

Вплив мультипробіотика на метаболізм серотоніну в сироватці крові та дванадцятипалій кишці у щурів з глутаматіндукованим ожирінням

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

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького;

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка; e-mail: marianakondro@gmail.com

Дані про вміст серотоніну та показники його обміну в сироватці крові та дванадцятипалій кишці у щурів із глутаматіндукованим ожирінням обмежені. Метою нашої роботи було дослідити профілактичний вплив періодичного курсового застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований на вміст серотоніну та показники його обміну в сироватці крові та дванадцятипалій кишці у щурів із глутаматіндукованим ожирінням. Встановлено, що концентрація серотоніну та триптофану в сироватці крові щурів із ожирінням зменшувалася на фоні зростання активності моноамінооксидази. При застосуванні мультипробіотика щурам, які вживали глутамат натрію, концентрація серотоніну в сироватці крові зростала, хоча не сягала контрольних значень, а концентрація триптофану відновлювалася до його рівня, що сприяло збільшенню концентрації серотоніну. Однією із причин було зменшення активності моноамінооксидази. У щурів із глутаматіндукованим ожирінням вміст серотоніну в гомогенаті дванадцятипалої кишки зростав при одночасному зменшенні вмісту триптофану та збільшенні активності моноамінооксидази порівняно з контрольною групою. При застосуванні мультипробіотика щурам, які вживали глутамат натрію, в гомогенаті дванадцятипалої кишки вміст серотоніну зменшувався, а триптофану зростав, активність моноамінооксидази знижувалася порівняно зі значеннями щурів з ожирінням. У гомогенаті дванадцятипалої кишки щурів із глутаматіндукованим ожирінням триптофангідроксилазна та індоламін-2,3-діоксигеназна активність зменшувалися, а триптофандекарбоксилазна активність не зазнавала достовірних змін. При застосуванні мультипробіотика щурам, які вживали глутамат натрію, в гомогенаті дванадцятипалої кишки зростали триптофангідроксилазна і індоламін-2,3-діоксигеназна активності та не змінювалися триптофандекарбоксилазна активність.

Ключові слова: ожиріння, глутамат натрію, серотонін, сироватка крові, дванадцятипала кишка, мультипробіотик.

ВСТУП

Ожиріння належить до багатофакторних захворювань, яке нині сягло рівня пандемії [1]. Роль системи серотоніну в тканині мозку в регуляції споживання їжі та маси тіла добре досліджена впродовж останніх десятиліть [2]. На додаток до цих центральних впливів з'явилися нові дані про важливу роль периферичного серотоніну як фактора, що покращує засвоєння та зберігання поживних речовин [3]. Стало зрозуміло, що його ефект на метаболічний гомеостаз проти-

лежний дії центрально активного аміну, тобто посилення периферичної сигналізації серотоніну пов'язано зі збільшенням ожиріння [4]. Периферичний серотонін, що впливає на енергетичний гомеостаз, походить насамперед з кишечника, а також з метаболічних органів, які можуть його синтезувати (це жирова тканина та підшлункова залоза). Він підтримує енергетичний гомеостаз, стимулюючи адипогенез і ліпогенез, сприяючи секреції інсуліну, посилюючи глюконеогенез печінки та пос-

лаблюючи термогенну активність бурої жирової тканини [5]. Висновок про те, що периферичний серотонін може бути ендокринним регулятором метаболізму ліпідів, зроблений на основі спостережень за людьми з ожирінням і експериментів на тваринах з ожирінням, викликаного висококалорійною дієтою. Що стосується глутаматіндукованого ожиріння, такі дані в доступній нам літературі відсутні. Глутамат натрію є однією з найпопулярніших харчових добавок у світі, використання якої суттєво зросло за останні 30 років [6]. За даними літератури, він відіграє ключову роль у метаболізмі людини [7]. Нині доведено, що його споживання є основним фактором, що сприяє розвитку та прогресуванню деяких метаболічних розладів, таких як ожиріння та цукровий діабет [8]. Отже, актуальність досліджень залучення периферичної системи серотоніну у розвиток глутаматіндукованого ожиріння не викликає сумніву. Також залишається важливим пошук методів профілактики його розвитку. Нашу увагу привернув кишковий мікробіом, який за даними літератури є одним із визнаних регуляторів низки аспектів метаболізму хазяїна, в тому числі і перетворення глюкози [9]. Він також являє собою потужний медіатор синтезу серотоніну, що походить з кишечника, і це периферичне джерело серотоніну є регулятором гомеостазу глюкози. Доведена роль кишкової мікробіоти, зміни в її складі та складі метаболітів у кишечнику людей при ожирінні та захворюваннях, пов'язаних з ним [10], а також у мишей з глутаматіндукованим ожирінням [11]. Перспективним є застосування пробіотиків не лише як біокоректорів складу мікрофлори в окремих біотопах, а й як імуномодуляторів, детоксикаторів, антиоксидантів, селективних деконтамінаторів патогенної флори тощо.

