

MICROSCOPIC CHANGES OF THE CEREBRAL CORTEX SENSORIMOTOR AREA UNDER EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA, HYPER- AND HYPOTHYROIDISM AND THEIR COMBINED INFLUENCE

¹National Pirogov Memorial Medical University (Vinnytsya, Ukraine)

²I. Horbachevsky Ternopil State Medical University (Ternopil, Ukraine)

nechiporuk@vnmu.edu.ua

Thyroid hormones are fundamental to the development of the brain and ensure its functioning throughout life. Thyroid hormones affect the development and maturation of the human brain (processing, neuronal integration, glial cell proliferation, myelination and synthesis of critical enzymes). Hyperhomocysteinemia (HHC) is a significant risk factor for cerebrovascular disease leading to stroke, Alzheimer's disease, and vascular dementia. However, only recently have experimental studies begun that examined the effects of HHC on cerebrovascular biology and the molecular mechanisms that explain these changes.

The aim of the study was to establish morphological changes in the sensorimotor region of the cerebral cortex under the conditions of simulated HHC, hyper- and hypothyroidism and their combined effects.

Thiolactone HHC was simulated by administering to animals exogenous homocysteine (HC) in the form of thiolactone at a dose of 100 mg/kg body weight once a day for 28 days. Hyperthyroidism was simulated by daily administration of L-thyroxine at a dose of 200 µg / kg on day 21, hypothyroidism was simulated by daily administration of mercazolyl at a dose of 10 mg/kg on day 21. Individual groups of animals were administered L-thyroxine and mercazolyl in parallel with HC.

HHC was accompanied by degenerative changes in all components of the cerebral cortex. Hyperthyroidism caused destructive changes in blood vessels, major neurons, and additional glial neurons. The combination of hyperthyroidism and HHC caused more significant alternative and degenerative changes in neurons. In animals with hypothyroidism in the cerebral cortex, heterogeneous changes in neurons, color loss, and thickening of neuronal processes were found. The combination of hypothyroidism and HHC caused the most profound neurodegenerative changes in the cortex of the cerebral hemispheres.

Conclusions: HHC, hyper- and hypothyroidism and especially their synergistic effects lead to neurodegenerative changes in the cerebral cortex. Against the background of significant hemodynamic changes in the body and disruption of the structure of the walls of microvessels, hyper- and hyperchromic neurons, as well as their degenerative forms, abrupt hyper- and hypochromic neurons, as well as shadow cells.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperhomocysteinemia, cerebral cortex.

Relationship of the publication with the planned research works. The study was performed within the research of National Pirogov Memorial Medical University on the topic: "Influence of exogenous and endogenous factors on the metabolism of hydrogen sulfide and associated metabolic processes in the normal and pathological state", № state registration 0113U006461.

Introduction. Thyroid hormones are fundamental for brain development and are essential factors that ensure the brain's functioning throughout life [1, 2]. Thyroid hormones are critical for human development and maturation in the human brain, influencing various events such as neuronal processing and integration, glial cell proliferation, myelination, and synthesis of key enzymes required for neurotransmitter synthesis [3]. Their action is mediated by binding to specific intracellular and membrane receptors that regulate genomic and non-genomic mechanisms in neurons and glial cell populations [4]. Other mechanisms include the regulation of neuronal plasticity, the stimulation of angiogenesis and neurogenesis, and the modulation of the dynamics of cytoskeletal elements and intracellular transport processes. These mechanisms coincide with mechanisms that have been found to improve the recovery of lost neurological function during the first weeks and months after an ischemic stroke [5]. It has been found that excessive production or deficiency of thyroid hor-

mones can affect every body organ, including the brain. Patients with hyperthyroidism often experience nervousness, tension, and anxiety, while patients with hypothyroidism often experience poor memory, mental retardation, and depression [6].

HHC is a significant risk factor for carotid atherosclerosis, stroke, and Alzheimer's disease and vascular dementia. However, only recently have experimental studies begun that examined the effects of HHC on cerebrovascular biology and the molecular mechanisms that explain these changes [7].

The aim of the study was to establish morphological changes in the sensorimotor region of the cerebral cortex under the conditions of simulated HHC, hyper- and hypothyroidism and their combined effects.

Object and methods of research. The experiments were performed on 50 outbred white male rats weighing 180-200 g. Rats were kept at normal light days on a regular diet. All studies were conducted in compliance with the requirements of humane treatment of experimental animals, regulated by the Law of Ukraine "On Protection of Animals from Cruelty" (№ 3447-IV of 21.02.2006) and the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986).

All animals were divided into 5 groups: 1st – intact rats. This group of animals was injected intragastrically

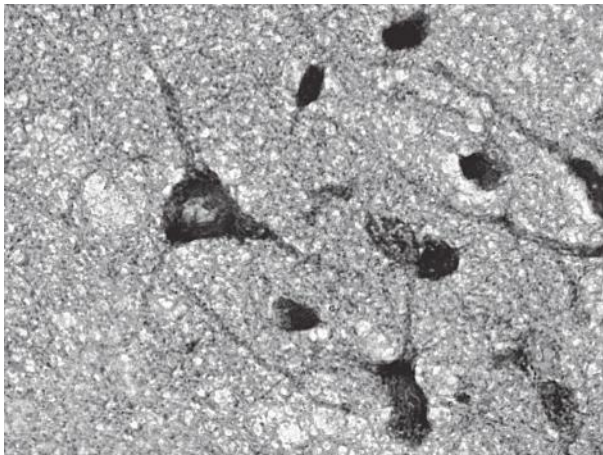


Figure 1 – Structural organization of the cortex of large hemispheres of an intact animal. Normochromic neurons, small glial cells.
Staining: by the method of Nissl. Inc.: x600.

with 1% starch solution; 2d – animals with thiolactone HHC caused by intragastric administration of HC in the form of thiolactone at a dose of 100 mg/kg body weight in 1% starch solution once a day for 28 days. The dose, ways of administering, and duration of administration of thiolactone HC are borrowed from the literature and did not cause the death of animals [8]; 3d – animals with hyperthyroidism, which were administered intragastrically daily for 21 days L-thyroxine at a dose of 200 µg/kg in 1% starch solution [9]; 4th – animals with thiolactone HHC, which were daily administered intragastrically daily for 21 days L-thyroxine at a dose of 200 µg/kg in 1% starch solution; 5th – animals with hypothyroidism, which were daily intraperitoneally administered mercazolyl in 1% starch solution at a dose of 10 mg/kg body weight [9]; 6th – animals with thiolactone HHC, which were administered intragastrically daily for 21 days mercazolyl at a dose of 10 mg/kg in 1% starch solution.

Animals were removed from the experiment 24 hours after the last administration of the selected substances. The collection of material for histological examination of the cerebral cortex was performed according to generally accepted rules [10]. Pieces of tissue from the sensorimotor area of the brain were taken from animals of all experimental groups. The material was fixed in 96 ° alcohol and 10% neutral formalin. According to

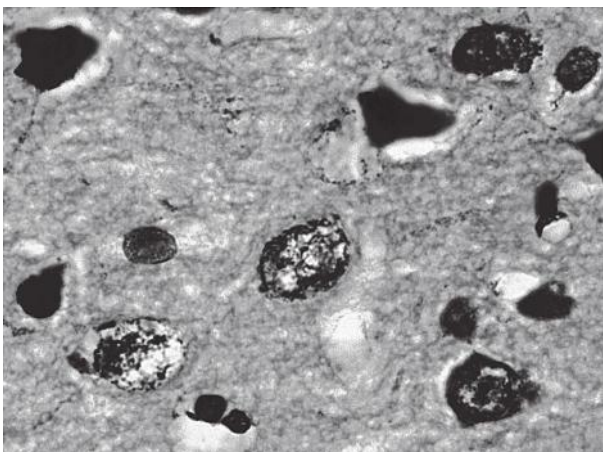


Figure 3 – Histological changes of neurons in the large hemispheres' cortex under simulated hyperhomocysteinemia conditions. Hypochromic and hyperchromic neurons, pericellular edema.
Staining: toluidine blue by the method of Nissl. Inc.: x600.

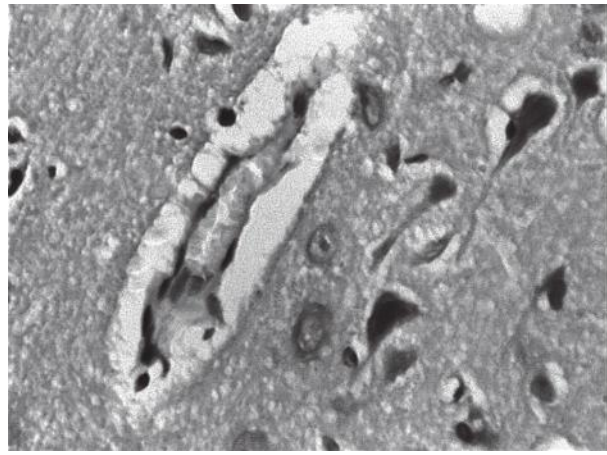


Figure 2 – Histological changes of the hemocapillary cortex of the large hemispheres under the conditions of simulated hyperhomocysteinemia. Perivascular edema, sinuosity and destructuring of the vessel wall. Staining: hematoxylin-eosin. Inc.: x400.

generally accepted methods further processing of the material followed by pouring into paraffin blocks was carried out [11]. The sections obtained on the rotary microtome were stained with hematoxylin-eosin and toluidine blue according to the Nissl method.

Research results. Microscopic examination of the frontal sections of the cerebral cortex of intact white rats showed that the histoarchitectonics of neurons has a typical organization, including mainly pyramidal and stellate neurons and glial cells. It was found that normochromic neurons dominate the body with a relatively moderate number and uniform distribution in the neuropil of lumps of chromatophilic substance on sections stained by Nissl (**fig. 1**). Between normochromic neurons, there are single hypochromic and hyperchromic cells. Dark, hyperchromic neurons are reduced in size, contain intensely stained karyoplasm and neuropil, their nuclei are dense, irregular in shape. Light – hypochromic neurons had enlightened neuro- and karyoplasm, basophilic nucleoli were clearly defined in the nuclei.

Somatic hemocapillaries in the body are rarely located, their wall is formed by a continuous layer of endothelial cells, which are located on a solid base membrane, which is adjacent to the external terminals of

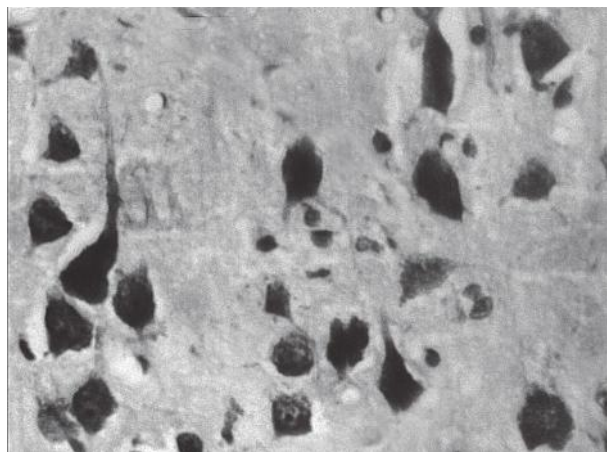


Figure 4 – Microscopic changes of the animal's cerebral cortex under the conditions of simulated hyperthyroidism. Hyperchromic and hypochromic neurons. Staining: by the method of Nissl. Inc.: x400.

