

Психомодулирующий и анксиолитический эффекты АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментальной модели гиперфункции щитовидной железы

А.А. Цибизова¹, М.У. Сергалиева¹, Л.А. Андреева², О.А. Башкина¹, Н.Ф. Мясоедов², М.А. Самоутруева¹

¹ Астраханский государственный медицинский университет Минздрава России
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, 121

² Институт молекулярной генетики НИЦ «Курчатовский институт»
123182, г. Москва, пл. Академика Курчатова, 2

Резюме

Экспериментальное исследование посвящено выявлению возможных психомодулирующего и анксиолитического эффектов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях гиперфункции щитовидной железы. **Материал и методы.** Эксперимент выполнен на белых крысах-самцах, которые были расформированы на группы: I – контроль; II – крысы с моделью гипертиреоза, III и IV – животные, получавшие на фоне гипертиреоза АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в дозах 174 и 178 мкг/кг/сут соответственно в течение 21 дня. Развитие экспериментального гипертиреоза у животных вызывали путем введения водного раствора калия йодида в дозе 75 мкг/кг в желудок через зонд ежедневно в течение трех недель. Оценку поведенческой активности проводили, применяя психофармакологические тесты «Решетка» и «Темно-светлая камера» в стандартной модификации. **Результаты и их обсуждение.** В условиях экспериментального гипертиреоза в тесте «Решетка» наблюдались изменения психомоторного поведения животных в виде подавления ориентировочно-исследовательской активности, а именно снижение числа стоек и исследовательских «заглядываний» вниз. В тесте «Темно-светлая камера» на фоне гиперфункции щитовидной железы отмечалось увеличение уровня тревожности, проявляющееся в снижении времени проведения в светлом отсеке, количестве переходов между отсеками и стоек, а также повышении числа оценок «риска» – «выглядываний» из отсека. Изучаемые субстанции АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза способствовали коррекции вышеперечисленных поведенческих нарушений, устраняя тревожно-депрессивное состояние лабораторных животных. **Заключение.** При исследовании влияния субстанций АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза на поведенческую активность белых крыс в тестах «Решетка» и «Темно-светлая камера» установлено, что изучаемые пептидные соединения проявляют психомодулирующий и анксиолитический эффекты, корректируя поведенческие реакции.

Ключевые слова: гипертиреоз, нейропептиды, семакс, поведение, тест «Решетка», тест «Темно-светлая камера».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Сергалиева М.У., e-mail: charlina_ast@mail.ru

Для цитирования: Цибизова А.А., Сергалиева М.У., Андреева Л.А., Башкина О.А., Мясоедов Н.Ф., Самоутруева М.А. Психомодулирующий и анксиолитический эффекты АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на фоне экспериментальной модели гиперфункции щитовидной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(1):197–203. doi: 10.18699/SSMJ20240119

Psychomodulatory and anxiolytic effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro against the background of experimental model of thyroid hyperfunction

A.A. Tsibizova¹, M.U. Sergalieva¹, L.A. Andreeva², O.A. Bashkina¹, N.F. Myasoedov², M.A. Samotrueva¹

¹ Astrakhan State Medical University of Minzdrav of Russia
414000, Astrakhan, Bakinskaya st., 121

² Institute of Molecular Genetics of National Research Centre "Kurchatov Institute"
123182, Moscow, Akademika Kurchatova sq., 2

Abstract

The experimental study is devoted to the identification of possible psychomodulatory and anxiolytic effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro under conditions of thyroid hyperfunction. **Material and methods.** The experiment was performed on white male rats, which were divided into groups: I – control; II – rats with hyperthyroidism model, III and IV – animals receiving ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro (Semax) and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro at doses of 174 and 178 µg/kg/day, respectively, for 21 days against the background of hyperthyroidism. The development of experimental hyperthyroidism in animals was induced by administration of an aqueous solution of potassium iodide at a dose of 75 µg/kg by intragastric gavage, daily for 3 weeks. Behavioural activity was assessed using psychopharmacological tests “Lattice” and “Light-Dark box” in standard modification. **Results and discussion.** Under conditions of experimental hyperthyroidism in the “Lattice” test, changes in psychomotor behaviour of animals were observed in the form of suppression of orienteering and exploratory activity, namely, a decrease in the number of stands and exploratory “peeks” downwards. In the test “Light-Dark box” against the background of thyroid hyperfunction, an increase in the level of anxiety was observed, manifested in a decrease in the time spent in the light compartment, the number of transitions between compartments and racks, as well as an increase in the number of assessments of “risk” – “looking out” of the compartment. The studied substances ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro in conditions of experimental hyperthyroidism promoted the correction of the above-mentioned behavioural disorders, eliminating the anxiety-depressive state of laboratory animals. **Conclusions.** When studying the effect of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro substances under conditions of experimental hyperthyroidism on behavioural activity of white rats in the tests “Lattice” and “Light-Dark box” it was revealed that the studied peptide compounds exhibit psychomodulatory and anxiolytic effects, correcting behavioural reactions.

