

Система метаболізму серотоніну в головному мозку щурів за умов розвитку глутаматіндукованого ожиріння та його корекції нанокристалічним діоксидом церію

М.М. Кондро¹, Б.М. Вервега¹, Т.І. Галенова², О.М. Савчук², М.Я. Співак³

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

²ННЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка;

³Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України, Київ;
e-mail: marianakondro@gmail.com

Однією з причин ожиріння є енергетичний дисбаланс організму і особливу роль відіграють нейротрансмітери: біогенні аміни, що беруть участь у регуляції харчової поведінки. Серотонін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр, тому розділені два основних пули цього біоаміну. Метою нашої роботи було дослідити систему метаболізму серотоніну в тканині головного мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням та його корекції нанокристалічним діоксидом церію. Дослідження проведені на 30 білих щурах, розділених на 3 групи по 10 тварин: 1-ша інтактний контроль, у 2-га – моделювання ожиріння введенням тваринам у неонатальному періоді глутамату натрію, 3-тя – корекція ожиріння застосуванням нанокристалічного діоксиду церію на фоні неонатального введення глутамату натрію. У 4-місячному щурів зважували, вимірювали назоанальну довжину та розраховували індекс ЛІ для підтвердження наявності ожиріння. Встановлено, що у тварин після введення глутамату натрію розвивалось ожиріння, а вміст серотоніну в мозку зменшувався на 72,9% порівняно з контролем. Вміст триптофану, який є попередником синтезу серотоніну, у них був на 93,3% меншим. Триптофангідроксилазна активність у мозку цієї групи щурів мала тенденцію до зменшення, а триптофандекарбоксилазна активність збільшувалась на 65,9%, активність моноаміноксидази також збільшувалась на 41,7%, що свідчить про посилену деградацію серотоніну. Індоламін-2,3-дигідрогеназна активність зростала на 122,2%, що є доказом активації альтернативного кінуренінового шляху метаболізму триптофану в мозку. Це також може бути однією із причин зниженого вмісту серотоніну в мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням. Періодичне застосування нанокристалічного діоксиду церію після введення глутамату натрію запобігало ожирінню і призводило до зростання вмісту серотоніну та триптофану в мозку щурів на 171,6 та 72,7% відповідно, зменшення триптофандекарбоксилазної активності на 15,1%, зростання активності моноаміноксидази на 60,7% і зниження індоламін-2,3-дигідрогеназної активності на 17,7% порівняно зі значеннями після введення глутамату натрію. Зроблено висновок про залучення системи серотоніну у розвиток глутаматіндукованого ожиріння та суттєве покращення показників серотонінового обміну після періодичного введення нанокристалічного діоксиду церію.

Ключові слова: глутамат натрію; ожиріння; головний мозок; серотонін; нанокристалічний діоксид церію.

ВСТУП

Однією з причин ожиріння є порушення харчової поведінки [1], яка залежить від генерації в ядрах гіпоталамуса сигналу за допомогою нейропептидів (γ-аміномасляна

кислота, глутамат, ацетилхолін, дофамін тощо), які, в свою чергу, тісно пов'язані з серотонінергічною системою, що контролює їх виділення. Споживання їжі в основному регулюється двома ланцюгами мозку: го-

© Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, 2024

© Видавець ВД “Академперіодика” НАН України, 2024

меостатичним, який узгоджує споживання енергії з витратами енергії, і гедонічним, який бере участь у винагороді та мотиваційних аспектах споживання енергії [2]. Енергетичний баланс організму знаходиться під контролем двох систем гіпоталамічних нейронів: популяцією нейронів, що формує орексигенний сигнал і експресує нейропептид Y (NPY) і нейронами AgRP аркуатного ядра та популяцією нейронів, яка експресує кокаїн-амфетамінрегульований транскрипт (CART) та проопіомеланокортин (POMC), формуючи анорексигенний сигнал. Серотонін впливає на харчову поведінку внаслідок прямої взаємодії з NPY/AgRP- та POMC/CART-нейронами, а також взаємозв'язку з ауторецепторами на пресинаптичній мембрані, що пригнічують активність серотонінергічних сигналів [3]. Зі впливом серотоніну на харчову поведінку пов'язаний аноректичний ефект деяких препаратів-агоністів серотоніну – фенфлюраміну, дексфенфлюраміну, флувоксетину і, частково, сибутраміну, які посилюють викид серотоніну через транспортери в синаптичну щілину та пригнічують зворотне захоплення, що покращує серотонінергічну передачу імпульсів до центрів гіпоталамуса, знижує експресію NPY у гіпоталамічних структурах [4].

