

Система метаболізму серотоніну в мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотику

М.М. Кондро¹, Т.І. Галенова², О.М. Савчук², Т.В. Берегова²

¹ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького»;

²ІНЦ «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка; e-mail: marianakondro@gmail.com

Метою нашої роботи було визначення вмісту серотоніну та показників його обміну в тканині мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням та на фоні його корекції мультипробіотиком «Симбітер ацидофільний» концентрований. Дослідження проведено на 30 білих щурах-самцях, розділених на 3 групи. Перша група – інтактний контроль. У другій та третій групах моделювали ожиріння введенням тваринам у неонатальному періоді глутамату натрію. Щурам третьої групи застосовували також мультипробіотик перорально (2-тижневе курсове введення упродовж 3 міс після місяця життя). Встановлено, що у щурів із глутаматіндукованим ожирінням вміст серотоніну та триптофану, субстрату для синтезу серотоніну, в тканині мозку був меншим порівняно з контролем. Водночас активність моноаміноксидази збільшувалася, триптофангідроксилази не зазнавала достовірних змін на фоні зростання триптофандекарбоксілазної активності. Індоламін-2,3-дегідрогеназна активність суттєво зростала. У щурів із глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотику вміст серотоніну та триптофану в тканині мозку зростав порівняно зі значеннями у щурів після введення глутамату натрію без корекції. При цьому вміст триптофану залишався набагато меншим щодо значень у контрольних щурах. Періодичне введення мультипробіотику щурам із ожирінням призводило до зменшення активності моноаміноксидази, але не до рівня контролю. Періодичне введення мультипробіотику не впливало на триптофангідроксилазну та триптофандекарбоксілазну активність порівняно зі значеннями у щурів з ожирінням. На фоні періодичного введення мультипробіотику індоламін-2,3-дегідрогеназна активність у тканині мозку щурів з ожирінням відновлювалася до контрольних значень. Отже, якщо у щурів при розвитку глутаматіндукованого ожиріння активувався альтернативний кінурениновий шлях метаболізму триптофану в тканині мозку, що могло бути однією із причин зниженого вмісту серотоніну в мозку, то у щурів із ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотику спостерігали класичний серотоніновий шлях метаболізму триптофану в мозку.

Ключові слова: глутамат натрію; ожиріння; головний мозок; серотонін; мультипробіотик.

ВСТУП

Ожиріння – проблема системи охорони здоров'я в усьому світі. Це багатофакторне хронічне захворювання, пов'язане з широким спектром фізіологічних порушень, включаючи енергетичний дисбаланс, порушення апетиту та регуляції харчової винагороди, а також гормональні зміни, дисбактеріоз кишечника [1]. Зміни у складі кишкової мікробіоти можуть бути основним

фактором у патофізіології ожиріння. У деяких дослідженнях спостерігалася кореляція між ожирінням та зменшенням кількості біфідобактерій і збільшенням сфінгомонад або галомонад [2]. Крім того, у пацієнтів з ожирінням було виявлено збільшення кількості *Firmicutes*, таких як *Clostridium*, *Lactobacillus* або *Ruminococcus*, та зменшення частки *Bacteroidetes*. Водночас зменшується кількість *Faecalibacterium prausnitzii*,

