

В.С. Недзвецкий, П.О. Неруш

## Вплив гіпертиреозу на когнітивні процеси та стан гліальних проміжних філаментів головного мозку щурів

*Досліджено вплив гіпертиреозу на показники окисного стресу, стан гліальних проміжних філаментів і пам'ять. У мозку щурів з гіпертиреозом достовірно підвищується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і погіршується процес запам'ятовування. Зміни поліпептидного складу виявлені в гіпокампі та корі великих півкуль. У гіпокампі щурів з гіпертиреозом збільшується інтенсивність поліпептидних зон як розчинної, так і філаментної форм гліального фібрилярного кислого білка. Отримані результати вказують на можливість реконструкції цитоскелета гліальних клітин під впливом тиреоїдних гормонів.*

*Ключові слова:* гліальні проміжні філаменти, гіпертиреоз, когнітивні процеси.

### ВСТУП

Гормони щитоподібної залози є важливими посередниками молекулярних, клітинних і фізіологічних процесів, які регулюють розвиток мозку ссавців. Диференціація клітин, їх міграція на ранніх стадіях онтогенезу, експресія деяких генів чутливі до впливу як дефіциту згаданих гормонів, так і їх надлишку [14]. Фізіологічна роль гормонів щитоподібної залози полягає в координації процесів розвитку мозку за допомогою впливу на експресію окремих генів і швидкості диференціації клітин. У літературі є дані про можливу участь тиреоїдних гормонів (ТГ) і їх рецепторів у диференціації нейронів і гліальних клітин, а також у контрольованій загибелі клітин [13]. Вплив гормону щитоподібної залози на нейрональну диференціацію може реалізуватися через регуляцію експресії генів, що відповідають за синтез структурних нервовоспецифічних білків. В останні роки відносно велика кількість тиреоїдзалежних генів були ідентифіковані в мозку ссавців [2]. Концентрація тиреотропного гормону в

© В.С. Недзвецкий, П.О. Неруш

крові не корелює з варіабельністю ознак, що спостерігаються у пацієнтів з тиреотоксикозами [23].

Досліджено ефекти гіпофункції щитоподібної залози на розвиток клітин ЦНС. Водночас залишаються нез'ясованими питання впливу надмірних концентрацій ТГ на функції нейронів і гліальних клітин. Не розкритими є також причини розвитку пізнавального дефіциту при порушеннях балансу нейрогормонів.

Незважаючи на те, що тиреоїдні гормони і їх вплив широко досліджені, вивчена лише обмежена кількість маркерів, які безпосередньо відображають дію гормону. У ролі маркерів, що адекватно відповідають на зміни концентрації ТГ, розглядаються цитоскелетні білки. Є дані про те, що ТГ регулює експресію тубуліну [24], модулює експресію важкого ланцюга міозину при денервації скелетних м'язів [18]. ТГ впливає на полімеризацію F-актину і, таким чином, контролює організацію відповідних цитоскелетних структур [17].

Білки проміжних філаментів складають одну з трьох підсистем цитоскелета

еукаріотних клітин і визнані як надійні гістоспецифічні маркери. У нервовій тканині проміжні філаменти представлені триплетом білків нейрофіламентів і гліальним фібрилярним кислим білком (ГФКБ). Існують дані про зміну структури проміжних філаментів і фізико-хімічних властивостей цитоскелетних білків при патологіях різної етіології та дії ушкоджувальних факторів [12, 26]. Велике значення має вивчення і використання проміжних філаментів як маркерів розвитку патологічних станів нервової системи. Дослідження молекулярних маркерів, характерних для тиреотоксикозів, має особливе значення у зв'язку з постійно зростаючим забрудненням навколишнього середовища чинниками, які викликають надмірну продукцію ТГ. Є дані про те, що синтез останніх істотно підвищений у дітей, опромінених під час вагітності внаслідок Чорнобильської катастрофи, а також у дітей, що проживають у районах комплексного впливу солей важких металів і малих доз радіації [1, 7].

Мета цієї роботи – вивчення показників окисного стресу, вмісту і поліпептидного складу білка гліальних проміжних філаментів ГФКБ у різних відділах головного мозку та поведінкових реакцій щурів за умов експериментального гіпертиреозу.