Метаю нашої роботи було дослідити профілактичний вплив періодичного курсового застосування мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований на

вміст серотоніну та показники його обміну в сироватці крові та дванадцятипалій кишці у щурів із глутаматіндукованим ожирінням.

МЕТОДИКА

Експерименти проведені на 30 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.

Тварини отримували стандартний корм «Purina rodent chow» (жир – 20,6%, білок – 32,4%, вуглеводи – 47%) і воду *ad libitum*. Щури були народжені від різних самиць з різницею у 1-2 дні. На 2-й день після народження щурят рандомізовано розділили на 3 групи. До I групи ввійшли інтактні тварини. Щурам II та III групи моделювали ожиріння введенням у неонатальному періоді глутамату натрію, доза якого становила 4 мг/г, розчиненого у воді для ін'єкцій об'ємом 8 мкл/г [12–14]. Глутамат натрію вводили підшкірно на 2, 4, 6, 8 і 10-й день після народження. Щурам III групи застосовували водний розчин мультипробіотика «Симбітер ацидофільний» концентрований (НВП «О.Д. Пролісок») у дозі 140 мг/кг в об'ємі 0,25 мл/100 г, перорально (двотижневе курсове введення після першого місяця життя). Для створення аналогічних умов екс-

перименту тваринам I і II груп вводили воду об'ємом 0,25 мл/100 г, перорально за схемою, аналогічно введенню мультипробіотика.

У щурів реєстрували масу тіла і споживання корму раз на місяць після відлучення від самиць і до кінця експерименту. При цьому гіперфагія не розвивалась, оскільки щоденне споживання корму не змінювалося. Це свідчить про те, що ожиріння, індуковане глутаматом натрію, є одним з випадків нейроендокринного порушення обмінних процесів. У віці 4 міс щурів виводили з експерименту. Їх зважували, вимірювали назоанальну довжину та розраховували індекс Лі для підтвердження наявності ожиріння [15]. Індекс Лі є відношенням кореня кубічного з маси тіла (грам) до назоанальної довжини щура (сантиметр) і якщо він становить $\geq 0,3 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$, це означає наявність ожиріння.

Одразу після декапітації через скляну воронку кров збирали у центрифужні пробірки без антикоагулянта. Для вилучення фібриногену та супутніх білків з цільної крові, її залишали при кімнатній температурі на 20–30 хв для повного утворення згустка. Після цього зразки крові центрифугували при 1500 об./хв упродовж 15 хв. Осад з форменими елементами та згусток відкидали, а супернатант (сироватку) відбирали в окремі одноразові мікропробірки, заморожували при -20°C та використовували для подальших досліджень.

Усі операції в період виділення гомогенату дванадцятипалої кишки щурів проводили при $1-4^{\circ}\text{C}$. Розтином очеревини, дванадцятипалу кишку видаляли з тіла щурів та промивали в чашці Петрі 0,9%-м розчином натрію хлориду. Слизову оболонку кишки відокремлювали механічно за допомогою скальпеля та подрібнювали у скляному гомогенізаторі в 10 ммоль/л тріс-НСІ-буфері, рН 7,4, що містив 1 ммоль/л ЕДТА та 0,25 моль/л сахарози у співвідношенні 1:10 (тканина : буфер). Центрифугували 10 хв при 1500 об./хв. Супернатант розфасовували в мікропробірки типу

Еппендорф і заморожували при -20°C до подальшого використання.

Для визначення вмісту серотоніну та триптофану, сироватку та гомогенат дванадцятипалої кишки щурів змішували з 0,4 М перхлорною кислотою для осадження білків у співвідношенні 1:5 (маса/об'єм). Пробі витримували при 4°C протягом 1 год. Далі зразки центрифугували упродовж 5 хв при 800 об./хв у центрифугі з охолодженням при 4°C . Після розділення фаз відбирали супернатант, в якому доводили рН до 5-6 за допомогою 2 М КОН. Пробі повторно осаджали в центрифугі з охолодженням при 4°C . Надосадову рідину наносили на колонку з карбоксиметильною сефарозою, яку було врівноважено 0,01 М Na-фосфатним буфером, рН 6,2. Елюцію проводили при кімнатній температурі буфером I (0,01 М Na-фосфатний буфер, рН 6,2) та буфером II (0,03 М Na-фосфатний буфер, рН 6,2). Буфер I елюював триптофан, а II – серотонін.

