

УДК 612.83:612.662.9:618.173–073.7/-076–085:615.2.1–092.9

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15\(33\)-1240-1248](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-15(33)-1240-1248)

**Родинський Олександр Георгійович** доктор медичних наук, професор кафедри фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>

**Селезньова Ольга Іванівна** аспірант кафедри фізіології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044

### **ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ СЕРОТОНІНУ ЗА УМОВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ**

**Резюме.** Відповідно сучасним уявленням, метаболічний синдром – комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, які тісно асоційовані з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить інсулінорезистентність. Тому дослідження нейромедіаторів, які модулюють пізнання, навчання, пам'ять та численні фізіологічні процеси дуже важливі, особливо з втратою когнітивних функцій при метаболічному синдромі. Метою дослідження було встановити динаміку змін показників нейроспецифічного білка серотоніну в оцінки стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому. Результати проведених досліджень дали змогу виявити загальні закономірності змін, які відбуваються після формування метаболічного синдрому у нервовій тканині спинного мозку у молодих та старих щурів, що супроводжується у першу чергу, патологічним станом, при якому на клітинному рівні були доказово підтверджені змінами в показниках нейромедіатору серотоніну. Раніше, методом імуофлюорисцентного аналізу було доказово досліджено кількість специфічних медіаторів як показників реакції спинного мозку на метаболічний синдром, таких як iNOS, глутатионредуктаза, нитротирозин та S100. У нашому дослідженні ми використали імуофлюорисцентний аналіз (ІФА). Так, за допомогою імуофлюорисцентного методу було проаналізовано показники нейромедіатору клітин спинного мозку - серотоніну. Тобто, на фоні активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали зменшення показника серотоніну, як показника патологічного стресового стану, який був більш виражений у молодих щурів, але на фоні метаболічного синдрому у першій експериментальній групі – цей показник майже не відрізнявся від показника серотоніну у щурів контрольних груп, що нами було інтерпретовано, що старі щури переносять більш спокійно стрес при метаболічному синдромі.

**Ключові слова:** метаболічний синдром, спинний мозок, серотонін, імунофлюорисцентний аналіз, нейромедіатори.

**Rodynskyi Oleksandr Georgiyovych** Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044, <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>

**Seleznyova Olga Ivanivna** Graduate student of the Department of Physiology, Dnipro State Medical University, Volodymyra Vernadskyi St., 9, Dnipro, 49044

## CHANGES IN SEROTONIN INDICATORS UNDER THE CONDITIONS OF THE METABOLIC SYNDROME

**Abstract.** According to modern concepts, the metabolic syndrome is a complex of metabolic, hormonal and clinical disorders that are closely associated with obesity, type 2 diabetes and are risk factors for the development of cardiovascular diseases, which are based on insulin resistance. Therefore, the study of neurotransmitters that modulate cognition, learning, memory and numerous physiological processes is very important, especially with the loss of cognitive functions in metabolic syndrome. The aim of the study was to establish the dynamics of changes in indicators of the neurospecific protein serotonin in the evaluation of the condition of the spinal cord tissue under the conditions of the metabolic syndrome. The results of the research made it possible to reveal the general patterns of changes that occur after the formation of the metabolic syndrome in the nervous tissue of the spinal cord in young and old rats, which is accompanied primarily by a pathological condition, in which changes in the indicators of the neurotransmitter serotonin were proven at the cellular level. Previously, the number of specific mediators as indicators of the spinal cord response to metabolic syndrome, such as iNOS, glutathione reductase, nitrotyrosine, and S100, was empirically investigated by immunofluorescence analysis. In our study, we used an immunofluorescence assay (IFA). So, with the help of the immunofluorescent method, the indicators of the neurotransmitter of spinal cord cells - serotonin were analyzed. That is, against the background of the activity of metabolic processes in young rats, we observed a decrease in the level of serotonin, as an indicator of a pathological stress state, which was more pronounced in young rats, but against the background of metabolic syndrome in the first experimental group, this indicator was almost no different from the level of serotonin in rats control groups, which we interpreted as old rats more calmly tolerate stress in metabolic syndrome.