## МЕТОДИКА

Дослідження проводили на щурах лінії Вістар обох статей віком 20–22 тиж і масою 200–230 г. Щури експериментальної групи протягом 14 діб отримували перорально тироксин. Його початкову дозу (10 мкг) збільшували на 10 мкг за добу протягом 14 діб. Для експерименту відбирали тварин з концентрацією тироксину у сироватці крові не менше ніж 17 нг/мл. Здатність до запам'ятовування оцінювали у тесті “умовної реакції пасивного уникнення”. Викликані гіпертиреозом зміни білка гліальних проміжних філаментів

оцінювали по досягненні дози 140 мкг за добу. Після декапітації вилучали головний мозок, охолоджували та розділяли на відділи. Окремо відібрані зразки 0,2 г тканини (кора великих півкуль, гіпокамп, стовбур мозку) гомогенізували в 4,0 мл 0,025 М тріс-буфері (рН 8,0), що містив (ммоль/л): ЕДТА – 2, 2-меркаптоетанол – 1, фенілметилсульфонілфториду – 0,1 та соєвого інгібітора трипсину – 10 мкг/мл. Гомогенат центрифугували при 30000 g протягом 60 хв. Супернатант ( $S_1$ ) містив розчинні білки. Осад ресуспендували в 0,5 мл тієї самої буферної системи, яка додатково містила 4 М сечовину. Супернатант, який отримували після другого центрифугування ( $S_2$ ), містив нерозчинні білки проміжних філаментів. Вміст загального білка в екстрактах визначали методом Лоурі в модифікації Міллера [22]. Склад поліпептидних фрагментів білка гліальних філаментів розраховували за допомогою імуноблотингу з використанням поліклональної моноспецифічної антисироватки у розведенні 1:1500, як описано раніше [5]. Кількісний аналіз ГФКБ проводили за допомогою комп'ютерної обробки сканованих результатів імуноблотингу (LabWork 4.0). Рівень перекисного окиснення ліпідів вимірювали з використанням тест-набору LPO-586 (“Oxis, Int. Inc.”, США).

Одержані результати обробляли методами математичної статистики для малих вибірок [4]. Відносний вміст ГФКБ виражали у вигляді середньої величини  $\pm$  стандартна похибка середньої, достовірну різницю між групами оцінювали із застосуванням критерію t Стьюдента ( $P < 0,05$ ) після перевірки гіпотез про нормальність розподілення та відмінність між генеральними дисперсіями.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Однією з важливих причин функціональних ускладнень у клітинах нервової тканини вважається розвиток окисного стресу [19].

Для контролю змін показників окисно-відновного балансу в гіпокампі, корі великих півкуль і стовбурі визначали вміст ТБК-реактивних продуктів (малоновий діальдегід, 4-гідроксиалкени, дієнові кон'югати). Результати визначення кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів у гомогенатах головного мозку експериментальних і контрольних щурів представлені на рис. 1. У всіх досліджених відділах мозку дослідних тварин вміст малонового діальдегіду та 4-гідроксиалкенів був достовірно підвищений відносно контрольної групи. Експериментальний гіпертиреоз викликав підвищення вмісту ТБК-реактивних продуктів у гіпокампі на 68 %, стовбурі мозку – на 49 % ( $P < 0,05$ ) і корі великих півкуль – на 57 % ( $P < 0,01$ ) у порівнянні з контролем (див. рис. 1). Таким чином, отримані результати свідчать про розвиток стійкого окисного стресу у нервовій тканині щурів за умов порушення балансу ТГ.