Оптичну густину проб з триптофану вимірювали на спектрофлуорофотометрі при довжині хвилі збудження – 295 нм та довжині хвилі поглинання – 550 нм [16,17], а з серотоніну – при довжині хвилі збудження – 359 нм та довжині хвилі поглинання – 485 нм, щодо холостої пробі, яка містила дистильовану воду [18].

Активність моноамінооксидази (MAO) у сироватці крові визначали за методом, який описаний у праці Остапченко та співавт. [19], у гомогенаті дванадцятипалої кишки – активності триптофангідроксилази [20], MAO [21], триптофандекарбоксилази [22] та індоламін-2,3-діоксигенази [23].

Одержані результати обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Statsoft Statistica® 10. Перевірку вибірки на нормальний розподіл проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Оскільки наші вибірки виявилися нормально розподіленими, достовірність між ними визначали за допомогою критерію t Стюдента для

незалежних вибірок. Результати представлено у вигляді $M \pm SD$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті проведених досліджень показано, що у 4-місячних щурів, яким у неонатальному періоді вводили глутамат натрію, розвивалося ожиріння, доказом якого було зростання індексу Лі до $0,37 \pm 0,03 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$ щодо $0,27 \pm 0,03 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$ у контролі ($P < 0,001$). Маса вісцерального жиру у них зростала на 612,0% ($P < 0,001$) порівняно з контролем.

Періодичне застосування мультипробіотика щурам, яким в неонатальному періоді вводили глутамат натрію, запобігало розвитку ожирінню: індекс Лі зменшувався до $0,30 \pm 0,01 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$, статистично достовірно не відрізнявся від контролю. Також зменшувалася маса вісцерального жиру на 60,6% ($P < 0,001$), проте контрольних значень вона не сягала [24].

Далі визначали концентрацію серотоніну і триптофану, а також активність MAO у сироватці крові щурів із глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного введення мультипробіотика. Встановлено, що вміст серотоніну та триптофану в сироватці крові щурів із ожирінням зменшувались на 58,3% ($P < 0,001$) та 33,2% ($P < 0,01$) відповідно порівняно з контролем. Активність MAO, за участю якої відбувається деградація серотоніну, зростала на 50,0% ($P < 0,01$)

порівняно з контролем. Однією із причин зниження вмісту серотоніну могло бути зменшення вмісту триптофану, субстрату для синтезу серотоніну (табл. 1).

При періодичному застосуванні мультипробіотика щурам з ожирінням вміст серотоніну в сироватці крові зростав на 102,1% ($P < 0,01$), проте залишався на 17,7% ($P < 0,05$) меншим за показник у інтактних щурів (див. табл. 1). Вміст триптофану збільшувався до рівня інтактного контролю, що сприяло збільшенню вмісту серотоніну. Однією із причин зростання вмісту серотоніну в сироватці крові у щурів на фоні періодичного застосування мультипробіотика після неонатального введення глутамату натрію було зменшення активності MAO на 16,2% ($P < 0,05$; див. табл. 1).

На відміну від мозку та сироватки крові, у щурів із ожирінням вміст серотоніну в гомогенаті дванадцятипалої кишки зростав на 122,6% ($P < 0,001$) при одночасному зменшенні вмісту триптофану порівняно з контрольною групою. Зменшення вмісту триптофану в гомогенаті дванадцятипалої кишки може бути результатом виснаження його запасів через посилений синтез серотоніну. Іншою причиною зростання вмісту серотоніну в дванадцятипалій кишці щурів із ожирінням могло бути зниження активності MAO, яка зменшувалася на 53,5% ($P < 0,01$) порівняно з контролем (табл. 2), що врешті і було причиною зменшеної деградації серотоніну.

