

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Видавнича група «Наукові перспективи»

Луганський державний медичний університет

Громадська наукова організація «Система здорового довголіття в мегаполісі»

Громадська організація «Християнська академія педагогічних наук України»

Громадська організація «Всеукраїнська асоціація педагогів і психологів з
духовно-морального виховання»

*за сприяння КНП "Клінічна лікарня №15 Подільського району м.Києва",
Центру дієтології Наталії Калиновської*

«Перспективи та інновації науки»

(Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»)

Випуск № 3(37) 2024

Київ – 2024

УДК: 616.441-008.6-092.9-053.9:616.831-07:577.175

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1235-1245](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1235-1245)

Демченко Олена Михайлівна д.біол.н., професор кафедри фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (067) 8987956, <https://orcid.org/0000-0002-9065-0538>,

Родинський Олександр Георгійович д.мед.н., професор, завідувач кафедри фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (067) 9416423, <https://orcid.org/000-0002-8011-6104>

Козлова Юлія Василівна к.мед.н., доцент, доцент кафедри патологічної анатомії, судової медицини та патологічної фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (067) 487-50-50, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1910>.

Попова Тетяна Вікторівна к.біол.н., старший викладач кафедри фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, тел.: (097) 418-51-71, <https://orcid.org/0000-0001-9627-330X>

ЗМІНИ У СКЛАДІ НЕЙРОМЕДІАТОРІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ СТАРОГО ВІКУ

Анотація. Гормони щитоподібної залози активно залучаються до регуляції багатьох процесів у ЦНС протягом усього життя і відіграють провідну роль у реалізації когнітивних процесів, а при тиреодисфункції — порушень. Сучасні наукові дані вказують на високий ризик розвитку деменції при гіпотиреозі та порушення когнітивних функцій при гіпертиреозі з віком. При активному обговоренні вказаних процесів, не достатньо дослідженими залишаються зміни нейромедіаторів при гіпер- та гіпофункції щитоподібної залози з урахуванням вікового аспекту. Метою даного дослідження стало з'ясування змін у складі нейромедіаторів головного мозку при гіпер- та гіпотиреозі у старих щурів. Досліди проведено на 138 старих щурах лінії Wistar (18–24 місяців, масою 360–420 г), самцях і самках, які утримувалися в стандартних умовах та на стандартному раціоні віварію. Усі експерименти були проведені відповідно до чинного законодавства щодо гуманного відношення до експериментальних тварин. Тварини були розділені на контрольних і піддослідних, у яких був сформований стан гіпер- або гіпотиреозу (групи «експериментальний гіпертиреоз» або «експериментальний гіпотиреоз»). Стан експериментального гіпертиреозу моделювали шляхом

введення з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину. Стан експериментального гіпотиреозу створювали введенням з їжею мерказолілу. Вірогідність створеної моделі підтверджували визначенням вмісту тироксину і тиреотропного гормону в плазмі крові піддослідних щурів імуноферментним методом. Для розкриття нейромедіаторного складу при тиреодисфункції визначали вміст гліцину, ГАМК, глутамату та серотоніну в гомогенатах кори головного мозку і гіпокампа методом тонкошарової хроматографії. Наше дослідження показало наявність суттєвих регіональних відмінностей у складі нейромедіаторів між корою головного мозку та гіпокампом. Вважаємо, що отримані зміни серотоніну, ГАМК, глутамату та гліцину за умов тиреодисфункції у старих щурів призводили до потенціювання ефекту, який набував характер патологічного збудження, що займає провідне місце в патогенезі анкіозності, тривожності та депресивності, та, як наслідок, погіршення когнітивної функції старих щурів, особливо при експериментальному гіпотиреозі.

Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, ГАМК, серотонін, глутамат, гліцин, вік, щур.

Demchenko Olena Mykhailivna Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Vernadsky St., 9, Dnipro, tel.: (067) 898-79-56, <https://orcid.org/0000-0002-9065-0538>.

Rodynskyi Oleksandr Heorhiiovych Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Vernadsky St., 9, Dnipro, tel.: (067) 941-64-23, <https://orcid.org/000-0002-8011-6104>.

Kozlova Yuliia Vasylivna PhD, Associate Professor of Pathological Anatomy, Forensic Medicine and Pathological Physiology Department, Dnipro State Medical University, Vernadsky St., 9, Dnipro, tel.: (067) 487-50-50, <https://orcid.org/0000-0002-1364-1910>.

