

© Демченко О. М.

УДК 616. 44 -008. 61:616. 8-009. 627:616. 89

Демченко О. М.

КОГНІТИВНА АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

(м. Дніпропетровськ)

Дана робота є фрагментом НДР «Механізми адаптивних реакцій центральних та периферичних відділів нервової системи за нормальних та патологічних умов», № держ. реєстрації 0111U002789.

Вступ. Вищі функції мозку визначаються діяльністю нейрогуморального регуляторного механізму. Серед гормонів, що впливають на когнітивну активність ЦНС важлива роль належить тиреоїдним гормонам (ТГ). Завдяки підтриманню належного рівня енергетичного та пластичного обміну нейро-гліальних структур, модулюванню нейромедіаторних дифузних систем, вегетативному катехоламіновому пресорному ефекту дані гормони забезпечують підтримання психо-емоційного статусу організму [10,20,22]. Не дивлячись на численні наукові дані про вплив ТГ на когнітивну функцію мозку, механізм їх дії залишається не з'ясованим [4,8,17]. Одним з важливих, але дискусійних аспектів реалізації впливу ТГ на когнітивну функцію ЦНС є регуляція активності основної гальмівної нейромедіаторної системи мозку – ГАМК-ергічної медіації.

Тому **метою дослідження** було вивчення особливостей спонтанної поведінкової активності, процесу формування просторової пам'яті, а також ролі збуджуючих і гальмівних амінокислот в неокортексі щурів за умов тиреоїдного дисбалансу.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження були проведені на лабораторних щурах лінії Wistar масою 140-180 гр. Експерименти були проведені відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., №3447 – IV).

Поведінкова діяльність тварин за умов вільного переміщення відбувається за участю вищих нервових центрів і має інтегративний характер. Дослідження спонтанної поведінкової активності проводили за методом «відкритого поля» [2]. Майданчик розміром 80х80 см був розбитий на 16 квадратів і 9 отворів – «нірок». Тварину розташовували в центрі поля і спостерігали за нею 3 хв. За цей час рахували кількість пересічених горизонтальних квадратів (горизонтальна рухливість), число обстежуваних «нірок» (дослідницька активність), величину стійок на задніх лапах (вертикальна рухливість), тривалість

грумінгу та кількість болюсів дефекацій (емоційна активність) [3,6].

Вироблення рефлексу пасивного уникнення (УРПУ) проводили за методом Буреш [2], який широко використовується в експериментальних дослідженнях для вивчення мнестичної активності тварин. Щура розміщували в камері, яка складалась з двох відсіків – освітленого та темного, дно якого було електрифіковане. Обидві частини з'єднувались невеликим отвором – «ніркою». Тварин, у яких нірковий рефлекс (перехід із освітленого в темний відсік) впродовж 3 хв був відсутній, в експеримент не брали. Через 0,5-1с після заходження тварини в «нірку» на підлогу темного відсіку подавався струм силою, яка дорівнювала болювому порогу. У відповідь на болюве подразнення тварина повинна залишити темну частину камери і перейти в освітлену. Якщо щур залишався в ній 3 хв і не спробував знову перейти до «нірки», то у нього реакція пасивного уникнення була вироблена. Формування УРПУ проводили перед початком експерименту, а відтворення її перевіряли через 2 тижні після створення експериментального гіпер- або гіпотиреозу. Щури, які впродовж 3 хв знаходилися в освітленому відсіку становили групу неамнезованих тварин, а тих, що заходили, тобто не зберегли енграму пам'ятного сліду, відносили до амнезованих осіб.

Вироблення умовної реакції активного уникнення (УРАУ) проводили в У-образному лабіринті з електрифікованою підлогою [2]. Тварину розташовували на стартовий майданчик. В одному із двох інших ходів вмикали світло. На 5 секунд на підлогу подавали електричний струм величиною, що дорівнювала болювому порогу. Щоби уникнути електрошкіряного подразнення тварина повинна була перейти у освітлений рукав лабіринту. Через 30 с щура повертали на стартовий майданчик. При поєднанні умовного (світло) і безумовного (болювого) подразнення у щура поступово вироблялася реакція уникнення у вигляді побіжки в освітлений рукав, що наступала до нанесення електрошкіряного ноцицептивного подразнення. Набутий рефлекс був вироблений, якщо тварина виконувала 10 безпомилкових уникнень підряд. Щурів навчали протягом двох тижнів при формуванні експериментального

гіпер- та гіпотиреозу по 10 поєднань світлового і больового подразників щодобово.