Таблиця 1. Серотонінова система в сироватці крові щурів з ожирінням на фоні періодичного застосування мультипробіотика ($M \pm SD$)

Показник	Інтактні щури (контроль)	Щури після введення глутамату натрію	Щури після введення глутамату натрію на фоні періодичного застосування мультипробіотика
Вміст серотоніну, мкг/мл	$9,53 \pm 0,72$	$3,88 \pm 0,34^{***}$	$7,84 \pm 0,86^{*###}$
Вміст триптофану, мкг/мл	$57,38 \pm 5,73$	$38,33 \pm 6,72^{**}$	$54,76 \pm 6,12^{\#}$
Активність моноамінооксидази, ум.од./мг білка	$2,60 \pm 0,06$	$3,90 \pm 0,04^{**}$	$3,27 \pm 0,09^{*/\#}$

Примітка: тут і в табл. 2: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем; # $P < 0,05$, ### $P < 0,001$ порівняно зі значеннями у щурів після неонатального введення глутамату натрію.

У щурів з ожирінням на фоні періодичного застосування мультипробіотика в гомогенаті дванадцятипалої кишки вміст серотоніну зменшувався на 30,3% ($P < 0,05$), вміст триптофану зростав на 42,3% ($P < 0,05$), а активність MAO знижувалася на 58,7% ($P < 0,05$) порівняно зі значеннями у щурів після неонатального введення глютаму натрію (див. табл. 2). Одержані результати узгоджуються з даними літератури, за якими зниження периферичного синтезу серотоніну може запобігти ожирінню, інсулінорезистентності та неалкогольній жировій хворобі печінки через підвищені енергетичні витрати бурої та білої жирової тканин [25]. Дійсно, як ми показали вище, у щурів на фоні періодичного застосування мультипробіотика, яким у неонатальному періоді вводили глютаму натрію, ожиріння майже не розвивалось. І хоча індекс Лі становив $0,30 \pm 0,01 \text{ г}^{1/3}/\text{см}$, що вказує на ожиріння ($0,30$ і більше), статистично

достовірної різниці між індексом Лі у цій групі щурів щодо контролю не було. Позитивний вплив мультипробіотика був очевидним.

У гомогенаті дванадцятипалої кишки щурів із ожирінням триптофангідроксилазна активність зменшувалася на 47,2% ($P < 0,05$), триптофандекарбоксілазна активність не зазнавала достовірних змін. Отже, перша та друга стадії біосинтезу серотоніну не були причиною зростання вмісту серотоніну в гомогенаті дванадцятипалої кишки щурів із ожирінням. Індоламін-2,3-діоксигеназна активність зменшувалася на 41,3% ($P < 0,05$) порівняно з відповідними показниками у інтактних щурів, що свідчить про серотоніновий шлях метаболізму триптофану в дванадцятипалій кишці (див. табл. 2). Індоламін-2,3-діоксигеназа – це перший і лімітуючий ензим, що розщеплює незамінну амінокислоту триптофан і належить до кінуренінового шляху [26].

Таблиця 2. Серотонінова система в гомогенаті дванадцятипалої кишки щурів з ожирінням на фоні періодичного застосування мультипробіотика ($M \pm SD$)

Показник	Інтактні щури (контроль)	Щури після введення глютаму натрію	Щури після введення глютаму натрію на фоні періодичного застосування мультипробіотика
Вміст серотоніну, мкг/г тканини	$6,56 \pm 0,98$	$14,60 \pm 1,64^{***}$	$10,18 \pm 0,76^{*/#}$
Вміст триптофану, мкг/г тканини	$169,20 \pm 12,60$	$76,3 \pm 9,74^{**}$	$108,56 \pm 8,59^{*/#}$
Активність моноаміноксидази, ум.од./мг білка	$3,33 \pm 0,04$	$1,55 \pm 0,07^{**}$	$2,46 \pm 0,08^{*/#}$
Триптофан-гідроксилазна активність, ум.од./мг білка	$398,00 \pm 78,00$	$210,00 \pm 69,00^*$	$310,00 \pm 36,00^{*/#}$
Триптофан-декарбоксілазна активність, ум.од./мг білка	$0,81 \pm 0,25$	$0,65 \pm 0,23$	$0,76 \pm 0,12$
Індоламін-2,3-діоксигеназна активність, ум.од./мг білка	$2348,00 \pm 301,00$	$1378,00 \pm 305,00^*$	$2182,00 \pm 246,00^{##}$

У щурів з ожирінням на фоні періодичного застосування мультипробіотика триптофангідроксилазна і індоламін-2,3-діоксигеназна активність у гомогенаті дванадцятипалої кишки зростали на 47,6 та 58,3% ($P < 0,05$) відповідно порівняно зі значеннями у щурів, яким не вводили мультипробіотик (див. табл. 2). Останній не змінював показник триптофан-декарбоксілазної активності у гомогенаті дванадцятипалої кишки.

