

ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ, БИОХИМИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО ИЗМЕНЕННОГО ТИРЕОИДНОГО СТАТУСА САМОК МЫШЕЙ ЛИНИИ СЗН-А

УДК 612.444+612.821
DOI: 10.17816/RCF16143-53

© **Е.В. Козырко¹, Р.И. Глушаков², П.Д. Шабанов^{1,2}**

¹ ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

² ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Козырко Е.В., Глушаков Р.И., Шабанов П.Д., и др. Поведенческие, биохимические и морфологические характеристики экспериментально измененного тиреоидного статуса самок мышей линии СЗН-А // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2018. – Т. 16. – № 1. – С. 43–53. doi: 10.17816/RCF16143-53

Поступила в редакцию 19.01.2018

Принята к печати 05.03.2018

◆ **Резюме.** *Целью* было изучение в экспериментальных моделях у мышей линии СЗН-А, предрасположенных к развитию гормонозависимых опухолей, изменений в нейрогенезе и функциональном состоянии центральной нервной системы при экспериментальном гипо- и гипертиреозе. *Методы.* У самок мышей линии СЗН-А моделировали экспериментальный гипертиреоз внутрибрюшинным введением L-тироксина 50 мкг/сут и гипотиреоз введением внутрь пропилтиоурацила 0,4 мг/сут в течение 40 недель. *Результаты.* Хронический гипо- и гипертиреоз характеризовался двигательными и эмоциональными нарушениями поведения у мышей начиная с 18-й недели эксперимента с преимущественным увеличением количественных показателей всех компонентов исследовательской активности и груминга у гипертиреоидных мышей и нарушением исследовательской активности (снижение норкового рефлекса) у гипотиреоидных животных. По мере удлинения эксперимента (до 40 недель) нарушения поведения становились более заметными. У гипертиреоидных животных повышался уровень дофамина (гиппокамп, кора) в головном мозге, в то время как у гипотиреоидных мышей отмечали снижение уровня и обмена серотонина в тех же структурах мозга. Изменение тиреоидного статуса мышей СЗН-А (гипо- и гипертиреоз) разнонаправленно влияло на экспрессию факторов нейрогенеза и ангио-

генеза. При гипотиреозе снижается преимущественно экспрессия GFAP и VEGF с повышением экспрессии PDGFR-α в гиппокампе и неокортексе, а при гипертиреозе, напротив, повышается экспрессия GFAP и VEGF с понижением экспрессии PDGFR-α в тех же структурах. В коре головного мозга мышей СЗН-А при гипертиреозе наблюдали стойкие структурные признаки усиления белок-синтезирующей активности в цитоплазме, что проявляется снижением плотности гетерохроматина в ядре, увеличением числа полирибосом и гипертрофии комплекса Гольджи. Одновременно имелись умеренные признаки деструкции миелиновых волокон и нарушения в аксошипиновых синапсах, капилляростаз и признаки дистрофических изменений эндотелиоцитов и периваскулярного пространства. При гипотиреозе нарушения в большей степени касались миелиновых волокон, шипикового аппарата при умеренных изменениях пресинаптических терминалей. *Заключение.* Следовательно, на основании поведенческих, биохимических и морфологических характеристик можно заключить, что гипотиреоз может способствовать развитию депрессивного состояния.

◆ **Ключевые слова:** гипотиреоз; гипертиреоз; тиреоидные гормоны; поведение; депрессия; моноамины; ангиогенез; нейрогенез; структуры мозга; мыши СЗН-А.

BEHAVIORAL, BIOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EXPERIMENTALLY CHANGED THYROID STATUS OF FEMALE MICE C3H-A

© **E.V. Kozyrko¹, P.I. Glushakov², P.D. Shabanov^{1,2}**

¹ Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia;

² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Kozyrko EV, Glushakov PI, Shabanov PD. Behavioral, biochemical and morphological characteristics of experimentally changed thyroid status of female mice C3H-A. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2018;16(1):43-53. doi: 10.17816/RCF16143-53

Received: 19.01.2018

Accepted: 05.03.2018

◆ **Abstract.** *The purpose* of the paper was to study changes in neurogenesis and functional state of the central nervous system in female mice C3H-A predisposed to

hormone-dependent tumors in experimental hypo- and hyperthyroidism. *Methods.* Experimental hyperthyroidism was modeled by intraperitoneal administration of L-thyroxine

50 ug/day and hypothyroidism by oral administration of propylthiouracil 0.4 mg/day for 40 weeks to female mice C3H-A. **Results.** Chronic hypo- and hyperthyroidism was characterized by motor (motility) and emotional disorders in mice beginning with 18 day of the experiment, with preferable increase of quantitative indexes of all component of explorative activity and grooming in hyperthyroid mice and disturbance of explorative activity (decrease of hole reflex) in hypothyroid animals. Behavioral disorders was increasing progressively within the experiment (till 40 weeks). In hyperthyroid mice, the dopamine level in the cortex and hippocampus was elevated and in hypothyroid animals, the level and turnover of serotonin was reduced in the same structures of the brain. The changes in thyroid status of C3H-A mice (hypo- and hyperthyroidism) effected on expression of neurogenesis and angiogenesis factors contradictory. In hypothyroidism, the expression of GFAP and VEGF was reduced preferably with elevation of expression of PDGFR- α in the neocortex and hippocampus, and in hyperthyroidism, on the contrary, the expres-

sion of GFAP and VEGF was increased with decrease of PDGFR- α expression in the same structures of the brain. In the cortex of C3H-A mice with hyperthyroidism, the stable structural signs of strengthening the protein synthesized activity in the cytoplasm was observed, that was appeared with reduction of heterochromatin density in the nucleus, increase of polysomes number and hypertrophy of Golgi complex. At the same time, there were mediate signs of destruction of myelin fibers and disturbances in axon-spine synapses, capillarostasis and signs of dystrophic changes of endotheliocytes and perivascular space. In hypothyroidism, disorders involved myelin fibers preferably, spine apparatus and only slight changes of presynaptic terminals. **Conclusion.** Therefore, it is concluded on the base of behavioral, biochemical and morphological characteristics that hypothyroidism can provoke depressive state development.

◆ **Keywords:** hypothyroidism; hyperthyroidism; thyroid hormones; behavior; depression; monoamines; angiogenesis; neurogenesis; brain structures; mice C3H-A.

Заболевания щитовидной железы относятся к часто встречающейся патологии человека и занимают ведущее место среди всех болезней эндокринной системы, при этом данная патология имеет определенные гендерные особенности: женщины болеют в 5–10 раз чаще мужчин [1, 2]. Истинная распространенность тиреоидной патологии меняется от региона к региону. При исследовании нарушений функции щитовидной железы есть разночтения в критериях определения манифестного и субклинического гипо- и гипертиреоза, формирования выборки и в структуре изучаемой популяции по возрасту, полу, генетическим и средовым особенностям [3, 4], при этом гипотиреоз является широко распространенной эндокринопатией, имеющей гендерные, возрастные и эндемические особенности.

Физиологические и патофизиологические механизмы расстройств психоэмоциональной сферы включают разные представления на уровне системы, такие как нарушения динамики синтеза нейромедиаторов (ацетилхолина, моноаминов), гормонов и/или их рецепторов, нарушение экспрессии факторов ангиогенеза и синтеза цитокинов и т. д. Однако при множестве разрозненных или сопряженных экспериментальных, клинических и эпидемиологических данных комплексная картина патофизиологических отклонений в настоящее время отсутствует [8, 9, 22].