Окрім інгібувальної дії на популяцію нейронів NPY/AgRP серотонін також здатен активувати нейронний ансамбль гіпоталамуса POMC/CART, залучений у регуляцію процесів харчової поведінки. Показано, що він і його агоністи, зв'язуючись з серотоніновим рецептором 5-HT_{2C}, можуть активувати експресію POMC в аркуатних ядрах гіпоталамуса [5]. Також введення агоністів цього рецептора посилювало експресію іншого нейропептиду, нестафіну-1, в аркуатних та паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса, який проявляє виражену аноректичну дію [5]. Нестафін-1 – це поліпептид, який кодується в N-кінцевій ділянці попередника Ca²⁺-зв'язувального білка нуклеобайдину-2 (NUCB2). Відомо, що нестафін-1 може відігравати важ-

ливу роль у регуляції харчової поведінки і гомеостазу глюкози [6]. З іншого боку, дефіцит 5-HT_{2C}-рецептора серотоніну призводить до зменшення експресії POMC у гіпоталамусі. Встановлено, що у мишей повна делеція цього рецептора (Htr2c -/-), як і часткова специфічна делеція в POMC-нейронах (2C^{flox} × POMC-cre), призводила до розвитку гіперфагії та порушення метаболізму глюкози [7]. Серотонінергічна система контролю механізмів харчової поведінки має також ауторегляторні властивості, що проявляється у специфічному зв'язуванні серотоніну з певним типом рецепторів як на пресинаптичній, так і на постсинаптичних мембранах нервового синапсу. Відомо, що серотоніновий рецептор 5-HT₁, на відміну від 5-HT₂- та 5-HT₃-підтипів, здатний послаблювати відчуття голоду, серотоніновий сигнал у гіпоталамусі. Це підтверджується дослідженнями, в яких периферичні та гіпоталамічні ін'єкції агоністів серотоніну з високою спорідненістю до рецепторів 5-HT₁, але не до 5-HT₂ або 5-HT₃, значно зменшували анорексигенну дію супресантів апетиту [8]. Крім того, диференціація 5-HT₁-рецептора показує, що у щурів він бере участь у формуванні 5-HT-індукованої гіпофагії, а 5-HT_{1A}-рецептор діє протилежно – опосередковує гіперфагію. Також доведено, що NPY/AgRP-нейрони деяких ядер гіпоталамуса диференційно коекспресують NPY разом з рецепторами серотоніну 5-HT_{1A} та/або з 5-HT_{2C} [8].

Таким чином, залучення системи серотоніну у харчову поведінку є важливою ланкою в регуляції енергетичного балансу [9], а порушення її функціонування може бути одним з основних факторів розвитку ожиріння. Не менш важливим є вивчення системи серотоніну на тлі застосування препаратів, перспективних для лікування ожиріння. Значна кількість літературних даних про ензимоподібні, регенеративні, антиоксидантні, антирадикальні, пребіотичні властивості нанокристалічного діоксиду церію (НДЦ) дає змогу припустити, що він може бути

ефективним у профілактиці і лікуванні ожиріння [10].

Метою нашої роботи було дослідити систему серотоніну в тканині головного мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням та його корекції НДЦ.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у віваріях Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Київського національного університету імені Тараса Шевченка з дотриманням правил Конвенції Ради Європи про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) та затверджених Першим національним конгресом з біоетики України (Київ, 2001). Комісії з питань біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 5 від 22.06.2020) та Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 1 від 04.02.2019) не виявили морально-етичних порушень при проведенні експериментів.

Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях, які отримували стандартний корм – «Purina rodent chow» (жир – 20,6%, білок – 32,4%, вуглеводи – 47%) і воду *ad libitum*. На 2-гу добу після народження щурят рандомізовано розділили на 3 групи по 20 тварин. До 1-ї контрольної групи ввійшли щури відповідного віку, яким після неонатального введення глутамату натрію вводили воду об'ємом 0,25 мл/100 г (це було двотижнєве курсове введення впродовж 3 міс після 1 міс життя). Тваринам 2-ї та 3-ї груп моделювали ожиріння: у неонатальному періоді їм підшкірно робили ін'єкцію глутамату натрію (4 мг/г, розчиненого у воді для ін'єкцій об'ємом 8 мкл/г) на 2, 4, 6, 8 і 10 добу після народження [11–13].