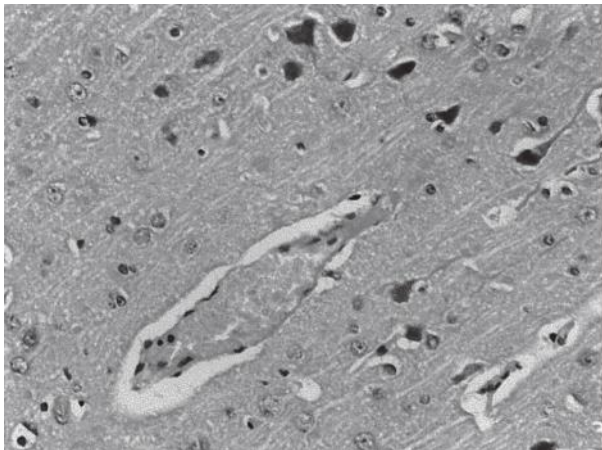


Figure 5 – Microscopic changes in the cerebral cortex of an animal under conditions of hyperthyroidism. Blood vessels with a wide lumen. Staining: hematoxylin-eosin. Inc.: x200.

astrocyte processes. The lumens of blood capillaries are moderate, they are found mainly in erythrocytes. There are narrow pericapillary spaces around the capillaries.

Microscopic examination of the cortex of the large hemispheres of the second group of animals, simulated HHC, showed that alternative changes were found in all components. There was a remodeling of the microcirculatory tract and increased permeability of the wall of hemocapillaries, which had a tortuous course, blood-filled lumens, destructured wall (**fig. 2**).

Neurocytes were characterized by intra- and pericellular edema. Hypochromic neurons with weakly basophilic neuropil and signs of tigrolysis were detected. The nuclei of such cells had clear contours of karyolema, light karyoplasm, was determined mainly by one nucleolus. Along with hypochromic neurons, intense basophilic, "dark", hyperchromic neurons were observed, their bodies were reduced in size, and hyperchromatosis was present (**fig. 3**).

The third group of animals, which simulated hyperthyroidism, showed changes in both blood vessels, particularly the hemocirculatory bed, major neurons, and additional glial neurons. There is significant pericellular edema and thickening of the processes around the nerve cells. Among the nerve cells, destructive changes predominate, characterized by hyperchromia, which is manifested by increased intensity of neuro- and karyoplasm staining. There are also hypochromic neurons with colorless neuropil with manifestations of tigrolysis. Such nerve cells contain rounded colorless nuclei. Lumps of basophilic substance are few and small (**fig. 4**).

Under the conditions of the specified defeat, remodeling of a vascular bed of body was defined. Capillarostasis, wall destruction, and perivascular edema are present. Alternative changes of the endothelium were determined, their nuclei were pyknotic, and desquamated endotheliocytes were sometimes detected (**fig. 5**).

Microscopic examination of the cerebral cortex of animals of the fourth group of animals, which simulated hyperthyroidism and HHC, showed that the body showed more significant alternative and degenerative changes in neurons compared to previous experimental groups. Hyperchromic and sharply hyperchromic neurons are found in almost all fields of vision, their bodies are reduced in size, pyknotic, there are no clear boundaries of the karyolema, the nuclei are also sharply

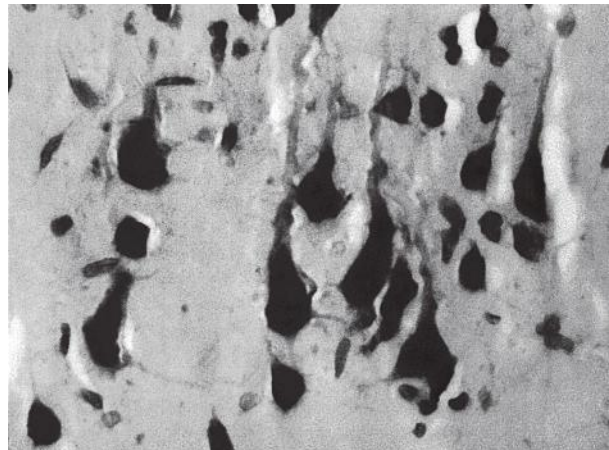


Figure 6 – Microscopic changes of the cerebral cortex of the animal in conditions of hyperthyroidism and hyperhomocysteinemia. Hyperchromic dramatically and hyperchromic neurons. Staining: by the method of Nissl. Inc.: x400.

basophilic (**fig. 6**). Pericellular edema is present around neurons. Hypochromic and sharply hypochromic cells are individually identified, characterized by a decrease in lumps of basophilic substance in the cytoplasm of cells or over the entire area of neurons. Such cells look optically enlarged, their perikaryons are rounded, the neuropil is weakly basophilic, and the nuclei are also optically bright. There is enlightenment and thickening of neuronal processes.

Significant dyscirculatory changes characterize the body vessels, most hemocapillaries are full-blooded, with sludges and blood clots. However, there are spasmodic, collapsed with a destructured, deformed wall, apoptotically altered endotheliocytes, desquamated into the lumen. There is perivascular edema (**fig. 7**).

Microscopic examination of the cerebral cortex of animals of the fifth group, which simulated hypothyroidism, showed that the body detects heterogeneous changes in neurons, an increase in the number of hypochromic neurons, characterized by a decrease in lumps of basophilic substance in the cytoplasm of cells or neurons. Such cells look optically enlarged, their perikaryons are rounded, the neuropil is basophilic, and the nuclei are also optically bright. There is colorless and thickening of neuronal processes. Typically, among normochromic and hypochromic neurons, hyperchromic neurons are found, their bodies are reduced in size, pyknotic, there are no clear boundaries of the karyolema, the nuclei are also basophilic. Pericellular edema is present around neurons (**fig. 8**).

The organ vessels are characterized mainly by a plethora with the formation of stasis and sludge, but there are also vessels of the hemomicrocirculatory bed, which have narrowed lumens. Perivascular edema is present in all vessels. The wall is swollen, destructively changed (**fig. 9**).

In the sixth experimental group of animals simulated by hypothyroidism and hyperhomocysteinemia, the most profound neurodegenerative changes in the cerebral cortex were found. Neurocyte polymorphism in this experimental group is represented by hyperchromic and hyperchromic pycnomorphic cells, hypochromic neurons with total neuropil tigrolysis are also detected (**fig. 10A, B**). Areas devoid of cellular elements and shadow cells were also found. Sharply hyperchro-

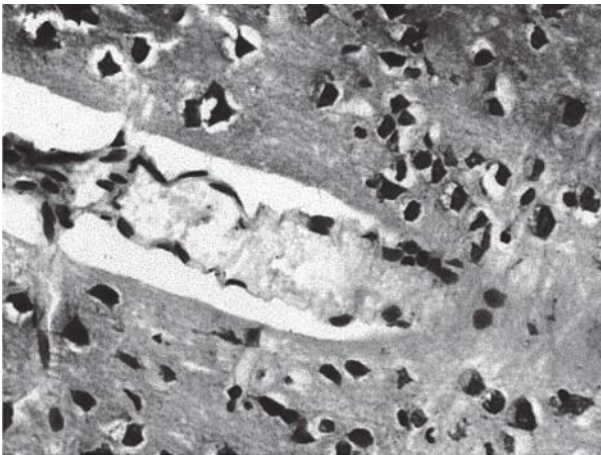


Figure 7 – Microscopic changes of the animal's cerebral cortex in conditions of hyperthyroidism and hyperhomocysteinemia. Vessel with deformed, destructured wall and perivascular edema. Staining: by the method of Nissl. Inc.: x200.

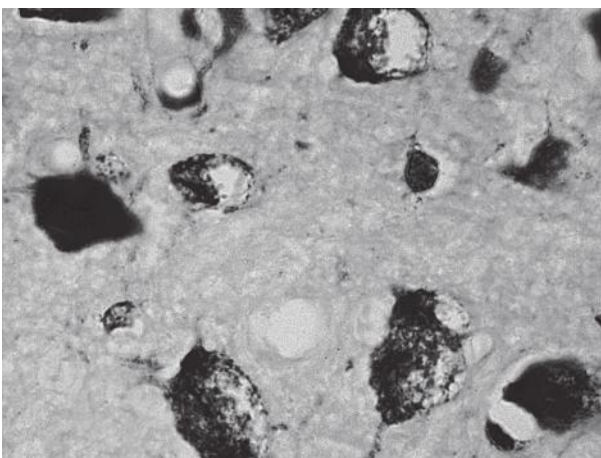


Figure 8 – Microscopic changes in the cerebral cortex of an animal under hypothyroidism. Hyperchromic and hypochromic neurons. Staining: by the method of Nissl. Inc.: x600.

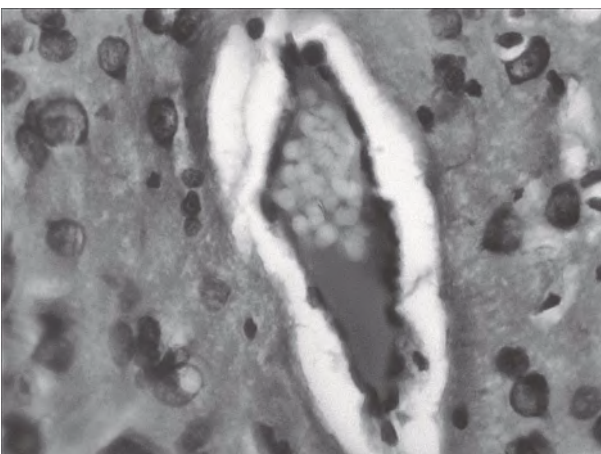


Figure 9 – Microscopic changes in the cerebral cortex of an animal under hypothyroidism. Full-blooded hemocapillary, perivascular edema. Staining: by the method of Nissl. Inc.: x400.

mic nerve cells had intensely stained neuroplasm, compacted, reduced perikaryons and thinned processes (**fig. 10A**).

Significant remodeling of the cerebral cortex of experimental animals has been found under the combined influence of two mediums, full-blooded capillaries are rarely detected, but small vessels with narrowed lumens

and damaged walls are identified in many fields of view. Perivascular edema was also detected (**fig. 11**).

Discussion of research results. The results of our study of the cortex of large hemispheres of rats showed that HHC was accompanied by degenerative changes in all components, including endothelial and pericyte degeneration, increased permeability of the hemocapillary wall, which led to perivascular edema and edema of nerve tissue. These changes were similar to previously reported microvascular degenerative conditions commonly found in cerebral diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and aging processes [12, 13]. Some other studies have shown that perivascular fibrosis and pericyte changes are often observed in the brain vessels of older animals and mice with accelerated aging [14, 15].

Experimental work [16] showed that mice on a diet low in folic acid and B vitamins and had a significant increase in HC in the brain observed the development of behavioral disorders, increased rate of phosphorylation reactions, synaptic pathology, and activation astrocytes. The enhancement of 5-lipoxygenase mediated the effect of HC on tau protein phosphorylation due to activation of the cdk5 kinase pathway. The authors concluded that high HC levels should be considered a metabolic risk factor for human tauopathies – a group of neurodegenerative diseases characterized primarily by the progressive accumulation of highly phosphorylated tau protein.

Destructive changes in blood vessels, major neurons, and additional glial neurons were found in animals with hyperthyroidism. Significant pericellular edema and thickening of the processes were found around the nerve cells. A number of studies have found that an excess of thyroid hormones increases the risk of ischemic stroke and mortality [17, 18, 19, 20, 22]. It was found that hyperthyroidism has a thyrotoxic effect on ischemic brain tissue, at the same time, some studies demonstrate the neuroprotective role of hypothyroidism [23, 24].

A study of the cerebral cortex of animals simulated with hyperthyroidism and HHC showed that in organs more significant alternative and degenerative changes in neurons compared to previous experimental groups. We found significant destructive changes in blood vessels, capillaries and neurons and the existing colorless and thickening of neuronal processes. Agarwal R. et al. [25] showed a close relationship between histologically confirmed Alzheimer's disease and vascular dementia with moderately elevated blood HC levels and decreased folate and vitamin B12 levels. Studies conducted by Malaguarnera et al. [26] also showed that subjects with normal levels of both vitamins had a doubled risk of developing Alzheimer's disease in subjects with low vitamin B12 or folate levels.