Существующие представления о влиянии тиреоидных гормонов на органы и ткани постоянно дополняются новыми данными, что было связано как с появлением современных методов исследования, так и дополнением существующих представлений негеномными эффектами йодотиронинов и тканеспецифичных систем метаболизма гормонов щитовидной железы. Мета-анализ эпидемиологических данных продемонстрировал, что гипотиреоз является фактором риска развития глубокой депрес-

сии [23]. Также известно, что при гипотиреозе и/или его последствиях нарушаются процессы ангиогенеза в центральной нервной системе, пищевое поведение, термогенез и вегетативные функции, что провоцирует клиническую манифестацию депрессивных расстройств. Также при гипотиреозе происходит снижение синтеза проопиомеланокортина, представляющего собой предшественник эндорфинов, и некоторых провоспалительных цитокинов, что, в свою очередь, может приводить к «закреплению» депрессивных нарушений [24, 25].

Однако данных о влиянии гипо- и гипертиреоза на экспрессию специфических белков нейтральных тканей, на синтез и метаболизм моноаминов в настоящее время крайне мало. Результаты исследований о влиянии длительно индуцированного гипо- и гипертиреоза на ультраструктурные изменения клеточных элементов центральной нервной системы в литературе вовсе отсутствуют.

Целью исследования было изучить в экспериментальных моделях у мышей изменения в нейрогенезе и функциональном состоянии центральной нервной системы при экспериментальном гипо- и гипертиреозе.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор животных. Исследование выполнено на половозрелых инбредных самках мышей линии C3H-A, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (Ленинградская область) в возрасте 36 ± 11 сут, а также на их потомстве обоих полов поколения P1 массой 18–22 г. Животных содержали в виварии в стандартных пластмассовых клетках при свободном доступе к воде и пище в условиях инвертированного света 8.00–20.00 при темпера-

туре 22 ± 2 °С и относительной влажности 50–70 %. Уровень шумности не превышал 20 дБ. Режим проветривания обеспечивал смену около 15 объемов помещения в течение часа, концентрацию CO₂ не более 0,15 объемных %, аммиака — не более 0,001 мг/л. Все опыты проведены в осенне-зимний период и в соответствии с приказом Министерства здравоохранения СССР № 755 от 12 августа 1977 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Наблюдение за животными. Ежедневно на протяжении всего эксперимента каждое лабораторное животное осматривали не реже одного раза в сутки. Каждый осмотр включал в себя оценку общего состояния животного и общего поведения. Для взвешивания животных использовали электронные весы ВЛР-500 с пределом взвешивания 200 г и точностью взвешивания $\pm 0,1$ г.

В процессе наблюдения за животными оценивали состояние и окрас шерсти по следующей шкале: 0 — серый с небольшой примесью коричневого; 1 — светло-коричневый; 2 — равномерно-коричневый (характерный для здоровых половозрелых самок мышей линии СЗН-А — агути); 3 — насыщенно-коричневый; 4 — насыщенно-коричневый с примесью черного; 5 — с выраженной черной окраской (меланисты). Степень проявления определенного варианта окраса выражали полуколичественным способом. Если окрас данной градации отсутствовал, то ставили «–», если окрас данной градации был максимально выражен — «+++». Результаты осмотра были занесены в лабораторные карты, при этом на каждое животное заполняли индивидуальную карту наблюдения [3].

Регистрация беременности. В течение эксперимента самок мышей линии СЗН-А содержали отдельно от самцов. Через 4 месяца, после получения основных результатов эксперимента, по 20 половозрелых самок из каждой группы, намеченных для получения потомства P1, отсаживали в отдельные клетку и в течение 4–5 дней исследовали у них эстральный цикл методом цитологического анализа влагалищных мазков. К концу контрольного срока к нормально циклирующим самкам подсаживали самца и продолжали ежедневные исследования влагалищных мазков. Наступление беременности у лабораторных животных регистрировали с момента прекращения циклических колебаний клеточного состава их влагалищного содержимого и установления монотонной цитологической картины мазка. После этого животных отсаживали до появления потомства в отдельные для каждой самки клетки. В течение всего описываемого периода мыши получали L-тироксин или пропилтиоурацил.

Лекарственные субстанции для индукции гипо- и гипертиреоза. Для анализа использовали L-тироксин (РУП «Белмедпрепараты», Минск) и пропилтиоурацил (Merck, Германия). Животных делили

на три группы: 1) гипертиреоидная ($n = 74$), получавшая L-тироксин (50 мкг/сут в виде 0,01 % раствора внутрибрюшинно), 2) гипотиреоидная ($n = 74$), получавшая пропилтиоурацил (0,4 мг/сут в виде 0,5 % раствора внутрь), и 3) контрольная ($n = 58$), получавшая дистиллированную воду (внутри или внутрибрюшинно) [3]. Продолжительность опыта (введения веществ) составила 40 недель (10 месяцев).

Исследование поведения лабораторных животных в «открытом поле». С 18-й недели после начала фармакологического воздействия исследовали поведение мышей в тесте «открытое поле». Установка «открытое поле» представляла собой квадратную площадку размером 60 × 60 см с бортиками высотой 25 см, разделенную на 16 квадратов. По всей площади «открытого поля» равномерно располагались 9 отверстий (норок) диаметром 20 мм. Тестирование проводили в звукоизолированной комнате при освещенности 100 лк. Продолжительность одного опыта составляла 3 мин. В начале тестирования животное помещали в центр «открытого поля» [10, 11]. В процессе визуального наблюдения регистрировали следующие показатели поведения: число пересеченных квадратов (горизонтальная двигательная активность, или локомоция), число подъемов на задние лапы, или вертикальная двигательная активность (стойка на задних лапах с опорой на стенку или без опоры), число заглядываний в отверстия (норковый рефлекс), два последних показателя считаются проявлением исследовательской активности; число актов груминга (чистка собственного тела: чесание, вылизывание и выкусывание), число уринаций и дефекаций (проявление эмоциональности).

Методы иммуногистохимических исследований. Использовали выявление комплекса антиген–антитело на гистологических препаратах. Окраску осуществляли авидин-биотиновым методом с дальнейшей фиксацией. Далее проводили депарафинирование и обезвоживание. Дополнительно обрабатывали срезы перед окрашиванием. Определяли содержание белков GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), VEGF (вазоэндотелиальный фактор роста), PDGFR- α (рецепторы к вазоэндотелиальному фактору роста) с дальнейшей статистической обработкой результатов иммуногистохимического исследования.

Биохимические методы исследования биогенных аминов. В опытах по изучению содержания дофамина, норадреналина, серотонина и их метаболитов в вентральной области покрышки, прилежащем ядре, медиальной префронтальной коре, стриатуме и гипоталамусе животных декапитировали на 10–12-е сутки после окончания гестации. Животных декапитировали, мозг извлекали. Из правой и левой половин мозга на льду выделяли определенные морфологические структуры, взвешивали на торсионных весах и помещали в 0,01 М раствор соляной кислоты: стриатум — в 50 мкл, гиппокамп и обонятельный бугорок — в 100 мкл, кору больших

полушарий — в 150 мкл. Пробы гомогенизировали с помощью прибора УЗДН-2Т, центрифугировали в течение 10 мин при 15 000 г. Надосадочную жидкость собирали в пробирки и хранили до анализа при -90°C . Концентрации норадреналина (НА), дофамина (ДА), серотонина (5-НТ) и их метаболитов — диоксифенилуксусной (ДОФУК), гомованилиновой (ГВК) и 5-гидроксииндолуксусной (5-ГИУК) кислот определяли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией [5, 21]. Хроматографическая система включала инжектор Rheodyne 7125 с петлей на 20 мкл для нанесения образцов, колонку Phenomenex (250,0 × 4,6 мм) с сорбентом SphereClone 5 $\mu\text{ODS}(2)$ и амперометрический детектор LC-4C BAS. Определение концентраций исследуемых веществ проводили при потенциале +0,70 В. Подвижная фаза включала 5,5 мМ цитратно-фосфатного буфера с 0,7 мМ октансульфоновой кислотой, 0,5 мМ ЭДТА и 8 % ацетонитрила (рН 3,0). Скорость элюции подвижной фазы составляла 1 мл/мин, время анализа одной пробы — около 20 мин.

