

УДК 577.121.7:616-056.52

А. Александров, асп., В. Конопельнюк, канд. біол. наук,
І. Компанець, канд. біол. наук, Л. Остапченко, д-р біол. наук
ННЦ "Інститут біології та медицини",
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

ШЛЯХ БІОСИНТЕЗУ СЕРОТОНІНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРІННЯ, ВИКЛИКАНОГО ДОВГОТРИВАЛИМ УВЕДЕННЯМ ПРОГЕСТЕРОНУ

Ожиріння – найрозповсюдженіша комплексна проблема зі здоров'ям. Серотонінергічна система мозку бере участь у нейроендокринній регуляції, а також у регуляції ряду поведінкових функцій організму. Серотонін є медіатором аміної природи, який одночасно виступає в ролі нейротрансміттера та тканинного гормону. Найбільша кількість серотоніну синтезується у головному мозку та 12-палій кишкої. Як нейротрансміттер серотонін впливає як безпосередньо, так і опосередковано на функції більшості клітин головного мозку. На функціонування серотоніну впливає жіночий статевий гормон прогестерон. Одним із ефектів прогестерону є те, що він викликає збільшення маси жирової тканини під час вагітності. Довготривале використання прогестерону при гормональній замісній терапії чи у складі засобів контрацепції також призводить до збільшення маси тіла за рахунок жирової тканини.

У даній роботі було визначено рівні активності ферментів серотонінергічної системи – триптофан-гідроксилази, триптофан-декарбоксилази й моноаміноксидази (МАО) та концентрації триптофану, 5-гідрокситриптофану, серотоніну та 5-гідроксиіндолоцтової кислоти у мозку щурів за умов ожиріння, викликаного довготривалим введенням прогестерону. Дослідження показали, що вміст триптофану, 5-гідрокситриптофану, серотоніну та 5-гідроксиіндолоцтової кислоти у мозку щурів за умов ожиріння, викликаного довготривалим введенням прогестерону, збільшився порівняно зі щурами контрольної групи. Рівні активності триптофан гідроксилази і МАО зменшились, а рівень активності триптофан декарбоксилази – збільшився у мозку щурів за умов ожиріння, викликаного довготривалим введенням прогестерону. Таким чином, у результаті проведених досліджень нами встановлено дисбаланс у системі метаболізму серотоніну в головному мозку щурів, при розвитку гормонального ожиріння, індукованого довготривалим введенням прогестерону, що може свідчити про залучення функціонування серотонінергічної нейротрансмітерної системи в механізми розвитку ожиріння і супутніх захворювань.

Ключові слова: ожиріння, прогестерон, серотонін.

Вступ. Потреба у споживанні їжі й підтримка балансу між витратою та зберіганням енергії перебувають під контролем ряду нервових систем, визначну роль у функціонуванні яких відіграє серотонін. Серотонін (5-гідрокси-триптамін, 5-HT) синтезується в центральній нервовій системі та ентерохромафінних клітинах епітелію кишечника. Серотонін формується із амінокислоти L-триптофану, завдяки 5-гідроксилюванню триптофану, із формуванням 5-гідрокси-триптофану(5-HTP) (рис. 1), та швидкому декарбоксилюванню 5-HTP до серотоніну.

Перша та лімітуюча швидкість реакція гідроксилювання каталізується триптофан-5-монооксигеназою (або гідроксилазою) (EC 1.14.16.4). Другий фермент у синтезі серотоніну – це декарбоксилаза ароматичних L-амінокислот, або триптофан-декарбоксилаза (EC 4.1.1.28) [7]. Синтезований у серотонінергічних нейронах, серотонін зберігається у везикулах до свого вивільнення. Серотонін, який швидко не вивільняється із клітин, перетворюється у 5-гідроксиіндолоцтову кислоту за допомогою ферменту моноаміноксидази (МАО).