Popova Tetiana Viktorivna PhD, Senior Lecturer of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Vernadsky St., 9, Dnipro, tel.: (097) 418-51-71, <https://orcid.org/0000-0001-9627-330X>

CHANGES IN THE NEUROTRANSMITTERS COMPOSITION OF BRAIN IN CASE OF THYROID DYSFUNCTION IN OLD RATS

Abstract. Thyroid hormones are actively involved in the regulation of many processes in the central nervous system throughout life and play a leading role in the implementation of cognitive processes, and in thyroid dysfunction - disorders. Current scientific evidences indicate a high risk of developing dementia in

hypothyroidism and cognitive impairment in hyperthyroidism with age. Despite the active discussion of these processes, changes in neurotransmitters in hyper- and hypothyroidism with regard to the age aspect remain insufficiently studied. The aim of this study was to determine changes in the composition of brain neurotransmitters in hyper- and hypothyroidism in old rats. The study was carried out on 138 old Wistar rats (18-24 months old, weighing 360-420 g), males and females, kept in standard conditions and on a standard vivarium diet. All experiments were conducted in accordance with the current legislation on the humane treatment of experimental animals. The animals were divided into control and experimental animals with hyper- or hypothyroidism (experimental hyperthyroidism or experimental hypothyroidism groups). The state of experimental hyperthyroidism was modeled by administering L-thyroxine tablets crushed into powder with food. The state of experimental hypothyroidism was simulated by administration of mercazolil with food. The validity of the model was confirmed by determining the content of thyroxine and thyroid-stimulating hormone in the blood plasma of experimental rats by enzyme-linked immunosorbent assay. To reveal the neurotransmitter composition in thyroid dysfunction, the content of glycine, GABA, glutamate and serotonin in cerebral cortex and hippocampal homogenates was determined by thin-layer chromatography. Our study showed significant regional differences in the composition of neurotransmitters between the cerebral cortex and hippocampus. We think that the obtained changes in serotonin, GABA, glutamate and glycine under conditions of thyroid dysfunction in old rats led to a potentiation of the effect, which acquired the character of pathological excitation, which is a leading factor in the pathogenesis of anxiety, anxiety and depression, and, as a result, to the deterioration of cognitive function in old rats, especially in experimental hypothyroidism.

Keywords: hyperthyroidism, hypothyroidism, GABA, serotonin, glutamate, glycine, age, rat.

Постановка проблеми. Щитоподібна залоза (ЩЗ) - орган, що виконує ендокринну функцію за рахунок продукції гормонів (тироксин (Т₄), трийодтиронін (Т₃) та кальцитонін), які залучені до регуляції метаболічних процесів, зокрема метаболізму глюкози та ліпідів, регулювання дозрівання та проліферації клітин, а також до нейрогенезу [1]. Робота ЩЗ регулюється вісю гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза. При цьому гіпоталамус продукує тиреотропін-рилізінг-гормон, який, в свою чергу, регулює секрецію тиреотропного гормону (ТТГ) передньою долею гіпофіза [2]. Порушення функції ЩЗ постійно зростає як у дорослих, так і набуває поширення вроджена патологія [3]. До гіпертиреозу можуть призводити великий спектр порушень, зокрема утворення автономних вузлів, надмірне вживання йоду, аутоімунні процеси та ін [4]. Серед причин, що викликають гіпотиреоз по всьому світі є дефіцит йоду, а у регіонах, де споживається достатня кількість йоду, найбільш

поширеною є хвороба Хашимото - аутоімунне захворювання [4, 5]. Обидва порушення можуть спостерігатися при порушенні регуляції ЦНС [6, 7]. Відомо, що при гіпер- і при гіпофункції ЩЗ спостерігаються порушення когнітивної активності головного мозку [3]. Характерним для гіпертиреозу є підвищення продукції T_3 , T_4 і зниження рівня ТТГ гормонів. Розповсюдженими ознаками порушення функції головного мозку при гіпертиреозі є зміни емоційності, тривожність, нервозність, дратівливість, зниження концентрації і навіть порушення пам'яті [8]. Для гіпотиреозу характерним є зниження T_4 при підвищеному ТТГ [9]. При цьому пацієнти скаржаться на втоми, депресивність, порушення пам'яті [10]. Проте, механізми цих порушень достеменно не визначені, не розкрито зміни і роль нейромедіаторної системи при тиреодисфункції.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

Гормони ЩЗ активно залучаються до регуляції багатьох процесів у ЦНС протягом усього життя і відіграють провідну роль у реалізації когнітивних процесів, а при тиреодисфункції — порушень [11]. Сучасні наукові дані вказують на високий ризик розвитку деменції при гіпотиреозі та порушення когнітивних функцій при гіпертиреозі з віком [12, 13, 14]. В той же час добре досліджена участь нейромедіаторів, зокрема гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), серотоніну, глутамату, гліцину, у реалізації когнітивних процесів, в тому числі описані вікові аспекти [15, 16, 17, 18]. Також достатньо добре дослідженими є зміни цих нейромедіаторів при когнітивних порушеннях різного генезу [14, 19, 20, 21]. Проте, при активному обговоренні вказаних процесів, не достатньо дослідженими залишаються зміни нейромедіаторів при гіпер- та гіпофункції ЩЗ з урахуванням вікового аспекту.