Визначення концентрації гліцина, ГАМК, глутамата в гомогенаті неокортекса проводили хроматографічним методом, заснованим на поділі гліцина, ГАМК та глутамата в системі н-бутанол: оцтова кислота: вода в тонкому шарі сорбента з наступним кількісним визначенням по реакції з аллоксаном [18]. На стартову лінію пластини «сілуфол» наносили 0,2 мл тканинного екстракту і хроматографували в системі н-бутанол: оцтова кислота: вода у співвідношенні 8:2:1. Потім пластину висушували і проявляли 1 % розчином аллоксана в ДМФА при 100°C. плями, відповідні ГАМК, гліцину, глутамату вирізали і елюїрували в 3 мл ДМФА на протязі 3 годин. Потім проби центрифугували при 2500 об/хв протягом 30 хв (при температурі 15°C), після чого їх спектрофотометрували при довжині хвилі 540 нм. Вміст ГАМК, гліцина і глутамата розраховували за калібрувальною кривою з перерахунком на навіску тканини і виражали в мкмоль/г тканини.

Гіпертиреоїдний стан моделювали шляхом введення з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину («Berlin-Chemie AJ», Німеччина) впродовж двох тижнів у дозах, які поступово підвищували, що пов'язано з інактивацією екзогенного тироксину [9,14]. На початку експерименту доза препарату була вищою за добову продукцію тироксину (3-5 мкг/тварину) і становила 10 мкг/добу. Щодобово концентрацію тироксину підвищували на 10 мкг в порівнянні з попередньою. Гіпотиреоїдний стан створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг впродовж двох тижнів [5,7,21]. Вірогідність створених моделей підтверджували визначенням в кінці експерименту концентрацій тироксину (T_4) та тиреотропного гормону в плазмі крові піддослідних щурів та оцінкою клінічного статусу тварин: маса тіла, ЧСС, рухливість, збудливість, емоційність.

Результати досліджень оброблені за допомогою параметричних методів статистики з використанням t-критерію Ст'юдента для малих виборок [12]. Зміни показників вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення.

Вплив ТГ на ЦНС вивчався достатній період та викладений в надзвичайно численній кількості робіт. На основі даних наукової літератури склалося майже класичне уявлення про збуджуючий ефект ТГ на діяльність ЦНС. Як тиреотоксикоз, так і гіпотиреоз, перш за все, впливає на емоційну діяльність [23,25]. При підвищеному рівні ТГ у крові спостерігаються психоемоційні розлади у вигляді підвищеної збудливості, лабільності настрою, зростанні тривожності, роздратованості, плаксивості, виникненні панічних атак, депресій [19]. При дефіциті ТГ погіршується настрій,

з'являється нудьга, кволість, апатія, сонливість, психічна загальмованість, депресія, послаблюється пізнавальна функція, пам'ять та увага, явно чи приховано знижується інтелект [24,28]. Введення з їжею T_3 молодим щурам-самцям незначно покращував процес формування і відтворення УРАУ, що, як вважають дослідники, можливо пов'язано з підвищенням функціональної активності ЦНС [30].

На відміну від вищевикладених даних відомо, що збільшений рівень ТГ може викликати і гальмівний ефект. В експериментальних роботах посилення тиреоїдної функції супроводжувалось гальмуванням деяких форм поведінкової активності у щурів: при імунізації T_4 – вертикальної рухливості, при імунізації T_3 – орієнтовно-дослідницького компоненту, при внутрішньовенному введенні T_3 – 4-х разовим зниженням емоційності [19,27]. Тиреотоксикоз клінічно супроводжується майже завжди станом депресії [19]. Представляється наступне: по мірі розвитку збудження в ЦНС за принципом зворотнього зв'язку регуляторного механізму спрацьовує протилежний процес – гальмування. Очевидно, важливим моментом такого реверсивного явища є концентрація T_4 в крові, а також тривалість моделювання експериментального гіпертиреозу.