Різні за природою ушкоджувальні фактори та метаболічні розлади індукують генерацію реактивних сполук кисню у нервовій тканині і розвиток інсульту [11], можуть впливати на експресію та рециклінг

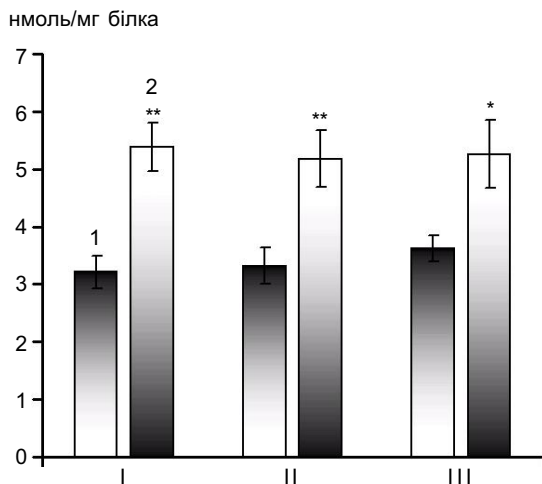


Рис. 1. Вміст тіобарбітурової кислоти (ТБК)-реактивних продуктів перекисного окиснення ліпідів у мозку щурів: 1 – контроль; 2 – щури з гіпертиреозом; I – гіпокамп, II – кора великих півкуль, III – стовбур мозку

цитоскелетних і мембранних білків [12, 9], щільність синаптичних контактів [29] і, таким чином, порушувати процеси навчання та пам'яті.

Аналіз поведінкових реакцій щурів у тесті умовного рефлексу пасивного уникання показав, що до придбання навичок усі групи тварин не відрізнялися за часом періоду очікування (латентного періоду). Час збереження пам'яті у тесті умовного рефлексу пасивного уникання був відмінним у групі щурів, які отримували тироксин у порівнянні з контролем. Зменшення періоду очікування у тесті умовного рефлексу пасивного уникання становило 67 % ( $P < 0,01$ ) щодо контрольних значень (рис. 2). Такі значні відмінності вказують на погіршення процесу навчання і запам'ятовування у групі щурів з гіпертиреозом.

Для дослідження впливу гіпертиреозу на стан астроглії та її реактивність у гіпокампі, корі великих півкуль і стовбурі мозку визначали вміст і склад поліпептидних фрагментів ГФКБ. Достовірні відмінності вмісту астроцитарного цитоскелетного маркера ГФКБ визначені у фракціях розчинних і філаментних білків з мозку щурів експериментальної групи. Найбільш суттєве підвищення вмісту ГФКБ філаментної фракції виявлене у корі великих півкуль і гіпокампі щурів, що отримували тироксин (рис. 3). У гіпокампі тварин цієї групи виявлене збільшення вмісту ГФКБ у 1,74 раза ( $P < 0,01$ ), корі великих півкуль – у 1,63 ( $P < 0,01$ ) і стовбурі мозку – у 1,45 раза ( $P < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою.

Експериментальний гіпертиреоз впливає також на стан гліальних проміжних філаментів. Зміни складу поліпептидних фрагментів ГФКБ виявлені у всіх досліджуваних відділах мозку. Результати імуноблотингу філаментних і розчинних фракцій білків проміжних філаментів представлені на рис. 4. У філаментних фракціях виявлено збільшення інтенсивності поліпептидної

зони 49 кДа. У цій самій фракції нерозчинних цитоскелетних білків з'являються деградовані поліпептиди ГФКБ з молекулярною масою в ділянці 46–41 кДа. У розчинній фракції стовбура мозку не виявлено помітного збільшення деградованих поліпептидів. Інтенсивність інтактного поліпептиду – 49 кДа, також як і в філаментній фракції, істотно підвищується. Не виключено, що підвищення вмісту розчинних субодиниць гліальних філаментів може відбуватися внаслідок дисоціації власне філамента під час реорганізації цитоскелетних структур. Враховуючи

