

# Роль тиреоїдних гормонів у формуванні просторової пам'яті щурів у ранньому онтогенезі

О.М. Демченко, О.Г. Родинський, О.Ю. Кондратьєва, О.Ю. Зайченко

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія», Дніпро;  
e-mail: elena.m.demchenko@gmail.com, zaychenkoelena07@gmail.com

*Визначали зміни поведінкової і мнестичної активності, а також їх нейрохімічного забезпечення при тиреодисфункції в ювенільних щурів лінії Вістар. Поведінкову активність досліджували у піднесеному хрестоподібному лабіринті, просторову пам'ять вивчали методом вироблення захисної реакції уникнення у водному лабіринті Морріса, а також вироблення їжодобувних реакцій у 8-променевому лабіринті. Вміст вільних амінокислот нейромедіаторного спектра і серотоніну визначали методом тонкошарової хроматографії з наступним спектрофотометруванням. Установлено, що дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) у ранньому онтогенезі супроводжувалася суттєвими порушеннями емоційної й когнітивної активності залежно від тиреоїдного статусу щурів, виявлені також відмінності механізмів формування просторової пам'яті при негативному і позитивному підкріпленні. При цьому анкіолітичний тип поведінки і формування просторової пам'яті в ювенільних тварин з експериментальним гіпертиреозом, можливо, забезпечується підвищенням вмісту ГАМК у неокортексі на 40% та зменшенням вмісту серотоніну в гіпокампі на 32%. Експериментальний гіпотиреоз викликав анкіогенний ефект та порушення когнітивної функції, що супроводжувалося надмірним підвищенням вмісту серотоніну в неокортексі на 51%.*

*Ключові слова: гіпертиреоз/гіпотиреоз; анкіолітичний/анкіогенний тип поведінки; амнестичний ефект; ГАМК/серотонінергічна медіаторна система.*

## ВСТУП

Наш час позначився створенням «соціального комфорту», що спричинює погіршення екологічного становища внаслідок забруднення техногенного характеру. Крім того, постійні стресові ситуації призводять до психоемоційних і фізичних перевантажень. Ці фактори, особливо в поєднанні з поширеним дефіцитом йоду та інших мікроелементів, виводять тиреоїдну дисфункцію в ранг загальнопатологічного явища [1]. А тиреоїдна патологія, що, з функціональної точки зору, укладається в рамки стану гіпер- або гіпотиреозу, проявляється значною гамою порушень як на поведінковому, так і на метаболічному рівні [2].

Одним із вузлових регуляторних механізмів інтегративної діяльності центральної нервової системи (ЦНС) є гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдна система. Останнім

© О.М. Демченко, О.Г. Родинський, О.Ю. Кондратьєва, О.Ю. Зайченко

ланцюгом цієї системи є тиреоїдні гормони (ТГ), що включаються у відповідні, створені еволюцією реакції мозку на зміни нейрометаболічного гомеостазу при формуванні психічного статусу, емоцій, пам'яті і поведінки [1, 2]. Гормони, взаємодіючи з нейромедіаторами, створюють на рівні ЦНС єдину координуючу нейрогуморальну систему організму, яка контролює інтегративну діяльність головного мозку [2, 3]. Можливо, тому призначення однієї замісної гормонотерапії, що є основним методом лікування тиреоїдної дисфункції, є недостатнім і не усуває психічний симптомокомплекс захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), особливо щодо когнітивної функції [1].

Кінцева вроджена або набута реакція визначається як особливостями дії навколишнього і внутрішнього середовища, так і онтогенетичними характеристиками ЦНС,

що потребує системного вивчення вікового аспекту формування когнітивної функції за умов порушеного тиреоїдного статусу. Особливості раннього онтогенезу, які на рівні ЦНС характеризуються диференціацією й зростанням числа нейронів та глії, мієлінізацією волокон, встановленням стабільних зв'язків між нейронами, не до кінця сформованими медіаторними системами, невисокою лабільністю, недосконалими процесами координації, можуть відобразитися на інтегративній діяльності мозкових структур і визначати ступінь порушення поведінки, емоційного стану, пам'яті за умов тиреодисфункцій [2, 4]. Своєчасність і перспективність досліджень у цьому напрямку зумовлені не тільки недостатністю та протиріччями, але і тим, що дитячий та юнацький період, за статистикою останніх десятиріч, виявився найбільш уразливим до порушень тиреоїдного балансу, особливо щодо психоемоційної та когнітивної активності [4]. Показано, що свій вплив на діяльність ЦНС зрілого організму ТГ реалізують завдяки як прямій безпосередній дії на метаболізм мозку, так і через модуляцію активності його нейромедіаторних систем, зокрема моноамінергічного та ГАМК-ергічного компонента [5], але особливості функціонування мозку в ранньому віці за умов тиреодисбалансу вивчені лише фрагментарно.

