

О. М. Демченко, О. Г. Родинський, Ю. В. Козлова,  
С. В. Козлов, Л. Д. Скубицька

## Роль тиреоїдних гормонів у формуванні просторової пам'яті щурів у геронтогенезі

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро

*Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, просторова пам'ять, амнестичний ефект*

Зростаючі темпи та масштаби перетворень навколишнього середовища роблять вкрай актуальною проблему адаптації людей і тварин до них [1]. Провідна роль в адаптаційному процесі належить нейрогуморальному регуляторному механізму, який, у першу чергу, представлений гіпоталамо-гіпофізарно-наднириково-тиреоїдною системою. Найменш вивченим і поданим у науковій літературі є тиреоїдний механізм вищої нервової діяльності [2]. Між тим морфологічно-фізіологічний стан щитоподібної залози (ЩЗ) може розглядатися як чутливий індикатор екологічного та соціального дискомфорту. На жаль, за останні 10 років численність хворих з тиреопатологією в Україні зростає в 3,7 рази з 0,9 до 3,3 тис. на 100 тис. населення [2]. Поширеність субклінічних тиреоїдних дисфункцій у жінок складає 9–11 %, у чоловіків – 3–5 % [3]. У жінок після 60 років латентна форма тиреоїдної недостатності зустрічається в 15–17 % [3].

Поряд з впливом зовнішніх факторів важливими є й вікові зміни [4]. Адже процес старіння супроводжується перебудовою ендокринної системи в цілому, що призводить до змін синтезу гормонів, їхньої концентрації в плазмі крові, підвищення чутливості гіпоталамусу до регулюючих впливів, зниження кількості рецепторів до гормонів. Тобто, зміни

функціональної активності ендокринної системи, що зумовлені процесом старіння, призводять до порушення вищих функцій мозку [5]. Тож, для розробки засобів профілактики та лікування таких порушень у разі тиреодисфункцій у похилому віці необхідні експериментальні дослідження особливостей впливу гіпер- та гіпотиреоїдизму, зокрема, на формування просторової пам'яті.

*Мета дослідження* – вивчити особливості формування просторової пам'яті в старих щурів за гіпер- і гіпотиреоїдизму.

**Матеріали та методи.** Досліди були проведені на старих щурах лінії Wistar (віком 18–24 місяців, масою 260–420 г), самцях і самках, яких утримували в стандартних умовах та на стандартному харчовому раціоні віварію. Усі експерименти були проведені відповідно до Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах, що засвідчено витягом з протоколу засідання комісії з питань біомедичної етики Дніпровського державного медичного університету від 04.03.2020 № 3.

Тварини були розділені на контрольних і піддослідних, в яких був сформований стан гіпер- або гіпотиреозу (групи «експериментальний гіпертиреоз» або «експериментальний гіпотиреоз»). Стан експериментального гіпертиреозу моделювали шляхом введення з їжею подрібнених до порошку таблеток L-тироксину

(«Berlin-Chemie AJ», Німеччина) упродовж двох тижнів у дозах, які поступово підвищували, що пов'язано з інактивацією екзогенного тироксину [6]. На початку експерименту доза препарату була вищою за добову продукцію тироксину (3–5 мкг/добу/тварину) і становила 10 мкг/добу/тварину. Щодобово концентрацію тироксину підвищували на 5 мкг порівняно з попередньою. Стан експериментального гіпотиреозу створювали введенням з їжею мерказолілу в дозі 10 мг/кг упродовж двох тижнів [7]. Відтворення моделі підтверджували визначенням вмісту тироксину та тиреотропного гормону (ТТГ) у плазмі крові піддослідних щурів імуноферментним методом [8].

Експерименти з визначення поведінкової та мнестичної активності проводили на 14 добу формування експериментальної моделі тиреодисфункції. Уроджену поведінку вивчали в піднесеному хрестоподібному лабіринті [9]. Вироблення набутої поведінки досліджували у водному лабіринті Морріса [10] та у 8-променевому харчовому лабіринті [11].

Отримані дані оброблені за допомогою параметричних методів статистики для малих вибірок [12] з використанням t-критерію Стьюдента, реалізованих у пакетах ліцензійних програм EXCEL-2003 і STATISTICA 6.1. Зміни показників вважали вірогідними в разі  $p < 0,05$ ,  $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ .

**Результати та їх обговорення.** З літературних джерел відома оптимізуюча роль ТТГ у формуванні вищої адаптивної реакції, зокрема, підтриманні мнестичної активності в ранньому онтогенезі [13]. Але гормональний дисбаланс у геріатричному періоді може призвести до зриву адаптації та негативно відобразитись на формуванні емоційних станів, виконавчих реакцій, довготривалої пам'яті.

Дослідження механізмів формування та змін просторової пам'яті проводили на старих щурах з гіперта гіпотиреозом. Сформованість порушення функції ЩЗ встановлювали за рівнем концентрації  $T_4$  та ТТГ у плазмі крові старих щурів. У щурів контрольної групи  $T_4$  становить  $(137,7 \pm 7,6)$  нмоль/л, ТТГ –  $(0,42 \pm 0,07)$  нмоль/л, у щурів з гіпертиреозом  $T_4$  –  $(174,4 \pm 8,8)$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ), ТТГ –  $(2,55 \pm 0,5)$  нмоль/л ( $p < 0,01$ ), у щурів з гіпотиреозом  $T_4$  –  $(81,7 \pm 1,4)$  нмоль/л ( $p < 0,001$ ), ТТГ –  $(1,46 \pm 0,4)$  нмоль/л.

Дослідження в піднесеному хрестоподібному лабіринті виявило суттєві порушення поведінки старих щурів при тиреодисфункції (табл. 1).

Зниження рухової активності в освітлених частинах при одночасному збільшенні кількості звішувань з відкритих місць лабіринту свідчить про анксиогенний ефект гіпотиреозу (табл. 1) з розвитком тривожності та депресивності, що відзначали й інші дослідники [14, 15].

Стан експериментального гіпертиреозу також характеризувався зменшенням рухової активності в світлій частині хрестоподібного лабіринту з подовженням часу ґрумінгу, збільшенням кількості звішувань, що свідчить про порушення емоційності, присутність страху, підвищену тривожність і формування депресивноподібного стану (табл. 1). Багатьма дослідниками такі результати також інтерпретувались як анксиогенний ефект [14].

Суттєве порушення емоційної активності негативно відзначилось на формуванні когнітивної функції у водному лабіринті Морріса в старих тварин зі зміненим тиреоїдним статусом (табл. 2).

За вироблення захисної набутої поведінки у водному лабіринті Морріса, тобто, за умов надзвичайної стресової

Таблиця 1

**Показники поведінкової активності старих щурів у піднесеному хрестоподібному лабіринті ( $M \pm m, n = 14$ )**

Показник	Група тварин		
	контроль	гіпертиреоз	гіпотиреоз
Кількість переходів у світлі відсіки	0,31 ± 0,05	0,08 ± 0,01***	0,07 ± 0,01***
Кількість переходів у темні відсіки	2,46 ± 0,67	2,46 ± 0,52	2,07 ± 0,61
Тривалість перебування у світлому відсіку, с	10,62 ± 2,05	1,54 ± 0,52***	–
Кількість стійок	4,0 ± 0,81	1,0 ± 0,41**	1,71 ± 0,52*
Тривалість грумінгу, с	17,77 ± 3,58	18,54 ± 3,72	5,79 ± 1,21**
Болюси дефекацій	2,15 ± 0,21	1,31 ± 0,13**	1,57 ± 0,15*
Кількість звішувань	0,23 ± 0,06	0,38 ± 0,05*	0,79 ± 0,12***

Примітка. Тут і в табл. 2, 3: \* $p < 0,05$  порівняно з контролем, \*\* $p < 0,01$  порівняно з контролем, \*\*\* $p < 0,001$  порівняно з контролем.

Таблиця 2

**Вироблення умовної захисної реакції в старих щурів у водному лабіринті Морріса ( $M \pm m, n = 20$ )**

Показник	Група тварин		
	контроль	гіпертиреоз	гіпотиреоз
<i>1 сеанс</i>			
Кількість болюсів дефекації	1,91 ± 0,27	1,0 ± 0,22**	2,10 ± 0,38
Тривалість перших завмирань, с	0,27 ± 0,01	0,82 ± 0,02**	0,33 ± 0,06
Тривалість усіх завмирань, с	0,45 ± 0,01	1,72 ± 0,25**	0,67 ± 0,07*
Латентний період, с	74,0 ± 5,40	72,60 ± 12,0	104,75 ± 8,20**
<i>2 сеанс</i>			
Кількість болюсів дефекації	1,17 ± 0,25	1,42 ± 0,29	0,62 ± 0,10*
Тривалість перших завмирань, с	0,02 ± 0,01	0,17 ± 0,05*	0,62 ± 0,22*
Тривалість усіх завмирань, с	0,33 ± 0,08	–	0,01 ± 0,01*
Латентний період, с	32,60 ± 6,30	48,0 ± 7,0*	38,60 ± 2,60
<i>3 сеанс</i>			
Кількість болюсів дефекації	0,75 ± 0,08	1,08 ± 0,1*	1,50 ± 0,30*
Тривалість перших завмирань, с	–	–	–
Тривалість усіх завмирань, с	–	–	–
Латентний період, с	26,60 ± 5,0	48,0 ± 7,0*	42,0 ± 6,0*