Мета статті - з'ясувати зміни у складі нейромедіаторів головного мозку при гіпер- та гіпотиреозі у старих щурів.

Матеріали та методи.

Досліди були проведені на 138 старих щурах лінії Wistar (18–24 місяців, масою 360–420 г), самцях і самках, які утримувалися в стандартних умовах та на стандартному раціоні віварію. Усі експерименти були проведені відповідно до Етичного Кодексу Всесвітньої Медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах., що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики ДДМУ №3 від 04.03.2020 р.

Тварини були розділені на контрольних і піддослідних, у яких був сформований стан гіпер- або гіпотиреозу (групи «експериментальний гіпертиреоз» або «експериментальний гіпотиреоз»). Стан експериментального гіпертиреозу моделювали шляхом введення з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину («Berlin-Chemie AJ», Німеччина) упродовж двох тижнів у дозах, які поступово підвищували, що пов'язано з інактивацією екзогенного

тироксину [22]. На початку експерименту доза препарату була вищою за добу продукцію тироксину (3-5 мкг/добу/тварину) і становила 10 мкг/добу/тварину. Щодобово концентрацію тироксину підвищували на 5 мкг у порівнянні з попередньою. Стан експериментального гіпотиреозу створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг упродовж двох тижнів [23]. Вірогідність створеної моделі підтверджували визначенням вмісту тироксину і тиреотропного гормону (ТТГ) в плазмі крові піддослідних щурів імуноферментним методом [24].

Для розкриття нейромедіаторного складу в окремих структурах головного мозку при тиреодисфункції визначали вміст гліцину, ГАМК, глутамату та серотоніну в гомогенатах кори і гіпокампа методом тонкошарової хроматографії [25]. Вміст даних нейромедіаторних амінокислот (НМА) і серотоніну в екстрагованих фракціях визначали спектрофотометрично (СФ-46, Альтавір, Україна) і розраховували за калібрувальною кривою (стандарт Sigma, USA) з перерахунком на навіску тканини.

Отримані дані оброблені за допомогою параметричних методів статистики для малих вибірок [26] з використанням t-критерію Ст'юдента, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003 і STATISTICA 6.1. Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$, $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Виклад основного матеріалу.

Для з'ясування зміни у складі нейромедіаторів головного мозку при гіпер- та гіпотиреозі у старих щурів проводили дослідження ГАМК, серотоніну, глутамату та гліцину в корі (табл. 1) та гіпокампі (табл. 2).

Таблиця 1

Зміни вмісту нейромедіаторів при гіпер- та гіпотиреозі в корі головного мозку старих щурів

Група тварин	Серотонін (мкг/г тканини)	ГАМК (мкмоль/г тканини)	Глутамат (мкмоль/г тканини)	Гліцин (мкмоль/г тканини)
контроль	2.502±0.15	0.076±0.010	0.078±0.008	0.05±0.005
гіпертиреоз	2.068±0.11*	0.041±0.011*	0.126±0.017*	0.068±0.005*
гіпотиреоз	2.582±0.27	0.048±0.006*	0.144±0.025*	0.056±0.007

Примітка: *- $p < 0.05$

Як видно з таблиці 1, при гіпертиреозі в корі головного мозку зменшувався рівень серотоніну на 17% ($p < 0.05$) та ГАМК на 46% ($p < 0.05$), а рівень гліцину та особливо глутамату збільшувався у порівнянні з контрольними даними на 36% ($p < 0.05$) та 62% ($p < 0.05$) відповідно.

Подібно стану гіпертиреозу при гіпотиреозі рівень глутамату збільшувався на 46% ($p < 0.05$), в той час як рівень ГАМК також зменшувався на 37% ($p < 0.05$) у порівнянні з контролем.

