

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ВОЙЧЕНКО ЯРОСЛАВ СЕРГІЙОВИЧ

УДК 616.441-008.6-092.9-053:611.81]-07:612.397

ДИСЕРТАЦІЯ

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПРООКСИДАНТНИХ ТА АНТИОКСИДАНТНИХ
СИСТЕМ У СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ
ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ**

222 «Медицина»

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідні джерела

_____Войченко Ярослав Сергійович

Науковий керівник: Родинський Олександр Георгійович, д.мед.н., професор, зав.
кафедри фізіології

Дніпро-2025

АНОТАЦІЯ

Войченко Я.С. Характеристика прооксидантних та антиоксидантних систем у структурах головного мозку щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії. – Кваліфікаційна праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, 2025 р.

Дослідження функціональних особливостей щитоподібної залози на фоні зміненої діяльності ЦНС привертають особливу увагу у наукового співтовариства в усьому світі.

Важливою і мало висвітленою у літературі проблемою є опис механізмів регуляції та нейрогуморальних процесів функціонування ЦНС, особливо участь прооксидантної і антиоксидантної системи та вплив гормонів на розумову діяльність у головному мозку при умові порушення тиреоїдного балансу.

У останні роки науковці із різних країн генерували власні ідеї та концентрували велику кількість матеріалу відносно впливу тиреоїдних гормонів щодо вищої нервової діяльності. Актуальною залишається інформація про різні експериментальні дані щодо впливу T_3 і T_4 на процеси навчання та пам'яті. Тому захворювання щитоподібної залози — одні з найпоширеніших питань сучасності. Особливо коли деякі з них проявляються гіпертироксинемією, яка запускає механізми системних метаболо-функціональних порушень в різних органах живих організмів.

Дослідження захворювань щитоподібної залози має велике значення для розробки нових ефективних лікарських засобів, створення актуальних рекомендацій та схем лікування. Також вивчення захворювань щитоподібної залози є актуальним нюансом із екологічної та медичної сторони (цей момент розглядається як довгостроковий наслідок аварії на Чорнобильській АЕС, дань

сучасності із огляду на велику кількість хвороб, що супроводжуються тривожністю та когнітивними розладами). Ось чому є доцільною характеристика стану прооксидантної і антиоксидантної систем у функціонуванні ЦНС за умов експериментальної гіпертироксинемії.

Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Дніпровського державного медичного університету і також є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фізіології «Компенсаторно-адаптивні реакції центральної і периферичної нервової системи в нормі та в патологічних умовах» (інформація про яку наявна у державних реєстраційних № 019U100957, 0119U100957, 0123U100034).

Результати. У дослідженні взяли участь юновікові і середньовікові щури білої лінії, експериментальну гіпертироксинемію моделювали одноразово додаючи о 9 годині ранку під час прийому їжі перемелений L-тироксин у таблетованій формі (німецьке виробництво “Berlin-Chemie AG”) у дозі 20 мкг/кг маси щура. Гіпертироксинемію підтвердили імуноферментно із використанням набору Huma-lander. Тварин декапітували, піддавали поведінковим тестуванням у відкритому полі, із використанням методики УРПУ, піднесеного хрестоподібного лабіринту.

Емоційна і орієнтовно-дослідницька діяльність при експериментальним чином змодельованій гіпертироксинемії вивчалась за допомогою методики відкритого поля. Вивчали особливості грумінгу, актів дефекації, спроб оминати периферичні і внутрішні квадрати, стійки, захід у нірки. Виявили, що щури із контрольної групи юного віку у середньому оминали стійки 6,3 рази, 95% ДІ 4,72 - 7,88, були швидшими за експериментальну групу, якій вдалося це зробити 5,4 рази, 95% ДІ 4,35 - 6,44 ($p=0,202$).

Показник оминання периферичних квадратів у групі контролю склав 9 разів при 95% ДІ 7,45 - 10,55, у експериментальній групі - 9,8, 95% ДІ 8,56 - 11,04 ($p=0,394$). Стосовно середньої кількості пересічених внутрішніх квадратів у групі контролю, то показник склав 4,1 рази при 95% ДІ 3,11 - 5,08, а у експериментальній групі - 4,53, 95% ДІ 3,40 - 5,66, $p=0,359$. Середнє значення заходу у нірки у групі

контролю становила 6,37, 95% ДІ 5,05 - 8,35, в експериментальній групі - 5,47, 95% ДІ 4,49 - 6,44 ($p=0,115$).

У юних щурів контрольної групи кількість спроб грумінгу склало 13,3 разів, 95% ДІ 9,11 - 17,49. У експериментальній відповідно 12,4 рази, 95% ДІ 10,5 - 14,30; $p=0,752$. Дані щодо болюсів дефекації ($p=0,398$) були наступні: контроль – 12,2 випадки, 95% ДІ 9,15 - 15,25; експеримент - 13 випадків, 95% ДІ 11,58 - 14,42. У щурів середнього віку результати мали статистично вагоме значення, що свідчить про те, що тварини з віком втрачають почуття страху до нових викликів. Під час поведінкового тестування щурів досліджувалась частота серцевих скорочень (ЧСС) у різних ситуаціях. У експериментальних групах, як серед юних, так і серед середньовікових щурів, ЧСС була вищою порівняно з контрольними групами.

У "відкритому полі" при реєстрації грумінгу частота серцевих скорочень у юних щурів групи контролю становила 360 уд/хв (95 % ДІ 345-364,7 уд/хв), а у групі експерименту - 379 уд/хв (95 % ДІ 370,1-396,2 уд/хв). У середньовікових щурів під час грумінгу частота серцевих скорочень наступна: контроль – 364,7 уд/хв (95 % ДІ 355-397,1 уд/хв), експеримент - 399 уд/хв (95 % ДІ 379-406,7 уд/хв).

Під час моментів дефекації ЧСС у юних щурів – контроль: 371 уд/хв (95 % ДІ 365-387,3 уд/хв), експеримент: 376 уд/хв (95 % ДІ 368,1-389,3 уд/хв). Дані по середньовікових щурах відрізняються критично: контроль - 376 уд/хв (95 % ДІ 370-377,34 уд/хв), експеримент: 398 уд/хв (95 % ДІ 368,1-389,3 уд/хв).

Неоднорідними результати стосовно ЧСС були і при спробі оминуту периферичні квадрати. У юних щурів контрольної категорії ЧСС становило приблизно 390 уд/хв (95 % ДІ 382,2-397,61 уд/хв), експериментальної категорії – 406 уд/хв (95 % ДІ 387,2-407,9 уд/хв). У щурів середнього віку контрольної категорії ЧСС становило приблизно 392 уд/хв (95 % ДІ 386-401,2 уд/хв), експериментальної категорії – 407,1 уд/хв (95 % ДІ 382,3-415,1 уд/хв).

Подібна тенденція відносно частоти серцевих скорочень фіксувалась і при обходженні внутрішніх перешкод (квадратів). У юних щурів контрольної категорії ЧСС становило приблизно 417,2 уд/хв (95 % ДІ 399,7-420,3 уд/хв), експериментальної категорії – 418 уд/хв (95 % ДІ 397-425,43 уд/хв). У щурів

середнього віку контрольної категорії ЧСС склало 390 уд/хв (95 % ДІ 377,7-400,9 уд/хв), експериментальної категорії – 420 уд/хв (95 % ДІ 389-425,4 уд/хв).

При оминанні стійок середній показник частоти серцевих скорочень у юних щурів групи контролю був наступний: 407,2 уд/хв (95 % ДІ 392,3-415,8 уд/хв). У групі експерименту - 396 уд/хв (95 % ДІ 375,6-399,51 уд/хв). У середньовіковій категорії: контроль – 420,5 уд/хв (95 % ДІ 399,7-423,41 уд/хв), експеримент - 416 уд/хв (95 % ДІ 399,8-427,92 уд/хв).

Якщо розглянути ЧСС щурів юного віку при заході у нірки, то у групі контролю отримано таке значення – 378 уд/хв (95 % ДІ 366,4-398,7 уд/хв), а у групі експерименту 381 уд/хв (95 % ДІ 367,1- 398,52 уд/хв). При зануренні у нірки щурів середнього віку результат наступний: ЧСС у групі контролю - 388 уд/хв (95 % ДІ 368,9-399,71 уд/хв), у групі експерименту – 395,2 уд/хв (95 % ДІ 390,7- 398,9 уд/хв).

Найбільш значні відмінності спостерігалися під час активностей, таких як грумінг, дефекація, обходження периферичних та внутрішніх перешкод.

У юних щурів підвищення ЧСС у експериментальній групі варіювало від 315 до 328 ударів за хвилину, залежно від ситуації.

У середньовікових щурів різниця між експериментальною та контрольною групами була ще більш помітною, досягаючи 30 ударів за хвилину.

Це свідчить про виражену впливову роль експериментальної гіпертироксинемії на серцево-судинну систему щурів, зокрема під час стресових або активних поведінкових епізодів.

Мнестична діяльність вивчалась за допомогою методики УРПУ (умовна реакція пасивного уникання). Результати контрольної групи юних щурят майже не відрізнялись від групи експерименту. У перших показник, який оцінюється, становив 50% при 95% ДІ (19,01% - 80,99%), у других - 40%, 95% ДІ (18,53% - 61,47%), що пояснюється особливостями моделі. χ^2 -Пірсона при цьому склав 0,26, $p=0,608$.

Не знайдено значних відмінностей і серед груп контролю та експерименту у щурів середнього віку, у перших - частота випадків амнезії 80%, 95% ДІ (55,21 %

- 104,79 %), у других - 85% при 95% ДІ (69,35 % - 100,65 %). χ^2 -Пірсона = 0,11; $p=0,733$.

Застосований тест Порсолта є саме тим експериментальним методом, який здатний виявити та оцінити депресивну спрямованість у спонтанній діяльності щурів під час вимушеного плавання. У тесті Порсолта реєстрації підлягали: поява першого сеансу рухової діяльності, тривалість перших і загальних завмирань, акти дефекації. Час активного плавання: це коли тварина активно намагається плавати і знайти вихід. Час пасивного плавання: це коли тварина залишається нерухомою або робить мінімальні рухи, що вважається показником депресивної поведінки. Активне плавання зазвичай асоціюється з наявністю мотивації до виживання і боротьби з ситуацією, в той час як пасивне плавання вказує на безнадійність або відсутність мотивації, що є показником депресивного стану. Поява першого сеансу рухової активності у щурів юного віку групи контролю ($n=10$) в середньому становила 13,7 с (95% ДІ 3,65-23,75), а у групі експерименту ($n=10$) - 26 с (95% ДІ 10,0-41,5). Різниця між показниками не виявилась статистично значимою (критерій Стьюдента $t=1,47$, $p=0,158$).

Тривалість перших завмирань у юновікових тварин групи контролю склала 9,3 с (95% ДІ 0,22-18,82), у експериментальній групі відповідно 16,6 с (95% ДІ 4,74-28,46). Статистично значущої різниці не спостерігалось, двосторонній критерій Стьюдента $t=1,09$, $p=0,292$. При цьому загальна тривалість завмирань у групі контролю склала 32,8 с (95% ДІ 21,62-43,98), у експериментальній групі відповідно 36,5 с (95% ДІ 18,26-54,74). Статистично значущої різниці не спостерігалось (критерій Стьюдента $t=0,39$, $p=0,700$).

Фіксували під час дослідження також болюси дефекації. Так, у групі контролю значення показника, що вивчається, склало 20,8 (95% ДІ 8,68-32,92), у експериментальній групі щурів лінії Wistar - 30,2 (95% ДІ 17,36-43,04). Статистично значущої різниці не спостерігалось (критерій Стьюдента $t=1,20$, $p=0,244$).

Подібною ситуація спостерігалась і у щурів середнього віку групи контролю ($n=10$) при вивченні появи першого сеансу рухової активності, який у середньому

становить 41,4 с (95% ДІ 18,05-64,75), тоді як у групі експерименту ($n=10$) – 30,2 с (95% ДІ 19,27-41,13). Різниця між показниками не виявилась статистично значимою (критерій Стьюдента $t=0,98$, $p=0,339$).

Вивчаючи часові межі перших завмирань у середньовікових тварин, попередньо можна підсумувати, що у групі контролю тривалість іммобілізації складала 28,44 с (95% ДІ 10,84-46,05), у експериментальній групі відповідно 19,1 с (95% ДІ 12,81-25,40). Статистично значущої різниці не спостерігалось, двосторонній критерій Стьюдента $t=1,20$, $p=0,247$. Подібна тенденція зустрічалась і при з'ясуванні загальної тривалості завмирань, яка склала у групі контролю 51,3 с (95% ДІ 31,78-70,82), у експериментальній групі відповідно 38,3 с (95% ДІ 27,69-48,91). Статистично значущої різниці не спостерігалось (двосторонній критерій Стьюдента $t=1,32$, $p=0,202$).

Щодо болюсів дефекації, то у групі контролю їхня кількість склала у середньому 49,4 (95% ДІ 32,77-66,03), у експериментальній групі лабораторних тварин - 28,2 (95% ДІ 20,95-35,45). Результати виявились статистично значущі (критерій Стьюдента $t=2,64$, $p=0,017$).

У піднесеному хрестоподібному лабіринті як установці для вивчення тривожності оцінювали ЛП, характеризували перебування у центральній точці установки, тривалість перебування у затемнених (закритих) та освітлених (відкритих) рукавах, показник підглядання у відкритий рукав і вниз.

Тривалість перебування юновікових щурів у центральній точці була більшою у групі експерименту.

Час перебування у закритому рукаві піднесеного хрестоподібного лабіринту навпаки – переважав у контрольній групі.

У експериментальних тварин юного віку зменшується кількість заглядань у відкритий рукав та вниз із нього, що пояснюється спадом інтересу до навколишнього.

У піднесеному хрестоподібному лабіринті як методі для вивчення тривожності обстежували і частоту серцевих скорочень при визначенні ЛП, оцінці характеру перебування у центральній точці установки, терміну перебування у

затемнених (закритих) і освітлених (відкритих) рукавах, значеннях підглядання у відкритий рукав і вниз.

У щурів юного віку, група = контроль, ЧСС у момент фрізінгу (під час визначення латентного періоду) становило 370 уд/хв (95% ДІ 366,4-373,1 уд/хв) , що було на 7,2 уд/хв менше у порівнянні із експериментальною групою (95% ДІ 371,4- 386,31 уд/хв).

Якщо взяти до уваги щурів середнього віку, то у контрольній групі їхнє значення ЧСС у цьому випадку - 378,8 уд/хв (95% ДІ 374,2-382,2 уд/хв), у експериментальній групі 387,9 уд/хв (95% ДІ 384,3-390,02 уд/хв).

При перебуванні у центральній точці установки "піднесений хрестоподібний лабіринт" у щурів юного віку контрольної групи ЧСС становило 374, 2 уд/хв (95% ДІ 370,1-379,5 уд/хв), у експериментальній групі - 386,7 уд/хв (95% ДІ 382,7-401,9 уд/хв). Дані, отримані від середньовікових щурів, різноманітні у своїх проявах. У групі контролю ЧСС 386,6 уд/хв (95% ДІ 384, 2-403,24 уд/хв), у експериментальній групі - 415,7 уд/хв (95% ДІ 401,82-419, 5 уд/хв).

Коли щури знаходяться у затемнених (закритих) рукавах установки, то, імовірно, більше хвилюються, фіксується посилене серцебиття, викликане дефіцитом світла у лабіринті. Так, ЧСС у групі контролю юновікових щурів -423 уд/хв (95% ДІ 412,1-439,5 уд/хв), у експериментальній групі- 427,8 уд/хв (95% ДІ 420-429,3 уд/хв). Результати у середньовікових піддослідних тварин наступні: контроль - 424,7 уд/хв (95% ДІ 400,4-434,2 уд/хв), експеримент - 428,1 уд/хв (95% ДІ 412,8- 432,6 уд/хв).

ЧСС під час перебування у освітлених (відкритих) ділянках піднесеного хрестоподібного лабіринту у щурів юного віку становило 383,4 уд/хв (контроль, 95% ДІ 370,1-387,6 уд/хв) і 389,5 уд/хв (експеримент, 95% ДІ 380-399,1 уд/хв). У щурів середнього віку ЧСС при цьому зменшувалось, тварини відчували спокій. Тому частота серцевих скорочень у контрольній вибірці склала 376,1 уд/хв (95% ДІ 366,7-379,8 уд/хв), у експериментальній - 377,3 уд/хв (95% ДІ 370,08-379,93 уд/хв).

Коли юні щури зазирали у відкритий рукав, то їхнє ЧСС у групі контролю становило 366,6 уд/хв (95% ДІ 360,08-371,2 уд/хв), у групі експерименту 369,7 уд/хв (95% ДІ 365,6-374,82 уд/хв). У середньовікових щурів інша ситуація: у групі контролю ЧСС було вищим - 371,2 уд/хв (95% 366,7-375,6 уд/хв, а от у групі експерименту меншим – 368,702 уд/хв (95% 360,01-378,44 уд/хв). При зазиранні вниз із відкритих рукавів дані по юних щурах наступні: контроль – 370 уд/хв (95% ДІ 366,7-378,61 уд/хв), експеримент -370,02 уд/хв (95% ДІ 360,09-378,71 уд/хв). Дані по середньовікових щурах: контроль – 371,23 уд/хв (95% ДІ 366,9-379,6009 уд/хв), експеримент -372 уд/хв (95% ДІ 369-377,73 уд/хв).

Проводили біохімічне дослідження антиоксидантної і прооксидантної системи. Кора, стовбур і гіпокамп є тими структурами, у яких найбільше виражена антирадикальна активність при експериментальній гіпертироксинемії. Тенденція до підвищення значимості антиоксидантного і прооксидантного захисту зумовлена наявністю різноманітних взаємозв'язків між рівнем активності каталази, глутатіонпероксидази, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів в стовбурі, гіпокампі та корі головного мозку у юних і середньовікових щурів. Це вказує на посилення адаптації тварин до зовнішніх умов. Тому вікові антиокислюючі ефекти краще проявляються у середньовікових щурів, аніж у юновікових.

Наукова новизна одержаних результатів. Експериментальна гіпертироксинемія змінює ферментативні показники прооксидантної та антиоксидантної систем у структурах головного мозку, що вивчаються (кора головного мозку, стовбур, гіпокамп), залежно від рівня тиреоїдних гормонів. Значення гіпертироксинемії полягає у встановленні зв'язку між структурними клітинними перебудовами біохімічного характеру та функціональними процесами ЦНС у залежності від вікових особливостей щурів та їх поведінкових реакцій.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментальне дослідження розширить сучасні уявлення щодо принципів модифікації поведінкової і когнітивної діяльності при експериментально змодельованій еутиреоїдній гіпертироксинемії. Отримані висновки можуть бути корисні у

розробці методик вивчення інтегративної функції ЦНС при дисфункції щитоподібної залози.

Результати можна застосувати у практичній фізіології та гігієні при розробці засобів, методик забезпечення стійкості організму до зовнішніх чинників і фізичних навантажень; у фармакології – задля вибору раціональної терапії тиреоїдних захворювань; у практичній медицині – для лікування нервово-психічних порушень при зміненому гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдному статусі; під час навчального процесу - на заняттях із нормальної та патологічної фізіології, ендокринології, гігієни.

Теоретичне значення одержаних результатів. Дані, що отримані у ході експерименту, базуються на якісному теоретичному матеріалі. Теоретичне підґрунтя є основою для вивчення ролі змін щитоподібної залози, когнітивних особливостей при гіпертироксинемії і слугує відправною точкою у розробці фармакологічного і профілактичного забезпечення. Це дозволить зрозуміти принципи розвитку еутиреоїдної гіпертироксинемії, покращити життєдіяльність пацієнтів із даною нозологією.

Ключові слова: щури, гіпертироксинемія, прооксидантна система, антиоксидантна система, поведінка, каталаза, глутатіонпероксидаза, МДА, ДК.

ANNOTATION

Voichenko Ya.S. Characterization of pro-oxidant and antioxidant systems in brain structures of rats of different ages under conditions of experimental hyperthyroxinemia.
– Qualification work on manuscript rights.

Dissertation for obtaining the scientific degree of Doctor of Philosophy, field of knowledge - 22 "Health care", specialty - 222 "Medicine". – Ministry of Health of Ukraine, Dnipro State Medical University, Dnipro, 2025

Studies of the functional characteristics of the thyroid gland against the background of altered activity of the central nervous system attract special attention from the scientific community all over the world.

An important and little-covered problem in the literature is the description of the mechanisms of regulation and neurohumoral processes of the functioning of the central nervous system, especially the participation of the pro-oxidant and antioxidant system and the influence of hormones on mental activity in the brain in case of thyroid imbalance.

In recent years, scientists from different countries have generated their own ideas and concentrated a large amount of material regarding the influence of thyroid hormones on higher nervous activity. Information about various experimental data on the influence of T3 and T4 on learning and memory processes remains relevant. Therefore, diseases of the thyroid gland are one of the most common problems of our time. Especially when some of them are manifested by hyperthyroxinemia, which triggers the mechanisms of systemic metabolic and functional disorders in various organs of living organisms.

The study of diseases of the thyroid gland is of great importance for the development of new effective drugs, the creation of current recommendations and treatment schemes. Also, the study of diseases of the thyroid gland is a relevant nuance from the ecological and medical side (this point is considered as a long-term consequence of the accident at the Chernobyl AEC, a tribute to modernity in view of the large number of diseases accompanied by anxiety and cognitive disorders). That is why it is appropriate to characterize the state of the pro-oxidant and antioxidant systems in the functioning of the central nervous system under conditions of experimental hyperthyroxinemia.

The dissertation work was carried out in accordance with the plan of the Dnipro State Medical University and is also a fragment of the research work of the Department of Physiology "Compensatory and adaptive reactions of the central and peripheral nervous system in normal and pathological conditions" (information about which is available in state registration numbers 019U100957, 0119U100957, 0123U100034).

The results. Young and middle-aged rats of the white line took part in the study, experimental hyperthyroxinemia was simulated by adding ground L-thyroxine in tablet form (German production "Berlin-Chemie AG") at a dose of 20 µg/kg of rat weight once at 9 o'clock in the morning during the meal. Hyperthyroxinemia was confirmed by enzyme immunoassay using the Humarlander kit. Animals were decapitated, subjected to behavioral testing in an open field, using the URPU technique, an elevated cross-shaped maze.

Emotional and orientation-research activity with experimentally simulated hyperthyroxinemia was studied using the open field method. They studied the peculiarities of grooming, acts of defecation, attempts to bypass the peripheral and internal squares, racks, going into the kidneys. It was found that rats from the control group of young age bypassed the racks on average 6.3 times, 95% CI 4.72 - 7.88, were faster than the experimental group, which managed to do it 5.4 times, 95% CI 4.35 - 6.44 ($p=0.202$).

The rate of bypassing peripheral squares in the control group was 9 times with 95% CI 7.45 - 10.55, in the experimental group - 9.8, 95% CI 8.56 - 11.04 ($p=0.394$). Regarding the average number of intersected internal squares in the control group, the indicator was 4.1 times with 95% CI 3.11 - 5.08, and in the experimental group - 4.53, 95% CI 3.40 - 5.66, $p=0.359$. The average value of kidney activity in the control group was 6.37, 95% CI 5.05 - 8.35, in the experimental group - 5.47, 95% CI 4.49 - 6.44 ($p=0.115$).

In young rats of the control group, the number of grooming attempts was 13.3 times, 95% CI 9.11 - 17.49. In the experimental one, respectively, 12.4 times, 95% CI 10.5 - 14.30; $p=0.752$. Data on defecation boluses ($p=0.398$) were as follows: control – 12.2 cases, 95% CI 9.15 - 15.25; experiment - 13 cases, 95% CI 11.58 - 14.42. In middle-

aged rats, the results were statistically significant, indicating that animals lose their fear of new challenges with age. During behavioral testing of rats, heart rate (HR) was studied in various situations. In the experimental groups, both among young and middle-aged rats, HR was higher compared to the control groups.

In the "open field" during grooming, the heart rate in young rats of the control group was 360 beats/min (95% CI 345-364.7 beats/min), and in the experimental group - 379 beats/min (95% CI 370.1-396.2 beats/min). In middle-aged rats during grooming, the heart rate was as follows: control - 364.7 beats/min (95% CI 355-397.1 beats/min), experimental - 399 beats/min (95% CI 379-406.7 beats/min).

During defecation moments, the heart rate in young rats was: control: 371 beats/min (95% CI 365-387.3 beats/min), experiment: 376 beats/min (95% CI 368.1-389.3 beats/min). The data for middle-aged rats differ critically: control - 376 beats/min (95% CI 370-377.34 beats/min), experiment: 398 beats/min (95% CI 368.1-389.3 beats/min).

The results regarding heart rate were also heterogeneous when trying to bypass the peripheral squares. In young rats of the control category, the heart rate was approximately 390 beats/min (95% CI 382.2-397.61 beats/min), in the experimental category – 406 beats/min (95% CI 387.2-407.9 beats/min). In middle-aged rats of the control category, the heart rate was approximately 392 beats/min (95% CI 386-401.2 beats/min), in the experimental category – 407.1 beats/min (95% CI 382.3-415.1 beats/min).

A similar trend in heart rate was also recorded when bypassing internal obstacles (squares). In young rats of the control category, the heart rate was approximately 417.2 beats/min (95% CI 399.7-420.3 beats/min), in the experimental category – 418 beats/min (95% CI 397-425.43 beats/min). In middle-aged rats of the control category, the heart rate was 390 beats/min (95% CI 377.7-400.9 beats/min), in the experimental category – 420 beats/min (95% CI 389-425.4 beats/min). When bypassing the racks, the average heart rate in young rats of the control group was as follows: 407.2 beats/min (95% CI 392.3-415.8 beats/min). In the experimental group - 396 beats/min (95% CI 375.6-399.51 beats/min). In the middle-aged category: control - 420.5 beats/min (95% CI 399.7-423.41 beats/min), experiment - 416 beats/min (95% CI 399.8-427.92 beats/min).

If we consider the heart rate of young rats when entering the burrow, then in the control group the following value was obtained - 378 beats/min (95% CI 366.4-398.7 beats/min), and in the experimental group 381 beats/min (95% CI 367.1- 398.52 beats/min). When immersing middle-aged rats in the burrows, the result was as follows: heart rate in the control group was 388 beats/min (95% CI 368.9-399.71 beats/min), in the experimental group – 395.2 beats/min (95% CI 390.7-398.9 beats/min).

The most significant differences were observed during activities such as grooming, defecation, and bypassing peripheral and internal obstacles.

In young rats, the increase in HR in the experimental groups varied from 315 to 328 beats per minute, depending on the situation.

In middle-aged rats, the difference between the experimental and control groups was even more noticeable, reaching 30 beats per minute.

This indicates a pronounced influential role of experimental hyperthyroxinemia on the cardiovascular system of rats, in particular during stressful or active behavioral episodes.

Mnemonic activity was studied using the URPU technique (conditioned response of passive avoidance). The results of the control group of young rats almost did not differ from the experimental group. In the first, the estimated indicator was 50% with a 95% CI (19.01% - 80.99%), in the second - 40%, 95% CI (18.53% - 61.47%), which is explained by the peculiarities models Pearson's χ^2 was 0.26, $p=0.608$.

No significant differences were found between the control and experimental groups in middle-aged rats, in the first - the frequency of cases of amnesia was 80%, 95% CI (55.21% - 104.79%), in the second - 85% at 95% CI (69.35% - 100.65%). Pearson's $\chi^2 = 0.11$; $p=0.733$.

The applied Porsolt test is precisely the experimental method that is able to detect and assess depressive orientation in the spontaneous activity of rats during forced swimming. In the Porsolt test, the following were subject to registration: the appearance of the first session of motor activity, the duration of the first and general freezes, and acts of defecation. Active swimming time: this is when the animal actively tries to swim and find a way out. Passive swimming time: this is when the animal remains motionless or

makes minimal movements, which is considered an indicator of depressive behavior. Active swimming is usually associated with the presence of motivation to survive and fight the situation, while passive swimming indicates hopelessness or lack of motivation, which is an indicator of a depressive state. The onset of the first session of motor activity in young rats of the control group (n=10) was on average 13.7 s (95% CI 3.65-23.75), and in the experimental group (n=10) - 26 s (95% CI 10.0-41.5). The difference between the indicators was not statistically significant (Student's t test = 1.47, p = 0.158). The duration of the first freezes in young animals of the control group was 9.3 s (95% CI 0.22-18.82), in the experimental group, respectively, 16.6 s (95% CI 4.74-28.46). No statistically significant difference was observed, two-sided Student's t test = 1.09, p = 0.292. At the same time, the total duration of the freezes in the control group was 32.8 s (95% CI 21.62-43.98), in the experimental group, respectively, 36.5 s (95% CI 18.26-54.74). No statistically significant difference was observed (Student's t test t=0.39, p=0.700).

Defecation boluses were also recorded during the study. Thus, in the control group, the value of the indicator under study was 20.8 (95% CI 8.68-32.92), in the experimental group of Wistar rats - 30.2 (95% CI 17.36-43.04). No statistically significant difference was observed (Student's t test t=1.20, p=0.244).

A similar situation was observed in middle-aged rats of the control group (n=10) when studying the appearance of the first session of motor activity, which on average is 41.4 s (95% CI 18.05-64.75), while in the experimental group (n=10) – 30.2 s (95% CI 19.27-41.13). The difference between the indicators was not statistically significant (Student's t test t=0.98, p=0.339).

Studying the time limits of the first freezes in middle-aged animals, it can be preliminary concluded that in the control group the duration of immobilization was 28.44 s (95% CI 10.84-46.05), in the experimental group, respectively, 19.1 s (95% CI 12.81-25.40). No statistically significant difference was observed, two-sided Student's t test t=1.20, p=0.247. A similar trend was observed when determining the total duration of the freezes, which was 51.3 s (95% CI 31.78-70.82) in the control group, and 38.3 s (95%

CI 27.69-48.91) in the experimental group, respectively. No statistically significant difference was observed (two-sided Student's t test $t=1.32$, $p=0.202$).

Regarding defecation boluses, in the control group their number was on average 49.4 (95% CI 32.77-66.03), in the experimental group of laboratory animals - 28.2 (95% CI 20.95-35.45). The results were statistically significant (Student's t test = 2.64, $p = 0.017$).

In the elevated cruciform maze as a setup for studying anxiety, LP was assessed, the stay in the central point of the setup, the duration of stay in the darkened (closed) and lighted (open) sleeves, the index of peeking into the open sleeve and down were characterized.

The duration of stay of juvenile rats in the central point was longer in the experimental group.

The time spent in the closed arm of the elevated cruciform maze, on the contrary, prevailed in the control group.

In experimental animals of young age, the number of looks into and down from the open sleeve decreases, which is explained by a decline in interest in the environment.

In the elevated plus maze as a method for studying anxiety, heart rate was also examined when determining the LP, assessing the nature of staying at the central point of the installation, the duration of staying in the darkened (closed) and illuminated (open) arms, the values of looking into the open arm and down.

In young rats, group = control, the heart rate at the time of freezing (during the determination of the latent period) was 370 beats/min (95% CI 366.4-373.1 beats/min), which was 7.2 beats/min less than in the experimental group (95% CI 371.4-386.31 beats/min).

If we take into account middle-aged rats, then in the control group their heart rate value in this case is 378.8 beats/min (95% CI 374.2-382.2 beats/min), in the experimental group 387.9 beats/min (95% CI 384.3-390.02 beats/min).

While in the central point of the elevated plus maze, the heart rate of young rats in the control group was 374.2 beats/min (95% CI 370.1-379.5 beats/min), in the experimental group - 386.7 beats/min (95% CI 382.7-401.9 beats/min). The data obtained

from middle-aged rats are diverse in their manifestations. In the control group, the heart rate was 386.6 beats/min (95% CI 384.2-403.24 beats/min), in the experimental group - 415.7 beats/min (95% CI 401.82-419.5 beats/min).

When rats are in the darkened (closed) arms of the device, they are probably more worried, an increased heartbeat is recorded, caused by the lack of light in the maze. Thus, the heart rate in the control group of young rats is -423 beats/min (95% CI 412.1-439.5 beats/min), in the experimental group - 427.8 beats/min (95% CI 420-429.3 beats/min). The results in middle-aged experimental animals are as follows: control - 424.7 beats/min (95% CI 400.4-434.2 beats/min), experiment - 428.1 beats/min (95% CI 412.8- 432.6 beats/min).

The heart rate during exposure to the illuminated (open) areas of the elevated plus maze in young rats was 383.4 beats/min (control, 95% CI 370.1-387.6 beats/min) and 389.5 beats/min (experiment, 95% CI 380-399.1 beats/min). In middle-aged rats, the heart rate decreased, and the animals felt calm. Therefore, the heart rate in the control sample was 376.1 beats/min (95% CI 366.7-379.8 beats/min), in the experimental sample - 377.3 beats/min (95% CI 370.08-379.93 beats/min).

When young rats looked into the open sleeve, their heart rate in the control group was 366.6 beats/min (95% CI 360.08-371.2 beats/min), in the experimental group it was 369.7 beats/min (95% CI 365.6-374.82 beats/min). In middle-aged rats, the situation is different: in the control group, the heart rate was higher - 371.2 beats/min (95% 366.7-375.6 beats/min), but in the experimental group it was lower - 368.702 beats/min (95% 360.01-378.44 beats/min). When looking down from the open arms, the data for young rats are as follows: control - 370 beats/min (95% CI 366.7-378.61 beats/min), experiment -370.02 beats/min (95% CI 360.09-378.71 beats/min). Data for middle-aged rats: control - 371.23 beats/min (95% CI 366.9-379.6009 beats/min), experiment -372 beats/min (95% CI 369-377.73 beats/min).

A biochemical study of the antioxidant and pro-oxidant system was carried out. The cortex, trunk, and hippocampus are the structures in which antiradical activity is most pronounced in experimental hyperthyroxinemia. The tendency to increase the importance of antioxidant and pro-oxidant protection is due to the presence of various

relationships between the activity level of catalase, glutathione peroxidase, malondialdehyde, diene conjugates in the stem, hippocampus and cortex of the brain in young and middle-aged rats. This indicates increased adaptation of animals to external conditions. Therefore, age-related antioxidant effects are better manifested in middle-aged rats than in young ones.