Для электронно-микроскопического исследования брали кусочки сенсомоторного отдела коры головного мозга мышей (I–V зоны), которые фиксировали в растворе 2,5 % глютарового альдегида на фосфатном буфере (рН 7,4). Постфиксацию осуществляли в 1 % растворе четырехоксида осмия, приготовленном на фосфатном буфере с сахарозой (рН 7,4) и далее обрабатывали по стандартным методикам [7]. Полутонкие эпонаралдитовые срезы окрашивали толуидиновым синим по методу Ниссля и оценивали в световом микроскопе. Ультратонкие срезы контрастировали азотнокислым свинцом по Рейнольдсу и уранилацетатом, после чего изучали в электронном микроскопе JEM-100 (Япония). Всего исследовано 840 отсканированных электронограмм.



Рис. 1. Изменение окраса у мышей СЗН-А: справа — мышь с гипотиреозом, слева — мышь с гипертиреозом

Статистические методы исследования. Статистический анализ проводили с использованием пакета программ статистической обработки результатов SPSS Statistics 17.0 for Windows. Методы описательной статистики включали в себя оценку средней (\bar{X}) и среднеквадратичной ошибки (m). Для оценки межгрупповых различий значений признаков применяли ранговый U -критерий Манна – Уитни, при сравнении частотных величин — χ^2 -критерий Пирсона и/или для проверки первого метода точный метод Фишера. При сравнении сопряженных групп использовали парный U_d -критерий (Вилкоксона). Взаимосвязи между двумя признаками анализировали с помощью r_s -критерия Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии значимых различий или факторных влияний) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка фенотипа мышей СЗН-А с измененным тиреоидным статусом. Разница в окраске шерсти у инбредных мышей линии СЗН-А с индуцированными гипертиреозом и гипотиреозом на 25-й неделе эксперимента представлена на рис. 1.

Видно, что при экспериментальном гипертиреозе окрас животных становится более темным (левая мышь) в сравнении с гипотиреозом (светлый окрас, правая мышь). При гипотиреозе животные набирали большую массу в сравнении с гипертиреозными, которые не отличались по массе от контрольной группы животных (рис. 2). Разница в массе между эутиреоидными и гипотиреозными животными начинала достоверно отмечаться с 18–19-й недели эксперимента, а между гипертиреоидными и гипотиреозными — с 25–27-й недели эксперимента.

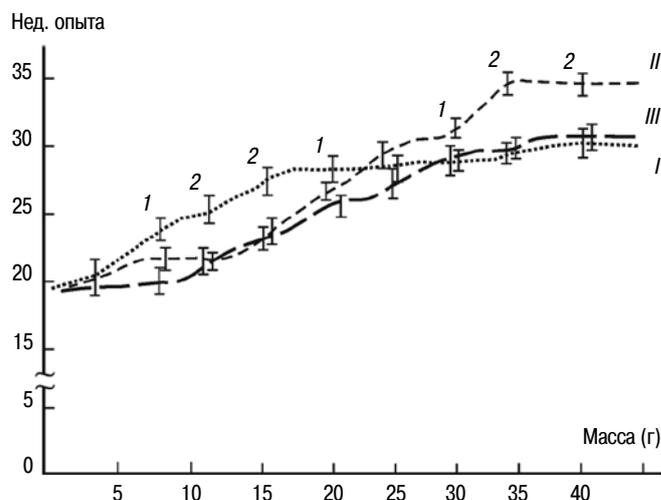


Рис. 2. Динамика изменения массы тела у мышей СЗН-А. I — мыши с гипертиреозом; II — мыши с гипотиреозом; III — эутиреоидные мыши (контроль). $^1p < 0,05$; $^2p < 0,01$ по сравнению с группой контроля

■ Таблица 1. Поведение мышей СЗН-А с различным тиреоидным статусом в «открытом поле» на 18-й неделе эксперимента

Показатель	Мыши с эутиреозом (n = 15)	Мыши с гипотиреозом (n = 10)	Мыши с гипертиреозом (n = 8)
Двигательная и исследовательская активность (суммарно)	57,4	76,7	90,3
Локомоция	47,3 ± 3,1	54,7 ± 2,4	63,3 ± 1,9 ^{**} , ^{vv}
Подъем на задние лапы	7,0 ± 1,3	17,3 ± 2,1 ^{**}	20,4 ± 3,4 ^{***}
Заглядывания в отверстия	3,1 ± 0,9	4,7 ± 0,5	6,6 ± 0,4 [*] , ^v
Груминг	3,4 ± 0,9	2,5 ± 0,6	5,4 ± 0,4[*],^v
Эмоциональность (суммарно)	5,7	5,0	8,5
Уринация	0,6 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,4 ± 0,3
Дефекация	1,7 ± 0,6	1,3 ± 0,5	1,7 ± 0,5

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,005 в сравнении с эутиреоидными, ^vp < 0,05, ^{vv}p < 0,01 — с гипотиреоидными мышами

■ Таблица 2. Поведение мышей СЗН-А с различным тиреоидным статусом в «открытом поле» на 40-й неделе эксперимента

Показатель	Мыши с эутиреозом (n = 11)	Мыши с гипотиреозом (n = 8)	Мыши с гипертиреозом (n = 7)
Двигательная и исследовательская активность (суммарно)	62,4	46,9	92,0
Локомоция	48,1 ± 4,2	38,2 ± 3,2	65,9 ± 2,1 ^{**} , ^{vv}
Подъем на задние лапы	9,2 ± 1,6	7,4 ± 2,3	19,3 ± 2,9 [*] , ^{vv}
Заглядывания в отверстия	5,1 ± 1,4	1,3 ± 0,6	6,8 ± 0,8 ^v
Груминг	3,4 ± 0,9	4,4 ± 0,6	5,4 ± 0,4[*]
Эмоциональность (суммарно)	6,0	6,1	9,4
Уринация	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,4	2,2 ± 0,6 [*] , ^v
Дефекация	1,7 ± 0,6	0,9 ± 0,3	1,8 ± 0,4 ^v

Примечание: *p < 0,05; **p < 0,01 в сравнении с эутиреоидными, ^vp < 0,05; ^{vv}p < 0,01 — с гипотиреоидными мышами

■ Таблица 3. Содержание моноаминов (нг/мг ткани) в структурах мозга у самок мышей линии СЗН-А при медикаментозно измененном тиреоидном статусе