**Keywords:** metabolic syndrome, spinal cord, serotonin, immunofluorescence analysis, neurotransmitters.

**Постановка проблеми.** Натепер однією з широко обговорюваних актуальних медичних, соціальних та економічних проблем сучасного

суспільства, що призводить до інвалідності, скорочення тривалості та порушення якості життя, вважається метаболічний синдром (МС), який ВООЗ визнала епідемією планетарного масштабу [1 – 3].

**Аналіз останніх досліджень і публікацій.** Відповідно сучасним уявленням, метаболічний синдром – комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, які тісно асоційовані з ожирінням, цукровим діабетом 2-го типу та є факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, в основі яких лежить інсулінорезистентність (ІР) [4 – 5]. Наразі в якості компонентів метаболічного синдрому розглядають абдомінальне (вісцеральне) ожиріння [6], цукровий діабет та інші порушення толерантності до глюкози [7], артеріальну гіпертензію [8-9], атерогенну дисліпідемію, гіперурикемію, неалкогольну жирову хворобу печінки [10], гіперандрогенію і синдром полікістозних яєчників у жінок та гіпоандрогенію – у чоловіків [11 – 12], причому перелік патологічних станів, об'єднаних цим терміном, продовжує неухильно зростати.

Крім того, заслуговують уваги вказівки на деякі статеві відмінності щодо компонентів метаболічного синдрому: у жінок порушення толерантності до глюкози зустрічаються частіше, а високий рівень глікемії натще – рідше, ніж у чоловіків; при цьому ізольована постпрандіальна гіперглікемія у осіб жіночої статі є незалежним предиктором серцево-судинних захворювань [13]. За даними японських вчених, МС у жінок асоційований з вищим ризиком ішемічного інсульту порівняно з чоловіками [14]. Повідомляється про більш високу смертність від інфаркту міокарда у жінок із цукровим діабетом 2 типу порівняно з чоловіками, як і про більш високий ризик хронічної серцевої недостатності у жінок з діабетом та ожирінням. Знання гендерних відмінностей при метаболічному синдромі можуть допомогти розробити гендер-специфічну стратегію профілактики та лікування, яка матиме позитивний вплив на загальний стан здоров'я населення [15 – 16].

Всі захворювання особливо, цукровий діабет, віддалено можуть ускладнюватись пошкодженням і дисфункцією головного мозку, що призводять до психічних розладів – депресії та тривожності [17].

На сьогодні відомо, що тривала гіперглікемія формує високий рівень тривоги, яка призводить до пригнічення прояву емоцій, від цього змінюється і поведінка пацієнта, особливо середнього віку [18]. Тому дослідження нейромедіаторів, які модулюють пізнання, навчання, пам'ять та численні фізіологічні процеси дуже важливі, особливо з втратою когнітивних функцій при метаболічному синдромі.

Таким чином, виникає потреба поглибленого вивчення симптомів метаболічного синдрому та можливих адаптивних механізмів нервової системи в таких умовах за допомогою специфічних білків, таких як серотонін, який є специфічним нейромедіатором нервової системи і опосередковано