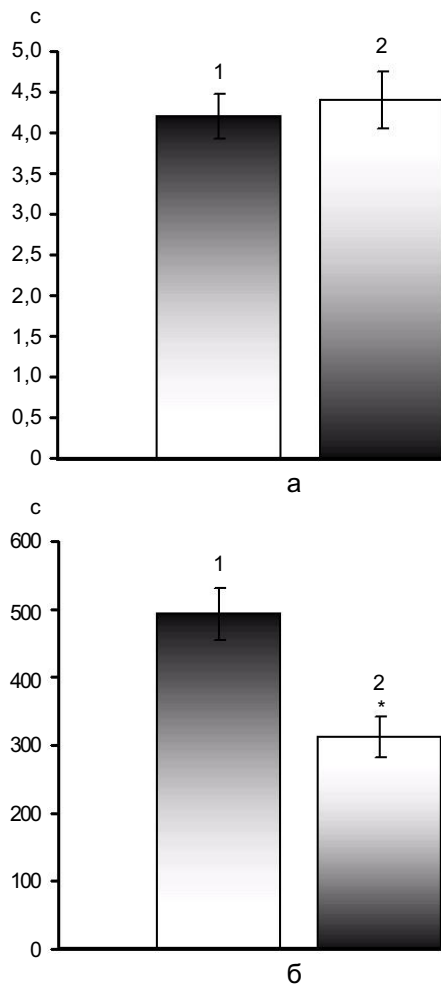


Рис. 2. Результати тесту умовного рефлексу пасивного уникання: 1 – контроль; 2 – щури з гіпертиреозом: а – час очікування до навчання; б – час очікування після навчання

результати імуноблотингу філаментної фракції, збільшення вмісту розчинного інтактного поліпептиду 49 кДа насамперед є результатом підвищеної експресії ГФКБ і лише частково внаслідок перерозподілу існуючих філаментних структур.

У сечовинній (філаментній) фракції представлені в основному субодиниці ГФКБ, що безпосередньо складають філамент. Таким чином, значне збільшення інтенсивності поліпептидної зони 49 кДа в філаментній фракції свідчить на користь того, що підвищення концентрації ТГ може бути причиною активації фібрилогенезу в гліальних клітинах і розвитку характерного процесу астрогліозу.

Розрахунок та аналіз показників виявив високий ступінь кореляції між підвищенням вмісту ГФКБ і продуктів перекисного окиснення:

гіпокамп	$0,74 \pm 0,084$ ; $P < 0,01$
кора великих півкуль	$0,71 \pm 0,093$ ; $P < 0,01$
стовбур	$0,62 \pm 0,096$ ; $P < 0,05$

Ці результати вказують на важливу роль окисного стресу в індукції астрогліальної реактивної відповіді за умов гіпертиреозу.

Астроцити є спеціалізованими гліальними клітинами, число яких більше ніж у 5 разів перевищує кількість нейронів у ЦНС

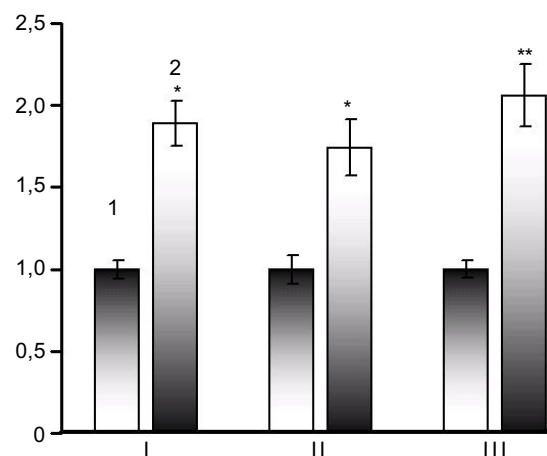


Рис. 3. Відносний вміст гліального фібрилярного кислого білка у цитоскелетній фракції з мозку щурів контрольної (1) та експериментальної (2) груп: I – гіпокамп, II – кора великих півкуль, III – стовбур мозку

[16]. Астроцити відповідають на дію ушкоджувальних факторів через посередництво астрогліозу. Астрогліоз індукується різними за природою чинниками і є ознакою патогенетичних і структурних ушкоджень ЦНС. Відомо, що астрогліоз не є просто феноменом відповіді за принципом так-ні. Цей процес є тонко відградованою послідовністю змін, що проходять у ситуаційно-залежний спосіб і регулюються як зовнішніми сигналами, так і нейронгліальною взаємодією. Зміни, якими супроводжується астрогліоз, спрямовані від зворотних змін експресії генів і клітинної гіпертрофії зі зберіганням клітинних доменів і структури тканин до довготривалого формування рубців і перебудови структури окремих ділянок мозку.

Останнім часом отримані беззаперечливі докази того, що астроцити відіграють в окремих випадках головну або значну роль у розладах ЦНС. Водночас залишається незрозумілим питання, чи можливо дисфункції астроцитів або астрогліоз представити як клінічні ознаки або механізми, що призводять до патологічних змін у ЦНС [12].