Дослідження спонтанної поведінкової активності щурів показали, що надмірний рівень ТГ суттєво змінював емоційну діяльність тварин (табл. 1). Зокрема, спостерігалось зменшення тривалості грумінгу на 37 % та болюсів дефекацій на 88 % ($p < 0,05$). Рухливо-дослідницький компонент поведінки залишався на рівні контролю. Окрім того спостереження реакції хендлінгу (взяття тварин рукою) виявило підвищену агресивність щурів. Ще значнішого дефіциту зазнавала емоційна діяльність тварин за умов гіпотиреоїдного стану. Час рефлекторних вмивань і почісування зменшувався з $18,91 \pm 2,33$ с в середньому у контролі до $8,42 \pm 2,73$ с при гіпотиреозі, тобто на 55 % ($p < 0,05$).

Дослідження набутої харчової поведінки у 8-променевому лабіринті показало оптимізуючий ефект ТГ в процесі формування просторової пам'яті. При відтворенні їжодобувних реакцій за умов гіпертиреозу спостерігалось збільшення кількості виконаних харчових рефлексів на 60 % відносно контролю (табл. 2). Стан гіпотиреозу супроводжувався,

Таблиця 1

Показники поведінкової активності щурів у тесті «відкрите поле» за умов дисфункції щитоподібної залози ($M \pm m$)

Група тварин	Пересічені квадрати	Обстежені «нірки»	Вертикальні підйоми	Грумінг (с)
Контроль (n = 19)	15,79 $\pm$ 2,13	4,11 $\pm$ 0,45	3,53 $\pm$ 0,42	14,53 $\pm$ 1,19
Гіпертиреоз (n = 16)	18,00 $\pm$ 1,74	3,81 $\pm$ 0,40	4,00 $\pm$ 0,54	9,19 $\pm$ 1,06*
Контроль (n = 22)	10,50 $\pm$ 1,73	2,73 $\pm$ 0,44	2,14 $\pm$ 0,45	18,91 $\pm$ 2,33
Гіпотиреоз (n = 24)	9,54 $\pm$ 1,63	2,46 $\pm$ 0,44	2,46 $\pm$ 0,56	8,42 $\pm$ 2,73*

Примітка. * – вірогідність різниць за відношенням до контролю при $p < 0,05$

**Показники когнітивної активності щурів
у 8-променевому лабіринті за умов
тиреодисфункцій ($M \pm m$)**

Група тварин	Кількість вірних заходів	Кількість помилок
Контроль (n = 37)	3,32±0,24	4,68±0,26
Гіпертиреоз (n = 20)	5,30±0,58*	2,70±0,58*
Гіпотиреоз (n = 21)	2,62±0,18*	5,38±0,18*

Примітка. * – вірогідність різниць по відношенню до інтактних тварин при $p < 0,05$.

**Концентрація нейромедіаторних амінокислот в
неокортексі щурів ($M \pm m$)**

Група тварин	ГАМК мкмоль/г тканини	Глутамат мкмоль/г тканини	Гліцин мкмоль/г тканини
Гіпертиреоз (n=6)	10,04 ± 1,24*	129,52 ± 10,21	18,92 ± 0,76*
Гіпотиреоз (n=6)	7,24 ± 0,78	122,30 ± 10,82	18,78 ± 0,68*
Контроль (n=6)	6,62 ± 0,62	136,42 ± 11,34	16,00 ± 0,84

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

навпаки, зменшенням рівня відтворюваності реакцій на 21 %.

Визначення процесу відтворення пасивної умовної захисної реакції за умов гіпер- та гіпотиреозу не виявило суттєвих змін. При вивченні УРПУ кількість амнезованих тварин складала 42 % в групі «гіпертиреоз», 52 % в групі «гіпотиреоз», що практично не відрізнялось від показника інтактних тварин – 42 %. Спостереження набутої захисної поведінки тварин при виробленні УРАУ також не виявили суттєвої різниці показників навченості в групах піддослідних тварин з тиреодисфункцією та інтактних щурів.

Таким чином, ТГ приймають участь в підтриманні когнітивної функції, викликаючи зменшення тривожності та оптимізацію просторової пам'яті у молодих тварин.