Таблиця 2

Зміни вмісту нейромедіаторів при гіпер- та гіпотиреозі в гіпокампі старих щурів

Група тварин	Серотонін (мкг/г тканини)	ГАМК (мкмоль/г тканини)	Глутамат (мкмоль/г тканини)	Гліцин (мкмоль/г тканини)
контроль	2.744±0.32	0.054±0.005	0.104±0.01	0.044±0.003
гіпертиреоз	1.608±0.31*	0.051±0.003	0.107±0.02	0.094±0.01***
гіпотиреоз	2.300±0.47	0.047±0.003	0.218±0.03**	0.058±0.004*

Примітка: * - $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$

Аналіз вмісту нейромедіаторів у гіпокампі показав, що у щурів з гіпертиреозом спостерігалась подібна тенденція, що і в корі великих півкуль, зокрема, рівень серотоніну зменшився, але в більшій мірі, на 41%, а вміст гліцину взагалі зростав надмірно - на 114%. При експериментальному гіпотиреозі відзначалися зміни протилежного характеру. Відзначалося надмірне накопичення глутамату, яке складало 110%, тобто зростав рівень збуджуючого медіатора, на відміну від гліцину при гіпертиреозі.

Вважаємо, що такий перерозподіл вмісту НМА і серотоніну на фоні дисбалансу тиреоїдних гормонів ймовірно пов'язаний з ауторегуляторним механізмом контролю гіпер- та гіпометаболізму мозку за умов підвищеного та зниженого тиреоїдного статусу організму. А саме, при гіперметаболізмі мозку за умов експериментального гіпертиреозу у старих щурів надмірно зростає до зворотних механізмів регуляції даного стану ЦНС вміст гальмівного нейромедіатора - гліцину в корі. І навпаки, зниження метаболізму мозку при експериментальному гіпотиреозі супроводжувався надмірним накопиченням збуджуючого медіатора - глутаміну в корі і особливо в гіпокампі.

Нейромедіатори, зокрема серотонін, ГАМК, глутамат та гліцин є добре дослідженими в нормі. Так, показано, що серотонін зв'язується з багатьма рецепторами, що розташовані у різних ділянках головного мозку. В корі і гіпокампі серотонін зв'язується з 5-НТ_{1A} рецептором і регулює настрої, емоції і когнітивні процеси. Серотонінові рецептори 5-НТ_{2A}, 5-НТ_{2B} і 5-НТ_{2C} є важливими в регуляції навчання, пам'яті, настрою та інших когнітивних процесах. А рецептори 5-НТ₃ пов'язані з контролем блювоти [27].

Головним інгібіторним нейромедіатором, що знижує активність нейронів у корі мозку та залучений до формування і збереження енграм

пам'яті через вплив на гіпокамп є ГАМК [28]. Рецептори до ГАМК розповсюджені в корі головного мозку та гіпокампі і представлені 2 типами: GABA-A та GABA-B. Рецептори GABA-A є іонотропними рецепторами, які швидко відкриваються та закриваються під впливом ГАМК. Активація рецепторів GABA-A призводить до відкриття каналів хлору, що забезпечує вхід іонів Cl^- до клітини та гіперполяризацію мембрани та призводить до зниження збудження нейрона. Рецептори GABA-B є зв'язаними з білком рецепторами, які активують другий месенджерний шлях через G-білок. Активація рецепторів GABA-B може призводити до змін в проникності для іонів калію, а також до модуляції функціонування іонних каналів.

Гліцин також є інгібіторним нейромедіатором, що контролює передачу нервових імпульсів і регулює збудливість. На сьогодні відомо 2 типи рецепторів гліцину: GlyR-A та GlyR-B. Рецептори гліцину типу А (GlyR-A) є іонотропними, спричиняють відкриття каналів хлору, що призводить до гіперполяризації мембрани і, таким чином, до інгібіції нейронної активності. Рецептори гліцину типу В (GlyR-B) також є іонотропними і мають подібний механізм дії до GlyR-A. [29].

Глутамат, який є основним медіатором збудження у ЦНС, залучений до збереження та консолідації інформації. Ці процеси реалізуються при взаємодії глутамату з відповідними рецепторами (NMDA, AMPA, mGluR). Рецептори NMDA також є іонотропними глутаматними рецепторами, які відіграють велику роль у навчанні та пам'яті. Активація даних каналів спричинює вхід кальцію до нейронів, що відіграє ключову роль у довгостроковій пластичності та нейронній адаптації. Рецептори AMPA також є іонотропними, а значить медіують швидко деполяризацію мембрани нейронів, що посилює синаптичну передачу. Рецептори карбоксилату (mGluR) є метаботропними, тобто вони активують внутрішньоклітинні сигнальні каскади через взаємодію з G-білками, регулюють ділянки пре- та постсинаптичних мембран, відіграючи роль у модуляції синаптичної передачі [30].

З багатьох літературних джерел відомо, що дисфункція нейромедіаторів, що досліджували, може впливати на психічне здоров'я та ризики розвитку різних психічних розладів [31].

Виходячи з функцій перелічених нейромедіаторів та враховуючи отримані в ході дослідження результати при гіпертиреозі можна очікувати розвиток депресії через зменшення ГАМК, серотоніну та надлишковому накопиченню вмісту гліцину в корі і гіпокампі старих щурів.