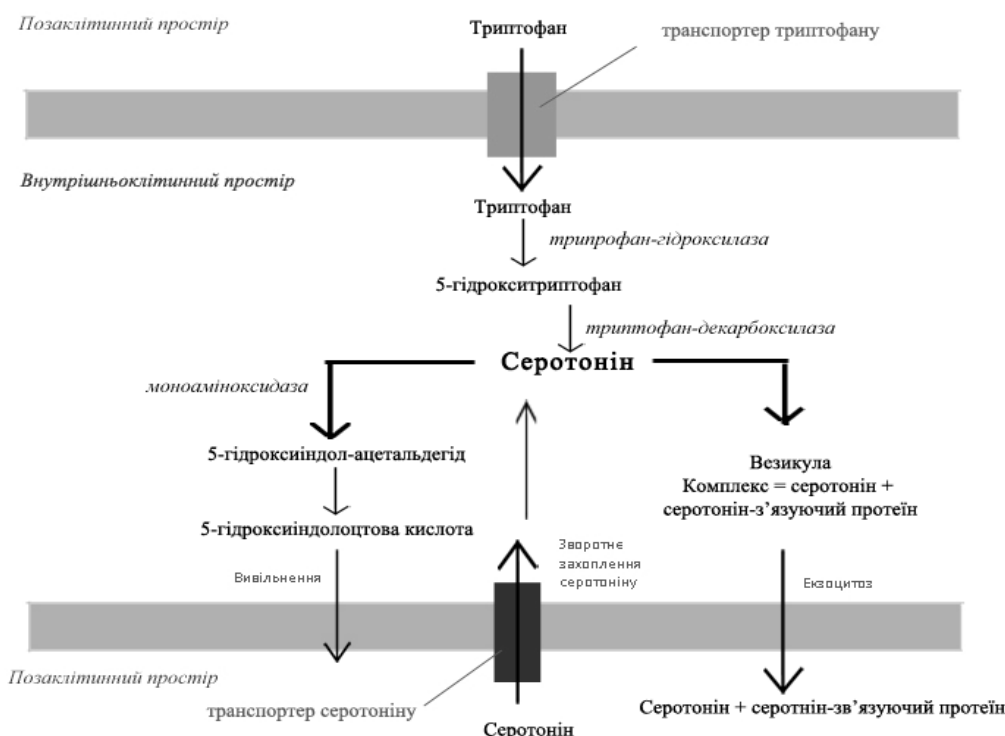


Рис. 1. Шлях біосинтезу серотоніну (Expert Reviews in Molecular Medicine © 2006 Cambridge University Press)

Відомо, що на активність серотоніну може впливати жіночий статевий гормон прогестерон [6]. Прогестерон – це стероїдний гормон, який важливий для репродуктивної функції, вагітності, менструального циклу, ембріогенезу та є нейростероїдом [1]. Крім того, прогестерон – попередник андрогенів та естрогенів. Основним джерелом ендogenous продукування прогестерону є жовте тіло та плацента під час вагітності [2–4]. Синтез прогестерону збільшується під час пізніх етапів менструального циклу і контролює рівень секреції ендометрієм. Під час вагітності прогестерон викликає збільшення кількості жирової тканини. Крім того, було показано, що при проходженні гормон замісної терапії чи довготривалому застосуванні контрацептивів, що містять прогестерон, значно збільшується маса тіла за рахунок накопичення жиру [5]. Згідно з попередніми дослідженнями прогестерон викликає такі наслідки за рахунок впливу на нейротрансмітер серотонін.

Тому метою даного дослідження було дослідити вплив довгострокового введення прогестерону на стан функціонування шляху біосинтезу серотоніну.

Матеріали і методи дослідження. Досліди проводили на самках білих нелінійних щурів масою 165 ± 10 г. Розвиток експериментального ожиріння у піддослідних тварин відтворювали шляхом підшкірного введення масляного розчину прогестерону (Біофарма, Київ, Україна) з розрахунку 10 мг на 1 кг маси тіла протягом 28-ми діб. Контрольну групу становили щури, яким у тому самому віці підшкірно вводили олію, яку використовували для розведення прогестерону. Тварини були розділені на дві групи: 1 – контрольна група щурів; 2 – група щурів, яким вводили розчин прогестерону. Тварин забивали шляхом декапітації й готували

загальний гомогенат мозку. У роботі дотримувалися принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), а також Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження".

Визначення вмісту серотоніну та триптофану проводили згідно із класичними методами [8, 9]. Визначення активності триптофан-гідроксилази, моноаміноксидази та триптофан-декарбоксилази проводили відповідно до описаних методів [10, 11, 12].