Scientific novelty of the obtained results. Experimental hyperthyroxinemia changes the enzymatic parameters of the pro-oxidant and antioxidant systems in the studied brain structures (cerebral cortex, stem, hippocampus), depending on the level of thyroid hormones. The significance of hyperthyroxinemia lies in the establishment of a connection between structural cellular rearrangements of a biochemical nature and functional processes of the central nervous system, depending on the age characteristics of rats and their behavioral reactions.

Practical significance of the obtained results. The experimental study will expand the current ideas regarding the principles of modification of behavioral and cognitive activity in experimentally simulated euthyroid hyperthyroxinemia. The obtained conclusions may be useful in the development of methods for studying the integrative function of the central nervous system in thyroid dysfunction.

The results can be applied in practical physiology and hygiene in the development of means and methods of ensuring the body's resistance to external factors and physical stress; in pharmacology - for the selection of rational therapy of thyroid diseases; in practical medicine - for the treatment of neuropsychiatric disorders with altered hypothalamic-pituitary-thyroid status; during the educational process - in classes on normal and pathological physiology, endocrinology, hygiene.

Theoretical significance of the results obtained. The data obtained during the experiment are based on high-quality theoretical material. The theoretical background is the basis for studying the role of thyroid changes, cognitive features in hyperthyroxinemia and serves as a starting point in the development of pharmacological and preventive support. This will allow us to understand the principles of the development of euthyroid hyperthyroxinemia, improve the vital activity of patients with this nosology.

Key words: *rats, hyperthyroxinemia, prooxidant system, antioxidant system, behavior, catalase, glutathione peroxidase, MDA, DC.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Праці, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Войченко, Я., Родинський, О., & Гузь, Л. (2023). PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT STATUS IN BRAIN STRUCTURES IN RATS OF DIFFERENT AGES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROXINEMIA. *Problems of Endocrine Pathology*, 80(2), 57-65. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.2.07>
2. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2023). Клінічний перебіг прооксидантних процесів у структурах головного мозку в щурів за умов експериментальної гіпертироксинемії у віковій динаміці. *Медичні перспективи*, 28(3), 4-11. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288923>
3. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2024). Закономірності у тривожній активності щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії. *Одеський медичний журнал*, 4, 9-13. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-1>

Праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

4. Войченко, Я.С. (2023) Оцінка супутньої захворюваності у щурів різного віку при дослідженні стану антиоксидантної та прооксидантної систем за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: Наукові дослідження та інновації: Матеріали 2-ї Міжнародної Науково-практичної Інтернет-конференції. Рік видання: 2023. Тези доповідей інтернет конференції 3-4 квітня 2023 р., м. Дніпро,. FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 139-140. ISBN 978-617-8293-03-1
5. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2023) Оцінка випадків агресивності у щурів різного віку при антиоксидантно-прооксидантних змінах за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: XXII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 53-54.

6. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2023) Оцінка стабільної та лабільної фаз пам'яті у щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при високоспецифічних змінах стану антиоксидантно - прооксидантної системи. In: VII Міжнародна науково-практична конференція «Застосування знань для розвитку науки» (21 – 24 лютого 2023 р.), Стокгольм, Швеція. International Science Group, Stockholm, Sweden, С. 210-213. ISBN 979-8-88896-533-7
7. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2022) Оцінка наслідків підвищеної тривожності у щурів різного віку при дослідженні антиоксидантної та прооксидантної системи у структурах головного мозку за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: Збірник наукових праць «SCIENTIA» III Міжнародна науково-теоретична конференція «Рухова сила науки та тенденції її розвитку» Ковентрі, Великобританія. United Kingdom: European Scientific Platform, Coventry, С. 151-153. ISBN 979-8-88831-316-9
8. Ярослав Войченко, Олександр Родинський (2023) Особливості поведінки щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при зміненому функціонуванні антиоксидантної і прооксидантної систем. In: 1st International Scientific and Practical Internet Conference "Achievements of 21st Century Scientific Community", FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 98-99. ISBN 978-617-8293-15-4. Available at: <http://www.wayscience.com/wp-content/uploads/2023/09/Conference-Proceedings-September-14-15-2023.pdf>
9. Войченко Я.С., Родинський О.Г. Демонстрація принципів поведінки щурів різного віку із модельованою еутироїдною гіпертироксинемією у тесті «Відкрите поле». In: Збірник матеріалів XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «ДОВКІЛЛЯ І ЗДОРОВ'Я», присвяченій 170-ій річниці з дня народження І.Я. Горбачевського, Тернопіль: Укрмедкнига, 2024., С. 10-12.
10. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Вплив експериментальної гіпертироксинемії на цикл сон-неспанья у щурів різного віку під час

антиоксидантно-прооксидантного дослідження. In: XXIII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 32-33.

Праці, що додатково відображають наукові результати дисертації

11. Родинський О. Г., Войченко Я. С., Бібікова В. М., Гузь Л. В., Гніненко О. М. «Віковий аспект впливу гіпертироксинемії на поведінкову активність та на стан прооксидантної і антиоксидантної систем у структурах головного мозку», «Вісник проблем біології і медицини», Випуск 1 (163), 2022 рік, С. 62-66. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-62-66>
12. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Порівняння впливу еутиреозу і гіпотиреозу на формування постстресорної поведінки у щурів різного віку. In: Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали VII Міжнародної наукової конференції, 3-4 жовтня 2024 р., м. Дніпро, Україна/ за заг. ред. Ушакової Г.О. – Дніпро: видавництво «Ліра», 2024. С. 110-111.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

ГФКБ – гліальний фібрилярний кислий білок

ДІ – довірчий інтервал

ДК – дієнові кон'югати

Е – експериментальна група

К – контрольна група

ЛП – латентний період

МДА – малоновий діальдегід

ПОЛ – перекисне окиснення ліпідів

РНК – рибонуклеїнова кислота

СОД – супероксидисмутаза

ТГ – тиреоїдні гормони

ЦНС – центральна нервова система

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	23
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1 ЛІТЕРАТУРНИЙ ЕКСКУРС У ПРОБЛЕМУ	31
РОЗДІЛ 2 ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	39
2.1 Розподіл лабораторних щурів на категорії та їхнє перебування в експериментальних умовах.....	40
2.2 Експериментальна модель гіпертироксинемії	41
2.3 Розміщення тварин та техніка їх годування	44
2.4 Статистичний аналіз	43
2.5 Дослідження орієнтовно-пізнавальної діяльності за допомогою методики "відкрите поле"	44
2.6 Умовна реакція пасивного уникання та її методика	45
2.7 Дослідження тривожної активності у піднесеному хрестоподібному лабіринті.....	46
2.8 Тест Порсолта.....	46
2.9 Методика визначення каталази.....	47
2.10 Методика визначення глутатіонпероксидази	47
2.11 Методика визначення малонового діальдегіду (МДА).....	47
2.12 Методика визначення дієнових кон'югат	48
2.13 Питання біоетики і евтаназії	48
РОЗДІЛ 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДІНКОВОЇ ТА УМОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ЩУРІВ ПРИ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ...50	
РОЗДІЛ 4 СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ.....	770
РОЗДІЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ	80

РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ, УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ПІДСУМКИ.....	95
ВИСНОВКИ	104
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	107
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	108
ДОДАТКИ.....	130

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Щитоподібна залоза - орган, який здійснює ендокринну функцію продукуючи гормони: тироксин, трийодтиронін і кальцитонін, що беруть участь у регуляції метаболічних процесів, а саме у метаболізмі глюкози і ліпідів, регулюванні дозрівання, проліферації клітин, нейрогенезі [65]. Статистичні дані останніх 10 років свідчать, що кількість хворих із тиреопатологією в Україні зросла із 0,9 до 3,3 тис. на 100 тис. населення, у статтевій структурі поширеності субклінічних тиреоїдних дисфункцій переважають жінки над чоловіками (відповідний показник складає 9–11 % проти 3–5 %) [66]. Стани, якщо у пацієнтів на фоні еутиреозу і нормального рівня тиреотропного гормону виявлено значне $\uparrow$ або $\downarrow$ концентрації загального T_4 , у зарубіжній літературі описують як еутиреоїдну гіпертироксинемію [68]. Але все ж наукових досліджень, присвячених еутиреоїдній гіпертироксинемії як відносно новій тиреопатології, критично мало. Гіпертироксинемію деякі автори вважають не як результат підвищення тиреоїдної активності, а наслідком зміни зв'язуючої властивості глобулінів із кров'яною сироваткою [67]. На фоні вище означеного неабиякий інтерес викликає стан прооксидантно-антиоксидантної системи при гіпертироксинемії. Слід зазначити, що значний вплив на прооксидантно-антиоксидантний баланс здійснюється завдяки діяльності супраоптичних і паравентрикулярних ядер гіпоталамуса, які забезпечують функціональний резерв організму [69].

Ось чому характеристика прооксидантної та антиоксидантної системи при функціональних змінах роботи щитоподібної залози, є доцільною у наш час.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану Дніпровського державного медичного університету і також є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фізіології «Компенсаторно-адаптивні реакції центральної і периферичної нервової

системи в нормі та в патологічних умовах» (інформація про яку наявна у державних реєстраційних № 019U100957, 0119U100957, 0123U100034).

Мета дослідження. Охарактеризувати функціональні особливості прооксидантної, антиоксидантної систем при еутиреоїдній гіпертироксинемії у психічно активних ділянках головного мозку.

Завдання дослідження:

1. Охарактеризувати стан пам'яті, поведінкові особливості та пошуково-дослідницькі якості щурів при експериментальній гіпертироксинемії;
2. Викликати функціональне навантаження прооксидантної і антиоксидантної системи на наступні структури головного мозку: кору, гіпокамп, стовбур;
3. Визначити характеристики активності ферментів, прооксидантів, антиоксидантів у корі, гіпокампі, стовбурі мозку щурів зі змодельованою еутиреоїдною гіпертироксинемії;
4. Оцінити функціональну здатність щурів вижити у змінених умовах.

Об'єкт дослідження: Зміни поведінкової активності, розумова діяльність щурів при еутиреоїдній гіпертироксинемії, зміни прооксидантної та антиоксидантної системи.

Предмет дослідження: Ознаки зміненої поведінки та когнітивна активність у залежності від стану прооксидантної та антиоксидантної систем у корі, гіпокампі, стовбурі головного мозку та визначення імовірних механізмів виникнення когнітивної діяльності за умов експериментальної гіпертироксинемії у різновікових щурів.

Методи дослідження: моделювання гіпертироксинемії, біохімічні, статистичні методи, умовна реакція пасивного уникання (УРПУ), методика «відкритого поля», піднятий хрестоподібний лабіринт.

Наукова новизна одержаних результатів. Експериментальна гіпертироксинемія змінює ферментативні показники прооксидантної та

антиоксидантної систем у структурах головного мозку, що вивчаються (кора головного мозку, стовбур, гіпокамп), залежно від рівня тиреоїдних гормонів. Значення гіпертироксинемії полягає у встановленні зв'язку між структурними клітинними перебудовами біохімічного характеру та функціональними процесами ЦНС у залежності від вікових особливостей щурів та їх поведінкових реакцій.

Практичне значення отриманих результатів. Експериментальне дослідження розширить сучасні уявлення щодо принципів модифікації поведінкової і когнітивної діяльності при експериментально змодельованій еутиреоїдній гіпертироксинемії. Отримані висновки можуть бути корисні у розробці методик вивчення інтегративної функції ЦНС при дисфункції щитоподібної залози.

Результати можна застосувати у практичній фізіології та гігієні при розробці засобів, методик забезпечення стійкості організму до зовнішніх чинників і фізичних навантажень; у фармакології – задля вибору раціональної терапії тиреоїдних захворювань; у практичній медицині – для лікування нервово-психічних порушень при зміненому гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдному статусі; під час навчального процесу - на заняттях із нормальної та патологічної фізіології, ендокринології, гігієни.

Впровадження результатів дослідження. Результати експериментального дослідження впроваджено у навчальний процес на відповідних кафедрах у закладах вищої освіти України:

- кафедра фізіології Дніпровського державного медичного університету;
- кафедра неврології Дніпровського державного медичного університету;
- кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету;
- кафедра фізіології Полтавського державного медичного університету;
- кафедра фармакології Дніпровського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана аспірантом Войченко Я.С. під керівництвом доктора медичних наук, професора Родинського Олександра Георгійовича. Дисертант виконав патентно-інформаційний пошук,

окреслив мету і завдання для дослідження. Підбір літературних джерел та матеріалів, експериментальний розділ, усі біохімічні дослідження, перевірку власних гіпотез, поведінкове спостереження і статистичний аналіз, частини дисертації, її узагальнення та оформлення – дисертант виконав самостійно. Першочергова участь аспіранта полягала у підготовці статей, матеріалів тез до публікації у вітчизняних збірниках наукових праць та журналах, що індексуються у Scopus/Web of Science. Роль наукового керівника у формулюванні висновків і практичних рекомендацій є визначною.

Апробація результатів дисертації. Результати, які отримали, оприлюднені у наступних матеріалах та на форумах: XXII–і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року); VII Міжнародна науково-практична конференція «Застосування знань для розвитку науки» (21 – 24 лютого 2023 р.); Збірник наукових праць «SCIENTIA» III Міжнародна науково-теоретична конференція «Рухова сила науки та тенденції її розвитку»; 1st International Scientific and Practical Internet Conference "Achievements of 21st Century Scientific Community"; Збірник матеріалів XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «ДОВКІЛЛЯ І ЗДОРОВ'Я», присвяченій 170-ій річниці з дня народження І.Я. Горбачевського; XXIII–і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року); Наукові дослідження та інновації: Матеріали 2-ї Міжнародної Науково-практичної Інтернет-конференції.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 12 наукових робіт, з них: 4 статей, у тому числі 3 – у виданнях, що індексовані у всесвітній базі даних Scopus (Україна), 1 стаття – у наукових фахових виданнях, рекомендованих МОН України, а також 8 тез доповідей у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертацію викладено на 144 сторінках тексту, матеріали складаються із наступної структури: вступ, літературний екскурс у проблему, розділ “Об’єкти та методики дослідження”, 3 розділи власних досліджень, висновки, практичні рекомендації, додатки і список використаних

джерел, що містить 172 літературне найменування, із яких 70 іноземною мовою.
Праця проілюстрована 25 рисунками, 12 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ЛІТЕРАТУРНИЙ ЕКСКУРС У ПРОБЛЕМУ

Захворювання щитоподібної залози є одними із найпоширеніших ендокринних захворювань за останні десятиліття і становлять приблизно 50% від усіх ендокринопатій [1, 2]. Слід зазначити, що серед гормонів, які впливають на поведінку і розумову діяльність ЦНС, провідне місце належить тиреоїдним гормонам (ТГ) [3, 4]. Т3 та Т4 пришвидшують реплікацію РНК, здійснюють вплив на протеїноутворення та на енергетичний баланс, активують ферменти, що беруть участь у ліпідному обміні, посилюють синтез вуглеводів, їх засвоєння і застосування, регулюють проникність цитоплазматичної мембрани для йонів мінеральних речовин [5, 6]. Існує гіпотеза, яка пов'язує неправильний розвиток нейронів і дендритів у різних ділянках мозку щурів із гіпертиреозом та погіршеною системою антиоксидантного захисту [7]. Через це на фоні порушеного тиреоїдного статусу раціонально досліджувати вікове питання механізмів впливу гіпертироксинемії на поведінкову активність і на стан прооксидантної та антиоксидантної систем у таких структурах головного мозку як кора, стовбур, гіпокамп у юновікових і середньовікових щурів.

Гіпоталамо-гіпофізарна система є справжнім «вузлом» принципів регуляції центральної нервової системи. Провідне місце належить тиреоїдним гормонам, які внаслідок взаємодії із нейромедіаторними речовинами, координують психічний статус, поведінку, емоційний стан та пам'ять. Вплив тиреоїдних гормонів на функціонування центральної нервової системи здійснюється через їхню безпосередню роль у метаболізмі у мозку, а також через модулювання активності нейромедіаторних систем, зокрема, моноамінергічної та ГАМК-ергічної. Реакція будь-якого організму (і вроджена, і набута) залежить як від зовнішніх та внутрішніх чинників, так і від онтогенетичних характеристик ЦНС. Однак системного дослідження вікових особливостей поведінки щурів при порушенні

тиреоїдного статусу досі не проводилося. Актуальність цього напряму визначається не тільки браком досліджень, але й статистичними даними, які свідчать, що живі організми є одними із найбільш уразливих до захворювань щитоподібної залози [146]. Так, абсолютна кількість випадків захворювань щитоподібної залози в Україні за останні 10 років збільшилася з 689 тис. до 1 млн 846 тис., за показниками поширеності відповідно: з 941,6 до 4210,4 випадку на 100 тис. населення [145].

Перш за все відомо, що тиреоїдні гормони разом із нейромедіаторами створюють єдину нейрогуморальну сітку, що керує мозковою діяльністю. Саме це є поясненням того, що самотійна замісна гормонотерапія, як правило, є недостатньою, щоб унеможливити виникнення психопровів при еутиреоїдній гіпертироксинемії. Вплив тиреоїдних гормонів на ЦНС здійснюється безпосередньо завдяки модуляції нейромедіаторних взаємодій і має моноамінергічний характер особливо щодо синтезу і обміну нейромедіаторів, амінокислотного складу.

Ліпідний мембранний склад мозку завдяки ненасиченим жирним кислотам та їх в'язкості і проникності регулює приєднання трансмітерів до високоспецифічних рецепторів. Це забезпечує принцип інтегративної реакції центральної нервової системи при дисбалансі тиреоїдних гормонів у випадку еутиреоїдної гіпертироксинемії. Вплив на мембрану нейронів при цьому спричиняє розвиток надмірної тривожності, когнітивно-поведінкових розладів, стану депресії.

Якщо проаналізувати більш детально тиреоїдні гормони, то вони активують когнітивну діяльність, довготривалу пам'ять шляхом впливу на гліальний фібрилярний кислий білок.

Гормони щитоподібної залози відіграють важливу роль в адаптації організмів до різноманітних впливів, зокрема й ушкоджувальних чинників. Одним із таких малодосліджених, але значущих аспектів є еутиреоз. Вивчення змін у поведінці, когнітивних функціях і нейрометаболічних процесах при дисбалансі тиреоїдних гормонів на тлі підвищеної гіпертироксинемічної активності може

пролити світло на нові грані їх впливу. Це сприятиме розробці ефективних методів корекції тиреоїдних порушень, у тому числі й після проведення хірургічних втручань. Таким чином, результати експериментальних досліджень матимуть не лише теоретичне, а й практичне значення для медицини.

Рефлекторна реакція організму залежить як від зовнішніх та внутрішніх факторів, так і від генетично обумовлених особливостей індивіда на усіх етапах його становлення. Однак віковий аспект впливу ТГ на вищу нервову діяльність у умовах еутиреозу залишається маловивченим. Актуальність цього напрямку досліджень підкреслюється тим, що юний та середній вік є найбільш вразливими періодами щодо тиреоїдної захворюваності. Тому вивчення поведінкових, когнітивних та нейрометаболічних змін при тиреоїдній дисфункції, з урахуванням вікових особливостей та впливу еутиреоїдної гіпертироксинемії, є важливим кроком у розумінні механізмів дії ТГ на вищі функції мозку.

Слід пам'ятати, що 21 століття ознаменовується швидким розвитком штучного інтелекту, суспільної думки, науково-технічною революцією, ростом інформаційного навантаження на головний мозок.

Створення ситуації розвитку "комфортабельного соціуму" супроводжується погіршенням екологічного стану через ріст захворюваності, що викликана забрудненістю, тривалими епізодами стресу, що спричиняють психоемоційні та фізичні перевантаження, а також надлишком тироксину та інших гормонів. Ці фактори сприяють поширенню тиреоїдної дисфункції як проблемного процесу.

Гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдній системі надається статус ключового регуляторного механізму функціонування центральної нервової системи. Тиреоїдні гормони, як компонентна складова ланка гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи, беруть участь у реакціях мозку на зміни нейрометаболічного гомеостазу, впливаючи на психічний стан, емоції, пам'ять та поведінку. Однак тиреоїдна патологія, яка проявляється гіпер- або гіпотироксинемією, супроводжується широким спектром змін – від збільшеної реактивності аж до депресивно-психотичних порушень.

Незважаючи на значний обсяг досліджень щодо впливу ТГ на вищі функції мозку, інтерпретація отриманих результатів залишається суперечливою. Також досі недостатньо досліджені механізми впливу цих гормонів на нейротропному рівні, що стосуються організації умовних і безумовних рефлексів на нейрофізіологічному, біохімічному та нейромолекулярному етапах.

Таким чином, вивчення змін поведінкової та мнестичної діяльності, а також їхнього нейрохімічного підґрунтя при тиреодисфункції, які відображають структурно-функціональний рівень інтегративної діяльності ЦНС, є важливим завданням. Це сприятиме розкриттю механізмів корекції психічних розладів із урахуванням вікових та генетичних особливостей.

Принцип дії гормонів щитоподібної залози спрямований на усі нейроендокринні і обмінні механізми, регуляцію адаптаційних процесів до змін навколишнього середовища, зумовлених клінічними чи субклінічними проявами гіпо-, гіпертиреозу чи вираженим еутиреозом [8, 9, 35].

Інформацію про високу поширеність недіагностованого гіпертиреозу (приблизно 2%) можна зустріти у результатах європейських досліджень [10]. Питання дисфункції щитоподібної залози загалом потребує деталізації, бо існують підвищені ризики поєднання із іншими ендокринопатіями, а у кожного третього мешканця планети, як переконує ВООЗ, виявлені проблеми, що асоційовані із йодним обміном [11, 12]. Майже 94% гормонів щитоподібної залози ідентифікується як тетрайодтиронін (Т4), інші 6% - у вигляді трийодтироніну (Т3) [13]. Механізми дії ТГ (тиреоїдних гормонів) є такими, які пов'язані із інтегрин $\alpha\beta 3$ -опосередкованим сигнальним шляхом і полягають у взаємодії із рецепторами ядра клітини-мішені [14]. Тиреоїдні гормони (ТГ), включаючи трийодтиронін (Т3) і тетрайодтиронін (тироксин) (Т4), відіграють важливу роль у регуляції багатьох фізіологічних і клітинних функцій, таких як ріст, розвиток та загальний обмін речовин [113, 114, 115, 116, 117]. Тому вони необхідні не тільки для поетапного розвитку головного мозку, а й для його нормального функціонування протягом усього життєвого шляху. Т3, безперечно, є біологічно активним гормоном щитоподібної залози, утворюється в результаті 5'-монодейодування Т4 -

основного продукту діяльності щитоподібної залози [118, 119, 120, 121]. Біосинтез тиреоїдних гормонів відбувається на межі плазматичної мембрани апікальної клітини щитовидної залози та колоїду, а молекули тиреоїдних гормонів, що містять Т3 і Т4, зберігаються в просвіті фолікулу [123].

Варто відзначити як гормони щитоподібної залози сприяють метаболічним процесам. Першочергово, це виробництво енергії: гормони щитоподібної залози підвищують рівень основного метаболізму, тобто швидкість, з якою тіло використовує енергію під час спокою. Т4 і Т3 стимулюють споживання кисню та вироблення тепла в організмі, забезпечуючи активність клітин і вироблення енергії [122]. По-друге, вони сприяють синтезу білка, який необхідний для росту, відновлення тканин та підтримки м'язової маси, антропометрію [170]. По-третє, гормони щитоподібної залози беруть участь у регуляції ліпідного обміну, посилюючи розщеплення жирів і впливаючи на рівень холестерину в крові [124, 125].

Практичною є участь гормонів і у метаболізмі вуглеводів: вони стимулюють метаболізм глюкози шляхом посилення гліюконеогенезу (вироблення глюкози) і глікогенолізу (розпаду глікогену на глюкозу), таким чином допомагаючи підтримувати рівень цукру в крові [126, 127]. Гормони щитоподібної залози також впливають на обмін речовин шляхом регуляції температури тіла, забезпечуючи термогенез тіла у прохолодному середовищі. Тироксин після перерізу сідничного нерву відновлює моносинаптичні рефлекторні реакції, обумовлює стан гіперзбудливості, мембранний потенціал у присутності тироксину чи інших тиреоїдних гормонів зменшується, тому клітина стає більш збудливою [144].

Якщо значення показників гормонів щитоподібної залози дисбалансовані, то це може призводити до таких метаболічних розладів як гіпотиреоз (низький рівень гормонів) або гіпертиреоз (високий рівень гормонів), кожен із яких має власний набір симптомів і небезпечних наслідків для здоров'я.

Тиреоїдні гормони переформатовують функціональну діяльність фосфоліпідних мембран у нейронний апарат, пришвидшують кінетичні трансмембранні процеси [26]. Характерною рисою для гіпертироксинемії, що

виникла внаслідок дії ТГ під час окислюваного стресу у структурах мозку, є збільшення концентрації дієнових кон'югатів, зниження рівня глутатіону, активація каталази і СОД як антирадикальних ензимів прооксидантно-антиоксидантної системи [15, 16, 17, 18, 19].

Дефіцит тиреоїдних гормонів, як правило, є визначальним у перерозподілі жирнокислотного спектру вільних жирних кислот у бік ненасиченості [28]. Найбільш вразливими до впливу гіпертироксинемії є антиоксидантні компоненти з групи селенопротеїнів, які мають важливе значення, оскільки у тиреоцитах в процесі органіфікації йоду інтенсифікують перекисне окислення ліпідів, утворюють активні радикали, що окислюють молекулярний йод до атомарного, каталізують розпад органічних гідропероксидів і пероксиду водню [20, 21, 29, 171, 172]. Глутатіонпероксидази є однією із таких ферментативних ланок антиоксидантної системи, яка необхідна для забезпечення захисту тканин від пошкодження активними формами кисню і представлена у живих організмах у 7 видах: класична (GPX1), шлунково-кишкова (GPX2), позаклітинна (GPX3), глутатіонпероксидаза гідропероксидів ліпідів (GPX4), секреторна (GPX5), глутатіонпероксидаза нюхового епітелію (GPX6) та неселеновоцистеїнова глутатіонпероксидаза гідропероксидів фосфоліпідів (NPGPX) [30, 31].

Існують припущення про роль ферменту Mct8, при дефіциті котрого виявлені важливі метаболічні наслідки для функціональної активності мозку, які пов'язані із перешкодою транспортування T_3 і T_4 до нейронів-мішеней за допомогою міжщільних контактів у термінальних відростках астроцитів [22, 23]. Альтернативна роль належить ферменту Oatp1c1, який полегшує надходження T_4 до клітин глії та утворенню T_3 внаслідок процесу дейодування за участю дейодинази 2 типу [24]. Аналіз кореляційних показників виявило високий ступінь зв'язку між умістом ГФКБ та накопиченням продуктів ПОЛ у гіпокампі щурів, що вказує на погіршення процесів запам'ятовування та навчання [25].

Ознайомлення із поведінковою активністю молодих тварин у піднесеному хрестоподібному лабіринті схилило до думки, що вплив гіпертироксинемії на поведінкові реакції сприяє збільшенню знаходження щурів у освітленій частині

лабіринту [32]. До прикладу, число переміщень у освітлені рукава збільшується майже на 90 %, а тривалість знаходження в них зростає пропорційно у 2,5 рази, проте при цьому вегетативна складова емоційної реакції знижується [3].

У різновікових щурів тиреоїдні розлади представлені, по-перше, гальмівним механізмом, зумовленим анксиолітичними ефектами, по-друге, посиленням збуджувальним процесом на фоні зростання тривожності і активації просторової пам'яті за умов вироблення захисної реакції [33].

Ріст реактивних викидів нітритів у мозочку, тім'яній корі, гіпокампі, смугастому тілі супроводжується покращенням антиоксидантного статусу у щурів під час плавання [34]. За даними Кондратьєвої О.Ю., зростає також кількість і тривалість знаходження щурів 4 – 5 тижнів у відкритому рукаві піднесеного хрестоподібного лабіринту, що є першим сигналом гіпертиреоїдної дисфункції [36].

Зменшення рівня “ненасиченості” ліпідів кори і гіпокампу у тварин ювенільного віку, модифікація жирнокислотного спектру мембранних ліпідів провокує виникнення гіпертиреоїдного стану [37]. Підвищений рівень ТГ сприяє зменшенню ЛПП знаходження рятівного майданчика у лабіринті Морріса майже на 29 %, $p < 0,05$ (перший сеанс навчання); на 44 %, $p < 0,01$ (другий сеанс навчання) і на 38 %, $p < 0,01$ (третій сеанс формування захисної поведінки) [38].

Водночас активність, яка спричинена нагромадженням ГАМК у корі, на 39 % є причиною генерації тривожного (анксиолітичного) ефекту [39].

У щурів у віці 5–6 місяців спрямованість мінливості поведінкової діяльності має антипсихотичний (депримуючий) характер щодо сфери емоцій, зворотній ефект зафіксовано з боку когнітивної функціональної складової [40]. Гіперфункція щитоподібної залози проявляється у таких щурів значним ростом кількості і тривалості розташування у освітлених рукавах хрестоподібного лабіринту, підвищенням частоти походів у світлі рукава, зниженням актів випорожнення [41]. Якщо взяти до уваги результат тесту «відкрите поле», то фіксують приріст кількості локомоторних рухів у лабораторних щурів 5-місячного віку із модельованим гіпертиреозом порівнюючи із 20-місячними тваринами [42].

Гіпертиреоз зумовлює значне збільшення рухової активності при старінні [43]. Коли ж вивчали сеанси пам'яті, то 1 сеанс пошуку знаходження порятунку у водному лабіринті Морріса у контрольній та основній групі щурів статистично не мав відмінностей [44]. Через ці поведінкові зміни у неокортексі відзначається суттєве накопичення гальмівних нейротропних амінокислот [45].

У старих же щурів на фоні гіпертиреоїдизму знайдено суттєве зменшення медіаторів гальмівного характеру: серотоніну < 15%, ГАМК < 45%, підвищення збуджувального – глутамат > 61,5%, що вказує на особливості активності головного мозку та окремих його структурних формувань, деталізуючи порушення вищих психічних функцій, модулюючи розвиток розладу тривожності, депресії, гострого і хронічного стресу [46, 47, 48]. Тому підтверджується загальний гальмівний ефект спонтанної поведінки у щурів [49]. Анксіогенний ефект у старих щурів може бути присутній у разі зміни тривалості знаходження у затемнених ділянках хрестоподібного лабіринту [50].

Роблячи проміжний висновок, виникає критична необхідність у власних експериментальних дослідженнях.

Аналіз сучасної літератури дозволяє впевнитись, що вона є недостатньо інформативна у науковому плані, бо недостатнім чином здійснюється опис механізмів впливу гіпертироксинемії на поведінкову діяльність і на стан прооксидантно-антиоксидантної системи.

Матеріал розділу викладений у публікації:

1.AGE ASPECT OF THE INFLUENCE OF HYPERTYROXYNEMIA ON BEHAVIORAL ACTIVITY AND ON THE STATE OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN THE STRUCTURES OF THE HEADS / O. G. Rodynsky et al. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 2022. Vol. 1, no. 1. P. 62. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-62-66> [70].

РОЗДІЛ 2

ОБ'ЄКТИ ТА МЕТОДИКИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджуючи інтегративну діяльність головного мозку, при гіпертироксинемії у першу чергу реєструють порушення поведінки, проблеми із пам'яттю, емоційну нестабільність, порушення добових ритмів. Ось чому при вивченні функціональної діяльності вищої нервової системи і для визначення ступеню поведінкових змін для спостереження обрано лабораторних щурів різної вікової категорії.

Вибір впав на юну і середню групу щурів, адже онтогенетично склалося так, що ці категорії викликають найбільший інтерес стосовно формування інтелектуальних здібностей. Такий вибір ще і пояснюється тим, що стара вікова група щурів уже пережила протягом життя велику кількість життєвих, емоційних потрясінь.

Для спостереження орієнтовно-дослідницького рефлексу використовували експериментальні методики «піднесеного хрестоподібного лабіринту», «відкритого поля», «УРПУ». Реєстрували наступні показники під час визначення рефлексорної діяльності: латентний період, час перебування щурів у центрі лабіринту, тривалість перебування у відкритому рукаві, тривалість перебування у закритому рукаві, кількість заглядань у відкритий рукав, кількість заглядань вниз із відкритих рукавів. Мнестичні процеси досліджували за наявністю/відсутністю амнезії при захисній реакції уникання в методиці УРПУ. У тестуванні за допомогою відкритого поля визначали показники грумінгу, болюсів дефекації, обходження стійок, пересічення периферичних та внутрішніх квадратів, нірок; досліджували тривожний та емоційний компонент.

Механізм зміни поведінкової діяльності під час еутиреоїдної гіпертироксинемії зумовлений порушенням ферментативної активності

прооксидантної та антиоксидантної системи, що відображається на тривожності тварин.

Комплексний підхід щодо поведінкових особливостей та вивченні прооксидантно-антиоксидантного статусу розширює уявлення про розумові здібності тварини у процесі формування еутиреоїдної гіпертироксинемії в експерименті. Вбачаються перспективи надалі досліджувати стан антиоксидантної та прооксидантної систем за умов експериментальним чином змодельованої гіпертироксинемії.

Об'єкти та методи дисертаційної роботи задля проведення експерименту обрано у відповідності до мети наукової праці.

2.1 Розподіл лабораторних щурів на категорії та їхнє перебування в експериментальних умовах

Експеримент проведено на щурах білої лінії Wistar, без розподілу за статтевими ознаками. Емпіричним шляхом обрали загальне число - 320 особин. Тварини представлені 2 віковими групами (за класифікацією Западнюка): 100–110 днів (розглядаємо як юних щурів) із вагою у діапазоні 90–270 г, 7–8 місяців (розглядаємо як середньовікових щурів) із діапазоном ваги 210–340 г. Слід зазначити, що тварин диференціювали також на інтактних/контроль та досліджуваних/із гіпертироксинемією, в умовах експерименту. Як розподілили тварин відносно використання у нашому дослідженні можна зрозуміти із таблиці 2.1

Умови утримання тварин у Дніпровському державному медичному університеті були наближені до стандарту, місцем перебування щурів був кафедральний віварій. Вивчалась поведінка лабораторних щурів, піддавався дослідженню рефлекторна діяльність, оцінювали наявність супутньої патології (Рис. 2.1). Поведінкові дослідження проводились на кафедрі фізіології ДДМУ. Визначення тиреоїдних гормонів відбувалось у КОМУНАЛЬНОМУ НЕКОМЕРЦІЙНОМУ ЗАКЛАДІ “Міська клінічна лікарня №4” ДНІПРОВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ м. Дніпро. Біохімічні показники (каталаза, глутатіонпероксидаза,

МДА, ДК) досліджували на базі кафедри біохімії Запорізького державного медичного університету.