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
Гипертиреоз				
ДА	0,199 ± 0,029	5,452 ± 0,407 ^{*#}	2,348 ± 0,621 ^{**}	8,328 ± 0,263 ^{*#}
ДОФУК	0,044 ± 0,019	0,699 ± 0,088	0,837 ± 0,115	0,854 ± 0,183
ГВК	0,059 ± 0,006 ^{***}	0,488 ± 0,087	0,308 ± 0,068	0,219 ± 0,035
НА	0,197 ± 0,086	0,367 ± 0,071 ^{**#}	0,862 ± 0,167 ^{***}	0,811 ± 0,081
5-НТ	1,984 ± 0,043 [#]	2,126 ± 0,038	1,174 ± 0,051	2,075 ± 0,328 [#]
5-ГИУК	2,611 ± 0,175 [#]	5,214 ± 0,231 [#]	7,071 ± 0,852	7,423 ± 0,598 [#]
Гипотиреоз				
ДА	0,051 ± 0,09	9,075 ± 0,480	5,928 ± 0,811	4,411 ± 0,393
ДОФУК	0,034 ± 0,116	0,717 ± 0,105	0,765 ± 0,231	0,522 ± 0,234
ГВК	0,015 ± 0,004 [*]	0,601 ± 0,055	0,305 ± 0,068	0,085 ± 0,029 [*]
НА	0,148 ± 0,026	0,096 ± 0,034	0,153 ± 0,088	0,754 ± 0,090
5-НТ	1,217 ± 0,263 [*]	2,439 ± 0,169	3,059 ± 1,209 [*]	1,173 ± 0,148 [*]
5-ГИУК	1,419 ± 0,140 [*]	2,130 ± 0,241 [*]	5,266 ± 0,959	3,262 ± 0,348 [*]

Показатель, нг/мг	Кора	Стриатум	Обонятельный бугорок	Гиппокамп
Контроль				
ДА	0,051 ± 0,011	8,182 ± 0,360	4,871 ± 0,461	5,016 ± 0,663
ДОФУК	0,027 ± 0,098	0,549 ± 0,088	0,783 ± 0,142	0,541 ± 0,094
ГВК	0,039 ± 0,010	0,428 ± 0,102	0,308 ± 0,068	0,203 ± 0,076
НА	0,271 ± 0,012	0,109 ± 0,078	0,304 ± 0,064	0,631 ± 0,1091
5-НТ	1,948 ± 0,026	2,296 ± 0,271	1,660 ± 0,178	1,704 ± 0,209
5-ГИУК	2,414 ± 0,263	4,639 ± 0,731	5,759 ± 0,933	6,880 ± 0,254

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ в сравнении с эутиреоидными, # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$ — с гипотиреоидными мышами

■ Таблица 4. Уровни экспрессии маркеров ангиогенеза и GFAP в головном мозге самок мышей линии СЗН-А с различным тиреоидным статусом на 40-й неделе эксперимента

Показатель	Эутиреоидные мыши ($n = 7$)		Гипотиреоидные мыши ($n = 8$)		Гипертиреоидные мыши ($n = 11$)	
	уровень экспрессии, %		уровень экспрессии, %		уровень экспрессии, %	
	неокортекс	гиппокамп СА1	неокортекс	гиппокамп СА1	неокортекс	гиппокамп СА1
VEGF	48,6 ± 32,3	44,3 ± 25,6	23,8 ± 18,0	26,3 ± 14,9	72,7 ± 19,1 ^v	79,1 ± 19,3 ^v
GFAP	20,9 ± 11,6	32,3 ± 18,9	9,3 ± 4,9	10,7 ± 6,2	30 ± 16,6 ^v	38,8 ± 15,4 ^v
PDGFR- α	5,0 ± 4,6	4,3 ± 4,2	26,9 ± 13,3*	27,5 ± 14,8*	5,9 ± 3,6 ^v	4,6 ± 4,5 ^v

Примечание: * $p < 0,05$ в сравнении с эутиреоидными, ^v $p < 0,05$ — с гипотиреоидными мышами

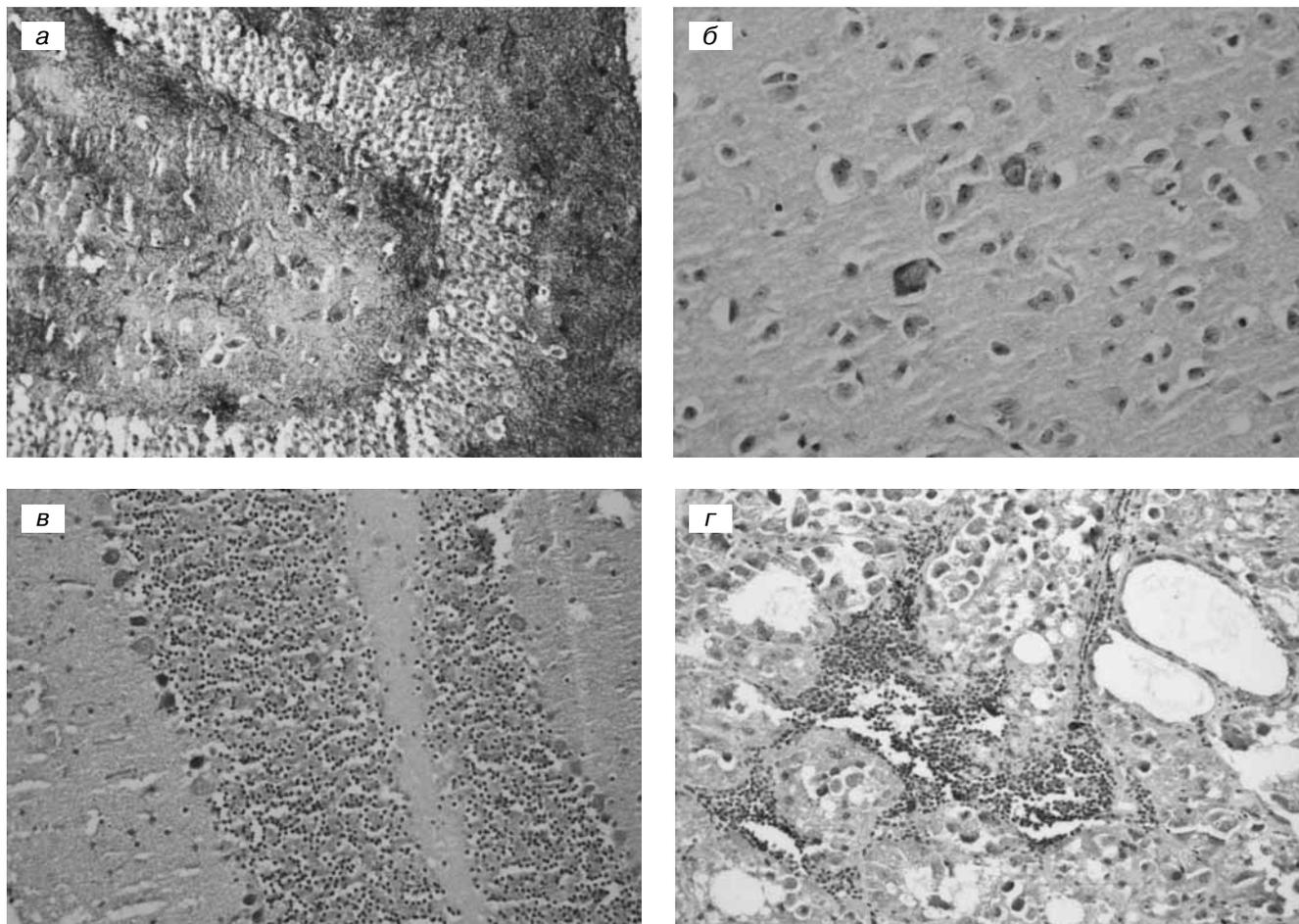


Рис. 3. Гиперэкспрессия GFAP в ткани гиппокампа (а); экспрессия PDGF в ткани гиппокампа (б); экспрессия VEGF в коре головного мозга, ув. $\times 200$ (в); экспрессия VEGF в гиппокампе, ув. $\times 400$ (з). Окраска авидином и биотином