Тваринам 3-ї групи після моделювання глутаматіндукованого ожиріння вводили нанокристалічний діоксид церію (1 мг/кг), розчинений у воді об'ємом 0,29 мл/100 г (двотижнєве курсове введення упродовж 3 міс після 1 міс життя).

У 4-місячному віці щурів зважували, вимірювали назоанальну довжину та розраховували індекс Лі, який мав становити $\geq 0,3$ для підтвердження ожиріння. При цьому гіперфагія не розвивалась, оскільки щоденне споживання корму не змінювалося.

Тканини та гомогенат головного мозку щурів витримували на холоді при 1–4°C. Тварин декапітували та обережно розтинали черепну коробку. Мозок видаляли за допомогою скальпеля з основи черепа, відтинаючи черепно-мозкові нерви. Далі його між півкулями розрізали повздовжно на дві частини. Загальний гомогенат мозку отримували за допомогою скляного гомогенізатора Поттера-Ельвеема. Середовищем гомогенізації був 50 ммоль/л тріс-ацетатний буфер, pH 7,4, що містив 5 ммоль/л ЕДТА та 10%-ву сахарозу. Гомогенізацію проводили у співвідношенні 1:10 (тканина : буфер). Далі гомогенат центрифугували 20 хв при 1500g. Супернатант розфасовували в чисті мікропробірки типу «епендорф» та заморожували при -20°C для подальшого використання.

Вміст триптофану та серотоніну вимірювали на спектрофлуорофотометрі; першого при довжині хвилі збудження 295 нм та довжині хвилі поглинання 550 нм, другого при довжині хвилі збудження 359 нм та довжині хвилі поглинання 485 нм щодо холостої проби (містила дистильовану воду) [14–16]. Визначали триптофангідроксилазну, моноаміноксидазну, триптофандекарбоксилазну, індоламін-2,3-діоксигеназну активність у гомогенаті мозку щурів [17–20].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Для визначення виду розподілу результатів використовували

критерій Шапіро-Уїлка (W). Оскільки розподіл був нормальним, вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за критерієм t Стьюдента. При невідповідності вибірки критеріям нормально-го розподілу, достовірність відмінностей між вибірками визначали за допомогою критерію Манна-Уїтні (U). Вірогідною вважали різницю між порівнювальними показниками при $P < 0,05$. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$. Розрахунки та побудову графіків виконували на комп'ютері з використанням прикладних програм: OriginLab Origin® Pro 9.1 та Statsoft Statistica® 10.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень було встановлено, що у щурів із глутаматіндукованим ожирінням вміст серотоніну в мозку зменшувався на 72,9% ($P < 0,001$) порівняно з контрольними тваринами (рис. 1), що узгоджується з даними, одержаними на інших моделях ожиріння [21]. Вміст триптофану, попередника синтезу серотоніну [22], у тканині мозку у 4-місячних щурів після введення глутамату натрію був на 93,3% ($P < 0,001$) меншим щодо контролю

У синтез серотоніну залучені триптофангідроксилаза, за участю якої триптофан перетворюється на L-5-гідрокситриптофан, та триптофандекарбоксилаза, яка його декарбоксилує до 5-гідрокситриптаміну (серотоніну) [23]. Припустили, що однією із причин зменшення вмісту серотоніну в гомогенаті мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням є зниження триптофангідроксилазної та триптофандекарбоксилазної активностей. Наші дослідження показали, що триптофангідроксилазна активність в мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням мала лише тенденцію до зменшення на 12,8% ($P > 0,05$; рис. 2). Триптофандекарбоксилазна активність в мозку 4-місячних щурів після введення глутамату натрію навпаки збільшувалася на 65,9% ($P < 0,05$) порівняно з контролем (див. рис. 2). Зроблено висновок про те, що у щурів із глутаматіндукованим ожирінням синтез серотоніну в головному мозку не пригнічувався, оскільки триптофангідроксилазна активність не зазнавала достовірних змін, а триптофандекарбоксилазна активність навіть зростала. Ми вважаємо, що збільшення триптофандекарбоксилазної активності в мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням є ланкою гомеостазу в організмі. Зменшення