Ефекти ТГ на астрогліальні клітини реалізуються через реорганізацію їх цитоскелета, яка контролюється ступенем фосфорилування ГФКБ [30].

Роль ТГ у дозріванні астроцитів залишається не зовсім зрозумілою. Їхній вплив на дозрівання мозку реалізується також через взаємодію з ядерними рецепторами

і регуляцію генної експресії. Зниження концентрації ТГ частково блокує диференціацію астроцитів [21]. За останні 10 років був зроблений значний прогрес у розкритті механізму перетворення сигналу трийодтироніну ( $T_3$ ) у клітинну відповідь. Ядерні рецептори ТГ функціонують по типу аорецепторів. Тобто вони мають активність за відсутності гормону, а стимуляція  $T_3$  діє як репресор транскрипції окремих генів [14].

Усі ізоформи  $T_3$ -рецепторів експресуються в мозку. Просторова і тимчасова експресія цих рецепторів може бути основою створення унікальних нейрональних ансамблів. Один із шляхів впливу на нейрональну диференціацію може реалізуватися внаслідок участі ТГ у виробленні нейротропів та їх рецепторів [13].

Клітинні рецептори ТГ залучаються до міграції клітин, синаптогенезу як у період розвитку нервової системи, так і в дорослому мозку. Експресія мутантних рецепторів ТГ у дорослих мишей індукує стійкі поведінкові зміни, синдром тривожності та морфологічні зміни у гіпокампі [15]. Це вказує на важливу регуляторну роль балансу ТГ протягом усього життя.

Є дані про вплив ТГ на стан окремих компонентів цитоскелета: мікрофіламентів, мікотрубочок і проміжних філаментів. У агрегованих культурах клітин ТГ стимулює експресію білків нейрофіламентів, а також появу обмежувальних гліальних клітин з надмірно розвиненими волокнами [28]. Адгезія астроцитів порушується при

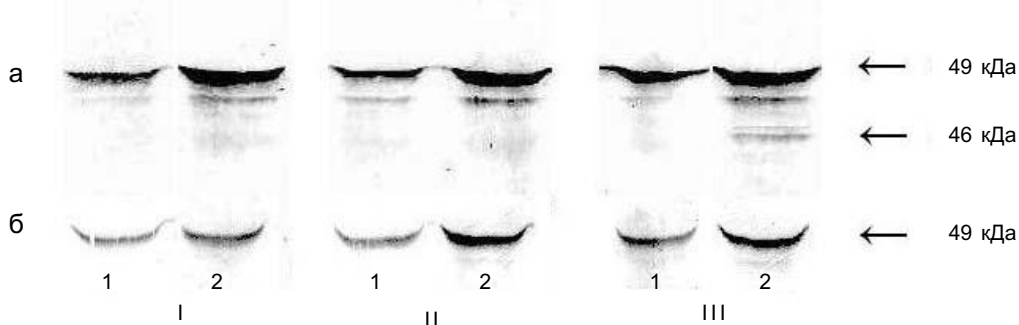


Рис. 4. Результати імуноблотингу філаментних (а) і розчинних (б) фракцій білків проміжних філаментів: 1 – контроль; 2 – щури з гіпертиреозом. I – кора великих півкуль, II – стовбур мозку, III – гіпокамп

відсутності ТГ, що впливає на нейрон-гліальні контакти [17]. Таким чином, астроцитзалежне регулювання адгезивних взаємодій забезпечує механізм, за допомогою якого ТГ може впливати на міграцію нервових клітин і формування нейрональних зв'язків.

Гіпертиреоз викликає багатофакторні метаболічні порушення, які можуть спричинити нейротрофічні, нейромодуляторні та функціональні розлади. Надмірна концентрація ТГ викликає стійкі метаболічні порушення у нервових клітинах. Тривалий метаболічний розлад у клітинах ЦНС може позначитися на функціях вищої нервової діяльності, зокрема як дефіцит пізнавальної активності.

Результати тесту умовного рефлексу пасивного уникання свідчать про можливий зв'язок між розвитком окисного стресу, надмірним і тривалим астрогліозом і пізнавальним дефіцитом у групі щурів з гіпертиреозом.