З літературних джерел відомо, що стан дисфункції ЩЗ суттєво впливає на емоційну активність тварин ювенільного віку, порушуючи й мнестичну функцію [6]. У кількох працях відзначалося погіршення уваги при навчанні у дітей та підлітків за умов гіпотиреозу [7]. Але механізм порушення когнітивної активності у ранньому онтогенезі за умов дисбалансу ТГ на системному рівні не з'ясований.

Метою нашої роботи було розкриття механізмів формування когнітивної функції, що може бути основою розробки одного з можливих шляхів корекції психічного симптомокомплексу даних захворювань з урахуванням генетично детермінованих вікових особливостей.

## МЕТОДИКА

Досліди були проведені на 140 щурах лінії Вістар ювенільної вікової групи (4–5 тиж, масою 45–60 г), яких утримували в стандартних умовах та на стандартному раціоні віварію. Усі експерименти здійснювали відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного відношення до тварин (Конвенція Ради Європи від 18.03.1986 р.; Закон України від 21.02.2006 р. № 3447-IV), що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики ДЗ «ДМА» № 3 від 04.03.2020 р.

Тварин розділили на контрольних і дослідних, у яких був сформований стан гіпер- або гіпотиреозу (експериментальний гіпертиреоз або експериментальний гіпотиреоз). Стан експериментального гіпертиреозу моделювали введенням з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину («Berlin-Chemie AJ», Німеччина) упродовж двох тижнів у дозах, які поступово підвищували, що пов'язано з інактивацією екзогенного тироксину [8]. На початку експерименту доза препарату була вищою за добову продукцію тироксину ( $3\text{--}5 \text{ мкг} \cdot \text{добу}^{-1} \cdot \text{тварину}^{-1}$ ) і становила  $10 \text{ мкг} \cdot \text{добу}^{-1} \cdot \text{тварину}^{-1}$ . Щодобово концентрацію тироксину підвищували на 5 мкг порівняно з попередньою. Стан експериментального гіпотиреозу створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі  $10 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$  упродовж двох тижнів [9]. Вірогідність створеної моделі підтверджували визначенням вмісту тироксину і тиреотропного гормону в крові дослідних щурів.

Експерименти з визначення поведінкової і мнестичної активності проводили на 14-ту добу формування експериментальної моделі тиреодисфункції. Поведінкову активність досліджували у піднесеному хрестоподібному лабіринті за загальноприйнятою методикою [9]. Для вивчення процесу вироблення набутої поведінки, що передбачає організацію функціональних і структурних енграм пам'яті, використовували методику виро-

блення захисної реакції уникнення у водному лабіринті Морріса з рятівною підставкою [10], а також техніку вироблення їждобувних реакцій у 8-променевому лабіринті [10]. Обрані нами методи визначення поведінкової і мнестичної активності об'єктивно та адекватно відображають процес формування когнітивної функції мозку.

Для розкриття онтогенетичного аспекту фізіологічних механізмів організації когнітивної активності за умов гіпер- і гіпотиреозу ми вивчали вміст серотоніну та вільних амінокислот нейромедіаторного спектра, які регулюють процеси збудження і гальмування в ЦНС, що, у свою чергу, є основою організації емоційних станів, виконавчих реакцій, просторової пам'яті. Вміст гліцину,  $\gamma$ -аміномаєляної кислоти, глутамату в гомогенатах кори великих півкуль і гіпокампі визначали методом тонкошарової хроматографії [11], а вміст цих амінокислот і біогенного аміну в екстрагованих фракціях визначали спектрофотометрично (СФ-46, ЛОМО, Росія) і розраховували за калібрувальною кривою (стандарти „Sigma”, США) з перерахунком на наважку тканини.