Таблиця 2.1

Особливості розподілу щурів задля проведення дослідження

Використання	Білі щури лінії Вістар			
	Юний Вік		Середній вік	
	КОНТРОЛЬ	ЕКСПЕРИМ. ГіперТ4	КОНТРОЛЬ	ЕКСПЕРИМ. ГіперТ4
Усього (320 щурів)	60	100	60	100
Використано для: -біохімічної верифікації	10	15	10	15
дослідження рефлекторної діяльності (акти сечовипускання, агресивності, вокалізації тощо)	10	20	10	20
УРПУ	10	20	10	20
Відкрите поле	10	15	10	15
Піднесений хрестоподібний лабіринт	10	10	10	10
Наявність супутньої до еутиреоїдної гіпертироксинемії захворюваності	10	20	10	20

2.2 Експериментальна модель гіпертироксинемії

Модель експериментальної гіпертироксинемії базується на одноразовому додаванні о 9 годині ранку під час прийому їжі перемеленого левотироксину у таблетованій формі (німецьке виробництво “Berlin-Chemie AG”)

у дозі 20 мкг/1000 г маси щура. Станом на 14-й день реєструвалась висока гіпертироксинемія, що підтверджується імуноферментним способом із використанням набору Humarlander.

Забір крові для експериментів у щурів здійснюють шляхом пункційної аспірації із вени хвоста. Попередньо хвіст піддослідного щура зігрівали у теплій воді, вводили у хвостову вену голку, шприцом аспірували кров для дослідження.

Для забору крові можна відсікати кінець хвоста на 6–11 мм за допомогою ножиць, після чого збирати кров, що витікає із рани, використовуючи вакуумний метод. Проте, інколи для отримання крові із хвостових вен немає необхідності відрізати його кінець. Альтернативним методом для нас було виконання косого, спірального надрізу на кінчику хвоста. Такий підхід є менш травматичним і сприяє швидшому загоєнню рани.

Показник тироксину при цьому у крові склав вище 10 мкг/дл при нормі 5-6. Проводилась декапітація тварин [95]. Здійснювався забір тканин кори, стовбуру, гіпокампу для подальшої гомогенізації і вивчення ферментативної активності [96].

2.3 Розміщення тварин та техніка їх годування

У приміщеннях для утримання тварин забезпечували максимально рівномірні зоогігієнічні умови, такі як температура, газовий склад, освітленість, вологість та циркуляція повітря, що відповідають затвердженим стандартам. Умови годівлі та утримання у віварії Дніпровського державного медичного університету відповідали видовим особливостям тварин. Для експерименту використовували якісні корми, які зберігали окремо, регулярно перевіряючи їхній хімічний склад і органолептичні показники. Адже корми повинні бути свіжими, з відповідним кольором і смаковими якостями; інакше їх не використовують. Раціон був збалансованим відповідно до чинних норм. Корми подавали за рекомендаціями у формі кормосумішей або повнораціонних комбікормів, щоб це не суперечило цілям дослідження. Під час додавання у комбікорми левотироксину із експериментальною метою, весь раціон ретельно перемішували для досягнення рівномірного розподілу фармпрепарату.

2.4 Статистичний аналіз

Задля статистичного аналізу результатів дослідження використовувався персональний комп'ютер із застосуванням програмного забезпечення MSExcel 2016 (ліцензійний номер: OfficeHomeBusiness 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT). Отримані дані спершу перевірено чи наявний нормальний розподіл змінних (тест Шапіро–Уїлка). У разі наявності нормального розподілу використано параметричний критерій кореляції Пірсона (r), двосторонній критерій Ст'юдента та та лінійний регресійний аналіз для оцінки зв'язків. Для даних, що представлені у бінарному вигляді, використано χ^2 -квадрат Пірсона. Якщо нормальний розподіл був відсутній, то тоді використовувалась непараметрична статистика і її засоби (для описання змінних використовувалися медіани і довірчі інтервали). Критерій Манна-Уїтні використаний задля оцінки виявленої різниці між показниками контрольної групи і групи експерименту для незалежних вибірок, обов'язково зазначався p -рівень. Непараметричний критерій Вілкоксона застосовувався, щоб оцінити вікову динаміку. Вказували кореляційний коефіцієнт Спірмена (r_s) при характеристиці кореляційного зв'язку у випадку відсутності нормального зв'язку у змінних. Підлягала оцінці спрямованість зв'язку: прямий або зворотній. Слабка пряма сила зв'язку полягала у межах від 0 до 0,29. Середню пряму силу характеризують у діапазоні від 0,30 до 0,69. Сильна пряма відповідно перебувала у границях 0,70 до 0,99. Аналогічно, зв'язок слабкий зворотній у межах від 0 до $-0,29$, середній зворотній - від $-0,30$ до $-0,69$, сильний зворотній - від $-0,70$ до $-0,99$. Значущими статистично показники слід враховувати при $p < 0.05$, а статистично незначущими - при $p > 0.05$.



Рис. 2.1 Організаційні питання проведення експериментальної частини дисертації

2.5 Дослідження орієнтовно-пізнавальної діяльності за допомогою методики "відкрите поле"

Установкою "Відкритого поля" користуються задля вивчення пізнавальних та розумових здібностей, щоб оцінити рівень тривоги та експлораційну поведінку

у тварин [57]. Ось чому найбільш доцільною методикою для ознайомлення з механізмами стресу й адаптації вважають якраз «Відкрите поле» [58].

Платформа, яка застосовується під час експерименту, є прямокутною, розміром 22х40 см, має білі вертикальні стінки 15-ти сантиметрової висоти [59]. Підлога поділена, має 25 квадратів, у ділянках перетину квадратів містить 16 «нірок». Серед 25 квадратів виділяють 16 зовнішніх квадратів, які дотичні до стінок платформи, і 9 внутрішніх квадратів, що не дотичні.

Тестування у «відкритому полі» проводилось на 16 день від дати моделі експериментальної гіпертироксинемії. Спостереження за лабораторними тваринами тривало 3 хвилини [60]. У подальшому нами оцінювались наступні параметри: час перебування піддослідної тварини у стані спокою після переміщення на арену, акти грумінгу, число дефекацій, кількість обходження стійок, кількість пересічених внутрішніх та периферичних квадратів, показник занурення у нірки [61, 80, 81].

2.6 Умовна реакція пасивного уникання та її методика

Виконували поведінкове дослідження: при дослідженні лабільної та стабільної фаз пам'яті у щурів застосовано методику умовної реакції пасивного уникання (УРПУ) [51]. Для виконання тесту потрібна камера із 2 відсіками: темним (із електричною підлогою) і освітленим, які поєднуються за допомогою з'єднання [52]. Тривалість проведення експерименту - 3 хвилини: лабораторних щурів залишали посеред центру освітленої частини хвостом до отвору, тварини вивчали освітлену територію, знайшовши отвір - проникали до нього [53]. Після 2 секунд, коли щур проник на затемнену територію, через низ темної камери проводили електробольові стимули частотою 50 Гц, силою струму 1,5мА, тривалість стимуляції при цьому становила 10 мс [54]. Електричний струм подавали на підлогу, електрикою подразнювали кінцівки, поки тварина не полишала затемнену частину; у щурів, що перебігли у освітлений відсік і не мали спроб повернутися у темний протягом 3 хвилин, вважалось, що УРПУ створено із однієї пред'яви [55]. «Амнезованими» називали тварин, яких знову фіксували у затемненому блоці. Ті

щури, які протягом 180 с знаходились у освітленому відсіку і зберегли сліди пам'яті вважались «неамнезованими» [56]. Проведення УРПУ відбувалось на 15 день після вироблення моделі гіпертироксинемії у ході експерименту.

2.7 Дослідження тривожної активності у піднесеному хрестоподібному лабіринті

Дослідження вродженої та набутої тривожної активності здійснювали із використанням піднесеного хрестоподібного лабіринту [62]. Установка представлена ареною з рукавами, що поставлені навхрест – двоє відкритих рукавів, 2 закриті рукави, довжиною і шириною відповідно 50 см і 14 см, висота стінок закритих рукавів 30 см, що створює достатнє затемнення, у місці перетину рукавів знаходився відкритий майданчик, який слугує стартом для початку тесту [63]. Тривалість експерименту була в межах 3-5 хвилин. Проводили тест вслід за виконанням тесту УРПУ. Реєстрували латентний період, час знаходження у центрі майданчика, час перебування у темних (закритих) і світлих (відкритих) рукавах, кількість заглядань у відкритий рукав і вниз [64].

2.8 Тест Порсолта

Рівень спонтанної поведінки при депресивності визначали за допомогою загальноприйнятої методики «Примусового плавання» або тесту Порсолта [150, 151]. При тестуванні протягом 6 хв щури опускалися в білий пластиковий циліндр висотою 60 см та діаметром 50 см, в який була налита вода (температура 27-28°C) таким чином, щоб тварина не мала можливості спиратися задніми кінцівками чи кінчиком хвоста на дно циліндра [152]. Поведінковими показниками служили: кількість та час періодів повної іммобільності. Під іммобільністю мали на увазі повну відсутність плавальних рухів при пасивному утриманні щурів на воді. Для характеристики тимчасової структури процесу підраховували кількість періодів нерухомості різної тривалості, групуючи їх за чотирма основними діапазонами: менше 6 секунд, від 6 до 18, від 18 до 36 та більше 36 секунд. Враховувалася також кількість фекальних болюсів.

2.9 Методика визначення каталази

Каталазу (ЕС 1.11.1.6) і її активність визначали за методом [97]. Реакцію запускали додаючи 0,1 мл тканинного гомогенату (100 мг тканини на 1 мл трис-НСІ-буферу, 0,05 М при рН 7,8) до 2 мл 0,03% р-ну H_2O_2 . Швидкість дисоціації H_2O_2 прямо пропорційна активності каталази, принцип аналізу даних заснований на реакції сполуки амонію з H_2O_2 у кислих умовах [99].

Інтенсивність індикаторного забарвлення вимірювали спектрофотометричним методом проти контрольної проби [100]. Каталазну активність розраховували порівнянням вмісту пероксиду водню у пробі на початку реакції та після її припинення [98].

2.10 Методика визначення глутатіонпероксидази

Методика визначення глутатіонпероксидази заснована на реакції із відновленим глутатіоном [104]. На фоні цього знижується жовтизна глутатіону при зниженні інтенсивності з використанням реагенту Еллмана [102]. Принцип дослідження активності ґрунтується на порівнянні швидкості окиснення відновленого глутатіону у контрольній пробі і у гомогенізованих структурах мозку за присутності пероксиду третинного бутилу [103]. Оцінювали результат спектрофотометрично в гемолізаті еритроцитів (1 : 40) при 37 °С у середовищі, що містив 0,05 М трисНСІ буфера з 0,34 мМ ЕДТА (рН 8,5), 1 мМ GSH (відновлений глутатіон), 0,38 мМ H_2O_2 , 10 мМ NaN_3 (для інгібування каталази) [101].

2.11 Методика визначення малонового діальдегіду (МДА)

ТБК-активні продукти визначали спектрофотометрично при довжині хвилі 532 нм за концентрацією забарвленого комплексу, що утворюється під час взаємодії МДА з тіобарбітуровою кислотою (ТБК) за нагрівання у кислому середовищі за методом Стальної [105, 106, 107]

Так, гомогенізовані структури мозку змішували із фосфатним буфером об'ємом 3 мл, із 0,5 мл 1мМ KMnO_4 , після 10 хвилин додавали 1 мМ FeSO_4 ,

центрифугували, знову додавали 0,5 мл 1М HCl, 1 мл 0,7% тіобарбітурової кислоти, доводили до кипіння і фіксували активність МДА.

2.12 Методика визначення дієнових кон'югат

Суть методу полягає у вимірюванні інтенсивності поглинання в діапазоні 233 нм, що спричинено присутністю кон'югованих дієнових структур, які виникають під час утворення гідропероксидів поліненасичених жирних кислот. Попередньо виконували видобування дієнових кон'югатів із гомогенату тканин за методом Гаврилова, використовуючи гептан-ізопропанольну суміш, додатково обробляли ізопропанольну фазу [111].

Так, до 0,2 мл гомогенату тканини додавали 1,8 мл гептан-ізопропанольної суміші, підготовленої перед дослідом [110]. Ізопропанольну фазу при цьому очищували за допомогою розчину NaCl. Пробу центрифугували протягом 15 хвилин у пробірках об'ємом 50 мл, додавали 1 мл розчину HCl із рН 2,0, швидко струшували та після відстоювання збирали верхню гептанову фазу. Одержану гептанову фазу (0,5 мл) змішували з 2,0 мл етанолу і вимірювали абсорбцію [112].

Оптичну щільність гептанових та ізопропанольних екстрактів вимірювали на спектрофотометрі СФ-26 при довжині хвилі 233 нм [109].

2.13 Питання біоетики і евтаназії

Усі живі організми перебувають під правовою охороною закону. Дослідники повинні не використовувати тварин у своїх дослідженнях, проте є випадки, де їхня участь необхідна.

Дніпровський державний медичний університет не заперечував проведення експериментальної частини роботи, бо наявна офіційна ліцензія щодо використання щурів у досліді. Для евтаназії використовували інгаляційний наркоз. Дослідження не суперечило питанню біомедичної етики, що засвідчено у витязі із відповідного протоколу засідання комісії Дніпровського державного університету (витяг з протоколу №24 від 15.01.2025 р.). Правила Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових

цілей, Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження», вказівки «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» не порушувались.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОВЕДІНКОВОЇ ТА УМОВНО-РЕФЛЕКТОРНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ЩУРІВ ПРИ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ

Інтерес до поведінкової діяльності існував завжди. Публікацій їй присвячено чимало. Неабияк цікаво спостерігати як піддослідні тварини свідомо чи несвідомо реагують на подразники у вигляді потенційної небезпеки або імовірної успішної дії.

Проте зміни поведінки при гіпертироксинемії розглядаються вперше. Можна лише припустити, що порушення стану антиоксидантної і прооксидантної системи модифікує зміну поведінки у щурів.

Актуальність даної тематики є високою, оскільки зміни психоемоційної сфери (депресивність, тривожність, стреси, вплив зовнішніх чинників) є факторами, що модифікують поведінку щурів [157, 163]. Тривожність у фізіологічному аспекті розглядається як початкова стадія стресорної відповіді організму і виявляється як суб'єктивний емоційний стан із відчуттям тривоги або очікуванням загрози, тому цей стан є властивим абсолютно як для нормального функціонування, так і для патологічних умов [166].

Вивчення поведінки тварин та людей має неабияку перспективу з багатьох причин.

У ссавців спонтанним чином активується найважливіший аспект їхньої життєдіяльності - пізнавальна дослідницька активність, що контролює природну потребу до вивчення всього нового: простору, об'єкта, явища тощо [158]. Задля реєстрації та оцінки такої діяльності, вивчення тривоги використовують поведінкові тести [159]. Ці тести базуються або на умовному страху чи гострих реакціях на стрес, або на використанні конфлікту наближення та уникнення [160, 161]. Першочерговий вплив на поведінкову сферу належить тиреоїдним гормонам, які підтримують достатній функціональний рівень реактивності систем організму, забезпечують процес росту і розвитку тварин. Проте найменш вивченими

залишаються аспекти поведінки, що пов'язують із гіпертироксинемією. Гіпертироксинемія – лабораторний еутиреоїдний феномен, який характеризується підвищенням рівня вільного тироксину у сироватці крові при незміненому вмісті тиреотропного гормону і вільного трийодтироніну [162]. Зміни поведінки при гіпертироксинемії, зазвичай, мають імпульсивний характер.

Спонтанна поведінка щурів при гіпертироксинемії є важливим аспектом досліджень у галузі нейронауки, тиреоїдології та поведінкової біології. Вона являє собою сукупність різних видів активності, таких як локомоція, вивчення нового, харчування та інші форми поведінки, які виникають без зовнішніх стимулів. До прикладу, між іншим, синдром стереотипної поведінки у тварин розглядається як еквівалентна за низкою патогенетичних механізмів модель параноїдальної форми шизофренії [164]. Дослідження типів поведінки допомагає зрозуміти основні механізми роботи мозку, щитоподібної залози та вплив генетики і факторів середовища на певну категорію, що вивчається. Проте ще багато поведінкових аспектів у щурів залишаються невивченими і потребують уваги наукової спільноти.

Поведінкові дослідження нами проводились у піднесеному хрестоподібному лабіринті, за допомогою умовної реакції пасивного уникнення, у відкритому полі.

У піднесеному хрестоподібному лабіринті оцінювали ЛП, характеризували перебування у центральній точці установки, тривалість перебування у затемнених (закритих) та освітлених (відкритих) рукавах, показник підглядання у відкритий рукав і вниз.

Тривалість перебування юновікових щурів у центральній точці була більшою у групі експерименту (Рис. 3.1).

Час перебування у закритому рукаві піднесеного хрестоподібного лабіринту навпаки – переважав у контрольній групі (Рис. 3.2).

У експериментальних тварин юного віку зменшується кількість заглядань у відкритий рукав та вниз із нього, що пояснюється спадом інтересу до навколишнього (Рис. 3.3, 3.4).

У піднесеному хрестоподібному лабіринті як методі для вивчення тривожності обстежували і частоту серцевих скорочень при визначенні ЛП, оцінці характеру перебування у центральній точці установки, терміну перебування у затемнених (закритих) і освітлених (відкритих) рукавах, значеннях підглядання у відкритий рукав і вниз.

У щурів юного віку, група = контроль, ЧСС у момент фрізінгу (під час визначення латентного періоду) становило 370 уд/хв (95% ДІ 366,4-373,1 уд/хв) , що було на 7,2 уд/хв менше у порівнянні із експериментальною групою (95% ДІ 371,4- 386,31 уд/хв).

Якщо взяти до уваги щурів середнього віку, то у контрольній групі їхнє значення ЧСС у цьому випадку - 378,8 уд/хв (95% ДІ 374,2-382,2 уд/хв), у експериментальній групі 387,9 уд/хв (95% ДІ 384,3-390,02 уд/хв).

При перебуванні у центральній точці установки "піднесений хрестоподібний лабіринт" у щурів юного віку контрольної групи ЧСС становило 374, 2 уд/хв (95% ДІ 370,1-379,5 уд/хв), у експериментальній групі - 386,7 уд/хв (95% ДІ 382,7-401,9 уд/хв). Дані, отримані від середньовікових щурів, різноманітні у своїх проявах. У групі контролю ЧСС 386,6 уд/хв (95% ДІ 384, 2-403,24 уд/хв), у експериментальній групі - 415,7 уд/хв (95% ДІ 401,82-419, 5 уд/хв).

Коли щури знаходяться у затемнених (закритих) рукавах установки, то, імовірно, більше хвилюються, фіксується посилене серцебиття, викликане дефіцитом світла у лабіринті. Так, ЧСС у групі контролю юновікових щурів -423 уд/хв (95% ДІ 412,1-439,5 уд/хв), у експериментальній групі- 427,8 уд/хв (95% ДІ 420-429,3 уд/хв). Результати у середньовікових піддослідних тварин наступні: контроль - 424,7 уд/хв (95% ДІ 400,4-434,2 уд/хв), експеримент - 428,1 уд/хв (95% ДІ 412,8- 432,6 уд/хв).

ЧСС під час перебування у освітлених (відкритих) ділянках піднесеного хрестоподібного лабіринту у щурів юного віку становило 383,4 уд/хв (контроль, 95% ДІ 370,1-387,6 уд/хв) і 389,5 уд/хв (експеримент, 95% ДІ 380-399,1 уд/хв). У щурів середнього віку ЧСС при цьому зменшувалось, тварини відчували спокій. Тому частота серцевих скорочень у контрольній вибірці склала 376,1 уд/хв (95%

ДІ 366,7-379,8 уд/хв), у експериментальній - 377,3 уд/хв (95% ДІ 370,08-379,93 уд/хв).

Коли юні щури зазирали у відкритий рукав, то їхнє ЧСС у групі контролю становило 366,6 уд/хв (95% ДІ 360,08-371,2 уд/хв), у групі експерименту 369,7 уд/хв (95% ДІ 365,6-374,82 уд/хв). У середньовікових щурів інша ситуація: у групі контролю ЧСС було вищим - 371,2 уд/хв (95% 366,7-375,6 уд/хв, а от у групі експерименту меншим – 368,702 уд/хв (95% 360,01-378,44 уд/хв). При зазиранні вниз із відкритих рукавів дані по юних щурах наступні: контроль – 370 уд/хв (95% ДІ 366,7-378,61 уд/хв), експеримент -370,02 уд/хв (95% ДІ 360,09-378,71 уд/хв). Дані по середньовікових щурах: контроль – 371,23 уд/хв (95% ДІ 366,9-379,6009 уд/хв), експеримент -372 уд/хв (95% ДІ 369-377,73 уд/хв).

Таблиця 3.1

Показники ЛПІ при заході щурами у затемнену частину

Категорія щурів (число)	Показники ЛПІ при заході щурами у затемнену частину (бінарні показники виражені у %)	
	Щурята юного віку	Щурята середнього віку
Kontrol group	20% при 95% ДІ (-4,79%)-44,79%, χ^2 -квадрат Пірсона - 1,16, p = 0.281.	80% при 95% ДІ 55, 21%-104, 79%, χ^2 -квадрат Пірсона - 1,73, p = 0.0006.
Experimental group	40% при 95% ДІ 18, 53% - 61,47%, χ^2 -квадрат Пірсона - 1,16, p = 0.281.	15% при 95% ДІ (-0,65 %) - 30,65%, χ^2 -квадрат Пірсона - 1,73, p = 0.0006.

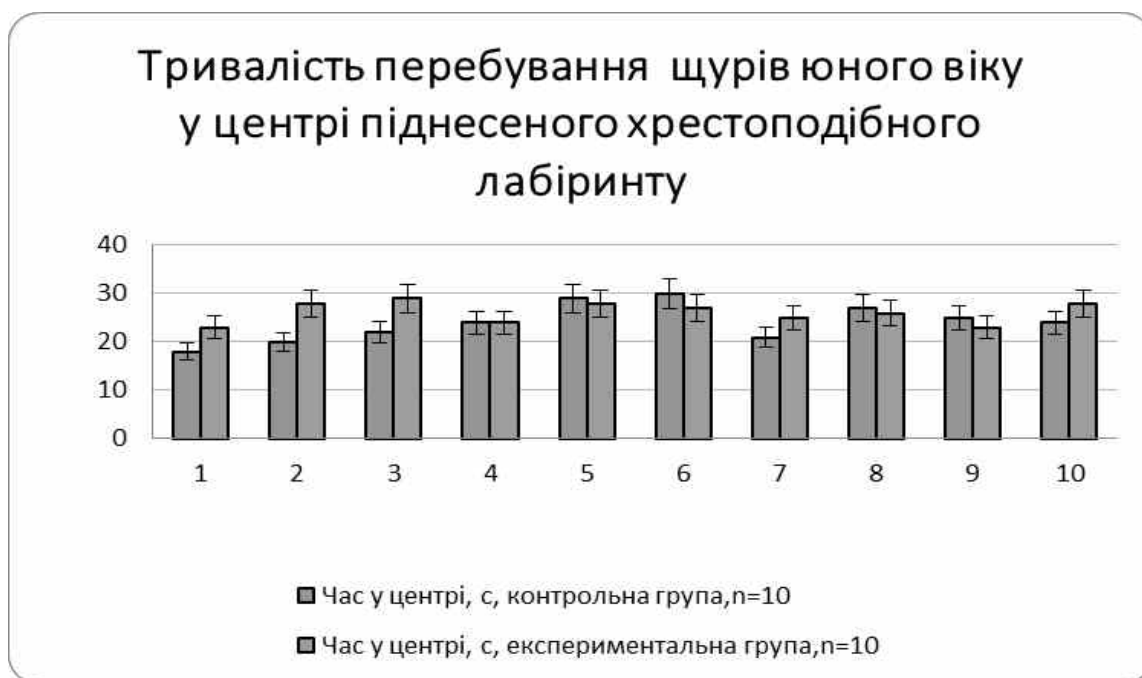


Рис. 3.1 Тривалість перебування щурів юного віку у центрі піднесеного хрестоподібного лабіринту

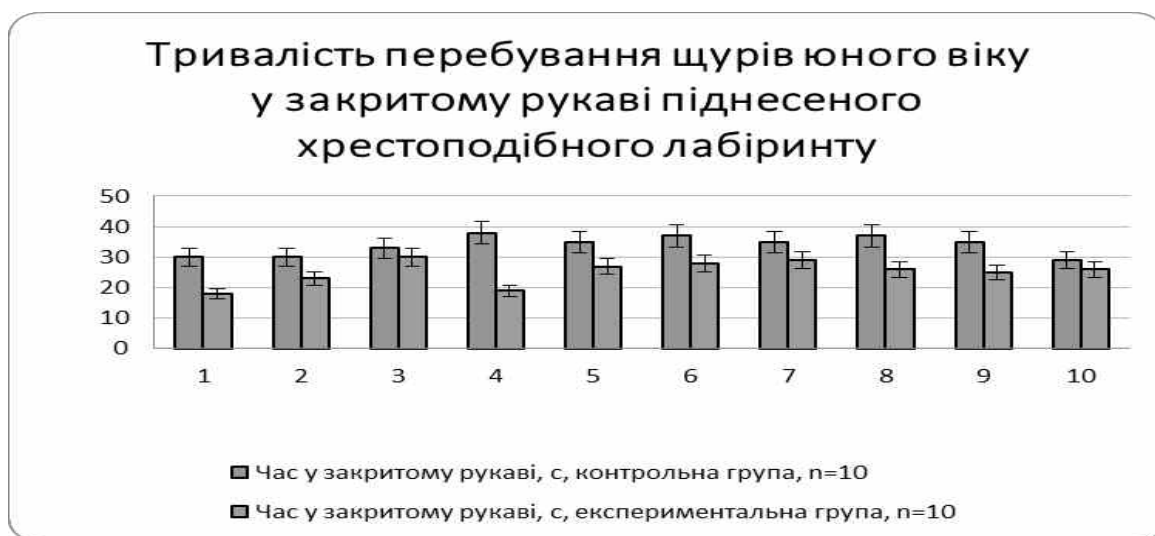


Рис. 3.2 Тривалість перебування щурів юного віку у закритому рукаві піднесеного хрестоподібного лабіринту

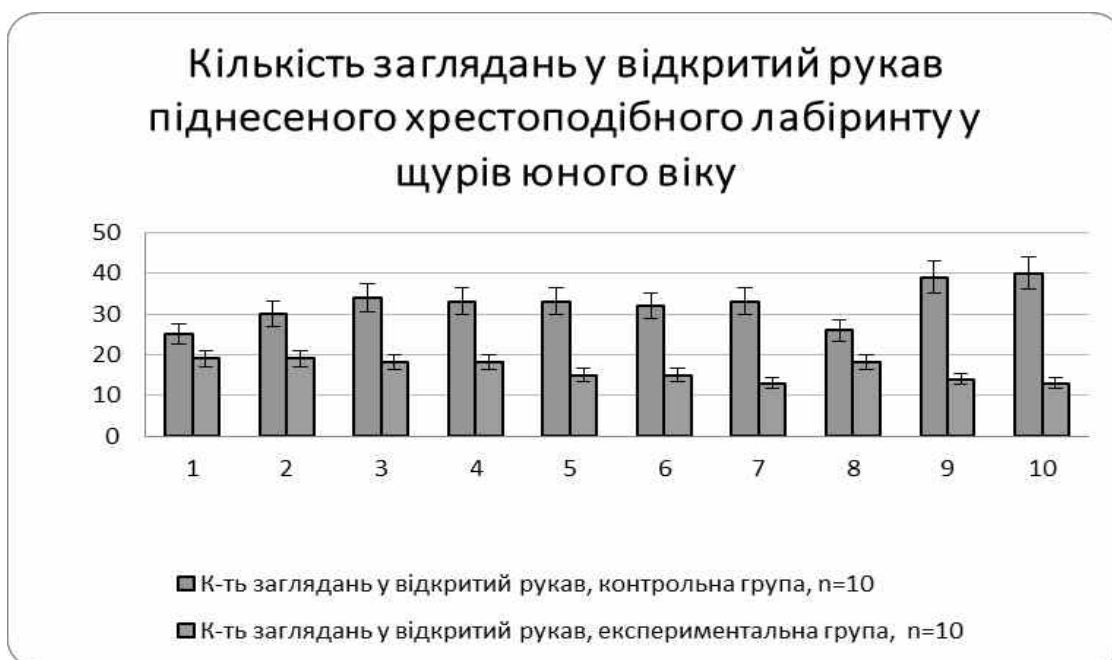


Рис. 3.3 Кількість заглядань у відкритий рукав піднесеного хрестоподібного лабіринту у щурів юного віку

Трішки більше часу провели у центрі, заглядали у відкритий рукав, вниз середньовікові щури групи експерименту у порівнянні із контрольною підбіркою (Рис. 3.5, 3.7, 3.8). Протилежною є ситуація з перебуванням тварин у закритому рукаві (Рис. 3.6)

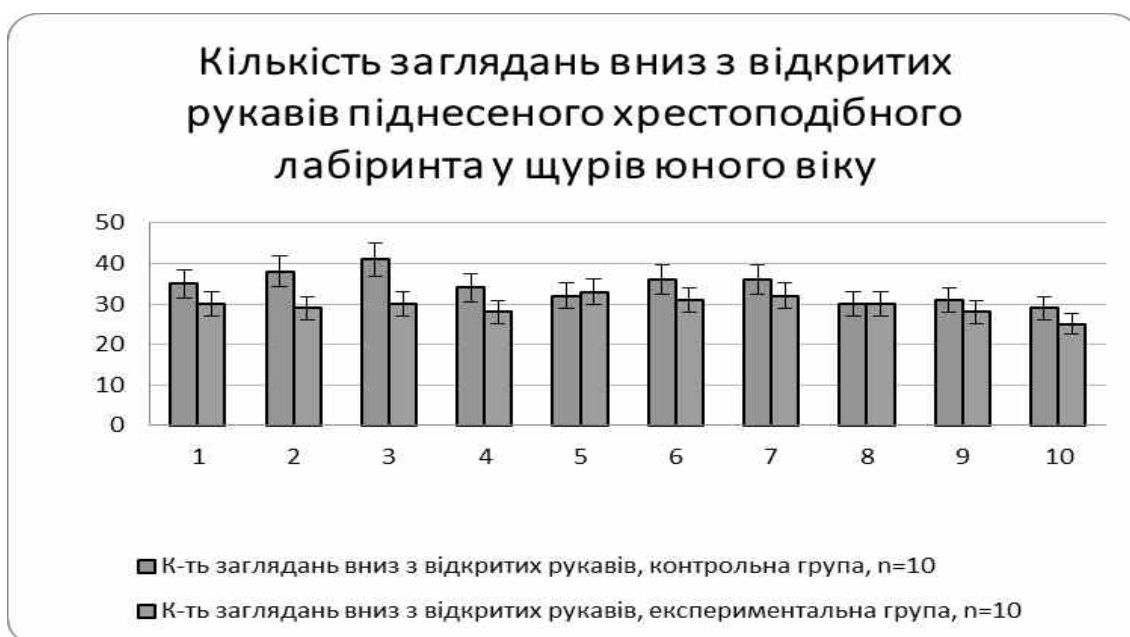


Рис. 3.4 Кількість заглядань вниз з відкритих рукавів піднесеного хрестоподібного лабіринта у щурів юного віку

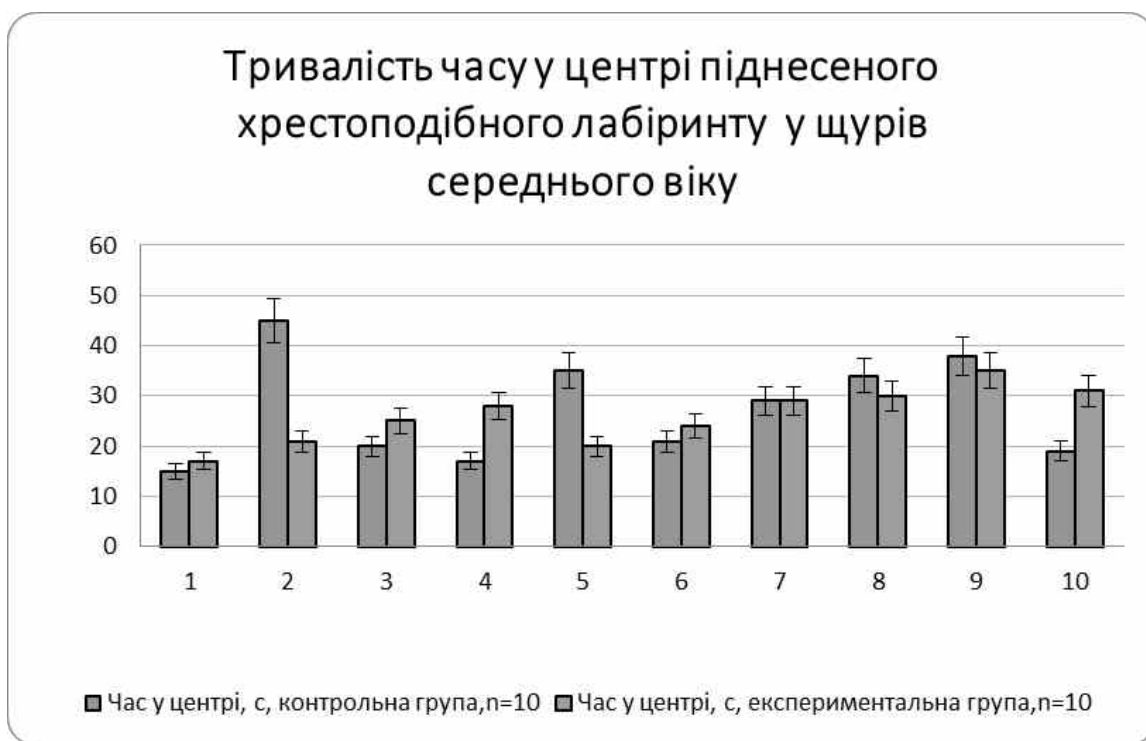


Рис. 3.5 Тривалість часу у центрі піднесеного хрестоподібного лабіринту у щурів середнього віку



