

УДК 616-092.9+616.899+616.441-008.64

ОЦІНКА КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГІПОТИРЕОЗІ

Гриб В.А., Герасимчук М.Р.

*ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»,
e-mail: marta_solomea@yahoo.com*

У дослідженні, що проведене на 42 самцях щурів лінії Вістар, оцінено розвиток порушення когнітивних функцій на фоні експериментального мерказоліл-індукованого гіпотиреозу (ГЗ). Вивчення і оцінку когнітивних функцій здійснено за допомогою тестів «Відкрите поле», «Соціального впізнання» та визначення «Нового об'єкту».

Встановлено, що у тварин з ГЗ із збільшенням тривалості експерименту відзначалось прогресування зниження пізнавально-дослідницьких функцій, порушення пам'яті щодо нових та знайомих предметів чи суб'єктів, що вказує на формування стійкого когнітивного дефіциту.

Ключові слова: гіпотиреоз, когнітивні функції, експеримент, щурі.

Вступ

Гіпотиреоз (ГЗ) є найбільш поширеним патологічним гормоно-дефіцитним станом, що вражає 1% - 10% від загальної чисельності населення [1], частіше зустрічаючись у жінок старших 60 років [2]. ГЗ супроводжується неадекватною продукцією гормонів щитоподібної залози (ЩЗ), які впливають на кожен орган і тип клітин в організмі, зокрема на серцево-судинну систему, ендокринну та нервову, зокрема головний мозок [3]. Це у свою чергу призводить до розвитку широкого спектру симптомів, включаючи втому, слабкість, збільшення ваги і депресії, погіршення пам'яті і порушення навчання, прогресивне зниження інтелекту, психічні розлади, атаксії, м'язову слабкість і м'язові судоми та, у крайніх випадках, кому [4].

Окрім того, гормони ЩЗ істотно впливають на дозрівання специфічних нейрональних популяцій, тому їх відсутність у період активного нейрогенезу призводить до незворотної розумової відсталості і супроводжується множинними морфологічними змінами в головному мозку [5].

Метою роботи було встановити ступінь прояву розладів когнітивних

функцій у щурів з експериментальним гіпотиреозом.

Матеріали і методи дослідження

У роботі використано 42 самці щурів лінії Вістар масою 200-230 г. Тварин розділено на 2 групи: I – контрольна; II – з експериментальним гіпотиреозом (ГЗ) за допомогою мерказолілу (1-methyl-2-mercapto-imidazole), «Здоров'я», Харків, Україна протягом 30 днів.

Тиреоїдний статус оцінювали шляхом визначення вмісту ТТГ, вТ₃, вТ₄ в плазмі крові згідно з інструкціями до стандартних тест-систем: ТТГ (TSH ELISA, Germany), вільного трийодтироніну (Т3) (Т3 EIA KIT, USA), вільного тироксину (Т4) (Т4 EIA KIT, USA) та розрахунку інтегрального тиреоїдного індексу (ІТІ).

Статистичну обробку матеріалу проводили за допомогою критеріїв непараметричної статистики (Вілкоксона та Sign-тесту) з використанням програми «StatSoft/Statistica 7.0». Результати вважалися вірогідними, якщо коефіцієнт вірогідності був меншим, або дорівнював $p < 0,05$, що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Для вивчення і оцінки когнітивних функцій використано наступні тести: 1)

«Відкрите поле» (ВП), який дозволяє оцінити поведінку тварин з урахуванням рівня рухової активності (кількість горизонтальних переміщень), орієнтувально-дослідницьких реакцій (кількість вертикальних переміщень-стійок і заглядань в отвори в підлозі камери), емоційну лабільність (за кількістю дефекацій і актів сечовипускання), грумінгу. 2) Тест «Соціального впізнання» (СВ), під час проведення якого протягом тижня щурі перебували в клітках по одному, опісля їм підсаджували ювенільного самця, фіксували час знайомства до моменту втрати інтересу господаря до молодого гостя. Останнього на 40 хв забирали з клітки, а потім повертали та фіксували час витрачений на повторне знайомство. 3) Тест визначення «Нового об'єкту» (НО), який базується на цікавості щурів щодо вивчення нових предметів. Тварину поміщали в порожню клітку, в якій знаходилось два однакових предмети, фіксували час потрачений на їхнє вивчення. Через 3 хвилини дані предмети і щура забирали. Після 40 хв у клітку назад поміщали піддослідну тварину та клали один старий, вже вивчений предмет, і новий, який відрізнявся за кольором та формою. При цьому фіксували часову різницю у вивченні нового і старого об'єкту.