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 7. Перевірку гіпотези нормального розподілу вибірки проводили за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. За відповідності вибірки критеріям нормального розподілу, достовірність відмінностей між вибірками визначали за допомогою критерію Стюдента (t). Достовірними вважалися різниці за $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Оскільки попередником для синтезу серотоніну виступає триптофан, то першим етапом нашого дослідження було визначення вмісту даного показника в головному мозку щурів за умов довготривалого введення прогестерону. Як видно з рис. 2, А, спостерігається збільшення вмісту триптофану в 2,16 рази у групі тварин із експериментальним ожирінням порівняно із контрольною групою щурів. Згідно з літературними даними, лише 1 % триптофану окислюється по серотоніновому шляху [13]. Проте, значення серотонінового шляху дуже велике і його порушення призводить до численних захворювань [7]. Крім шляху перетворення триптофану в серотонін, існує ще два шляхи метаболізму триптофану: шлях перетворення в індол та кінуренін [14].

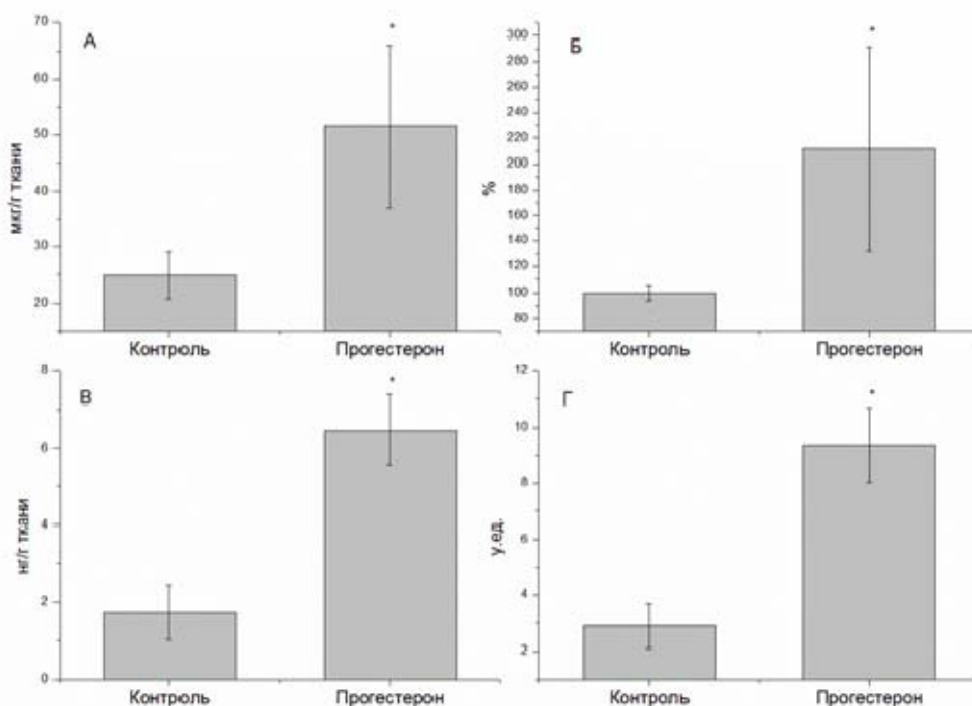


Рис. 2. Уміст триптофану, 5-гідрокситриптофану, серотоніну та 5-гідроксиіндоляцетової кислоти у мозку щурів за умов довготривалого введення прогестерону порівняно із контрольною групою

*різниця достовірна порівняно із контролем, $p < 0,05$

На вміст триптофану в мозку може впливати вміст даного показника у сироватці крові. Транспорт трип-

тофану із крові у клітини мозку проходить через гематоенцефалічний бар'єр та плазматичну мембрану

нейронів або клітин глії. За транспорт ароматичних амінокислот і амінокислот із розгалуженими бічними ланцюгами через гематоенцефалічний бар'єр відповідає мембранний глікопротеїн CD98, який утворює транспортер великих нейтральних амінокислот (LAT1) [15]. Показане нами зростання вмісту триптофану може бути обумовлене конкуренцією даної ароматичної амінокислоти з іншими амінокислотами (валіном, ізолейцином, лейцином) за транспорт LAT1 для проходження гематоенцефалічного бар'єра.