Отримані результати обробляли за допомогою параметричних методів статистики для малих вибірок [12] з використанням критерію t-Стюдента, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003 і

STATISTICA 6.1. Зміни показників вважали вірогідними при  $P < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення поведінкової і мнестичної активності ювенільних тварин за умов дисфункції ЦЗ виявило суттєві порушення когнітивної функції залежно від тиреоїдного статусу щурів. Зокрема, дослідження поведінкової активності ювенільних щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті за умов експериментального гіпертиреозу показало суттєве підвищення рухливої активності у світлих частинах лабіринту за відсутності змін перебування у затемнених рукавах установки (рис. 1, а). Виходячи з отриманих результатів, можна відзначити підвищення кількості переходів у світлі рукави лабіринту майже в 2 рази, а тривалості перебувань в них – у 3,5 разів. При цьому кількість заходжень у темні коридори залишалася незмінною відносно контрольної групи тварин. На рівні контролю залишались і показники грумінгу та вертикальної рухливості (стійки).

У раніше проведених нами дослідженнях спонтанної поведінки ювенільних щурів у «відкритому полі» за умов експериментального гіпертиреозу було показано гальмування всіх її компонентів з перевагою перебування в центрі, тобто на відкритих ділянках дослідної установки [13]. Зокрема, кількість пересіче-

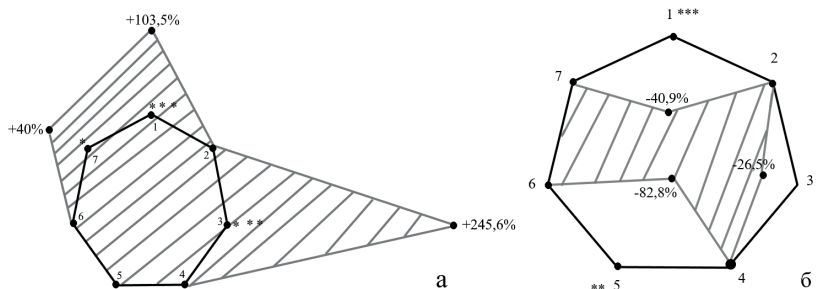


Рис. 1. Поведінкова активність ювенільних щурів за умов: а – експериментального гіпертиреозу, б – експериментального гіпотиреозу. 1 – кількість заходів у світлі відсіки; 2 – кількість заходів у темні відсіки; 3 – тривалість перебувань у світлих відсіках; 4 – стійки; 5 – тривалість грумінгу; 6 – болуси дефекацій; 7 – кількість звішувань; семикутник – контроль. \* $P < 0,05$ ; \*\* $P < 0,01$ ; \*\*\* $P < 0,001$  – відносно контролю

них горизонтальних квадратів зменшувалась на 45%, число обстежуваних нірок – на 55%, кількість підйомів на задні лапки – на 57%, тривалість грумінгових реакцій – на 35%.

Таким чином, зниження горизонтальної й вертикальної рухливості, орієнтовно-дослідницької активності внаслідок збільшення часу знаходження в центральному відкритому секторі в ювенільних щурів з експериментальним гіпертиреозом у тесті «відкрите поле», а також перерозподіл знаходження тварин в освітленому просторі відносно перебувань у темних рукавах піднесеного хрестоподібного лабіринту є проявом анксиолітичного ефекту (див. рис. 1, а). Інші дослідники також спостерігали такий ефект, пов'язуючи його з підвищенням активності ГАМК-ергічної медіаторної системи мозку [5]. Із літературних джерел відомо, що ця гальмівна система відіграє важливу роль у формуванні довготривалої пам'яті [14].

Дослідження організації просторових енграм пам'яті в ювенільних тварин з експериментальним гіпертиреозом виявило різнонаправлені зміни в процесі навчання при негативному й позитивному підкріпленні. Зокрема, формування в них просторової пам'яті у водному лабіринті Морріса харак-

теризувалося покращенням навчання при виробленні захисної реакції – уникнення води (рис. 2, а). Латентний період знаходження рятівної підставки під час першого сеансу вироблення набутої захисної поведінки у щурів з експериментальним гіпертиреозом зменшувався на 29%, під час другого сеансу – на 44%, під час третього сеансу – на 38%.

Водночас при дослідженні набутої харчової поведінки у 8-променевому лабіринті отримано протилежні результати – погіршення виконання їжодобувних реакцій (таблиця). Під час навчання пошуку їжі кількість правильних заходів у рукави лабіринту в тварин з експериментальним гіпертиреозом була на 40% менше відносно значень інтактних щурів.

Просторова пам'ять формується за участі окремих нейромедіаторних дифузних систем. Широко відома концепція глутаматергічного механізму організації просторових енграм пам'яті в гіпокампі молодих щурів. Не менш відомим є ГАМК-ергічний механізм формування довготривалої пам'яті у тварин [15].