Результати дослідження та їх обговорення

Уже через тиждень від початку дослідження у щурів з експериментальним гіпотиреозом спостерігались зниження фізичної активності, інтересу до навколишнього середовища, із задовільним апетитом. Після чотирьох тижнів щурі у II групі були млявими, малоактивними, у них знижувався інтерес до факторів зовнішнього середовища, відзначались ознаки облисіння шерстяного покриву, шерсть місцями набувала жовтуватого кольору. У частини самців відмічена підвищена сухість шкіри, що проявлялось її лущенням та появою звиразкувань.

У плазмі крові щурів II групи, які отримували мерказоліл, зафіксовано зменшення вмісту T_3 у 2,3 рази ($p < 0,001$),

T_4 в 3,9 рази ($p < 0,001$) і показника ІТІ в 9 разів ($p < 0,001$) проти даних інтактних тварин. Рівень ТТГ в плазмі крові дослідних щурів достовірно підвищився у 2,5 рази ($p < 0,001$) у порівнянні з нормою, що може вказувати на реакцію гіпоталамо-гіпофізарної системи на суттєве зниження вмісту ТГ [6]. Окрім того, розвиток гіпотиреозу був підтверджений морфологічними дослідженнями, результати яких були опубліковані раніше [7].

Під час вивчення у тварин з експериментальним ГЗ орієнтовно-дослідницької та пізнавальної поведінки встановлено, що зі збільшенням тривалості експерименту відзначалось прогресивне пригнічення конгнітивних функцій. Так, кількість обстежених отворів – показник ніркового рефлексу, що свідчить про здатність тварини до дослідження у тесті ВП, була достовірно зниженою у II експериментальній групі. Однак результати експерименту у ВП вказували не тільки на пригнічення дослідницьких функцій, але й зафіксували зниження стійок на задніх лапках при експериментальному ГЗ.

Встановлено також і зміну характеру активності, спрямованої на розпізнавання нових предметів, свідченням чого були дані тестів СВ та НО. За допомогою них зафіксовано знижений інтерес як до незнайомих щурів, так і до невідомих об'єктів. Час розпізнавання старих предметів був більш як у двічі подовженим порівняно з контролем. Зазначені зміни є проявом порушення організації нормальної дослідницької поведінки та пам'яті, зокрема і в ситуації, що провокує тривожність.

Важливою складовою експерименту було вивчення емоційного статусу тварин, який оцінювали за кількістю сечовиділень і дефекацій. Його зростання відзначали тільки на початкових етапах експерименту, що також є проявом тривожності. Поряд із тим характер поведінки тварин з ГЗ на 3-му тижні дослідження вірогідно свідчить про зниження реактивної поведінки.

Доцільним буде звернути увагу на грумінг, який у щурів є важливою характеристикою їхньої гігієнічної поведінки. Значну частину часу гризуну традиційно приділяють вичісуванню свого тіла в порівнянні з переміщенням у просторі, що тісно корелює з руховою активністю. У піддослідних тварин II групи із збільшенням тривалості експерименту відзначалось виражене пригнічення як грумінгу так і рухової активності.

Варто зазначити, що у ряді клінічних досліджень повідомлено про серйозні когнітивні порушення, у тому числі нездатність зосередитися, уповільнення мислення, зниження пам'яті щодо останніх подій та нездатності обчислити і розуміти складні питання під час гіпотиреозу [8]. Повідомляється, що люди похилого віку з ГЗ демонструють погіршення навчання, зорово-просторові здібності і увагу. Крім того, серйозне погіршення навчання, короткострокової і довгострокової пам'яті зазначено і у тиреоїдектомованих дорослих щурів [9], що також перебивається з результатами нашого експерименту.

Висновки

У результаті проведеного дослідження за допомогою тестів «Відкрите поле», «Соціального впізнання» та визначення «Нового об'єкту» встановлено, що когнітивні розлади починають розвиватись уже через тиждень від початку моделювання гіпотиреозу у щурів. Вивчення орієнтувально-дослідницької діяльності свідчило про негативну динаміку стосовно пізнавальних функцій та пригнічення пам'яті із збільшенням тривалості ГЗ, що вказує на формування стійкого когнітивного дефіциту.

Література

1. Roberts C.G. Hypothyroidism (Seminar) / C.G. Roberts, P.W. Ladenson // *Lancet*. – 2004. – №363. – P. 793–803.
2. Shayri M. Kansagra. The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement / Shayri M. Kansagra, Christopher R. McCudden, Monte S. Willis // *Lab Med*. – 2010. – V. 41(6). – P. 229–

348.