ситуації, формування просторових енграм пам'яті за умов експериментальних гіпер- і гіпотиреозу погіршувалось. При першому представленні водного простору латентний період знаходження рятівної підставки в піддослідних і інтактних щурів суттєво не відрізнявся. Упродовж першого сеансу навчання тварини виявили збільшену тривожність на фоні зменшеної емоційності (табл. 2). Зокрема, кількість болюсів дефекацій як вегетативний компонент емоційної активності в групі піддослідних особин з гіпертиреозом була майже вдвічі меншою. Тривалість перших завмирань як показник тривожності в групі «експериментальний гіпертиреоз» збільшувалась майже втричі (табл. 2). Ще суттєвіше зростає параметр загальної тривалості завмирань.

Під час другого сеансу в групі тварин «експериментальний гіпертиреоз» і «експериментальний гіпотиреоз» тривожність усе ще зберігалась.

Третій сеанс виявив значне погіршення мнестичної активності, а саме порушення формування просторової пам'яті, про що свідчило подовження латентного періоду пошуку рятівної підставки, і емоційної складової, про що свідчило збільшення кількості болюсів дефекацій у старих тварин на фоні експериментального гіпер- і гіпотиреозу (табл. 2).

Дослідження просторової пам'яті старих щурів у тесті з позитивним підкріпленням підтвердило амнестичний ефект за експериментального гіпотиреозу (табл. 3), про що свідчило зменшення кількості вірних заходів у

8-променевому лабіринті.

Таким чином, отримані в ході дослідження результати вказують на те, що тварини з гіпер- і гіпотиреозом демонструють ознаки тривожності, депресивності та порушення просторової пам'яті. Але більш суттєвим анксиогенним ефектом характеризується стан експериментального гіпотиреозу, який супроводжувався більш значущим когнітивним дефіцитом порівняно зі станом гіпертиреозу.

Отримані результати порушення емоційності та просторової пам'яті можуть бути основою для фармакологічної корекції мнестичних функцій у осіб похилого віку з гіпер- або гіпотиреозом. З одного боку, це може бути нормалізація вмісту гормонів ЩЗ, а з іншого – нейропротекція. Вважаємо, що своєчасна корекція гіпер- і гіпотиреозу сприятиме покращанню якості життя осіб похилого віку.

## Висновки

1. Аналіз показників поведінки тварин у піднесеному хрестоподібному лабіринті вказує на анксиогенний ефект гіпотиреозу з розвитком тривожності та депресивності.
2. При виробленні захисної набутої поведінки у водному лабіринті Морріса формування просторових енграм пам'яті за умов експериментальних гіпер- і гіпотиреозу погіршується.
3. Дослідженням просторової пам'яті в старих тварин у тесті з позитивним підкріпленням встановлено амнестичний ефект у щурів з гіпотиреозом.

Таблиця 3

*Показники мнестичної активності старих щурів у 8-променевому лабіринті ( $M \pm m$ )*

Група тварин	Кількість вірних заходів	Кількість помилок
Контроль (n = 21)	4,29 ± 0,20	3,70 ± 0,22
Гіпертиреоз (n = 14)	4,11 ± 0,15	3,90 ± 0,18
Контроль (n = 21)	4,29 ± 0,20	3,71 ± 0,22
Гіпотиреоз (n = 14)	2,71 ± 0,56*	5,29 ± 0,61*