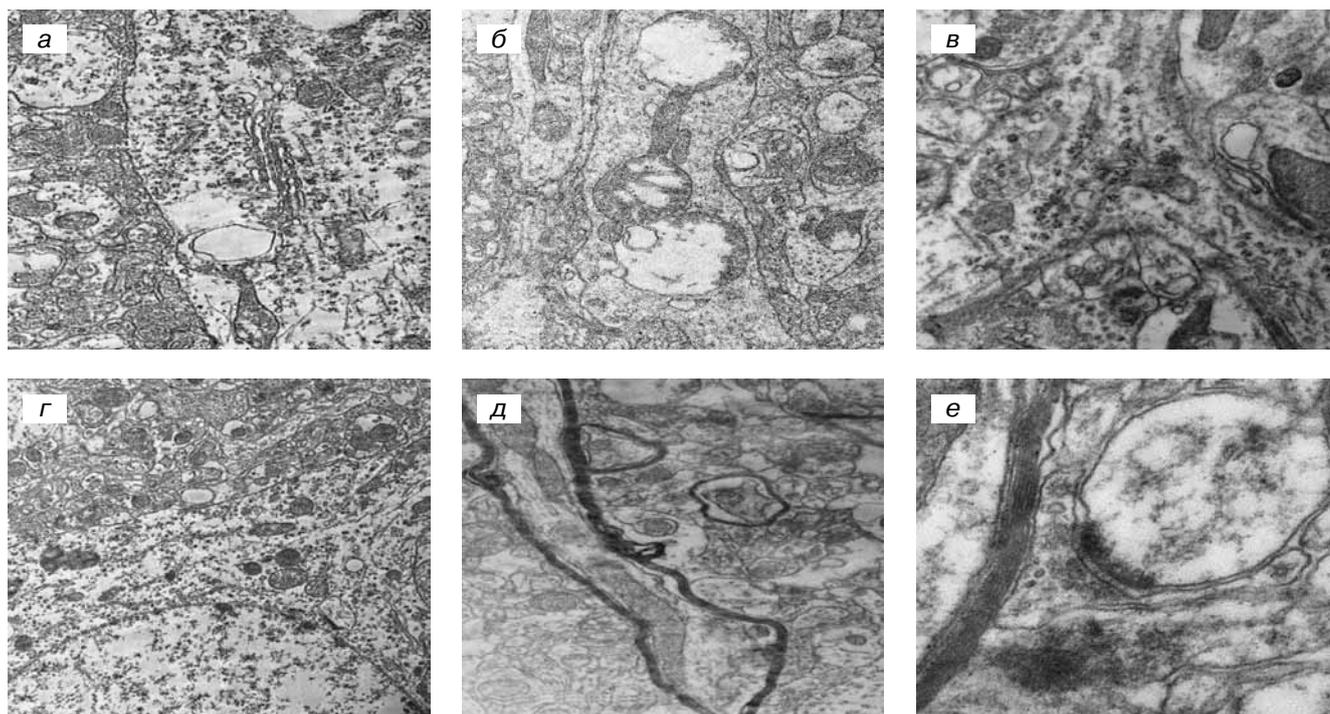


Рис. 4. Электронная микроскопия коры головного мозга мышей линии СЗН-А с индуцированным гипертиреозом в течение 3 недель: *а, б* — гигантские митохондрии в дендритах нейронов, имеющие вид ракетки (*а*, ув. $\times 6000$) либо гантели (*б*, ув. $\times 10\,000$); *в* — бифуркация дендрита нормохромного нейрона. В этой части нейрона содержится много полирибосом и мультивезикулярные тельца (ув. $\times 15\,000$); *з* — начальный участок апикального дендрита нормохромного нейрона, содержащий липидные и липофусциновые гранулы (ув. $\times 5000$); *д* — миелиновые волокна с измененными осевыми цилиндрами и нарушениями миелиновой оболочки (ув. $\times 8000$); *е* — синапс с разрушенным пресинаптическим окончанием с одной стороны, с очень плотным утолщением в области синаптического контакта и мелкими слипшимися разрушенными синаптическими везикулами с другой стороны от щели (ув. $\times 4000$)

В таблицах 1 и 2 представлены данные по изменению поведения мышей на 18-й и 40-й неделях эксперимента. В целом при гипертиреозе двигательная и исследовательская активность была увеличена на фоне повышенной эмоциональности, а при гипотиреозе отмечены противоположные результаты — снижение исследовательской активности и эмоциональности. У мышей потомства P1, рожденных от матерей с измененным тиреоидным статусом, выявлена только тенденция к увеличению локомоторной активности.

При исследовании условной реакции предпочтения места (УРПМ) при введении этанола гипертиреоидные мыши демонстрировали предпочтение светлого отсека, ассоциированного с введением этанола (0,5 г/кг, 58 % времени пребывания в светлом отсеке от общего времени), в то время как гипотиреоидные мыши, как и контрольные животные, не выявляли предпочтения темного и светлого отсеков установки (48–49 % времени пребывания в светлом отсеке).

Содержание дофамина, норадреналина и серотонина, а также их метаболитов в прилежащем ядре, стриатуме и медиальной префронтальной коре у самок мышей линии СЗН-А и потомства P1. В коре и гиппокампе мышей гипотиреоидной группы регистрировали снижение уровня серотонина (в стриатуме — замедление обмена, а в обонятельном бугорке даже его повышение без изменения скорости обмена), а в гипертиреоидной

группе — преимущественно умеренное повышение синтеза дофамина в стриатуме, обонятельном бугорке и гиппокампе (табл. 3). У потомства P1 достоверных различий в уровнях дофамина, норадреналина и серотонина, а также их метаболитов в прилежащем ядре, стриатуме и медиальной префронтальной коре у самок мышей не получено.

Результаты иммуногистохимического исследования. Изучение уровней экспрессии маркеров ангиогенеза (VEGF, PDGFR- α) и нейрогенеза (GFAP) в тканях головного мозга самок мышей линии СЗН-А с различным тиреоидным статусом на 40-й неделе эксперимента показало, что экспрессия VEGF коррелирует с уровнем тиреоидных гормонов: повышена при гипертиреозе и снижена при гипотиреозе в сравнении с контролем. В то же время экспрессия GFAP (глиального фибриллярного кислого белка) снижена при гипотиреозе в сравнении с контролем (табл. 4).

Более демонстративно это видно на гистологических срезах (рис. 3).