Key words: hyperthyroidism, neuropeptides, semax, behaviour, “Lattice” test, “Light-Dark box” test.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Correspondence author: Sergalieva M.U., e-mail: charlina_ast@mail.ru

Citation: Tsibizova A.A., Sergalieva M.U., Andreeva L.A., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Samotrueva M.A. Psychomodulatory and anxiolytic effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro against the background of experimental model of thyroid hyperfunction. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(1):197–203. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240119

Введение

Частота и распространенность заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в настоящее время увеличиваются. Гормоны ЩЖ – тироксин (Т₄) и 3,5,3'-трийодтиронин (Т₃) – оказывают существенное влияние на физиологические процессы, воздействуя прямо и опосредованно на все системы организма (иммунную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, нервную и др.). ЦНС является важнейшей мишенью тиреоидных гормонов (ТГ). Во время созревания мозга гормоны ЩЖ регулируют синаптогенез, миелинизацию, миграцию и дифференцировку нервных клеток, реализуя свое воздействие через ядерные рецепторы ТГ и влияние на экспрессию генов [1]. Установлено, что ТГ проникают через гематоэнцефалический барьер и определяются во всех отделах головного мозга, изменяя скорость метаболизма в нервной клетке и ее кровоснабжения. Отмечено, что в гипотиреоидном состоянии отмечается снижение мозгового кровотока и потребление кислорода и

глюкозы клетками мозга, что объясняет замедление скорости мыслительных процессов, памяти и затруднение обучения при недостатке ТГ. В подтверждение указанному доказано, что повышенное содержание тироксина, наоборот, увеличивает возбудимость нервной системы, скорость и амплитуду рефлекторных реакций, улучшает процессы запоминания информации [2–4].

Предполагается, что основной эффект гормонов ЩЖ реализуется путем изменения уровня нейромедиаторов, осуществляющих передачу электрохимического импульса между нейронами. В экспериментах показано, что ТГ непосредственно действуют на мозг и находятся в зависимости от различных нейромедиаторов. При недостатке ТГ снижается концентрация дофамина в различных отделах полушарий головного мозга и мозжечке, в стриатуме уменьшается количество диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. В свою очередь, дофамин снижает секрецию тиреотропного гормона, серотонин на уровне гипоталамуса подавляет синтез рилизинг-

фактора. Доказано влияние ТГ на активность ГАМК-трансаминазы и глутаматдекарбоксилазы, ответственных за синтез и деградацию гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Обнаружено, что при введении ТГ повышается высвобождение ГАМК из пресинаптических окончаний и снижается обратный захват этого нейромедиатора, что приводит к усилению его действия [5, 6].

Учитывая значимость научных работ, посвященных изучению психоневрологических расстройств при заболеваниях ЩЖ, необходимыми становятся поиск и изучение средств коррекции возможных нарушений со стороны нейроэндокринной системы. В последние десятилетия актуальным направлением является изучение соединений пептидной природы, на основе которых синтезируются эффективные инновационные лекарственные средства, обладающие значительным разнообразием фармакологических свойств. Интерес вызывают пептиды семейства меланокортинов – семакс и его аналоги, которые имеют общую N-концевую последовательность аминокислот, являющуюся основной детерминантой биологической активности меланокортинов, связанной с их способностью влиять на обучение, концентрацию внимания, поведение и проявлять нейропротекторный эффект [7]. Меланокортиновые нейропептиды оказывают нейротропный, психотропный, анксиолитический и другие фармакологические эффекты, обусловленные увеличением содержания нейротрофических факторов в головном мозге, а также влиянием на функциональную активность нейромедиаторных систем [8]. Таким образом, анализ научной литературы показал, что на сегодняшний день активно изучается фармакологическая активность регуляторных пептидов, но данных об их психотропном влиянии при эндокринных нарушениях недостаточно.