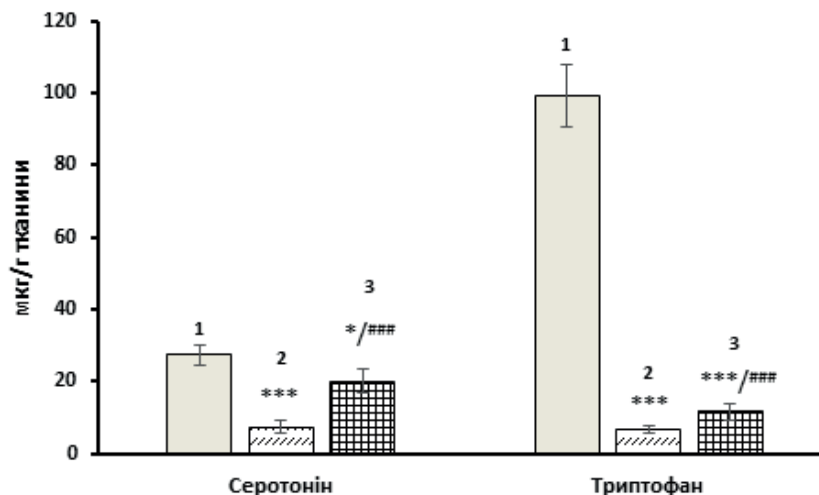


Рис. 1 Вміст серотоніну і триптофану в мозку щурів після неонатального введення глутамату натрію на фоні періодичного застосування нанокристалічного діоксиду церію: 1 – контроль, 2 – глутамат натрію, 3 – глутамат натрію та нанокристалічний діоксид церію. * $P < 0,005$; *** $P < 0,001$ порівняно з контролем; ### $P < 0,001$ порівняно зі значеннями у щурів після введення глутамату натрію

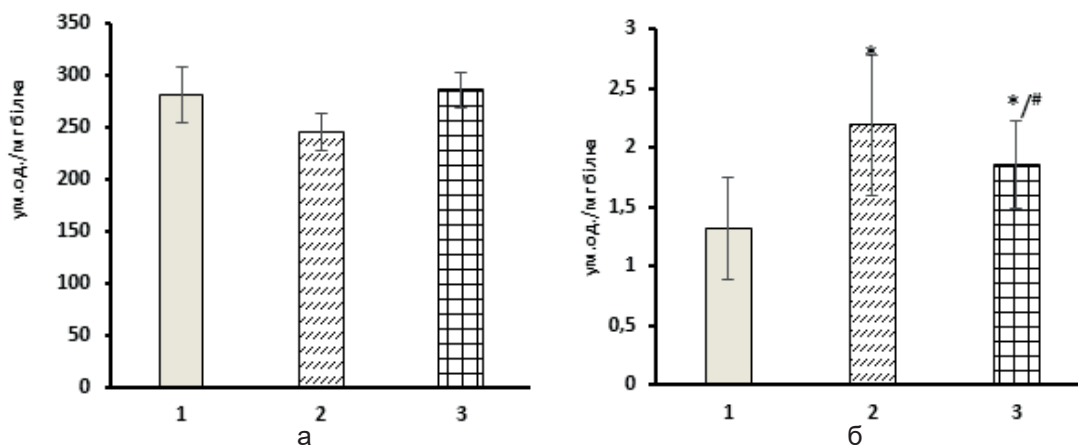


Рис. 2 Активність ферментів триптофангідроксилази (а) та триптофандекарбоксилази (б) в мозку щурів після неонатального введення глутамату натрію на фоні періодичного застосування нанокристалічного діоксиду церію: 1 – контроль, 2 – глутамат натрію, 3 – глутамат натрію та нанокристалічний діоксид церію. * $P < 0,005$ порівняно з контролем; # $P < 0,005$ порівняно зі значеннями у щурів після введення глутамату натрію

вмісту серотоніну нижче від контрольних значень стимулює реакції, які протидіють зниженню його вмісту надалі. Моноаміноксидазна активність збільшувалася на 41,7% ($P < 0,05$) порівняно з контролем (рис. 3), що свідчить про посилену деградацію серотоніну.