Электронная микроскопия коры головного мозга мышей линии СЗН-А с индуцированным гипертиреозом в течение 3 недель. В коре головного мозга мышей линии СЗН-А с индуцированным гипертиреозом после 3 недель введения L-тироксина отчетливо определялись митохондрии — резко увеличенные, отечные, в виде «теннисной ракетки», «гантели», с очагами деструкции

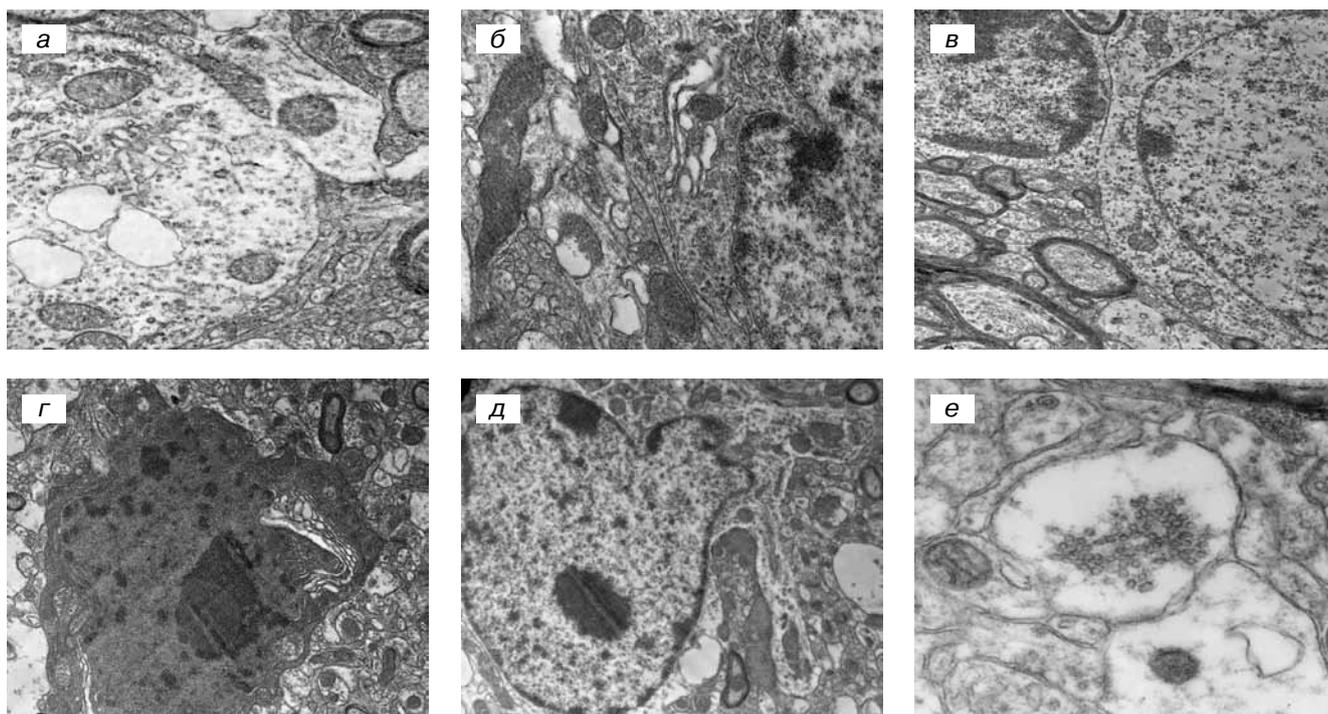


Рис. 5. Электронная микроскопия коры головного мозга мышей линии СЗН-А с индуцированным гипотиреозом в течение 3 недель: *а* — нормохромный нейрон с умеренной деструкцией комплекса Гольджи и резко расширенными прозрачными канальцами эндоплазматического ретикулума. Митохондрии нормальной структуры, располагающиеся как в цитоплазме, так и в дендрите и контактирующие с цитолеммой (ув. $\times 8000$); *б* — нормохромный нейрон с митохондрией неправильной формы (ув. $\times 8000$); *в* — нормохромный нейрон в контакте с олигодендроцитом (слева). В нейроне гетерохроматин ядра распределен типичным образом, в цитоплазме умеренно измененные митохондрии. В области контакта нейрона с олигодендроцитами — синцитиальные перфорации (ув. $\times 8000$); *г* — гиперхромный нейрон с необратимыми изменениями. В ядре нейрона определяется гипертрофированное ядрышко. Вблизи ядра, имеющего инвагинации, наблюдаются выраженные изменения комплекса Гольджи (ув. $\times 5000$); *д* — олигодендроциты с измененным рисунком хроматина в ядре и крупной фаголизосомой, заполненной органеллами (ув. $\times 5000$); *е* — аксо-аксональный синапс с неоформленной синаптической щелью, с большим содержанием синаптических везикул в одной части и отсутствием их в другой (ув. $\times 25\ 000$)

и гипертрофии, что является признаком оксидативного стресса (рис. 4, *а, б*). Обращает на себя внимание огромное количество мультивезикулярных телец вместе с гранулами липофусцина и гемосидерина, что является признаком возрастной дегенерации, истощения и оксидативного стресса (рис. 4, *в, г*).

Также наблюдали истончение и деградацию миелиновой оболочки (рис. 4, *д*). Большинство аксональных терминалей содержат большое количество синаптических везикул, которые либо сконцентрированы вблизи активной зоны синапса, либо равномерно распределены по всей площади профиля, что может указывать на распространенный по всей коре процесс затруднения нервного проведения. Имеются единичные случаи формирования «ложных» синапсов (рис. 4, *е*).

Следовательно, по данным электронной микроскопии имеются признаки оксидативного стресса, повышенной белоксинтетической функции нейронов и глии; косвенные признаки нарушения нейронной проводимости.

Электронная микроскопия коры головного мозга мышей линии СЗН-А с индуцированным гипотиреозом в течение 3 недель. В коре головного мозга мышей линии СЗН-А с индуцированным

гипотиреозом в течение 3 недель наблюдается тенденция к большому содержанию органелл в олигодендроцитах, признаки аутолитических процессов: митохондрии с очагами деструкции в виде вакуоли, деструкция (нарушение) цитоскелета (рис. 5).

Следовательно, имеются признаки недостатка нейромедиации, нарушения проведения нервного импульса вследствие изменения структуры синапсов в виде снижения количества синаптических везикул и уплотнения зоны синаптического контакта, нарушения органелл в миелинсинтезирующих клетках, оксидативного стресса (аутолитические процессы митохондрий).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В наших опытах показано, что при экспериментально вызванном гипо- или гипертиреозе существенно меняется поведение экспериментальных мышей линии СЗН-А, предрасположенных к гормонозависимым опухолям. Экспериментальный гипотиреоз, вызванный введением пропилтиоурацила, характеризуется осветлением окраса животных, замедлением общего обмена, снижением иссле-

довательской активности и эмоциональности. Напротив, при гипертиреозе, вызванном введением повышенных доз L-тироксина, изменения носили противоположный характер: окрас животных был более темного тона, общий обмен у них повышался, в поведении отмечали гиперактивность и гиперэмоциональность. Указанные изменения регистрировали как у взрослых животных, так и у потомства, рожденного от матерей с гипотиреозом. Нейрохимические изменения в головном мозге мышей при гипо- и гипертиреозе, оцененные по содержанию и обмену дофамина и серотонина в различных отделах головного мозга, были умеренными, в то время как экспрессия факторов ангиогенеза VEGF и GFAP в структурах головного мозга менялась более существенно. В частности, при гипотиреозе отмечено умеренное снижение синтеза серотонина в коре головного мозга и гиппокампе, а при гипертиреозе, напротив, повышение обмена дофамина в этих же структурах, что в целом укладывается в представления о повышении общего обмена при гипертиреозе. Экспрессия VEGF коррелировала с уровнем тиреоидных гормонов, повышаясь при гипертиреозе и снижаясь при гипотиреозе. Экспрессия GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок) снижалась при гипотиреозе и не менялась при гипертиреозе. При ультраструктурных исследованиях коры головного мозга в нейронах отмечаются признаки усиления белоксинтезирующей активности. Выявлены изменения ядер в структуре и локализации гетерохроматина, найдено большое количество полирибосом в цитоплазме и канальцах эндоплазматического ретикулума, развитый комплекс Гольджи. В нейрональных клетках регистрировали также повышение количества митохондрий, и они иногда имели нечеткую структуру матрикса и крист. Ядра астроцитов отличались наличием ядрышкоподобных телец, контактирующих с кариемой, а в их цитоплазме либо обнаруживалось небольшое количество органелл вблизи ядра, либо большая часть цитоплазмы имела дистрофические изменения. В большинстве олигодендроцитов также имелись признаки высокой функциональной активности, что характеризовалось высоким насыщением цитоплазмы необходимыми органеллами.