Триптофан у крові міститься у двох формах: вільний та зв'язаний із альбуміном [16, 17]. Лише вільний триптофан здатний перетинати гематоенцефалічний бар'єр і потрапляти у мозок. Співвідношення триптофану до комплексу з альбуміном залежить від концентрації у сироватці крові вільних жирних кислот, які також здатні зв'язуватися з альбуміном і тим самим витіснити триптофан із комплексу з альбуміном. У наших попередніх дослідженнях встановлено підвищення концентрацій триптофану та серотоніну в сироватці крові у щурів за умов довготривалого введення прогестерону порівняно із контрольною групою тварин [18]. Таким чином, витіснення триптофану із комплексу триптофан-альбумін

вільними жирними кислотами може розглядатися як ще одна причина збільшення вмісту вільного триптофану в крові щурів та у мозку за умов довготривалого введення прогестерону.

Першим етапом біосинтезу серотоніну є гідроксилювання триптофану в 5-му положенні інольного кільця з утворенням проміжного метаболіту – 5-гідрокситриптофану (5-HTP) (рис. 1). Цю реакцію каталізує фермент триптофан-гідроксилаза (ТрГ), який лімітує швидкість шляху синтезу серотоніну. Тому наступним етапом нашого дослідження було визначення активності триптофан-гідроксилази в гомогенізаті головного мозку щурів.

У результаті досліджень нами було встановлено зниження триптофан-гідроксилазної активності в мозку щурів за умов довготривалого введення прогестерону на 25 % ($p < 0,05$) порівняно із показниками контрольної групи тварин (рис. 3). Можливою причиною такого зниження активності ТрГ є зниження біодоступності кофактора даного фермента – тетрагідробіоптерина (BH4), біосинтез якого знижений унаслідок розвитку оксидативного стресу у хворих на ожиріння [16].

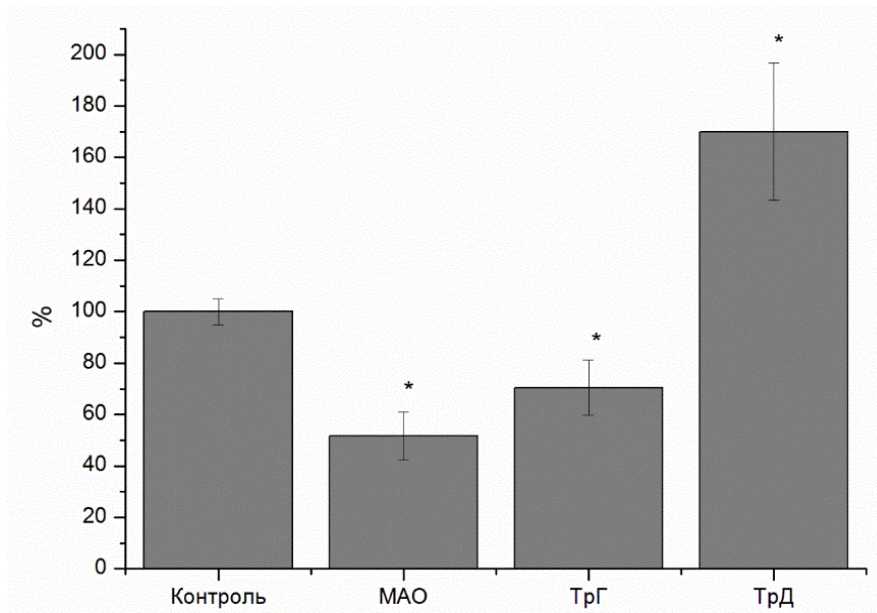


Рис. 3. Відношення активності моноаміноксидази (MAO), триптофан-5-гідроксилази (ТрГ) та триптофан-декарбоксилази (ТрД) у гомогенізаті мозку щурів за умов довготривалого введення прогестерону до активності цих ферментів у щурів контрольної групи

*різниця достовірна порівняно із контролем, $p < 0,05$

Концентрація продукту триптофан-гідроксилазної реакції, проміжного метаболіту синтезу серотоніну 5-гідрокситриптофану збільшилась в експериментальній групі у 2,09 рази порівняно із контрольною групою щурів (рис. 2, Б). Ці дані можна пояснити підвищеною концентрацією субстрату реакції утворення 5-гідрокситриптофану, триптофану.

Наступним етапом окислення триптофану по серотоніновому шляху є процес декарбоксилювання 5-HTP до 5-гідроксисеротоніну. Цю реакцію каталізує фермент декарбоксилаза ароматичних L-амінокислот (триптофан-декарбоксилаза). Тому наступним етапом нашої роботи було вивчення триптофан-декарбоксилазної активності в гомогенізаті головного мозку щурів. Згідно з отриманими результатами, активність триптофан-

декарбоксилази збільшилась і становила 170 % ($p < 0,05$) активності щурів контрольної групи (рис. 3).