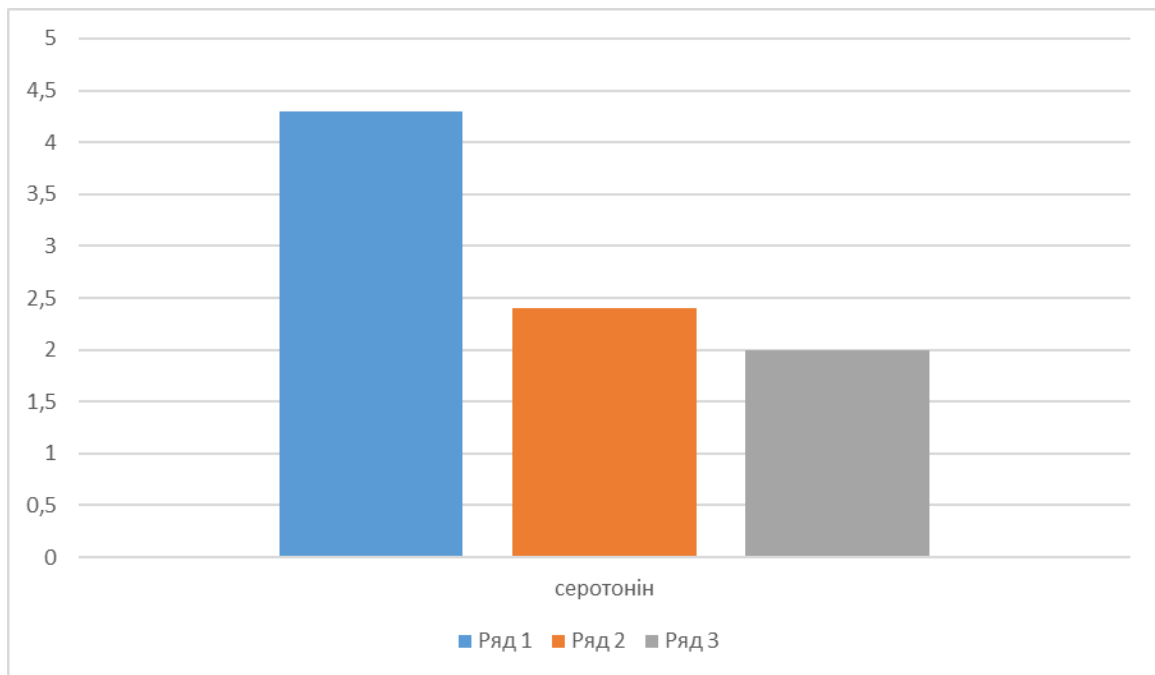
показником можливості виконання складних функцій, які знаходяться в основі роботи нервової системи та підвищують якість життя, особливо у теперішній час [19]. Експериментальні моделі в поєднанні з клінічними та морфологічними дослідженнями дають нам можливість оцінити нейропротекторну дію нервової системи у пацієнтів з метаболічним синдромом. Ці дані можуть становити важливі перспективи для терапії і адаптаційних можливостей нервової системи у пацієнтів з метаболічним синдромом різного віку на фоні неврологічної симптоматики.

**Мета статті** - встановити динаміку змін показників нейроспецифічного білка серотоніну в оцінці стану тканини спинного мозку за умов метаболічного синдрому.

**Матеріал і методи:** Дослідження проводили на кафедрі фізіології Дніпровського медичного університету. У морфологічному дослідженні було задіяні 82 білих безпородних статевозрілих щура, але с різною вагою, враховуючи експериментальні групи – від 180 до 200 г. (контрольна група) та від 320 до 530 грам у експериментальних групах. Увесь період підготовки к експерименту та під час його проведення, щури знаходилися у віварії ДЗ"ДМУ", при температурі 20-25 С, вологості не менш 50%, у добре провітреному приміщенні та світовому режимі день / ніч, у стандартних пластикових клітках з розмірами, не більш п'яти особин у кожної при стандартному раціоні харчування у контрольної групи: добова потреба дорослої тварини становить у середньому 30-32 г (25 г сметанного корма, 5-7 г овочів (контрольна група) та щурів двох експериментальних груп годували дуже калорійною їжею для формування метаболічного синдрому у експерименті. Усі щури, які взяли участь в експерименті, мали здоровий вигляд і були більш-менш активними, але по-різному, враховуючи ожиріння та цукровий діабет. Експериментальні тварини були розподілені ще на 2 експериментальні групи (молоді та старі групи щурів) по 30 об'єктів та по 20 об'єктів — у контрольної групи (їх було дві для кожної з експериментальних груп). Тканини для дослідження вилучали у тварин після евтаназії через інгаляцію етиловим ефіром, потім проводили декапітацію, брали спинний мозок при температурі 0 — ±2°C. Відібрані тканини обробляли рідким азотом. Далі спинний мозок подрібнювали в цьому азоті до порошкоподібного стану та гомогенізували в пропорції 1:9 в охолодженому розчині, який містив (у ммольях): сахарозу — 250, трис-НСІ буфер — 20, ЕДТА — 1 (рН 7,4). Мікросомальну фракцію виділяли методом диференційного центрифугування. 10 % гомогенату центрифугували в рефрижераторній центрифугі (4°C) при 10000 гупродовж 10 хвилин для осадження ядер і мітохондрій. Супернатант піддавали повторному центрифугуванню протягом 20 хвилин при 17000g: зливали та зберігали при -80°C. Визначення концентрації медіаторів у гомогенаті мозку проводили методом тонкошарової хроматографії. Отримані результати опрацьовували статистично з визначенням середнього (М),