однієї з найпоширеніших бактерій цього типу в кишечнику здорової людини [3]. Тому доцільність застосування пробіотиків у комплексному лікуванні ожиріння та його наслідків нині не викликає сумніву [4]. Що стосується профілактичного застосування пробіотиків у розвитку ожиріння існують лише поодинокі праці. Встановлено, що використання штаму *Lactobacillus rhamnosus GG* у перинатальний період у 159 пар мати/дитина стримувало надмірне збільшення маси тіла дитини упродовж наступного 10-річного спостереження [5]. Показано, що суміш пробіотичних ліофізованих штамів *Lactobacillus casei IMVB-7240*, *Bifidobacterium animalis VKI* and *Bifidobacterium animalis VKB* частково попереджували розвиток глутаматіндукованого ожиріння [6]. В іншій праці наведено дані щодо більшої ефективності мультиштамних пробіотиків порівняно з моноштамними [7]. Нашу увагу привернув мультиштамний пробіотик «Симбітер ацидофільний» концентрований, що являє собою суміш живих мікроорганізмів. Важливо було дослідити не лише його вплив на антропометричні характеристики щурів, у яких ожиріння викликали введенням глутамату натрію в неонатальному періоді, але і на метаболізм серотоніну в мозку. Адже відомо, що периферичний серотонін через рецептори 5-HT_{3R} опосередковує ожиріння у мишей [8]. Проте центральні серотонінергічні сигнальні шляхи, що пов'язані з коморбідністю ожиріння, значною мірою невідомі.

Метою нашої роботи було дослідити профілактичний вплив періодичного курсового введення мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований на метаболізм серотоніну в мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням.

МЕТОДИКА

Дослідження проведені на 30 білих нелінійних щурах-самцях, народжених від різних

самиць з різницею у 1-2 дні, 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. Перша група слугувала інтактним контролем. Тваринам 2-ї та 3-ї груп моделювали ожиріння введенням щурят у неонатальному періоді глутамату натрію, підшкірно на 2, 4, 6, 8 і 10-ту добу після народження (доза становила 4 мг/г, розчиненого у воді для ін'єкцій об'ємом 8 мкл/г) [9]. Тваринам 3-ї групи з глутаматіндукованим ожирінням застосовували мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» концентрований, перорально (в дозі 140 мг/кг розчинений у воді в об'ємі 0,25 мл/100 г, двотижневе курсове введення після першого місяця життя). Для створення аналогічних умов експерименту тваринам 1-ї та 2-ї груп вводили воду об'ємом 0,25 мл/100 г, перорально за схемою, аналогічною введенню мультипробіотика.

Тварин утримували у віварії 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). Комісія з питань біоетики Навчально-наукового центру «Інститут біології та медицини» Київського національного університету імені Тараса Шевченка (протокол № 1 від 04.02.2019) не виявила морально-етичних порушень при проведенні досліджень.

У віці 4 міс щурів зважували, вимірювали назоанальну довжину та розраховували індекс Лі для підтвердження наявності ожиріння. Якщо індекс Лі становить $\geq 0,3$, це означає наявність ожиріння. При цьому гіперфагія не розвивалась, оскільки щоденне споживання корму не змінювали.

Тканини та гомогенат головного мозку щурів виділяли на холоді при 1–4°C. Після евтаназії здійснювали декапітацію та

обережно розтинали черепну коробку. Мозок тварин видаляли за допомогою скальпеля з основи черепа, відтинаючи черепно-мозкові нерви. Далі мозок розділяли на дві частини повздовжнім розрізом між півкулями. Загальний гомогенат мозку було отримано за допомогою скляного гомогенізатора Поттера-Ельвеема. Середовищем гомогенізації був 50 ммоль/л тріс-ацетатний буфер, рН 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 «еппENDORF» 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, а другого – при довжині хвилі збудження – 359 нм та довжині хвилі поглинання – 485 нм щодо холостої проби (містила дистильовану воду) [10]. Визначали триптофангідроксилазну, моноамінооксидазну, триптофандекарбоксілазну, індол амін-2,3-дегідрогеназну активність у гомогенаті мозку [11, 12].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Statsoft Statistica® 10. Перевірку вибірки на нормальний розподіл проводили за допомогою критерію

Шاپіро-Уїлка. Оскільки розподіл результатів був нормальним, вірогідність різниці між контрольними та дослідними вимірами оцінювали за критерієм t Ст'юдента. При невідповідності вибірки критеріям нормального розподілу, достовірність відмінностей між вибірками визначали за допомогою критерію Манна-Уїтні (U). Результати представлені у вигляді $M \pm SD$. Розрахунки виконували на комп'ютері з використанням прикладних програм: OriginLab Origin® Pro 9.1