Дослідження нейромедіаторів при гіпотиреозі показало ризик збільшення збудливості ЦНС та порушення пам'яті і поведінки за рахунок надмірного зменшення ГАМК і підвищення глутамату, який може проявляти ексайтотоксичний ефект.

Висновки. Наше дослідження показало наявність суттєвих регіональних відмінностей у складі нейромедіаторів між корою головного мозку та гіпокампі.

Вважаємо, що отримані зміни серотоніну, ГАМК, глутамату та гліцину за умов тиреодисфункції у старих щурів призводили до потенціювання ефекту, який набував характер патологічного збудження, що займає провідне місце в патогенезі анкіогенності, тривожності та депресивності, та, як наслідок, погіршення когнітивної функції старих щурів, особливо при експериментальному гіпотиреозі.

Перспективи подальших досліджень. Надалі перспективним є дослідження вікових відмінностей у складі нейромедіаторів головного мозку щурів з гіпер- та гіпотиреозом.

Література:

1. Hypothyroidism and cognitive disorders during development and adulthood: implications in the Central Nervous System / P. Salazar, P. Cisternas, M. Martinez, N.C. Inestrosa // *Mol Neurobiol.* - 2019. - Vol. 56, № 4. - P. 2952-2963. doi: 10.1007/s12035-018-1270-y.
2. Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels / M. Babić Leko, I. Gunjača, N. Pleić, T. Zemunik // *Int J Mol Sci.* - 2021. - Vol. 22, № 12. - P.6521. doi: 10.3390/ijms22126521.
3. Hypothyroidism and hyperthyroidism / G. Guerri, S. Bressan, M. Sartori [et al.] // *Acta Biomed.* - 2019. - Vol. 90, № 10-S. - P. 83-86. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8765.
4. Hughes K. Thyroid disease: Long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism / K. Hughes, C. Eastman // *Aust J Gen Pract.* - 2021. - Vol. 50, № 1-2. - P. 36-42. doi: 10.31128/AJGP-09-20-5653.
5. Chiovato L. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going / L. Chiovato, F. Magri, A. Carlé // *Adv Ther.* - 2019. - Vol. 36, Suppl 2. - P. 47-58. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8.
6. Penetrating brain injury with hypopituitarism / R.D. Appelbaum, K.E. Neri, K.A. Rebo, S.P. 2nd Carmichael // *Trauma Case Rep.* - 2022. - Vol. 1, № 38. - P. 100628. doi: 10.1016/j.tcr.2022.100628.
7. A rare pituitary tumor associated with hyperthyroidism and acromegaly / L. Li, L. Meng, Y. Liu [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* - 2022. - Vol. 13. - № 1072647. doi: 10.3389/fendo.2022.1072647.
8. Brain functional connectivity in patients with hyperthyroidism after anti-thyroid treatment / M. Kumar, S. Singh, P. Rana [et al.] // *J Neuroendocrinol.* - 2022. - Vol. 34, № 1. - P. e13075. doi: 10.1111/jne.13075.
9. Hypothyroidism / L. Chaker, S. Razvi, I.M. Bensenor [et al.] // *Nat Rev Dis Primers.* - 2022. - Vol. 8, № 1. - P. 30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7.
10. Samuels M.H. Brain fog in hypothyroidism: what is it, how is it measured, and what can be done about it / M.H. Samuels, L.J. Bernstein // *Thyroid.* - 2022. - Vol. 32, № 7. - P. 752-763. doi: 10.1089/thy.2022.0139.
11. Thyroid hormones in brain development and function / K.R. Feingold, B. Anawalt, M.R. Blackman [et al.] editors // *J. Bernal.* - 2022. - Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
12. The effect of hyperthyroidism on cognitive function, neuroinflammation, and necroptosis in APP/PS1 mice / K. Lou, S. Liu, F. Zhang [et al.] // *J Transl Med.* - 2023. - Vol. 21, № 1. - P. 657. doi: 10.1186/s12967-023-04511-x.
13. Pyun J.M. Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment / J.M. Pyun, Y.H. Park, S. Kim // *J Alzheimers Dis.* - 2022. - Vol. 88, № 2. - P. 757-762. doi: 10.3233/JAD-220302.
14. The glycine site of NMDA receptors: A target for cognitive enhancement in psychiatric disorders / B. Peyrovian, J.D. Rosenblatt, Z. Pan [et al.] // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* - 2019. - Vol. 92. P. 387-404. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.001.

15. GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain / W. Koh, H. Kwak, E. Cheong, C.J. Lee // *Nat Rev Neurosci.* - 2023. - Vol. 24, № 9. P. 523-539. doi: 10.1038/s41583-023-00724-7.
16. Brain serotonin transporter is associated with cognitive-affective biases in healthy individuals / S. Armand, B. Ozenne, N. Svart [et al.] // *Hum Brain Mapp.* - 2022. - Vol. 43, № 13. - P. 4174-4184. doi: 10.1002/hbm.25946.
17. Glutamate levels across deep brain structures in patients with a psychotic disorder and its relation to cognitive functioning / T.A. Broeders, A.A. Bhogal, L.M. Morsinkhof [et al.] // *J Psychopharmacol.* - 2022. - Vol. 36, № 4. - P. 489-497. doi: 10.1177/02698811221077199.
18. Демченко О.М. Нейрохімічний механізм формування поведінкових реакцій за умов емоційного навантаження в ранньому онтогенезі / О.М. Демченко, Ю.В. Козлова, С.С. Сіроух // *Проблеми ендокринної патології.* - 2023. - Вип. 80, №3. - С. 76-84.
19. The GABA system, a new target for medications against cognitive impairment-associated with neuroactive steroids / T. Bäckström, S. Turkmen, R. Das [et al.] // *J Intern Med.* - 2023. - Vol. 294, № 3. P. 281-294. doi: 10.1111/joim.13705.
20. Szuhany K.L. Anxiety disorders: a review / K.L. Szuhany, N.M. Simon // *JAMA.* - 2022. - Vol. 328, № 24. - P. 2431-2445. doi: 10.1001/jama.2022.22744.
21. The importance of α -Klotho in depression and cognitive impairment and its connection to glutamate neurotransmission-An up-to-date review / P. Pańczyszyn-Trzewik, E. Czechowska, K. Stachowicz, M. Sowa-Kućma // *Int J Mol Sci.* - 2023. - Vol. 24, № 20. - P. 15268. doi: 10.3390/ijms242015268.
22. Effect of a polyherbal formulation on L-thyroxine induced hyperthyroidism in a rat model: In vitro and in vivo analysis and identification of bioactive phytochemicals / J. V. R. A. Samy, R. R. A. Sayanam, C. Balasubramanian [et al.] // *Int J Biol Macromol.* - 2023. - Vol. 237, №. 15. - P. 124140. doi:10.1016/j.ijbiomac.2023.124140.
23. Transient hypothyroidism during lactation arrests myelination in the anterior commissure of rats. A magnetic resonance image and electron microscope study / F. S. Lucia, J. Pacheco-Torres, S. González-Granero [et al.] // *Front. Neuroanat.* - 2018. - Vol. 12. doi:10.3389/fnana.2018.00031.
24. Тірон О.І. Динаміка гормональної активності щитоподібної залози за умов термічного опіку шкіри / О.І. Тірон, Р.С. Вастьянов // *Medicine and Farmacy.* - 2023. - №. 148. - С. 392-397. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/12417>.
25. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції. Методичні рекомендації / І. С. Чекман, І. Ф. Беленічев, О. О. Нагорна та ін. К.:Юстон, 2016. – 80 с.
26. Біостатистика: підручник / [Грузєва Т.С., Лехан В.М., Огнєв В.А. та ін.] ; за заг. ред. Грузєвої Т.С. - Вінниця : Нова Книга, 2020. - 384 с.
27. Jauhar S. Fifty years on: Serotonin and depression / S. Jauhar, P.J. Cowen, M. J Browning // *Psychopharmacol.* - 2023. - Vol. 37, № 3. - P. 237-241. doi: 10.1177/02698811231161813.
28. Sears S.M. Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance / S.M. Sears, S.J. Hewett // *Exp Biol Med (Maywood).* - 2021. - Vol. 246, № 9. - P. 1069-1083. doi: 10.1177/1535370221989263.
29. SLC6A20 transporter: a novel regulator of brain glycine homeostasis and NMDAR function / M. Bae, J.D. Roh, Y. Kim [et al.] // *EMBO Mol Med.* - 2021. - Vol. 13, № 2. - P. e12632. doi: 10.15252/emmm.202012632.
30. Onaolapo A.Y. Dietary glutamate and the brain: In the footprints of a Jekyll and Hyde molecule / A.Y. Onaolapo, O.J. Onaolapo // *Neurotoxicology.* - 2020. - Vol. 80. - P. 93-104. doi: 10.1016/j.neuro.2020.07.001.
31. Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease / A. Del Colle, N. Israelyan, K. Gross Margolis // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* - 2020. - Vol. 318, № 1. - G130-G143. doi: 10.1152/ajpgi.00173.2019.