Відомо, що формування довгострокових енграм пам'яті забезпечується активацією білкового обміну нейрогліальних структур мозку, що в свою чергу, контролюється станом нейрохімічних чинників, зокрема, медіаторних модулюючих систем ЦНС [13,26]. Цілком логічним буде припущення, що тиреоїдний механізм підтримання когнітивної функції пов'язаний як з прямим ефектом ТГ щодо прискорення білкового метаболізму в нейронах та глії, так і з модулюванням активності нейромедіаторних систем головного мозку. Можливо, ведучу роль буде відігравати система основного збуджувачого медіатора ЦНС – глутамата (ГК). По-перше, збуджуюча дія ТГ на ЦНС, за даними окремих авторів, пов'язана зі збільшеним рівнем ГК в окремих структурах головного мозку [19]. По-друге, з численних літературних джерел відома роль глутамата в стимулюванні

синтезу «ранніх» та «пізніх» генів, що приймають безпосередню участь у формуванні довгострокових енграм пам'яті [15,29].

Вивчення концентрації окремих амінокислот, що виконують роль збуджувачих та гальмівних нейротрансмітерів, в неокортексі досліджуваних тварин показало, що вміст ГК суттєво не відрізнявся від контрольного значення (табл. 3). Так, у щурів з надлишком ТГ концентрація глутамата становила 129,52±8,40 мкмоль/г тканини, з дефіцитом ТГ – 122,84±9,34 мкмоль/г тканини, що було на рівні показника інтактних особин. Тобто, наші дослідження не підтвердили припущення про глутаматергічний характер оптимізації просторової пам'яті при гіпертиреоїдному статусі.

На відміну від цього, концентрація гальмівного медіатора гліцина була зменшена на 18,3 % в групі «гіпертиреоз» та на 17,4 % в групі «гіпотиреоз» відносно контрольних тварин (табл. 3). Найцікавішим, на наш погляд, були дані щодо іншого гальмівного медіатора – ГАМК. У щурів зі зниженим рівнем ТГ концентрація даного медіатора становила 7,2±0,52 мкмоль/г тканини, тобто, як і в контролі (табл. 3). На відміну від цього, у тварин з

підвищеним вмістом ТГ кількість ГАМК в корі великих півкуль була підвищена на 51,7 % ($p < 0,05$). Такий результат дає можливість вважати, що поліпшення когнітивної діяльності мозку, а також зниження емоційності визначається підвищеною активністю ГАМК-ергічної системи неокортекса. Взагалі то, дія ТГ на ЦНС за класичними уявленнями зводиться до реалізації впливу збуджувачого характеру. В той же час, широко відома участь ТГ у формуванні депресивних станів в клінічній практиці [11]. Достатньо представлено і експериментальних даних про гальмування емоційної активності, вертикальної рухливості, орієнтовно-дослідницького компоненту поведінки щурів, мишей [19]. Більш того, на сьогодні відомо, що свій модулюючий ефект на вищі функції мозку ТГ реалізують через ГАМК- та серотонінергічну медіаторні системи ЦНС, які є основними її гальмівними механізмами [16].

Висновки. Таким чином, покращення просторової пам'яті, енграми якої формуються за принципом доміанти, передбачає домінантне гальмування. Окрім того, відома участь ГАМК-рецепторів в регулюванні процесу довготривалої постсинаптичної потенції [1]. А тиреоїдний механізм «зворотнього» регулювання активності ЦНС, що передбачає активацію ГАМК-ергічної системи, може бути основою оптимізації просторової пам'яті.

Перспективи подальших досліджень. Розкриття механізму дії тиреоїдних гормонів є важливим напрямком на шляху розробки корекції гормональної замісної терапії тиреодисфункцій, особливо щодо порушення когнітивної функції.