В связи с вышесказанным целью экспериментального исследования явилось выявление возможных психомодулирующего и анксиолитического эффектов АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (семакса) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях гиперфункции щитовидной железы.

Материал и методы

Экспериментальное исследование выполнено на крысах-самцах массой 250–270 г (40 особей), которые были получены из экспериментально-биологической клиники Научно-исследовательского центра Астраханского государственного медицинского университета Минздрава России. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде, а также есте-

ственным световым режиме. Крыс разделили на группы (по 10 особей в каждой): I – контроль; II – крысы с экспериментальной моделью гипертиреоза, III и IV – животные, получавшие на фоне гипертиреоза АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro (семакс) и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro соответственно. Развитие экспериментального гипертиреоза у животных вызывали путем введения водного раствора калия йодида (ПФК «Обновление», Россия) в дозе 75 мкг/кг в желудок через зонд, ежедневно в течение трех недель [9]. Доза КИ выбрана в результате предварительных исследований как наиболее активная. Использованные в исследовании субстанции пептидов были синтезированы в НИИ «Курчатовский институт» под руководством академика РАН Н.В. Мясоедова. Нейропептидные соединения, растворенные в воде для инъекций, вводили внутривенно в течение трех недель после окончания введения КИ в дозах 174 и 178 мкг/кг/сут соответственно, которые составляли 1/5 от молекулярной массы изучаемых соединений.

Все процедуры с грызунами выполняли в соответствии с международными правилами и нормами обращения с лабораторными животными, не противоречащими Хельсинкской декларации (1964–2013), Европейской конвенции по защите животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Для подтверждения развития гиперфункции ЩЖ у животных в сыворотке крови определяли содержание ТГ (трийодтиронина, тироксина) и тиреотропного гормона, а также изучали поведение, измеряли массу крыс, ректальную температуру и частоту сердечных сокращений. Уровень ТГ оценивали методом иммуноферментного анализа с применением наборов ELISA Kit for Thyroxine (T4), ELISA Kit for Triiodothyronine (T3) и ELISA Kit for Thyroid Stimulating Hormone (TSH) (Cloud-Clone Corp., Китай). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) исследовали, применяя систему неинвазивного измерения кровяного давления с хвоста грызунов «Систола» с нагревательной платформой «Флогистон» (ООО «Нейроботикс», Россия).

Оценку поведенческой активности проводили, применяя в стандартной модификации психофармакологические тесты – «Решетка» и «Темно-светлая камера» (ТСК). Данные поведенческие методы позволяют оценить выраженность и динамику отдельных поведенческих элементов, психомоторных изменений в поведении и уровень эмоционально-поведенческой реактивности, исследовательской активности и тревожности животного.

Для оценки психомодулирующего действия АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro применяли поведенческий тест «Решетка», установка которого представляет собой жесткую пластиковую решетку с ячейками $2,5 \times 2,5$ см, переключками шириной 0,5 см и размерами 30×30 см, зафиксированную на высоте 70 см от пола [10]. Поведенческие показатели (количество пересеченных ячеек решетки (горизонтальная активность), исследовательских «заглядываний» вниз, «соскальзываний» лап, вставаний на задние лапы (вертикальная активность)) регистрировали в течение 5 минут.

Для выявления анксиолитического компонента действия исследуемых нейропептидных соединений использовали поведенческий метод ТСК, представляющий собой закрытую камеру, разделенную на две неравные части: темную (1/3 часть) и светлую (2/3 части) [11]. Животное помещали в светлый отсек и в течение 5 минут фиксировали такие показатели, как латентный период первого захода в темный отсек, время нахождения в каждом отсеке, количество переходов между отсеками, стоек и «выглядываний» из темного отсека в светлый.