Продуктом декарбоксилювання 5-HTP є біологічно активна речовина серотонін. Особливості організації серотонінергічної системи мозку і його широкі зв'язки з іншими відділами мозку обумовлюють участь цієї системи в регуляції багатьох функцій організму. У зв'язку із цим наступним етапом нашого дослідження було визначення вмісту серотоніну в головному мозку щурів. У результаті досліджень нами було встановлено зростання вмісту серотоніну в групі щурів із довгостроковим введенням прогестерону у 3,25 ($p < 0,05$) рази порівняно із контрольною групою щурів (рис. 2, В).

Отримані дані по вмісту серотоніну можуть бути пояснені підвищеною концентрацією триптофану – початкового метаболіту серотонінергічної системи, підви-

щеною активністю триптофан-декарбоксилази та зменшенням активності МАО.

Оскільки зростання вмісту серотоніну в мозку щурів експериментальної групи може бути пов'язано не тільки зі збільшенням продукції цього нейромедіатора, а й зі зниженням процесів його катаболізму, наступним етапом нашого дослідження було визначення активності ферменту моноамінооксидази (МАО), який забезпечує деградацію серотоніну, за допомогою окисного дезамінування до 5-гідроксііндолоцтової кислоти.

Активність МАО зменшилась і становила 52 % ($p < 0,05$) від активності у щурів контрольної групи, а концентрація 5-гідроксііндолоцтової кислоти збільшилась у 3 рази ($p < 0,05$) порівняно із контрольною групою щурів (рис. 2, Г, 3). Зафіксоване нами зниження активності МАО може бути пов'язано із деактивацією даного ферменту, що, у свою чергу, може призвести до зростання пулу біогенних амінів, зокрема, серотоніну.

Таким чином, у результаті проведених досліджень, нами встановлено дисбаланс у системі метаболізму серотоніну в головному мозку щурів, при розвитку гормонального ожиріння, індукованого довготривалим введенням прогестерону, що свідчить про залучення функціонування серотонінергічної нейротрансмітерної системи в механізми розвитку ожиріння гормонального генезу. На основі отриманих даних, можна дійти висновку, що система метаболізму серотоніну може бути використана як потенційна мішень для корекції метаболічного дисбалансу при розвитку гормонального ожиріння.

Список використаної літератури:

1. Baulieu E. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination / E. Baulieu, M. Schumacher // *Steroids*. – 2000. – Vol. 65 (10-11). – P. 605–612.
2. Strauss J. Ovarian hormone synthesis / J. Strauss, A. Hsueh // *Endocrinology*. – 2001. – P. 2043–2052.
3. Weigel N. Estrogen and progesterone action / N. L. Weigel // *Endocrinology*. – 2001. – P. 2053–2060.
4. Erickson G. Folliculogenesis, ovulation, and luteogenesis / G. F. Erickson // *Endocrinology*. – 2001. – P. 2061–2071.
5. Amatayakul K. A study of the mechanism of weight gain in medroxyprogesterone acetate users / K. Amatayakul, B. Sivasomboon, O. Thanangkul // *Contraception*. – 1980. – Vol. 22. – P. 605–622.
6. Ladich W. Influence of stress on regional brain serotonin metabolism after progesterone treatment and upon plasma progesterone in the rat / W. Ladich // *Journal of Neural Transmission*. – 1975. – 36. – P. 33–42.
7. Margaret C. Boadle-Biber. Regulation of serotonin synthesis / Margaret C. Boadle-Biber // *Prog. Biophys. Molec. Biol.* – 1993. – Vol. 60. – P. 1–15.
8. Максименко Е. Уровень триптофана и серотонина в условиях судорожной активности головного мозга / Е. Г. Максименко, В. Н. Савченко // *Вісн. Харківськ. нац. ун-та ім. В. Н. Каразіна. Медицина*. – 2000. – Vol. 1. – № 494. – P. 40–43.
9. Weissbach H. A simplified method for measuring serotonin in tissue; simultaneous assay of both serotonin and histamine / H. Weissbach, T. Philip Waalkes, S. Udenfriend // *J Biol Chem.* – 1957. – Vol. 230. – № 2. – P. 865–71.
10. Donald M. Kuhn. Activation of brain tryptophan hydroxylase by ATP-Mg²⁺: Dependence on calmodulin / Donald M. Kuhn, James P. O'Callaghan, Judith Juskevich et al // *Biochemistry*. – 1980. – Vol. 77. – P. 4688–4691.
11. Ali B. Inhibition of monoamine oxidase by furazolidone in the chicken and the influence of the alimentary flora thereon / B. Ali, A. Bartlett // *Br. J. Pharmacol.* – 1980. – Vol. 71. – P. 219–224.
12. Sangwan R. Direct fluorimetry of phase-extracted tryptamine-based fast quantitative assay of L-tryptophan decarboxylase from *Catharanthus roseus* leaf / R. Sangwan, S. Mishra, S. Kumar // *Analytical biochemistry*. – 1998. – Vol. 255. – № 1. – P. 39–46.
13. Ladich W. Effect of progesterone on regional 5-hydroxytryptamine metabolism in the rat brain / W. Ladich // *Neuropharmacology*. – 1974. – Vol. 13. – P. 877–883.