Література

1. Базян А. С. Аллостерическая пластичность ГАМК-рецептора и внутринейрональная интеграция на уровне трансдукционного сигнала / А. С. Базян, З. Х. Ханаев // *Успехи физиол. наук.* – 2010. – Т. 41, №1. – С. 3–25.
2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М.: Высшая школа, 1991. – С. 175–188, 119–122.
3. Влияние однократного иммобилизационного стресса на метаболизм ГАМК и поведение беременных и небеременных крыс в раннем постстрессовом периоде / Л. К. Трофимова, И. А. Суворова, М. В. Маслова [и др.] // *Нейрохимия.* – 2009. – Т. 26, №3. – С. 213–119.
4. Влияние терапии ацетатом глатирамера (копаксоном) на структуру и функцию щитовидной железы и больных рассеянным склерозом / Л. В. Петрова, А. Н. Бойко, Т. Т. Батышева [и др.] // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2010. – № 12. – С. 41–45.
5. Гаспарян Э. И. Некоторые морфогистохимические изменения в головном мозге при экспериментальном гипотиреозе / Э. И. Гаспарян // *Лаб. дело.* – 1980. – № 9. – С. 981–983.
6. Герштейн Л. М. Некоторые морфохимические особенности гиппокампа крыс, различающихся по двигательной активности в «открытом поле» / Л. М. Герштейн, А. В. Сергутина // *Нейрофизиология.* – 2003. – Т. 20, №3. – С. 213–219.
7. Гоцко М. А. Активність пероксидної оксидатії ліпідів тканини яєчок при експериментальному гіпо- та гіпертиреозі / М. А. Гоцко, О. В. Сафонова, О. П. Кіхтяк // *Ендокринологія.* – 2002. – Т. 7, № 4. – С. 64–66.
8. Дамулин И. В. Неврологические нарушения при гипотиреозе / И. В. Дамулин, Г. О. Оразмурадов // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2011. – №3. – С. 82–86.
9. Заместительная и супрессивная терапия тиреоидными гормонами при заболеваниях щитовидной железы / Н. Д. Тронько, В. А. Олейник, В. В. Корпачев [и др.] // *Ендокринологія.* – 2001. – Т. 6, № 2. – С. 235–244.
10. Иванова Г. П. Особенности астении у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Г. П. Иванова, Л. Н. Горобец // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2009. – № 7. – С. 9–14.
11. Иноятова Ф. Х. ГАМК-рецепторные системы мозга при дисфункции щитовидной железы / Ф. Х. Иноятова, А. К. Тонких, Д. Т. Якубова // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – Т. 55, № 5. – С. 28–30.
12. Кокунин В. А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В. А. Кокунин // *Укр. биохим. журн.* – 1975. – Т. 47, № 6. – С. 776 – 791.
13. Концентрация серотонина и его метаболита 5-гидроксииндолуксусной кислоты в структурах мозга крыс линии Вистар и Wuy/Rij, влияние имипрамина на пик-волновую активность / И. С. Мидзяновская, А. А. Фоломкина, О. Х. Коштоянц [и др.] // *Нейрохимия.* – 2010. – Т. 27, №3. – С. 238–244.
14. Кравченко В. М. Вплив тиреостатиків на функціональний стан печінки щурів з експериментальним гіпертиреозом / В. М. Кравченко // *Пробл. ендокринної патол.* – 2004. – № 2. – С. 96–99.
15. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Кирова, Г. В. Супоян // *Биологические мембраны.* – 2012. – Т. 29, № 4. – С. 238–252.
16. Метилирование гистона H₃ в головном ганглии медоносной пчелы в условиях дефицита эндогенных кинурениновых метаболитов триптофана / Т. Г. Зачепило, А. И. Вайдо, Н. Г. Камышев [и др.] // *Биологические мембраны.* – 2012. – Т. 29, № 6. – С. 454–457.
17. Нейроэндокринные взаимодействия при патологии щитовидной железы / Н. Н. Клименко, А. И. Деев, О. В. Протасова [и др.] // *Физиология человека.* – 2009. – Т. 35, № 4. – С. 76–81.
18. Прохорова М. И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М. И. Прохорова. – Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1982. – 250 с.
19. Сапронов Н. С. Гормоны гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы и мозг / Н. С. Сапронов, Ю. О. Федотова. – СПб.: «Лань», 2002. – 184 с.
20. Содержание тиреоидных гормонов при геморрагическом инсульте / А. В. Елфимов, Н. Н. Спирин, А. Д. Ноздрачев [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 15–19.
21. Тучак О. І. Стан пероксидно-оксидативних процесів в організмі при експериментальному гіпотиреозі та при корекції «Йодидом-100» / О. І. Тучак, І. В. Емельяненко // *Експерим. та клініч. фізіол. і біохімія.* – 2007. – Т. 40, № 4. – С. 7–9.
22. Шестаков В. В. Клинические особенности мигрени и параметры тригеминальных соматосенсорных вызванных потенциалов у пациентов с разным уровнем тиреотропного гормона / В. В. Шестаков, Л. Л. Старикова // *Журн. неврологии и психиатрии.* – 2010. – № 12. – С. 77–81.
23. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function / J. Bernal // *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* – 2007. – Vol. 3, № 3. – P. 249–259.
24. Chucire V. B. Subclinical hypothyroidism increases the risk for depression in the elderly / V. B. Chucire, J. H. Romaldini, L. S. Ward // *Arch. Gerontol. Geriatr.* – 2007. – Vol. 44, № 1. – P. 21–28.
25. Constantinou C. Region-specific effects of hypothyroidism on relative expression of thyroid hormone receptors in adult rat brain / C. Constantinou, M. Margarity, T. Valcana // *Mol. Cell. Biochem.* – 2005. – Vol. 278, №1-2. – P. 93–100.
26. D₁ but not D₅ dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning and LTP-induced are and zif 268 expression in the hippocampus / N. Granado, O. Ortiz, L. M. Suarez [et al.] // *Cerebral. Cortex.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1–
27. Neuropsychological findings in hyperthyroid patients / F. L. Yudiarto, L. Muliadi, D. Moeljanto [et al.] // *Acta. Med. Indones.* – 2006. – Vol. 38, № 1. – P. 6–10.
28. Relationship between mood and TSH response to TRH stimulation in bipolar affective disorder / J. K. Larsen, J. Faber, E. M. Christensen [et al.] // *Psychoneuroendocrinology.* – 2004. – Vol. 29, № 7. – P. 917–924.
29. Solati J. Involvement of dorsal hippocampal NMDA-glutamatergic system in anxiety-related behaviors of rats / J. Solati, A. A. Salari // *Neurochem.* – 2011. – Vol. 28, №3. – P. 220–225.
30. Sui L. Pre- and postnatal propylthiouracil-induced hypothyroidism impairs synaptic transmission and plasticity in area CA1 of the neonatal rat hippocampus / L. Sui, M. E. Gilbert // *Endocrinology.* – 2003. – Vol. 144, № 9. – P. 4195–4203.