GHC has also been reported to have neurotoxic effects regardless of its vascular effects due to overstimulation of N-methyl-D-aspartate receptors or increased vulnerability of hippocampal neurons to excitotoxic damage [27] and β -amyloid peptide toxicity. In addition, relative folate deficiency can also adversely affect cortical neurons directly.

Low TSH levels have been found in patients with Alzheimer's disease and dementia than in controls [28]. The study showed a 3-fold increased risk of dementia and Alzheimer's disease in people with low TSH levels.

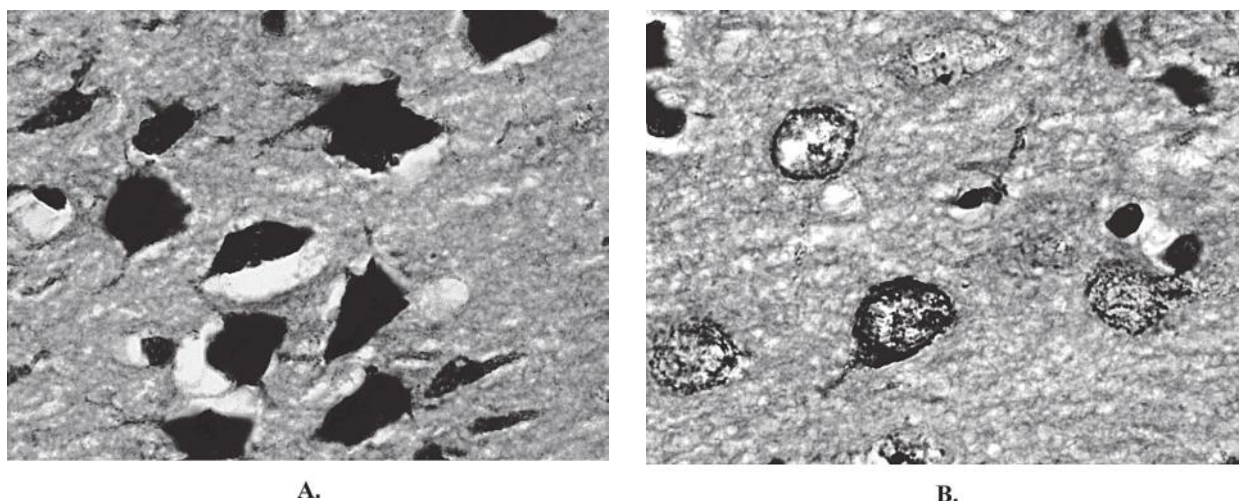


Figure 10 – Microscopic changes of the animal's cerebral cortex under the combined action of hypothyroidism and hyperhomocysteinemia. A – Dramatically hyperchromic and hyperchromic neurons. Staining: by the method of Nissl. Inc.: x600. B – Dramatically hypochromic and hypochromic neurons, shadow cells. Staining: by the method of Nissl. Inc.: x600.

This change is explained by the fact that low TSH levels may be due to neurodegeneration associated with Alzheimer's disease, leading to decreased thyroliberin secretion or decreased pituitary sensitivity and, consequently, decreased TSH levels. Thyroid dysfunction with elevated thyroid hormone levels is associated with increased necrotic neuronal death and the development of oxidative stress [28]. Thyroliberin analogs have also increased acetylcholine synthesis and release in mice. Prolonged exposure to thyroliberin analogs depletes acetylcholine levels and thus contributes to cognitive impairment associated with a cholinergic deficiency in the brain in Alzheimer's disease [29]. Mild cognitive impairment is the first stage of Alzheimer's disease. Studies by Nomoto S. et al. [30] found an association between normal thyroid function and regional cerebral blood flow in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. A study of thyroid function and single-photon emission computed tomography among 122 outpatients showed that free triiodothyronine in the Alzheimer's group was significantly associated with regional cerebral blood flow in bilateral parietal, right temporal, temporal, and temporal lobes.

In animals simulated by hypothyroidism, heterogeneous changes in neurons, colorless and thickening of neuronal processes were found in the cerebral cortex, and pericellular edema and swollen, destructively altered vascular walls were present around neurons. Our results are consistent with the literature, which reported that an increase in plasma HC levels in hypothyroidism causes oxidative stress and plays an important role in neurodegenerative diseases and vascular complications [31]. The brain is particularly vulnerable to oxidative stress, mainly due to high oxygen consumption, widespread use of glutamate as a neurotransmitter, low levels of antioxidants compared to other organs [32]. In a study [33], oxidative stress is accompanied by a significant increase in the level of malondialdehyde in both plasma and hypothalamic tissue. The authors explain this direction of change by a significant increase in total NO metabolites and the ratio of GSSG/GSH in the blood plasma of hypothyroid rats compared with the control group.

In the experimental group of animals simulated by hypothyroidism and HHC, the most profound neurodegenerative changes in the cortex of the cerebral hemispheres were found. There was a polymorphism of neurons (hypochromic neurons with total tigrolysis of the neuroplasm), areas devoid of cellular elements and shadow cells, sharply hyperchromic nerve cells, and significant remodeling of the cerebral cortex of experimental animals under the combined influence of two media.

Similar results were found in research [34]. The authors found that the hypothyroid brain has many structural defects: increased cell density in the cerebral cortex, lower number of cells in the olfactory bulb, granular layers of the hippocampus and cerebellum, reducing the number of GABAergic neurons in the cerebellum with the accumulation of neuronal precursors, reducing the number of paraalbumin interneurons in the cerebral cortex. Specific cell types showed delayed growth and maturation of dendrites and/or axons (cholinergic cells, Purkinje cells and pyramidal cells of the V cortex layer).

A relationship was found between plasma HC levels and regional brain volumes in people with mild cognitive impairment. In a study [35], people with cognitive impairment showed a close association between HC levels and brain volume. A recent study showed that di-

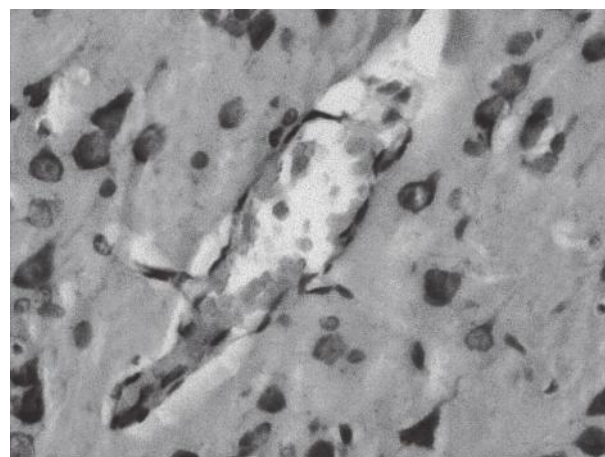


Figure 11 – Microscopic changes of the animal's cerebral cortex under the combined action of hypothyroidism and hyperhomocysteinemia. Blood-filled capillary with deformed wall and perivascular edema. Staining: hematoxylin-eosin. Inc.: x400.

etary supplements with B vitamins slowed brain atrophy in people with mild cognitive impairment, possibly due to decreased HC levels [36]. The authors concluded that a diet low in methionine and drugs that reduce HC levels could be considered a means of counteracting brain atrophy in the elderly.

Conclusions. Microscopic studies of the sensorimotor area of the cerebral cortex under the conditions of simulated HHC, hyper-, and hypothyroidism, and especially under the conditions of their synergistic effect, revealed deep neurodegenerative changes. Against the background of significant vascular disorders in the body and damage to the structure of the walls of microvessels are found hyper- and hyperchromic neurons, as well as

their degenerative forms, dramatically hyper- and hypochromic neurons, as well as shadow cells. The most significant morphological changes were recorded in animals with HHC on the background of hypothyroidism.

Prospects for further research. It is advisable to investigate the relationship between the ultrastructural state of the cerebral cortex and changes in the metabolism of sulfur-containing amino acids in these organs and the concentration of thyroid hormones in the body, as well as to investigate the effects of cofactors of sulfur-containing amino acids (vitamins B6, B9, B12, and betaine) on the ultrastructural state of organs in rats in experimental hyper- and hypothyroidism.

References

1. Gothi  JD, Demeneix B, Remaud S. Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 25;459:104-115. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.020.
2. Hartley MD, Banerji T, Tagge IJ, Kirkemo LL, Chaudhary P, Calkins E, et al. Myelin repair stimulated by CNS-selective thyroid hormone action. *JCI Insight.* 2019 Apr 18;4(8):e126329. DOI: 10.1172/jci.insight.126329.
3. Anifantaki F, Pervanidou P, Lambrinoudaki I, Panoulis K, Vlahos N, Eleftheriades M. Maternal Prenatal Stress, Thyroid Function and Neurodevelopment of the Offspring: A Mini Review of the Literature. *Front Neurosci.* 2021 Sep 8;15:692446. DOI: 10.3389/fnins.2021.692446.
4. B rez-López S, Guada o-Ferraz A. Thyroid Hormone Availability and Action during Brain Development in Rodents. *Front Cell Neurosci.* 2017 Aug 14;11:240. DOI: 10.3389/fncel.2017.00240.
5. Aus  E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocorticalogenesis alters neuronal migration. *Endocrinology.* 2004 Sep;145(9):4037-47. DOI: 10.1210/en.2004-0274.
6. Oatridge A, Barnard ML, Puri BK, Taylor-Robinson SD, Hajnal JV, Saeed N, et al. Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002 Oct;23(9):1539-44.
7. Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open.* 2021 Sep 24;5(3):e420-e437. DOI: 10.1055/s-0041-1735978.
8. Stangl GI, Weisse K, Dinger C, Hirche F, Brandsch C, Eder K. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007 Jan;232(1):81-7.
9. Lin YH, Lin KH, Yeh CT. Thyroid Hormone in Hepatocellular Carcinoma: Cancer Risk, Growth Regulation, and Anticancer Drug Resistance. *Front Med (Lausanne).* 2020 May 22;7:174. DOI: 10.3389/fmed.2020.00174.
10. Goralskiy LP, Homich VT, Kononskiy OI. Osnovy histolohichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii. *Zhitorir: Polissya;* 2011. 288 s. [in Ukrainian].
11. Powers MM, Clark G. An evaluation of cresyl Echt violet acetate as a Nissl stain. *Stain Technol.* 1955;30(2):83-8. DOI: 10.3109/10520295509113749.
12. Chinthapalli K. Alzheimer's disease: still a perplexing problem. *BMJ.* 2014 Jul 8;349: g4433. DOI: 10.1136/bmj.g4433.
13. Devlin AM, Arning E, Bottiglieri T, Faraci FM, Rozen R, Lentz SR. Effect of Mthfr genotype on diet-induced hyperhomocysteinemia and vascular function in mice. *Blood.* 2004 Apr 1;103(7):2624-9. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3078.
14. Dayal S, Baumbach GL, Arning E, Bottiglieri T, Faraci FM, Lentz SR. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One.* 2017 Apr 17;12(4):e0175732. DOI: 10.1371/journal.pone.0175732.
15. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain.* 2004 Jan;127(1):212-9. DOI: 10.1093/brain/awh023.
16. Di Meco A, Li JG, Barrero C, Merali S, Pratic  D. Elevated levels of brain homocysteine directly modulate the pathological phenotype of a mouse model of tauopathy. *Mol Psychiatry.* 2019 Nov;24(11):1696-1706. DOI: 10.1038/s41380-018-0062-0.
17. Brandt F, Alm nd F, Christensen K, Green A, Brix TH, Hegedüs L. Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Nov;97(11):4123-9. DOI: 10.1210/jc.2012-2268.
18. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol.* 2011 Oct;165(4):491-7. DOI: 10.1530/EJE-11-0299.
19. Clavel-Ru  p rez FG, Consuegra-Sánchez L, Félix Redondo FJ, Lozano Mera L, Mellado-Delgado P, Martínez-D  az JJ, et al. Mortality and Atrial Fibrillation in the FIACA Study: Evidence of a Differential Effect According to Admission Diagnosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018 Mar;71(3):155-161. DOI: 10.1016/j.rec.2017.03.026.
20. Keshavarz S, Dehghani GA. Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in the Hyperthyroid Rat. *Iran J Med Sci.* 2017 Jan;42(1):48-56.
21. Poulin MF, Doukky R. Hyperthyroid atrial fibrillation: does it matter for stroke risk? *Cardiology.* 2014;128(1):51-3. DOI: 10.1159/000357613.
22. Rastogi L, Gupta S, Godbole MM. Pathophysiological basis for thyrotoxicosis as an aggravating factor in post-ischemic brain injury in rats. *J Endocrinol.* 2008 Feb;196(2):335-41. DOI: 10.1677/JOE-07-0483.
23. Rastogi L, Godbole MM, Ray M, Rathore P, Rathore P, Pradhan S, et al. Reduction in oxidative stress and cell death explains hypothyroidism induced neuroprotection subsequent to ischemia/reperfusion insult. *Exp Neurol.* 2006 Aug;200(2):290-300. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.02.013.
24. Shuaib A, Ijaz S, Hemmings S, Galazka P, Ishaqzay R, Liu L, et al. Decreased glutamate release during hypothyroidism may contribute to protection in cerebral ischemia. *Exp Neurol.* 1994 Aug;128(2):260-5. DOI: 10.1006/exnr.1994.1135.
25. Agarwal R, Chhillar N, Kushwaha S, Singh NK, Tripathi CB. Role of vitamin B(12), folate, and thyroid stimulating hormone in dementia: A hospital-based study in north Indian population. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010 Oct;13(4):257-62. DOI: 10.4103/0972-2327.74193.
26. Malagu rnera M, Ferri R, Bella R, Alagona G, Carnemolla A, Pennisi G. Homocysteine, vitamin B12 and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Chem Lab Med.* 2004;42(9):1032-5. DOI: 10.1515/CCLM.2004.208.
27. Poddar R. Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. *Exp Neurol.* 2021 Feb;336:113541. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113541.
28. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46(7):1004-10. DOI: 10.1515/CCLM.2008.183.
29. Nizari S, Carare RO, Romero IA, Hawkes CA. 3D Reconstruction of the Neurovascular Unit Reveals Differential Loss of Cholinergic Innervation in the Cortex and Hippocampus of the Adult Mouse Brain. *Front Aging Neurosci.* 2019 Jul 4;11:172. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00172.