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень встановлено, що маса щурів після неонатального введення глутамату натрію збільшувалась на 35,0% ($P < 0,05$) порівняно з інтактним контролем. Проте тварини з глутаматіндукованим ожирінням відставали у рості та назоанальна довжина була меншою на 18,1% ($P < 0,05$). Як видно з таблиці, у щурів контрольної групи індекс Лі був меншим за 0,3, що свідчить про відсутність ожиріння. Натомість у щурів, яким вводили глутамат натрію, було зареєстровано ожиріння (індекс Лі становив $0,37 \pm 0,03$). Курсове застосування мультипробіотика не повністю усувало глутаматіндуковане ожиріння (індекс Лі становив $0,30 \pm 0,01$), проте маса вісцерального жиру хоча і зменшилася на 60,6% ($P < 0,001$) порівняно зі значенням у

Антропометричні показники у щурів після введення глутамату натрію в неонатальному періоді ($M \pm m$, $n = 10$)

Показники	Інтактні щури (контроль)	Щури після введення глутамату натрію	Щури після введення глутамату натрію на фоні періодичного застосування мультипробіотика
Маса щурів, г	$250,20 \pm 26,00$	$338,30 \pm 26,20^*$	$288,80 \pm 20,40^{\#}$
Назоанальна довжина, см	$23,20 \pm 1,40$	$19,00 \pm 1,20^*$	$22,00 \pm 1,11^{\#}$
Індекс Лі	$0,27 \pm 0,03$	$0,37 \pm 0,03^{**}$	$0,30 \pm 0,01^{##}$
Маса вісцерального жиру, г	$2,50 \pm 0,40$	$17,80 \pm 1,60^{***}$	$7,01 \pm 0,81^{***}/###$

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем; $\#P < 0,05$, $##P < 0,01$, $###P < 0,001$ порівняно зі щурами із глутаматіндукованим ожирінням.

щурів з ожирінням без корекції, контрольних значень не сягала.

Отже, пробіотики є ефективними не лише при дієтіндукованому ожирінні [13, 14], але і при глутаматіндукованому, яке не супроводжується гіперфагією та розвиток якого є результатом руйнування нейронів в аркуатних ядрах гіпоталамуса. Саме нейрони аркуатних ядер гіпоталамуса мають вирішальне значення для регуляції метаболічного гомеостазу, включаючи секрецію та дію інсуліну [15, 16].

Далі вивчали функціонування системи метаболізму серотоніну в тканині мозку тварин із ожирінням без введення мультипробіотика та на фоні його курсового застосування. Встановлено, що у щурів із ожирінням вміст серотоніну зменшувався на 72,9% ($P < 0,001$) порівняно з інтактним контролем і вміст триптофану, субстрату для синтезу серотоніну, також знижувався на 93,3% ($P < 0,001$). Отже, однією з причин зменшення вмісту серотоніну в тканині мозку тварин із глутаматіндукованим ожирінням є зниження вмісту триптофану (рис. 1).

У щурів з ожирінням періодичне застосування мультипробіотика призводило до зростання вмісту серотоніну в тканині мозку на 185,4% ($P < 0,001$) щодо значення у щурів після введення глутамату натрію,

однак залишався меншим на 22,5% ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Періодичне застосування мультипробіотика призводило до зростання вмісту триптофану в тканині мозку на 156,5% ($P < 0,001$) щодо значення у щурів після неонатального введення глутамату натрію, але він був набагато меншим щодо контрольного значення.

Активність моноаміноксидази в тканині мозку щурів із ожирінням збільшувалась на 41,7% ($P < 0,05$) порівняно з контролем, що може призводити до посиленого метаболізму серотоніну і, як наслідок, зменшення його вмісту в мозку. Триптофангідроксилазна активність не зазнавала достовірних змін у тканині мозку щурів із ожирінням (рис. 2).