Доведено, що у щурів з гіпотиреозом мозок тривалий час залишається незрілим. Nunez J. і співавт. [24] передбачають, що ТГ забезпечує синхронізацію збільшення аксонів і дендритів. Швидкість формування мікротрубочок збільшується з віком, причому це збільшення сповільнюється при гіпотиреозі і відновлюється ТГ. Принаймні експресія 5 білків, які регулюють стан тубулінових філаментів, знаходиться під тиреоїдним контролем [25]. Зміна складу таких білків контролює кількість і довжину мікротрубочок при формуванні нейритів під час диференціації. Можливо, ТГ є одним з чинників, який визначає послідовність експресії генів, що регулюють процеси диференціації.

Показано, що в неокортексі та мозочку після стимуляції  $T_3$  активується транскрипційна регуляція та експресія не всіх, а насамперед нервовоспецифічних білків [8]. Диференціальна регуляція експресії в клітинах нервової системи сприяє встанов-

ленню стаціонарного стану, а також адаптації клітин у відповідь на зовнішні сигнали, що опосередковані гормональною регуляцією. Механізм гормональної регуляції ТГ може бути одним із факторів мікрооточення нервових клітин і модулювати їх специфічну відповідь на дію різних стимулів. Несприятливі чинники можуть впливати на метаболізм ТГ. Порушення гормонального балансу індукує метаболічні порушення, які відображаються як на функціонуванні окремих нервових клітин, так і ЦНС у цілому.

Передбачають, що в онтогенезі мозку існує лише короткий період, протягом якого нервові клітини чутливі до дії ТГ. Незважаючи на це, існують дані про вплив гіпертиреозу на сформовану нервову систему. У ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС з патологією щитоподібної залози захворюваність нервової системи й органів чуття підвищена в 7,7 раза [3].  $T_3$  має множинні ефекти на нервові клітини. Є дані про те, що ТГ активує транспорт глюкози і метаболічну активність астроцитів [27]. Враховуючи цей факт, можливо передбачити, що виявлена нами інтенсифікація фібрилогенезу в гліальних клітинах зумовлена саме цим ефектом ТГ.

Раніше було показано, що проміжні філаменти схильні до протеолізу кальційзалежними протеїназами – калпаїнами [6]. У дослідах на тваринах виявлено, що при гіпертиреозі порушується гомеостаз  $Ca^{2+}$  [10]. Це дає змогу передбачити, що ТГ може також впливати на стан проміжних філаментів за допомогою модулювання активності кальційзалежних протеїназ. Цитоскелет еукаріотних клітин розглядають нині не тільки як структурний інтегратор, але і як активний модулятор багатьох клітинних процесів і функцій [16]. Таким чином, гліальні проміжні філаменти залучаються до процесів, котрі регулюються дією ТГ. Враховуючи зв'язок між астрогліальною активацією і здатністю цих клітин до міграції, можна також перед-

бачити, що ТГ впливають на розповсюдження і міграцію астроцитів у зрілій нервовій системі так само як і в період її розвитку [20].

Отримані результати вказують на тісний зв'язок між розвитком окисного стресу в нервовій тканині, реактивацією астроцитів і пізнавальним дефіцитом у щурів за умов гіпертиреозу. Виявлені зміни поліпептидного складу проміжних філаментів глії свідчать про певну пластичність астроцитарного цитоскелета в умовах гіпертиреозу. Ідентифікація мережі генів, експресія яких чутлива до регуляції гормоном щитоподібної залози в період розвитку мозку і в зрілій нервовій системі, з'ясування механізмів регуляції та фізіологічної ролі продуктів цих генів залишається головною метою майбутніх досліджень.

**В.С. Недзвецкий, П.А. Неруш**

### **ВЛИЯНИЕ ГИПЕРТИРЕОЗА НА КОГНИТИВНЫЕ ПРОЦЕССЫ И СОСТОЯНИЕ ГЛИАЛЬНЫХ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ФИЛАМЕНТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС**

Исследовано влияние гипертиреоза на показатели окислительного стресса, состояние глиальных промежуточных филаментов и память. В мозгу крыс с гипертиреозом выявлено достоверное увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов и ухудшение процесса запоминания. Изменения полипептидного состава обнаружены в гипокампе и коре больших полушарий. В гипокампе крыс с гипертиреозом отмечается увеличение интенсивности полипептидных зон как растворимой, так и филаментной форм глиального фибриллярного кислого белка. Полученные результаты указывают на возможность реконструкции цитоскелета глиальных клеток под влиянием тиреоидных гормонов. Ключевые слова: глиальные промежуточные филаменты, гипертиреоз, когнитивные процессы.