References:

1. Salazar P., Cisternas P., Martinez M., Inestrosa N.C. (2019). Hypothyroidism and cognitive disorders during development and adulthood: implications in the Central Nervous System. *Mol Neurobiol.*, 56(4):2952-2963. doi: 10.1007/s12035-018-1270-y.
2. Babić Leko M., Gunjača I., Pleić N., Zemunik T. (2021). Environmental factors affecting thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Int J Mol Sci.*, 22(12):6521. doi: 10.3390/ijms22126521.
3. Guerri G., Bressan S., Sartori M., Costantini A., Benedetti S., Agostini F., Tezzele S., Cecchin S., Scaramuzza A., Bertelli M. (2019). Hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Biomed.*, 90(10-S):83-86. doi: 10.23750/abm.v90i10-S.8765.
4. Hughes K., Eastman C. (2021). Thyroid disease: long-term management of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Aust J Gen Pract.*, 50(1-2):36-42. doi: 10.31128/AJGP-09-20-5653.
5. Chiovato L., Magri F., Carlé A. (2019). Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv Ther.*, 36(Suppl 2):47-58. doi: 10.1007/s12325-019-01080-8.
6. Appelbaum R.D., Neri K.E., Rebo K.A., Carmichael S.P. 2nd. (2022). Penetrating brain injury with hypopituitarism. *Trauma Case Rep.*, 38:100628. doi: 10.1016/j.tcr.2022.100628.
7. Li L., Meng L., Liu Y., Tamrakar R., Yang X., Liang X., Zhou J., Xian J., Huang Z., Qin Y. (2022). A rare pituitary tumor associated with hyperthyroidism and acromegaly. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 13:1072647. doi: 10.3389/fendo.2022.1072647.
8. Kumar M., Singh S., Rana P., Modi S., Sekhri T., Kanwar R., D'Souza M., Khushu S. (2022). Brain functional connectivity in patients with hyperthyroidism after anti-thyroid treatment. *J Neuroendocrinol.*, 34(1):e13075. doi: 10.1111/jne.13075.
9. Chaker L., Razvi S., Bensenor I.M., Azizi F., Pearce E.N., Peeters R.P. (2022). Hypothyroidism. *Nat Rev Dis Primers.*, 8(1):30. doi: 10.1038/s41572-022-00357-7.
10. Samuels M.H., Bernstein L.J. (2022). Brain fog in hypothyroidism: what is it, how is it measured, and what can be done about it. *Thyroid.*, 32;7:752-763. doi: 10.1089/thy.2022.0139.
11. Feingold K.R., Anawalt B., Blackman M.R., Boyce A., Chrousos G., Corpas E., de Herder W.W., Dhatariya K., Dungan K., Hofland J., Kalra S., Kaltsas G., Kapoor N., Koch C., Kopp P., Korbonits M., Kovacs C.S., Kuohung W., Laferrère B., Levy M., McGee E.A., McLachlan R., New M., Purnell J., Sahay R., Shah A.S., Singer F., Sperling M.A., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P., editors. (2022). *Thyroid hormones in brain development and function*. Bernal J. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. – PMID: 25905404.
12. Lou K., Liu S., Zhang F., Sun W., Su X., Bi W., Yin Q., Qiu Y., Zhang Z., Jing M., Ma S. (2023). The effect of hyperthyroidism on cognitive function, neuroinflammation, and necroptosis in APP/PS1 mice. *J Transl Med.*, 21(1):657. doi: 10.1186/s12967-023-04511-x.
13. Pyun J.M., Park Y.H., Kim S. (2022). Subclinical hypothyroidism and cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.*, 88(2):757-762. doi: 10.3233/JAD-220302. PMID: 35694927.
14. Peyrovian B., Rosenblat J.D., Pan Z., Iacobucci M., Brietzke E., McIntyre R.S. (2019). The glycine site of NMDA receptors: A target for cognitive enhancement in psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 8;92:387-404. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.001.
15. Koh W., Kwak H., Cheong E., Lee C.J. (2023). GABA tone regulation and its cognitive functions in the brain. *Nat Rev Neurosci.*, 24(9):523-539. doi: 10.1038/s41583-023-00724-7.
16. Armand S., Ozenne B., Svart N., Frokjaer V.G., Knudsen G.M., Fisher P.M., Stenbaek D.S. (2022). Brain serotonin transporter is associated with cognitive-affective biases in healthy individuals. *Hum Brain Mapp.*, 43(13):4174-4184. doi: 10.1002/hbm.25946.
17. Broeders T.A., Bhogal A.A., Morsinkhof L.M., Schoonheim M.M., Röder C.H., Edens M., Klomp D.W., Wijnen J.P., Vinkers C.H. (2022). Glutamate levels across deep brain structures in patients with a psychotic disorder and its relation to cognitive functioning. *J Psychopharmacol.*, 36(4): 489-497. doi: 10.1177/026988112211077199.