У щурів з ожирінням періодичне застосування мультипробіотика призводило до зменшення активності моноаміноксидази на 13,4% ($P < 0,05$) щодо значення у щурів після неонатального введення глутамату натрію без корекції. Проте цей показник залишався більшим на 22,6% ($P < 0,05$) щодо контролю. Таким чином, зменшення активності моноаміноксидази в тканині мозку за умов розвитку глутаматіндукованого ожиріння на фоні періодичного введення мультипробіотика сприяло збільшенню вмісту серотоніну в мозку. Триптофангідроксилазна активність не зазнавала достовірних змін

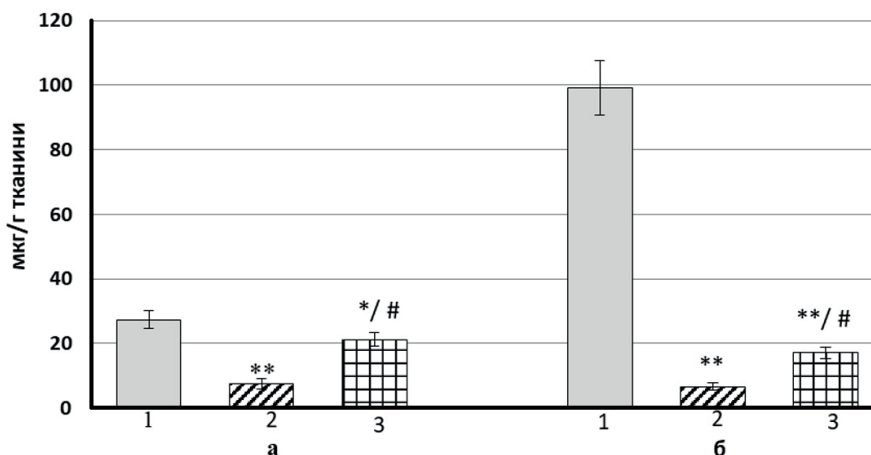


Рис. 1. Вміст серотоніну (а) і триптофану (б) в мозку щурів з глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика: 1 – контроль, 2 – ожиріння, 3 – ожиріння і введення мультипробіотика. * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$ порівняно з контролем; # $P < 0,001$ порівняно зі значенням у щурів із глутаматіндукованим ожирінням

у щурів як із ожирінням, так і у тварин із ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика.

Триптофандекарбоксилазна активність в тканині мозку щурів із ожирінням збільшувалась на 65,9% ($P < 0,05$) порівняно з інтактним контролем. Індоламін-2,3-дегідрогеназна активність у щурів з ожирінням зростала на 122,2% ($P < 0,001$) порівняно з контролем (рис. 3).

Надмірна активація індоламін-2,3-дегідрогенази в мозку щурів з ожирінням, ймовірно пов'язана зі стимуляцією цього ферменту прозапальними цитокінами через розвиток запального процесу. Підвищена активність індоламін-2,3-дегідрогенази так само призводить до зменшення пулу триптофану, та, як наслідок, до зниження продук-

ції серотоніну у головному мозку щурів. На додаток до впливу на функціонування системи метаболізму серотоніну, надмірна активність індоламін-2,3-дегідрогенази продукує високі концентрації кінуреніну та хінолінової кислоти, які є ефекторами НМДА-рецептора глутамату [16].