Таким образом, выявлено, что изменение уровня тиреоидных гормонов как у взрослых животных, так и у их потомства отражается во всех сферах функциональной активности животных: двигательной и исследовательской активности, эмоциональности, обмене серотонина и дофамина в структурах головного мозга, экспрессии факторов ангиогенеза VEGF и GFAP, наконец, многочисленными ультраструктурными изменениями в головном мозге мышей самок линии СЗН-А. Гипотиреоз во многом характеризовался изменениями, свойственными депрессивно-поведению животных.

Депрессия — широко распространенное заболевание, приводящее к снижению качества жизни,

социальной дезадаптации, длительной нетрудоспособности, нарушению семейных отношений и сопровождающееся суицидальным риском. Одной из наиболее социально значимых форм депрессии является послеродовая депрессия у женщин [14, 15, 22]. Уже с первых минут своего существования плод начинает бороться за выживание, оказывая мощное позитивное влияние на организм матери, изменяя гормональный баланс женщины и адаптируя ее к эффективному вынашиванию плода и родам [13, 18]. Хотя роды и являются физиологическим механизмом появления на свет млекопитающих, разрешение от родов приводит к резкой депривации позитивного, подкрепляющего влияния плода на организм матери и зачастую сопровождается функциональными расстройствами настроения и самочувствия, известными как послеродовая депрессия [6, 19, 25]. Патогенез депрессий активно изучается, но имеющиеся к настоящему времени данные не дают полной картины развития этого заболевания. Так, распространенная теория дофаминергической природы депрессии строится в основном на данных фармакологического анализа, свидетельствующих, что истощение серотонинергической и дофаминергической систем сопровождается депрессивным поведением, и, наоборот, препараты, стимулирующие накопление моноаминов в мозге, обладают выраженным антидепрессивным действием.

В настоящее время дефицит тиреоидных гормонов рассматривают как один из факторов, стимулирующих развитие депрессии [23, 24]. И это понятно. Ведь тиреоидные гормоны по геномному и негеномному механизмам, активируя более ста генов, регулируют множество процессов в организме, включая энергетический обмен, кальциевый гомеостаз, память и поведение. Одной из мишеней тиреоидных гормонов являются клетки нервной системы. Тиреоидные гормоны стимулируют пролиферацию и дифференцировку клеток мозга, экспрессию факторов роста, синтез белков внеклеточного матрикса и т. п. [12, 16, 17]. Поэтому изучение механизмов тиреоид-ассоциированных депрессий представляет собой актуальную задачу биологии и медицины.

Открытие и изучение постнатального нейрогенеза как реализации потенциала нейросекреторных клеток также вызвало переоценку целого ряда устоявшихся представлений, касающихся восстановительных процессов в ЦНС [17]. Тиреоидные гормоны, свободно проникая через гематоэнцефалический барьер, влияют на все этапы морфогенеза нейрональных клеток, включая миграцию и дифференцировку клеток. В экспериментальных работах на культурах клеток продемонстрирован широкий спектр действия йодотиронинов на основные типы нейральных тканей: усиление пролиферации клеток глиомы, изменение экспрессии генов миелина и белков внеклеточного матрикса, таких как ламинин и фибронектин, полимеризацию актина, экспрессию ростовых факторов (фактора роста фибробластов,

сосудисто-эндотелиального фактора роста), миграцию глиальных клеток [12, 20].

На сегодняшний день вызывает особый интерес изучение тиреоидного статуса в связи с негеномными эффектами тиреоидных гормонов и полученными в эксперименте данными об их влиянии на нейральные ткани в целом. Также следует уделить внимание влиянию измененного тиреоидного статуса на функционирование ЦНС матери и новорожденного. Именно этим проблемам и посвящена настоящая статья, подтверждающая взаимосвязь между гипотиреоидным состоянием и склонностью к депрессантному поведению.

ВЫВОДЫ

1. Длительно протекающий гипо- и гипертиреоз характеризуется двигательными и эмоциональными нарушениями поведения у мышей линии СЗН-А начиная с 18-й недели эксперимента с преимущественным увеличением количественных показателей всех компонентов исследовательской активности и груминга у гипертиреоидных мышей и нарушением исследовательской активности (снижение норкового рефлекса) у гипотиреоидных животных. По мере удлинения эксперимента (до 40 недель) нарушения поведения становились более заметными.
2. Длительно протекающий гипо- и гипертиреоз характеризуется умеренным изменением активности моноаминергической (дофаминергической и серотонинергической) системы головного мозга мышей СЗН-А. Гипертиреоз способствовал достоверному повышению уровня дофамина (гиппокамп, стриатум, обонятельный бугорок) в головном мозге, в то время как у гипотиреоидных мышей отмечали только снижение уровня и обмена серотонина преимущественно в гиппокампе и коре.
3. Изменение тиреоидного статуса мышей СЗН-А (гипо- и гипертиреоз) разнонаправленно влияет на экспрессию факторов нейрогенеза и ангиогенеза. При гипотиреозе снижается преимущественно экспрессия GFAP и VEGF с повышением экспрессии PDGFR- α в гиппокампе и неокортексе, а при гипертиреозе, напротив, повышается экспрессия GFAP и VEGF с понижением экспрессии PDGFR- α в тех же структурах.
4. В коре головного мозга мышей СЗН-А при гипертиреозе наблюдаются стойкие структурные признаки усиления белоксинтезирующей активности в цитоплазме, что проявляется снижением плотности гетерохроматина в ядре, увеличением числа полирибосом и гипертрофии комплекса Гольджи. Одновременно имелись умеренные признаки деструкции миелиновых волокон и нарушения в аксошипиновых синапсах, капилляростаза и признаки дистрофических изменений эндотелиоцитов и периваскулярного пространства. При гипотиреозе нарушения в большей сте-

