

**РОЛЬ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ У ФОРМУВАННІ КОГНІТИВНОЇ ФУНКЦІЇ**

*Під час дослідження просторових енграм пам'яті у 8-променевому лабіринті при виробленні харчових реакцій у щурів виявлено збільшення кількості відтворених рефлексів на 60 % за умов гіпертиреозу та зменшення їх на 21 % за гіпотиреозу ( $p < 0,05$ ). Процес відтворення умовної реакції пасивного уникнення при зміненому тиреоїдному балансі суттєво не змінювався. Оптимізація просторової пам'яті супроводжувалась зменшенням вмісту гліального фібрилярного кислого білка в гіпокампі на 42 % ( $p < 0,01$ ). Таким чином, тиреоїдні гормони відіграють важливу роль у реалізації когнітивної функції, що, можливо, пов'язано з активацією білкового обміну в гіпокампі шляхом зниження кількості цитоскелетного астрогліального білка на підтримку нейронального пулу.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** просторова пам'ять, експериментальний гіпер- і гіпотиреоз, гліальний фібрилярний кислий білок, гіпокамп.

**ВСТУП.** Винятково важливу роль у реалізації когнітивної функції мозку відіграють тиреоїдні гормони (ТГ) [14]. Підтримуючи нейрометаболічний гомеостаз, посилюючи збудливість ЦНС, модулюючи активність нейромедіаторних систем мозку, дані гормони суттєво впливають на формування психічного статусу, емоцій, пам'яті й поведінки [13]. Незважаючи на те, що за декілька останніх десятиліть дослідники зібрали порівняно великий матеріал із визначення впливу ТГ на вищі функції мозку, інтерпретація цих даних має значну кількість протиріч. Найбільш визначено і представлено в літературі клінічний аспект оптимізації когнітивної діяльності дітей та підлітків за умов корекції порушень тиреоїдного статусу [8]. Експериментально показано гальмування мнестичної активності при виробленні умовної реакції активного уникнення щурів за умов тиреоїдектомії [7]. Після введення з їжею  $T_3$  у тварин незначно покращувався процес формування і відтворення цієї реакції. При виробленні умовної реакції пасивного уникнення як дефіцит, так і надлишок ТГ суттєво не вплинули на відтворення даної реакції [15]. Водночас тривале введення  $T_3$  або  $T_4$  супроводжувалося негативним впливом на умовно-рефлекторну діяльність.

На сьогодні тиреоїдна дисфункція – одне з найпоширеніших ендокринних захворювань, а замісна гормонотерапія практично не усуває

© О. М. Демченко, 2014.

розладів психоемоційного статусу, зокрема щодо когнітивної функції [3]. Тому розкриття механізмів дії ТГ у реалізації умовно-рефлекторної діяльності є актуальним і важливим напрямком на шляху корекції тиреоїдної патології.

**МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.** Дослідження було проведено на 78 лабораторних щурах лінії Вістар (самцях та самицях) масою 140–160 г. Експерименти виконано відповідно до існуючих міжнародних вимог і норм гуманного ставлення до тварин (Конвенція Ради Європи, 1986 р., Закон України від 21.02.2006 р., № 3447 – IV).

Процес формування набутої поведінки за умов зміненого тиреоїдного статусу вивчали методом вироблення їжодобувних рефлексів у 8-променевому лабіринті [2].

Рефлекс пасивного уникнення виробляли за методом Буреш [2], який широко використовують в експериментальних дослідженнях для вивчення когнітивної активності тварин.

Дослідження впливу ТГ на білковий гомеостаз нейрогліальної фракції мозку, що є важливим процесом формування довгострокових енграм пам'яті, проводили за визначенням вмісту маркера нейроспецифічного білка астроцитів – гліального фібрилярного кислого білка (ГФКБ) [1, 11]. Після декапітації тварин різні за фізико-хімічними властивостями фракції білків отримували шляхом послідовної екстракції з тканин мозку водорозчинних та

нерозчинних цитоскелетних поліпептидів. Дослідження вмісту і складу нервовоспецифічних білків проводили за допомогою електрофорезу в поліакриламідному гелі та імуноблотингу з використанням моноспецифічних антисироваток [9]. Кількісно ГФКБ визначали шляхом віднесення густини і площі (мм<sup>2</sup>) імунопреципітатів до концентрації білка у пробі (мкг) з використанням програми "Lab Work 4.0" [9]. Вміст ГФКБ виражали в умовних одиницях, які дорівнюють площам відповідних імунопреципітатів у розрахунку на 1 мкг білка розчинної або філаментної (нерозчинної) фракції.