У щурів із ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика триптофандекарбоксилазна активність в тканині мозку не зазнавала достовірних змін щодо значення у щурів після введення глутамату натрію без корекції. У щурів із ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика індоламін-2, 3-дегідрогеназна активність відновлювалась до рівня інтактного контролю, тобто ми

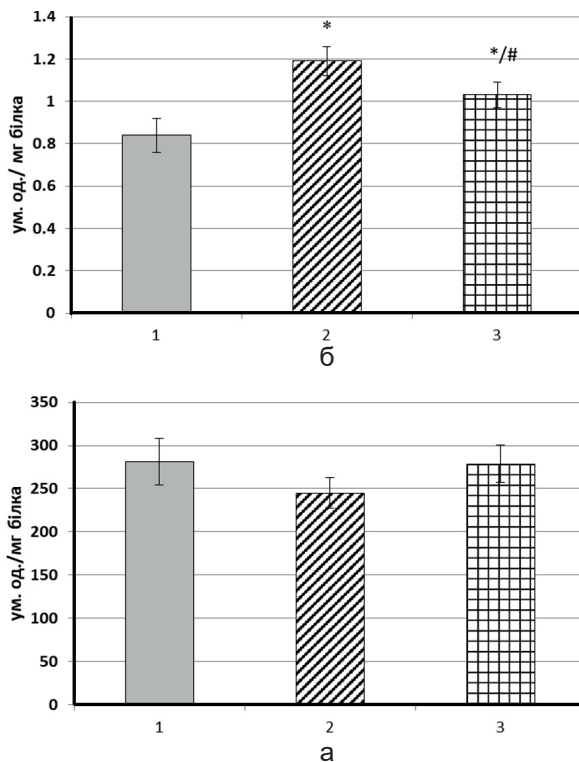


Рис. 2. Активність ферментів моноамінооксидази (а) та триптофангідроксилази (б) в мозку щурів з глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика: 1 – контроль, 2 – ожиріння, 3 – ожиріння і введення мультипробіотика. * $P < 0,05$ порівняно з інтактним контролем; # $P < 0,05$ порівняно зі значенням у щурів із глутаматіндукованим ожирінням

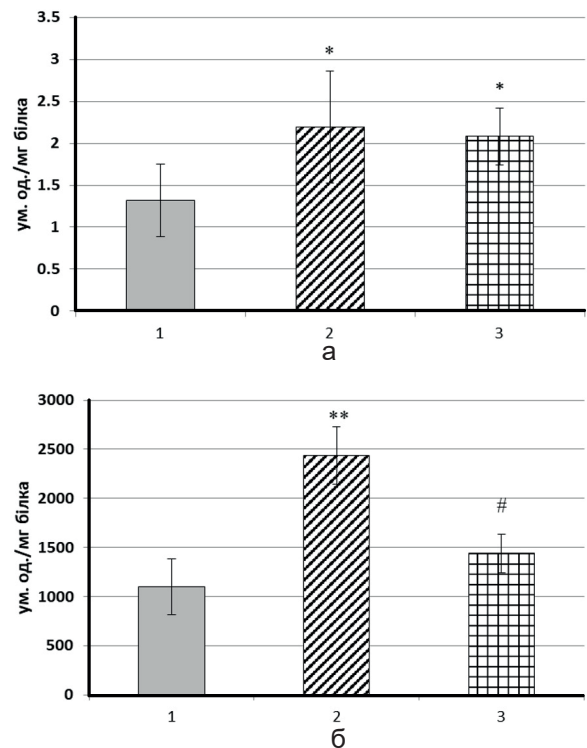


Рис. 3 Активність ферментів триптофандекарбоксилази (а) та індоламін-2,3-дегідрогенази (б) в мозку щурів з глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика: 1 – контроль, 2 – ожиріння, 3 – ожиріння і введення мультипробіотика. * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$ порівняно з інтактним контролем; # $P < 0,01$ порівняно зі значенням у щурів із глутаматіндукованим ожирінням

спостерігали класичний серотоніновий шлях метаболізму триптофану в мозку щурів.