Ще однією з причин зниженого вмісту серотоніну в головному мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням може бути збільшення в сироватці крові вмісту великих нейтральних амінокислот (large neutral aminoacids, LNAA), які здатні конкурувати з триптофаном за єдиний шлях надходження в

мозок через гематоенцефалічний бар'єр. Таким шляхом є транспортер великих нейтральних амінокислот 1-го типу (LAT1-4F2). Збільшення в сироватці крові вмісту великих нейтральних амінокислот у щурів показано на інших трьох моделях ожиріння [24].

Індоламін-2,3-дигідрогеназна активність щурів з глутаматіндукованим ожирінням зростала на 122,2% ($P < 0,001$) порівняно з контролем (див. рис. 3), що є доказом активації альтернативного кінуренінового шляху метаболізму триптофану в мозку. Це також може бути однією з причин зниже-

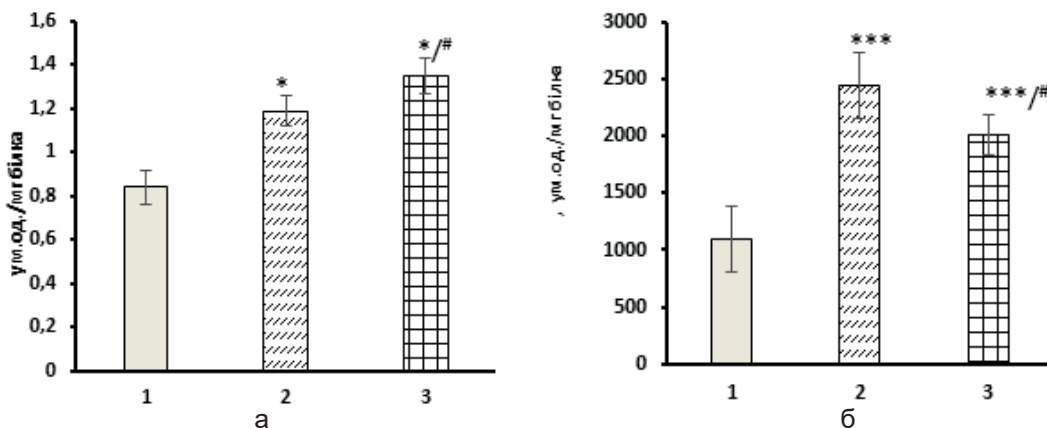


Рис. 3 Активність ферментів моноаміноксидази (а) та індоламін-2,3-дигідрогенази (б) у мозку щурів після неонатального введення глутамату натрію на фоні періодичного застосування нанокристалічного діоксиду церію: 1 – контроль, 2 – глутамат натрію, 3 – глутамат натрію та нанокристалічний діоксид церію. * $P < 0,005$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем; # $P < 0,005$ порівняно зі значеннями у щурів після введення глутамату натрію

ного вмісту серотоніну у разі такої моделі ожиріння. Наші результати узгоджуються з даними інших авторів, які показали залучення кінуренінового шляху метаболізму триптофану у самиць щурів із ожирінням, викликаного висококалорійною дієтою [25]. Підтвердженням наших результатів є робота, в якій на основі літературних та власних даних наводяться докази того, що порушення триптофанкінуренінового метаболічного шляху залучено у розвиток інсулінорезистентності, яка зазвичай розвивається на фоні ожиріння [26–28].

У щурів з глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного застосування НДЦ вміст серотоніну в мозку зростав на 171,6% ($P < 0,001$) порівняно зі значеннями у щурів після введення глутамату натрію (див. рис. 1). При цьому він залишався на 26,3% ($P < 0,05$) меншим щодо значень у інтактних щурів аналогічного віку. Вміст триптофану зростав на 72,7% ($P < 0,001$) порівняно зі значеннями у тварин з ожирінням, але залишався меншим на 88,4% ($P < 0,001$) порівняно з контролем (див. рис. 1). При цьому триптофангідроксилазна активність не зазнавала змін (див. рис. 2). Періодичне введення НДЦ призводило до зменшення триптофандекарбоксилазної активності в мозку щурів на 15,1% ($P < 0,05$) порівняно зі значеннями у тварин після ін'єкції глутамату натрію. Досліджуваний показник був більшим за контроль на 40,9% ($P < 0,05$; див. рис. 2).