Рис. 3.6 Тривалість перебування щурів середнього віку у закритому рукаві піднесеного хрестоподібного лабіринту

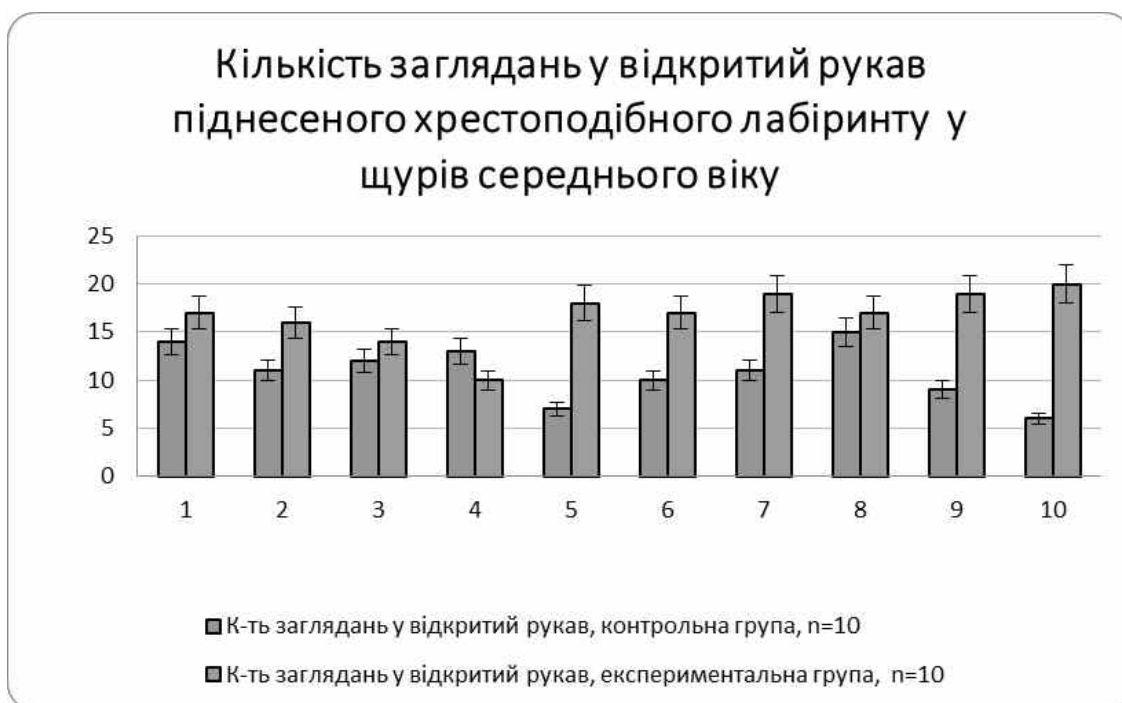


Рис. 3.7 Кількість заглядань у відкритий рукав піднесеного хрестоподібного лабіринту у щурів середнього віку

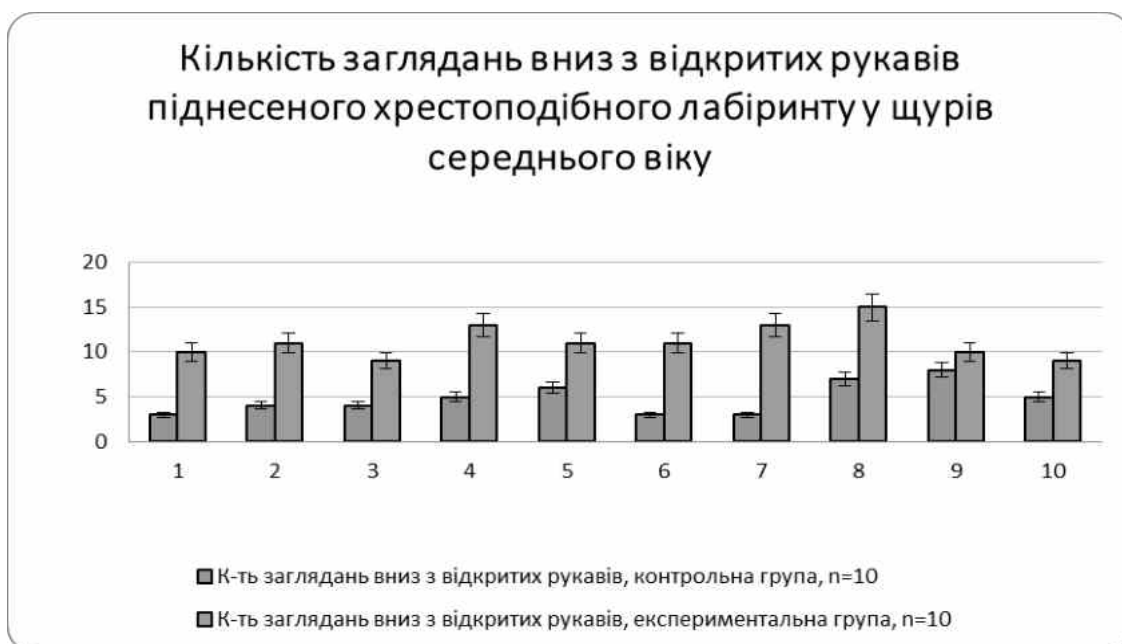


Рис. 3.8 Кількість заглядань вниз з відкритих рукавів піднесеного хрестоподібного лабіринту у щурів середнього віку

За допомогою методики «відкрите поле» досліджували показник грумінгу (акт вмивання у щурів), акт дефекації, спроби оминати периферичні і внутрішні квадрати, стійки, захід у нірки.

Щури із контрольної групи юного віку у середньому оминали стійки 6,3 рази, 95% ДІ 4,72 - 7,88 і були швидшими за експериментальну групу, якій вдалося це зробити 5,4 рази, 95% ДІ 4,35 - 6,44 ($p=0,202$).

Якщо порахувати число периферичних квадратів у групі контролю, то кількість спроб пройти чотирикутники склала 9 разів при 95% ДІ 7,45 - 10,55, у експериментальній групі - 9,8, 95% ДІ 8,56 - 11,04 ($p=0,394$).

Стосовно середньої кількості пересічених внутрішніх квадратів у групі контролю, то показник склав 4,1 рази при 95% ДІ 3,11 - 5,08, а у експериментальній групі - 4,53, 95% ДІ 3,40 - 5,66, $p=0,359$.

Такий результат свідчить про те, що при штучно змодельованому еутиреозі тварини втрачають почуття страху, перестають боятись нового.

Інтерес та цікавість завжди притаманні щурам. Ці властивості різновікових щурів вивчали при обстеженні піддослідними нірок майданчика.

Так, середнє значення заходу у нірки у групі контролю становила 6,37, 95% ДІ 5,05 - 8,35, в експериментальній групі - 5,47, 95% ДІ 4,49 - 6,44 ($p=0,115$).

Спостерігали за кількістю актів грумінгу. У юних щурів контрольної групи число вмивань склало 13,3 разів, 95% ДІ 9,11 - 17,49. У експериментальній відповідно 12,4 рази, 95% ДІ 10,5 - 14,30; $p=0,752$.

Дані щодо болюсів дефекації ($p=0,398$) були наступні: контроль – 12,2 випадки, 95% ДІ 9,15 - 15,25; експеримент - 13 випадків, 95% ДІ 11,58 - 14,42.

У щурів середнього віку результати орієнтовно-пізнавальної діяльності виявились більш цікавими, тому їх краще представити у табличній формі (Табл. 3.2).

Результати орієнтовно-пізнавальної діяльності середньовікових щурів

Параметр дослідження	Група	Результат	Довірчий інтервал	Значення двостороннього критерію Ст'юдента, р-рівень
Грумінг (вмивання)	Контроль	25,3	21,50 - 29,10	t=5,17, p=0,00004
	Експеримент	42,87	38,2 - 47,5	
Акти дефекації	К	17,7	14,66 - 20,74	t=2,94, p=0,007
	Е	22,5	20,38 - 24,69	
Периферичні квадрати	К	17,7	15,46 - 19,94	p=0,578
	Е	16,8	15,35 - 18,25	
Внутрішні квадрати	К	8,1	6,69 - 9,51	t=5,45, p=0,00002
	Е	14,3	12,64 - 16,03	
Нірки	К	11,1	9,18 - 13,02	p=0,871
	Е	10,6	8,97 - 12,23	

Число спроб обходження стійок у середньовіковій контрольній групі становило приблизно 11,6 (95% ДІ 10,63 - 12,57), у експериментальній - 15,4 (95% ДІ 14,62 - 16,18).

Під час проведення поведінкового тестування у щурів, які були включені до дослідження, реєстрували частоту серцевих скорочень.

У "відкритому полі" при реєстрації грумінгу частота серцевих скорочень у юних щурів групи контролю становила 360 уд/хв (95 % ДІ 345-364,7 уд/хв), а у групі експерименту - 379 уд/хв (95 % ДІ 370,1-396,2 уд/хв). У середньовікових щурів під час грумінгу частота серцевих скорочень наступна: контроль – 364,7 уд/хв (95 % ДІ 355-397,1 уд/хв), експеримент - 399 уд/хв (95 % ДІ 379-406,7 уд/хв).

Під час моментів дефекації ЧСС у юних щурів – контроль: 371 уд/хв (95 % ДІ 365-387,3 уд/хв), експеримент: 376 уд/хв (95 % ДІ 368,1-389,3 уд/хв). Дані по середньовікових щурах відрізняються критично: контроль - 376 уд/хв (95 % ДІ 370-377,34 уд/хв), експеримент: 398 уд/хв (95 % ДІ 368,1-389,3 уд/хв).

Неоднорідними результати стосовно ЧСС були і при спробі оминати периферичні квадрати. У юних щурів контрольної категорії ЧСС становило приблизно 390 уд/хв (95 % ДІ 382,2-397,61 уд/хв), експериментальної категорії – 406 уд/хв (95 % ДІ 387,2-407,9 уд/хв). У щурів середнього віку контрольної категорії ЧСС становило приблизно 392 уд/хв (95 % ДІ 386-401,2 уд/хв), експериментальної категорії – 407,1 уд/хв (95 % ДІ 382,3-415,1 уд/хв).

Подібна тенденція відносно частоти серцевих скорочень фіксувалась і при обходженні внутрішніх перешкод (квадратів). У юних щурів контрольної категорії ЧСС становило приблизно 417,2 уд/хв (95 % ДІ 399,7-420,3 уд/хв), експериментальної категорії – 418 уд/хв (95 % ДІ 397-425,43 уд/хв). У щурів середнього віку контрольної категорії ЧСС склало 390 уд/хв (95 % ДІ 377,7-400,9 уд/хв), експериментальної категорії – 420 уд/хв (95 % ДІ 389-425,4 уд/хв).

При оминанні стійок середній показник частоти серцевих скорочень у юних щурів групи контролю був наступний: 407,2 уд/хв (95 % ДІ 392,3-415,8 уд/хв). У групі експерименту - 396 уд/хв (95 % ДІ 375,6-399,51 уд/хв). У середньовіковій категорії: контроль – 420,5 уд/хв (95 % ДІ 399,7-423,41 уд/хв), експеримент - 416 уд/хв (95 % ДІ 399,8-427,92 уд/хв).

Якщо розглянути ЧСС щурів юного віку при заході у нірки, то у групі контролю отримано таке значення – 378 уд/хв (95 % ДІ 366,4-398,7 уд/хв), а у групі експерименту 381 уд/хв (95 % ДІ 367,1- 398,52 уд/хв). При зануренні у нірки щурів середнього віку результат наступний: ЧСС у групі контролю - 388 уд/хв (95 % ДІ 368,9-399,71 уд/хв), у групі експерименту – 395,2 уд/хв (95 % ДІ 390,7- 398,9 уд/хв).

Під час поведінкового тестування щурів досліджувалась частота серцевих скорочень (ЧСС) у різних ситуаціях. У експериментальних групах, як серед юних, так і серед середньовікових щурів, ЧСС була вищою порівняно з контрольними групами. Найбільш значні відмінності спостерігалися під час активностей, таких як грумінг, дефекація, обходження периферичних та внутрішніх перешкод.

У юних щурів підвищення ЧСС у експериментальних групах варіювало від 315 до 328 ударів за хвилину, залежно від ситуації.

У середньовікових щурів різниця між експериментальними та контрольними групами була ще більш помітною, досягаючи 30 ударів за хвилину.

Це свідчить про виражену впливову роль експериментальної гіпертироксинемії на серцево-судинну систему щурів, зокрема під час стресових або активних поведінкових епізодів.

У тесті Порсолта оцінці підлягали: поява першого сеансу рухової діяльності, тривалість перших і загальних завмирань, акти дефекації. Час активного плавання: це коли тварина активно намагається плавати і знайти вихід. Час пасивного плавання: це коли тварина залишається нерухомою або робить мінімальні рухи, що вважається показником депресивної поведінки. Активне плавання зазвичай асоціюється з наявністю мотивації до виживання і боротьби з ситуацією, в той час як пасивне плавання вказує на безнадійність або відсутність мотивації, що є показником депресивного стану. Поява першого сеансу рухової активності у щурів юного віку групи контролю ($n=10$) в середньому становила 13,7 с (95% ДІ 3,65-23,75), а у групі експерименту ($n=10$) - 26 с (95% ДІ 10,0-41,5). Різниця між показниками не виявилась статистично значимою (критерій Ст'юдента $t=1,47$, $p=0,158$).

Тривалість перших завмирань у юновікових тварин групи контролю склала 9,3 с (95% ДІ 0,22-18,82), у експериментальній групі відповідно 16,6 с (95% ДІ 4,74-28,46). Статистично значущої різниці не спостерігалось, двосторонній критерій Ст'юдента $t=1,09$, $p=0,292$. При цьому загальна тривалість завмирань у групі контролю склала 32,8 с (95% ДІ 21,62-43,98), у експериментальній групі відповідно 36,5 с (95% ДІ 18,26-54,74). Статистично значущої різниці не спостерігалось (критерій Ст'юдента $t=0,39$, $p=0,700$).

Фіксували під час дослідження також болюси дефекації. Так, у групі контролю значення показника, що вивчається, склало 20,8 (95% ДІ 8,68-32,92), у експериментальній групі щурів лінії Wistar - 30,2 (95% ДІ 17,36-43,04). Статистично значущої різниці не спостерігалось (критерій Ст'юдента $t=1,20$, $p=0,244$).

Подібною ситуація спостерігалась і у щурів середнього віку групи контролю ($n=10$) при вивченні появи першого сеансу рухової активності, який у середньому становить 41,4 с (95% ДІ 18,05-64,75), тоді як у групі експерименту ($n=10$) – 30,2 с (95% ДІ 19,27-41,13). Різниця між показниками не виявилась статистично значимою (критерій Стьюдента $t=0,98$, $p=0,339$).

Вивчаючи часові межі перших завмирань у середньовікових тварин, попередньо можна підсумувати, що у групі контролю тривалість іммобілізації складала 28,44 с (95% ДІ 10,84-46,05), у експериментальній групі відповідно 19,1 с (95% ДІ 12,81-25,40). Статистично значущої різниці не спостерігалось, двосторонній критерій Стьюдента $t=1,20$, $p=0,247$. Подібна тенденція зустрічалась і при з'ясуванні загальної тривалості завмирань, яка склала у групі контролю 51,3 с (95% ДІ 31,78-70,82), у експериментальній групі відповідно 38,3 с (95% ДІ 27,69-48,91). Статистично значущої різниці не спостерігалось (двосторонній критерій Стьюдента $t=1,32$, $p=0,202$).

Щодо болюсів дефекації, то у групі контролю їхня кількість склала у середньому 49,4 (95% ДІ 32,77-66,03), у експериментальній групі лабораторних тварин - 28,2 (95% ДІ 20,95-35,45). Результати виявились статистично значущі (критерій Стьюдента $t=2,64$, $p=0,017$).

Як правило, намагаючись врятуватись, вийти із некомфортного становища, щури видають специфічний вокальний звук (писк). Проте як спостерігається у експериментальній групі частота таких актів вокалізації була меншою у 2 рази в порівнянні із контролем у обох вікових групах. Пояснити це можна лише тим, що тварина усвідомлює неминучість процесу, неминучість того, що її чекає в подальшому. При цьому намагається відреагувати на навколишню ситуацію.

Одним із цікавих випадків для спостереження є частота уринацій. Якщо ж в юних щурів частота уринацій переважає у контрольній вибірці частоту цього явища у експериментальній групі, то в середовищі середньовікових щурів ситуація інша – різниця поміж результатами категорії контролю та експерименту відсутня. Щурам притаманна певна когнітивна активність, здатність до пошуку альтернативного шляху вивільнення - пірнання (спроби досліджень дна ємності).

Основними аспектами пірнальних спроб є: час, який потрібен щуру, щоб знайти вихід або ціль під водою; маршрут (аналіз шляху, який вибирає щур під час пірнання); частота пошукових рухів (кількість разів, коли щур змінює напрямок або зупиняється під час пошуку).

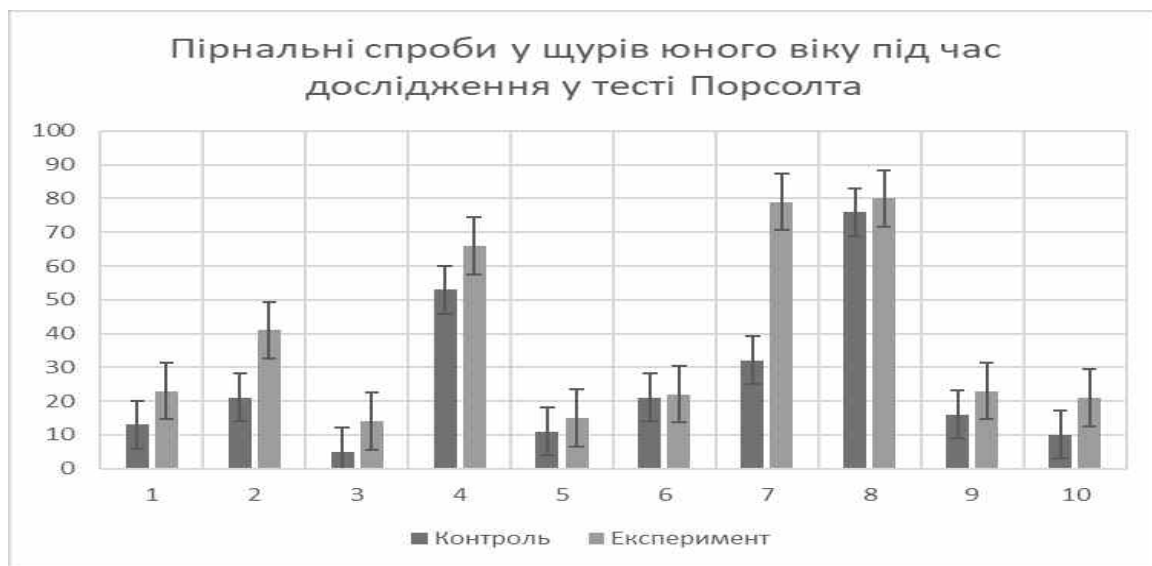


Рис.3.9. Пірнальні спроби у щурів юного віку під час дослідження у тесті Порсолта

Юні щури групи експерименту частіше шукають спосіб врятуватись у порівнянні із контролем (Рис. 3.9).

Щури вмотивовані на активність. Гіпертироксинемія провокує ці активні дії у тварин, здатність до необдуманих ризиків.

І, як бачимо із графіка, юновікові щури експериментальної групи частіше йдуть на цей крок в умовах нестабільності, небезпечної ситуації, що, імовірно, може загрожувати їхньому життю. Зважаючи на філогенетичний і еволюційний етап розвитку, це досить природньо.

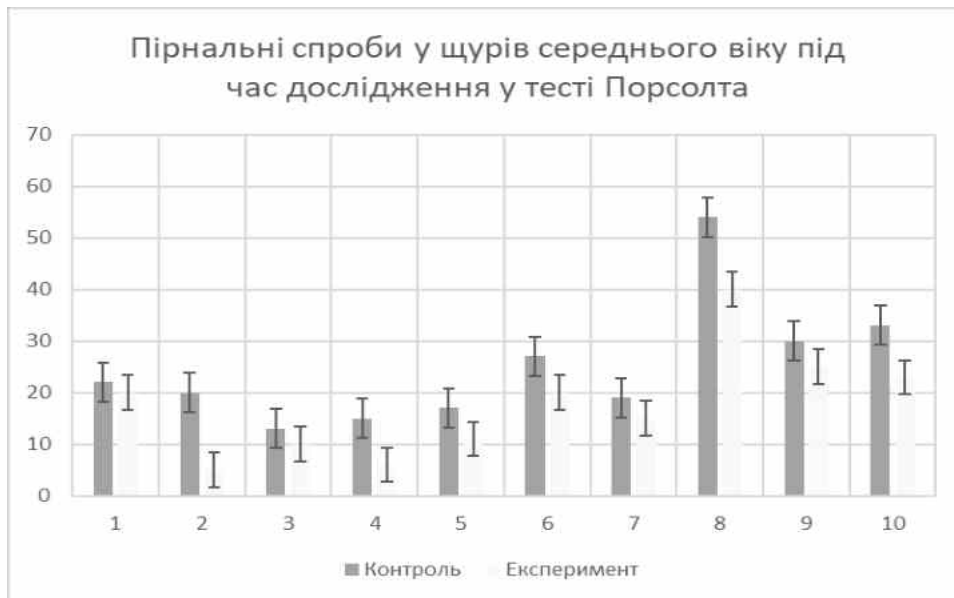


Рис. 3.10. Пірнальні спроби у щурів середнього віку під час дослідження у тесті Порсолта

Протилежною є ситуація у щурів середнього віку – відмічається перевага групи контролю над експериментальною вибіркою (Рис. 3.10). Пояснити це можна як тим, що гіпертироксинемія, певно, уже не так впливає на поведінку щура, котрий знаходиться в стадії сприйняття неминучого, так і анатомо-віковими особливостями тварини, більш зрілим сприйняттям оточуючого.

Окрім випадків активного пірнання, для щурів характерним є здатність до клаймбінгу. Так як щури швидко адаптуються до модельованих умов, то вони не полишають спроб вибратись із місць штучного невірного утримання, використовуючи кігті, дряпаючи стінку циліндру, щоб видертись вгору і звільнитись. Час клаймбінгу був практично однаковий у юних і у середньовікових щурів. Розглядаючи дані з категорії юновікових тварин, частота подряпин стінки переважала у групі експерименту у порівнянні з контролем у відповідності 2:1. Таку перевагу можна пояснити ансіогенним ефектом. Паритет спостерігався у середовищі середньовікових щурів між експериментальною і контрольною групою. Причиною цьому була ансіолітична схильність з віком при непередбачуваному стресі, що характеризується відсутністю виражених емоційних проявів, які погіршують загальний стан організму, виснаження нейровегетативних процесів за вказаних модельованих умов.

Отримані нами результати досліджу зовсім по-іншому корелюють із свідченнями інших авторів. За цією інформацією, поведінка щурів із викликаним непередбачуваним стресом у тесті Порсолта характеризується збільшенням епізодів пасивного плавання, демонстрацією численних компонентів пасивного плавання, збільшенням числа намагань вибратися з «басейну», зменшенням часу активного плавання та відповідним збільшенням загального часу пасивного плавання (у всіх випадках $p < 0.05$) [153].

Деякі дослідники вказували при вивченні спонтанної поведінки на пригнічення рухової, дослідницької та вегетативної активності щурів на фоні наростання патологічних змін під впливом модельованого остеоартрозу та експериментального гіпотиреозу [154].

Застосований тест Порсолта є саме тим експериментальним методом, який здатний виявити та оцінити депресивну спрямованість у спонтанній діяльності щурів під час вимушеного плавання.

Важливо відзначити проміжні підсумки щодо формування такої поведінки. Доведено, щури змінюють свою поведінку на основі зорової, нюхової та слухової інформації, що свідчить нам на існування високої ймовірності того, що поведінка піддослідних тварин може змінитися у відповідь на присутність інших особин, коли кілька особин одночасно проходять тест на примусове плавання [155].

Тому, імовірно, основний механізм – активація нестабільного емоційного фону під час перебування у водному середовищі як провокуючий чинник спонтанної поведінки. У основі патогенезу такої діяльності важливе значення має дисбаланс серотонінергічної, адренергічної та дофамінергічної нейромедіаторних систем ЦНС, тому тривожність супроводжується змінами функціонального стану моноамінергічних медіаторних систем, які одними з перших реагують нейротрансмітерним дисбалансом та порушеннями рецепторної відповіді [156].

Рефлекторна діяльність при гіпертироксинемії теж зазнає значних змін. Так, страждає мозкова активність, добовий ритм у вигляді порушення циклу сон-неспанья. Піддослідні тварини стають зліші, агресивніші, фіксуються випадки поїдання собі подібних. Тварини втрачають раніше здобуті навички, старіють.

Якщо розглянути юновікову контрольну категорію щурів ($n=10$), то різноманітні розлади сну фіксувались у 78% обраної вибірки при 95% ДІ 29,9% - 97,2 % проти 98% у юновіковій експериментальній групі ($n=20$, 95% ДІ 54,9% - 99,2%). У середньовіковій категорії лабораторних тварин щури, яких піддали експерименту, переважали над молодшими представниками лінії Wistar. Таких випадків було 72% проти 28%, 95% ДІ відповідно становить 1,95% - 59,63% проти 29,13% - 90%. Все ж таки частіше на 20% щурята експериментальної групи в юному віці схильні до порушень сну, аніж контрольна вибірка, 95% ДІ 18,29 - 71,25, критерій χ^2 -Пірсона при цьому 17,94, $p<0,0001$. Така ж тенденція збереглась і в групі середньовікових щурів, випадки реєструвались на 44% більше за контрольну групу, 95% ДІ 35,26 - 81,22, χ^2 -Пірсона - 15,64; $p<0,0001$.

На фоні несприятливих зовнішніх обставин лабораторні тварини втрачають контроль над собою, тому можна спостерігати спроби пожирання один одного або певної частини тіла. У експериментальній групі юного віку частота таких випадків виявлена аж 75% , 95% ДІ 56,02% - 93,98%, що майже в 7 разів більше проти аналогічної вікової контрольної групи, 95% ДІ 8,59% -28,59%. Якщо взяти до уваги середню вікову категорію щурів, то частота проявів канібалізму у контрольній групі склала 70% (95% ДІ 41,60%-98,40%), а у групі експерименту 85% (95% ДІ 69,35% - 100,65%).

Мнестична діяльність, яку оцінювали за допомогою УРПУ, суттєво не порушується при гіпертироксинемії. Так, результати контрольної групи юних щурят майже не відрізнялись від групи експерименту. У перших показник, який оцінюється, становив 50% при 95% ДІ (19,01% - 80,99%), у других - 40%, 95% ДІ (18,53% - 61,47%), що пояснюється особливостями моделі. χ^2 -Пірсона при цьому склав 0,26, $p=0,608$.

Не знайдено значних відмінностей і серед груп контролю та експерименту у щурів середнього віку, у перших - частота випадків амнезії 80%, 95% ДІ (55,21 % - 104,79 %), у других - 85% при 95% ДІ (69,35 % - 100,65 %). χ^2 -Пірсона = 0,11; $p=0,733$.

Щури, коли знаходяться у безвихідній ситуації, зазвичай, тривожаться і зляться. Активізація певних ділянок мозку доведено спричиняє підвищення рівня агресії, тоді як їхнє пригнічення веде до її зниження ворожості. Так, показники частоти агресивних дій юновікових піддослідних тварин із групи контролю не відрізнялись від групи експерименту, відмінність полягала лише у довірчих інтервалах - 19,01% до 80,99% проти 28,09% до 71,91%.

Проте статистично вагомі зміни на відміну від юних щурів виявлено у категорії середньовікових щурів. У контрольній групі тварин частота агресивних дій становила 30%, 95% ДІ 1,60% - 58,40%, у щурів експериментальної групи поширеність показника «агресивність» взагалі склала 100%, що пояснюється віковими особливостями та дією тироксину на організм.

Під час антиоксидантно-прооксидантних змін при гіпертироксинемії страждає рефлекторна діяльність, органи і системи працюють не як єдине ціле.

Юні щури із контрольної категорії (n=10) мали частоту порушення сечовипускання аж 40%, 95% ДІ 9,64% - 70,36%. Юні тварини із експериментальної групи мали 25% порушень частоти рефлексу сечовипускання, 95% ДІ 6,02%-43,98%. Частота випадків розладів сечовипускання у контрольній групі юних щурів була на 15% вищою порівняно із експериментальною групою, але різниця не була статистично значущою, бо χ^2 -Пірсона склав 0,69, $p = 0,406$.

У щурів середнього віку із контрольної групи реєстрували частоту випадків розладу актів сечовипускання 90% при 95% ДІ 71,41% - 108,59%. Різниця у частоті випадків сечовипускання між контрольною та експериментальною групами середніх щурів відсутня, бо у середньовіковій групі експерименту теж 90% становила частота випадків порушень сечопуску, (95% ДІ 76,85% - 103,15%).

Коли щури знаходяться не в комфортних для них умовах, то починають реагувати, видаючи різні звуки, писк. Навіть не зовсім приємні на слух. Ми фіксували подібні акти вокалізації у тварин. Тож, частота таких актів у одних щурів юного віку (контроль) склала 90% при 95% ДІ 71,41 % - 108,59 % на відміну інших (експеримент), де показник вокалізації становив 20% при 95% ДІ 2,47 % - 37,53 %. χ^2 -квадрат Пірсона - 12,86, $p=0,0003$. Перевага контрольної групи над

експериментальною зумовлена відсутністю ефектів впливу левотироксину на голосовий апарат тварин.

Якщо характеризувати щурів і середнього віку, то подібна тенденція зберігається, у групі контролю частота випадків актів вокалізації становила 90%, 95% ДІ 71, 41% - 108,59%, у експериментальній групі - 65%, 95% ДІ 44,1% - 85,90%. Різниця поміж групами була статистично незначна χ^2 -Пірсона - 2,06, $p=0,1512$.

Висновки за розділом

Експериментальна гіпертироксинемія провокує виникнення значних і достовірних змін. Можна впевнено стверджувати, що у щурів юного і середнього віку у контрольній групі спостерігається більше випадків актів сечовипускання і вокалізації у порівнянні із такою ж віковою категорією у експериментальній групі тварин. Відстежили при цьому вікову динаміку змін результатів від юновікових тварин до середньовікових.

Відмінностей у частоті агресивних дій між контрольною та експериментальною групами юних щурів немає. У піддослідних тварин середнього віку частота агресивних дій у контрольній групі на 70% (95% ДІ 35,66 - 89,22) нижча порівняно із експериментальною групою. χ^2 -Пірсона - 17,65, число ступенів свободи 1, $p<0,0001$. Зоосоціальна поведінка у щурів різного віку порушується. Випадки канібалізму у групі експерименту у юних лабораторних тварин зареєстровано на 65% (95% ДІ 27,54% - 81,07%) частіше, ніж у контрольній групі, χ^2 -Пірсона - 10,940, $p=0,0009$. У експериментальній категорії середньовікових щурів результати не були статистично впливовими: χ^2 -Пірсона - 0,906, $p=0.3411$.

Статистично значущої різниці у показниках моменту появи першого сеансу рухової діяльності, тривалості перших і загальних завмирань у тесті Порсолта поміж групами контролю і експерименту у юновікових та середньовікових щурів не знайдено. Відмінності полягали у болюсах дефекації та спробах пірнання як

шляху оминати небезпеку (контроль>експеримент, середньовікові щури, $p<0,05$). Експериментальні дані розкривають можливості для обґрунтування вибору одного типу поведінки серед множинних варіантів під час небезпеки для життя у щурів білої лінії Wistar.

Отримані поведінкові результати пояснюються адаптаційними можливостями організму до вимушеного еутиреозу при гіпертироксинемії.

Представлений у розділі матеріал опубліковано у наступних працях: [71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 108]

РОЗДІЛ 4

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО СТАН ПРООКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ

Коли характеризують прооксидантну систему, у першу чергу звертають увагу на значення малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів.

Малоновий діальдегід є характерним маркером окисного стресу, дисліпідемії, активатором запалення, відсутності вуглеводної толерантності, тахікардії, тромбоутворення [84]. Він є не просто одним із кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів, а й потенційним біомаркером біполярного розладу [148]. Це високотоксична субстанція, що утворюється у подвійних вуглецевих зв'язках під час окиснення вільнорадикальними пероксидами кисню арахідонової кислоти [85].

Дієнові кон'югати – первинні продукти ПОЛ, результат метаболізму поліненасичених вищих жирних кислот [86, 87]. Саме через таку особливість їх відносять до токсичних метаболітів, які мають пошкоджуючу дію на ліпопротеїди, білки, ферменти та нуклеїнові кислоти, тому не дивно, що вміст дієнових кон'югатів збільшено у 1,9 рази у пацієнтів із контрольованою артеріальною гіпертензією та у 2,6 рази у пацієнтів із резистентною [149].

Якщо не спостерігається різниця між групою юновікових і середньовікових щурів у ферментативній активності, то це свідчатиме про режим функціональної втоми прооксидантної системи.

Експериментальна гіпертироксинемія, імовірно, провокує певне виснаження у структурах ЦНС внутрішніх життєво-важливих ресурсів, тому характеристика вікової динаміки перебігу прооксидантних процесів за участю малонового діальдегіду і дієнових кон'югат є вкрай необхідною (табл. 4.1, 4.2).