Полученные данные оценивали на нормальность распределения по критерию Шапиро – Уилка. Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, статистически значимыми считали результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Развитие гиперфункции ЩЖ у животных сопровождалось увеличением уровня T_4 в 1,9 раза, T_3 – в 1,2 раза ($p < 0,01$) и снижением содержания тиреотропного гормона в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контрольных крыс. Кроме того, у гипертиреоидных особей наблюдали повышение агрессивности в поведении, что проявлялось в формировании межсамцовых конфронтаций, видимые изменения шерстяного покрова, снижение массы тела на 28 % ($p < 0,05$), повышение ЧСС на 35 % ($p < 0,05$) и ректальной температуры (до $39,2 \pm 0,2$ °C).

Результаты оценки поведенческой активности грызунов в тесте «Решетка» представлены в табл. 1. У группы крыс с гиперфункцией ЩЖ по сравнению с контрольными животными наблюдалось увеличение количества пересеченных ячеек (на 92 %, $p < 0,001$) и «соскальзываний» лап (на 48 %, $p < 0,01$), снижение числа стоек (на 27 %, $p < 0,05$) и исследовательских «заглядываний» вниз (на 40 %, $p < 0,01$) (см. табл. 1). Применение субстанций АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза привело к коррекции поведенческих показателей в тесте «Решетка». Так, при введении АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro уменьшалось число пересеченных ячеек (на 36 %, $p < 0,01$, и 26 %, $p < 0,05$), «соскальзываний» лап (на 20 %, $p > 0,05$, и 28 %, $p < 0,05$), увеличивалось количество стоек (на 27 %, $p < 0,05$, и 14 %, $p > 0,05$), исследовательских «заглядываний» вниз (на 87 %, $p < 0,001$, и 34 %, $p < 0,05$) соответственно относительно группы «гипертиреоз» (см. табл. 1).

Таблица 1. Влияние АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте «Решетка» в условиях гиперфункции ЩЖ

Table 1. Effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on behavioural responses of white rats in the Lattice test under conditions of thyroid hyperfunction

Поведенческий показатель	Экспериментальная группа			
	Контроль ($n = 10$)	Гипертиреоз ($n = 10$)	Гипертиреоз + АКТГ(4-7)-Pro- Gly-Pro ($n = 10$)	Гипертиреоз + АКТГ(6-9)-Pro- Gly-Pro ($n = 10$)
Количество пересеченных ячеек решетки	$7,2 \pm 0,4$	$13,8 \pm 0,8^{***}$	$8,8 \pm 0,6^{##}$	$10,2 \pm 0,9^{\#}$
Число вставаний на задние лапы	$5,6 \pm 0,4$	$4,1 \pm 0,3^*$	$5,2 \pm 0,4^{\#}$	$4,9 \pm 0,3$
Количество исследовательских «заглядываний» вниз	$6,3 \pm 0,4$	$3,8 \pm 0,3^{**}$	$7,1 \pm 0,5^{###}$	$5,1 \pm 0,4^{\#}$
Число «соскальзываний» лап	$5,0 \pm 0,3$	$7,5 \pm 0,6^{**}$	$6,0 \pm 0,5$	$5,4 \pm 0,5^{\#}$

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы животных с гипертиреозом ($^{\#}$ – при $p < 0,05$, $^{##}$ – при $p < 0,01$, $^{###}$ – при $p < 0,001$).

Результаты, полученные в ходе изучения поведения грызунов в тесте ТСК, представлены в табл. 2. Развитие гипертиреоза у животных способствовало повышению уровня показателей тревожно-депрессивного характера. Так, в тесте ТСК наблюдалось повышение латентного периода захода в темный отсек (на 27 %, $p < 0,05$), уменьшение времени проведения в светлом отсеке (на 32 %, $p < 0,05$), количества переходов между отсеками (на 20 %, $p < 0,05$), а также увеличение числа оценок «риска» – «выглядываний» из отсека (на 69 %, $p < 0,001$) относительно контроля (см. табл. 2). Соединения АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза в тесте ТСК способствовали соответственно повышению периода проведения в светлом отсеке (на 42,5 %, $p < 0,01$), числа переходов между отсеками (на 42 %, $p < 0,01$, и 21 %, $p < 0,05$), стоек (на 29 %, $p < 0,05$, и 15 %, $p > 0,05$), а также снижению количества «выглядываний» (на 36 %, $p < 0,01$, и 24 %, $p < 0,05$) (см. табл. 2).