Моноаміноксидазна активність у тварин, яким вводили НДЦ продовжувала зростати і перевищувала контроль на 60,7% ($P < 0,05$). Індоламін-2,3-дигідрогеназна активність знижувалась на 17,7% ($P < 0,05$) та була більшою за контроль на 83,0% ($P < 0,05$; див. рис. 3).

Здатність НДЦ виконувати функції ензимів, регенеративні, антиоксидантні та антирадикальні властивості відкривають перспективу для профілактики та лікування патологічних процесів, пов'язаних, насамперед, з

окисним стресом та запаленням [29–31]. Оскільки ожиріння розглядають як хронічне системне запалення, що супроводжується окисним стресом, застосування НДЦ є абсолютно логічним. Одержані результати дали змогу стверджувати про перспективу застосування НДЦ як пребіотичного засобу та для створення нанокомпозицій на його основі і пробіотиків, що дає можливість активувати ланки клітинного та гуморального імунітету [32]. Тому його відновлення про- та/або пребіотиками сприяє покращенню не лише імунітету, але і харчової поведінки, зниження маси тіла та зменшення запального процесу, перш за все, в шлунково-кишковому тракті.

ВИСНОВКИ

1. У щурів, яким в ранньому неонатальному періоді вводили глутамат натрію, розвивалося ожиріння, що супроводжувалося зменшенням у тканині головного мозку вмісту серотоніну та субстрату для його синтезу триптофану.

2. Зменшення вмісту серотоніну в мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням не пов'язано зі зміною активності триптофангідроксилази та триптофандекарбоксилази. На фоні суттєвого зниження вмісту триптофану в мозку підвищення триптофандекарбоксилазної активності не впливало на вміст серотоніну.

3. Однією із причин зниженого вмісту серотоніну в мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням є підвищення активності моноаміноксидази у тканині.

4. У мозку щурів з глутаматіндукованим ожирінням суттєво зростала індоламін-2,3-діоксигеназна активність, що свідчить про активацію альтернативного кінуренінового шляху метаболізму триптофану, яка може розглядатись як одна із причин зниженого вмісту серотоніну.

5. У щурів, яким періодично вводили НДЦ на фоні розвитку глутаматіндукованого ожиріння, показники серотонінового обміну суттєво покращувались, а деякі з них відновлювалися до рівня контролю.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

**M.M. Kondro¹, B.M. Vervega¹, T.I. Halenova²,
O.M. Savchuk², M.Ya. Spivak³**

THE SYSTEM OF SEROTONIN METABOLISM IN THE BRAIN OF RATS IN THE DEVELOPMENT OF GLUTAMATE-INDUCED OBESITY AND ITS CORRECTION WITH NANOCRYSTALLINE CERIUM DIOXIDE

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University;
²Educational and Scientific Centre «Institute of Biology and Medicine» at Taras Shevchenko National University of Kyiv;
³D. K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology
National Academy of Sciences of Ukraine;
e-mail: marianakondro@gmail.com

One of the causes of obesity is the body's energy imbalance. The aim of our work was to investigate the serotonin system in the brain tissue of rats with glutamate-induced obesity and its correction with nanocrystalline cerium dioxide. The research was conducted on 30 white rats, divided into 3 groups of 10 animals each: 1st – intact control, 2nd – simulation of obesity by administration of monosodium glutamate to neonatal animals, 3rd – correction of obesity using nanocrystalline cerium dioxide against the background of neonatal administration of monosodium glutamate. To confirm the presence of obesity, at 4 months of age, rats were weighed, naso-anal length was measured, and Lee's index was calculated. It was found that rats after neonatal administration of monosodium glutamate developed obesity, and the content of serotonin in the brain decreased by 72.9% compared to the control. The content of tryptophan, a precursor in the synthesis of serotonin, in rats with glutamate-induced obesity was 93.3% lower compared to controls. Tryptophan hydroxylase activity in the brain of rats with glutamate-induced obesity tended to decrease, and tryptophan decarboxylase activity increased by 65.9% compared to the controls. The activity of monoamine oxidase in the brain of rats after neonatal administration of monosodium glutamate increased by 41.7% compared to the control, which indicates enhanced degradation of serotonin. Indoleamine-2,3-dehydrogenase activity in the brain of rats with glutamate-induced obesity increased by 122.2%, this evidences activation of the alternative kynurenine pathway of tryptophan metabolism in the brain. This may also be one of the reasons for the reduced serotonin content in the brains of rats with glutamate-induced obesity. Periodic administration