**V.S. Nedzvetsky, P.A. Nerush**

### **THE EFFECT OF HYPERTHYREOSIS ON THE LEARNING AND MEMORY PROCESSES AND THE STATE OF THE GLIAL INTERMEDIATE FILAMENTS IN RAT BRAIN**

The effects of hyperthyreosis on oxidative stress, state of glial intermediate filaments and memory were investigated. We ob-

served a significant increase in lipid peroxidation products into both hippocampus and cortex and memory worsening. The changes of GFAP polypeptides was observed in hippocampus and cortex. In group of rats with hyperthyreosis, the content of GFAP in both soluble and filamentous fractions was increased in hippocampus. This data shows, that glial cytoskeleton is reconstructed under thyroid hormone effects. Key words: glial intermediate filaments, hipertireosis, cognitive processe.

*Dnepropetrovsk National University; Dnepropetrovsk State Medical Academy*

### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Загородній М.П. Стан тиреоїдної активності та резистентності у дітей, що проживають в районах сумісної дії солей важких металів та малих доз радіації // Сум. держ. ун-т. – 1997. – 16 с. Укр. Деп. 28.07.97, № 447.
2. Кондор А.И. Современные проблемы тиреоидологии // Пробл. эндокринологии. – 1999. – **45**, № 1. – С. 3–8.
3. Кузьмина Н.С., Гаврилова Е.М., Александрова Л.М. Изучение неспецифических механизмов защиты организма и тиреоидного статуса у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС в отдаленные сроки после катастрофы // Мед. консультация. – 1998. - **1**. – С. 46–48.
4. Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Морион. – К., 2001. – 408 с.
5. Недзвецкий В.С., Березин В.А., Оберняк Т.И., Жмарева Е.Н. Характеристика специфических белков промежуточных филаментов в опухолях головного мозга человека // Биохимия. – 1986. – **51**, № 11. – С. 1843–1850.
6. Недзвецкий В.С., Ушакова Г.А., Бусыгина С.Г., Березин В.А., Дворецкий А.И. Влияние малых доз ионизирующей радиации на промежуточные филаменты и  $Ca^{2+}$ -активируемую систему протеолиза головного мозга крысы // Радиобиология. – 1991. – **31**, вып. 3. – С. 333–339.
7. Сытник С.И., Стонсаров А.Н., Воронежский Б.К. Функциональное состояние тиреоидной системы у детей, облученных внутриутробно в результате Чернобыльской катастрофы // Пробл. эндокринологии. – 1999. – **45**, № 1. – С. 26–29.
8. Andres-Barquin P.J., Fages C., Le Prince G., Rolland B., Tardy M. Thyroid hormones influence the astroglial plasticity: changes in the expression of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and of its encoding message // Neurochem. Res. – 1994. – **19**, № 1. – P. 65–69.
9. Aydin M., Yilmaz B., Alcın E., Nedzvetsky V.S., Sahin Z., Tuzcu M. Effects of letrozole on hippocampal and