Суттєво виражений анксиолітичний ефект і активація мнестичної функції при організації захисної поведінки на фоні погіршення

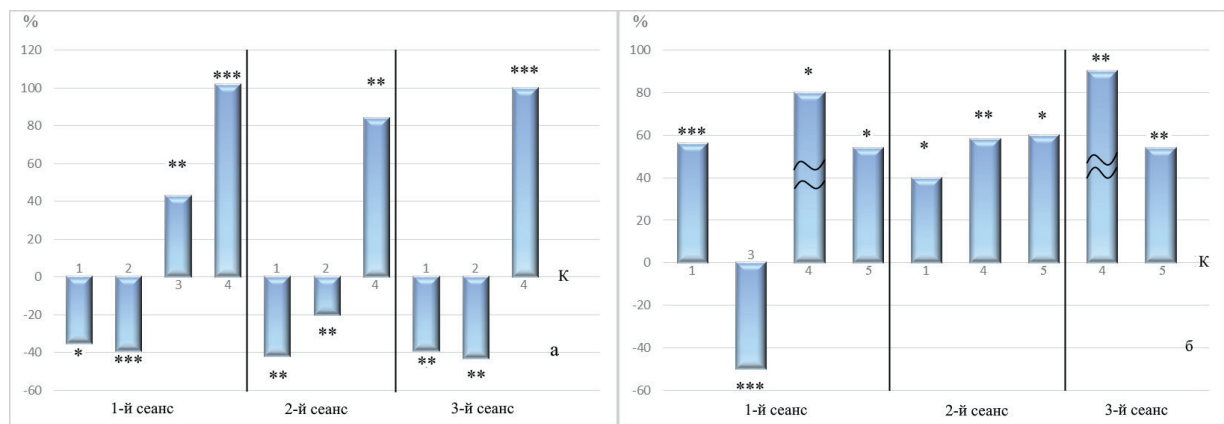


Рис. 2. Вироблення умовної захисної реакції в ювенільних щурів за умов: а – експериментального гіпертиреозу, б – експериментального гіпотиреозу. 1 – латентний період умовної реакції уникнення; 2 – кількість з'явлень у правильному секторі; 3 – кількість болюсів дефекацій; 4 – тривалість перших завмирань; 5 – загальна тривалість завмирань; К – контроль. \*P < 0,05; \*\*P < 0,01; \*\*\*P < 0,001 – відносно контролю

## Показники мнестичної активності ювенільних щурів у 8-променевому лабіринті (М ± m)

Варіант досліду	Кількість правильних заходів	Кількість помилок
Контроль (n = 29)	3,62 ± 0,10	4,38 ± 0,11
Гіпертиреоз (n = 18)	2,17 ± 0,19*	5,83 ± 0,18*
Контроль (n = 29)	3,62 ± 0,10	4,38 ± 0,11
Гіпотиреоз (n = 15)	2,60 ± 0,17*	5,40 ± 0,16*

\*P < 0,05 відносно контролю.

просторової харчової поведінки в ювенільних тварин за умов експериментального гіпертиреозу свідчить про напруженість адапційних можливостей ЦНС. Імовірно, нейрометаболічні механізми адаптації на цьому етапі здатні забезпечити лише найбільш біологічно значущу модель поведінки в ранньому онтогенезі: інстинктивне самозбереження проти харчових рефлексів.

Такі суттєві перебудови когнітивної діяльності ЦНС, за даними багатьох досліджень, можуть бути пов'язані зі змінами в активності нейромедіаторних систем мозку, зокрема, основних збуджуючих і гальмівних сполук [15]. У ювенільних тварин експериментальний гіпертиреоз супроводжувався, можливо, з одного боку, гальмівним процесом, що пов'язано з анксиолітичним ефектом, з другого – посиленням процесу збудження, що відобразилося нарощуванням тривожності й активацією просторової пам'яті при виробленні захисної реакції.

Визначення нейромедіаторних амінокислот (НМА) і серотоніну показало, що в корі великих півкуль вміст ГАМК був підвищений на 40%. У гіпокампі вміст глутамата зростав на 46%, а серотоніну – зменшувався на 32% (рис. 3, а). Щодо даного питання, відома участь серотонінергічної медіаторної системи у формуванні набутих реакцій при позитивному підкріпленні у молодих щурів [16, 17]. Вочевидь, така закономірність характерна і для ювенільних тварин.