3. Multicenter study on the prevalence of sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients / C. Carani, A.M. Isidori, A. Granata [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – V. 90. – P. 6472–6479.
4. Anderson G.W. Molecular Aspects of Thyroid Hormone-Regulated Behavior / G.W. Anderson, C.N. Mariash // *Hormones, Brain and Behavior*. – 2002. – P. 539–566.
5. Smith J.W. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review / J.W. Smith, A.T. Evans, B. Costal, J.W. Smythe / *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2002. – P. 45–60.
6. Воронич-Семченко Н.М. Біохімічні показники сироватки крові щурів з гіпотиреозом в умовах корекції препаратом йодид-100 / Н.М. Воронич-Семченко // *Physiological J.* – 2007. – Т. 53, №6. – С. 73–77.
7. Герасимчук М.Р. Морфофункціональні особливості щитоподібної залози при експериментальному гіпотиреозі та фізичному навантаженні / М.Р. Герасимчук, О.Г. Попадинець, Н.Г. Побігун // *Експериментальна і клінічна медицина*. – 2016. – №2(71). – С.49–55
8. Karem H. Alzoubi. Levothyroxin Restores Hypothyroidism-Induced Impairment of Hippocampus-Dependent Learning and Memory: Behavioral, Electrophysiological, and Molecular Studies / Karem H. Alzoubi, Nashaat Z. Gerges, Abdulaziz M. Aleisa, Karim A. Alkadhi // *Hippocampus*. – 2009. – V. 19. –P.66–78.
9. Alzoubi K.H. Nicotine reverses adult-onset hypothyroidism-induced impairment of learning and memory: Behavioral and electrophysiological studies / K.H. Alzoubi, A.M. Aleisa, N.Z. Gerges, K.A. Alkadhi // 2006. – *J. Neurosci. Res.* – V. 84. – P. 944–953.

References

1. Roberts C.G, Ladenson P.W. Hypothyroidism (Seminar). *Lancet* 2004; 363: 793–803.
2. Shayri M. Kansagra, Christopher R. McCudden, Monte S. Willis. The Challenges and Complexities of Thyroid Hormone Replacement. *Lab Med*. 2010;41(6):229–348.
3. Carani C, Isidori AM, Granata A, et al. Multicenter study on the prevalence of

- sexual symptoms in male hypo- and hyperthyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:6472–6479.
4. Anderson G.W., Mariash C.N. Molecular Aspects of Thyroid Hormone-Regulated Behavior. *Hormones, Brain and Behavior* 2002; 539-566.
 5. Smith JW, Evans AT, Costal B, Smythe JW. Thyroid hormones, brain function and cognition: a brief review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2002; 45-60.
 6. Voronych-Semchenko N.M. Blood serum indexes in rats with hypothyroidism before and after correction by iodide-100 drug. *Physiological J.* 2007; 53(6), 73-77. (Ukr).
 7. M.R Gerasymchuk, O.G. Popadynets, N.G. Pobigun. Morphofunctional features of thyroid gland in experimental hypothyroidism and moderate physical activities. *Experimental and clinical medicine.* 2016; 2(71): 49–55. (Ukr).
 8. Karem H. Alzoubi, Nashaat Z. Gerges, Abdulaziz M. Aleisa, Karim A. Alkadhi. Levothyroxin Restores Hypothyroidism-Induced Impairment of Hippocampus-Dependent Learning and Memory: Behavioral, Electrophysiological, and Molecular Studies. *HIPPOCAMPUS.* 2009;19:66–78.
 9. Alzoubi K.H., Aleisa A.M., Gerges N.Z., Alkadhi K.A. Nicotine reverses adult-onset hypothyroidism-induced impairment of learning and memory: Behavioral and electrophysiological studies. *J. Neurosci Res.* 2006; 84:944–953.

Резюме

ОЦЕНКА КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ

Гриб В.А., Герасымчук М.Р.

В исследовании, проведенном на 42 самцах крыс линии Вистар, изучено нарушения когнитивных функций на фоне экспериментального мерказолил-индуцированного гипотиреоза (ГЗ). Изучение и оценку когнитивных функций осуществлено с помощью тестов «Открытое поле», «Социального опознава-

ния» и определение «Нового объекта».

Установлено, что у животных с ГЗ с увеличением продолжительности эксперимента отмечалось прогрессирующее снижение познавательных функций, нарушения памяти относительно новых и знакомых предметов или субъектов, что указывает на формирование устойчивого когнитивного дефицита.

Ключевые слова: гипотиреоз, когнитивные функции, эксперимент, крысы.

Summary

COGNITIVE FUNCTIONS ASSESSMENT IN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOTHYROIDISM

Gryb V.A., Gerasymchuk M.R.

In an experiment performed on 42 male Wistar rats were studied disorders of cognitive functions on the background of merkazolil-induced hypothyroidism (HP). The study and evaluation of cognitive function performed by «Open Field», «Social recognition» and the recognition of «New object» tests using.

Found that animals with HP with increasing duration of the experiment was noted progression of cognitive decline and research functions, as well as memory impairment due to new and familiar objects or subjects, that indicating the formation of stable cognitive deficits.

Key words: hypothyroidism, cognitive function, experiment, rats.

*Впервые поступила в редакцию 14.03.2017 г.
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*