Показники контрольної і експериментальної груп щурів юного та середнього віку, незалежна вибірка, критерій Манна-Уїтні

Показник прооксидантної системи	Юновікові тварини	Середньовікові тварини
Кора; контроль#		
МДА	0,69, 95% ДІ 0,03-4,17	1,73, 95% ДІ 1,15-2,9
Стовбур; контроль#		
МДА	1,5, 95% ДІ 0,03-1,9	1,22, 95% ДІ 0,21-4,01
Гіпокамп; контроль#		
МДА	0,78, 95% ДІ 0,11-4,17	0,69, 95% ДІ 0,09-2,13
Кора; експеримент#		
МДА	1,23, 95% ДІ 0,13-4,47	1,2, 95% ДІ 0,14- 2,1
Стовбур; експеримент#		
МДА	1,123, 95% ДІ 0,1-1,7	0,56, 95% ДІ 0,38-1
Гіпокамп; експеримент#		
МДА	1,2, 95% ДІ 0,6-2,5	0,4, 95% ДІ 0,2-1,45

Примітки: # - співставлення МДА у віковій групі юних та щурів середнього віку, у мкмоль/мг ($p > 0,05$)

**Вікова динаміка активності прооксидантних ферментів у структурах
мозку щурів (критерій Вілкоксона)**

Складова прооксидантної системи	Юні щури	Щури середнього віку
Кора; контроль#		
МДА	0,77 (0,05; 1,9), p=0,059	1,73 (1,2; 2,3), p=0,059
ДК	0,69 (0,09; 3,2), p=0,721	1,73 (1,2; 3,2), p=0,721
Стовбур; контроль#		
МДА	0,67 (0,1; 2,1), p=0,646	1,73 (1,2; 2,3), p=0,646
ДК	1,55 (0,3; 1,9), p=0,646	1,22 (0,37; 1,7), p=0,646
Гіпокамп; контроль#		
МДА	0,22 (0,1; 0,92), p=0,059	0,69 (0,12; 1,215), p=0,059
ДК	0,78 (0,12; 2,2), p=0,386	0,69 (0,12; 1,215), p=0,386
Кора; експеримент#		
МДА	0,7 (0,1; 1,1), p=0,820	1,2 (0,14; 1,9), p=0,820
ДК	1,23 (0,13; 2,5), p=0,460	1,2 (0,14; 1,9), p=0,460
Стовбур; експеримент#		
МДА	0,8 (0,13; 1,2), p=0,362	0,56 (0,379; 0,67), p=0,362

ДК	1,123 (0,1; 1,5), p=0,427	0,56 (0,379; 0,67), p=0,427
Гіпокамп; експеримент#		
МДА	0,33 (0,15; 0,4), p=0,917	0,4 (0,2; 0,9), p=0,917
ДК	1,2 (0,6; 1,3), p=0,074	0,4 (0,2; 0,9), p=0,074

Примітки: # - співставлено прооксидантні процеси у віковій динаміці із демонстрацією результатів, їхньої медіани, інтерквартильного розмаху та p-рівня

Таблиця 4.3

Особливості взаємозв'язку МДА у різних структурах мозку

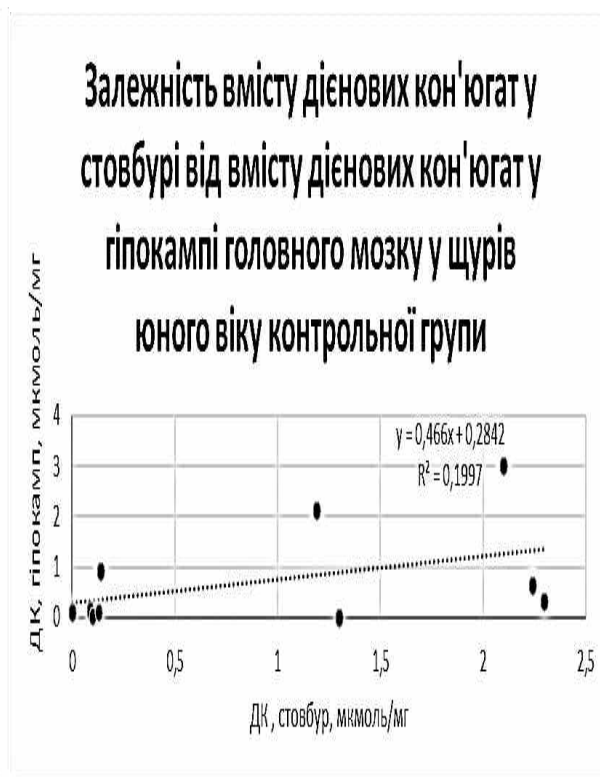
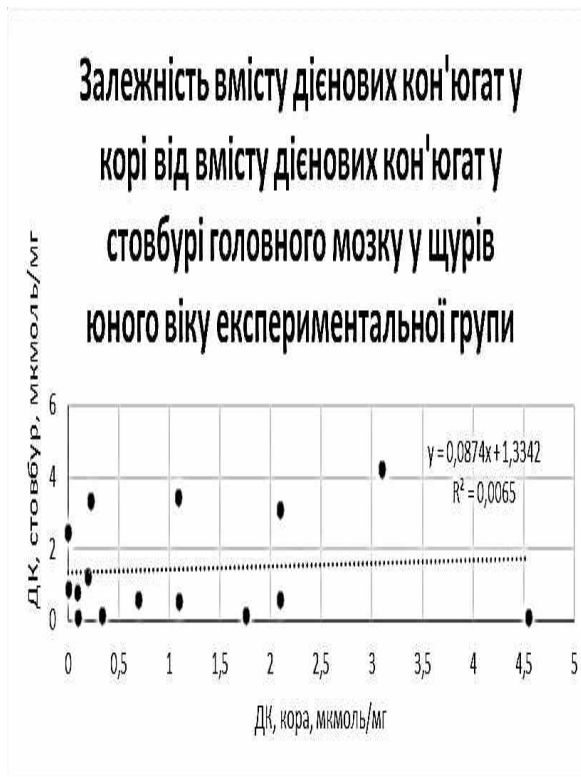
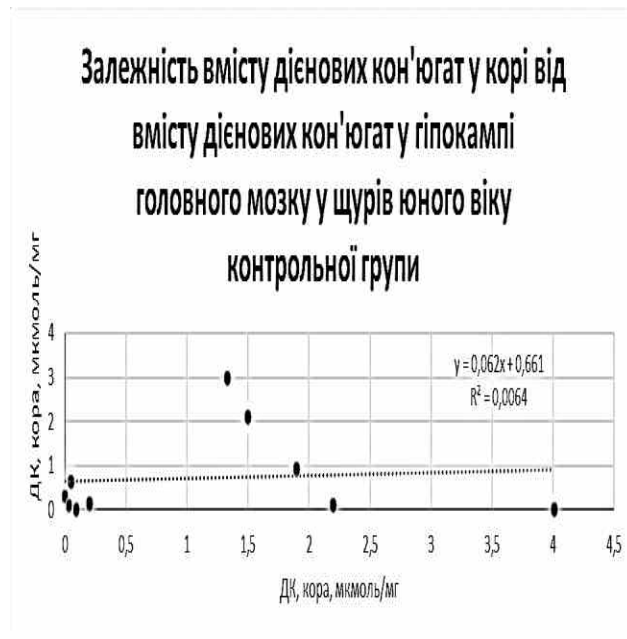
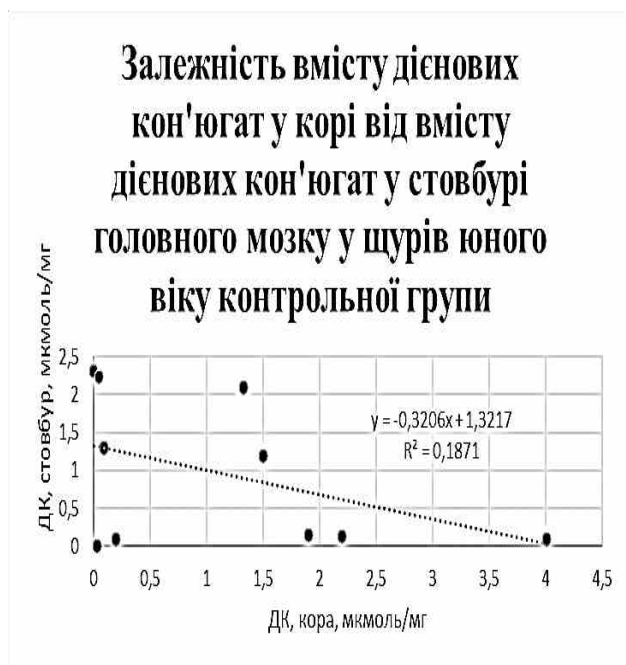
Вікова категорія	Структури порівняння	Статистичні дані	Зв'язок
Юний вік, контроль	Кора і стовбур	p=0,347, r _s =0,309	незначний, середньої сили, прямий
Юний вік, контроль	Стовбур і гіпокамп	p=0,385, r _s =0,333	незначний, середньої сили, прямий
Юний вік, контроль	Кора і гіпокамп	p=0,751, r _s =0,115	незначний, слабкої сили, прямий
Юний вік, експеримент	Кора і стовбур	p=0,879, r _s =0,043	незначний, слабкої сили, прямий
Юний вік, експеримент	Стовбур і гіпокамп	p=0,882, r _s =-0,042	незначний, слабкої сили, зворотній

Середній вік, контроль	Кора і гіпокамп	$p=0,652, r_s = -0,164$	незначний, слабкої сили, зворотній
Середній вік, контроль	Стовбур і гіпокамп	$p=0,615, r_s = -0,182$	незначний, слабкої сили, зворотній
Середній вік, експеримент	Кора і гіпокамп	$p=0,413, r_s = -0,229$	незначний, слабкої сили, зворотній
Середній вік, експеримент	Стовбур і гіпокамп	$p=0,563, r_s = -0,163$	незначний, слабкої сили, зворотній
Середній вік, контроль	Кора і стовбур	$p=0,375, r_s = 0,315$	незначний, середньої сили, прямий
Середній вік, контроль	Кора і гіпокамп	$p=0,021, r_s = 0,589$	незначний, середньої сили, прямий
Середній вік, експеримент	Кора і стовбур	$p=0,995, r_s = 0,002$	незначний, слабкої сили, прямий

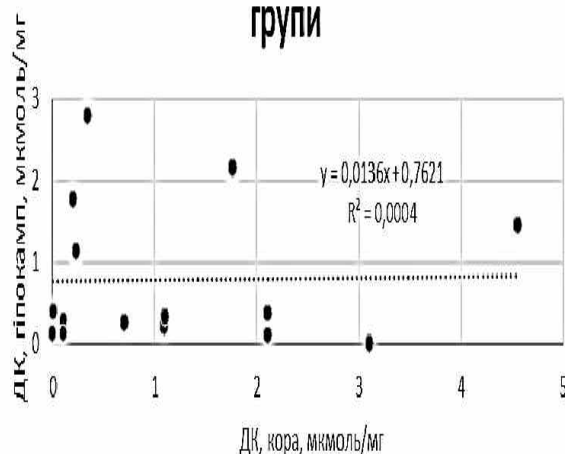
Наявність різнонаправлених ферментативних зв'язків зумовлює коливання вмісту МДА у різних за функціональним значенням структурах головного мозку (Табл. 4.3). Літературні дані свідчать, що у щурів із дефіцитом дофаміну реєструють зміну показників МДА переважно у стовбурі ($0,939 \pm 0,239$ нмоль/мг), корі ($0,748 \pm 0,0096$ нмоль/мг) та мозочку ($0,701 \pm 0,112$ нмоль/мг) [88].

Графічне представлення міжструктурних залежностей дієнових кон'югат у середньовікових щурів контрольної та експериментальної групи є доцільним, щоб

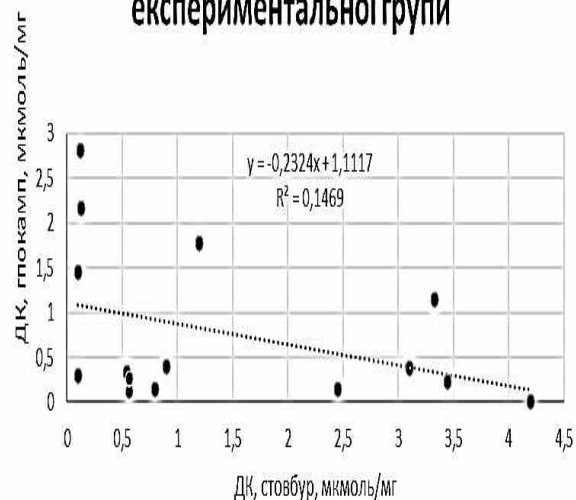
візуалізувати дані біохімічних процесів. Коефіцієнт детермінації (R^2) показує наскільки імовірна диспропорційність активності ДК у корі, гіпокампі, стовбурі (Рис. 4.1, 4.2).



Залежність вмісту дієнових кон'югат у корі від вмісту дієнових кон'югат у гіпокампі головного мозку у щурів юного віку експериментальної групи



Залежність вмісту дієнових кон'югат у стовбурі від вмісту дієнових кон'югат у гіпокампі головного мозку у щурів юного віку експериментальної групи



Залежність вмісту дієнових кон'югат у корі від вмісту дієнових кон'югат у стовбурі головного мозку у щурів середнього віку контрольної групи



Залежність вмісту дієнових кон'югат у корі від вмісту дієнових кон'югат у гіпокампі головного мозку у щурів середнього віку контрольної групи

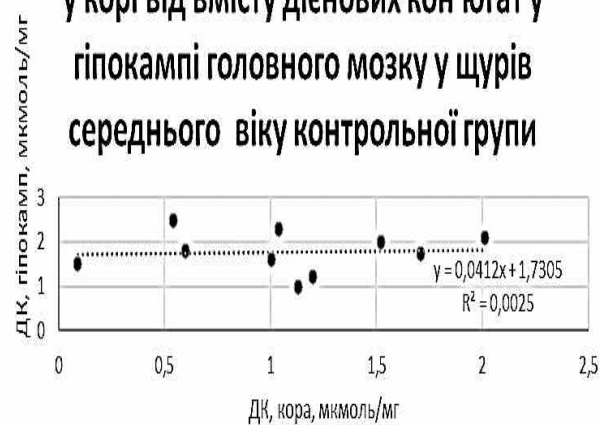


Рисунок 4.1 Кореляційні поля, які характеризують міжструктурні залежності вмісту ДК у юновікових щурів контроль і експерименту

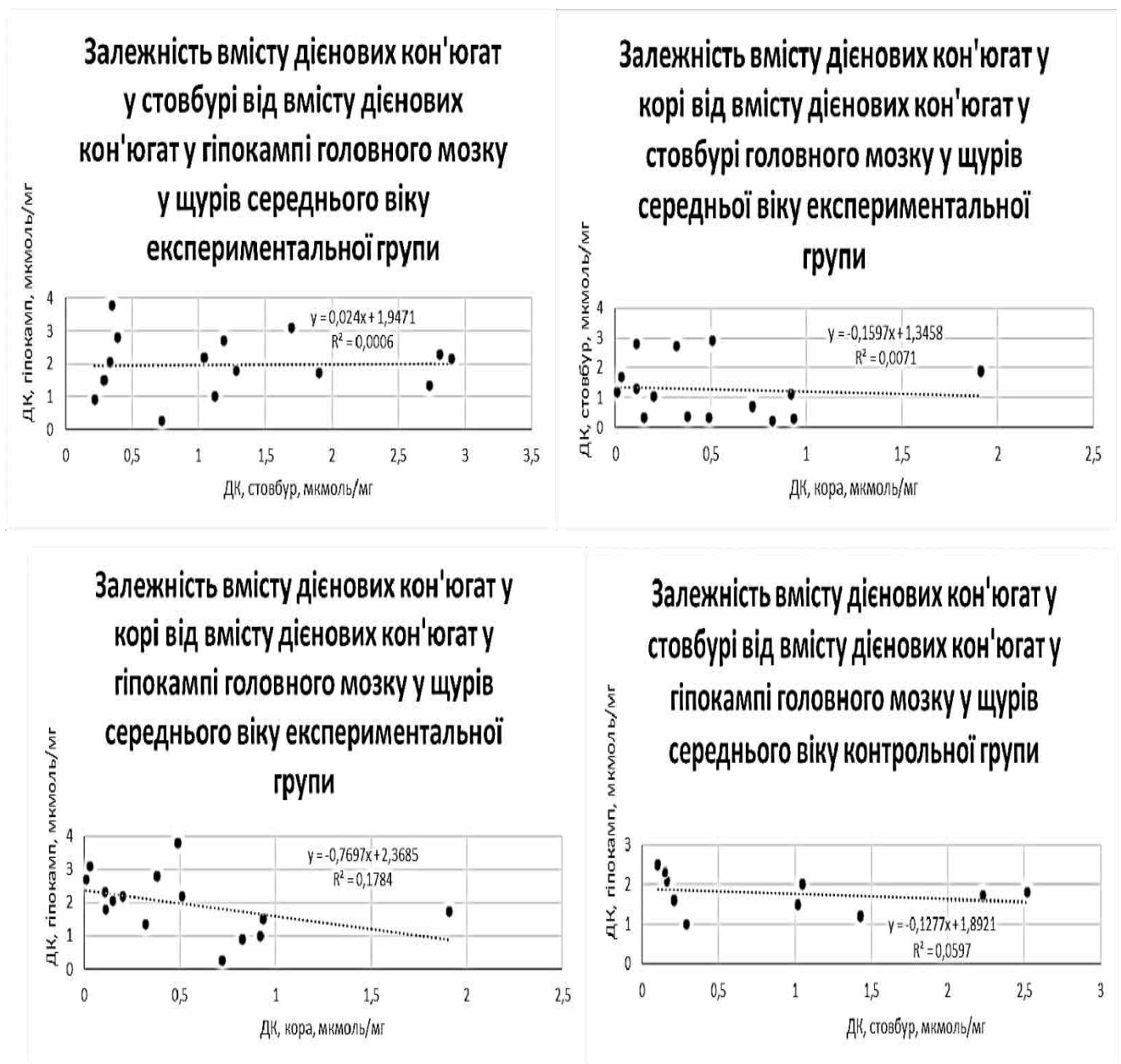


Рис. 4.2. Кореляційні поля, які характеризують міжструктурні залежності вмісту ДК у середньовікових щурів, контроль і експеримент

Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора >гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $-0,029 > -0,141 > -0,596$. Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових

щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: стовбур>кора>гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,0707 > 0,157 > -0,028$.

Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: гіпокамп > кора > стовбур. Значення кореляції наступні: $0,120 > 0,105 > -0,047$. Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: стовбур>кора>гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,1600 > -0,073 > -0,73$.

Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: стовбур > кора > гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,368 > 0,078 > -0,398$. Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: гіпокамп>кора>стовбур. Значення кореляції наступні: $0,227 > 0,027 > -0,047$.

Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $0,262 > -0,128 > -0,341$. Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: стовбур > кора > гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,024 > 0,091 > -0,235$.

Отже, біомолекулярне пошкодження вільнорадикальним окисленням вражає фізіологічні сигнальні шляхи, є причиною диспропорційності прооксидантної та антиоксидантної систем і проявляється як стрес-індукована патологія [89]. Наші результати вказують на те, що гіпертироксинемія – нейрохімічний асоційований

розлад, який викликаний зміною гормонального тиреоїдного фону і першочергово зумовлює окислювальний стрес у різних ділянках мозку [90]. Іноземні джерела свідчать, що дисбаланс МДА реєструють у головному мозку за умов наявності множинної мієломи і епілепсії [91,92]. Рівень тироксину у сироватці крові із високою ймовірністю прямо пропорційно впливає на вміст дієнових кон'югатів у щитоподібній залозі ($r = -0,94$) і малонового альдегіду у проміжному мозку ($r = -0,84$) та щитоподібній залозі ($r = 0,86$) [147].

Вікові зміни на фоні стресу на прооксидантну систему більш значні завдяки впливу МДА, що переважав дієнові кон'югати у певних мозкових структурах. Результати одних досліджень є доказом, що при стресі вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів збільшується: концентрація дієнових кон'югат на 10,6 %, а МДА – на 11,7 % [93]. Інші дослідження демонструють лінійність аналітичних кореляційних кривих та нормальний діапазон концентрації МДА у головному мозку (0,2–20 мкг/г, коефіцієнт регресії = 0,998) [94].

Генетика, режим харчування, умови перебування піддослідних тварин зумовлюють певну мінливість прооксидантної системи.

Тому отримана експериментальним чином інформація щодо вікових особливостей функціонування та співвідношення ферментів-прооксидантів є надійним джерелом про захисний механізм при гіпертироксинемії від окиснення продуктами ПОЛ.

Результати дослідницької діяльності стосовно розділу викладені у наступній публікації [79]

РОЗДІЛ 5

ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ

На сьогодні знову виникає актуальність розгляду функціональних особливостей антиоксидантної і прооксидантної систем внаслідок викликів часу. Сучасна епоха диктує складні умови для існування живих організмів. Війна, стан екології, стреси є справжнім ризиком для здоров'я та психіки.

Щитоподібна залоза досить вразлива до подібних викликів. Тиреоїдити, тиреотоксикоз, гіпотиреоз, нетоксичний зоб, синдром резистентності до тиреоїдних гормонів – цей список можна продовжувати до безкінечності.

Акцентувати увагу у нашій праці хочемо на стані антиоксидантної та прооксидантної системи при гіпертироксинемії. У МКХ-10 еутиреоїдну гіпертироксинемію кодують як представника класу E07.8 «Інші уточнені захворювання щитоподібної залози» - Хворобливий еутиреоїдний синдром.

Головний мозок є основним органом, у якому проходять антиоксидантні процеси. Це пов'язано із тим, що він містить велику кількість ферментів, які мають антирадикальні властивості. Основні радикали утворюються внаслідок перекисного окиснення фракцій ліпідів. Ліпіди у головному мозку представлені у вигляді компіляції насичених і ненасичених жирних кислот.

Підсумовуючи вище наведене, окисні вільнорадикальні реакції мають важливу роль у пластичних клітинних перебудовах, необхідні для адаптації до мінливості внутрішнього і зовнішнього середовища при гіпертироксинемії. Окислювальний стрес характеризується дисбалансом між виробництвом активних форм кисню та системою антиоксидантного захисту [167, 168]. До ферментів антирадикального захисту відносять каталазу і глутатіонпероксидазу. Вкрай важливо розуміти активність їхньої ферментативної діяльності у корі, стовбурі та гіпокампі у піддослідних тварин, щоб адекватно охарактеризувати динаміку процесів ПОЛ.

Таблиця 5.1

Вікова динаміка ферментативної активності у залежних вибірках, у корі, контрольна група, при застосуванні непараметричного критерію Вілкоксона

	Кора, контрольна група		
	Юні щури	Щури середнього віку	Порівняльне спостереження
Catalase (каталаза)	0,081 (0,07; 0,15) мкмоль/мг	1,52 (1,22; 2,1) мкмоль/мг	↑, p=0,0051
Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,132 (0,05; 0,381) мкмоль/мг	1,60 (1,11; 3,2) мкмоль/мг	↑, p=0,005

Таблиця 5.2

Вікова динаміка ферментативної активності у залежних вибірках, стовбур, контрольна група, при застосуванні непараметричного критерію Вілкоксона

	Стовбур, група контролю		
	Юновікові щури	Середньовікові щури	Порівняльне спостереження

Catalase (каталаза)	0,081 (0,05; 0,42) мкмоль/мг	0,64 (0,14; 1,05) мкмоль/мг	↑, p=0,022
Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,08 (0,02; 0,42) мкмоль/мг	0,45 (0,35; 1) мкмоль/мг	↑, p=0,203

Таблиця 5.3

Вікова динаміка ферментативної активності у залежних вибірках, у гіпокампі, контрольна група, при застосуванні непараметричного критерію Вілкоксона

	Гіпокамп, група контролю		
	Юновікові щури	Щури середнього віку	Порівняльне спостереження
Catalase (каталаза)	0,544 (0,05; 0,8) мкмоль/мг	0,714 (0,3; 0,98) мкмоль/мг	↑, p=0,080
Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,505 (0,095;0,907) мкмоль/мг	0,78 (0,14;2,1) мкмоль/мг	↑, p=0,575

Оцінка вікової динаміки для залежних вибірок у експериментальній групі із застосуванням непараметричного критерію Вілкоксона

Кора

	Юновікові тварини	Середньовікові тварини	Порівняльний огляд
Catalase (каталаза)	0,73 (0,55;0,9) мкмоль/мг	1,7 (1,1;2,1) мкмоль/мг	↑, p=0,011
Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,78 (0,096; 0,9) мкмоль/мг	1,7 (1,7; 2,3) мкмоль/мг	↑, p=0,0054

Стовбур

	Юновікові щури	Середньовікові щури	Порівняльний огляд
Catalase (каталаза)	0,77 (0,38; 0,9) мкмоль/мг	1,5 (1,4; 2,5) мкмоль/мг	↑, p=0,0022
Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,3 (0,07; 0,7) мкмоль/мг	2,1 (1,41; 2,1) мкмоль/мг	↑, p=0,0076

Гіпокамп

	Юновікові щури	Середньовікові щури	Порівняльний огляд
Catalase (каталаза)	0,33 (0,202; 1,01) мкмоль/мг	1,24 (1,02; 1,5) мкмоль/мг	↑, p=0,031
Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,25 (0,15; 0,45) мкмоль/мг	1,9 (1,3; 2,03) мкмоль/мг	↑, p=0,031

Якщо порівнювати дані про активність каталази у корі і активність каталази у стовбурі у юновікових щурів групи контролю (n=10), то можна вказати на

математично обґрунтований незначний слабкої сили зворотній зв'язок. Коефіцієнт Спірмена = -0,006; $p=0,987$.

Тому при активації каталази у корі можемо спрогнозувати у незначній мірі зміну каталазної активності у стовбурі і пересвідчитись у цьому при побудові кореляційного поля (Рис. 5.1). Коефіцієнт детермінації (R^2) показує 0,028% імовірної мінливості активності каталази у стовбурі на фоні взаємозв'язку із активністю каталази у корі при лінійній функції залежності $y=0,1522x+0,1656$. Кутовий показник 0,1522 демонструє, що на кожне додаткове значення активності каталази у корі медіана активності каталази у стовбурі змінюється на 0,1522 мкмоль/мг.

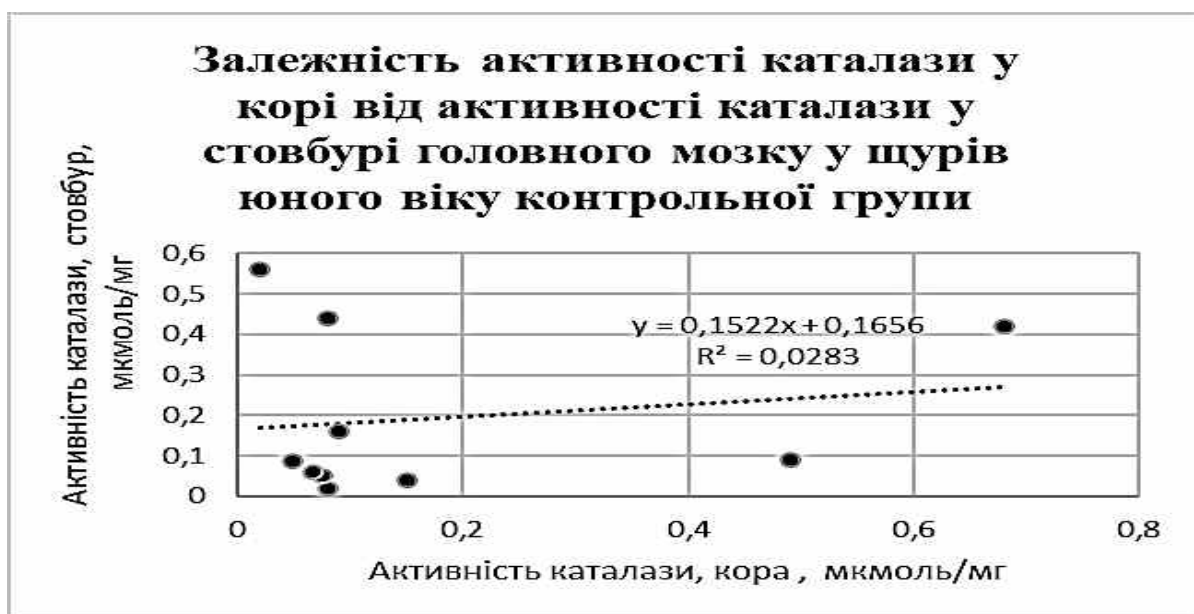


Рис. 5.1 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у стовбурі, юний вік, контроль

Також зв'язок незначний, слабкий, зворотній знайдено при порівнянні активності каталази у корі та гіпокампі у юновікових тварин контрольної вибірки. Коефіцієнт Спірмена становить -0,188, $p=0,603$.

При збільшенні активності каталази у корі головного мозку можна подумати про незначне зниження її слідів у гіпокампі (Рис. 5.2).



Рис. 5.2. Залежність активності каталази у корі від активності каталази у гіпокампі, юний вік, контроль

Статистично незначний середньої сили прямий зв'язок виявлено між активністю каталази у стовбурі і активністю каталази у гіпокампі головного мозку у юних щурів контрольної групи (Рис. 5.3).

Показник Спірмена складає 0,581; $p=0,078$.

Зв'язок ,імовірно, більш за все зумовлений високою ефективністю та швидкістю деструкції каталазою приблизно до 45 тис. пероксидних молекул у секунду [82].



Рис. 5.3 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у стовбурі, юний вік, контроль

Таблиця 5.5

Особливості незалежних вибірок контрольної та експериментальної когорти середньовікових щурів із застосуванням критерію Манна-Уїтні

Середній вік		Ділянки у головному мозку	Антиоксидантні ензими	Різниця між медіанними значеннями
К (n=10)	Е (n=15)			
1,52*; 95% ДІ 1,2-3,9	1,7*; 95% ДІ 1,1-3,1	Кора	Catalase (каталаза)	0,08 мкмоль/мг, статистично незначна (p=0,867)
0,64*; 95% ДІ 0,09-1,07	1,5*; 95% ДІ 1,4-2,7	Стовбур		1,31 мкмоль/мг, статистично значна (p=0,00008)
0,714*; 95% ДІ 0,05-1	1,24*; 95% ДІ 1,02-1,6	Гіпокамп		0,75 мкмоль/мг, статистично значна (p=0,0033)
1,592*; 95% ДІ 1,07-4,1	1,7*; 95% ДІ 1,7-2,7	Кора	Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,51 мкмоль/мг, статистично незначна (p=0,782)
0,45*; 95% ДІ 0,24-	2,09*; 95% ДІ 1,41-2,56	Стовбур		1,298 мкмоль/мг, статистично значна (p=0,0091)

2,11				
0,775*; 95% ДІ 0,101- 3,04	1,9*; 95% ДІ 1,3-2,12	Гіпокамп		0,75 мкмоль/мг, статистично значна (p=0,043)

* - мкмоль/мг

Таблиця 5.6

**Особливості незалежних вибірок контрольної та експериментальної
когорти юновікових щурів із застосуванням критерію Манна-Уїтні**

Юний вік		Ділянки у головному мозку	Антиоксидантні ензими	Різниця між медіанними значеннями
К (n=10)	Е (n=15)			
0,133*; 95% ДІ 0,02-0,68	0,78*; 95% ДІ 0,096-1,09	Кора	Glutathione peroxidase (глутатіонпероксидаза)	0,39 мкмоль/мг, статистично значна (p=0,040)
0,08*; 95% ДІ 0,005-1,02	0,3*; 95% ДІ 0,07-1,25	Стовбур		0,1295 мкмоль/мг, статистично незначна (p=0,183)
0,505*; 95% ДІ 0,08-1,15	0,25*; 95% ДІ 0,15- 2,08	Гіпокамп		0,032 мкмоль/мг, статистично незначна (p=0,912)
0,081*; 95% ДІ 0,05-0,49	0,73*; 95% ДІ 0,55-0,998	Кора	Catalase (каталаза)	0,59 мкмоль/мг, статистично значна (p=0,005)
0,09*; 95% ДІ 0,04-0,44	0,77*; 95% ДІ 0,379-1,09	Стовбур		0,48 мкмоль/мг, статистично значна (p=0,002)
0,54*; 95% ДІ 0,05-0,99	0,33*; 95% ДІ 0,202-1,4	Гіпокамп		0,183 мкмоль/мг, статистично незначна (p=0,2223)

* - мкмоль/мг

Якщо порівнювати каталазну активність у корі та стовбурі у юновікових щурів експериментальної вибірки, то знайдено статистичний незначний слабкої сили зворотній зв'язок. Коефіцієнт Спірмена дорівнює -0,05; p=0,870 (Рис. 5.4).

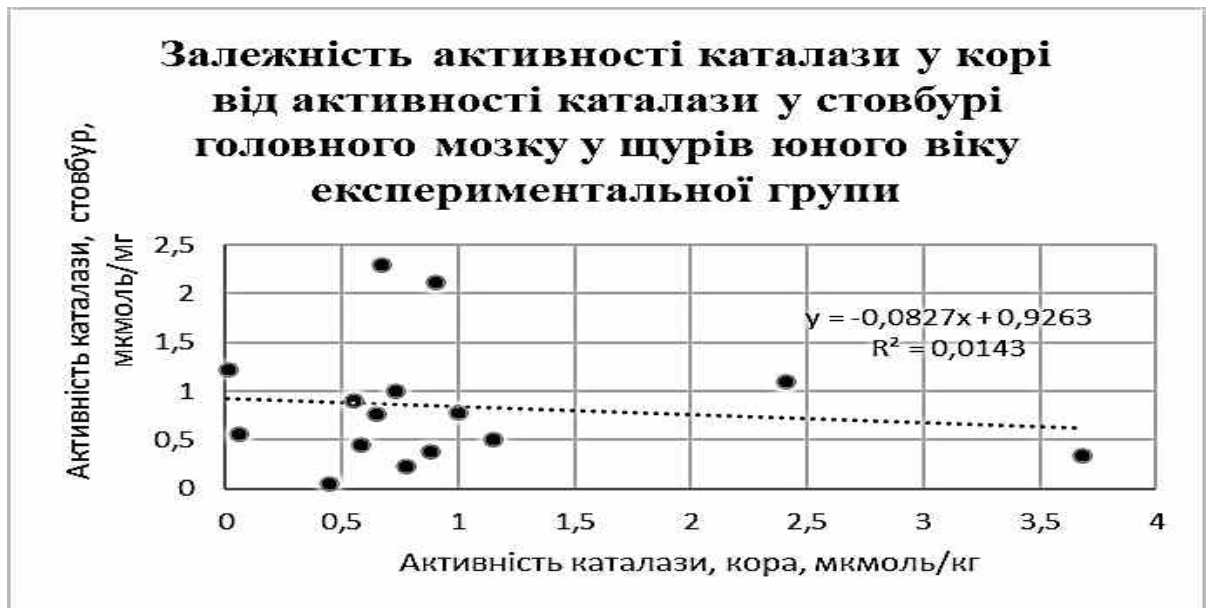


Рис. 5.4 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у стовбурі, юний вік, експеримент

Подібний зв'язок виявили між каталазою активністю у корі та гіпокампі, коефіцієнт Спірмена становить -0,186; $p=0,508$ (Рис. 5.5).