30. Nomoto S, Kinno R, Ochiai H, Kubota S, Mori Y, Futamura A, et al. The relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PLoS one*. 2019;14(4):e0214676. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214676>.
31. Herrmann W, Herrmann M. The Importance of Telomere Shortening for Atherosclerosis and Mortality. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020 Aug 6;7(3):29. DOI: 10.3390/jcdd7030029.
32. Kumar H, Lim HW, More SV, Kim BW, Koppula S, Kim IS, et al. The role of free radicals in the aging brain and Parkinson's Disease: convergence and parallelism. *Int J Mol Sci*. 2012;13(8):10478-504. DOI: 10.3390/ijms130810478.
33. Ibrahim W, Tousson E, El-Masry T, Arafa N, Akela M. The effect of folic acid as an antioxidant on the hypothalamic monoamines in experimentally induced hypothyroid rat. *Toxicol Ind Health*. 2012 Apr;28(3):253-61. DOI: 10.1177/0748233711410913.
34. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function [Internet]. Endotext: MDText.com; 2015 [updated 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549>.
35. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010 Sep 8;5(9):e12244. DOI: 10.1371/journal.pone.0012244.
36. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Jun 4;110(23):9523-8. DOI: 10.1073/pnas.1301816110.

МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СЕНСОМОТОРНОЇ ДІЛЯНКИ КОРИ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕІНЕМІЇ, ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ І ЇХ ПОЄДНАНОМУ ВПЛИВІ

Нечипорук В. М., Пентюк Л. О., Корда М. М.

Резюме. Гормони щитоподібної залози мають фундаментальне значення для розвитку мозку та забезпечують його функціонування протягом усього життя. Встановлено, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є важливим фактором ризику захворювання судин мозку, що призводить до інсульту, хвороби Альцгеймера, судинної деменції. Нещодавні експериментальні дослідження показали вплив ГГЦ на мозкову судинну біологію та молекулярні механізми, які пояснюють ці зміни.

Мета – встановити реорганізацію структурних компонентів кори мозку за умов змодельованої ГГЦ на фоні гіпер- та гіпотиреозу.

Об'єкт і методи дослідження. Тіолактонову ГГЦ моделювали введенням тваринам екзогенного ГЦ у вигляді тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом 28 діб. Гіпертиреоз моделювали шляхом щоденного введення L-тироксину в дозі 200 мкг/кг протягом 21-го дня, гіпотиреоз – щоденного введення мерказолілу в дозі 10 мг/кг протягом 21-го дня. Окремим групам тварин вводили L-тироксин і мерказоліл паралельно з ГЦ.

Результати дослідження. ГГЦ супроводжувалася дегенеративними змінами у всіх складових компонентах кори мозку. Гіпертиреоз викликав деструктивні зміни судин, головних нейронів та додаткових гліальних нейронів. Комбінація гіпертиреозу та ГГЦ викликала більш значні альтеративні та дегенеративні зміни нейронів. У тварин з гіпотиреозом у корі великого мозку виявлені гетерогенні зміни нейронів, просвітлення і потовщення відростків нейронів. Комбінація гіпотиреозу та ГГЦ викликала найбільш глибокі нейродегенеративні зміни кори великих півкуль головного мозку.

Висновки. ГГЦ, гіпер- та гіпотиреоз та особливо їх синергічний вплив призводять до нейродегенеративних змін в корі мозку. На тлі значних гемодинамічних змін в органі та порушення структури стінок мікросудин, виявляються гіпер- та гіперхромні нейрони, а також їх дегенеративні форми, різко гіпер- і гіпохромні нейрони, а також клітини-тіні.

Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, гіпергомоцистеїнемія, кора мозку.

MICROSCOPIC CHANGES OF THE CEREBRAL CORTEX SENSORIMOTOR AREA UNDER EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA, HYPER- AND HYPOTHYROIDISM AND THEIR COMBINED INFLUENCE

Nechiporuk V. M., Pentyuk L. O., Korda M. M.

Abstract. Thyroid hormones are fundamental to the development of the brain and ensure its functioning throughout life. Hyperhomocysteinemia (HHCy) has been shown to be an important risk factor for cerebrovascular disease leading to stroke, Alzheimer's disease, and vascular dementia. Recent experimental studies have shown the effect of HHCy on cerebrovascular biology and the molecular mechanisms that explain these changes.

The aim – to define the reorganization of the structural components of the cerebral cortex under conditions influence of HHCy against the background of hyper- and hypothyroidism.

Object and methods. HHCy was modeled by administering exogenous HCy to animals in the form of thiolactone at a dose of 100 mg/kg of body weight once a day for 28 days. Hyperthyroidism (intragastric L-thyroxine for 21 days 200 µg/kg*day), hypothyroidism (thiamazole 10 kg*day) for 21 days. Separate groups of animals were injected with L-thyroxine and thiamazole in parallel with HCy.

Study results. HHCy was accompanied by degenerative changes in all components of the cerebral cortex. Hyperthyroidism caused destructive changes in blood vessels, major neurons, and additional glial neurons. The combination of hyperthyroidism and HHCy caused more significant alternative and degenerative changes in neurons. In animals with hypothyroidism in the cerebral cortex found heterogeneous changes in neurons, enlightenment and thickening of neuronal processes. The combination of hypothyroidism and HHCy caused the most profound neurodegenerative changes in the cortex of the cerebral hemispheres.

Conclusions. HHCy, hyper- and hypothyroidism and especially their synergistic effects lead to neurodegenerative changes in the cerebral cortex. Against the background of significant hemodynamic changes in the body and disruption of the structure of the walls of microvessels, hyper- and hyperchromic neurons, as well as their degenerative forms, sharply hyper- and hypochromic neurons, as well as shadow cells.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperhomocysteinemia, cerebral cortex.

ORCID and contributionship:Nechiporuk V. M.: 0000-0002-0744-9236 ^{BD}Pentiuk L. O.: 0000-0002-8012-1712 ^BKorda M. M.: 0000-0003-0676-336X ^{AF}**Conflict of interest:**

The Authors declare no conflict of interest.

Corresponding author

Nechiporuk Vitaliy Mykhaylovych

National Pirogov Memorial Medical University

Ukraine, 21018, Vinnytsya, 56 Pyrohova str.

Tel.: +380684985968

E-mail: nechiporuk@vnmdu.edu.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 27.11.2021

Accepted 04.05.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-2-2-165-109-123

УДК 577.1:661.29:577.112.3:599.323.4

¹Нечипорук В. М., ¹Пентюк Л. О., ²Корда М. М.

МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СЕНСОМОТОРНОЇ ДІЛЯНКИ КОРИ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ І ЇХ ПОЄДНАНОМУ ВПЛИВІ

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)²Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України
(м. Тернопіль, Україна)

nechiporuk@vnmdu.edu.ua

Тиреоїдні гормони мають фундаментальне значення для розвитку мозку та забезпечують його функціонування протягом усього життя. Гормони щитоподібної залози впливають як на розвиток, так і на дозрівання людського мозку (процесинг, інтеграція нейронів, проліферація гліальних клітин, мієлінізація та синтез ключових ферментів). Відомо, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є важливим фактором ризику захворювання судин мозку, що призводить до інсульту, хвороби Альцгеймера, судинної деменції. Однак лише порівняно недавно почалися експериментальні дослідження, які вивчали вплив ГГЦ на мозкову судинну біологію та молекулярні механізми, які пояснюють ці зміни.

Метою роботи було встановити морфологічні зміни сенсомоторної ділянки кори великого мозку за умов змодельованої ГГЦ, гіпер- та гіпотиреозу та їх поєднаному впливові.

Тіолактонову ГГЦ моделювали введенням тваринам екзогенного гомоцистеїну (ГЦ) у вигляді тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом 28 діб. Гіпертиреоз моделювали шляхом щоденного введення L-тироксину в дозі 200 мкг/кг протягом 21-го дня, гіпотиреоз - щоденного введення мерказолілу в дозі 10 мг/кг протягом 21-го дня. Окремих груп тварин вводили L-тироксин і мерказоліл паралельно з ГЦ.

ГГЦ супроводжувалася дегенеративними змінами у всіх складових компонентах кори мозку. Гіпертиреоз викликав деструктивні зміни судин, головних нейронів та додаткових гліальних нейронів. Комбінація гіпертиреозу та ГГЦ викликала більш значні альтеративні та дегенеративні зміни нейронів. У тварин з гіпотиреозом у корі великого мозку виявлені гетерогенні зміни нейронів, просвітлення і потовщення відростків нейронів. Комбінація гіпотиреозу та ГГЦ викликала найбільш глибокі нейродегенеративні зміни кори великих півкуль головного мозку.

Висновки: ГГЦ, гіпер- та гіпотиреоз та особливо їх синергічний вплив призводять до нейродегенеративних змін в корі мозку. На тлі значних гемодинамічних змін в органі та порушення структури стінок мікросудин, виявляються гіпер- та гіперхромні нейрони, а також їх дегенеративні форми, різко гіпер- і гіпохромні нейрони, а також клітини-тіні.

Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, гіпергомоцистеїнемія, кора мозку.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дослідження виконано в рамках НДР Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова за темою: «Вплив екзогенних та ендогенних чинників на обмін гідро- та електролітів та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології», № державної реєстрації 0113U006461.

фиду та асоційованих з ним метаболічних процесів в нормі та при патології», № державної реєстрації 0113U006461.

Вступ. Гормони щитоподібної залози мають фундаментальне значення для розвитку мозку і

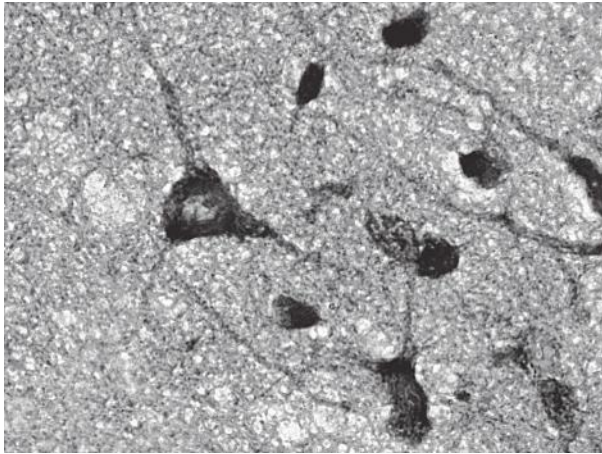


Рисунок 1 – Структурна організація кори великих півкуль інтактної тварини. Нормохромні нейрони, невеликі гліальні клітини. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: х600.

є важливими факторами, які забезпечують його функціонування мозку протягом усього життя [1, 2]. Встановлено, що гормони щитоподібної залози мають важливе значення як для розвитку, так і для дозрівання людського мозку, впливаючи на такі різноманітні події, як процесинг та інтеграція нейронів, проліферація гліальних клітин, мієлінізація та синтез ключових ферментів, необхідних для синтезу нейромедіаторів [3]. Їх дія опосередковується зв'язуванням із специфічними внутрішньоклітинними та мембранними рецепторами, що регулюють геномні та негеномні механізми в нейронах та популяціях гліальних клітин [4]. Серед інших механізмів – регуляція процесів пластичності нейронів, стимуляція ангиогенезу та нейрогенезу, а також модуляція динаміки елементів цитоскелета та внутрішньоклітинних транспортних процесів. Ці механізми збігаються з механізмами, які, як було виявлено, покращують відновлення втрачених неврологічних функцій протягом перших тижнів і місяців після ішемічного інсульту [5]. Встановлено, що надмірне вироблення або дефіцит гормонів щитоподібної залози може вплинути на кожен орган тіла, включаючи мозок. У пацієнтів з гіпертиреозом часто спостерігаються відчуття нервозності, напруги та тривоги, тоді як у пацієнтів з гіпотиреозом часто

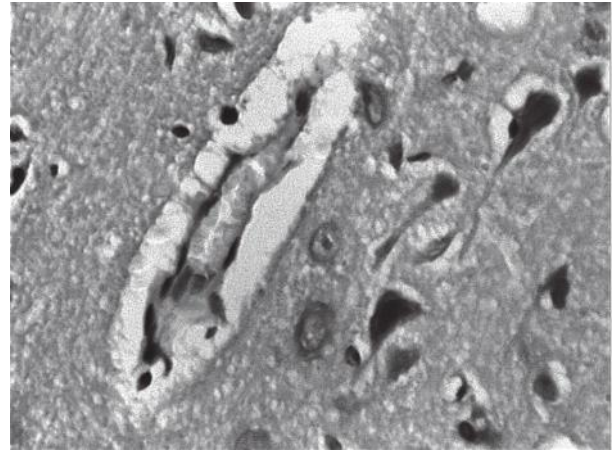


Рисунок 2 – Гістологічні зміни гемокапіляра кори великих півкуль за умов змодельованої гіпергомоцистемії. Периваскулярний набряк, звивистість і деструктуризація стінки судини. Забарвлення: гематоксином-еозином. 36.: х400.

відзначаються погана пам'ять, уповільнення розумового мислення та депресія [6].

ГГЦ є вагомим фактором ризику розвитку атеросклерозу сонних артерій, інсульту та пов'язана з хворобою Альцгеймера і судинною деменцією. Однак лише порівняно недавно почалися експериментальні дослідження, які вивчали вплив ГГЦ на мозкову судинну біологію та молекулярні механізми, які пояснюють ці зміни [7].

Метою дослідження було встановити морфологічні зміни сенсомоторної ділянки кори великого мозку за умов змодельованої ГГЦ, гіпер- та гіпотиреозу та їх поєднаному впливові.

Об'єкт і методи дослідження. Досліди проведені на 50 безпородних білих щурах-самцях масою 180-200 г. Щурів утримували при стандартному світловому дні на звичайному харчовому раціоні. Усі дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Всіх тварин поділили на 5 груп: 1-а – інтактні щури. Цій групі тварин внутрішньошлунково вводили 1%

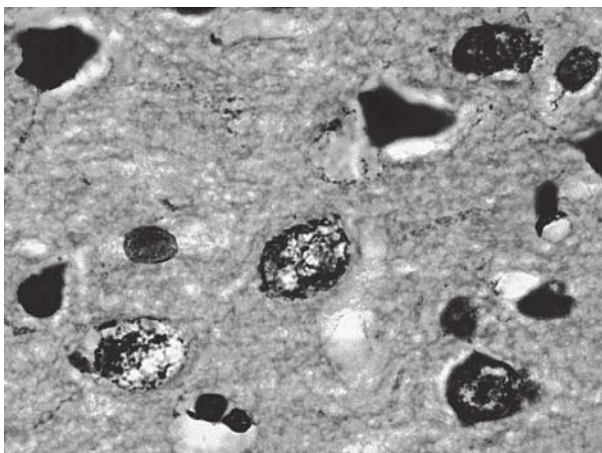


Рисунок 3 – Гістологічні зміни нейронів кори великих півкуль за умов змодельованої гіпергомоцистемії. Гіпохромні та гіперхромні нейрони, перичелюлярний набряк. Забарвлення: толуїдиновим синім за методом Ніссля. 36.: х600.



Рисунок 4 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов змодельованого гіпертиреозу. Гіперхромні та гіпохромні нейрони. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: х400.

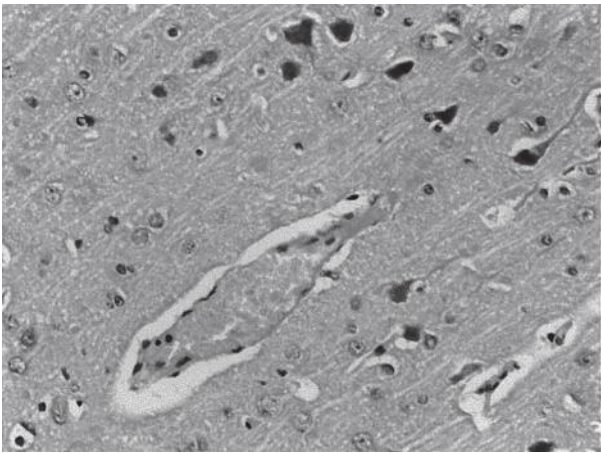


Рисунок 5 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов гіпертиреозу. Кровонаповнена з широким просвітом судина. Забарвлення: гематоксилином-еозином. 36.: x200.

розчин крохмалю; 2-а – тварини з тіолактоновою ГГЦ, яку викликали внутрішньошлунковим введенням ГЦ у вигляді тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла на 1% розчині крохмалю один раз на добу протягом 28 діб. Доза, шляхи та тривалість введення тіолактону ГЦ запозичена з літературних даних і не викликала загибелі тварин [8]; 3-а – тварини з гіпертиреозом, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково L-тироксин в дозі 200 мкг/кг на 1% розчині крохмалю [9]; 4-а – тварини з тіолактоновою ГГЦ, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково L-тироксин в дозі 200 мкг/кг на 1% розчині крохмалю; 5-а – тварини з гіпотиреозом, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково мерказоліл на 1% розчині крохмалю в дозі 10 мг/кг маси [9]; 6-а – тварини з тіолактоновою ГГЦ, яким щоденно протягом 21-го дня вводили внутрішньошлунково мерказоліл в дозі 10 мг/кг на 1% розчині крохмалю.

Тварин виводили з експерименту через 24 години після останнього введення обраних речовин. Забір матеріалу для гістологічного дослідження кори головного мозку проводили згідно загальноприйнятих правил [10]. Забирали шматочки тканини сенсомоторної ділянки великого мозку у тварин всіх експериментальних груп. Матеріал фіксували в 96° спирті і 10% нейтральному формаліні. Подальшу обробку матеріалу з наступною заливкою в парафінові блоки здійснювали згідно загальноприйнятих методик [11]. Отримані на роторному мікротомі зрізи фарбували гематоксилином-еозином та толудіновим синім за методом Ніссля.

Результати дослідження. Проведене мікроскопічне вивчення фронтальних зрізів кори великого мозку інтактних білих щурів показало, що гістоархітекtonіка нейронів має типову організацію, включає переважно пірамідальні та зірчасті нейрони, а також гліальні клітини. Встановлено, що в складі органу переважають нормохромні нейрони з відносно помірною кількістю та рівномірним розміщенням в нейроплазмі грудок хроматофільної субстанції на препаратах, забарвлених за Нісслем (рис. 1). Поміж нормохромними нейронами наявні поодинокі гіпохромні і гіперхромні клітини. Темні, гіперхромні нейрони зменшені за розмірами, містять інтенсивно забарвлену каріоплазму і нейроплазму, їх ядра

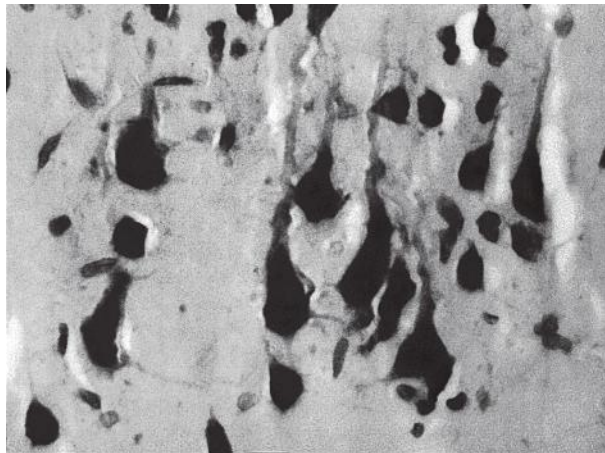


Рисунок 6 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов гіпертиреозу та гіпергомоцистемії. Різко гіперхромні та гіперхромні нейрони. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: x400.

щільні, неправильної форми. Світлі – гіпохромні нейрони мали просвітлену нейро- та каріоплазму, в ядрах чітко визначалися базифільні ядерця.

Гемокапіляри соматичного типу в органі розміщені рідко, їх стінка сформована суцільним шаром ендотеліальних клітин, які розміщені на суцільній базальній мембрані, до якої прилягають зовні термінальні відростки астроцитів. Просвіти кровоносних капілярів помірні, в них виявляються переважно еритроцити. Навколо капілярів наявні вузькі перикапілярні простори.

Мікроскопічне дослідження кори великих півкуль другої групи тварин, яким було змодельовано ГГЦ, показало, що альтеративні зміни виявлялися у всіх складових компонентах. Відбувалося ремоделювання мікроциркуляторного русла і підвищення проникності стінки гемокапілярів, які мали звивистий хід, кровонаповнені просвіти, деструктуризовану стінку (рис. 2).