Окрім того, при формуванні адаптивної функції за умов напруження в системі може активно включатися ГАМК-ергічний стреслімітуючий механізм. Роль ГАМК-ергічної медіаторної системи при навчанні, як і глутаматергічної, особливо щодо гіпокампа і його ролі у формуванні просторової пам'яті, достатньо широко представлена в науковій літературі [15]. Протилежний амнестичний ефект у ювенільних щурів, що відзначався при позитивному підкріпленні, ймовірно, був

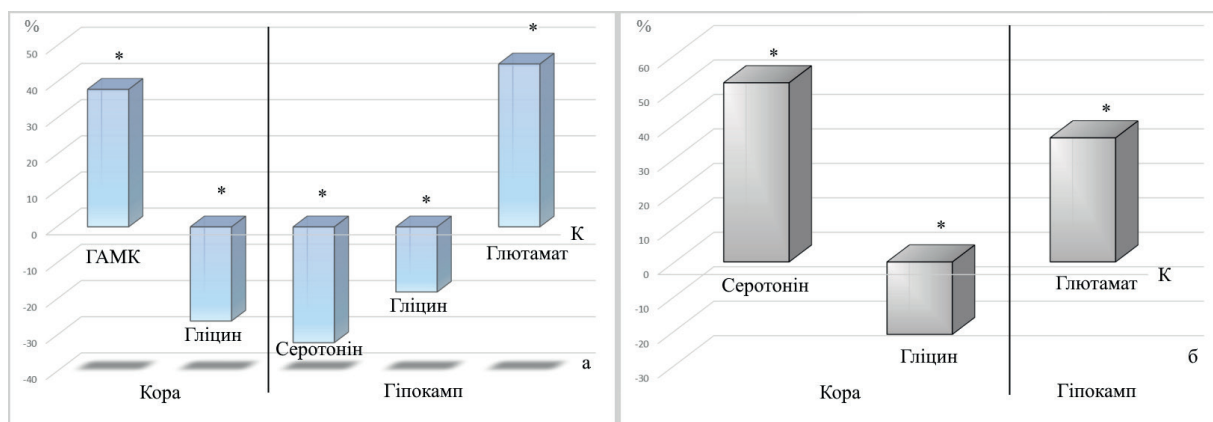


Рис. 3. Зміни вмісту нейромедіаторних амінокислот і серотоніну в мозку ювенільних щурів за умов: а – експериментального гіпертиреозу, б – експериментального гіпотиреозу. \*P < 0,05 відносно контролю; К – контроль

сформований зменшенням вмісту серотоніну в гіпокампі. А вироблення набутої харчової поведінки, як навчання з позитивним підкріпленням, підтримується серотоніном, як згадувалось у науковій літературі щодо молодих щурів [16]. Тобто покращення пам'яті можна пов'язати з підвищенням вмісту ГАМК у корі (анксіолітичний ефект) і глутамату в гіпокампі при навчанні з негативним підкріпленням. З іншого боку, у науковій літературі широко обговорюється оптимізуюча роль  $Ca^{2+}$  на клітинному рівні, яка проявляється не лише в організації пам'яті, а й на рівні функціонування вегетативних органів, зокрема серцево-судинної системи [18].

Таке припущення щодо шляхів формування захисної адаптивної реакції в ранньому онтогенезі при зниженні тиреоїдного балансу підтверджується результатами дослідження вродженої і набутої поведінки при експериментальному гіпотиреозі. Раніше в тесті «відкрите поле» нами було виявлено суттєве зростання показника грумінгу (на 39%) [13], що відображає «поведінку мокрого собаки» і реалізується через активацію серотонінергічної медіаторної системи. Визначення поведінкової активності в тесті «піднесений хрестоподібний лабіринт» також показало зміну анксіолітичного ефекту на анксіогенний (див. рис. 1, б), механізм якого знову ж таки пов'язують з серотонінергічною медіаторною системою [17, 19].

Зокрема, кількість заходів у відкриті рукави установки і тривалість перебування в них значно зменшувалися на 41 та 27% відповідно. При цьому число заходжень у закриті рукави було на рівні контролю. Такий перерозподіл рухової активності в поведінці ювенільних тварин свідчить про формування анксіогенного ефекту.