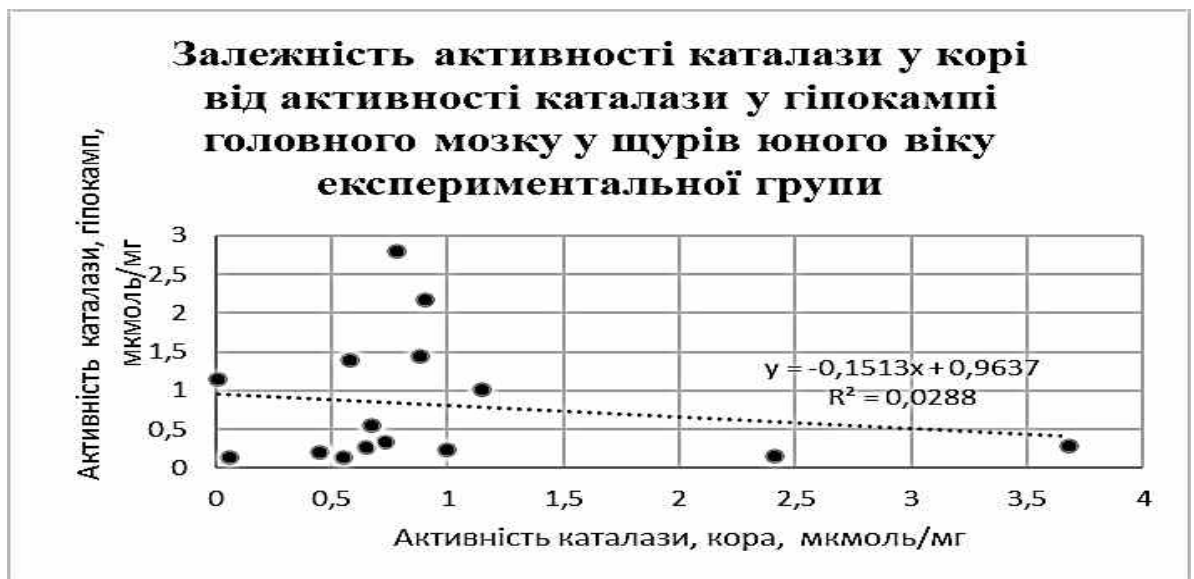


Рис. 5.5 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у гіпокампі, юний вік, експеримент

Незначний слабкої сили зворотній зв'язок присутній і якщо співставити ферментативну діяльність у стовбурі та гіпокампі, коефіцієнт Спірмена становить -0,053; $p=0,850$ (Рис. 5.6)

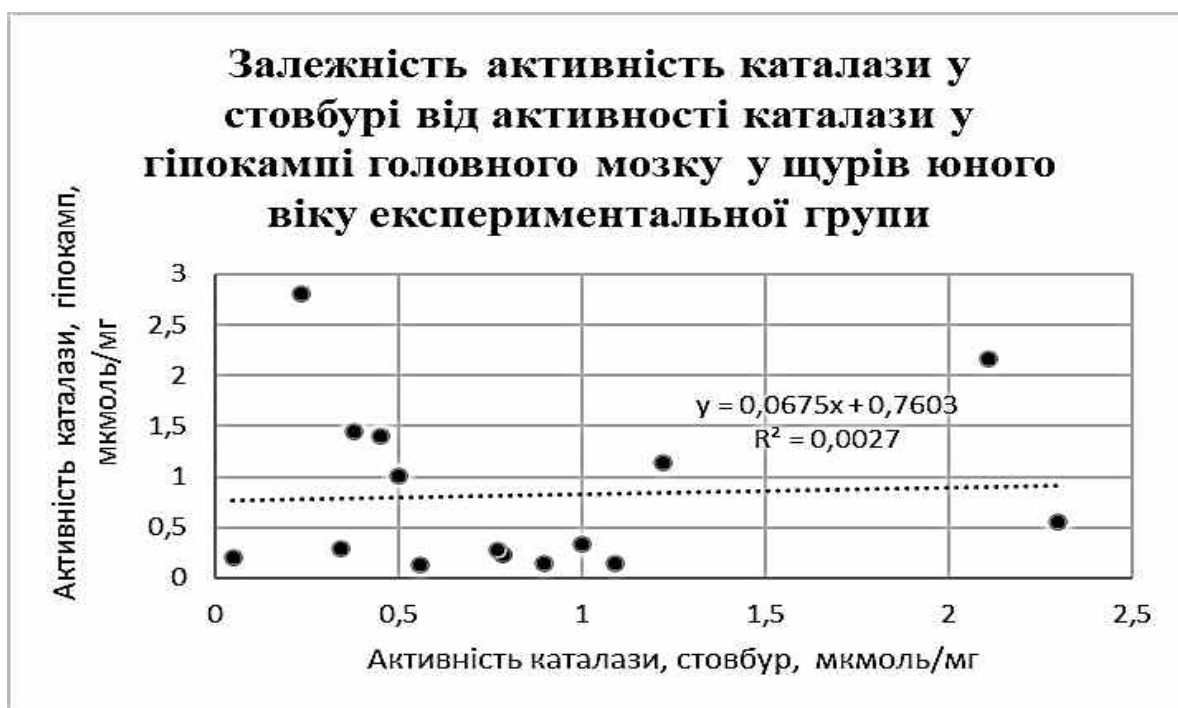


Рис. 5.6 Залежність активності каталази у стовбурі від активності каталази у гіпокампі, юний вік, експеримент

У середньовікових щурів контрольної групи при порівнянні каталазної активності у корі та стовбурі, у корі та гіпокампі зафіксовано статистичний, незначний, слабкий, прямий зв'язок.

Відповідно коефіцієнт Спірмена і р-рівень склали: у першому випадку - 0,073, $p=0,842$; у другому - 0,303; $p=0,395$.

Коефіцієнт детермінації склав у першому випадку – 0,0002 (Рис. 5.7), у другому – 0,0028 (Рис. 5.8).



Рис. 5.7 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у стовбурі, середній вік, контроль

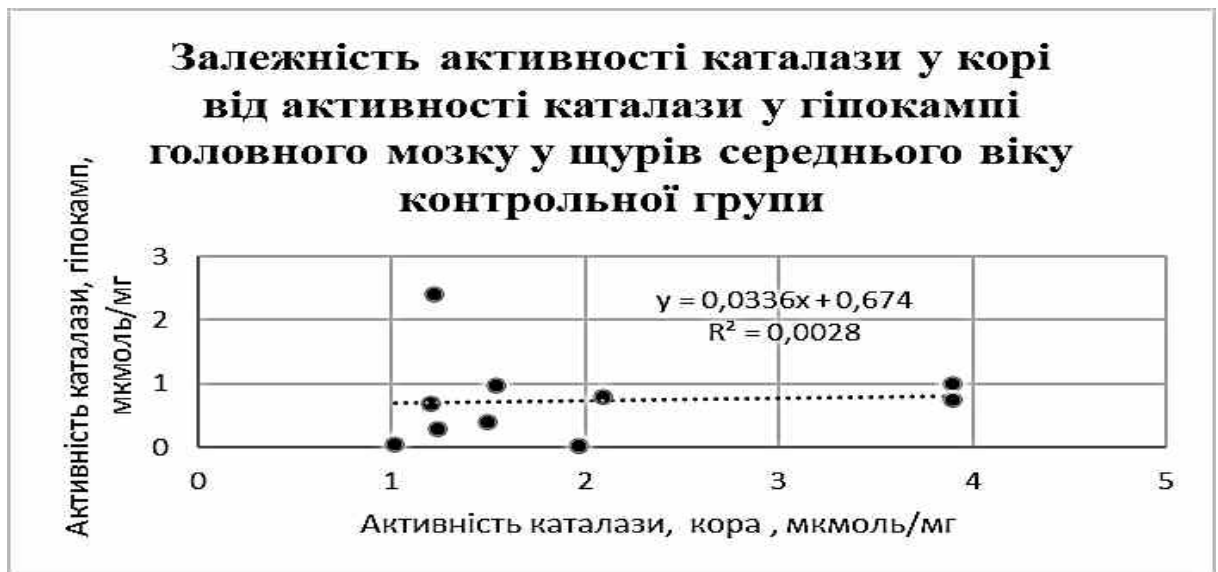


Рис. 5.8 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у гіпокампі, середній вік, контроль

Досліджували здатність каталази розкладати перекис водню у стовбурі та гіпокампі, об'єктом дослідження стали середньовікові щури контрольної групи.

Виявлено статистично незначний слабкої сили зворотній зв'язок: коефіцієнт Спірмена при цьому -0,2, $p=0,580$ (Рис. 5.9). Зростає імовірність виявити незначне ↓ каталазної активності на фоні росту її впливу у стовбурі.

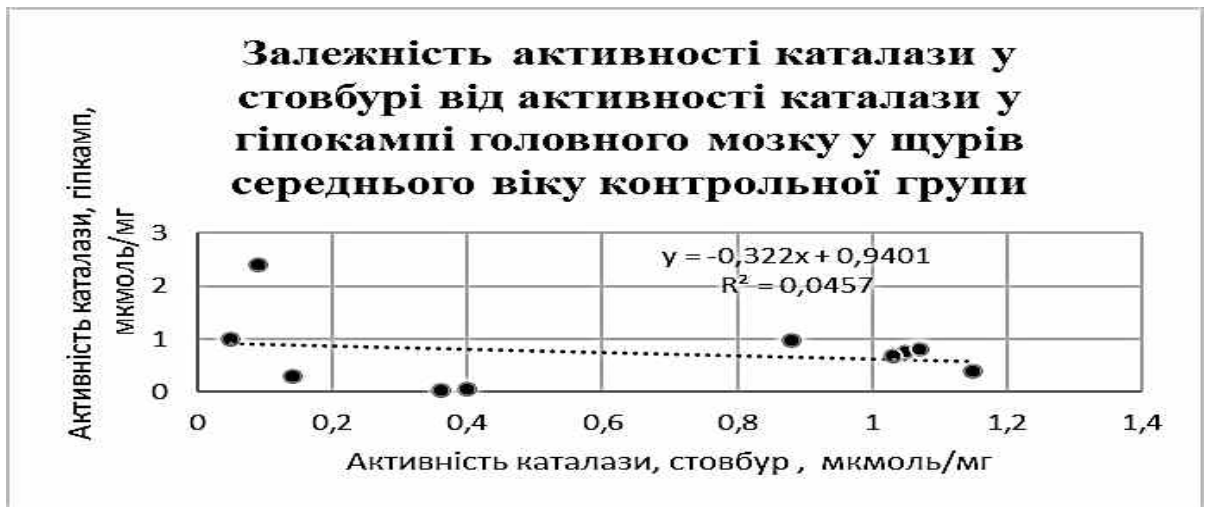


Рис. 5.9 Залежність активності каталази у стовбурі від активності каталази у гіпокампі, середній вік, контроль

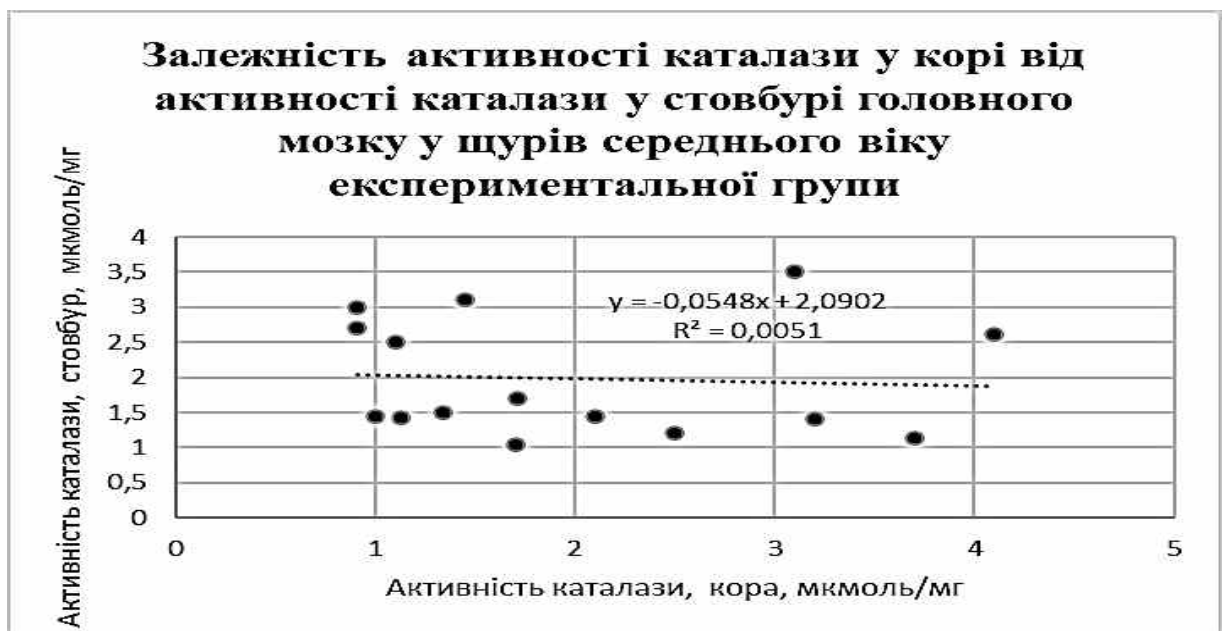


Рис. 5.10 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у стовбурі, середній вік, експеримент

Між активністю каталази у корі та у стовбурі середньовікових тварин, група експеримент, виявлена слабкої сили зворотня направленість (коефіцієнт Спірмена -0,29) статистичного зв'язку ($p=0,302$).

Результати статистичної обробки представлені на рисунку 5.10. Щодо порівняння показників каталазної активності у корі і у гіпокампі головного мозку середньовікових експериментальних тварин, між ними знайдено прямий зв'язок, але статистично незначний та слабкий. Коефіцієнт Спірмена становить 0,064, $p=0,820$ (Рис. 5.11).



Рис. 5.11 Залежність активності каталази у корі від активності каталази у гіпокампі, середній вік, експеримент

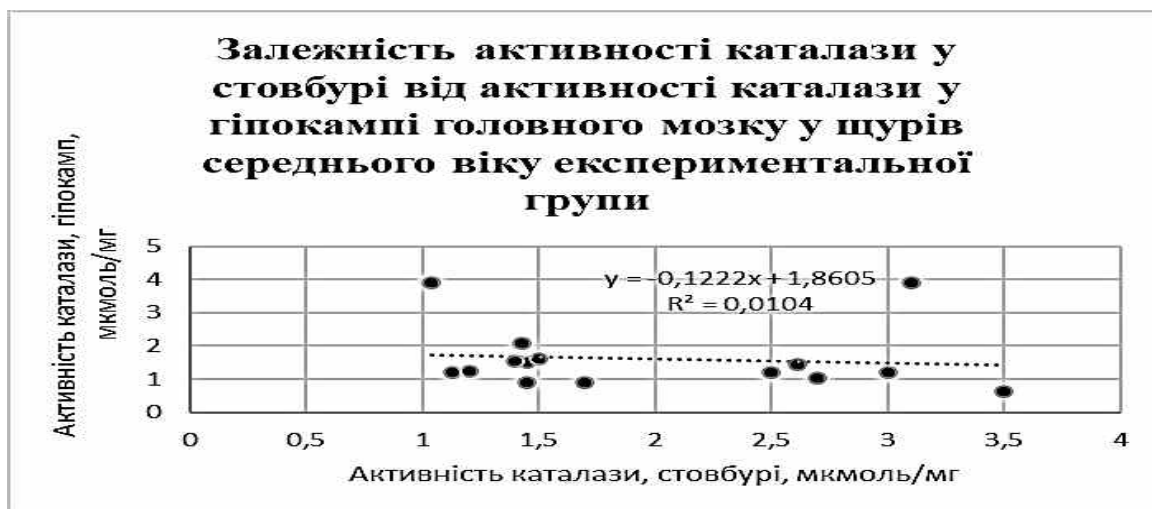


Рис. 5.12 Залежність активності каталази у стовбурі від активності каталази у гіпокампі, середній вік, експеримент

Між мірою антирадикальної каталазної здатності у стовбурі і у гіпокампі головного мозку у щурів середнього віку експериментальної групи зафіксовано статистично незначний середньої сили зворотній зв'язок, коефіцієнт Спірмена становить $-0,324$, $p=0,239$ (Рис. 5.12).

Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $0,6651>0,3232>0,119$. Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>стовбур>гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,007>-0,2301>-0,595$.

Якщо провести кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>стовбур>гіпокамп. Значення кореляції наступні: $-0,1412>-0,2202>-0,2599$. Якщо провести кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $0,53>0,0342>-0,50$.

Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>стовбур>гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,139>0,132>-0,52$. Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $-0,155>-0,421>-0,294$.

Якщо провести кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю

середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступний взаємозв'язок: кора>гіпокамп>стовбур. Тому цифри кореляції такі: $0,7723 > 0,64 > -0,233$.

Якщо відстежити кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна подібність: кора>гіпокамп>стовбур. Отримані значення кореляції наступні: $0,098 > 0,018 > -0,597$.

Висновки до розділу:

Отже, біохімічні зміни у головному мозку щурів є взаємозалежними через різний ступінь активності антирадикальних ензимів антиоксидантної системи у юновікових та середньовікових лабораторних тварин.

1. Так, кора, стовбур і гіпокамп є тими структурами, у яких найбільше виражена антирадикальна активність при експериментальній гіпертироксинемії.

2. Першочергово фіксують ферментні зміни антиоксидантної системи у регіонах головного мозку, що відповідають за пам'ять, життєві ритми, навігацію.

3. Тенденція до підвищення значимості антиоксидантного захисту зумовлена наявністю позитивних взаємозв'язків між різним рівнем активності каталази в стовбурі, гіпокампі та корі головного мозку у юних і середньовікових щурів. Це вказує на посилення адаптації тварин до зовнішніх умов.

4. Вікові антиокислюючі ефекти краще проявляються у середньовікових щурів, аніж у юновікових.

Матеріал, що представлений у розділі, опубліковано у наступній праці
[83]

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ, УЗАГАЛЬНЕННЯ ТА ПІДСУМКИ

Еутиреоїдна гіпертироксинемія поступово отримує статус пандемічного захворювання. Імовірно, що війна, неправильний спосіб життя, стреси, тривога, стан екології є провокуючими факторами розвитку еутиреоїдної гіпертироксинемії. Дослідження першої чверті 21 століття вказують, що захворювання щитоподібної залози набувають глобального масштабу, сприяючи виникненню небезпечних наслідків для здоров'я у вигляді гіпотиреозу, гіпертиреозу чи еутиреозу [128, 129, 130]. За останнє 10-річчя можна зустріти вказівки на вживання антиаритмічних препаратів (аміодарон, кордарон) як провідну роль у виникненні еутиреоїдної гіпертироксинемії (15,1 % усіх випадків проблем із щитоподібною залозою) [131]. Хоча, за своєю медичною природою, еутиреоїдна гіпертироксинемія - це справжній лабораторний феномен, який характеризується підвищеним рівнем тироксину (Т4) у крові при незмінній концентрації тиреотропного гормону, трийодтироніну, нормальній функції щитоподібної залози (еутиреозі) та відсутності суттєвих клінічних ознак гіпертиреозу [132].

Проте все ж у пацієнтів можуть розвиватися незначні прояви еутиреозу: тривожний синдром, депресивний синдром, а у 8,6 % навіть спостерігається коморбідність тривоги та депресії [133].

Механізм еутиреоїдної гіпертироксинемії залишається мало вивченим, проте, можливо, окислювальний стрес та активні форми кисню беруть участь у патогенезі даної нозології [134].

Окислювальний стрес – це зміна в організмі взаємовідношення між прооксидантними сполуками і компонентами системи антиоксидантної безпеки [135]. Він виникає, коли існує дисбаланс між утворенням вільних радикалів і здатністю антиоксидантів їх нейтралізувати [136].

Антиоксидантні ферменти в усіх клітинах організму складаються з 3 основних класів антиоксидантних ферментів (каталази, супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази), які забезпечують механізми антиоксидантного захисту: блокування виробництва вільних радикалів, поглинання оксидантів, перетворення токсичних вільних радикалів у менш токсичні речовини, припинення виробництва вторинних токсичних метаболітів та запальних медіаторів, зупинка поширення вторинних оксидантів за ланцюговою реакцією, репарація ушкоджених молекул, активація та посилення ендогенної системи антиоксидантного захисту [137, 138, 139, 140, 141].

Поведінка, стан антиоксидантної і антиоксидантної системи при гіпертироксинемії різко змінюється. Суттєвою причиною цьому є тиреоїдні зміни, що виникають на фоні критичних викликів сучасності. Стресові ситуації впливають на здатність до адаптації, провокують різні мутації. Тому дослідники вказують, що у щурів уражається генетичний апарат та активується антиоксидантний захист при високому рівню споживання кисню [143].

На основі порівняння літературних джерел із нашими дослідницькими результатами можна виділити основний вплив гіпертироксинемії на формування довготривалої просторової пам'яті, який проявляється у вигляді поведінкових змін. Унікальним аспектом наших досліджень є виявлене відновлення мнестичної активності у ювенільних щурів на завершальному етапі навчання. Імовірно, це пов'язано з високою пластичністю центральної нервової системи на ранніх етапах онтогенезу, що забезпечує ефективну корекцію гормонального дефіциту завдяки перебудові нейромедіаторних систем мозку.

Так, емоційну і орієнтовно-дослідницьку діяльність при експериментальним чином змодельованій гіпертироксинемії вивчали за допомогою методики відкритого поля. Цікавили особливості грумінгу, актів дефекації, спроб оминуту периферичні і внутрішні квадрати, стійки, захід у нірки. Виявили, що щури із контрольної групи юного віку у середньому оминали стійки 6,3 рази, 95% ДІ 4,72 - 7,88, були швидшими за експериментальну групу, якій вдалося це зробити 5,4 рази, 95% ДІ 4,35 - 6,44 ($p=0,202$).

Показник оминання периферичних квадратів у групі контролю склав 9 разів при 95% ДІ 7,45 - 10,55, у експериментальній групі - 9,8, 95% ДІ 8,56 - 11,04 ($p=0,394$). Стосовно середньої кількості пересічених внутрішніх квадратів у групі контролю, то показник склав 4,1 рази при 95% ДІ 3,11 - 5,08, а у експериментальній групі - 4,53, 95% ДІ 3,40 - 5,66, $p=0,359$. Середнє значення заходу у нірки у групі контролю становила 6,37, 95% ДІ 5,05 - 8,35, в експериментальній групі - 5,47, 95% ДІ 4,49 - 6,44 ($p=0,115$).

У юних щурів контрольної групи кількість спроб грумінгу склало 13,3 разів, 95% ДІ 9,11 - 17,49. У експериментальній відповідно 12,4 рази, 95% ДІ 10,5 - 14,30; $p=0,752$. Дані щодо болюсів дефекації ($p=0,398$) були наступні: контроль – 12,2 випадки, 95% ДІ 9,15 - 15,25; експеримент - 13 випадків, 95% ДІ 11,58 - 14,42. У щурів середнього віку результати мали статистично вагоме значення, що свідчить про те, що тварини з віком втрачають почуття страху до нових викликів. Під час поведінкового тестування щурів досліджувалась частота серцевих скорочень (ЧСС) у різних ситуаціях. Норма ЧСС у щурів білої лінії знаходиться у діапазоні 360-380 ударів за хвилину.

У експериментальних групах, як серед юних, так і серед середньовікових щурів, ЧСС була вищою порівняно з контрольними групами. Найбільш значні відмінності спостерігалися під час активностей, таких як грумінг, дефекація, обходження периферичних та внутрішніх перешкод.

У юних щурів підвищення ЧСС у експериментальній групі варіювало від 315 до 328 ударів за хвилину, залежно від ситуації.

У середньовікових щурів різниця між експериментальною та контрольною групами була ще більш помітною, досягаючи 30 ударів за хвилину.

Це свідчить про виражену впливову роль експериментальної гіпертироксинемії на серцево-судинну систему щурів, зокрема під час стресових або активних поведінкових епізодів.

Мнестична діяльність вивчалась за допомогою методики УРПУ (умовна реакція пасивного уникання). Результати контрольної групи юних щурят майже не відрізнялись від групи експерименту. У перших показник, який оцінюється,

становив 50% при 95% ДІ (19,01% - 80,99%), у других - 40%, 95% ДІ (18,53% - 61,47%), що пояснюється особливостями моделі. χ^2 -Пірсона при цьому склав 0,26, $p=0,608$.

Не знайдено значних відмінностей і серед груп контролю та експерименту у щурів середнього віку, у перших - частота випадків амнезії 80%, 95% ДІ (55,21 % - 104,79 %), у других - 85% при 95% ДІ (69,35 % - 100,65 %). χ^2 -Пірсона = 0,11; $p=0,733$.

У піднесеному хрестоподібному лабіринті як установці для вивчення тривожності оцінювали ЛП, характеризували перебування у центральній точці установки, тривалість перебування у затемнених (закритих) та освітлених (відкритих) рукавах, показник підглядання у відкритий рукав і вниз.

Тривалість перебування юновікових щурів у центральній точці була більшою у групі експерименту. Час перебування у закритому рукаві піднесеного хрестоподібного лабіринту навпаки – переважав у контрольній групі.

У експериментальних тварин юного віку зменшується кількість заглядань у відкритий рукав та вниз із нього, що пояснюється спадом інтересу до навколишнього.

У піднесеному хрестоподібному лабіринті як методі для вивчення тривожності обстежували і частоту серцевих скорочень при визначенні ЛП, оцінці характеру перебування у центральній точці установки, терміну перебування у затемнених (закритих) і освітлених (відкритих) рукавах, значеннях підглядання у відкритий рукав і вниз.

У щурів юного віку, група = контроль, ЧСС у момент фрізінгу (під час визначення латентного періоду) становило 370 уд/хв (95% ДІ 366,4-373,1 уд/хв) , що було на 7,2 уд/хв менше у порівнянні із експериментальною групою (95% ДІ 371,4- 386,31 уд/хв).

Якщо взяти до уваги щурів середнього віку, то у контрольній групі їхнє значення ЧСС у цьому випадку - 378,8 уд/хв (95% ДІ 374,2-382,2 уд/хв), у експериментальній групі 387,9 уд/хв (95% ДІ 384,3-390,02 уд/хв).

При перебуванні у центральній точці установки "піднесений хрестоподібний лабіринт" у щурів юного віку контрольної групи ЧСС становило 374, 2 уд/хв (95% ДІ 370,1-379,5 уд/хв), у експериментальній групі - 386,7 уд/хв (95% ДІ 382,7-401,9 уд/хв). Дані, отримані від середньовікових щурів, різноманітні у своїх проявах. У групі контролю ЧСС 386,6 уд/хв (95% ДІ 384, 2-403,24 уд/хв), у експериментальній групі - 415,7 уд/хв (95% ДІ 401,82-419, 5 уд/хв).

Коли щури знаходяться у затемнених (закритих) рукавах установки, то, імовірно, більше хвилюються, фіксується посилене серцебиття, викликане дефіцитом світла у лабіринті. Так, ЧСС у групі контролю юновікових щурів -423 уд/хв (95% ДІ 412,1-439,5 уд/хв), у експериментальній групі- 427,8 уд/хв (95% ДІ 420-429,3 уд/хв). Результати у середньовікових піддослідних тварин наступні: контроль - 424,7 уд/хв (95% ДІ 400,4-434,2 уд/хв), експеримент - 428,1 уд/хв (95% ДІ 412,8- 432,6 уд/хв).

ЧСС під час перебування у освітлених (відкритих) ділянках піднесеного хрестоподібного лабіринту у щурів юного віку становило 383,4 уд/хв (контроль, 95% ДІ 370,1-387,6 уд/хв) і 389,5 уд/хв (експеримент, 95% ДІ 380-399,1 уд/хв). У щурів середнього віку ЧСС при цьому зменшувалось, тварини відчували спокій. Тому частота серцевих скорочень у контрольній вибірці склала 376,1 уд/хв (95% ДІ 366,7-379,8 уд/хв), у експериментальній - 377,3 уд/хв (95% ДІ 370,08-379,93 уд/хв).

Коли юні щури зазирали у відкритий рукав, то їхнє ЧСС у групі контролю становило 366,6 уд/хв (95% ДІ 360,08-371,2 уд/хв), у групі експерименту 369,7 уд/хв (95% ДІ 365,6-374,82 уд/хв). У середньовікових щурів інша ситуація: у групі контролю ЧСС було вищим - 371,2 уд/хв (95% 366,7-375,6 уд/хв, а от у групі експерименту меншим – 368,702 уд/хв (95% 360,01-378,44 уд/хв). При зазиранні вниз із відкритих рукавів дані по юних щурах наступні: контроль – 370 уд/хв (95% ДІ 366,7-378,61 уд/хв), експеримент -370,02 уд/хв (95% ДІ 360,09-378,71 уд/хв). Дані по середньовікових щурах: контроль – 371,23 уд/хв (95% ДІ 366,9-379,6009 уд/хв), експеримент -372 уд/хв (95% ДІ 369-377,73 уд/хв).

Проводили біохімічне дослідження антиоксидантної і прооксидантної системи. Кора, стовбур і гіпокамп є тими структурами, у яких найбільше виражена антирадикальна активність при експериментальній гіпертироксинемії. Тенденція до підвищення значимості антиоксидантного і прооксидантного захисту зумовлена наявністю різноманітних взаємозв'язків між рівнем активності каталази, глутатіонпероксидази, малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів в стовбурі, гіпокампі та корі головного мозку у юних і середньовікових щурів. Це вказує на посилення адаптації тварин до зовнішніх умов. Дані про активність каталази при навантаженні L-аргініном, варфарином та імуноглобуліном свідчать про підвищення активності досліджуваного ферменту на 40,94 % у порівнянні з групою без корекції, але відносно інтактної групи – зниження на 16,92 % [142].

Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції такі: $0,6651 > 0,3232 > 0,119$. Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових щурів, то спостерігатиметься подальша залежність: кора > стовбур > гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,007 > -0,2301 > -0,595$.

Якщо провести кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то виявлятиметься майбутня закономірність: кора > стовбур > гіпокамп. Значення кореляції лінійного характеру: $-0,1412 > -0,2202 > -0,2599$. Якщо виконати кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна подібність: кора > гіпокамп > стовбур. Результати кореляційного аналізу наступні: $0,53 > 0,0342 > -0,50$.

Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна лінійність результатів: кора

>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $-0,029 > -0,141 > -0,596$. Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових щурів, то реєструватиметься наступна залежність: стовбур>кора>гіпокамп. Дані кореляції наступні: $0,0707 > 0,157 > -0,028$.

Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: гіпокамп >кора>стовбур. Значення кореляції наступні: $0,120 > 0,105 > -0,047$. Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту юновікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: стовбур>кора>гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,1600 > -0,073 > -0,73$.

Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>стовбур>гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,139 > 0,132 > -0,52$. Якщо провести кореляцію між активністю каталази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $-0,155 > -0,421 > -0,294$.

Якщо провести кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора>гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $0,7723 > 0,64 > -0,233$. Якщо провести кореляцію між активністю глутатіонпероксидази у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора >гіпокамп>стовбур. Значення кореляції наступні: $0,098 > 0,018 > -0,597$.

Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: стовбур > кора > гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,368 > 0,078 > -0,398$. Якщо провести кореляцію між вмістом малонового діальдегіду у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: гіпокамп > кора > стовбур. Значення кореляції наступні: $0,227 > 0,027 > -0,047$.

Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі контролю середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: кора > гіпокамп > стовбур. Значення кореляції наступні: $0,262 > -0,128 > -0,341$. Якщо провести кореляцію між вмістом дієнових кон'югат у структурах мозку та показником тироксину у периферійній крові у групі експерименту середньовікових щурів, то спостерігатиметься наступна залежність: стовбур > кора > гіпокамп. Значення кореляції наступні: $0,024 > 0,091 > -0,235$.

Тому вікові антиокислюючі ефекти краще проявляються у середньовікових щурів, аніж у юновікових.

Експериментальне дослідження показує, що гіпертироксинемія чинить значний вплив на розвиток просторової пам'яті, який залежить від віку тварин. У юновікових надлишок тиреоїдного гормону (тироксину) сприяв поліпшенню когнітивної функції, у щурів середнього віку – підтримував її на стабільному рівні, а у старих – погіршував мнестичні здібності.

Виявлено, що у юних тварин анксиолітична дія T4 у стресовій ситуації посилювала формування просторової пам'яті, хоча супроводжувалась підвищенням тривожності. У щурів середнього віку аналогічний ефект не впливав на поведінку через емоційний дефіцит, відсутність тривожності та емоційного підкріплення. Вважається, що формування довготривалої пам'яті відбувається лише за умов емоційного впливу – як негативного (страх), так і позитивного (успішне завершення завдання). У старих тварин, навпаки, тиреоїдні гормони

провокують посилення збудження ЦНС, що супроводжувалось когнітивними порушеннями та відсутністю тривожності.

Отже, гіпертиреоз має різну дію на формування пам'яті залежно від віку, покращуючи її у юних тварин, нейтрально впливаючи на середньовікових і погіршуючи стан старих.

Таким чином, змінена доза левотироксину призвела до стійкої гіпертироксинемії, розвитку впливу на антиоксидантно-прооксидантну систему експериментально змодельованої еутиреоїдної гіпертироксинемії, що верифіковано біохімічно та підтвержено у численних поведінкових тестуваннях.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розглянуто практичний аспект такої проблеми як еутиреоїдна гіпертироксинемія, який полягає у встановленні провідних принципів діяльності ЦНС у різновікових щурів Wistar при експериментальній моделі гіпертироксинемії, викладено теоретичну характеристику прооксидантної та антиоксидантної системи завдяки вивченню поведінкової діяльності та встановленню біохімічних взаємозв'язків у мозкових структурах тварин. Підтверджено наявність еутиреоїдної гіпертироксинемії біохімічним шляхом.