Для нейронів характерним був інтра- та перичелюлярний набряк. Виявлялися гіпохромні нейрони з слабобазофільною нейроплазмою та ознаками тигролізу. Ядра таких клітин мали чіткі контури каріолеми, світлу каріоплазму, визначалося переважно одне ядерце. Поряд із гіпохромними нейронами спостерігалися інтенсивно базифільні, “темні”, гіперхромні нейрони, їх тіла мали зменшені розміри, для ядер характерним був гіперхроматоз (рис. 3).

У третій групі тварин, яким моделювали гіпертиреоз, виявлялися зміни як судин, зокрема гемокрикулярного русла, так і головних нейронів і додаткових гліальних нейронів. Навколо нервових клітин наявний значний перичелюлярний набряк та потовщення відростків. Серед нервових клітин переважають деструктивно змінені, які характеризуються гіперхромією, що проявляється посиленням інтенсивності забарвлення нейро- і каріоплазми. Також наявні гіпохромні нейрони, що мають просвітлену нейроплазму із проявами тигролізу. Такі нервові клітини містять округлі просвітлені ядра. Грудки базифільної субстанції нечисельні і невеликі (рис. 4).

За умов вказаного ураження визначалося ремоделювання судинного русла органу. Наявний капіляростаз, деструкція стінки та периваскулярний набряк. Визначалися альтеративні зміни ендотелію, їх

ядра пікнотичні, інколи виявлялися десквамовані ендотеліоцити (рис. 5).

Мікроскопічне вивчення кори великого мозку тварин четвертої групи тварин, яким моделювали гіпертиреоз та ГГЦ, показало, що в органі виявляються більш значні альтеративні та дегенеративні зміни нейроцитів порівняно з попередніми експериментальними групами. Практично у всіх полях зору виявляються гіперхромні та різко гіперхромні нейроцити, їх тіла зменшені за розмірами, пікнотичні, немає чітких меж каріолеми, ядра також різко базofilні (рис. 6). Навколо нейроцитів наявний перицелюлярний набряк. Поодинокі визначаються гіпохромні та різко гіпохромні клітини, для яких характерне зменшення грудочок базofilної субстанції в частині цитоплазми клітин або по всій площі нейроцитів. Такі клітини виглядають оптично збільшеними за розмірами, їх перикаріони округлюються, нейроплазма слабо базofilна, ядра також оптично світлі. Наявне просвітлення і потовщення відростків нейронів.

Для судин органу характерні значні дисциркуляторні зміни, більшість гемокапілярів повнокровні, із складжками та тромбами. Проте наявні спазмовані, колабовані із деструктуризованою, деформованою стінкою, апоптично зміненими ендотеліоцитами, які десквамуються в просвіт. Наявний периваскулярний набряк (рис. 7).

Мікроскопічне вивчення кори великого мозку тварин п'ятої групи, яким моделювали гіпотиреоз, показало, що в органі визначаються гетерогенні зміни нейроцитів, збільшення числа гіпохромних нейроцитів, для яких характерне зменшення грудочок базofilної субстанції в частині цитоплазми клітин або по всій площі нейроцитів. Такі клітини виглядають оптично збільшеними за розмірами, їх перикаріони округлюються, нейроплазма слабо базofilна, ядра також оптично світлі. Наявне просвітлення і потовщення відростків нейронів. Поодинокі серед нормохромних та гіпохромних нейроцитів виявляються гіперхромні нейроцити, їх тіла зменшені за розмірами, пікнотичні, немає чітких меж каріолеми, ядра також різко базofilні. Навколо нейроцитів наявний перицелюлярний набряк (рис. 8).

Для судин органу характерне переважно повнокров'я із формуванням стазів і складжів, проте виявляються також судини гемомікроциркуляторного русла, які мають звужені просвіти. У всіх судинах наявний периваскулярний набряк. Стінка набрякла, деструктивно змінена (рис. 9).

У шостій експериментальній групі тварин, яким моделювали гіпотиреоз та гіпергомоцистеїнемію встановлено найбільш глибокі нейродегенеративні зміни кори великих півкуль головного мозку. Поліморфізм нейроцитів в цій експериментальній групі представлений гіперхромними та різко гіперхромними пікноморними клітинами, виявляються також гіпохромні нейроцити з тотальним тигролізом нейроплазми (рис. 10А, Б). Також виявлялися ділянки позбавлені клітинних елементів та клітини-тіні. Різко гіперхромні нервові клітини мали інтенсивно забарвлену нейроплазму, ущільнені, зменшені перикаріони і стоншені відростки (рис. 10А).

Також встановлено значне ремоделювання судин кори великого мозку дослідних тварин за умов поєднаного впливу двох середників, рідко виявляють-

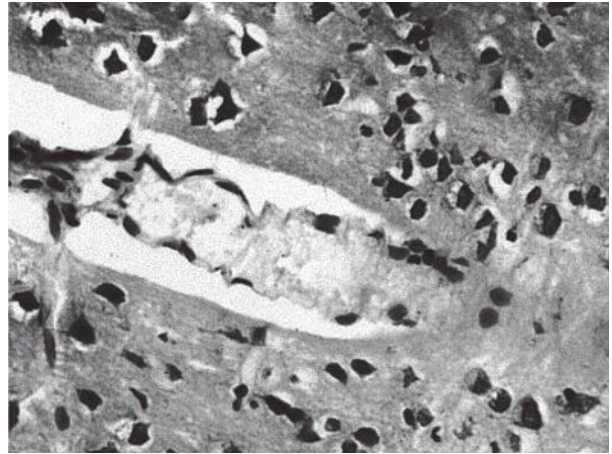


Рисунок 7 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов гіпертиреозу та гіпергомоцистеїнемії. Судина з деформованою, деструктуризованою стінкою та периваскулярним набряком. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: x200.

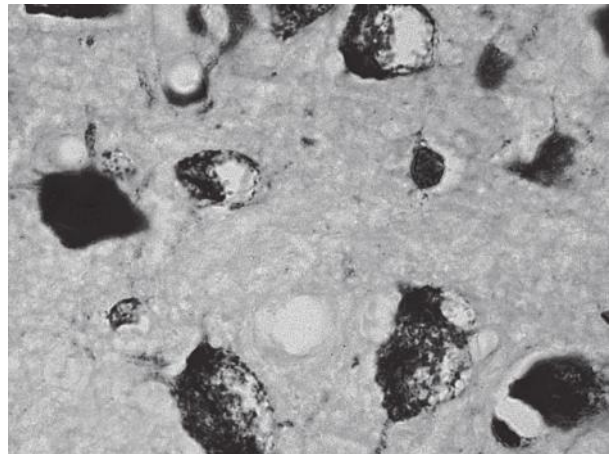


Рисунок 8 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов гіпотиреозу. Гіперхромні та гіпохромні нейроцити. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: x400.

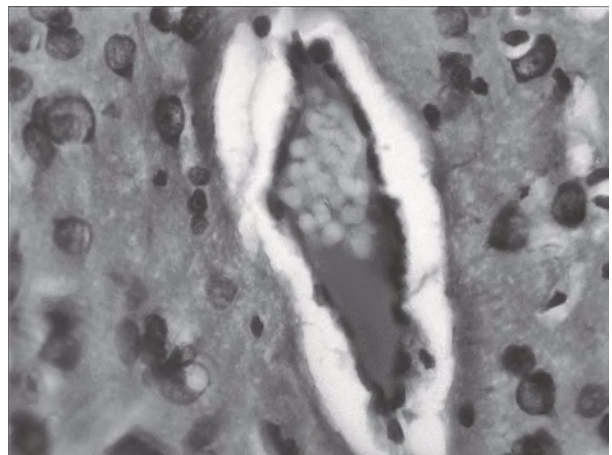
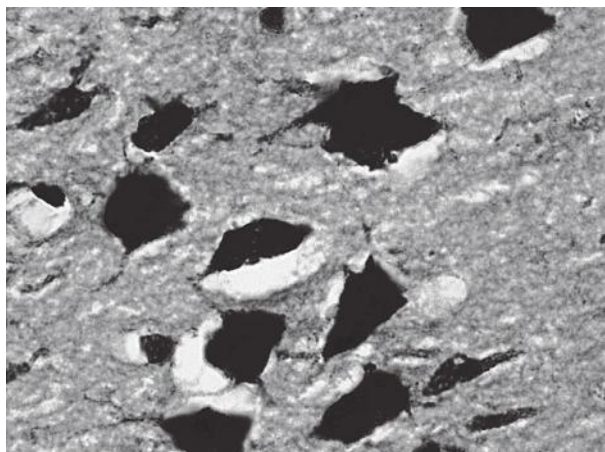


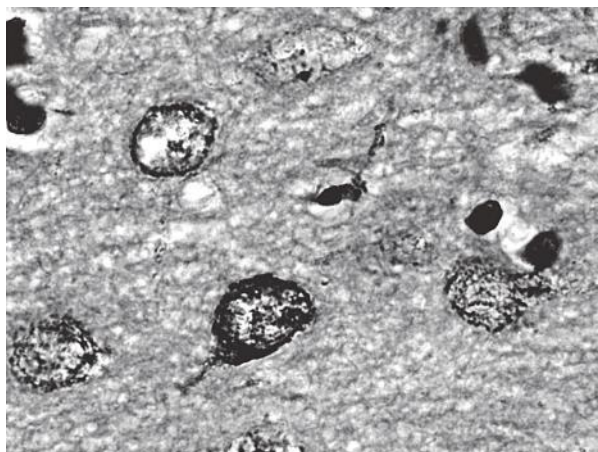
Рисунок 9 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов гіпотиреозу. Повнокровний гемокапіляр, периваскулярний набряк. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: x400.

ся повнокровні капіляри, проте в багатьох полях зору визначаються дрібні судини, які мають звужені просвіти та пошкоджену стінку. Також виявлявся периваскулярний набряк (рис. 11).

Обговорення результатів дослідження. Результати нашого дослідження кори великих півкуль щурів



А.



Б.

Рисунок 10 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов поєднаної дії гіпотиреозу та гіпергомоцистемії. А - Різко гіперхромні та гіперхромні нейрони. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: х600. Б - Різко гіпохромні та гіпохромні нейрони, клітини-тіні. Забарвлення: за методом Ніссля. 36.: х600.

показали, що ГГЦ супроводжувалася дегенеративними змінами у всіх складових компонентах, включаючи ендотеліальну та перичитарну дегенерацію, підвищувалась проникність стінки гемокапілярів, що призводило до периваскулярного набряку та набряку нервової тканини органу. Ці зміни були подібними до раніше зареєстрованих мікросудинних дегенеративних станів, які зазвичай зустрічаються при церебральних захворюваннях, таких як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона та процесах старіння [12, 13]. Ряд інших досліджень показали, що в судинах мозку старих тварин та мишей з прискореним старінням часто спостерігається периваскулярний фіброз і перичитарні зміни [14, 15].