УДК 616. 44 -008. 61:616. 8-009. 627:616. 89

КОГНІТИВНА АКТИВНІСТЬ ЩУРІВ ЗА УМОВ ДИСФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Демченко О. М.

Резюме. В експериментах на щурах досліджували спонтанну поведінкову активність, формування просторової пам'яті, концентрацію збудливих і гальмівних амінокислот в неокортексі в умовах гіпер- та гіпотиреозу. Було встановлено, що надлишок тиреоїдних гормонів викликав поліпшення просторової пам'яті при виробленні їжодобувних реакцій: кількість вірних заходів в рукави 8-променевого лабіринту збільшувалася на 60 % відносно контролю ($p < 0,05$). Такі зміни природженої поведінки супроводжувалися підвищенням вмісту гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) в неокортексі на 51,7 % ($p < 0,05$). Можна припустити, що тиреоїдні гормони беруть участь у формуванні когнітивної функції шляхом модуляції ГАМК-ергічної нейромедіаторної системи мозку.

Ключові слова: когнітивна функція, просторова пам'ять, спонтанна поведінкова активність, експериментальний гіпер- та гіпотиреоз, гліцин, глутамат, гамма-аміномасляна кислота (ГАМК), неокортекс.

УДК 616. 44 -008. 61:616. 8-009. 627:616. 89

КОГНИТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ КРЫСПРИ УСЛОВИИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЗАЛОЗИ

Демченко О. М.

Резюме. В экспериментах на крысах исследовали спонтанную поведенческую активность, формирование пространственной памяти, концентрацию возбуждающих и тормозных аминокислот в неокортексе в условиях гипер- и гипотиреоза. Было установлено, что избыток тиреоидных гормонов вызвал улучшение пространственной памяти при выработке пищедобывательных реакций: количество верных заходов в рукава 8-лучевого лабиринта увеличивалось на 60 % относительно контроля ($p < 0,05$). Такие изменения врожденного поведения сопровождались повышением содержания гаммааминомасляной кислоты (ГАМК) в неокортексе на 51,7 % ($p < 0,05$). Можно предположить, что тиреоидные гормоны принимают участие в формировании когнитивной функции путем модуляции ГАМК-эргической нейромедиаторной системы мозга.