Обсуждение

Тиреопатии сопровождаются психоневрологическими сдвигами, высокая частота которых связана с нарушением секреции гормонов ЩЖ, участвующих в синтезе белков нервной системы, синаптогенезе, формировании цитоскелета астроцитов, нейрональной миграции и дифференцировке, делении нейробластов, пролиферации нейрональных отростков, выработке нейротрофинов и образовании рецепторов к ним, миелинизации, а также в процессах апоптоза [12]. Кроме того, гормоны гипоталамо-гипофизарно-надпочечни-

ковой системы принимают активное участие в развитии тревожных состояний, например, содержание АКТГ, кортиколиберина и кортикостерона повышается в состоянии тревоги и страха. В исследованиях на двух линиях крыс с высоким и низким уровнем тревожности установлено, что после нахождения в открытом рукаве теста «Приподнятый крестообразный лабиринт» у животных с более высоким уровнем тревожности концентрация АКТГ и кортикостерона в плазме больше, чем у особей менее тревожной линии [11, 13].

При рассмотрении взаимосвязи между эндокринопатиями и депрессивным расстройством важно учитывать метаболизм ТГ в головном мозге. В гипофизе и периферических тканях действие гормонов ЩЖ модулируется локальными дейодиназами, превращающими T_4 в более активный T_3 , молекулярные эффекты которого в отдельных тканях зависят от рецепторов T_3 и их взаимодействия с другими коактиваторами, а также от репрессии специфических генов [14, 15].

В нашем эксперименте на фоне экспериментального гипертиреоза в тесте «Решетка» отмечены психомоторные изменения в поведении животных, что проявлялось в повышении спонтанной, беспорядочной, хаотичной двигательной активности на фоне подавления ориентировочно-исследовательской активности, а именно снижением числа стоек и исследовательских «заглядываний» вниз. Оценка поведения крыс в тесте ТСК показала, что на фоне гиперфункции ЩЖ наблюдается увеличение уровня тревожности, проявляющейся в снижении таких показателей, как время проведения в светлом отсеке, количество перехо-

Таблица 2. Влияние АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro на поведенческие реакции белых крыс в тесте ТСК в условиях гиперфункции щитовидной железы

Table 2. Effects of ACTH(4-7)-Pro-Gly-Pro and ACTH(6-9)-Pro-Gly-Pro on behavioural responses of white rats in the Light-Dark box test under conditions of thyroid hyperfunction

Поведенческий показатель	Экспериментальная группа			
	Контроль (n = 10)	Гипертиреоз (n = 10)	Гипертиреоз + АКТГ(4-7)-Pro- Gly-Pro (n = 10)	Гипертиреоз + АКТГ6-9- Pro- Gly-Pro (n = 10)
ЛП захода в темный отсек, с	26,2 ± 2,1	33,2 ± 1,6*	28,7 ± 1,5	29,2 ± 1,2
Время, проведенное в светлом отсеке, с	66,1 ± 5,1	45,1 ± 4,8*	63,1 ± 2,9 [#]	65,4 ± 3,5 [#]
Число переходов между отсеками	5,1 ± 0,4	4,05 ± 0,2*	5,7 ± 0,4 [#]	4,9 ± 0,3 [#]
Число «выглядываний» из отсека	3,2 ± 0,2	5,3 ± 0,4***	3,4 ± 0,1 [#]	4,1 ± 0,3 [#]
Число стоек	5,1 ± 0,6	4,4 ± 0,4	5,7 ± 0,3 [#]	5,1 ± 0,4

Примечание. Обозначены статистически значимые отличия от величин соответствующих показателей группы контроля (* – при $p < 0,05$, ** – при $p < 0,01$, *** – при $p < 0,001$) и группы животных с гипертиреозом ([#] – при $p < 0,05$, ^{##} – при $p < 0,01$).

дов между отсеками и стоек, а также повышение числа оценок «риска» – «выглядываний» из отсека [16–18].