1. Penner-Goeke S., Binder E. Epigenetics and depression. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2019. V. 4. P. 397–405. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>.
2. Carrera-González M. P., Cantón Habas V. Implication of thyroid hormones in the development of the pathological characteristics of Alzheimer's disease; a mini review. *Annals Thyroid Res.* 2019. V. 5 (2). P. 211–214. <https://austinpublishinggroup.com/thyroid-research/fulltext/thyroids-v5-id1054.php>.
3. Maniakas A., Davies L., Zafereo M. E. Thyroid disease around the World. *Otolaryngologic Clinics of North America.* 2018. V. 51 (3). P. 631–642. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2018.01.014>.
4. Thyroid hormones in diabetes, cancer, and aging. B. R. Gauthier, A. Sola-García, M. Á. Cáliz-Molina et al. *Aging Cell.* 2020. V. 11. P. e13260. <https://doi.org/10.1111/ace1.13260>.
5. The effects of thyroid hormones on memory impairment and Alzheimer's disease. K. Bavarsad, M. Hosseini, M. A. Hadjzadeh et al. *Cell Physiol.* 2019. <https://doi.org/10.1002/jcp.28198>.
6. Effect of a polyherbal formulation on L-thyroxine induced hyperthyroidism in a rat model: *in vitro* and *in vivo* analysis and identification of bioactive phytochemicals. J. V. R. A. Samy, R. R. A. Sayanam, C. Balasubramanian et al. *Int. J. Biol. Macromol.* 2023. V. 15 (237). P. 124140. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2023.124140>.
7. Transient hypothyroidism during lactation arrests myelination in the anterior commissure of rats. A magnetic resonance image and electron microscope study. F. S. Lucia, J. Pacheco-Torres, S. González-Granero et al. *Front. Neuroanat.* 2018. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fnana.2018.00031>.
8. Трон О. І., Вастьянов Р. С. Динаміка гормональної активності щитоподібної залози за умов термічного опіку шкіри. *Medicine and Pharmacy.* 2023. 148. С. 392–397. URL: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/12417>.
9. Kozlova Yu. V. Trace elements changes in forebrain and their influence on the rats behavior in elevated plus maze in acute period of mild blast traumatic brain injury. *Medicni perspektivi.* 2023. Т. 28 (2). P. 10–20. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2023.2.283151>.
10. Othman M. Z., Hassan Z., Che Has A. T. Morris water maze: a versatile and pertinent tool for assessing spatial learning and memory. *Exp. Anim.* 2022. V. 71 (3). P. 264–280. <https://doi.org/10.1538/expanim.21-0120>.
11. Роль тиреоїдних гормонів у формуванні просторової пам'яті щурів у ранньому онтогенезі. О. М. Демченко, О. Г. Родинський, О. Ю. Кондратьєва та ін. *Фізіологічний журнал.* 2021. Т. 67 (2). С. 22–30. <https://doi.org/10.15407/fz67.02.022>.
12. Данилов В. Я. Статистична обробка даних. Навчальний посібник. Київ, 2019. 156 с. URL: <http://www.mechmat.univ.kiev.ua/wp-content/uploads/2020/03/statustushna-obrobka-danilov-2019.pdf>. <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/15026>.
13. Thyroid hormone supplementation restores spatial memory, hippocampal merker soft neuroinflammation, plasticity-related signaling molecules, and  $\beta$ -amyloid peptide load in hypothyroid rats. A. Chaalal, R. Poirier, D. Blum et al. *J. Mol. Neurobiol.* 2019. V. 56 (1). P. 722–735. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1111-z>.
14. Age-dependent evaluation of long-term depression responses in hyperthyroid rats: possible roles of oxidative intracellular redox status. B. Tan, E. Babur, B. Koşar et al. *Brain Res.* 2019. V. 1720. P. 146314. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2019.146314>.
15. Psychiatric disorders and quality of life in patients with hypothyroidism: a narrative review. L. Pelúcio, A. E. Nardi, A. C. Ornelas et al. *Journal of Depression & Anxiety.* 2016. V. 5 (3). P. 1–7. <https://doi.org/10.4172/2167-1044.1000241>.

Конфлікт інтересів відсутній

**О. М. Демченко, О. Г. Родинський, Ю. В. Козлова,  
С. В. Козлов, Л. Д. Скубицька**

### **Роль тиреоїдних гормонів у формуванні просторової пам'яті щурів у геронтогенезі**

Тиреоїдні гормони мають ключову дію на центральну нервову систему. Дисфункція щитоподібної залози є однією з основних причин когнітивних порушень, особливо в похилому віці, але особливості цих змін залишаються нез'ясованими.

*Мета дослідження* – вивчити особливості формування просторової пам'яті в старих щурів за гіпер- і гіпотиреоїдизму.

Поведінкову активність досліджували в піднесеному хрестоподібному лабіринті; формування просторової пам'яті вивчали у водному лабіринті Морріса та в тесті з позитивним підкріпленням у 8-променевому лабіринті. Адекватність обох відтворюваних моделей підтверджували визначенням вмісту тироксину та тиреотропного гормону в плазмі крові піддослідних щурів імуноферментним методом.