На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що у щурів дослідних груп відбувається дисфункція центральної системи метаболізму серотоніну, яка, ймовірно, є причиною розвитку ожиріння внаслідок недостатньої серотонінової трансдукції в центрах насичення головного мозку. Одержані нами результати щодо вмісту серотоніну і триптофану та активності моноаміноксидази і триптофандекарбоксилазної активності в тканині мозку щурів із глутаматіндукованим ожирінням узгоджуються з літературними даними, в яких повідомлялося, що порушення триптофанкінуренинового метаболічного шляху впливає на інсулінорезистентність, яка зазвичай розвивається на фоні ожиріння [17, 18].

Відомо, що серотонін є анорексигенним медіатором у мозку [19]. При цьому його дія опосередкована активацією рецепторів до серотоніну $5\text{HT}_{2\text{C}}$ [20]. Пряме введення в шлуночок мозку $p\text{-chlorphenylalanine}$, інгібітора триптофангідроксилази, викликало суттєву гіперфагію та ожиріння [21]. У наших експериментах триптофангідроксилазна активність не змінювалась та не розвивалась гіперфагія. Однак ожиріння у щурів, яким у неонатальному періоді вводили глутамат натрію, реєструвалося завжди. Це ще раз свідчить про те, що ожиріння, викликане висококалорійною дієтою, та ожиріння, індуковане введенням глутамату натрію в неонатальному періоді, мають різну природу.

Виникає питання, яким чином курсове введення мультипробіотика нормалізує серотоніновий обмін у мозку? Ми вважаємо, що це результат функціонування осі «мозок-кишечник» або «кишечник-мозок» (англ. *brain-gut-axis*). «Вісь «головний мозок-кишечник» є двонаправленою мережею обміну інформацією між кишечником і головним мозком, центральну роль в якій відіграє метаболізм триптофану, що прямо та опосередковано регулюється кишковою

мікробіотою» [22]. Одним з ключових механізмів, що лежать в основі перехресних взаємодій мікробіоти, кишечника та мозку, є вироблення біоактивних метаболітів. Кишкова мікробіота може продукувати або стимулювати виділення нейромедіаторів, включаючи серотонін, дофамін, ацетилхолін, γ -аміномасляну кислоту, а також нейроактивні метаболіти, такі як коротколанцюгові жирні кислоти і вітаміни [23, 24]. Ці біологічно активні речовини впливають як на нейрони ентеральної нервової системи в кишечнику, так і на нейрони в центральній нервовій системі [23, 25].

ВИСНОВКИ

1. У щурів із глутаматіндукованим ожирінням у тканині мозку зменшується вміст серотоніну, що очевидно є наслідком зниження вмісту триптофану, збільшення моноаміноксидазної та індоламін-2,3-дегідрогеназної активності.

2. Мультипробіотик «Симбітер ацидофільний» концентрований за умов періодичного застосування (2 тиж введення, 2 тиж перерва) щурам, яким у перинатальному періоді вводили глутамат натрію, суттєво впливав на розвиток ожиріння.

3. Серотоніновий обмін у головному мозку щурів з глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика наближався до рівня інтактного 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, T.I. Galenova², O.M. Savchuk²,
T.V. Bereгова²**

SEROTONIN METABOLISM SYSTEM IN THE BRAIN OF RATS WITH GLUTAMATE-INDUCED OBESITY ON THE BACKGROUND OF PERIODIC ADMINISTRATION OF A MULTIPROBIOTIC

¹DNPE “Danylo Halytsky Lviv National Medical University”;

²Educational and Scientific Center “Institute of Biology
and Medicine” of Taras Shevchenko National University of
Kyiv; e-mail: marianakondro@gmail.com