На фоні анксіогенної поведінки при експериментальному гіпотиреозі погіршувалася просторова пам'ять при виробленні їждобувних реакцій (див. таблицю). Кількість помилок при навчанні збільшувалася на 23%, а число правильних заходів зменшувалося на

28% відносно контролю. Просторова пам'ять при негативному підкріпленні на початку експерименту погіршувалася, що відобразилося тривалішим на 54 і 40% часом знаходження рятівної підставки, а в кінці навчання нівелювалося до рівня контролю (див. рис. 2, б).

Таким чином, на фоні експериментального гіпотиреозу мнестична функція погіршувалася. Можливим гальмівним механізмом формування просторових енграм пам'яті є зниження активності ГАМК-ергічної системи неокортекса, що бере участь у формуванні вищої адаптивної реакції, зокрема, в організації емоційного стану, та, як наслідок, пристосувально-захисного типу поведінки [14, 15].

За умов експериментального гіпертиреозу показано суттєве зростання вмісту ГАМК у корі великих півкуль ювенільних щурів на фоні покращення вироблення захисної реакції в лабіринті Морріса, але при експериментальному гіпотиреозі такого підвищення вмісту гальмівного нейротрансмітера не спостерігалось, як не спостерігалось і поліпшення вироблення набутої захисної реакції (див. рис. 2, б; 3, б). В останньому випадку аналіз концентрацій НМА і серотоніну в корі й гіпокампі ювенільних щурів виявив надмірне накопичення серотоніну в неокортексі (51%), а також суттєве підвищення вмісту глутамату в гіпокампі (33%). Щодо серотоніну, то вище було вказано на його важливу роль у виробленні набутих рефлексів при позитивному підкріпленні [17, 19, 20], також обговорювалась участь глутамату в процесах формування пам'яті [15, 21]. Цікавим фактом може бути порівняння амнестичного ефекту при формуванні харчової поведінки за умов надлишку й дефіциту ТГ.

Експериментальний гіпертиреоз супроводжувався зменшенням кількості правильних харчових реакцій у 8-променевому лабіринті на 40%, а експериментальний гіпотиреоз – всього на 28%. Тобто при зменшенні вмісту серотоніну в гіпокампі за умов експериментального гіпертиреозу показник погіршення пам'яті становив 40%, а при

підвищенні вмісту серотоніну в корі великих півкуль він зменшувався. Наведені результати показують тенденцію ослаблення амнестичної дії при зростанні вмісту серотоніну, що, вочевидь, підтримує мнестичну функцію при навчанні з позитивним підкріпленням у ранньому онтогенезі. Щодо цього питання, то оптимізація навчання з позитивним підкріпленням за умов підвищеної активності серотонінергічної медіаторної системи широко відома для молодих щурів [19].

У цілому на фоні підвищеного вмісту серотоніну в ювенільних тварин було виявлено лише тенденцію до поліпшення формування просторової пам'яті, за відсутності загальної оптимізації когнітивної функції щодо набутої харчової поведінки. Можливо, це пояснюється таким чином: по-перше, зростання вмісту серотоніну було надмірне, по-друге – воно відбувалося не в гіпокампі, що є основною структурою організації просторової пам'яті [17], а в корі великих півкуль. Як формування значного надлишку серотоніну в неокортексі, так і відсутність цього ефекту в гіпокампі, ймовірно, не позначилося очікуваним антиамнестичним ефектом.

## ВИСНОВКИ

1. Визначення поведінкової і мнестичної активності ювенільних тварин за умов дисфункції ЦЗ виявило суттєві порушення когнітивної функції залежно від тиреоїдного статусу щурів, а також відмінності механізмів формування просторової пам'яті при негативному і позитивному підкріпленні.

2. Анксиолітичний тип поведінки й антиамнестичний ефект при формуванні просторової пам'яті з негативним підкріпленням у ювенільних тварин з експериментальним гіпертиреозом, можливо, забезпечується підвищеним рівнем активності ГАМК-ергічної системи неокортекса і глутаматергічної системи гіпокампа, що формує адаптивні можливості ЦНС.

3. Порушення організації просторових

енграм пам'яті при виробленні набутої поведінки з позитивним підкріпленням у ранньому онтогенезі за умов експериментального гіпертиреозу, вочевидь, пов'язано з істотним зниженням вмісту серотоніну в гіпокампі – на 32% і зменшенням адаптаційних можливостей ЦНС організму, що розвивається.

4. Анксиогенний тип поведінки й амнестичний ефект при формуванні просторової пам'яті в ювенільних тварин з експериментальним гіпотиреозом супроводжується надмірним підвищенням вмісту серотоніну на 51% у корі великих півкуль.