Дослідження вродженої спонтанної поведінки старих щурів на моделях тиреодисфункції виявило формування анкіогенного ефекту й депресивно подібного стану. У піднесеному хрестоподібному

---

---

лабіринті в тварин з гіпотиреозом спостерігали зниження рухової активності в освітлених частинах й одночасне збільшення кількості звішувань з відкритих місць лабіринту, що свідчило про наявність анкіогенного ефекту. Стан експериментального гіпертиреозу також характеризувався зменшенням рухової активності в світлій частині лабіринту з подовженням тривалості ґрумінгу, збільшенням кількості звішувань, що свідчить про порушення емоційності, страх, підвищену тривожність і формування депресивно подібного стану. У водному лабіринті Морріса формування просторових енграм пам'яті за умов як гіпертиреозу, так і гіпотиреозу погіршилось. Дослідження просторової пам'яті старих щурів у тесті з позитивним підкріпленням підтвердило більший амнестичний ефект у щурів з експериментальним гіпотиреозом, так як вони робили більше помилок.

Таким чином, аналіз показників рухової активності в піднесеному хрестоподібному лабіринті вказує на розвиток тривожності та депресивності в щурів з гіпотиреозом. При виробленні захисної набутої поведінки у водному лабіринті Морріса формування просторових енграм пам'яті за обох моделей тиреоїдної дисфункції погіршилось. Дослідженням просторової пам'яті в старих тварин у тесті з позитивним підкріпленням встановлено амнестичний ефект у щурів з гіпотиреозом.

*Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, просторова пам'ять, амнестичний ефект*

**O. M. Demchenko, O. G. Rodinskyi, Yu. V. Kozlova, S. V. Kozlov, L. D. Scubytska**  
**The role of thyroid hormones in the formation of spatial memory of rats with aging**

Thyroid hormones have a key effect on the central nervous system. Dysfunction of the thyroid gland is one of the main causes of cognitive impairment, especially in old age, but the specifics of these changes remain unclear.

*The purpose of the study* – to reveal the peculiarities in the formation of spatial memory in old rats with hyper- and hypothyroidism.

Behavioral activity was studied in an elevated plus maze; the formation of spatial memory – in the Morris water maze and by positive reinforcement test in the 8-rays maze. The validity of both models was confirmed by determining the content of thyroxine and thyrotropin in the blood plasma of experimental rats by enzyme-linked immunoenzyme assay.

The study of the innate spontaneous behavior of old rats in models of thyroid dysfunction revealed the formation of an anxiogenic effect and a depression-like state. In the elevated plus maze, a decrease in motor activity was observed in the illuminated parts with a simultaneous increase in the number of hangings from open areas of the maze, which indicated an anxiogenic effect formation under hypothyroidism. The state of experimental hyperthyroidism was also characterized by a decrease in motor activity in the maze light part with prolonged grooming time, an increase in the number of hang-ups, which indicates a violation of emotionality, the presence of fear, increased anxiety and the formation of a depression-like state. In the Morris water maze, the formation of spatial memory engrams was impaired in both hyper- and hypothyroid conditions. A study of the old rats' spatial memory in a positive reinforcement test confirmed a greater amnestic effect in rats with experimental hypothyroidism, as they made more errors.

Thus, the analysis of motor activity in an elevated plus maze indicates the development of anxiety and depression in hypothyroidism. When developing protective acquired behavior in the Morris water maze, the formation of spatial memory engrams was impaired in conditions of both types of thyroid dysfunction. The study of spatial memory by a positive reinforcement test revealed an amnestic effect in rats with hypothyroidism.

*Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, old rats, spatial memory, amnestic effect*

**ORCID ID авторів:**

Демченко О. М. (ORCID ID 0000-0002-9065-0538);

Родинський О. Г. (ORCID ID 000-0002-8011-6104);

Козлова Ю. В. (ORCID ID 0000-0002-1364-1910);

Козлов С. В. (ORCID ID 0000-0002-76194302);

Скубицька Л. Д. (ORCID ID 0000-0002-4153-9446).

---

Надійшла: 28 липня 2023 р.

Прийнята до друку: 23 серпня 2023 р.

**Контактна особа:** Козлова Ю. В., Дніпровський державний медичний університет, буд. 9, вул. Володимира Вернадського, м. Дніпро, 49044. Тел.: + 38 0 56 766 48 48.