The role of serotonin as a regulator of systemic energy homeostasis has been proven; however, the functioning of the serotonin system in rat brain tissue under conditions of glutamate-induced obesity (GIO) has been poorly studied. Our work aimed to determine the content of serotonin and indicators of its metabolism in the brain tissue of rats with GIO and on a background of its correction with the multiprobiotic “Symbiter acidophilus” concentrated. The study was conducted on 30 white male rats, divided into 3 groups. The first group is the intact control. In the second and third groups, obesity was modeled by administering monosodium glutamate (MSG) to animals in the neonatal period. Rats in the third group were administered a multiprobiotic orally (2-week course administration for 3 months after one month of age). It was found that in rats with GIO, the content of serotonin in the brain tissue was lower compared to controls. At the same time, the content of tryptophan, a substrate for serotonin synthesis, was also reduced. Monoamine oxidase (MAO) activity in the brains of rats with GIO increased compared to controls. In the brains of rats with GIO, tryptophan hydroxylase activity did not undergo statistically significant changes against the background of a significant increase in tryptophan decarboxylase and indoleamine-2,3-dehydrogenase activities. In rats, after neonatal administration of MSG on a background of periodic administration of a multiprobiotic, serotonin and tryptophan levels in brain tissue increased compared with rats after neonatal administration of MSG without correction. At the same time, the tryptophan content remained much lower than this value in intact rats of the control group. Periodic administration of a multiprobiotic to rats that had been given MSG in the neonatal period resulted in a decrease in MAO activity. However, MAO activity did not decrease to levels of intact controls. In the group of rats that were administered MSG in the neonatal period, periodic administration of a multiprobiotic did not affect tryptophan hydroxylase and tryptophan decarboxylase activity in the brain compared to rats with GIO and restored indoleamine-2,3-dehydrogenase activity in the brain of rats with GIO to the level of intact controls. Therefore, if in rats with the development of GIO, activation of the alternative kynurenine pathway of tryptophan metabolism in the brain was observed, which could be one of the reasons for the reduced serotonin content in the brain of rats in this group, then in rats with GIO, against the background

of periodic administration of a multiprobiotic, we observed the classical serotonin pathway of tryptophan metabolism in the brain.

Key words: obesity; monosodium glutamate; serotonin; brain; multiprobiotic.

REFERENCES

1. Breton J, Galmiche M, Dechelotte P. Dysbiotic gut bacteria in obesity: An overview of the metabolic mechanisms and therapeutic perspectives of next-generation probiotics. *Microorganisms*. 2022 Feb;10(2):452. doi: 10.3390/microorganisms10020452.
2. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C, Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J, et al. Gut microbiota and obesity: a role for probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690.
3. Crovesy L, Masterson D, Rosado EL. Profile of the gut microbiota of adults with obesity: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. 2020;74(9):1251-62.
4. Obayomi OV, Olaniran AF, Olawoyin DC, Falade OV, Osemwegie OO, Owa SO. Role of enteric dysbiosis in the development of central obesity: A review. *Sci Afr*. 2024 Jun;24:e02204. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2024.e02204>.
5. Suganami T, Tanimoto-Koyama K, Nishida J, Itoh M, Yuan X, Mizuarai S, Kotani H, Yamaoka S, Miyake K, Aoe S, Kamei Y, Ogawa Y. Role of the Toll-like receptor 4/NF-kappaB pathway in saturated fatty acid-induced inflammatory changes in the interaction between adipocytes and macrophages. *Arterioscler Tromb Vasc Biol*. 2007; 27:84-91.
6. Savcheniuk OA, Virchenko OV, Falalyeyeva TM, Bereгова TV, Babenko LP, Lazarenko LM, Demchenko OM, Bubnov RV, Spivak MY. The efficacy of probiotics for monosodium glutamate-induced obesity: dietology concerns and poortunities for prevention. *EPMA J*. 2014; 5:2.
7. Timmerman HM, Koning CI, Mulder R, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistrain and multispecies probiotics-A comparison of functionality and efficacy. *Int J Food Microbiol*. 2004; 96:219-33.
8. Fakhfour G, Rahimian R, Dyhrfeld-Jhnsen J, Zirak MR, Beaulieu JM. 5-HT3 Receptor antagonists in neurologic and neuropsychiatric disorders: the iceberg still lies beneath the surface. *Pharm Rev*. 2019 Jul;71(3):383-412. doi: 10.1124/pr.118.015487.
9. 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.
10. Maksimenko EG, Savchenko VN. The level of tryptophan and serotonin in the convulsive readiness conditions of cerebrum. *Kharkov Natl VN Karazin Univ. Med*. 2000;1(494):40-3. [Ukrainian].
11. Ostapchenko LI, Mykhailik IV. Biological membranes: methods for studying structure and functions. Textbook.