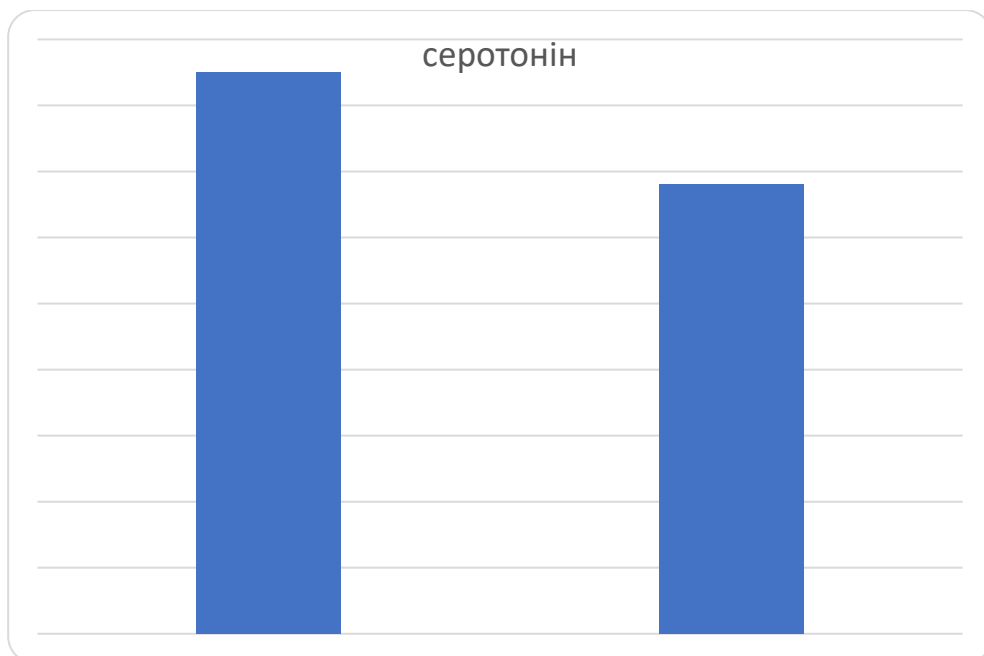
помилки середнього ( $m$ ), середньоквадратичного відхилення ( $\sigma$ ) для подальшого аналізу за критерієм Стьюдента з визначенням рівня достовірності ( $p$ ). Дотримувалися «Загально-етичних принципів експериментів на тваринах» (Київ, 2001) та «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, використовуваних для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986).

**Виклад основного матеріалу.** У нашому дослідженні ми спостерігали зміни показника нейромедіатора **серотоніну** у тканині спинного мозку після формування метаболічного синдрому в двох експериментальних групах – різного віку – молодий та старий, у зрівнянні з контрольними групами. Раніше, методом імунофлюорисцентного аналізу було доказово досліджено кількість специфічних медіаторів як показників реакції спинного мозку на метаболічний синдром, таких як iNOS, глутатионредуктаза, нитротирозин та S100. У нашому теперішньому дослідженні було визначено специфічний медіатор спинному мозку - серотонін, його середні показники у експериментальних групах – старих та молодих щурів на фоні метаболічного синдрому у зрівнянні з контрольною групою. **На стадії стресу** порушується взаємодія між серотоніном та рецепторами серотоніну - гормону радості та щастя, збільшується активність серотониненергійних нейронів, що потребує споживання серотоніну, що викликає **недостатність серотоніну**. У результаті нашого дослідження показники серотоніну були наступними: **серотонін** – у контрольної групи - 4,85; у першої експериментальної групі старі щурі цей показник був - 4,13; у другої групі молодих щурів цей показник - 3,324 (Рис 1). Тобто у другої експериментальної групі – молодих щурів ми спостерігали більш виражений стрес на нейрони спинного мозку, а чим більший стрес, тим менш показник серотоніну, що у нашому випадку доказово у молодих щурів, а у першої експериментальної групі старих щурів цей показник був теж знижений, але незначно у зрівнянні з контрольною групою та другою експериментальної групі старих щурів. Тобто, спостерігається більш виражений патологічний стан в групі молодих щурів, який супроводжується стресом при метаболічному синдромі, тому показник серотоніну зменшувалися у зрівнянні з контрольною групою, але в групі старих щурів у зрівнянні з контрольною групою цей показник відрізняється тільки на 0,7% менш ніж 1%, що практично є показником майже непомітного стресу, який переживає більш компенсовано старі щурі, ніж молоді (Рис 2).