Гіпер- та гіпотиреоїдний стан моделювали шляхом додавання до їжі подрібнених таблеток L-тироксину ("Berlin-Chemie AJ", Німеччина) в дозі 10 мкг/добу/тварину або мерказолілу ("Здоров'я", Україна) в дозі 100 мг/кг упродовж двох тижнів.

Результати досліджень оброблено за допомогою параметричних методів статистики з використанням t-критерію Стьюдента для малих виборок [4].

**РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ.** Дослідження харчової поведінки у 8-променевому лабіринті показало, що ТГ сприяють покращенню просторової пам'яті. При тестуванні відтворення їждобувних реакцій на фоні гіпертиреозу кількість виконаних рефлексів була на 60 % більшою, ніж у групі інтактних щурів ( $p < 0,05$ ) (табл. 1). При цьому у тварин в стані гіпотиреозу відтворюваність харчових реакцій була зниженою – кількість правильних заходів у рукава лабіринту складала лише  $2,62 \pm 0,18$  в середньому, тобто на 21 % меншою, ніж у контрольній групі.

На відміну від процесу формування набутих їждобувних реакцій, під час дослідження процесу відтворення захисних умовних рефлексів не виявлено суттєвих змін. Можна підкреслити, що ТГ покращують процес формування набутих реакцій і не впливають на процес збереження та відтворення енграм пам'яті, що формувалися за умов незміненого тиреоїдного статусу. Звертаючи увагу на те, що організація енграм довгострокової пам'яті передусім передбачає синтез "ранніх" та "пізніх" генів [6], а також загальний процес активації білкового обміну [12], можна припустити таке. Можливо, підтримання когнітивної функції реалізується за рахунок посилення білкового обміну астроглії, яка виконує перш за все трофічну функцію відносно нейронів та найбільш "афінна" до змін гормонального статусу організму.

Дослідження стану цитоскелетного білка за умов гіпертиреозу показало, що вміст філаментного пулу ГФКБ зменшився в таламусі на 24 % ( $p < 0,05$ ) та, ще інтенсивніше, в гіпокампі на 42 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 2). Такий результат може бути зумовлений зниженням експресії та синтезу білка або підвищенням його катаболізму.

В останньому випадку розпад філаментної фракції повинен супроводжуватись зростанням розчинної. У таламусі, навпаки, частка деполімеризованого ГФКБ зменшилася на 16 %, а в гіпокампі не змінювалася. До того ж, на імуноблотингу були відсутні деградовані фракції філаментного пулу білка. Тому більш імовірно припущення про зниження експресії ГФКБ, фібрилогенезу проміжних філаментів астроглії або її проліферації астроцитів.

Як відомо з літературних джерел, перебудова функціонування нейрональних ансам-

Таблиця 1 – Показники мнестичної активності щурів у променевому лабіринті за умов гіпер- та гіпотиреозу ( $M \pm m$ )

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

Примітка. \* – вірогідність різниць відносно інтактних тварин при  $p < 0,05$ .

Таблиця 2 – Вміст ГФКБ у структурах мозку щурів за умов тиреодисфункції ( $M \pm m$ )

Група тварин	Вміст ГФКБ, в.о.			
	кора	гіпокамп	стовбур	таламус
Нерозчинна фракція				
Гіпертиреоз (n=15)	$1,10 \pm 0,07$	$0,58 \pm 0,08^{**}$	$1,08 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,07^*$
Гіпотиреоз (n=15)	$1,25 \pm 0,05^{***}$	$0,91 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,04^*$
Розчинна фракція				
Гіпертиреоз (n=15)	$1,16 \pm 0,07^*$	$1,02 \pm 0,05$	$0,81 \pm 0,06^*$	$0,84 \pm 0,05^*$
Гіпотиреоз (n=15)	$1,22 \pm 0,07^*$	$1,01 \pm 0,07$	$0,88 \pm 0,11$	$0,86 \pm 0,05^*$

Примітка. Вміст ГФКБ у контролі брали за 1 в.о. (відносну одиницю): \* – вірогідність різниць відносно контролю при  $p < 0,05$ ; \*\* – при  $p < 0,01$ ; \*\*\* – при  $p < 0,001$ .