Заключение

Анализ поведенческой активности лабораторных животных в тестах «Решетка» и ТСК показал, что введение АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro в условиях экспериментального гипертиреоза способствует коррекции вышеперечисленных параметров поведения, устраняя нарушения тревожно-депрессивного характера. Таким образом, можно заключить, что субстанции АКТГ(4-7)-Pro-Gly-Pro и АКТГ(6-9)-Pro-Gly-Pro проявляют психомодулирующий и анксиолитический эффекты, корректируя нарушения при гипертиреозе поведенческие реакции.

Список литературы / References

1. Niedowicz D.M., Wang W.X., Price D.A., Nelson P.T. Modulating thyroid hormone levels in adult mice: impact on behavior and compensatory brain changes. *J. Thyroid Res.* 2021;2021:13. doi: 10.1155/2021/9960188
2. Cole L.J., Farrell M.J., Gibson S.J., Egan G.F. Age-related differences in pain sensitivity and regional brain activity evoked by noxious pressure. *Neurobiol. Aging.* 2010;31(3):494–503. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.04.012
3. Dratman M.B., Martin J.V. The many faces of thyroxine. *AIMS Neurosci.* 2020;7(1):17–29. doi: 10.3934/Neuroscience.2020002
4. Stepien B.K., Huttner W.B. Transport, metabolism, and function of thyroid hormones in the developing mammalian brain. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2019;10:209. doi: 10.3389/fendo.2019.00209
5. Menezes E.C., Santos P.R., Goes T.C., Carvalho V.C., Teixeira-Silva F., Stevens H.E., Badauê-Passos D.J. Jr. Effects of a rat model of gestational hypothyroidism on forebrain dopaminergic, GABAergic, and serotonergic systems and related behaviors. *Behav. Brain Res.* 2019;366:77–87. doi: 10.1016/j.bbr.2019.03.027
6. Беккер Р.А., Быков Ю.В. О роли нейроэндокринных нарушений в патогенезе когнитивной дисфункции при депрессивных состояниях (обзор литературы с комментариями). *Consil. med.* 2016;18(4):57–61.
Becker R.A., Bykov Y.V. On the role of neuroendocrine abnormalities in the pathogenesis of cognitive dysfunction in major depressive disorder (a literature review with authors' comments). *Consilium Medicum.* 2016;18(4):57–61. [In Russian].
7. Yasyenyavskaya A.L., Samotrueva M.A., Tsibizova A.A., Bashkina O.A., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Effects of neuropeptides on behavior of rats in open field test and experimentally induced social stress. *Archiv EuroMedica.* 2020;10(3):25–28. doi: 10.35630/2199-885X/2020/10/3.5/
8. Ясенявская А.Л., Цибилова А.А., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф., Башкина О.А., Самотруева М.А. Влияние глипролинов на уровень фактора роста нервов крыс в условиях «Социального» стресса. *Вестн. ВолгГМУ.* 2021;(4):55–59. doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-55-59
9. Yasyenyavskaya A.L., Tsibizova A.A., Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Bashkina O.A., Samotrueva M.A. Effect of glyprolines on the level of nerve growth factor in rats under conditions of «Social» stress. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta = Journal of the Volgograd State Medical University.* 2021;(4):55–59. [In Russian]. doi: 10.19163/1994-9480-2021-4(80)-55-59
10. Робинсон М.В., Обут Т.А., Мельникова Е.В., Труфакин В.А. Показатели клеточного и гуморального иммунитета при экспериментальном гипертиреозе и его коррекции. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2013;156(10):460–462.
Robinson M.V., Obut T.A., Melnikova E.V., Trufakin V.A. Indicators of cellular and humoral immunity in experimental hyperthyroidism and its correction. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2013;156(10):460–462. [In Russian].
11. Zhang L., Schallert T., Zhang Z.G., Jiang Q., Arniago P., Li Q., Lu M., Chopp M. A test for detecting long-term sensorimotor dysfunction in the mouse after focal cerebral ischemia. *J. Neurosci. Methods.* 2002;117(2):207–214. doi: 10.1016/s0165-0270(02)00114-0
12. Каде А.Х., Кравченко С.В., Трофименко А.И., Поляков П.П., Липатова А.С., Ананьева Е.И., Чаплыгина К.Ю., Уварова Е.А., Терещенко О.А. Современные методы оценки уровня тревожности грызунов в поведенческих тестах, основанных на моделях без предварительного обусловливания. *Кубан. науч. мед. вестн.* 2018;25(6):171–176. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176
13. Kade A.Kh., Kravchenko S.V., Trofimenko A.I., Polyakov P.P., Lipatova A.S., Ananyeva E.I., Chaplygina K.Yu., Uvarova E.A., Tereschenko O.A. Modern methods of anxiety assessment of rodents by tests based on unconditional behavior models. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik = Kuban Scientific Medical Bulletin.* 2018;25(6):171–176. [In Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-6-171-176
14. Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone and the brain: Mechanisms of action in development and role in protection and promotion of recovery after brain injury. *Pharmacol. Ther.* 2018;186:176–185. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.01.007
15. Ворвуль А.О., Бобынцев И.И., Свищева М.В., Медведева О.А., Мухина А.Ю., Андреева Л.А. Пептид