**Рис. 1.** Процентні зміни вмісту серотоніну у спинному мозку молодих та старих щурів відносно контрольної.

Примітки: \*\*\* — вірогідність результату порівняно з контролем при рівні достовірності  $p < 0,001$ ;



**Рис. 2.** Процентні зміни вмісту серотоніну у спинному мозку молодих та старих щурів відносно контрольної.

Примітки: \*\*\* — вірогідність результату порівняно з контролем при рівні достовірності  $p < 0,001$ ;

**Висновки.** У нашому дослідженні за допомогою імунофлюорисцентного методу було проаналізовано показники нейромедіатору спинного мозку на фоні метаболічного синдрому - серотонін. Показники серотоніну доказово підтвердили ті процеси, які ми простежили після проведення експерименту та формування метаболічного синдрому, які відбуваються у спинному мозку у старих та молодих щурів. Таким чином, у нашому дослідженні за допомогою імунофлюорисцентного методу було проаналізовано показник нейромедіатору гормону серотоніну. Тобто, на фоні активності метаболічних процесів у молодих щурів ми спостерігали зменшення показника серотоніну, як показника патологічного стресового стану, який був більш виражений у молодих щурів, але на фоні метаболічного синдрому у першої експериментальної групи – цей показник майже не відрізнявся від показника серотоніну у щурів контрольних груп, що нами було інтерпретовано, що старі щури переносять більш спокійно стрес при метаболічному синдромі.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується дослідити корелятивні зв'язки різних медіаторів впливу.

#### *Література:*

1. Madan K, Paliwal S, Sharma S, Kesar S, Chauhan N, Madan M. Metabolic Syndrome: The Constellation of Co-morbidities, A Global Threat. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2023;23(12):1491-1504.
2. Barnett A, Martino E, Knibbs LD, Shaw JE, Dunstan DW, Magliano DJ, Donaire-Gonzalez D, Cerin E. The neighbourhood environment and profiles of the metabolic syndrome. *Environ Health.* 2022;21(1):80.
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, Tianyi FL, Foka AJ, Ndoadougue AL, Bigna JJ. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188:109924.
4. Lee W. MicroRNA, Insulin Resistance, and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24):16215.
5. El-Sehrawy AA, State O, Elzebery RR, Mohamed AS. Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2021;53(2):100-104.
6. Kalmykova Y, Kalmykov S, Bismak H, Beziazychna O, Okun D. Results of the use of physical therapy for metabolic syndrome according to anthropometric studies. *Journal of Human Sport and Exercise,* 2021;16(2):333-347.
7. Mitchell JD. Personalizing Risk Assessment in Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):230-232.
8. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502.
9. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):12-18.
10. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism.* 2021;119:154770.
11. Lotti F, Marchiani S, Corona G, Maggi M. Metabolic Syndrome and Reproduction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1988.



12. Iafrate M, Ermacora C, Morlacco A, Dal Moro F, DI Vincenzo A, Rossato M. Metabolic syndrome and andrological diseases. *Panminerva Med.* 2022;64(3):324-328.
13. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. *The Rancho Bernardo Study. Diabetes Care.* 1998;21(8):1236-9.
14. Zeng H, Shi W, Jiang W, Rao S, Huang B, Yan H, Gao X. Sex-specific association of metabolic risk factors with brain ischemic lesions by severity and location. *Biol Sex Differ.* 2019; 10(1):40.
15. Regitz-Zagrosek V, Lehmkühl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med.* 2007;4 Suppl B:S162-77.
16. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(4):329-38.
17. Tahtabasi M, Er S, Karasu R, Ucaroglu ER. Bombblast: imaging findings, treatment and clinical course of extremity traumas. *BMC EmergMed* 2021; 21(1).
18. Басиста К. І., Родинський О.Г., Гузь Л. В. Оцінка рівня тривожності щурів різного віку за умов експериментальної гіперглікемії. *Вісник проблем біології і медицини.* 2021;2(160):336 -338.
19. Кошарний В.В., Китова І.В., Абдул-Огли Л.В., Демченко О.М., Козловська Г.О. Зміни показників нейромедіаторів спинного мозку та гістохімічного маркера за умов ударно-хвильового впливу у раній та пізній періоди. *Журнал «Перспективи та інновації науки»* No14(32) 2023 1007-1016 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1007-1015](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1007-1015)