Ключевые слова: когнитивная функция, пространственная память, спонтанная поведенческая активность, экспериментальный гипер- и гипотериоз, глицин, глутамат, гама-аминомасляная кислота (ГАМК), неокортекс.

UDC 616. 44 -008. 61:616. 8-009. 627:616. 89

Cognitive Activity of Rats under Thyroid Dysfunction

Demchenko O. M.

Abstract. Higher brain functions are determined by the activity of neurohumoral regulatory mechanism. Among the hormones that influence the cognitive activity of the central nervous system (CNS) an important role belongs to thyroid hormones (TH). Due to the maintenance of an adequate level of energy and plastic metabolism of the neuro-glial structures, modulation of neurotransmitter diffusion systems, vegetative catecholamine pressor effect these hormones ensure maintaining the psycho-emotional status of the organism. Despite numerous scientific data about the effects of TH on the cognitive function of the brain, the mechanism of their action remains unclear. One of the most important but controversial aspects of the impact of TH on cognitive function of CNS is the regulation of the activity of the basic inhibitory system of the brain – GABA-ergic transmission. Therefore, the aim of the study was to investigate the peculiarities of spontaneous behavioral activity, processes of spatial memory formation and the role of excitatory and inhibitory amino acids in the cortex of rats under the conditions of thyroid imbalance.

The study of spontaneous behavioral activity was conducted with the "open field" technique. The study of spatial memory was performed in eight pointed labyrinth, by Buresh. Determination of the levels of glycine, GABA, glutamate in the neocortex homogenate was performed by chromatographic methods. Hyperthyroid state was modelled by the introduction with food of crushed to powder L-thyroxine tablets for two weeks in doses that were gradually increased. Hypothyroid state was provided by the introduction with food of merkasolil in 10 mg/kg for two weeks. The probability of the modelled states was confirmed by determination of the thyroxine (T4) and thyroid stimulating hormone concentrations in blood plasma in the end of the experiment.

The study of spontaneous behavioral activity in rats showed that the excessive levels of TH was accompanied by decrease in the duration of grooming by 37 % and defecation boluses by 88 % ($p < 0. 05$). Even more significant deficiency was found for emotional activity of animals under the hypothyroid conditions. Time of reflex washings and scratchings decreased by 55 %.

Studies of acquired food-operant behaviour in 8-pointed labyrinth showed an optimising effect of TH in the formation of spatial memory. When implementing food-operant reactions under the conditions of hyperthyroidism was seen an increase in the number of executed food reflexes by 60 % when compared to control. On the contrary, the state of hypothyroidism was accompanied by reduce in implementation of the reactions by 21 %.

The study of the concentrations of individual amino acids that act as the excitatory and inhibitory neurotransmitters, in the neocortex of the animals, showed that the contents of glutamic acid did not differ significantly from the control values. In contrast, concentration of the inhibitory neurotransmitter glycine was reduced by 18. 3 % in the "hyperthyroidism" group and by 17. 4 % in the "hypothyroidism" group with respect to control animals. The most

interesting, in our opinion, were data about another inhibitory neurotransmitter – GABA. In rats with low levels of the TH the concentration of this neurotransmitter was $7,2 \pm 0,52 \mu\text{mol/g}$ of tissue, so that as in the control. In contrast, in animals with a high content of TH the amount of GABA in the cerebral cortex was increased by 51. 7% ($p < 0.05$). This result makes it possible to assume that the improvement of cognitive brain activity, as well as the reduce in emotionality is determined by increased activity of GABA-ergic system of the neocortex. Nowadays it is known that the modulating effect on higher brain functions TH realise through GABA and serotonergic neurotransmitter systems in the CNS, which are known to be its major inhibitory mechanisms. Thus, an improve in spatial memory, engrams of which are formed on the basis of the dominant, involves dominant inhibition. It's also known the participation of GABA_A-receptors in the regulation of the long-term postsynaptic potentiation. Hence, the thyroid mechanism of "feedback" regulation of the activity of the CNS, which involves the activation of GABA-ergic system, may be the underlying mechanism on the spatial memory optimisation.

Key words: cognitive function, spatial memory, spontaneous behavioral activity, experimental hyper- and hypothyroidism, glycine, glutamate, gamma-aminobutyric acid (GABA), neocortex.

Рецензент – проф. Рибаків С. Й.

Стаття надійшла 17. 03. 2014 р.