пени касались миелиновых волокон, шипикового аппарата при умеренных изменениях пресинаптических терминалей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреодология. – М.: Медицина, 2007. [Balabolkin MI, Klebanova EM, Kreminskaya VM. Fundamental and clinical thyroidology. Moscow: Meditsina; 2007. (In Russ.)]
2. Власьева О.В., Глушаков Р.И., Соболев И.В., и др. Риск возникновения злокачественных новообразований у женщин с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе: ретроспективное рандомизированное исследование // Педиатр. – 2015. – Т. 6. – № 2. – С. 17–21. [Vlas'eva OV, Glushakov RI, Sobolev IV, et al. The risk of malignancies in women with long flowing hyperthyroidism in history: a retrospective randomized study. *Pediatr.* 2015;6(2):17-21. (In Russ.)]
3. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Раскин Г.А., и др. Влияние экспериментально измененного тиреоидного статуса на исследовательскую активность и ангиогенез в головном мозге самок мышей линии СЗН-А // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2013. – Т. 11. – № 3. – С. 33–39. [Glushakov RI, Kozyrko EV, Raskin GA, et al. The influence of experimentally changed thyroid status on cognitive activity and angiogenesis in the brain of female inbred СЗН-А mice. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2013;11(3):33-39. (In Russ.)]
4. Глушаков Р.И., Козырко Е.В., Соболев И.В., и др. Заболевания щитовидной железы и риск возникновения нетиреоидной патологии // Казанский медицинский журнал. – 2017. – Т. 98. – № 1. – С. 77–84. [Glushakov RI, Kozyrko EV, Sobolev IV, et al. Diseases of thyroid gland and risk of development of nonthyroid pathology. *Kazan Med Zh.* 2017;98(1):77-84. (In Russ.)]
5. Карпова И.В., Бычков Е.Р., Марышева В.В., и др. Влияние окситоцина на уровень и обмен моноаминов в мозге изолированных мышей высоко- и низкоагрессивных линий // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15. – № 2. – С. 23–30. [Karpova IV, Bychkov ER, Marysheva VV, et al. Effect of oxytocin on the level and turnover of monoamines in the brain of isolated mice of high and low aggressive lines. *Reviews on clinical pharmacology and drug therapy.* 2017;15(2):23-30. (In Russ.)]
6. Мазо Г.Э., Вассерман Л.И., Шаманина М.В. Выбор шкал для оценки послеродовой депрессии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2012. – № 2. – С. 41–50. [Mazo GE, Vasserman LI, Shamanina MV. Choice of the scales for assessment of postdelivery depression. *Obzrenie psikhiiatrii i meditsinskoj psikhologii im. V.M. Bekhtereva.* 2012;(2):41-50. (In Russ.)]
7. Миронов А.А., Комиссарчик Я.Ю., Миронов В.А. Методы электронной микроскопии в биологии и медицине: методическое руководство. – СПб.: Наука, 1994.

- [Mironov AA, Komissarchik YY, Mironov VA. Methods of electronic microscopy in biology and medicine: methodical guide. Saint Petersburg: Nauka; 1994. (In Russ.)]
8. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патопфизиология иммунной системы. – СПб.: Фолиант, 2014. [Churilov LP, Vasil'ev AG. Pathophysiology of immune system. Saint Petersburg: Foliant; 2014. (In Russ.)]
 9. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Смирнов В.В., и др. Аутоиммунный тиреоидит – актуальная проблема современной эндокринологии // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2006. – № 2. – С. 1–25. [Churilov LP, Stroeve YI, Smirnov VV, et al. Autoimmune thyroiditis as an actual problem of modern endocrinology. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Seriya 11, Meditsina*. 2006;(2):1-25. (In Russ.)]
 10. Шабанов П.Д., Виноградов П.М., Лебедев А.А., Морозов В.И. Грелиновая система мозга участвует в контроле эмоционально-исследовательского поведения и двигательной активности крыс, выращенных в условиях стресса социальной изоляции // Психическое здоровье. – 2017. – Т. 15. – № 5. – С. 3–11. [Shabanov PD, Vinogradov PM, Lebedev AA, Morozov VI. Ghrelin system of the brain participates in control of emotional, explorative behavior and motor activity in rats rearing in conditions of social isolation stress. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2017;15(5):3-11. (In Russ.)]
 11. Шабанов П.Д., Морозов А.И., Лебедев А.А. Влияние грелина и его антагониста [D-Lys3]-GHRP-6 на условную реакцию предпочтения места этанола у хронически алкоголизованных крыс // Вопросы наркологии. – 2017. – № 7. – С. 22–31. [Shabanov PD, Morozov AI, Lebedev AA. The effects of ghrelin and its antagonist [d-lys3]-ghrp-6 on the conditioned place preference in chronically alcoholized rats. *Voprosy narkologii*. 2017;(7):22-31. (In Russ.)]
 12. Bernal J. Thyroid hormone regulated genes in cerebral cortex development. *J Endocrinol*. 2017;232(2):R83-R97. doi: 10.1530/JOE-16-0424.
 13. Clive ML, Boks MP, Vinkers CH, et al. Discovery and replication of a peripheral tissue DNA methylation biosignature to augment a suicide prediction model. *Clin Epigenetics*. 2016;8:113. doi: 10.1186/s13148-016-0279-1.
 14. Dama M, Steiner M, Lieshout RV. Thyroid peroxidase autoantibodies and perinatal depression risk: A systematic review. *J Affect Disord*. 2016;198:108-121. doi: 10.1016/j.jad.2016.03.021.
 15. Gauthreaux C, Negron J, Castellanos D, et al. The association between pregnancy intendedness and experiencing symptoms of postpartum depression among newmothers in the United States, 2009 to 2011: A secondary analysis of PRAMS data. *Medicine*. 2017;96(6):e5851. doi: 10.1097/MD.0000000000005851.
 16. Gkikas D, Tsampoula M, Politis PK. Nuclear receptors in neural stem/progenitor cell homeostasis. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(22):4097-4120. doi: 10.1007/s00018-017-2571-4.
 17. Groeneweg S, Visser WE, Visser TJ. Disorder of thyroid hormone transport into the tissues. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(2):241-253. doi: 10.1016/j.beem.2017.05.001.
 18. Gothie JD, Demeneix B, Remaud S. Comparative approaches to understanding thyroid hormone regulation of neurogenesis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;459:104-115. doi: 10.1016/j.mce.2017.05.020.
 19. Heyer DB, Meredith RM. Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology*. 2017;58:23-41. doi: 10.1016/j.neuro.2016.10.017.
 20. Kapoor R, Fanibunda SE, Desouza LA, et al. Perspectives on thyroid hormone action in adult neurogenesis. *J Neurochem*. 2015;133(5):599-616. doi: 10.1111/jnc.13093.
 21. Karpova IV, Bychkov ER, Marysheva VV, et al. Effects of Oxytocin on the Levels and Metabolism of Monoamines in the Brain of White Outbred Mice during Long-Term Social Isolation. *Bull Exp Biol Med*. 2017;163(6):714-717. doi: 10.1007/s10517-017-3887-7.
 22. Liu X, Agerbo E, Li J, et al. Depression and Anxiety in the Postpartum Period and Risk of Bipolar Disorder: A Danish Nationwide Register-Based Cohort Study. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(5):e469-e476. doi: 10.4088/JCP.16m10970.
 23. Raymaekers SR, Darras VM. Thyroid hormones and learning-associated neuroplasticity. *Gen Comp Endocrinol*. 2017;247:26-33. doi: 10.1016/j.ygcen.2017.04.001.
 24. Santana J, Marzolo MP. The functions of Reelin in membrane trafficking and cytoskeletal dynamics: implications for neuronal migration, polarization and differentiation. *Biochem J*. 2017;474(18):3137-3165. doi: 10.1042/BCJ20160628.
 25. Tolcos M, Petratos S, Hirst JJ, et al. Blocked, delayed, or obstructed: What causes poor white matter development in intrauterine growth restricted infants? *Prog Neurobiol*. 2017;154:62-77. doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.03.009.

♦ Информация об авторах

Елена Васильевна Козырко — соискатель отдела нейрофармакологии им. С.В. Аничкова ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург. E-mail: lenochka525@gmail.com.

Руслан Иванович Глушаков — канд. мед. наук, научный сотрудник, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Петр Дмитриевич Шабанов — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом нейрофармакологии им. С.В. Аничкова, ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург; заведующий кафедрой фармакологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

♦ Information about the authors

Elena V. Kozyrko — Fellow, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia. E-mail: lenochka525@gmail.com.

Ruslan I. Glushakov — PhD, Scientific Researcher, Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: glushakovruslan@gmail.com.

Petr D. Shabanov — Dr. Med. Sci., Professor, Head, S.V. Anichkov Department of Neuropharmacology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia; Professor and Head, Department of Pharmacology, S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.