В експериментальній роботі [16] було показано, що у мишей, які перебували на дієті з низьким вмістом фолієвої кислоти та вітамінів групи В і мали значне підвищення рівня ГЦ в мозку, спостерігалися розвиток поведінкових порушень, зростання швидкості реакцій фосфорилування, розвиток синаптичної патології та активація астроцитів. Ефект ГЦ на фосфорилування тау білка був опосередкований посиленням 5-ліпоксигенази через активацію шляху кіназного шляху cdk5. Автори прийшли до висновків,

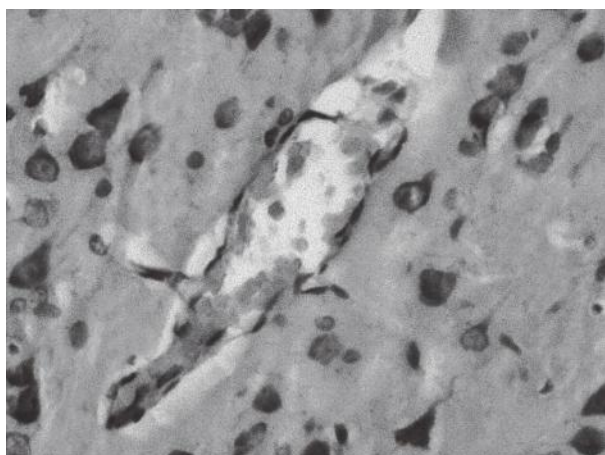


Рисунок 11 – Мікроскопічні зміни кори великого мозку тварини за умов поєднаної дії гіпотиреозу та гіпергомоцистемії. Кровонаповнений капіляр з деформованою стінкою та периваскулярним набряком. Забарвлення: гематоксилином-еозином. 36.: х400.

що високий рівень ГЦ слід розглядати як метаболічний фактор ризику для тауопатій людини – групи нейродегенеративних захворювань, що характеризуються насамперед прогресуючим накопиченням високофосфорильованого тау-білка.

В групі тварин з гіпертиреозом було встановлено деструктивні зміни судин, головних нейронів та додаткових гліальних нейронів. Навколо нервових клітин виявлено значний перичелюлярний набряк та потовщення відростків. В ряді досліджень було встановлено, що надлишок тиреоїдних гормонів підвищує ризик ішемічного інсульту, поганий перебіг інсульту та смертність [17, 18, 19, 20, 22]. Було встановлено, що гіпертиреоз має тиреотоксичну дію на ішемічну тканину мозку, в той же час існують роботи які демонструють нейропротекторну роль гіпотиреозу [23, 24].

Дослідження кори великого мозку тварин, яким моделювали гіпертиреоз та ГГЦ показало, що в органі виявляються більш значні альтеративні та дегенеративні зміни нейронів порівняно з попередніми експериментальними групами. Нами було встановлено значні деструктивні зміни судин, капілярів та нейронів та наявне просвітлення і потовщення відростків нейронів. Agarwal R. та ін. [25], показали, що існує тісний взаємозв'язок між гістологічно підтвердженою хвороби Альцгеймера та судинної деменції з помірно підвищеними рівнями ГЦ в крові та зниженими рівнями фолатів і вітаміну В₁₂. Дослідження, проведені Malaguarnera та ін. [26] також показали, що порівняно з суб'єктами з нормальними рівнями обох вітамінів, суб'єкти з низьким рівнем вітаміну В₁₂ або фолатів мали подвійний ризик розвитку хвороби Альцгеймера. Також повідомлялося, що ГГЦ має нейротоксичну дію незалежно від її судинних ефектів через надмірну стимуляцію N-метил-D-аспартатних рецепторів або через підвищення вразливості нейронів гіпокампу до ексайтотоксичних ушкоджень [27] та токсичності β-амілоїдного пептиду. Крім того, відносний дефіцит фолатів може також негативно впливати безпосередньо на нейрони кори.

Було виявлено, що низькі рівні ТТГ у пацієнтів з хворобою Альцгеймера та деменцією порівняно з контролем [28]. В роботі було показано, що існує в 3 рази підвищений ризик деменції та хвороби Аль-

цгеймера у осіб зі зниженим рівнем ТТГ. Такий перебіг змін автори пояснюють тим, що низький рівень ТТГ може бути наслідком нейродегенерації, пов'язаної з хворобою Альцгеймера, що призводить до зниження секреції тиреоліберину або зниження чутливості гіпофіза і, як наслідок, зниження рівня ТТГ. Дисфункція щитоподібної залози з підвищеним рівнем тиреоїдних гормонів пов'язана з підвищеною некротичною загибеллю нейронів та розвитком оксидативного стресу [28]. Також було показано, що аналоги тиреоліберину збільшують синтез та вивільнення ацетилхоліну у мишей. Тривалий вплив аналогів тиреоліберину вичерпує рівень ацетилхоліну, а отже, сприяє когнітивним розладам, пов'язаних з холінергічним дефіцитом, що спостерігаються в мозку при хворобі Альцгеймера [29]. Відомо, що легкі когнітивні порушення часто є першою стадією хвороби Альцгеймера. Дослідження Nomoto S. та ін. [30] встановило зв'язок між функцією щитоподібної залози в межах норми та регіональним мозковим кровоотоком у пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями та хворобою Альцгеймера. Проведене дослідження функції щитоподібної залози та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії серед 122 амбулаторних пацієнтів показало, що у групі пацієнтів з хворобою Альцгеймера вільний трийодтиронін був суттєво пов'язаний з регіональним мозковим кровоотоком у двосторонній тім'яній, правій скроневій та двосторонній перикальозній областях.

У тварин, яким моделювали гіпотиреоз, у корі великого мозку виявлені гетерогенні зміни нейроцитів, просвітлення і потовщення відростків нейронів, а навколо нейроцитів наявний перичелюлярний набряк та набрякла, деструктивно змінена стінка судин. Наші результати узгоджуються з літературними даними, які повідомили, що зростання рівня ГЦ у плазмі при гіпотиреозі викликає розвиток оксидативного стресу та відіграє важливу роль у нейродегенеративних захворюваннях та судинних ускладненнях [31]. Мозок особливо вразливий до оксидативного стресу, головним чином через високе споживання кисню, широке використання глутамату як нейромедіатора, низький рівень антиоксидантів у порівнянні з іншими органами [32]. У дослідженні [33] було встановлено, що оксидативний стрес супроводжується значним підвищенням рівня малондіальдегіду як у плазмі, так і в тканині гіпоталамуса. Такий напрямок змін автори пояснюють значним збільшенням сумарних метаболітів NO та співвідношенням GSSG/GSH у плазмі крові гіпотиреоїдних щурів у порівнянні з контрольною групою.

У експериментальній групі тварин, яким моделювали гіпотиреоз та ГЦЦ виявлені найбільш глибокі нейродегенеративні зміни кори великих півкуль голов-

ного мозку. Спостерігався поліморфізм нейроцитів (гіпохромні нейроцити з тотальним тигролізом нейроплазми), ділянки позбавлені клітинних елементів та клітини-тіні, різко гіперхромні нервові клітини, а також встановлено значне ремоделювання судин кори великого мозку дослідних тварин за умов поєднаного впливу двох середників, виявлений периваскулярний набряк.

Подібні результати були встановлені в роботі [34]. Автори виявили, що гіпотиреоїдний мозок має багато структурних дефектів: збільшення щільності клітин у корі головного мозку, нижчу кількість клітин у нюховій цибуліні, гранулярних шарах гіпокампу та мозочка, зменшення кількості ГАМКергічних інтернейронів у мозочку з накопиченням нейрональних попередників, зменшення кількості інтернейронів параальбуміну в корі головного мозку. Специфічні типи клітин демонстрували затримку росту та дозрівання дендритів та/або аксонів (холінергічні клітини, клітини Пуркінє і пірамідні клітини шару V кори).

Було встановлено взаємозв'язок між рівнями ГЦ в плазмі крові та регіональними об'ємами мозку у осіб з легкими когнітивними порушеннями. У дослідженні [35] група осіб з когнітивними порушеннями показала тісну асоціацію між рівнем ГЦ та об'ємами мозку. У недавньому дослідженні було доведено, що дієтичні добавки з вітамінами групи В сповільнювали атрофію мозку у осіб з легкими когнітивними порушеннями, можливо, через зниження рівня ГЦ [36]. Автори зробили висновки, що дієта з низьким вмістом метіоніну та ліки, що знижують рівень ГЦ, можна розглядати як засоби протидії атрофії мозку у літніх людей.

Висновки. Проведені мікроскопічні дослідження сенсомоторної ділянки кори півкуль головного мозку за умов змодельованих ГЦЦ, гіпер- та гіпотиреозу та особливо за умов їх синергічного впливу встановили глибокі нейродегенеративні зміни. На тлі значних судинних порушень в органі та пошкодження структури стінок мікросудин виявляються гіпер- та гіперхромні нейроцити, а також їх дегенеративні форми, різко гіпер- і гіпохромні нейрони, а також клітини-тіні. Найбільш суттєві морфологічні зміни зафіксовано у тварин з ГЦЦ на фоні гіпотиреозу.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно дослідити взаємозв'язок між ультраструктурним станом кори мозку і змінами метаболізму сірковмісних амінокислот в цих органах та концентрацією тиреоїдних гормонів в організмі, а також дослідити вплив кофакторів ферментів метаболізму сірковмісних амінокислот (вітамінів B₆, B₉, B₁₂ та бетаїну) на ультраструктурний стан органів у щурів при експериментальному гіпер- та гіпотиреозі.

Література

1. Gothié JD, Demeneix B, Remaud S. Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Dec 25;459:104-115. DOI: 10.1016/j.mce.2017.05.020.
2. Hartley MD, Banerji T, Tagge IJ, Kirkemo LL, Chaudhary P, Calkins E, et al. Myelin repair stimulated by CNS-selective thyroid hormone action. *JCI Insight.* 2019 Apr 18;4(8):e126329. DOI: 10.1172/jci.insight.126329.
3. Anifantaki F, Pervanidou P, Lambrinoudaki I, Panoulis K, Vlahos N, Eleftheriades M. Maternal Prenatal Stress, Thyroid Function and Neurodevelopment of the Offspring: A Mini Review of the Literature. *Front Neurosci.* 2021 Sep 8;15:692446. DOI: 10.3389/fnins.2021.692446.
4. Báñez-López S, Guadaño-Ferraz A. Thyroid Hormone Availability and Action during Brain Development in Rodents. *Front Cell Neurosci.* 2017 Aug 14;11:240. DOI: 10.3389/fncel.2017.00240.