АКТГ4–7-PGP корректирует поведение и уровень кортикостерона у крыс в условиях хронического стресса. *Рос. физиол. ж.* 2021;107(11):1359–1371. doi: 10.31857/S0869813921110108

Vorvul A.O., Bobyntsev I.I., Svishcheva M.V., Medvedeva O.A., Mukhina A.Yu., Andreeva L.A. Peptide ACTH4–7-PGP ameliorates behaviour and stabilize corticosterone level in rats affected with chronic stress. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni Ivana Mikhaylovicha Sechenova = Russian Journal of Physiology*. 2021;107(11):1359–1371. [In Russian]. doi: 10.31857/S0869813921110108

14. Molnár I. Interactions among thyroid hormone (FT₄), chemokine (MCP-1) and neurotrophin (NGF-β) levels studied in Hungarian postmenopausal and obese women. *Cytokine*. 2020;127:154948. doi: 10.1016/j.cyt.2019.154948

15. Khaleghzadeh-Ahangar H., Talebi A., Mohseni-Moghaddam P. Thyroid disorders and development of cognitive impairment: a review study. *Neuroendocrinology*. 2022;112(9):835–844. doi: 10.1159/000521650

16. Hernandez A. Cognitive function in hypothyroidism: what is that deiodinase again? *J. Clin. Invest.* 2019;129(1):55–57. doi: 10.1172/JCI125203

17. Tamijani S.M., Karimi B., Amini E., Golpich M., Dargahi L., Ali R.A., Ibrahim N.M., Mohamed Z., Ghasemi R., Ahmadiani A. Thyroid hormones: Possible roles in epilepsy pathology. *Seizure*. 2015;31:155–164. doi: 10.1016/j.seizure.2015.07.021

18. Jurado-Flores M., Warda F., Mooradian A. Pathophysiology and clinical features of neuropsychiatric manifestations of thyroid disease. *J. Endocr. Soc.* 2022;6(2):bvab194. doi: 10.1210/jendso/bvab194

Сведения об авторах:

Цибизова Александра Александровна, к.фарм.н., ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru

Сергалиева Мариям Утежановна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_astr@mail.ru

Андреева Людмила Александровна, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Башкина Ольга Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru

Мясоедов Николай Федорович, д.х.н., проф., акад. РАН, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

Самотруева Марина Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandra A. Tsibizova, candidate of pharmaceutical sciences, ORCID: 0000-0002-9994-4751, e-mail: sasha3633@yandex.ru

Mariyam U. Sergaliev, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9630-2913, e-mail: charlina_astr@mail.ru

Lyudmila A. Andreeva, ORCID: 0000-0002-3927-8590, e-mail: landr@img.ras.ru

Olga A. Bashkina, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0003-4168-4851, e-mail: bashkina1@mail.ru

Nikolay F. Myasoedov, doctor of chemical sciences, professor, academician of the RAS, ORCID: 0000-0003-1294-102X, e-mail: nfm@img.ras.ru

Marina A. Samotrueva, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0001-5336-4455, e-mail: ms1506@mail.ru

Поступила в редакцию 22.07.2023

После доработки 27.09.2023

После повторной доработки 26.12.2023

Принята к публикации 27.12.2023

Received 22.07.2023

Revision received 27.09.2023

Second revision received 26.12.2023

Accepted 27.12.2023