of nanocrystalline cerium dioxide to rats after neonatal sodium glutamate administration prevented obesity and led to an increase in serotonin and tryptophan content in the brain by 171.6% and 72.7%, respectively, a decrease in tryptophan decarboxylase activity by 15.1%, an increase in monoamine oxidase activity by 60.7% and a decrease in indoleamine-2,3-dihydrogenase activity by 17.7% compared to rats after neonatal sodium glutamate administration. We conclude that the serotonin system is involved in the development of glutamate-induced obesity, and that periodic administration of nanocrystalline cerium dioxide significantly improves serotonin metabolism parameters.

Key words: monosodium glutamate; obesity; brain; serotonin; nanocrystalline cerium dioxide.

REFERENCES

1. Urbanovych AM, Laniush FV. The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and diabetes mellitus type 2. *Mіžnarod Endokrinol Žurn.* 2020; 16(2): 145-51. [Ukrainian].
2. Van Galen KA, Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev.* 2021 Jul; 22(7): e13210.
3. Donovan M, Tecott L. Serotonin and the regulation of mammalian energy balance. *Front Neurosci.* 2013;7.
4. Acebes I, Saracibar G, Echevarria E. Selective serotonin reuptake inhibitors alter NPY immunostaining in the rat hypothalamus. *Neurosci Res Commun.* 2002; 30(3):185-96.
5. Zhou L, Sutton G, Rochford J. Serotonin 2C receptor agonists improve type 2 diabetes via melanocortin-4 receptor signaling pathways. *Cell Metab.* 2007; 6(5):398-405.
6. Zhang Z, Li L, Yang M. Increased plasma levels of nesfatin-1 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabet.* 2011; 120(02): 91-5.
7. Berglund E, Liu C, Sohn J. Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis. *J Clin Investigat.* 2013; 123(12):5061-70.
8. Nonogaki K, Ohba Y, Sumii M. Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5HT2C receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; 372:186-90.
9. Konopelnyuk VV, Karpovets TP, Kot LI, Ostapchenko LI. Biosynthesis of serotonin in the brain of rats under conditions of obesity induced by compatible consumption of high calorie diet and 10% fructose solution as a possible target. *Int J Health Sci Res.* 2015;5(8):496-506.
10. Kobylak N, Vircherenko O, Falalayeva T, Kondro M, Beregova T, Bodnar P, Shcherbakov O, Bubnov R, Caprnda M, Devel D, Sabo J, Kruzliak P, Rodrigo L, Opatrilova R, Spivak M. Cerium dioxide nanoparticles possess anti-inflammatory properties in the conditions of the obesity-associated NAFLD in rats. *Biomed Pharmacother.* 2017 Jun;90:608-14.
11. Sanabria ER, Pereira MF, Dolnikoff MS, Andrade IS,