#### **References:**

1. Madan K, Paliwal S, Sharma S, Kesar S, Chauhan N, Madan M. Metabolic Syndrome: The Constellation of Co-morbidities, A Global Threat. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2023;23(12):1491-1504.
2. Barnett A, Martino E, Knibbs LD, Shaw JE, Dunstan DW, Magliano DJ, Donaire-Gonzalez D, Cerin E. The neighbourhood environment and profiles of the metabolic syndrome. *Environ Health.* 2022;21(1):80.
3. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, Nkeck JR, Nyaga UF, Ngouo AT, Tounouga DN, Tianyi FL, Foka AJ, Ndoadoumgué AL, Bigna JJ. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;188:109924.
4. Lee W. MicroRNA, Insulin Resistance, and Metabolic Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(24):16215.
5. El-Sehrawy AA, State O, Elzeheery RR, Mohamed AS. Insulin Resistance and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Horm Metab Res.* 2021;53(2):100-104.
6. Kalmykova Y, Kalmykov S, Bismak H, Beziazychna O, Okun D. Results of the use of physical therapy for metabolic syndrome according to anthropometric studies. *Journal of Human Sport and Exercise,* 2021;16(2):333-347.
7. Mitchell JD. Personalizing Risk Assessment in Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14(1):230-232.
8. Silveira Rossi JL, Barbalho SM, Reverete de Araujo R, Bechara MD, Sloan KP, Sloan LA. Metabolic syndrome and cardiovascular diseases: Going beyond traditional risk factors. *Diabetes Metab Res Rev.* 2022;38(3):e3502.
9. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev.* 2020;16(1):12-18.
10. Muzurović E, Mikhailidis DP, Mantzoros C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk. *Metabolism.* 2021;119:154770.



11. Lotti F, Marchiani S, Corona G, Maggi M. Metabolic Syndrome and Reproduction. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1988.
12. Iafrate M, Ermacora C, Morlacco A, Dal Moro F, DI Vincenzo A, Rossato M. Metabolic syndrome and andrological diseases. *Panminerva Med.* 2022;64(3):324-328.
13. Barrett-Connor E, Ferrara A. Isolated postchallenge hyperglycemia and the risk of fatal cardiovascular disease in older women and men. The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 1998;21(8):1236-9.
14. Zeng H, Shi W, Jiang W, Rao S, Huang B, Yan H, Gao X. Sex-specific association of metabolic risk factors with brain ischemic lesions by severity and location. *Biol Sex Differ.* 2019;10(1):40.
15. Regitz-Zagrosek V, Lehmkuhl E, Mahmoodzadeh S. Gender aspects of the role of the metabolic syndrome as a risk factor for cardiovascular disease. *Gend Med.* 2007;4 Suppl B:S162-77.
16. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? *Cardiovasc Drugs Ther.* 2015;29(4):329-38.
17. Tahtabasi M, Er S, Karasu R, Ucaroglu ER. Bombblast: imaging findings, treatment and clinical course of extremity traumas. *BMC EmergMed* 2021; 21(1).
18. Basysta K. I., Rodyns'kyi O.H., Huz' L. V. Otsinka rivnya tryvozhnosti shchuriv riznoho viku za umov eksperymental'noyi hiperhlikemiyi. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2021; 2(160):336 -338.
19. Kosharnyy V.V., Kytova I.V., Abdul-Ohly L.V., Demchenko O.M., Kozlovs'ka HO. Zminy pokaznykiv neyromediatoriv spynnoho mozku ta histokhimichnoho markeru za umov udarno-khvylovoho vplyvu u raniy ta pizniy periody. *Zhurnal «Perspektyvy ta innovatsiyi nauky»* No14(32) 2023 1007-1016 [https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14\(32\)-1007-1015](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2023-14(32)-1007-1015)