05$) in neocortex, as well as the glycine accumulation in hippocampus by 114% ($p < 0.001$) was found.

Unlike hyperthyroidism, the state of experimental hypothyroidism was accompanied by depression of the cognitive function, mostly in old rats. In juvenile animals, 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 developing the spatial memory test, the latent period of protective reaction stayed at the control level. The cognitive function maintenance and the excessive anxiety were probably caused by the significant serotonin accumulation in neocortex (51%; $p < 0.05$), as well as by the glutamate content increase in hippocampus (33%; $p < 0.05$).

In young rats, the hypothyroid state was accompanied by the reduction in almost all components of behavioral activity, i.e., developing the depression-like state. During the study test, the execution time of the acquired reaction was prolonged by 22% ($p < 0.05$). This state is possibly provided by the general process of inhibition, in particular, due to the significant increase in neocortical serotonin by 37% ($p < 0.05$) and hippocampal glycine by 27% ($p < 0.05$).

In old animals, the number of open-arm entries within the plus maze decreased by 77% ($p < 0.001$). At the same time, visiting the dark segments of the maze remained at the control level. 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. The imbalance of thyroid hormones was accompanied by the accumulation of free polyunsaturated fatty acids (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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

ГАМК	– гама-аміномасляна кислота
ГК	– глутамат, глютамінова кислота
ВЖК	– вільні жирні кислоти
НМА	– нейромедіаторні амінокислоти
ТГ	– тиреоїдні гормони
ЦНС	– центральна нервова система
ЩЗ	– щитоподібна залоза

Підписано до друку 25.02.21 р. формат 60X 90/16

Умовних друкар., арк., 0,9.Обл. -вид.,арк., 0,9. Друк. ризографія.

Тираж 100 пр. Замовлення № 4

Надруковано ВТК «Друкар» ДЗ «ДМА МОЗУ»

м. Дніпро, пл. Соборна, 4