*Робота виконана в рамках НДР кафедри фізіології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія» МОЗ України за темою «Механізми функціонування центральної і периферичної нервової системи за нормальних та патологічних умов», № держреєстрації 0114U000932 (2014–2018 рр.).*

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

**Е.М. Демченко, А.Г. Родинский,  
Е.Ю. Кондратьева, Е.Ю. Зайченко**

## **РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ФОРМИРОВАНИИ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ ПАМЯТИ КРЫС В РАННЕМ ОНТОГЕНЕЗЕ**

Определяли изменения поведенческой и мнестической активности, а также их нейрохимического обеспечения при тиреодисфункции у ювенильных крыс линии Вистар. Поведенческую активность исследовали в приподнятом крестообразном лабиринте, пространственную память изучали методом выработки защитной реакции избегания в водном лабиринте Морриса, а также выработки пищедобывательных реакций в 8-лучевом лабиринте. Содержание свободных аминокислот нейромедиаторного спектра и серотонина определяли методом тонкослойной хроматографии с последующим спектрофотометрированием. Установлено, что дисфункция щитовидной железы (ЩЖ) в раннем онтогенезе

сопровождалась существенными нарушениями эмоциональной и когнитивной активности в зависимости от тиреоидного статуса крыс, обнаружены также различия механизмов формирования пространственной памяти при отрицательном и положительном подкреплении. При этом анксиолитический тип поведения и формирования пространственной памяти у ювенильных животных с экспериментальным гипертиреозом, возможно, обеспечивается повышением содержания ГАМК в неокортексе на 40% и уменьшением содержания серотонина в гиппокампе на 32%. Экспериментальный гипотиреоз вызывал анксиогенный эффект и нарушение когнитивной функции, что сопровождалось чрезмерным повышением содержания серотонина в неокортексе на 51%.

Ключевые слова: гипертиреоз / гипотиреоз, анксиолитический / анксиогенный тип поведения, амнестический эффект, ГАМК / серотонинэргическая медиаторная система.

**О.М. Demchenko, O.G. Rodynskiy,  
O.Yu. Kondratieva, O.Yu. Zaychenko**

## THE ROLE OF THYROID HORMONES IN THE FORMATION OF SPATIAL MEMORY OF RATS IN EARLY ONTOGENESIS

*Dnipro State Medical University;  
e-mail: elena.m.demchenko@gmail.com,  
zaychenkoelena07@gmail.com*

Changes in behavioral and mnesic activity, as well as their neurochemical support in thyroid dysfunction were determined in juvenile Wistar rats. Behavioral activity was studied in an elevated cruciform labyrinth, the study of spatial memory was performed by the development of protective avoidance reaction in the Morris water labyrinth, and by the production of food reactions in the 8-beam labyrinth. The content of free amino acids of the neurotransmitter spectrum and serotonin was determined by thin layer chromatography followed by spectrophotometry. It was found that thyroid dysfunction in early ontogenesis was accompanied by significant impairments of emotional and cognitive activity depending on the thyroid status of rats; differences in the mechanisms of the formation of spatial memory with negative and positive reinforcement were also found. At the same time, the anxiolytic type of behavior and formation of spatial memory in juvenile animals with experimental hyperthyroidism are possibly provided by an increase in GABA content in the neocortex by 40% and a decrease in serotonin level in the hippocampus by 32%. Experimental hypothyroidism caused an anxiogenic effect and cognitive impairment, which were accompanied by an excessive increase by 51% in the neocortical serotonin content. Key words: hyperthyroidism/hypothyroidism; anxiolytic/anxiogenic type of behavior; amnestic effect; GABA/serotonergic mediator system.