1. Змінена доза левотироксину (20 мкг/1000 г маси тварини) зумовила виникнення стійкої гіпертироксинемії (10 мкг/дл і вище), що спричиняє зменшення відсотків наявності супутньої патології.
2. Щури контрольної юновікової підбірки були швидшими за експериментальних щурів у поведінковому тесті «відкрите поле» лише у оминанні стійок, обстеженні нірок, грумінгу. Це інформує нас про краще бажання дослідити нові умови, інтерес до незвичного. Стосовно показника периферичних і внутрішніх квадратів, то перевага була на боці групи експерименту, що свідчить про втрату ознак страху у експериментальній групі щурів. Статистично вагому різницю мали середньовікові тварини експериментальної групи у показниках «грумінг», «акти дефекації», «внутрішні квадрати», у порівнянні із контрольною групою.
3. У тесті Порсолта статистично значущої різниці у показниках моменту появи першого сеансу рухової діяльності, тривалості перших і загальних завмирань поміж групами контролю і експерименту у юновікових та середньовікових щурів не виявлено. Відмінності полягали у болюсах дефекації та спробах пірнання як шляху оминати небезпеку (контроль>експеримент, середньовікові щури, $p<0,05$). Імовірним патогенетичним механізмом спонтанної поведінки є, у першу чергу, виникнення несприятливої ситуації, активація нейромедіаторних систем та розвиток при цьому негативного емоційного фону.

4. Рефлекторна діяльність змінюється при гіпертироксинемії. Погіршуються когнітивні здібності, що підтверджується у поведінковому тестуванні. З'являються розлади сну. У юних щурів підвищення ЧСС у експериментальній групі варіювало від 315 до 328 ударів за хвилину, залежно від ситуації. У середньовікових щурів різниця між експериментальною та контрольною групами була ще більш помітною, досягаючи 30 ударів за хвилину. Це свідчить про виражену впливову роль експериментальної гіпертироксинемії на серцево-судинну систему щурів, зокрема під час стресових або активних поведінкових епізодів.
5. Реєструються прояви злості, агресії, канібалізму на фоні вікової динаміки від юних до середньовікових щурів.
6. Під час поведінкового тестування щурів досліджувалась частота серцевих скорочень (ЧСС) у різних ситуаціях. У експериментальних групах, як серед юних, так і серед середньовікових щурів, ЧСС була вищою порівняно з контрольними групами. Найбільш значні відмінності спостерігалися під час активностей, таких як грумінг, дефекація, обходження периферичних та внутрішніх перешкод. У юних щурів підвищення ЧСС у експериментальних групах варіювало від 315 до 328 ударів за хвилину, залежно від ситуації. У середньовікових щурів різниця між експериментальними та контрольними групами була ще більш помітною, досягаючи 30 ударів за хвилину. Це свідчить про виражену впливову роль експериментальної гіпертироксинемії на серцево-судинну систему щурів, зокрема під час стресових або активних поведінкових епізодів.
7. Прооксидантна і антиоксидантна системи слугують захистом від дії шкідливих радикалів, які утворені активними формами кисню за умов окислювального стресу при гіпертироксинемії.
8. Тенденція до підвищення значимості антиоксидантного захисту зумовлена наявністю позитивних взаємозв'язків між різним рівнем активності каталази в стовбурі, гіпокампі та корі головного мозку у юних і

середньовікових щурів. Це вказує на посилення адаптації тварин до зовнішніх умов.

9. У ході біохімічного дослідження підтверджено взаємозалежність компонентів прооксидантної та антиоксидантної системи (каталази, глутатіонпероксидази, МДА, дієнових кон'югат).
10. У юних тварин анксиолітична дія гіпертироксинемії у стресовій ситуації посилювала формування просторової пам'яті, хоча супроводжувалась підвищенням тривожності. У щурів середнього віку аналогічний ефект не впливав на поведінку через емоційний дефіцит, відсутність тривожності та емоційного підкріплення. Формування довготривалої пам'яті відбувалося лише за умов емоційного впливу – як негативного (страх), так і позитивного (успішне завершення завдання).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Робота представляє собою детальні результати отриманих у ході експерименту даних щодо поведінкової активності із експериментальним чином викликаного гіпертироксинемією. Наводяться зміни біохімічних показників прооксидантної і антиоксидантної системи при еутиреозі. Експериментальним шляхом підтверджується розвиток еутиреоїдної гіпертироксинемії при використанні обраної дози левотироксину (20 мкг/кг).

1. Біохімічні ензими дозволяють більш детально охарактеризувати роль прооксидантної та антиоксидантної системи при еутиреоїдної гіпертироксинемії.
2. Результат взаємозв'язків прооксидантної і антиоксидантної системи є основою антирадикальної діяльності при ПОЛ.
3. Перспектива подальших досліджень полягає у розробці комплексного підходу до зменшення впливу еутиреозу на живий організм.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Побігун Н.Г. Кальцій-фосфорний баланс у щурів із гіпофункцією щитоподібної залози при фізичному навантаженні, стресі та їх поєднанні. Івано-Франківськ, 2015. 164 с.
2. Родинський О., Кондратьєва О., Демченко О. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції молодих щурів. Сьогодення біологічної науки : Матеріали II Міжнар. наук. конф., м. Суми, 9–10 листоп. 2018 р. Суми, 2018. С. 234.
3. Anxiolytic Effect of Thyroid Hormones / A. G. Rodinsky et al. *Ukrains'kij žurnal medicini, biologii ta sportu*. 2018. Vol. 3, no. 5. P. 306–310. URL: <https://doi.org/10.26693/jmbs03.05.306>
4. Modulating Thyroid Hormone Levels in Adult Mice: Impact on Behavior and Compensatory Brain Changes / D. M. Niedowicz et al. *Journal of Thyroid Research*. 2021. Vol. 2021. P. 1–13. URL: <https://doi.org/10.1155/2021/9960188>
5. Рябуха О. Деякі аспекти впливу щитоподібної залози на стан організму в умовах норми і патології. Актуальні проблеми сучасної медицини: ВІСНИК Українська медична стоматологічна академія. 2018. Т. 18, № 3. С. 324–328.
6. Essential role of UCP1 modulating the central effects of thyroid hormones on energy balance / M. Alvarez-Crespo et al. *Molecular Metabolism*. 2016. Vol. 5, no. 4. P. 271–282. URL: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.01.008>
7. Effects of experimentally induced maternal hypothyroidism and hyperthyroidism on the development of rat offspring: II–The developmental pattern of neurons in relation to oxidative stress and antioxidant defense system / O. M. Ahmed et al. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2012. Vol. 30, no. 6. P. 517–537. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2012.04.005>
8. Fedosieieva O. V. Morphogenesis of the thyroid gland of rats of the early period after the prenatal action of Dexamethasone. *Reports of Vinnytsia National Medical*

- University. 2021. Vol. 25, no. 1. P. 22–26. URL: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25\(1\)-04](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2021-25(1)-04)
9. Molehin D., Dekker Nitert M., Richard K. Prenatal Exposures to Multiple Thyroid Hormone Disruptors: Effects on Glucose and Lipid Metabolism. *Journal of Thyroid Research*. 2016. Vol. 2016. P. 1–14. URL: <https://doi.org/10.1155/2016/8765049>
10. Razvi S., Bhana S., Mrabeti S. Challenges in Interpreting Thyroid Stimulating Hormone Results in the Diagnosis of Thyroid Dysfunction. *Journal of Thyroid Research*. 2019. Vol. 2019. P. 1–8. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/4106816>
11. Дмитришин Я. Аналіз факторів психоемоційного навантаження в молодих людей, які проживають на території помірного йододефіциту. Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології : Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 17–18 жовт. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 33-34.
12. Стецев'ят В. Антиоксидантний резерв сироватки крові інсулінорезистентних щурів із набутим і вродженим йододефіцитом. Фізіологічні та клінічні аспекти ендокринної патології : Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, м. Івано-Франківськ, 17–18 жовт. 2019 р. Івано-Франківськ, 2019. С. 62-63.
13. Гіпертиреоз у жінок репродуктивного віку. Огляд літератури / І. Камілова та ін. Актуальні питання сучасної науки : Матеріали XVII науково-практ. конф., 19 груд. 2018 р. Сімферополь, 2018. С. 86–91.
14. Main Factors Involved in Thyroid Hormone Action / L. Tedeschi et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26, no. 23. P. 7337. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26237337>
15. Гузь Л. В. Нейрометаболическі особливості та інтегративна діяльність центральної нервової системи за умов експериментальної гіпертироксинемії : автореф. автореферат дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук. Харків, 2008. 22 с.
16. Role of Catalase in Oxidative Stress- and Age-Associated Degenerative Diseases / A. Nandi et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. Vol. 2019. P. 1–19. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/9613090>
17. Oxidative Stress Produced by Hyperthyroidism Status Induces the Antioxidant Enzyme Transcription through the Activation of the Nrf-2 Factor in Lymphoid Tissues

- of Balb/c Mice / M. Costilla et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019. Vol. 2019. P. 1–14. URL: <https://doi.org/10.1155/2019/7471890>
18. Excess Iodide Induces an Acute Inhibition of the Sodium/Iodide Symporter in Thyroid Male Rat Cells by Increasing Reactive Oxygen Species / A. A. Arriagada et al. *Endocrinology*. 2015. Vol. 156, no. 4. P. 1540–1551. URL: <https://doi.org/10.1210/en.2014-1371>
19. Oxidative stress enhances the immune response to oxidatively modified catalase enzyme in patients with Graves' disease / B. Gargouri et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019. Vol. 34, no. 2. URL: <https://doi.org/10.1002/jcla.23051>
20. Köhrle J. The deiodinase family: selenoenzymes regulating thyroid hormone availability and action. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2000. Vol. 57, no. 13. P. 1853–1863. URL: <https://doi.org/10.1007/pl00000667>
21. Романюк А., Москаленко Р. Особливості обміну мікроелементів у щитоподібній залозі при проліферативних захворюваннях в умовах впливу солей важких металів. *Вісник СумДУ. Серія Медицина*. 2007. № 1. С. 9–13.
22. Increased Oxidative Metabolism and Neurotransmitter Cycling in the Brain of Mice Lacking the Thyroid Hormone Transporter Slc16a2 (Mct8) / T. B. Rodrigues et al. *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8, no. 10. P. e74621. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074621>
23. Schroeder A. C., Privalsky M. L. Thyroid Hormones, T3 and T4, in the Brain. *Frontiers in Endocrinology*. 2014. Vol. 5. URL: <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00040>
24. Brain gene expression in systemic hypothyroidism and mouse models of MCT8 deficiency: The Mct8-Oatp1c1-Dio2 triad. / B. Morte et al. *Thyroid*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0649>
25. Kyrychenko S. V., Nedzvetsky V. S. Вплив гіпертиреозу на процеси навчання та стан гліальних проміжних філаментів головного мозку щурів. *Visnyk of Dnipropetrovsk University. Biology, medicine*. 2014. Т. 5, № 1. С. 66–70. URL: <https://doi.org/10.15421/021414>

26. Родинський О. Механізми функціонування компонентів спинномозкових рефлекторних дуг за умов гіпертироксинемії. Медичні перспективи. 2009. Т. XIV, № 2. С. 8–17.
27. Зелінська Н., Шевченко І. Роль йоду й селену у функціонуванні щитоподібної залози. Український журнал дитячої ендокринології. 2017. Т. 22, № 2. С. 62–65.
28. Родинський О., Кондратьєва О., Демченко О. Роль тиреоїдних гормонів у регуляції жирнокислотного спектру ліпідів мозку: онтогенетичний аспект. Медичні перспективи. 2016. Т. 21, № 2. С. 4–8.
29. СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА КОРЕКЦІЮ ДЕФІЦИТУ СЕЛЕНУ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ (огляд літератури та дані власних досліджень) / С. Турчина та ін. Problems of Endocrine Pathology. 2022. Т. 79, № 4. С. 67–73. URL: <https://doi.org/10.21856/j-pep.2022.4.09>
30. Білецька Е.М., Онул Н.М. Селен у довкіллі: еколого-гігієнічні аспекти проблеми: Монографія. Дніпро: Акцент, 2013. 292 с
31. Федець О. М. Glutathione S-transferase in glutathione-related enzyme system of seacum and liver of animals. Topical issues of the development of veterinary medicine and breeding technologies. Львів, 2022. Р. 198–293. URL: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-258-6-7>
32. THE ROLE OF THYROID HORMONES IN THE FORMATION OF SPATIAL MEMORY OF RATS IN EARLY ONTOGENESIS / O. M. Demchenko et al. Fiziologichnyi zhurnal. 2021. Vol. 67, no. 2. P. 22–30. URL: <https://doi.org/10.15407/fz67.02.022>
33. Демченко О. М. Психо-емоційний статус щурів за умов дисфункції щитовидної залози. Медичні перспективи. 2014. Т. XIX, № 1. С. 10–15.
34. Evidences that maternal swimming exercise improves antioxidant defenses and induces mitochondrial biogenesis in the brain of young Wistar rats / T. B. Marcelino et al. Neuroscience. 2013. Vol. 246. P. 28–39. URL: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.043>
35. ANAMNESIS, CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTIC OF CHILDREN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS / T. Shumna et al. Problems of

Endocrine Pathology. 2023. Vol. 80, no. 3. P. 69–75. URL: <https://doi.org/10.21856/j-per.2023.3.09>

36. Кондратьєва О. Віковий аспект нейромедіаторного механізму формування когнітивної активності за умов дисфункції щитоподібної залози. : кандидатська дисертація. Дніпро, 2020. 120 с.

37. Age Features of Fatty Acid Spectrum in Rat Brain with Thyroid Dysfunction / O. RODYNSKYI et al. Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry. 2016. Vol. 2016, no. 4. P. 9–14. URL: <https://doi.org/10.25040/ecpb2016.04.009>

38. Родинський О., Кондратьєва О., Демченко О. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні когнітивної функції ювенільних щурів. «Сучасні питання фізіології та медицини» : Всеукр. науково-практ. заочна конф., м. Дніпро, 3–5 жовт. 2018 р. Дніпро, 2018. С. 42.

39. Віковий аспект нейромедіаторного механізму дії тиреоїдних гормонів в умовах дисфункції щитовидної залози / О. Родинський та ін. Актуальні питання біології та медицини : Матеріали XVII Всеукр. наук. конф., м. Старобільськ, 23–24 трав. 2019 р. Старобільськ, 2019. С. 61–62.

40. Родинський О., Кондратьєва О., Демченко О. Формування адаптивної реакції ЦНС за умов експериментального гіпертиреозу: онтогенетичний аспект. Медична та клінічна хімія. 2016. Т. 18, № 1. С. 75–79.

41. Родинський О., Демченко О., Кондратьєва О. Вплив експериментальної тиреоїдної дисфункції на формування поведінки у молодих щурів. м. Київ, 7–11 черв. 2017 р. Київ, 2017. С. 108–109.

42. Sex-specific phenotypes of hyperthyroidism and hypothyroidism in aged mice / H. Rakov et al. Biology of Sex Differences. 2017. Vol. 8, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0159-1>

43. Aging Alters Phenotypic Traits of Thyroid Dysfunction in Male Mice With Divergent Effects on Complex Systems but Preserved Thyroid Hormone Action in Target Organs / K. Engels et al. The Journals of Gerontology: Series A. 2019. Vol. 74, no. 8. P. 1162–1169. URL: <https://doi.org/10.1093/gerona/glz040>

44. Age peculiarities of the cognitive functions of rats in terms of violations of thyroid balance. / O. Родинський et al. *Modern Science – Moderní věda*. 2019. No. 2. P. 123–134.
45. Inhibitory mechanism of influence of thyroid hormones on cognitive function of the brain. / A. G. Rodynsky et al. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 2017. Vol. 22, no. 2. P. 9–13. URL: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.2.109709>
46. Родинський О., Демченко О., Кондратьєва О. Вікові особливості амінокислотного спектра нейромедіаторних сполук неокортекса щурів за умов експериментального гіпертиреозу. Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції : Матеріали VII Нац. конгр. патофізіологів України з міжнар. участю, м. Київ, 5–7 жовт. 2016 р. Харків, 2016. С. 200.
47. Орос М., Тодавчич О. Нейробиологічні основи депресії та тривожного розладу: принципи консервативного лікування. *НейроNews: психоневрологія та нейропсихіатрія*. 2019. Т. 111, № 10. С. 34–36.
48. Stress and the Gut-Brain Axis / Y. V. Kharchenko et al. *Ukrains'kij žurnal medicini, biologії ta sportu*. 2022. Vol. 7, no. 4. P. 137–146. URL: <https://doi.org/10.26693/jmbs07.04.137>
49. Демченко О. М. Віковий аспект адаптивної реакції центральної нервової системи за умов емоційно-больового стану. *Медичні перспективи*. 2014. Т. 12, № 4. С. 12–17.
50. Формування просторової пам'яті щурів за умов тиреодисфункції: онтогенетичний аспект / О. Родинський та ін. *Патологічна фізіологія - охороні здоров'я України : Матеріали наук.-практ. конф., присвяч. 120-річчю Од. патофізіол. шк., м. Одеса, 13–15 трав. 2020 р. Одеса, 2020. С. 173–176.*
51. Influence of lecithins on disorders of cognitive functions of animals caused by tetrachloromethane. / I. S. Svirgun et al. *Medicni perspektivi (Medical perspectives)*. 2020. Vol. 25, no. 2. P. 43–47. URL: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.2.206351>
52. Інформативність поведінкових тестів в експериментальному дослідженні функції головного мозку за умов дії екстремальних факторів. / Ю. Козлова та ін. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна*

корекція : тези доп. III Науково-практ. інтернет-конф. з міжнар. участю, м. Харків, 19 листоп. 2020 р. 2020. С. 128–129.

53. Нефьодов О., Мамчур В. Можливості фармакологічної корекції когнітивних розладів за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу. Медичні перспективи. 2015. XX, № 2. С. 4–11.

54. Козлова Ю. Когнітивні та поведінкові зміни за умов ураження серця в експерименті. Вісник проблем біології і медицини. 2015. Т. 3, № 2. С. 141–144.

55. Шабанов П., Єгерова К., Лебедев А. Моделювання розладів аутистичного спектру ранньою соціальною ізоляцією у щурів. Вісник Смоленської державної медичної академії. 2018. Т. 17, № 2. С. 5–15.

56. The positive mnemotropic influence of the new neuroprotective oligopeptides, homologous of acth15-18 sequence, on all memory stages. / R. Deiko et al. Східноєвропейський науковий журнал. 2016. Vol. 8, no. 4. P. 140–144.

57. Тимофіїв Д. В., Ганчева О. В. Методи дослідження когнітивних розладів у щурів: огляд та аналіз. “Modern problems of science, education and society” : The 4th International scientific and practical conference, м. Київ, 19–21 черв. 2023 р. Kyiv, 2023. С. 133–137.

58. Грабовська С., Салига Ю. Залежність результатів тестів "відкрите поле" від форми аргени. Нейрофізіологія. 2014. Т. 46, № 4. С. 417–421.

59. Tsemenko K., Kireyev I., Koshoviy O. Evaluation of emotional-behavioral reactivity in rats after the introduction of cranberries common complex in combination with arginine. Ukraïns'kij biõfarmaceutičnij žurnal. 2019. № 1(58). P. 50–54. URL: <https://doi.org/10.24959/ubphj.19.210>

60. Гезун А. ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ЦЕНТРАЛЬНИХ НЕЙРОТРОПНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПРЕПАРАТІВ ДИКОРΟΣЛОЇ ШОЛОМНИЦІ БАЙКАЛЬСЬКОЇ ТА КУЛЬТУР ЇЇ ТКАНИН : Магістерська робота. Харків, 2024. 58 с.

61. Yavtushenko I. V., Levkov A. A., Kostenko V. A. CHANGES IN BEHAVIOURAL REACTIONS OF RATS FOLLOWING MODELLED TRAUMATIC BRAIN INJURY AND THEIR CORRECTION WITH TRANSCRIPTION FACTORS MODULATORS.

Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2020. Vol. 20, № 4. P. 157–162. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.4.157>

62. Демченко О., Козлова У., Siroukh S. НЕЙРОХІМІЧНИЙ МЕХАНІЗМ ФОРМУВАННЯ ПОВЕДІНКОВИХ РЕАКЦІЙ ЗА УМОВ ЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯВ РАННЬОМУ ОНТОГЕНЕЗІ. Problems of Endocrine Pathology. 2023. Т. 80, № 3. С. 76–84. URL: <https://doi.org/10.21856/j-pep.2023.3.10>

63. Evaluation of behavior components in the elevated plus maze after the action of external and internal factors / Y. V. Kozlova et al. Experimental and Clinical Medicine. 2022. Vol. 91, no. 1. URL: <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.1.kmk>

64. Anxiolytic Effect of Thyroid Hormones / A. G. Rodinsky et al. Ukraïns'kij žurnal medicini, bìologìi ta sportu. 2018. Vol. 3, no. 5. P. 306–310. URL: <https://doi.org/10.26693/jmbs03.05.306>

65. ЗМІНИ У СКЛАДІ НЕЙРОМЕДІАТОРІВ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ СТАРОГО ВІКУ / О. Демченко та ін. Перспективи та інновації науки. 2024. № 3(37). URL: [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1235-1245](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1235-1245)

66. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні просторової пам'яті щурів у геронтогенезі / О. М. Демченко та ін. Фармакологія та лікарська токсикологія. 2023. Т. 17, № 4. С. 255–260. URL: <https://doi.org/10.33250/17.04.255>

67. Шаповал С., Трибушний О., Савон І. Стан гіпофізарно-тиреоїдної системи у хворих на ускладнений синдром діабетичної стопи, що супроводжується сепсисом. Науковий вісник Ужгородського університету : Серія: Медицина. 2016. Т. 53, № 1. С. 96–98

68. Pankiv V. I. Blood level of thyroid-stimulating hormone as a basic diagnostic marker and criterion of success in the treatment of thyroid diseases. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY. 2017. Vol. 13, no. 2. P. 147–151. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.2.2017.100604>

69. Нурімов П., Карабаєв А. Взаємовідношення активності автономної нервової системи, гіпоталамо-гіпофізарної нейросекреторної системи, прооксидантної і

антиоксидантної системи організму щурів. Біологія і інтегративна медицина. 2024. Т. 68, № 3. С. 11–21.

70. AGE ASPECT OF THE INFLUENCE OF HYPERTYROXYNEMIA ON BEHAVIORAL ACTIVITY AND ON THE STATE OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN THE STRUCTURES OF THE HEADS / O. G. Rodynsky et al. Bulletin of Problems Biology and Medicine. 2022. Vol. 1, no. 1. P. 62. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-62-66>

71. Voychenko Y. S., Rodinsky O. G. PATTERNS OF ANXIOUS ACTIVITY IN YOUNG AND MIDDLE-AGED RATS UNDER EXPERIMENTAL HYPERTHYROXINEMIA. The Odessa Medical Journal. 2023. No. 4. P. 9–13. URL: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-1>

72. Войченко Я. Оцінка супутньої захворюваності у щурів різного віку при дослідженні стану антиоксидантної та прооксидантної систем за умов експериментальної гіпертироксинемії. Наукові дослідження та інновації : Матеріали 2-ї Міжнар. Науково-практ. Інтернет-конф., м. Дніпро, 3–4 квіт. 2023 р. Дніпро, 2023. С. 139–140.

73. Войченко Я., Родинський О. Оцінка випадків агресивності у щурів різного віку при антиоксидантно-прооксидантних змінах за умов експериментальної гіпертироксинемії. XXII-і читання В. В. Підвисоцького : Бюл. матеріалів наук. конф., м. Одеса, 18–19 трав. 2023 р. Одеса, 2023. С. 53–54.

74. Войченко Я., Родинський О., Гузь Л. Оцінка стабільної та лабільної фаз пам'яті у щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при високоспецифічних змінах стану антиоксидантно - прооксидантної системи. «Застосування знань для розвитку науки» : VII Міжнар. науково-практ. конф., м. Стокгольм, 21–24 лют. 2023 р. Stockholm, 2023. С. 210–213.

75. Войченко Я., Родинський О., Гузь Л. Оцінка наслідків підвищеної тривожності у щурів різного віку при дослідженні антиоксидантної та прооксидантної системи у структурах головного мозку за умов експериментальної гіпертироксинемії. Збірник наукових праць «SCIENTIA» : III Міжнар. науково-теорет. конф., м. Ковентрі. Coventry, 2022. С. 151–153.

76. Войченко Я., Родинський О. Особливості поведінки щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при зміненому функціонуванні антиоксидантної і прооксидантної систем. *Achievements of 21st Century Scientific Community : 1st International Scientific and Practical Internet Conference*, м. Dnipro. Дніпро, 2023. С. 98–99.
77. Войченко Я., Родинський О. Демонстрація принципів поведінки щурів різного віку із модельованою еутироїдною гіпертироксинемією у тесті «Відкрите поле». *ДОВКІЛЛЯ І ЗДОРОВ'Я : 36. матеріалів XXIII Всеукр. науково-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 170-ій річниці з дня народж. І.Я. Горбачев., м. Тернопіль. Тернопіль, 2024. С. 10–12.*
78. Войченко Я., Родинський О. Вплив експериментальної гіпертироксинемії на цикл сон-неспання у щурів різного віку під час антиоксидантно-прооксидантного дослідження. *XXIII–і читання В. В. Підвисоцького : Бюл. матеріалів наук. конф., м. Одеса, 16–17 трав. 2024 р. Одеса, 2024. С. 32–33.*
79. Voichenko Y. S., Rodynskyi O. H. Clinical course of pro-oxidant processes in brain structures in rats under conditions of experimental hyperthyroxinemia in age-related dynamics. *Medicni perspektivi*. 2023. Vol. 28, no. 3. P. 4–11. URL: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288923>
80. Родинський О., Гузь В., Гузь Л. Стан умовно-рефлекторної і орієнтовно-дослідницької діяльності щурів різного віку за умов алоксанового цукрового діабету. *Медичні перспективи*. 2011. Т. 16, № 1. С. 4–10.
81. Застосування вінборону для корекції когнітивного дефіциту за експериментальної алкогольної кардіоміопатії / О. С. Пашинська та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2022. Т. 16, № 3. С. 176–186. URL: <https://doi.org/10.33250/16.03.176>
82. БІОЛОГІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ ОРГАНІЗМУ ТВАРИН / Y. Y. Lavryshyn та ін. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnology*. 2016. Т. 18, № 2(66). С. 100–112. URL: <https://doi.org/10.15421/nvlvet6622>

83. Войченко Я., Родинський О., Гузь Л. ОСОБЛИВОСТІ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСУ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ. *Problems of Endocrine Pathology*. 2023. Т. 80, № 2. С. 57–65. URL: <https://doi.org/10.21856/j-pep.2023.2.07>
84. Strilchuk L. M. Malondialdehyde and its role in pathogenesis of unstable forms of ischemic heart disease. *Medicine Today and Tomorrow*. 2020. Vol. 87, no. 2. P. 20–25. URL: <https://doi.org/10.35339/msz.2020.87.02.02>
85. Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges. *Analytical Biochemistry*. 2017. Vol. 524. P. 13–30. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2016.10.021>
86. Podolskyi V. V., Podolskyi V. V. ПЕРЕКИСНЕ ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, ЯК ПРОЯВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ В ОРГАНІЗМІ ЖІНОК З ЗМІНАМИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я НА ТЛІ СОМАТОФОРМНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ З ПОРУШЕННЯМИ ВЕГЕТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2017. № 2. URL: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2017.2.8095>
87. Zaiats L. M., Fedorchenko Y. V. STATE OF PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT BLOOD SYSTEMS IN WHITE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS. *Art of Medicine*. 2022. P. 39–43. URL: <https://doi.org/10.21802/artm.2022.1.21.39>
88. Макаренко О. Порівняльна характеристика змін орієнтовно-дослідницької активності щурів при сумісному використанні анальгетиків та бромкриптину за умов екстрапірамідних порушень в експерименті. *Медичні перспективи*. 2008. Т. XIII, № 2. С. 8–12.
89. Lipid peroxidation as measured by chromatographic determination of malondialdehyde. Human plasma reference values in health and disease / C. Mas-Bargues et al. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2021. Vol. 709. P. 108941. URL: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2021.108941>

90. Thymoquinone reverses learning and memory impairments and brain tissue oxidative damage in hypothyroid juvenile rats / Y. Baghcheghi et al. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2018. Vol. 76, no. 1. P. 32–40. URL: <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170182>
91. Circulating malondialdehyde level in patients with epilepsy: A meta-analysis / H. Sun et al. *Seizure*. 2022. Vol. 99. P. 113–119. URL: <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.05.015>
92. THE PREVALENCE OF EUTHYROID HYPERTRIIODOTHYRONINEMIA IN NEWLY DIAGNOSED MULTIPLE MYELOMA AND ITS CLINICAL CHARACTERISTICS / Q. Pan et al. *Endocrine Practice*. 2020. URL: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.09.004>
93. Denefil O. V., Medynskyi M. I. Effect of stress on the development of lipid peroxide oxidation in rats with different motor activity. *BULLETIN OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH*. 2022. Vol. 4, no. 1. P. 28–33. URL: <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2022.1.12968>
94. A Simple HPLC/DAD Method Validation for the Quantification of Malondialdehyde in Rodent's Brain / G. Jîtcă et al. *Molecules*. 2021. Vol. 26, no. 16. P. 5066. URL: <https://doi.org/10.3390/molecules26165066>
95. Mukvych V. V., Liashenko V. P., Lukashov S. M. Age-related changes in bioelectric activity of the ergotropic zone of hypothalamus in female rats. *Science and Education a New Dimension*. 2018. Vol. VI(179), no. 21. P. 29–33. URL: <https://doi.org/10.31174/send-nt2018-179vi21-07>
96. Слесарчук В. Ю. Церебропротекторні ефекти препаратів кверцетину : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук / В. Ю. Слесарчук. - Київ, 2009. - 23 с : thesis. 2009. URL: <http://repo.dma.dp.ua/199/1/АВТОРЕФЕРАТ%20Слесарчук.doc>
97. Hadwan M. H., Ali S. k. New spectrophotometric assay for assessments of catalase activity in biological samples. *Analytical Biochemistry*. 2018. Vol. 542. P. 29–33. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2017.11.013>

98. Метод визначення каталазної активності у рослинному матеріалі / І.М. Доліба, Р.А. Волков, І.І. Панчук // Фізіологія і біохімія культурних рослин. — 2010. — Т. 42, № 6. — С. 497-503.
99. Decreased Activity of Erythrocyte Catalase and Glutathione Peroxidase in Patients with Schizophrenia / V. V. Djordjević et al. *Medicina*. 2022. Vol. 58, no. 10. P. 1491. URL: <https://doi.org/10.3390/medicina58101491>
100. Bagmut I. Y., Pogorelov V. V., Zhukov V. I. Role of lipid-phospholipid state in the development of neurodegeneration due to compression of spinal roots. *INTERNATIONAL NEUROLOGICAL JOURNAL*. 2020. Vol. 16, no. 3. P. 30–35. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.16.3.2020.203447>
101. Makarchuk V. A., Ushakova G. O., Krylova O. O. The glutathione system in the blood of rats and morphological changes of the pancreas under experimental acute and chronic pancreatitis. *The Ukrainian Biochemical Journal*. 2013. Vol. 85, no. 1. P. 71–78. URL: <https://doi.org/10.15407/ubj85.01.071>
102. Аналіз потенціалу системи глутатіону у щурів з аліментарним ожирінням / М. І. Marushchak та ін. *Medical and Clinical Chemistry*. 2017. № 2. URL: <https://doi.org/10.11603/mcch.2410-681x.2017.v0.i2.7972>
103. Bondareva A. V., Stetsenko S. O. Glutathione content and enzymes' activity of its metabolism in rats' liver during longlasting Action of oligoesters of polyatomic alcohol. *Ukrains'kij biöfarmaceutičnij žurnal*. 2016. No. 5(46). P. 28–32. URL: <https://doi.org/10.24959/ubphj.16.65>
104. Лановенко І. І., Гащук Г. П. Реактивність і взаємодія глутатіону еритроцитів і кисневотранспортної функції крові при гемічній гіпоксії гемолітичного генезу. *Reports of the National Academy of Sciences of Ukraine*. 2022. № 4. С. 106–114. URL: <https://doi.org/10.15407/dopovidi2022.04.106>
105. Diorditsa Y. ANTIOXIDANT SYSTEM ACTIVITY IN LIVER OF RATS UNDER CONDITIONS OF ACUTE HEPATITIS DURING CORRECTION WITH ANTIOXIDANT COMPLEXES. *Visnyk of Lviv University. Biological series*. 2020. No. 81. P. 12–20. URL: <https://doi.org/10.30970/vlubs.2019.81.02>

106. Д. А. Волинський, І. П. Вакалюк. ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЗМІНАМИ КОНЦЕНТРАЦІЇ МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ ТА ПОКАЗНИКАМИ ЛІПІДНОГО СПЕКТРУ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ З СТАБІЛЬНОЮ ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ТА СУПУТНЬОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ. *Прикарпатський вісник наукового товариства імені Шевченка ПУЛЬС*. 2022. № 18 (66). С. 17–25. URL: [https://doi.org/10.21802/2304-7437-2022-18\(66\)-17-25](https://doi.org/10.21802/2304-7437-2022-18(66)-17-25)
107. Вишневська Г. О., Шнайдер С. А., Хромагіна Л. М. ОЦІНКА ВПЛИВУ ПРЕПАРАТІВ АУТОПЛАЗМИ НА АКТИВНІСТЬ ЕЛАСТАЗИ ТА ВМІСТ МАЛОНОВОГО ДІАЛЬДЕГІДУ В РОТОВІЙ РІДИНІ ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ. *Scientific and practical journal "Stomatological Bulletin"*. 2021. Т. 113, № 4. С. 2–8. URL: <https://doi.org/10.35220/2078-8916-2020-38-4-2-8>
108. Войченко Я., Родинський О. Порівняння впливу еутиреозу і гіпотиреозу на формування постстресорної поведінки у щурів різного віку. Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали VII Міжнародної наукової конференції, м. Дніпро, 3-4 жовтня 2024 р. Дніпро: видавництво «Ліра», 2024. С. 110-111.
109. Маракушин Д. Тканинні особливості перекисного окиснення ліпідів у щурів за умов тривалого впливу оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних. *Медичні перспективи*. 2015. Т. 20, № 3. С. 4–9.
110. Segin T. B., Hnatush S. O., Gorishniy M. B. The processes of lipid peroxidation in the cells of *Chlorobium limicola* IMV K-8 under the influence of copper (II) sulphate. *Biosystems Diversity*. 2015. Vol. 24, no. 1. P. 72–77. URL: <https://doi.org/10.15421/011608>
111. Ясінський Р. СИСТЕМА «ОКСИДАНТИ-АНТИОКСИДАНТИ» У ХВОРИХ НА РЕЦИДИВИ ТУБЕР КУЛЬОЗУ ЛЕГЕНЬ ПРИ КО-ІНФЕКЦІЇ ТУБЕР КУЛЬОЗ/ВІЛ. *Український науково-медичний молодіжний журнал*. 2016. Т. 3, № 96. С. 45–48.
112. Масловська О., Гнатуш С. Інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів і показники системи антиоксидантного захисту клітин *Desulfuromonas*

acetoxidans IMB В-7384 ЗА ВпливУ ферум (III) цитрату. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2014. № 64. С. 270–278.