14. Yilmaz C. Determination of tryptophan derivatives in kynurenine pathway in fermented foods using liquid chromatography tandem mass spectrometry / C. Yilmaz, V. Gökmen // *Food Chem.* – 2018. – Vol. 243. – P. 420–427.

15. Moffett J. Tryptophan and the immune response / J. R. Moffett, M. A. Nambodri // *Immunology and Cell Biology*. – 2003. – Vol. 81. – P. 247–265.

16. Salter M. How does displacement of albumin-bound tryptophan cause sustained increases in the free tryptophan concentration in plasma and 5-hydroxytryptamine synthesis in brain? / M. Salter, R. Knowles, C. Pogson // *Biochem. J.* – 1989. – Vol. 262. – P. 365–368.

17. Pardridge W. Transport of tryptophan into brain from the circulating, albumin-bound pool in rats and in rabbits / W. Pardridge, G. Fierer // *Journal of Neurochemistry*. – 1990. – Vol. 54. – P. 971–976.

18. Aleksandrov A. Peripheral serotonin and tryptophan levels in rats under progesterone long-term administration / A. Aleksandrov, V. Konopelnyuk, L. Ostapchenko // *Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. – 2016. – Vol. 1(20). – P. 5–7.

References (Scopus)

1. Baulieu E., Schumacher M. Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. *Steroids*, 2000;65 (10-11): 605-612.
2. Strauss J., Hsueh A. Ovarian hormone synthesis. *Endocrinology*. 2001;2043-2052.
3. Weigel N. Estrogen and progesterone action. *Endocrinology*. 2001;2053-2060.
4. Erickson G. Folliculogenesis, ovulation, and luteogenesis. *Endocrinology*. 2001;2061-2071.
5. Amatayakul K., Sivasomboon B., Thanangkul O. A study of the mechanism of weight gain in medroxyprogesterone acetate users. *Contraception*. 1980;22:605-622.
6. Ladisch W. Influence of stress on regional brain serotonin metabolism after progesterone treatment and upon plasma progesterone in the rat. *Journal of Neural Transmission*. 1975;36:33-42.
7. Margaret C. Boadle-Biber. Regulation of serotonin synthesis. *Prog. Biophys. Molec. Biol.* 1993;60:1-15.
8. Максименко Е., Савченко В. Уровень триптофана и серотонина в условиях судорожной активности головного мозга. *Вісник Харківського нац. університету ім. В. Н. Каразіна. Медицина*. 2000;1(494):40-43.
9. Weissbach H., Philip Waalkes T., Udenfriend S. A simplified method for measuring serotonin in tissue; simultaneous assay of both serotonin and histamine. *J Biol Chem.* 1957; 230(2):865-871.
10. Donald M. Kuhn., James P. O'Callaghan, Judith Juskevich et al. Activation of brain tryptophan hydroxylase by ATP-Mg²⁺: Dependence on calmodulin. *Biochemistry*. 1980;77:4688-4691.
11. Ali B., Bartlett A. Inhibition of monoamine oxidase by furazolidone in the chicken and the influence of the alimentary flora thereon. *Br. J. Pharmacol.* 1980;71:219-224.
12. Sangwan R., Mishra S., Kumar S. Direct fluorimetry of phase-extracted tryptamine-based fast quantitative assay of L-tryptophan decarboxylase from *Catharanthus roseus* leaf. *Analytical biochemistry*. 1998;255(1):39-46.
13. Ladich W. Effect of progesterone on regional 5-hydroxytryptamine metabolism in the rat brain. *Neuropharmacology*. 1974;13:877-883.
14. Yilmaz C., Gökmen V. Determination of tryptophan derivatives in kynurenine pathway in fermented foods using liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Food Chem.* 2018;243:420-427.
15. Moffett J., Nambodri M. Tryptophan and the immune response. *Immunology and Cell Biology*. 2003;81:247-265.
16. Salter M., Knowles R., Pogson C. How does displacement of albumin-bound tryptophan cause sustained increases in the free tryptophan concentration in plasma and 5-hydroxytryptamine synthesis in brain? *Biochem. J.* 1989;262:365-368.
17. Pardridge W., Fierer G. Transport of tryptophan into brain from the circulating, albumin-bound pool in rats and in rabbits. *Journal of Neurochemistry*. 1990;54:971-976.
18. Aleksandrov A., Konopelnyuk V., Ostapchenko L. Peripheral serotonin and tryptophan levels in rats under progesterone long-term administration // *Проблеми регуляції фізіологічних функцій*. 2016;1(20):5-7.