5. Ausó E, Lavado-Autric R, Cuevas E, Del Rey FE, Morreale De Escobar G, et al. A moderate and transient deficiency of maternal thyroid function at the beginning of fetal neocortico-genesis alters neuronal migration. *Endocrinology*. 2004 Sep;145(9):4037-47. DOI: 10.1210/en.2004-0274.
6. Oatridge A, Barnard ML, Puri BK, Taylor-Robinson SD, Hajnal JV, Saeed N, et al. Changes in brain size with treatment in patients with hyper- or hypothyroidism. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002 Oct;23(9):1539-44.
7. Holmen M, Hvas AM, Arendt JFH. Hyperhomocysteinemia and Ischemic Stroke: A Potential Dose-Response Association-A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open*. 2021 Sep 24;5(3):e420-e437. DOI: 10.1055/s-0041-1735978.
8. Stangl GI, Weisse K, Dinger C, Hirche F, Brandsch C, Eder K. Homocysteine thiolactone-induced hyperhomocysteinemia does not alter concentrations of cholesterol and SREBP-2 target gene mRNAs in rats. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2007 Jan;232(1):81-7.
9. Lin YH, Lin KH, Yeh CT. Thyroid Hormone in Hepatocellular Carcinoma: Cancer Risk, Growth Regulation, and Anticancer Drug Resistance. *Front Med (Lausanne)*. 2020 May 22;7:174. DOI: 10.3389/fmed.2020.00174.
10. Goral'skiy LP, Homich VT, Kononskiy OI. Osnovy histologichnoi tekhniki i morfofunktsionalni metody doslidzhen u normi ta pry patolohii. *Zhitomir: Polissya*; 2011. 288 s. [in Ukrainian].
11. Powers MM, Clark G. An evaluation of cresyl Echt violet acetate as a Nissl stain. *Stain Technol*. 1955;30(2):83-8. DOI: 10.3109/10520295509113749.
12. Chinthapalli K. Alzheimer's disease: still a perplexing problem. *BMJ*. 2014 Jul 8;349: g4433. DOI: 10.1136/bmj.g4433.
13. Devlin AM, Arning E, Bottiglieri T, Faraci FM, Rozen R, Lentz SR. Effect of Mthfr genotype on diet-induced hyperhomocysteinemia and vascular function in mice. *Blood*. 2004 Apr 1;103(7):2624-9. DOI: 10.1182/blood-2003-09-3078.
14. Dayal S, Baumbach GL, Arning E, Bottiglieri T, Faraci FM, Lentz SR. Deficiency of superoxide dismutase promotes cerebral vascular hypertrophy and vascular dysfunction in hyperhomocysteinemia. *PLoS One*. 2017 Apr 17;12(4):e0175732. DOI: 10.1371/journal.pone.0175732.
15. Hassan A, Hunt BJ, O'Sullivan M, Bell R, D'Souza R, Jeffery S, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*. 2004 Jan;127(1):212-9. DOI: 10.1093/brain/awh023.
16. Di Meco A, Li JG, Barrero C, Merali S, Praticò D. Elevated levels of brain homocysteine directly modulate the pathological phenotype of a mouse model of tauopathy. *Mol Psychiatry*. 2019 Nov;24(11):1696-1706. DOI: 10.1038/s 41380-018-0062-0.
17. Brandt F, Almind D, Christensen K, Green A, Brix TH, Hegedüs L. Excess mortality in hyperthyroidism: the influence of preexisting comorbidity and genetic confounding: a danish nationwide register-based cohort study of twins and singletons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4123-9. DOI: 10.1210/jc.2012-2268.
18. Brandt F, Green A, Hegedüs L, Brix TH. A critical review and meta-analysis of the association between overt hyperthyroidism and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2011 Oct;165(4):491-7. DOI: 10.1530/EJE-11-0299.
19. Clavel-Ruipérez FG, Consuegra-Sánchez L, Félix Redondo FJ, Lozano Mera L, Mellado-Delgado P, Martínez-Díaz JJ, et al. Mortality and Atrial Fibrillation in the FIACA Study: Evidence of a Differential Effect According to Admission Diagnosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Mar;71(3):155-161. DOI: 10.1016/j.rec.2017.03.026.
20. Keshavarz S, Dehghani GA. Cerebral Ischemia/Reperfusion Injury in the Hyperthyroid Rat. *Iran J Med Sci*. 2017 Jan;42(1):48-56.
21. Poulin MF, Doukky R. Hyperthyroid atrial fibrillation: does it matter for stroke risk? *Cardiology*. 2014;128(1):51-3. DOI: 10.1159/000357613.
22. Rastogi L, Gupta S, Godbole MM. Pathophysiological basis for thyrotoxicosis as an aggravating factor in post-ischemic brain injury in rats. *J Endocrinol*. 2008 Feb;196(2):335-41. DOI: 10.1677/JOE-07-0483.
23. Rastogi L, Godbole MM, Ray M, Rathore P, Rathore P, Pradhan S, et al. Reduction in oxidative stress and cell death explains hypothyroidism induced neuroprotection subsequent to ischemia/reperfusion insult. *Exp Neurol*. 2006 Aug;200(2):290-300. DOI: 10.1016/j.expneurol.2006.02.013.
24. Shuaib A, Ijaz S, Hemmings S, Galazka P, Ishaqzay R, Liu L, et al. Decreased glutamate release during hypothyroidism may contribute to protection in cerebral ischemia. *Exp Neurol*. 1994 Aug;128(2):260-5. DOI: 10.1006/exnr.1994.1135.
25. Agarwal R, Chhillar N, Kushwaha S, Singh NK, Tripathi CB. Role of vitamin B(12), folate, and thyroid stimulating hormone in dementia: A hospital-based study in north Indian population. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010 Oct;13(4):257-62. DOI: 10.4103/0972-2327.74193.
26. Malaguarnera M, Ferri R, Bella R, Alagona G, Carnemolla A, Pennisi G. Homocysteine, vitamin B12 and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42(9):1032-5. DOI: 10.1515/CCLM.2004.208.
27. Poddar R. Hyperhomocysteinemia is an emerging comorbidity in ischemic stroke. *Exp Neurol*. 2021 Feb;336:113541. DOI: 10.1016/j.expneurol.2020.113541.
28. Erdamar H, Demirci H, Yaman H, Erbil MK, Yakar T, Sancak B, et al. The effect of hypothyroidism, hyperthyroidism, and their treatment on parameters of oxidative stress and antioxidant status. *Clin Chem Lab Med*. 2008;46(7):1004-10. DOI: 10.1515/CCLM.2008.183.
29. Nizari S, Carare RO, Romero IA, Hawkes CA. 3D Reconstruction of the Neurovascular Unit Reveals Differential Loss of Cholinergic Innervation in the Cortex and Hippocampus of the Adult Mouse Brain. *Front Aging Neurosci*. 2019 Jul 4;11:172. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00172.
30. Nomoto S, Kinno R, Ochiai H, Kubota S, Mori Y, Futamura A, et al. The relationship between thyroid function and cerebral blood flow in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *PloS one*. 2019;14(4):e0214676. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214676>.
31. Herrmann W, Herrmann M. The Importance of Telomere Shortening for Atherosclerosis and Mortality. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2020 Aug 6;7(3):29. DOI: 10.3390/jcdd7030029.
32. Kumar H, Lim HW, More SV, Kim BW, Koppula S, Kim IS, et al. The role of free radicals in the aging brain and Parkinson's Disease: convergence and parallelism. *Int J Mol Sci*. 2012;13(8):10478-504. DOI: 10.3390/ijms 130810478.
33. Ibrahim W, Tousson E, El-Masry T, Arafa N, Akela M. The effect of folic acid as an antioxidant on the hypothalamic monoamines in experimentally induced hypothyroid rat. *Toxicol Ind Health*. 2012 Apr;28(3):253-61. DOI: 10.1177/0748233711410913.
34. Bernal J. Thyroid Hormones in Brain Development and Function [Internet]. Endotext: MDText.com; 2015 [updated 2022 Jan 14]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK285549>.
35. Smith AD, Smith SM, de Jager CA, Whitbread P, Johnston C, Agacinski G, et al. Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2010 Sep 8;5(9):e12244. DOI: 10.1371/journal.pone.0012244.
36. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, Jacoby R, Nichols TE, Smith SM, Smith AD. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Jun 4;110(23):9523-8. DOI: 10.1073/pnas.1301816110.

МІКРОСКОПІЧНІ ЗМІНИ СЕНСОМОТОРНОЇ ДІЛЯНКИ КОРИ ВЕЛИКОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ГІПЕР- ТА ГІПОТИРЕОЗУ І ЇХ ПОЄДНАНОМУ ВПЛИВІ

Нечипорук В. М., Пентюк Л. О., Корда М. М.

Резюме. Гормони щитоподібної залози мають фундаментальне значення для розвитку мозку та забезпечують його функціонування протягом усього життя. Встановлено, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) є важливим фактором ризику захворювання судин мозку, що призводить до інсульту, хвороби Альцгеймера, судинної деменції. Нещодавні експериментальні дослідження показали вплив ГГЦ на мозкову судинну біологію та молекулярні механізми, які пояснюють ці зміни.

Мета – встановити реорганізацію структурних компонентів кори мозку за умов змодельованої ГГЦ на фоні гіпер- та гіпотиреозу.

Об'єкт і методи дослідження. Тіолактонову ГГЦ моделювали введенням тваринам екзогенного ГЦ у вигляді тіолактону в дозі 100 мг/кг маси тіла один раз на добу протягом 28 діб. Гіпертиреоз моделювали шляхом щоденного введення L-тироксину в дозі 200 мкг/кг протягом 21-го дня, гіпотиреоз – щоденного введення мерказолілу в дозі 10 мг/кг протягом 21-го дня. Окремим групам тварин вводили L-тироксин і мерказоліл паралельно з ГЦ.

Результати дослідження. ГГЦ супроводжувалася дегенеративними змінами у всіх складових компонентах кори мозку. Гіпертиреоз викликав деструктивні зміни судин, головних нейронів та додаткових гліальних нейронів. Комбінація гіпертиреозу та ГГЦ викликала більш значні альтеративні та дегенеративні зміни нейронів. У тварин з гіпотиреозом у корі великого мозку виявлені гетерогенні зміни нейронів, просвітлення і потовщення відростків нейронів. Комбінація гіпотиреозу та ГГЦ викликала найбільш глибокі нейродегенеративні зміни кори великих півкуль головного мозку.

Висновки. ГГЦ, гіпер- та гіпотиреоз та особливо їх синергічний вплив призводять до нейродегенеративних змін в корі мозку. На тлі значних гемодинамічних змін в органі та порушення структури стінок мікросудин, виявляються гіпер- та гіперхромні нейрони, а також їх дегенеративні форми, різко гіпер- і гіпохромні нейрони, а також клітини-тіні.

Ключові слова: гіпертиреоз, гіпотиреоз, гіпергомоцистеїнемія, кора мозку.

MICROSCOPIC CHANGES OF THE CEREBRAL CORTEX SENSORIMOTOR AREA UNDER EXPERIMENTAL HYPERHOMOCYSTEINEMIA, HYPER- AND HYPOTHYROIDISM AND THEIR COMBINED INFLUENCE

Nechiporuk V. M., Pentyuk L. O., Korda M. M.

Abstract. Thyroid hormones are fundamental to the development of the brain and ensure its functioning throughout life. Hyperhomocysteinemia (HHcy) has been shown to be an important risk factor for cerebrovascular disease leading to stroke, Alzheimer's disease, and vascular dementia. Recent experimental studies have shown the effect of HHcy on cerebrovascular biology and the molecular mechanisms that explain these changes.

The aim – to define the reorganization of the structural components of the cerebral cortex under conditions influence of HHcy against the background of hyper- and hypothyroidism.

Object and methods. HHcy was modeled by administering exogenous Hcy to animals in the form of thiolactone at a dose of 100 mg/kg of body weight once a day for 28 days. Hyperthyroidism (intragastric L-thyroxine for 21 days 200 µg/kg*day), hypothyroidism (thiamazole 10 kg*day) for 21 days. Separate groups of animals were injected with L-thyroxine and thiamazole in parallel with Hcy.

Study results. HHcy was accompanied by degenerative changes in all components of the cerebral cortex. Hyperthyroidism caused destructive changes in blood vessels, major neurons, and additional glial neurons. The combination of hyperthyroidism and HHcy caused more significant alternative and degenerative changes in neurons. In animals with hypothyroidism in the cerebral cortex found heterogeneous changes in neurons, enlightenment and thickening of neuronal processes. The combination of hypothyroidism and HHcy caused the most profound neurodegenerative changes in the cortex of the cerebral hemispheres.

Conclusions. HHcy, hyper- and hypothyroidism and especially their synergistic effects lead to neurodegenerative changes in the cerebral cortex. Against the background of significant hemodynamic changes in the body and disruption of the structure of the walls of microvessels, hyper- and hyperchromic neurons, as well as their degenerative forms, sharply hyper- and hypochromic neurons, as well as shadow cells.

Key words: hyperthyroidism, hypothyroidism, hyperhomocysteinemia, cerebral cortex.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Nechiporuk V. M.: 0000-0002-0744-9236 ^{BD}

Pentyuk L. O.: 0000-0002-8012-1712 ^B

Korda M. M.: 0000-0003-0676-336X ^{AF}

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Нечипорук Віталій Михайлович

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Адреса: Україна, 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова 56

Тел.: +380684985968

E-mail: nechiporuk@vnmu.edu.ua

А – концепція роботи та дизайн, **В** – збір та аналіз даних, **С** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 27.11.2021 року
Стаття прийнята до друку 04.05.2022 року