блів у зв'язку з активним навчанням тварин і оптимізація когнітивної активності можуть відбуватися шляхом накопичення макромолекул у тілі нейрона при одночасному зменшенні вмісту або оновлення РНК і білків у клітинах нейроглії [5]. Це зумовлено тим фактом, що астроцити, які, перебуваючи в безпосередньому контакті з кровоносними судинами, активніше за нейрони поглинають амінокислоти і нуклеотиди, можуть депонувати та транспортувати їх до білоксинтезувального апарату нейронів, не використовуючи у своєму білковому обміні для підтримки цитоскелета [5]. Тож можна припустити, що активація просторової пам'яті за умов гіпертиреозу в молодих тварин пов'язана зі зниженням білоксинтезувальної активності астроцитів гіпокампа та є компенсаторною перебудовою щодо посиленого нейронального метаболізму при навчанні. Цілком зрозуміло, що прискорений синтез білка в нейронах гіпокампа буде забезпечувати активне формування енграм довгострокової пам'яті

[10]. На користь даного припущення свідчить той факт, що збереження інформації при відтворенні умовної реакції пасивного уникнення, виробленої в щурів до створення модельного гіпертиреозу, не зазнавало покращення.

Аналіз вмісту ГФКБ проміжних філаментів астроцитів у мозку щурів за умов гіпотиреозу, на відміну від гіпертиреозу, показав збільшення філаментної фракції в таламусі та корі великих півкуль на 14 ( $p < 0,05$ ) і 25 % ( $p < 0,001$ ). Відомо, що рівень ГФКБ може підвищуватися завдяки посиленню генної експресії, інгібуванню його катаболізму та проліферації астроцитів. Посилення синтетичних процесів за умов дефіциту ТГ є найменш вірогідним. На користь другого припущення – обмеження протеолізу свідчать дані імуноблотингу (рис.). У філаментній фракції білка цих структур накопичувалися деградовані поліпептиди з Mr 48–45 кДа в таламусі, 48–38 кДа у неокортексі, за рахунок яких, можливо, і підвищувався вміст нерозчинного ГФКБ.

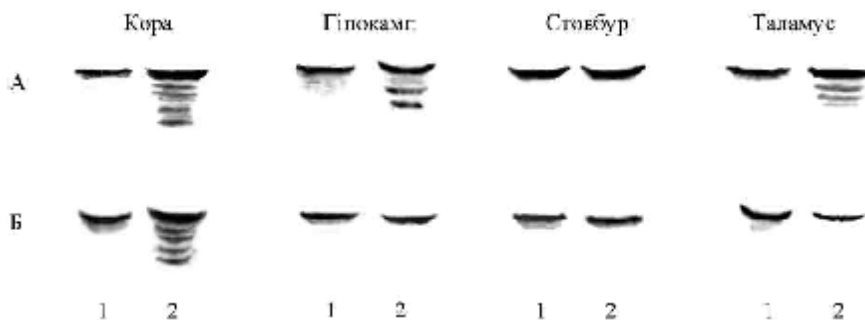


Рис. Імунофореграма філаментних (А) та розчинних (Б) фракцій ГФКБ мозку щурів за умов гіпотиреозу: 1 – контроль; 2 – гіпотиреоз.

У розчинній фракції цитоскелетного білка астроглії неокортекса також виявлено його фрагменти з Mr 48–37 кДа (рис.). Така доволі масштабна реорганізація проміжних філаментів астроглії, найстабільніших компонентів цитоскелета, за умов функціональної відповіді на дефіцит ТГ може бути як етапом адаптації,

так і початком дезадаптації при більш тривалій дії гормонального стресу.

**ВИСНОВОК.** ТГ відіграють важливу роль у реалізації когнітивної функції, що, можливо, пов'язано з активацією білкового обміну в гіпокампі шляхом зниження кількості цитоскелетного астрогліального білка на підтримку нейронального пулу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алавердян А. Р. Влияние ингибиторов протеинкиназы С на содержание некоторых транскрипционных факторов и факторов модуляции апоптоза в спинном мозге крыс при диабетической нейропатии / А. Р. Алавердян, Г. С. Вартамян // Нейрохимия. – 2012. – 29, № 3. – С. 213–218.

2. Буреш Я. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения / Я. Буреш, О. Бурешова, Д. Хьюстон. – М. : Высшая школа, 1991. – С. 119–122, 175–188.

3. Влияние терапии ацетатом глатирамера (копаксоном) на структуру и функцию щитовидной же-

лезы и больных рассеянным склерозом / Л. В. Петрова, А. Н. Бойко, Т. Т. Батышева [и др.] // Журн. неврологии и психиатрии. – 2010. – № 12. – С. 41–45.

4. Кокунин В. А. Статистическая обработка данных при малом числе опытов / В. А. Кокунин // Укр. биохим. журн. – 1975. – **47**, № 6. – С. 776–791.

5. Комиссарова Н. В. Влияние процедуры импринтинга на клеточную пролиферацию в мозге цыпленка / Н. В. Комиссарова, К. В. Анохин // Журн. высш. нервн. деят. – 2007. – **57**, № 2. – С. 181–190.