18. Demchenko O.M., Kozlova Yu.V., Siroukh S.S. (2023). Neurokhimichniy mekhanizm formuvannya povedinkovykh reaktsii za umov emotsiinoho navantazhennia v rannomu ontogenezi. [Neurochemical mechanism of formation of behavioral reactions under conditions of emotional stress in early ontogenesis]. *Problems of endocrine pathology*, 3 (80):76-84.
19. Bäckström T., Turkmen S., Das R., Doverskog M., Blackburn T.P. (2023). The GABA system, a new target for medications against cognitive impairment-associated with neuroactive steroids. *J Intern Med.*, 294(3):281-294. doi: 10.1111/joim.13705.
20. Szuhany K.L., Simon N.M. (2022). Anxiety disorders: a review. *JAMA*, 328(24):2431-2445. doi: 10.1001/jama.2022.22744.
21. Pańczyszyn-Trzewik P., Czechowska E., Stachowicz K., Sowa-Kućma M. (2023). The importance of α -Klotho in depression and cognitive impairment and its connection to glutamate neurotransmission-An up-to-date review. *Int J Mol Sci.*, 24(20):15268. doi: 10.3390/ijms242015268.
22. Samy J.V.R.A., Sayanam R.R.A., Balasubramanian C., Vijayakumar N., Sung-Jin Kim, Vijayakumar S., Gatashah M.K., Ola M.S., Basudan O.A., Daoud M.S., Al-Bagmi M.S., Hazazi B.T. (2023). Effect of a polyherbal formulation on L-thyroxine induced hyperthyroidism in a rat model: In vitro and in vivo analysis and identification of bioactive phytochemicals. *Int J Biol Macromol.*, 237:124140. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2023.124140.
23. Lucia F.S., Pacheco-Torres J., González-Granero S., Canals S., Obregón M.J., García-Verdugo J.M., Berbel P. (2018). Transient hypothyroidism during lactation arrests myelination in the anterior commissure of rats. a magnetic resonance image and electron microscope study. *Front Neuroanat.*, 12:31. doi: 10.3389/fnana.2018.00031.
24. Tiron O.I., Vastianov R.S. (2023). Dynamika hormonalnoi aktyvnosti shchytopodobnoi zalozy za umov termichnoho opiku shkiry. [Dynamics of hormonal activity of the thyroid gland under conditions of thermal skin burns]. *Medicine and Pharmacy*, 148:392-397. <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/12417>
25. Chekman I.S., Bielenichev I.F., Nahorna O.O. (2016). Doklinichne vyvchennia spetsyficnoi aktyvnosti potentsiinykh likarskykh zasobiv pervynnoi ta vtorynnoi neiroproteksii. *Metodychni rekomendatsi [Preclinical study of the specific activity of potential drugs for primary and secondary neuroprotection. Guidelines].K: Yuston*, 80.
26. Hruzieva T.S., Liekhan V.M., Ohniev V.A. *Biostatystyka: pidruchnyk / za zah. red. Hruzieva T.S. [Biostatistics: a textbook / according to the general edition Hruzieva T.S.] - Vinnytsia : Nova Knyha*, 2020, 384.
27. Jauhar S., Cowen P.J., Browning M. (2023). Fifty years on: Serotonin and depression. *J Psychopharmacol.*, 37(3):237-241. doi: 10.1177/02698811231161813.
28. Sears S.M., Hewett S.J. (2021). Influence of glutamate and GABA transport on brain excitatory/inhibitory balance. *Exp Biol Med (Maywood)*,246(9):1069-1083. doi: 10.1177/1535370221989263.
29. Bae M., Roh J.D., Kim Y., Kim S.S., Han H.M., Yang E., Kang H., Lee S., Kim J.Y., Kang R., Jung H., Yoo T., Kim H., Kim D, Oh H, Han S, Kim D, Han J, Bae YC, Kim H, Ahn S, Chan AM, Lee D, Kim JW, Kim E. (2021). SLC6A20 transporter: a novel regulator of brain glycine homeostasis and NMDAR function. *EMBO Mol Med.*, 13(2):e12632. doi: 10.15252/emmm.202012632.
30. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. (2020). Dietary glutamate and the brain: In the footprints of a Jekyll and Hyde molecule. *Neurotoxicology*, 80:93-104. doi: 10.1016/j.neuro.2020.07.001.
31. Del Colle A., Israelyan N., Gross Margolis K. (2020). Novel aspects of enteric serotonergic signaling in health and brain-gut disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.*, 318(1):G130-G143. doi: 10.1152/ajpgi.00173.2019.