113. Mullur R., Liu Y.-Y., Brent G. A. Thyroid Hormone Regulation of Metabolism. *Physiological Reviews*. 2014. Vol. 94, no. 2. P. 355–382. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>

114. Cheng S.-Y., Leonard J. L., Davis P. J. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocrine Reviews*. 2010. Vol. 31, no. 2. P. 139–170. URL: <https://doi.org/10.1210/er.2009-0007>

115. Brent G. A. Mechanisms of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*. 2012. Vol. 122, no. 9. P. 3035–3043. URL: <https://doi.org/10.1172/jci60047>

116. Ortiga-Carvalho T. M., Sidhaye A. R., Wondisford F. E. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature Reviews Endocrinology*. 2014. Vol. 10, no. 10. P. 582–591. URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.143>

117. Yen P. M. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiological Reviews*. 2001. Vol. 81, no. 3. P. 1097–1142. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.3.1097>

118. Bianco A. C., Kim B. W. Deiodinases: implications of the local control of thyroid hormone action. *Journal of Clinical Investigation*. 2006. Vol. 116, no. 10. P. 2571–2579. URL: <https://doi.org/10.1172/jci29812>

119. Scope and limitations of iodothyronine deiodinases in hypothyroidism / B. Gereben et al. *Nature Reviews Endocrinology*. 2015. Vol. 11, no. 11. P. 642–652. URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.155>

120. Luongo C., Dentice M., Salvatore D. Deiodinases and their intricate role in thyroid hormone homeostasis. *Nature Reviews Endocrinology*. 2019. Vol. 15, no. 8. P. 479–488. URL: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0218-2>

121. van der Spek A. H., Fliers E., Boelen A. Thyroid hormone metabolism in innate immune cells. *Journal of Endocrinology*. 2017. Vol. 232, no. 2. P. R67–R81. URL: <https://doi.org/10.1530/joe-16-0462>

122. Silva J. E. Thermogenic Mechanisms and Their Hormonal Regulation. *Physiological Reviews*. 2006. Vol. 86, no. 2. P. 435–464. URL: <https://doi.org/10.1152/physrev.00009.2005>
123. Carvalho D. P., Dupuy C. Thyroid hormone biosynthesis and release. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2017. Vol. 458. P. 6–15. URL: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2017.01.038>
124. Cappola A. R., Ladenson P. W. Hypothyroidism and Atherosclerosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003. Vol. 88, no. 6. P. 2438–2444. URL: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030398>
125. Sinha R. A., Singh B. K., Yen P. M. Direct effects of thyroid hormones on hepatic lipid metabolism. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. Vol. 14, no. 5. P. 259–269. URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.10>
126. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ОСНОВНІ МЕТАБОЛІЧНІ ТА РЕГУЛЯТОРНІ ЕФЕКТИ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ / О. З. Ліщук та ін. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 1. С. 12–16. URL: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.11988>
127. Нечипорук В., Корда М. Сучасні погляди на біосинтез і механізм дії тиреоїдних гормонів. *Медична та клінічна хімія*. 2015. Т. 17, № 2. С. 87–93.
128. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism / P. N. Taylor et al. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. Vol. 14, no. 5. P. 301–316. URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.18>
129. Vanderpump M. P. J. The epidemiology of thyroid disease. *British Medical Bulletin*. 2011. Vol. 99, no. 1. P. 39–51. URL: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldr030>
130. Kitahara C. M., Sosa J. A. The changing incidence of thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016. Vol. 12, no. 11. P. 646–653. URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2016.110>
131. Ткаченко В. І., Максимець Я. А. Risk factors of the occurrence and progression of autoimmune thyroid diseases: a systematic analysis of the data over the last 10-year. *Family Medicine*. 2017. No. 5(73). P. 20–26. URL: [https://doi.org/10.30841/2307-5112.5\(73\).2017.122791](https://doi.org/10.30841/2307-5112.5(73).2017.122791)

132. Danyliuk O. I. IATROGENIC CHANGES IN THYROID GLAND OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER THERAPY WITH AMIODARON. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2021. Vol. 21, no. 1. P. 11–16. URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.11>
133. Pasyechko N. V., Kulchinska V. M. Anxiety and depression in women of reproductive age with thyroid disease. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine)*. 2022. Vol. 18, no. 3. P. 157–162. URL: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.3.2022.1163>
134. Жилук В., Мамчур В. Стан глутатіонзалежної ланки системи антиоксидантного захисту мозку у щурів з алоксан-індукованим діабетом за умов використання ноотропів. *Медичні перспективи*. 2012. Т. XVII, № 4. С. 4–7.
135. Бобро Л, Абрамова М, & Анищенко А. ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС ПРИ ЗОВНІШНЬОМУ ГЕНІТАЛЬНОМУ ЕНДОМЕТРІОЗІ В ПОЄДНАННІ З ГІПОТИРЕОЗОМ. The 13 th International scientific and practical conference “Modern science: innovations and prospects”(September 18-20, 2022) SSPG Publish, Stockholm, Sweden. 2022. 327 p. (p. 19-22).
136. Гуторка М., Кравченко В. Баланс вільних радикалів: від оксидативного стресу до захисту організму. *Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «YOUTH PHARMACY SCIENCE»*. 2023. С. 239–240.
137. Oxidative stress and antioxidant mechanisms in human body / A. Elsayed Azab et al. *Journal of Applied Biotechnology & Bioengineering*. 2019. Vol. 6, no. 1. P. 43–47. URL: <https://doi.org/10.15406/jabb.2019.06.00173>
138. Vasylyshyna O. ENZYMATIC ACTIVITY OF CHERRY FRUITS TREATMENT WITH CHITOSANE SOLUTION. *Scientific bulletin of the Tavria State Agrotechnological University*. 2022. Vol. 2, no. 12. P. 1–8. URL: <https://doi.org/10.31388/2220-8674-2022-2-18>
139. Павлова І. В. ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ У СПЕРМІ КНУРІВ-ПЛІДНИКІВ ЗА

- ДІЇ ТЕПЛОВОГО СТРЕСУ. Вісник Полтавської державної аграрної академії. 2022. № 1. С. 126–133. URL: <https://doi.org/10.31210/visnyk2022.01.16>
140. Prudyus T. Y., Kurilas L. V. ANTIOXIDANT SYSTEM IN YOUNG PIGLETS UNDER FEED ADDITIVE "GLOBIGEN JUMP START" TREATMENT. Scientific and Technical Bulletin of State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medical Products and Fodder Additives and Institute of Animal Biology. 2024. Vol. 25, no. 2. P. 106–111. URL: <https://doi.org/10.36359/scivp.2024-25-2.13>
141. Селезнєва О. Комплексна фізіологічна характеристика компонентів спинного мозку та нервово-м'язового комплексу за умов експериментального метаболічного синдрому : дис. ... д-ра філософії в галузі медицини. Дніпро, 2024. 151 с.
142. Савицький В., Якименко О., Ключко В. АНАЛІЗ ДИНАМІКИ АКТИВНОСТІ КАТАЛАЗИ ТА СУПЕРОКСИДДИСМУТАЗИ НА ТЛІ ЗМОДЕЛЬОВАНОГО АНТИФОСФОЛІПІДНОГО СИНДРОМУ ТА ПРИ РІЗНИХ СПОСОБАХ ЙОГО КОРЕКЦІЇ. Вісник морської медицини. 2021. Т. 93, № 4. С. 112–116. URL: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5837842>
143. Цікало Д. Ю. Дослідження властивостей та умов введення ресвератролу як активного інгредієнту з метою створення косметичної продукції антиоксидантної дії: кваліфікаційна робота. Харків, 2025. 58 с.
144. Родинський О. Г. Нейрофізіологічний аналіз функціонування спинного мозку в умовах особливо високої збудливості та можливості її корекції: дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук / О. Г. Родинський. - Дніпро, 2007. - 361 с.
145. Chukur O. O. ДИНАМІКА ЗАХВОРЮВАНOSTІ Й ПОШИРЕНOSTІ ПАТОЛОГІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ СЕРЕД ДОРΟΣЛОГО НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019. № 4. С. 19–25. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2018.4.10020>
146. EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT OF DYNAMICS OF THE PREVALENCE AND INCIDENCE OF THE THYROID GLAND DISEASES IN UKRAINE AND CHERNIVTSI REGION / I. I. Kamyshna et al. *Clinical & experimental pathology*. 2021. Vol. 20, no. 3. URL: <https://doi.org/10.24061/1727-4338.xx.3.77.2021.11>

147. Тучак О. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ПОКАЗНИКІВ ТИРЕОЇДНОГО СТАТУСУ, СТАНУ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИРАДИКАЛЬНОГО ЗАХИСТУ ТВАРИН ЗА УМОВ ГІПОТИРЕОЇДНОЇ ДИСФУНКЦІЇ. *Прикарпатський вісник НТШ. Пульс*. 2014. Т. 28, № 4. С. 202–207.
148. Malondialdehyde as a candidate biomarker for bipolar disorder: A meta-analysis / E. Capuzzi et al. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2022. Vol. 113. P. 110469. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110469>
149. Гавій Т. А., Кучменко О. Б. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та білків за контрольованої та резистентної артеріальної гіпертензії. *Research Notes*. 2024. № 3. С. 7–15. URL: <https://doi.org/10.31654/2786-8478-2024-bn-3-7-15>
150. Demchenko O, Rodynskyi O, Kozlova Yu, Kozlov S, Rodynska H & Titov H. Formation of protective behavior of young rats in conditions of thyroid dysfunction. *Problems of Endocrine Pathology*, 2022;79(1):85-92. URL: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.1.12>
151. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1977 Oct;229(2):327-36.
152. R. Vastyanov, et al. «Animals reactions changes in the porsolt test in brain trauma dynamics in conditions of monoaminergic neuromediator systems activity modulation = Zminy reaktsii tvaryn v testi Porsolta v dynamitsi vidtvorennia cherepno-mozkovoї travmy pry moduliatsii aktyvnosti monoaminerhichnykh neiromediatornykh system», Ver 2024;127-135. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.13889264> [in Ukrainian].
153. Appelhans O & Mathyshenko P. Changes of emotional reactions in the dynamics of chronic unpredictable stress in rats in conditions of modulation of the monoaminergic neuromediator systems activity = Zminy emotsiinykh reaktsii v dynamitsi khronichnoho neperedbachuvanoho stresu v shchuriv za umov moduliatsii aktyvnosti monoaminerhichnykh neiromediatornykh system, June 28, 2024;162-171. URL: <https://doi.org/10.5281/zenodo.12818397>
154. Nosivets D. S. STUDY OF THE IMPACT OF CHONDROITIN SULFATE ON OSTEOARTHRITIS MANIFESTATIONS AS A RESULT OF

- HYPOTHYROIDISM. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2019. Vol. 3, no. 152. P. 161. URL: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-3-152-161-165>
155. Effect of simultaneous testing of two mice in the tail suspension test and forced swim test / H. Ueno et al. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-12986-9>
156. Lutsenko R. V. CURRENT UNDERSTANDING OF THE ROLE OF THE MONOAMINERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEM IN ANXIOGENESIS. *The Medical and Ecological Problems*. 2022. Vol. 26, no. 5-6. P. 47–51. URL: <https://doi.org/10.31718/mep.2022.26.5-6.09>
157. Angu Bala Ganesh K. S. V. A short review on behavioural assessment methods in rodents. *Bioinformation*. 2023. Vol. 19, no. 8. P. 866–870. URL: <https://doi.org/10.6026/97320630019866>
158. Kirilenko N. A., Tyniana M. Y., Hladkii T. V. PECULIARITIES OF BEHAVIORAL REACTIONS OF RATS IN THE BARNES' LABYRINTH AGAINST ALUMINUM CHLORIDE INTOXICATION. *Odesa National University Herald. Biology*. 2023. Vol. 28, no. 1(52). P. 136–146. URL: [https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1\(52\).284692](https://doi.org/10.18524/2077-1746.2023.1(52).284692)
159. ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ГРИЗУНІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПОХІДНИХ 1,2,3-ТРИАЗОЛО-1,4-БЕНЗОДІАЗЕПІНІВ В ТЕСТІ «ВІДКРИТОГО ПОЛЯ» / I. V. Botsula та ін. *Фармацевтичний часопис*. 2023. № 4. С. 70–77. URL: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2023.4.14297>
160. Harro J. Animals, anxiety, and anxiety disorders: How to measure anxiety in rodents and why. *Behavioural Brain Research*. 2018. Vol. 352. P. 81–93. URL: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.10.016>
161. Establishing operant conflict tests for the translational study of anxiety in mice / S. Oberrauch et al. *Psychopharmacology*. 2019. Vol. 236, no. 8. P. 2527–2541. URL: <https://doi.org/10.1007/s00213-019-05315-y>
162. Danyliuk O. I. IATROGENIC CHANGES IN THYROID GLAND OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AFTER THERAPY WITH AMIODARON. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української*

- медичної стоматологічної академії. 2021. Vol. 21, no. 1. P. 11–16.
URL: <https://doi.org/10.31718/2077-1096.21.1.11>
163. Home-cage behavior is impacted by stress exposure in rats / E. Eraslan et al. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2023. Vol. 17.
URL: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2023.1195011>
164. Varbanets OI, Hodovan VV, Kashchenko OA, Seifullina II, Martsynko OE. Vplyv novykh ksylaratnykh kompleksiv hermaniiu (IV) na proiavy syndromu stereotypnoi povedinky u shchuriv. *Farmakolohiia i farmatsiia*. 2012;4(132):15-18. [in Ukrainian]
165. Association between oxidative balance score and thyroid function and all-cause mortality in euthyroid adults / Q. Xiao et al. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15, no. 1.
URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90491-5>
166. Нові підходи до лікування синдрому тривоги: чи всі можливості анксіолітиків розкриті у клінічній практиці?. *Ukrainian Medical Journal*. 2023. Т. 156, № 4.
URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.156.245548>
167. Association between oxidative balance score and thyroid function and all-cause mortality in euthyroid adults / Q. Xiao et al. *Scientific Reports*. 2025. Vol. 15, no. 1.
URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-90491-5>
168. Marcocci C., Leo M., Altea M. A. Oxidative Stress in Graves Disease. *European Thyroid Journal*. 2012. Vol. 1, no. 2. P. 80–87. URL: <https://doi.org/10.1159/000337976>
169. Lanzolla G., Marcocci C., Marinò M. Oxidative Stress in Graves Disease and Graves Orbitopathy. *European Thyroid Journal*. 2020. Vol. 9, Suppl. 1. P. 40–50. URL: <https://doi.org/10.1159/000509615>
170. Thyroid Function and Anthropometric Measures: A Systematic Review and Meta-Analysis / O. H. Roa Dueñas et al. *Endocrine Practice*. 2024.
URL: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2024.11.011>
171. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants / K. Jomova et al. *Archives of Toxicology*. 2024.
URL: <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4>

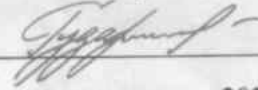
172. Matveyeva S. L., Shevchenko O. S., Tudor O. IMPACT OF SELENIUM IN RESTORATION OF THYROID FUNCTION AND OUTCOMES OF ANTI-TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY IN THYROIDAL DYSFUNCTION. *Інфекційні хвороби*. 2023. No. 4. P. 34–37. URL: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.4.14245>

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДДМУ

д.мед.н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН



«14» лютого 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДНІПРОВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Характеристика прооксидантних та антиоксидантних систем у структурах головного мозку щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії»

2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49000, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

3. **Джерела інформації:**

1. Войченко, Я., Родинський, О., & Гузь, Л. (2023). PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT STATUS IN BRAIN STRUCTURES IN RATS OF DIFFERENT AGES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROXINEMIA. *Problems of Endocrine Pathology*, 80(2), 57-65. <https://doi.org/10.21856/j-pep.2023.2.07>
2. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2023) Оцінка стабільної та лабільної фаз пам'яті у щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при високоспецифічних змінах стану антиоксидантно - прооксидантної системи. In: VII Міжнародна науково-практична конференція «Застосування знань для розвитку науки» (21 – 24 лютого 2023 р.), Стокгольм, Швеція. International Science Group, Stockholm, Sweden, С. 210-213. ISBN 979-8-88896-533-7
3. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2022) Оцінка наслідків підвищеної тривожності у щурів різного віку при дослідженні антиоксидантної та прооксидантної системи у структурах головного мозку за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: Збірник наукових праць «SCIENTIA» III Міжнародна науково-теоретична конференція «Рухова сила науки та тенденції її розвитку» Ковентрі, Великобританія. United Kingdom: European Scientific Platform, Coventry, С. 151-153. ISBN 979-8-88831-316-9
4. Ярослав Войченко, Олександр Родинський (2023) Особливості поведінки щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при зміненому функціонуванні антиоксидантної і прооксидантної систем. In: 1st International Scientific and Practical Internet Conference "Achievements of 21st Century Scientific Community", FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 98-99. ISBN 978-617-8293-15-4. Available at: <http://www.wayscience.com/wp-content/uploads/2023/09/Conference-Proceedings-September-14-15-2023.pdf>
5. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2023). Клінічний перебіг прооксидантних процесів у структурах головного мозку в щурів за умов експериментальної гіпертироксинемії у віковій динаміці. *Медичні перспективи*, 28(3), 4-11. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288923>
6. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Порівняння впливу еутиреозу і гіпотиреозу на формування постстресорної поведінки у щурів різного віку. In: Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали VII Міжнародної наукової конференції, 3-4 жовтня 2024 р., м. Дніпро, Україна/ за заг. ред. Ушакової Г.О. – Дніпро: видавництво «Ліра», 2024. С. 110-111.

4. **Де і коли впроваджено:** кафедра неврології Дніпровського державного медичного університету _____ 2025 р.

Протокол № 12 від «14» лютого 2025 р.

5. **Дослідження ролі гіпертироксинемії на біохімічні і поведінкові процеси.**

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри неврології ДДМУ,
професор, д. мед. н.



Кальбус О.І.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДДМУ

д.мед.н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН



« 17 » січня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДНІПРОВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Характеристика прооксидантних та антиоксидантних систем у структурах головного мозку шурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії»

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49000, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

3. Джерела інформації:

1. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2023) Оцінка випадків агресивності у шурів різного віку при антиоксидантно-прооксидантних змінах за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: XXII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 53-54.
2. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2024). Закономірності у тривожній активності шурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії. *Одеський медичний журнал*, 4, 9-13. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-1>
3. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2022) Оцінка наслідків підвищеної тривожності у шурів різного віку при дослідженні антиоксидантної та прооксидантної системи у структурах головного мозку за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: Збірник наукових праць «SCIENTIA» III Міжнародна науково-теоретична конференція «Рухова сила науки та тенденції її розвитку» Ковентрі, Великобританія. United Kingdom: European Scientific Platform, Coventry, С. 151-153. ISBN 979-8-88831-316-9
4. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2023). Клінічний перебіг прооксидантних процесів у структурах головного мозку в шурів за умов експериментальної гіпертироксинемії у віковій динаміці. *Медичні перспективи*, 28(3), 4-11. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288923>
5. Войченко, Я., Родинський, О., & Гузь, Л. (2023). PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT STATUS IN BRAIN STRUCTURES IN RATS OF DIFFERENT AGES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROXINEMIA. *Problems of Endocrine Pathology*, 80(2), 57-65. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.2.07>
6. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Порівняння впливу еутиреозу і гіпотиреозу на формування постстресорної поведінки у шурів різного віку. In: Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали VII Міжнародної наукової конференції, 3-4 жовтня 2024 р., м. Дніпро, Україна/ за заг. ред. Ушакової Г.О. – Дніпро: видавництво «Ліра», 2024. С. 110-111.

4. Де і коли впроваджено: кафедра фармакології, загальної та клінічної фармації Дніпровського державного медичного університету

« 17 » січня 2025 р.

Протокол № 10 від « 17 » 01 2025 р.

5. Дослідження ролі гіпертироксинемії на біохімічні і поведінкові процеси.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри фармакології, загальної та клінічної фармації,
Дніпровського державного медичного університету

 А.Е. ЛЄВИХ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Одеського національного медичного університету МОЗ України

Костянтин ТАЛАЛАЄВ

« 05 »

лютого

2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ДНІПРОВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Характеристика прооксидантних та антиоксидантних систем у структурах головного мозку щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії»

2. Установа-розробник: Дніпровський державний медичний університет, 49000, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

3. Джерела інформації:

1. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2024). Закономірності у тривожній активності щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії. Одеський медичний журнал, 4, 9-13. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-1>

2. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2023) Оцінка випадків агресивності у щурів різного віку при антиоксидантно-прооксидантних змінах за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: XXII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 53-54.

3. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Вплив експериментальної гіпертироксинемії на цикл сон-неспанья у щурів різного віку під час антиоксидантно-прооксидантного дослідження. In: XXIII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 32-33.

4. Де і коли впроваджено: кафедра загальної та клінічної патологічної фізіології імені В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету. На засіданні кафедри від 04 лютого 2025 р., протокол №7.

5. Дослідження ролі гіпертироксинемії на біохімічні і поведінкові процеси.

6. Ефективність впровадження: підвищення якості знань студентів з питань патогенезу розладів функціонування щитоподібної залози.

7. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор

Руслан ВАСТЯНОВ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи ДДМУ

д.мед.н., професор

Олександр ГУДАР'ЯН



2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТУ НАУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ
ДНІПРОВСЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Характеристика прооксидантних та антиоксидантних систем у структурах головного мозку щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії»

2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49000, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

3. **Джерела інформації:**

1. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2023) Оцінка випадків агресивності у щурів різного віку при антиоксидантно-прооксидантних змінах за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: XXII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 53-54.
2. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2023) Оцінка стабільної та лабільної фаз пам'яті у щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при високоспецифічних змінах стану антиоксидантно - прооксидантної системи. In: VII Міжнародна науково-практична конференція «Застосування знань для розвитку науки» (21 – 24 лютого 2023 р.), Стокгольм, Швеція. International Science Group, Stockholm, Sweden, С. 210-213. ISBN 979-8-88896-533-7
3. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2022) Оцінка наслідків підвищеної тривожності у щурів різного віку при дослідженні антиоксидантної та прооксидантної системи у структурах головного мозку за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: Збірник наукових праць «SCIENTIA» III Міжнародна науково-теоретична конференція «Рухова сила науки та тенденції її розвитку» Ковентрі, Великобританія. United Kingdom: European Scientific Platform, Coventry, С. 151-153. ISBN 979-8-88831-316-9
4. Ярослав Войченко, Олександр Родинський (2023) Особливості поведінки щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при зміненому функціонуванні антиоксидантної і прооксидантної систем. In: 1st International Scientific and Practical Internet Conference "Achievements of 21st Century Scientific Community", FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 98-99. ISBN 978-617-8293-15-4. Available at: <http://www.wayscience.com/wp-content/uploads/2023/09/Conference-Proceedings-September-14-15-2023.pdf>
5. Войченко Я.С., Родинський О.Г. Демонстрація принципів доведення щурів різного віку із модельованою еутироїдною гіпертироксинемією у тесті «Відкрите поле». In: Збірник матеріалів XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «ДОВКІЛЛЯ І ЗДОРОВ'Я», присвяченій 170-ій річниці з дня народження І.Я. Горбачевського, Тернопіль: Укрмедкнига, 2024., С. 10-12.
6. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Порівняння впливу еутиреозу і гіпотиреозу на формування постстресорної поведінки у щурів різного віку. In: Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали VII Міжнародної наукової конференції, 3-4 жовтня 2024 р., м. Дніпро, Україна/ за заг. ред. Ушакової Г.О. – Дніпро: видавництво «Ліра», 2024. С. 110-111.

4. **Де і коли впроваджено:** кафедра фізіології Дніпровського державного медичного університету 24 січня 2025 р.

Протокол № 3 від « 24 » січня 2025 р.

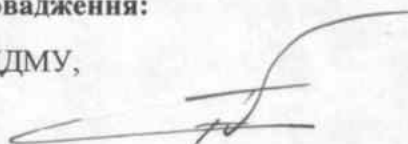
5. Дослідження ролі гіпертироксинемії на біохімічні і поведінкові процеси.

6. Зауваження: немає

Відповідальний за впровадження:

Зав. кафедри фізіології ДДМУ,

професор, д. мед. н.



Родинський О.Г.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету

професор

Дворник В.М.

2025 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Характеристика прооксидантних та антиоксидантних систем у структурах головного мозку шурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії».

2. **Установа-розробник:** Дніпровський державний медичний університет, 49000, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9.

3. **Джерела інформації:**

1. Родинський О. Г., Войченко Я. С., Бібікова В. М., Тузь Л. В., Гніненко О. М. «Віковий аспект впливу гіпертироксинемії на поведінкову активність та на стан прооксидантної і антиоксидантної систем у структурах головного мозку», «Вісник проблем біології і медицини», Випуск 1 (163), 2022 рік, С. 62-66. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-62-66>

2. Войченко Я.С., Родинський О.Г. Демонстрація принципів поведінки шурів різного віку із модельованою еутироїдною гіпертироксинемією у тесті «Відкрите поле». In: Збірник матеріалів XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «ДОВКІЛЛЯ І ЗДОРОВ'Я», присвячений 170-й річниці з дня народження І.Я. Горбачевського, Тернопіль: Укрмедкнига, 2024, С. 10-12.

3. Войченко, Я.С., Родинський, О.Г. (2024) Порівняння впливу еутиреозу і гіпотиреозу на формування постстресорної поведінки у шурів різного віку. In: Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали VII Міжнародної наукової конференції, 3-4 жовтня 2024 р., м. Дніпро, Україна / за заг. ред. Ушкавої Г.О. – Дніпро: видавництво «Ліра», 2024, С. 110-111.

4. **Де і коли впроваджено:** кафедра фізіології Полтавського державного медичного університету, 2024-2025 навчальний рік.

Протокол № 10 від 7 січня 2025 р.

5. **Форма впровадження:** результати дослідження ролі гіпертироксинемії на біохімічні і поведінкові процеси впроваджено у матеріали лекцій та практичних занять з розділів: «Гуморальна регуляція вісцеральних функцій, роль гормонів у регуляції», «Дослідження вроджених та набутих форм поведінки: увага, навчання, пам'ять, мотивація та емоції, мислення та мова, психіка та свідомість», у наукову роботу кафедри.

6. **Зауваження:** немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри фізіології
Полтавського державного
медичного університету,
д.мед.н., професор



ПІДПИС ЗАСВІДЧУЮ

начальник відділу кадрів

Г. Бойко

Весніна Л.Е.

Перелік публікацій за темою дисертації

1. Войченко, Я., Родинський, О., & Гузь, Л. (2023). PECULIARITIES OF ANTIOXIDANT STATUS IN BRAIN STRUCTURES IN RATS OF DIFFERENT AGES UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL HYPERTHYROXINEMIA. *Problems of Endocrine Pathology*, 80(2), 57-65. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.2.07>
2. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2023). Клінічний перебіг прооксидантних процесів у структурах головного мозку в щурів за умов експериментальної гіпертироксинемії у віковій динаміці. *Медичні перспективи*, 28(3), 4-11. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.3.288923>
3. Войченко Я.С., Родинський О.Г. (2024). Закономірності у тривожній активності щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії. *Одеський медичний журнал*, 4, 9-13. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-1>
4. Войченко, Я.С. (2023) Оцінка супутньої захворюваності у щурів різного віку при дослідженні стану антиоксидантної та прооксидантної систем за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: *Наукові дослідження та інновації: Матеріали 2-ї Міжнародної Науково-практичної Інтернет-конференції*. Рік видання: 2023. Тези доповідей інтернет конференції 3-4 квітня 2023 р., м. Дніпро, FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 139-140. ISBN 978-617-8293-03-1
5. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2023) Оцінка випадків агресивності у щурів різного віку при антиоксидантно-прооксидантних змінах за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: *XXII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року)*. УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 53-54.
6. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2023) Оцінка стабільної та лабільної фаз пам'яті у щурів різного віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при високоспецифічних змінах стану антиоксидантно -

прооксидантної системи. In: VII Міжнародна науково-практична конференція «Застосування знань для розвитку науки» (21 – 24 лютого 2023 р.), Стокгольм, Швеція. International Science Group, Stockholm, Sweden, С. 210-213. ISBN 979-8-88896-533-7

7. Родинський, О.Г. та Гузь, Л.В. та Войченко, Я.С. (2022) Оцінка наслідків підвищеної тривожності у щурів різного віку при дослідженні антиоксидантної та прооксидантної системи у структурах головного мозку за умов експериментальної гіпертироксинемії. In: Збірник наукових праць «SCIENTIA» III Міжнародна науково-теоретична конференція «Рухова сила науки та тенденції її розвитку» Ковентрі, Великобританія. United Kingdom: European Scientific Platform, Coventry, С. 151-153. ISBN 979-8-88831-316-9

8. Ярослав Войченко, Олександр Родинський (2023) Особливості поведінки щурів юного та середнього віку за умов експериментальної гіпертироксинемії при зміненому функціонуванні антиоксидантної і прооксидантної систем. In: 1st International Scientific and Practical Internet Conference "Achievements of 21st Century Scientific Community", FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 98-99. ISBN 978-617-8293-15-4. Available at: <http://www.wayscience.com/wp-content/uploads/2023/09/Conference-Proceedings-September-14-15-2023.pdf>

9. Войченко Я.С., Родинський О.Г. Демонстрація принципів поведінки щурів різного віку із модельованою еутироїдною гіпертироксинемією у тесті «Відкрите поле». In: Збірник матеріалів XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «ДОВКІЛЛЯ І ЗДОРОВ'Я», присвяченій 170-ій річниці з дня народження І.Я. Горбачевського, Тернопіль: Укрмедкнига, 2024., С. 10-12.

Available at:
<https://repository.tdmu.edu.ua/bitstream/handle/123456789/17908/%D0%97%D0%B1%D1%96%D1%80%D0%BD%D0%B8%D0%BA%20%D0%BA%D0%BE%D0%BD%D1%84%D0%B5%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%86%D1%96%D1%97%20%D0%94%D0%BE%D0%B2%D0%BA%D1%96%D0%BB%D0%BB%D1%8F%20%D1>

%96%20%D0%B7%D0%B4%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B2%27%D1%8F%202024.pdf?sequence=2&isAllowed=y

10. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Вплив експериментальної гіпертироксинемії на цикл сон-неспанья у щурів різного віку під час антиоксидантно-прооксидантного дослідження. In: XXIII–і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 32-33.

11. Родинський О. Г., Войченко Я. С., Бібікова В. М., Гузь Л. В., Гніненко О. М. «Віковий аспект впливу гіпертироксинемії на поведінкову активність та на стан прооксидантної і антиоксидантної систем у структурах головного мозку», «Вісник проблем біології і медицини», Випуск 1 (163), 2022 рік , С. 62-66. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2022-1-163-62-66>

12. Войченко, Я.С. та Родинський, О.Г. (2024) Порівняння впливу еутиреозу і гіпотиреозу на формування постстресорної поведінки у щурів різного віку. In: Актуальні проблеми сучасної біохімії, клітинної біології та фізіології: матеріали VII Міжнародної наукової конференції, 3-4 жовтня 2024 р., м. Дніпро, Україна/ за заг. ред. Ушакової Г.О. – Дніпро: видавництво «Ліра», 2024. С. 110-111.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. Наукові дослідження та інновації: Матеріали 2-ї Міжнародної Науково-практичної Інтернет-конференції. Рік видання: 2023. Тези доповідей інтернет конференції 3-4 квітня 2023 р., м. Дніпро, FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 139-140. ISBN 978-617-8293-03-1 – публікація.
2. XXII-і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (18-19 травня 2023 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 53-54 – публікація.
3. VII Міжнародна науково-практична конференція «Застосування знань для розвитку науки» (21 – 24 лютого 2023 р.), Стокгольм, Швеція. International Science Group, Stockholm, Sweden, С. 210-213. ISBN 979-8-88896-533-7– публікація.
4. Збірник наукових праць «SCIENTIA» III Міжнародна науково-теоретична конференція «Рухова сила науки та тенденції її розвитку» Ковентрі, Великобританія. United Kingdom: European Scientific Platform, Coventry, С. 151-153. ISBN 979-8-88831-316-9– публікація.
5. 1st International Scientific and Practical Internet Conference "Achievements of 21st Century Scientific Community", FOP Marenichenko V.V., Dnipro, Ukraine, С. 98-99. ISBN 978-617-8293-15-4. Available at: <http://www.wayscience.com/wp-content/uploads/2023/09/Conference-Proceedings-September-14-15-2023.pdf> – публікація.
6. Збірник матеріалів XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «ДОВКІЛЛЯ І ЗДОРОВ'Я», присвяченій 170-ій річниці з дня народження І.Я. Горбачевського, Тернопіль: Укрмедкнига, 2024., С. 10-12. – публікація.

7. XXIII–і читання В. В. Підвисоцького: Бюлетень матеріалів наукової конференції (16-17 травня 2024 року). УкрНДІ медицини транспорту, Одеса, С. 32-33 – публікація.