## REFERENCES

1. Styazhkina SN, Poryvaeva EL, Valinurov AA. Topical issues of diagnostics and treatment of thyroid diseases. Health and education in the XXI century. 2017; 38(8):144-6. [Russian].
2. Berbel P, Navarro D, Roman GC. Hashimoto thyroiditis causes neuroinflammation and emotional changes in euthyroid mice. J Cell Physiol. 2019;24:48-56.
3. Reznikov A, Sachynska O, Lymareva A, Faliush O. Developmental, behavioral and endocrine alterations in male rats at early and late postnatal life following in utero exposure to low dose di-n-butylphthalate. Toxicol Res. 2020 July:1-9. Preview: <https://link.springer.com/article/10.1007/s43188-020-00050-5>.
4. Mamenko ME, Shleenkova GO, Belykh NA, Dontsova KM. Influence of violations of functional activity of the pituitary-thyroid system on neuropsychological development and neurological status of young children. Mod Pediatr. 2015;(2):105-8. [Ukrainian].
5. Nadorova AV, Colick LG, Klodt PM, Narkevich VB, Naplyokova PL, Kozlovskaya MM, et al. Ratio between the anxiolytic action of selank and the serotonin level in some brain structures in modeling alcohol withdrawal in rats. Neurochemistry. 2014;31(2):147-53. [Russian].
6. Sapronov NS, Fedotova YuO. Hormones of the hypothalamic-pituitary-thyroid system and the brain. St. Petersburg: Lan'; 2002. [Russian].
7. Rovet JF. The role of thyroid hormones for brain development and cognitive function. Endocrinol Dev. 2014;26:26-43.
8. Gorodetskaya IV, Gusakova EA. Influence of iodine-containing thyroid hormones on the central department of the stress-limiting system. Bull VSMU. 2018;17(3):7-15. [Russian].
9. Sudakov SK, Nazarova GA, Alekseeva EV, Bashkatova VG. Determination of the anxiety level in rats: discrepancy of results in the open field, cruciform elevated maze tests and the Vogel test. Bull Exp Biol Med. 2013;155(3):268-76. [Russian].
10. Ivlieva AL, Petritskaya EN. Comparison of males and females in groups with different ability to pass the Morris water maze. In: Pechenkova EV, Falikman MV, editors. Cognitive Science in Moscow: New Research. The Conference proceedings; 2017:June 15; M.: LLC "Buki Vedi", IPPiP; 2017:118-21. [Russian].
11. Chekman IS, Belenichev IF, Nagorna OO, Gorchakova NO, Lukianchuk VD, Bukhtiarova NV, et al. Preclinical study of specific activity of potential drugs for primary and secondary neuroprotection: Methodical Recommendations. Kyiv: Yuston; 2016. [Ukrainian].
12. Lakin GV. Biometrics. Moscow: Higher school; 1990. [Russian].
13. Demchenko OM. Psycho-emotional status of rats under conditions of thyroid dysfunction. Med Perspect. 2014;19(4):10-5. [Ukrainian].
14. Roik RO, Lebedeva AA, Shumilov EG, Botkin EA, Sha-



- banov PD. Conditional site preference is determined by positive reinforcing GABA-, dopamine- and opioidergic mechanisms of the nucleus accumbens. Bull Smolensk State Med Acad. 2014;13(2):5-14. [Russian].
15. Popov VA, Semenov VA, Amakhin DV, Vesvolkin NP. Interaction of glutamate and GABA receptors in central nervous system neurons. Sechenov Rus J Physiol. 2016;102(5):529-39. [Russian].
16. Berezhnoy DS, Fedorova TN, Stvolinsky SL, Inozemtsev AN. Carnosine modulates the brain oxidative homeostasis and the level of neurotransmitters in conditions of learning with positive and negative reinforcement. Neurochemistry. 2016;33(4):293-300. [Russian].
17. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. J Psychopharm. 2017;31(9):1091-120.
18. Luchkova AYu, Strutynska HA, Sagach VF. Hydrogen sulfide increases the calcium accumulation in mitochondria and inhibits the opening of cyclosporine A-sensitive mitochondrial pores in the rat hearts. Fiziol Zh. 2017;63(3):9-15. [Ukrainian].
19. Ashmarin IP, Danilova RA, Rud'ko OI, Obukhova MF, Andreyeva LA, Amelchenko EM, et al. Study of the behavioral effects of a new endogenous modulator of the serotonergic system such as 5-hydroxytryptamine-modulin. Bull Exp Biol Med. 2016;181(2):15-22. [Russian].
20. Lee JH, Lee M, Park JIN, Ryu YH, Lee KC, Kim KM, et al. Effects of hypothyroidism on serotonin 1A receptors in the rat brain. Psychopharmacology. 2018;3:165-76.
21. Ikura T, Katsuse O, Chiba U, Takahashi U, Fudzishiro H, Kamada A, et al. Evaluation of antibody titers against peptides of the NR1 and NR2B glutamate receptor subunits by enzyme immunoassay in psychiatric patients with antibodies against the thyroid gland. Rejuvenat Res. 2018;21(1):29-35.

*Матеріал надійшов до редакції 02.02.2021*