- Kyiv: Publishing and Printing Center «Kyiv University», 2006. [Ukrainian].
12. 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.
 13. Ivarez-Arrao V, Martn-Pelez S. Effects of probiotics and synbiotics on weight loss in subjects with overweight or obesity: A systematic review. *Nutrients*. 2021 Oct;13(10):3627. doi: 10.3390/nu13103627.
 14. Tom-Castro XM, Rodriguez-Arrastia M, Cardona D, Rueda-Ruzafa L, Molina-Torres G, Roman P. Probiotics as a therapeutic strategy in obesity and overweight: a systematic review. *Benef Microbes*. 2021 Feb;12(1):5-15. doi: 10.3920/BM2020.0111.
 15. Miranda RA, Agostinho AR, Trevenzoli IH, Barella LF, Franco CCS, Trombini AB, Malta A, Gravena C, Torrezan R, Mathias PCF, De Oliveira JC. Insulin oversecretion in MSG-obese rats is related to alterations in cholinergic muscarinic receptor subtypes in pancreatic islets. *Cell Physiol Biochem*. 2014; 33(4): 1075-86.
 16. André C, Diné A, Ferreira G. Diet-induced obesity progressively alters cognition, anxiety-like behavior and lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior: focus on brain indoleamine 2,3-dioxygenase activation. *Brain Behav Immun*. 2014;41:10-21.
 17. Konopelniuk V, Falalyeyeva T, Tsyryuk O, Savchenko Yu, Kobylak N, Prybytko I, et al. The effects of Z56822977 on biosynthesis of serotonin in the brain of rats in the conditions of MSG-induced obesity. *Endokrynol Polska*. 2018;69(5):536-44. doi: 10.5603/ep.2018.0058. [Polska].
 18. 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. doi: 10.1177/15353702231179411.
 19. Oh C-M, Namkung J, Go Y, Shong KE, Kim K, Kim H, et al. Regulation of systemic energy homeostasis by serotonin in adipose tissues. *Nat Commun*. 2015 Apr;6:6794. doi: 10.1038/ncomms7794.
 20. Berglund ED, Liu C, Sohn J-W, Liu T, Kim MH, Lee CE, et al. Serotonin 2C receptors in pro-opiomelanocortin neurons regulate energy and glucose homeostasis. *J Clin Invest*. 2013 Dec;123(12):5061-70. doi: 10.1172/JCI70338.
 21. Murphy DL, Lesch K-P. Targeting the murine serotonin transporter: insights into human neurobiology. *Nat Rev Neurosci*. 2008 Feb;9(2):85-96. doi: 10.1038/nrn2284.
 22. Slyusar NA, Saltanova SD. Tryptophan metabolism: role in modulating the function of the «brain – gut axis.» *Med Today Tomorrow*. 2024;93(3):14-22. <https://doi.org/10.35339/msz.2024.93.3.sls> [Ukrainian].
 23. Kostiuchenko O, Lushnikova I, Skibo G. The role of gut microbiota metabolites in the regeneration and protection of nervous tissue: a narrative review. *Regen Med Rep*. 2024 Sept;1(1):12-30.
 24. Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota–gut–brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16:461-78.
 25. Kondro MM, Vervega BM, Halenova TI, Savchuk OM, Spivak MYa. The system of serotonin metabolism in the brain of rats in the development of glutamate-induced obesity and its correction with nanocrystalline cerium dioxide. *Fiziol Zh*. 2024;70(6):40-47.

*Матеріал надійшов
до редакції 04.09.2025*