Наші результати узгоджуються з даними літератури, за якими гальмування синтезу периферичного серотоніну, що ми спостерігали в дванадцятипалій кишці у щурів із ожирінням при дії мультипробіотика, зменшує його і метаболічну дисфункцію, сприяючи термогенезу бурої жирової тканини [25]. Якщо висновок Том-Кастро і співавт. «Пробіотики є терапевтичною стратегією при ожирінні та надмірній вазі» стосувався дієтизованого ожиріння, то наші результати дають змогу його розширити і на глутаматіндуковане ожиріння [27].

ВИСНОВКИ

1. Концентрація серотоніну та триптофану в сироватці крові щурів із глутаматіндукованим ожирінням зменшувалася на фоні зростання активності MAO.

2. У щурів із глутаматіндукованим ожирінням вміст серотоніну в гомогенаті дванадцятипалої кишки зростав при одночасному зменшенні вмісту триптофану та збільшенні активності MAO порівняно з контрольною групою. Триптофангідроксилазна та індоламін-2,3-діоксигеназна активність зменшувались, а триптофандекарбоксілазна активність не зазнавала достовірних змін.

3. Серотоніновий обмін у сироватці крові та дванадцятипалій кишці у щурів з глутаматіндукованим ожирінням на фоні періодичного застосування 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

THE INFLUENCE OF MULTIPROBIOTIC ON THE METABOLISM OF SEROTONIN IN THE BLOOD SERUM AND DUODENUM OF RATS WITH GLUTAMATE-INDUCED OBESITY

¹State Non-Commercial Enterprise "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

Data on serotonin content and its metabolism in serum and duodenum in rats with glutamate-induced obesity (GIO) are limited. The work aimed to investigate the prophylactic effect of periodic course administration of the multiprobiotic "Symbiter acidophilus" concentrated on the content of serotonin and indicators of its metabolism in the blood serum and duodenum in rats with GIO. It was found that the concentration of serotonin and tryptophan in the blood serum of rats with GIO decreased against the background of an increase in monoamine oxidase activity. Under the influence of periodic administration of a multiprobiotic to rats after neonatal administration of monosodium glutamate, the concentration of serotonin in the blood serum increased, although it did not reach the control level. And the concentration of tryptophan in the blood serum in this group of rats was restored to the level of the intact control, which contributed to an increase in the concentration of serotonin. One of the reasons for the increase in the concentration of serotonin in the blood serum in rats against the background of periodic administration of a multiprobiotic after neonatal administration of monosodium glutamate was a decrease in the activity of monoamine oxidase. In rats with GIO, the content of serotonin in the duodenal homogenate increased with a simultaneous decrease in the content of tryptophan and an increase in the activity of monoamine oxidase in comparison with the control group of rats. In rats, after neonatal administration of monosodium glutamate against the background of periodic administration of a multiprobiotic in the duodenal homogenate, the serotonin content decreased, the tryptophan content increased, and the monoamine oxidase activity decreased compared with the group of rats after neonatal administration of monosodium glutamate. In the duodenal homogenate of rats with GIO, tryptophan hydroxylase and indoleamine-2,3-dioxygenase

activities decreased, and tryptophan decarboxylase activity did not undergo statistically significant changes. In rats, after neonatal administration of monosodium glutamate against the background of periodic administration of a multiprobiotic in the duodenal homogenate, tryptophan hydroxylase and indoleamine-2,3-dioxygenase activities increased, and tryptophan decarboxylase activity did not change.

Key words: obesity; monosodium glutamate; serotonin; blood serum; duodenum; multiprobiotic.