6. Лукьянова Л. Д. Сигнальные механизмы адаптации к гипоксии и их роль в системной регуляции / Л. Д. Лукьянова, Ю. И. Пирова, Г. В. Сукоян // Биол. мембраны. – 2012. – **29**, № 4. – С. 238–252.

7. Масалова О. О. Влияние ципрамила на депрессивноподобные нарушения поведения у молодых тиреоидэктомизированных крыс-самцов / О. О. Масалова, Н. С. Сапронов // Эксперим. и клин. фармакол. – 2006. – **69**, № 2. – С. 6–9.

8. Насирова У. Ф. Влияние дефекта йода на состояние щитовидной железы и нервно-психическое развитие детей с неонатальным транзиторным гипотиреозом / У. Ф. Насирова // Пробл. эндокринол. – 2006. – **52**, № 5. – С. 15–17.

9. Недзвецкий В. С. Стан нервовоспецифічних білків і мнестичних процесів за умов впливу несприятливих чинників різної природи та антиоксидантів :

автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра біол. наук / В. С. Недзвецкий. – К., 2006. – 36 с.

10. Нейрогенез и апоптоз в зрелом мозге при формировании и упрочении долговременной памяти / В. В. Шестнев, В. В. Юрасов, В. И. Сторожева [и др.] // Нейрохимия. – 2010. – **27**, № 2. – С. 130–137.

11. Нейрогенез и нейроапоптоз в различных отделах зрелого мозга крыс Wistar / В. В. Шерстнев, О. Н. Голубева, М. А. Грудень [и др.] // Нейрохимия. – 2012. – **29**, № 3. – С. 206–212.

12. Новые механизмы регуляции пластичности мозга / А. А. Болдыров, Е. С. Арзуманян, Н. Ю. Кулетькин [и др.] // Нейрохимия. – 2011. – **28**, № 4. – С. 340–344.

13. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function / J. Bernal // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2007. – **3**, № 3. – P. 249–259.

14. 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. – **44**, № 1. – P. 21–28.

15. Sui L. Impairment in Short-Term but Enhanced Long-Term Synaptic Potentiation and ERK Activation in Adult Hippocampal Area CA1 Following Developmental Thyroid Hormone insufficiency / L. Sui, W. L. Anderson, M. E. Gilbert // Toxicological Sciences. – 2005. – **85**, № 1. – P. 647–656.

**Е. М. Демченко**

ДНЕПРОПЕТРОВСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

## РОЛЬ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ В ФОРМИРОВАНИИ КОГНИТИВНОЙ ФУНКЦИИ

### Резюме

*Во время исследования пространственных энграмм памяти в 8-лучевом лабиринте при выработке пищевых реакций у крыс обнаружено увеличение количества воспроизведенных рефлексов на 60 % при гипертиреозе и уменьшение их на 21 % при гипотиреозе ( $p < 0,05$ ). Процесс воспроизведения условной реакции пассивного избегания при измененном тиреоидном балансе существенно не изменялся. Оптимизация пространственной памяти сопровождалась уменьшением содержания глиального фибриллярного кислого белка в гиппокампе на 42 % ( $p < 0,01$ ). Таким образом, тиреоидные гормоны играют важную роль в реализации когнитивной функции, что, возможно, связано с активацией белкового обмена в гиппокампе путем снижения количества цитоскелетного астроглиального белка в поддержку нейронального пула.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** пространственная память, экспериментальный гипер- и гипотиреоз, глиальный фибриллярный кислый белок, гиппокамп.

## ROLE OF THYROID HORMONES IN FORMATION OF COGNITIVE FUNCTION

### Summary

*Research of spatial memory in 8-ray spatial maze during development of feeding responses in rats showed an increase in the number of reproducible reflexes by 60 % under conditions of hyperthyroidism and decreased them by 21 % under conditions of hypothyroidism ( $p < 0.05$ ). The process reproduction of conditioned response of passive avoidance in conditions of altered thyroid balance is not significantly changed. Optimization of spatial memory was accompanied by decrease of cytoskeletal glial fibrillary acidic protein in the hippocampus by 42 % ( $p < 0.01$ ). Thus, thyroid hormones play an important role in the cognitive functions that may associated with activation of protein metabolism in the hippocampus by reducing the number of glial fibrillary acidic protein to support neuronal pool.*

**KEY WORDS: spatial memory, hyper- experimental hypothyroidism, glial fibrillary acidic protein, hippocampus.**

Отримано 25.12.13

**Адреса для листування:** О. М. Демченко, Дніпропетровська медична академія, вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна, e-mail: demchenko-em@rambler.ru.