Надійшла до редколегії 03.04.2018

Отримано виправлений варіант 11.05.2018

Підписано до друку 11.05.2018

Received in the editorial 03.04.2018

Received a revised version on 11.05.2018

Signed in the press on 11.05.2018

А. Александров, асп., В. Конопельнюк, канд. биол. наук,
И. Компанець, канд. биол. наук, Л. Остапченко, д-р биол. наук
УНЦ "Институт биологии и медицины,
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

ПУТЬ БИОСИНТЕЗА СЕРОТОНИНА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ДЛИТЕЛЬНЫМ ВВЕДЕНИЕМ ПРОГЕСТЕРОНА

Ожирение является самой распространённой проблемой со здоровьем. Серотонинергическая система мозга участвует в нейро-эндокринной регуляции, а также в регуляции ряда поведенческих функций организма. Серотонин является медиатором аминной природы, который одновременно выступает в роли нейротрансмиттера и тканевого гормона. Наибольшее количество серотонина синтезируется в головном мозге и 12-перстной кишке. В качестве нейротрансмиттера серотонин влияет как прямо, так и опосредованно на функции большинства клеток головного мозга. На функционирование серотонина влияет женский половой гормон прогестерон. Одним из эффектов прогестерона есть то, что он вызывает увеличение массы жировой ткани во время беременности. Длительное употребление прогестерона при гормонзаместительной терапии или в составе средств контрацепции также приводит к увеличению массы тела за счёт жировой ткани.

В данной работе были определены уровни активности ферментов серотонинергической системы – триптофан гидроксилазы, триптофан декарбоксилазы, моноаминоксидазы (МАО) и концентрации триптофана, 5-гидрокситриптофана, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в мозге крыс в условиях ожирения, вызванного длительным введением прогестерона. Исследования показали, что содержание триптофана, 5-гидрокситриптофана, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в мозге крыс в условиях ожирения, вызванного длительным введением прогестерона, увеличилось по сравнению с крысами контрольной группы. Уровни активности триптофан гидроксилазы и МАО уменьшились, а уровни активности триптофан-декарбоксилазы – увеличилась в мозге крыс в условиях ожирения, вызванного длительным введением прогестерона. Таким образом, в результате проведенных исследований, нами установлено дисбаланс в системе метаболизма серотонина в головном мозге крыс при развитии гормонального ожирения, индуцированного длительным введением прогестерона, что может свидетельствовать о привлечении функционирования серотонинергической нейротрансмиттерной системы в механизмы развития ожирения и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, прогестерон, серотонин.