REFERENCES

- Urbanovich AM, Lanyush FV. The role of ghrelin and serotonin in the control of food behaviour in patients with obesity and diabetes melitus II type. *Mižnarod Endokrinol Žurn.* 2020;16(2):145-51. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300.
- Haleem DJ, Mahmood K. Brain serotonin in high-fat diet-induced weight gain, anxiety and spatial memory in rats. *Nutrit Neurosci.* 2019 May;24(3): 226-35. doi: org/10.1080/1028415X.2019.1619983.
- Van Galen KA, Ter Horst KW, Serlie MJ. Serotonin, food intake, and obesity. *Obes Rev.* 2021 Jul;22(7):e13210. doi: 10.1111/obr.13210.
- Moon JH, Oh C-M, Kim H. Serotonin in the regulation of systemic energy metabolism. *J Diabet Investig.* 2022; 13:1639-45. doi: 10.1111/jdi.13879.
- Bakovic P, Ktsic M, Kolaric D, Stefulj J, Cicin-Sain L. Metabolic and molecular response to high-fat diet differs between rats with constitutionally high and low serotonin tone. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan; 24(3):2169. doi: 10.3390/ijms24032169.
- Kayode OT, Bello JA, Oguntola JA, Kayode AAA, Olu-koya DK. The interplay between monosodium glutamate (MSG) consumption and metabolic disorders. *Heliyon.* 2023 Sep; 9(9):e19675. doi:10.1016/j.heliyon.2023. e19675.
- Bera TK, Kar SK, Yadav PK, Mukherjee P, Yadav S, Joshi B. Effects of monosodium glutamate on human health: A systematic review. *World J Pharm Sci.* 2017:139-44.
- Armstrong WR, Gafita A, Zhu S, Thin P, Nguyen K, Alano RM, et al. The impact of monosodium glutamate on 68Ga-PSMA-11 biodistribution in men with prostate cancer: a prospective randomized, controlled, imaging study. *J Nucl Med.* 2021;62(4):1244-51. doi: 10.2967/jnumed.120.257931.
- Martina AM, Yabutb JM, Chooa JM, PageeAJ, Suna EW, JessuPa CF, et al. The gut microbiome regulates host glucose homeostasis via peripheral serotonin. *PNAS.* 2019 Sep;16(40):19802-4. www.Pnas.org/cgi/doi/10.1073/Pnas.1909311116,
- Geng J, Ni Q, Sun W, Li L, Feng X. The links between gut microbiota and obesity and obesity related diseases. *Biomed Pharmacother.* 2022 Mar:147:112678. doi: 10.1016/j.bioPha.2022.112678.
- Takai A, Kikuchi K, Ichimura M, Tsuneyama K, Moritoki Y, Matsumoto K, et al. Fructo-oligosaccharides ameliorate steatohepatitis, visceral adiposity, and associated chronic inflammation via increased production of short-chain fatty acids in a mouse model of non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2020 Feb; 20:46. doi: 10.1186/s12876-020-01194-2.
- 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.
- Nakanishi Y, Tsuneyama K, Fujimoto M, Salunga TL, Nomoto K, An J-L, et al. Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J Autoimmun.* 2008; 30(1-2): 42-50.
- Kobyliak 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.
- Bernardis LL, Patterson BD. Correlation between "Lidex" and carcass fat content in weanling and adult female rats with hypothalamic lesions. *J Endocrinol.* 1968; 40: 527-8.
- Gaitonde MK. A fluorimetric method for the determination of tryptophan in animal tissues. *Biochem J.* 1974; 139: 625-31.
- Maksimenko EG, Savchenko VN. The level of tryptophan and serotonin in the convulsive readiness conditions of cerebrum. *Visn Kharkov Natl V.N. Karazin Univ. Ser Medicine.* 2000; 1(494): 40-3.
- 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.
- Ostapchenko LI, Mykhailyk IV. Biological membranes: methods for studying structure and functions: Textbook. Kyiv: Publishing and Printing Center «Kyiv University». 2006.
- 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.
- Ahlersova E, Pastorova B, Rassayova M, Ahlers I, Smajda B. Reduced pineal melatonin biosynthesis in fractionally irradiated rats. *Physiol Res.* 1998;47:133-6.
- 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.
- Kudo Y, Boyd CAR, Sargent IL. Modulation of indoleamine-2,3-dioxygenase by interferon- γ in human placental chorionic villi. *Mol Human Reproduct.* 2000;6(4):369-74.
- Kondro MM, Galenova TI, Savchuk OM, Beregova TV. Serotonin metabolism in the brain of rats with glutamate-induced obesity on the background of periodic adminis-

- tration of a multiprobiotic. Fiziol Zh. 2025;71(6):59-66. doi: <https://doi.org/10.15407/fz71.06.059> [Ukrainian].
25. Crane JD, Palanivel R, Mottillo EP, Bujak AL, Wang H, Ford RJ, et al. Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis. Nat Med. 2015;21(2):166-72.
26. Saeed FMY, Jasim RF. Indoleamine-2,3-Dioxygenase level and oxidative stress parameters in the serum of patients with chronic renal failure. Ukr Biochem J. 2023;95(4):17-23. doi: <https://doi.org/10.15407/ubj95.04.017>
27. 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 Microb. 2021 Feb;12(1):5-15. doi: 10.3920/BM2020.0111.

*Матеріал надійшов до
редакції 26.12.2025*