- Ferreira AT, Cavalheiro EA, Fernandes MJ: Deficit in hippocampal long-term potentiation in monosodium glutamate-treated rats. *Brain Res Bull.* 2002;59:47-51.
12. Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, Salunga TL, Nomoto K, An J-L, Takano Y, Lizuka S, Nagata M, Suzuki W, Shimada T, Aburada M, Nakano M, Selmi C, Gershwin ME. Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J Autoimmun.* 2008;30(1-2):42-50.
 13. Kobylak N, Falalyeyeva T, Virchenko O, Mykhalchyshyn G, Bodnar P, Spivak M, Yankovski D, Beregova T, Ostapchenko L. Comparative experimental investigation on the efficacy of mono- and multiprobiotic strains in non-alcoholic fatty liver disease prevention. *BMC Gastroenterol.* 2016;16:34.
 14. Gaitonde MK. A fluorimetric method for the determination of tryptophan in animal tissues. *Biochem J.* 1974 Jun;139(3):625-31.
 15. Maksimenko EG, Savchenko VN. The level of tryptophan and serotonin in the convulsive readiness conditions of cerebrum. *Kharkov Natl V.N. Karazin Univ. Med.* 2000;1(494):40-3. [Ukrainian].
 16. Weissbach H, Waalkes TP, Udenfriend S. A simplified method for measuring serotonin in tissue; simultaneous assay of both serotonin and histamine. *J Biol Chem.* 1957; 230(2):865-71.
 17. Kuhn DM, O'Callaghan JP, Juskevich J, Lovenberg W. Activation of brain tryptophan hydroxylase by ATP-Mg²⁺: Dependence on calmodulin. *Biochemistry.* 1980;77:4688-91.
 18. Balakleyevsky AI. Colorimetric method for determining monoamine oxidase activity in blood serum. *Lab work.* 1976;3:151-2.
 19. Sangwan R, Mishra S, Kumar S. Direct fluorometry of phase-extracted tryptamine-based fast quantitative assay of L-tryptophan decarboxylase from *Catharanthus roseus* leaf. *Analyt Biochem.* 1998;255(1):39-46.
 20. Kudo Y, Boyd CAR, Sargent IL. Modulation of indoleamine 2,3-dioxygenase by interferon- γ in human placental chorionic villi. *Mol Human Reprod.* 2000;6(4):369-74.
 21. Kondro MM, Halenova TI, Kuznietsova MIu, Savchuk OM. Insulin receptor expression in subcellular fraction of muscular and adipose tissue as the factor of the tissue insulin resistance development in rats under conditions of the high-energy diet. *Fiziol Zh.* 2013;2(59):59-64. [Ukrainian].
 22. Caineiro IB, Toscano AE, Lacerda DC, de Sa Barreto da Cunha M, de Castro RM, Deiro TCB, Medeiros JM. L-tryptophan administration and increase in cerebral serotonin levels: Systematic review. *Eur J Pharmacol.* 2018 Oct;836:129-35.
 23. Strac DS, Pivac N, Muck-Seler D. The serotonergic system and cognitive function. *Transl Neurosci.* 2016;7:35-49.
 24. Karpovets TP. Involvement of the serotonin metabolism system in the mechanisms of development of obesity and insulin resistance [autoref.]. *Kyiv Taras Shevchenko Natl Univ.* 2015. [Ukrainian].
 25. Mezo-Gonzalez CE, Santillan JAG, Reyes-Castro, Gourdel M, Croyal M, Bolanos-Jimenez F. Obesity-induced memory deficits in female rats are oestrous cycle dependent and linked to impaired brain kynurenine pathway metabolism. *Neuroendocrinology.* 2023;113(5):549-62.
 26. Oxenkrug G, Navrotska V. Extension of life span by down-regulation of enzymes catalyzing tryptophan conversion into kynurenine: Possible implications for mechanisms of aging. *Exp Biol Med (Maywood).* 2023 Apr;248(7):573-7.
 27. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother.* 2021 May; 137: 111315.
 28. Mirabelli M, Chiefari E, Arcidiacono B, Corigliano DM, Brunetti FSB, Maggisano V, Russo D, Foti DP, Brunetti A. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. *Nutrients.* 2020 Apr;12(4):1066.
 29. Caputo F, Mameli M, Sienkiewicz A, Licoccia S, Stellacci F, Ghibelli L, Traversa E. A novel synthetic approach of cerium oxide nanoparticles with improved biomedical activity. *Sci Rep.* 2017;7(1):4636.
 30. Moridi H, Hosseini SA, Shateri H, Kheiripour N, Kaki A, Hatami M, Ranjbar A. Protective effect of cerium oxide nanoparticle on sperm quality and oxidative damage in malathion-induced testicular toxicity in rats: An experimental study. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2018;16(4):261-66.
 31. Louro H, Saruga A, Santos J, Pinhão M, Silva MJ. Biological impact of metal nanomaterials in relation to their physicochemical characteristics. *Toxicol In Vitro.* 2019;56:172-83.
 32. Kondro M. Modulation of immune system parameters during the development of glutamate-induced steatohepatosis and its correction with multiprobiotic «Symbiter acidophilic» concentrated. *Exp Clin Physiol Biochem.* 2021;92(1):16-28.

*Матеріал надійшов
до редакції 04.10.2024*