Aleksandrov, PhD stud., V. Konopelniuk, PhD., I. Kompanets, PhD., L. Ostapchenko, Dr. Sc.
ESC "Institute of Biology and Medicine",
Taras Shevchenko Kyiv National University, Kyiv, Ukraine

PATHWAY IN RAT BRAINS UNDER EXPERIMENTAL OBESITY CAUSED LONG-TERM PROGESTERONE ADMINISTRATION

Obesity is one of the most common complex health problem. The pathway of serotonin synthesis takes part in neuroendocrine regulation, as well as in the regulation of a number of behavioral functions of the body and fat deposition. Serotonin is a mediator of the amine nature, which functions as a neurotransmitter and tissue hormone. The greatest amount of serotonin is synthesized in the brain and 12 duodenum. As a neurotransmitter, serotonin affects both directly and indirectly on the function of most brain cells. Female hormone progesterone influence on serotonin functions. One of the effect of progesterone is increasing of amount of fat tissue during the pregnancy. Long-term using of progesterone in hormone substitution therapy or as part of contraception also lead to fat accumulation effect.

The levels of activity of serotonergic system enzymes, tryptophan hydroxylase, tryptophan decarboxylase and monoamine oxidase (MAO), and tryptophan, 5-hydroxytryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid concentrations in the rat brain under obesity conditions caused by prolonged administration of progesterone were determined in this study. Studies have shown that the content of tryptophan, 5-hydroxytryptophan, serotonin and 5-hydroxyindoleacetic acid in the brain of rats under obesity caused by prolonged administration of progesterone increased in comparison with the rats of the control group. The levels of tryptophan hydroxylase and MAO activity decreased, and tryptophan decarboxylase activity levels increased in the rat brain under obesity conditions caused by prolonged administration of progesterone. Thus, as a result of our studies, we found an imbalance in the system of serotonin metabolism in the brain of rats with the development of hormonal obesity induced by prolonged administration of progesterone, which may indicate the involvement of the serotonergic neurotransmitter system in the mechanisms of the development of obesity and concomitant diseases.

Key words: obesity, progesterone, serotonin.

УДК 577.12+616.379+616.831

Т. Царенко, асп., Н. Ракша, канд. биол. наук, О. Кравченко, канд. биол. наук
ННЦ "Институт биологии та медицини",
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

МАТРИКСНІ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ У ПАТОГЕНЕЗІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ, УСКЛАДНЕНОГО ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ

Цинк-залежні матриксні металопротеїнази (ММП) активно залучені у процеси ремоделювання екстрацелюлярного матриксу. Представники желатиназ, зокрема желатиназа А чи ММП-2 (72 кДа) і желатиназа В або ММП-9 (92 кДа) відіграють виключно важливу роль під час розвитку низки гострих і хронічних патологічних станів, зокрема, серцево-судинних захворювань. Визначення особливостей функціонування та регуляції матриксних металопротеїназ дозволять не лише розширити існуючі уявлення щодо патогенетичних основ розвитку і прогресування цих захворювань, але й обґрунтувати і запровадити у медичну практику нові методи діагностики та лікування цих патологій. Метою дослідження було проаналізувати вміст, а також оцінити присутність активних форм ММП-9 і ММП-2 у сироватці крові пацієнтів з ішемічним інсультом окремо і ішемічним інсультом, ускладненим цукровим діабетом II типу. У ході проведених досліджень виявлено, що гостра фаза ішемічного інсульту супроводжується значною зміною вмісту досліджуваних металопротеїназ у сироватці крові пацієнтів обох дослідних груп. У пацієнтів з ішемічним інсультом, ускладненим цукровим діабетом II типу, зміни вмісту ММП-2 і ММП-9 та їхня активність були більш вираженими порівняно із результатами пацієнтів з ішемічним інсультом. Згідно з даними ензим-електрофорезу, для гострого періоду інсульту, незалежно від наявності в анамнезі цукрового діабету, характерна присутність у сироватці крові латентних і активованих форм ММП-2 та ММП-9. Так, чітко видно смуги протеолітичної активності, що за молекулярною масою відповідають про-ММП-9 (92 кДа) та ММП-9 (85 кДа). Аналогічна картина спостерігається і у випадку ММП-2 – сироватка крові пацієнтів з ішемічним інсультом окремо та інсультом на фоні цукрового діабету містить 72 кДа проММП-2 та активовану ММП-2, молекулярна маса якої становить 67 кДа.

Ключові слова: ішемічний інсульт, цукровий діабет II типу, матриксні металопротеїнази.

Вступ. Одним із найсерйозніших викликів у сфері здоров'я для сучасного соціуму є хронічна гіперглікемія, яка розвивається внаслідок порушень секреції чи меха-

нізму дії інсуліну або обох цих чинників. Група метаболічних (обмінних) захворювань із цим симптомом, яку також називають цукровим діабетом, супроводжується