- cortical catecholaminergic neurotransmitter levels, neural cell adhesion molecule expression and spatial learning and memory in female rats // *Neuroscience*. – 2008. – **151**. – P. 186–194.
10. Barber P.J., Elliott J. Study of calcium homeostasis in feline hyperthyroidism // *J. Sm. Anim. Pract.* – 1996. – **37**, № 12. – P. 575–585.
  11. Baydas G., Koz S.T., Tuzcu M., Etem E., Nedzvetsky V.S. Melatonin inhibits oxidative stress and apoptosis in fetal brains of hyperhomocysteinemic rat dams // *J. Pineal. Res.* – 2007. – **43**, № 3. – P. 225–231.
  12. Baydas G., Nedzvetskii V.S., Kirichenko S.V., Nerush P.A. Astrogliosis in the hippocampus and cortex and cognitive deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes: effects of melatonin // *Neurophysiology*. – 2008. – **40**, № 2. – P. 105–111.
  13. Bernal J., Nunez J. Thyroid hormones and brain development // *Eur. J. Endocrinol.* 1995. – **133**, № 4. – P. 390–398.
  14. Bernal J. Thyroid hormones and brain development // *Vitamins and Hormones*. – 2005. – **71**. – P. 95–122.
  15. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.* – 2007. – **3**, № 3. – P. 249–259.
  16. Eng L.F., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000) // *Neurochem. Res.* – 2000. – **25**, № 9-10. – P. 1439–1451.
  17. Farvell K., Tranter C., Leonard J.L. Thyroxine-dependent regulation of integrin-laminin interaction in astrocytes // *Endocrinology*. – 1995. – **136**, № 9. – P. 3909–3915.
  18. Haddad F., Arnold C., Zeng M., Baldwin K. Interaction of thyroid state and denervation on skeletal myosin heavy chain expression // *Muscle and nerve*. – 1997. – **20**, № 12. – P. 1487–1496.
  19. Hattori F., Oikawa S. Peroxiredoxins in the central nervous system // *Subcell Biochem.* – 2007. – **44**. – P. 357–374.
  20. King L., Schwartz N., Domowicz M. Glial migratory streams in the developing hindbrain: A slice culture approach // *J. Neuroscience Methods*. – 2009. – **177**, № 1. – P. 30–43.
  21. Manzano J., Bernal J., Morte B. Influence of thyroid hormones on maturation of rat cerebellar astrocytes // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2007. – **25**, № 3. – P. 171–179.
  22. Miller G.L. Protein determination for large numbers of samples // *Anal. Chem.* – 1959. – **31**, № 5. – P. 964–966.
  23. Motomura K., Brent G.A. Thyreotoxicosis // *Endocrinol. and Clin. Metabol. North Amer.* – 1998. – **27**, № 1. – P. 1–23.
  24. Nunez J., Couchie D., Aniello F., Bridoux A.M. Thyroid hormone effects on neuronal differentiation during brain development // *Acta med. Austr.* – 1992. – **19**, № 1. – P. 36–39.
  25. Aniello F., Couchie D., Gripois D., Nunez J. Regulation of five tubulin isotypes by thyroid hormone during brain development // *Neurochem.* – 1991. – **57**, № 5. – P. 1781–1786.
  26. Nedzvetskii V.S., Tuzcu M., Yasar A., Baydas G. Effects of vitamin E against aluminum neurotoxicity in rats // *Biochemistry (Moscow)*. – 2006. – **71**, № 3, P. 239–244.
  27. Roeder L.M., Hopkins I.B., Kaiser J.R., Hanukoglu L., Tildon J.T. Thyroid hormone action on glucose transporter activity in astrocytes // *Biochem. and Biophys. Res.* – 1988. – **156**, № 1. – P. 275–281.
  28. Trentin A.G., De Aguiar C.B., Garcez R.C., Alvarez-Silva M. Thyroid hormone modulates the extracellular matrix organization and expression in cerebellar astrocyte: effects on astrocyte adhesion // *Glia*. – 2003. – **42**, № 4. – P. 359–369.
  29. Venero C., Herrero A.I., Touyarot K., Cambon K., Lypez-Fernández M.A., Berezin V., Bock E., Sandi C. Hippocampal up-regulation of NCAM expression and polysialylation plays a key role on spatial memory // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – **23**, № 6. – P. 1585–1595.
  30. Zamoner A., Funchal C., Jacques-Silva M.C., Gottfried C., Barreto Silva F.R., Pessoa-Pureur R. Thyroid hormones reorganize the cytoskeleton of glial cells through Gfap phosphorylation and RhoA-dependent mechanisms // *Cell Mol. Neurobiol.* – 2007. – **27**, № 7. – P. 845–865.

*Дніпропетров. нац. ун-т ім. О. Гончара;  
Дніпропетров. мед. академія  
E-mail : nedzvetskyvictor@ukr.net*

*Матеріал надійшов до  
редакції 19.05.2010*