

**РОЛЬ ГЛІЦИНОВОГО САЙТУ ГЛУТАМАТНИХ  
РЕЦЕПТОРІВ NMDA-ТИПУ В РЕГУЛЯЦІІ КИСЛОЇ  
ШЛУНКОВОЇ СЕКРЕЦІЇ**

**Н.В. Дзюбенко, Т.М. Фалалєєва, Т.В. Берегова**  
*Київський національний університет  
імені Тараса Шевченка*

**Вступ**

Надмірна активація N-метил-D-аспартатних (NMDA) глутаматних рецепторів є ключовою ланкою патогенезу гострих ішемічних пошкоджень мозку [13, 15]. Саме тому однією зі стратегій при лікуванні певних патологічних станів є вживання блокаторів фенілциклідинового сайту глутаматних рецепторів мемантину та амантадину [16, 18]. Однак, останні при системному введенні можуть викликати побічні ефекти, які проявляються у виді гіперлокомоції, атаксії, міорелаксації [3, 4]. Крім того, тривале використання таких лікарських засобів може впливати на функціонування шлунково-кишкового тракту, в тому числі, на секреторну функцію шлунка, порушення якої лежить в основі патогенезу ряду захворювань [1, 6, 7, 8, 10]. Так, попередніми нашими дослідженнями було показано, що блокатори фенілциклідинового (пірилен) та поліамінного (аркаїн) сайтів пригнічували пентагастринову шлункову секрецію [9], а блокатор іонного каналу (МК-801) пригнічував карбахолінову та посилював інсулінову шлункову секрецію [5]. Ще одним сайтом NMDA-рецепторів, впливаючи на який можна керувати роботою рецептора є гліциновий сайт. Враховуючи, результати наших попередніх досліджень, котрі стосуються поліамінного, фенілциклідинового сайтів та іонного каналу, цікаво було подивитися чи залучений гліциновий сайт до регуляції кислотої шлункової секреції.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана в рамках науково-дослідної теми

"Дослідження механізмів функціонування органів травного тракту та розробка методів їх корекції" (№ державної реєстрації 0104U009878) Київського національного університету імені Тараса Шевченка як складової комплексної державної наукової програми "Здоров'я людини".

#### Матеріали та методи досліджень

Дослідження проведені в умовах гострого експерименту на 65 білих безпородних щурах самцях, вагою 150-210 г. Щурів наркотизували уретаном (110 мг/кг, в/о). Шлункову секрецію вивчали методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шільдом. Досліджували вплив блокатора гліцинового сайту глутаматних рецепторів NMDA-типу L-701,324 (Sigma-ALDRICH, Inc., USA) в дозі 2,5 мг/кг на базальну та стимульовану шлункову секрецію кислоти у щурів. Дослідження проведені на двох групах щурів: I - з інтактною нервовою системою, II - щури, яким була виконана операція білатеральної стовбурової ваготомії. Секрецію стимулювали внутрішньоочеревинним введенням карбахоліну (Sigma-ALDRICH, Inc., USA) в дозі 0,01 мг/кг, інсуліну (АКТРАПІД МС) в дозі 1,2 од/кг та 2-дезоксид-глюкози (Sigma Chemical Co, St. Louis, USA) в дозі 200 мг/кг. В 10 хвилинних пробах перфузату визначали кислотність шляхом титрування 0,01 N розчином NaOH. Отримані дані піддавали статистичній обробці, використовуючи непараметричний метод - тест Мана-Вітні та t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок. Статистично значущою для всіх показників вважали різницю  $p < 0,05$  [2].

#### Отримані результати та їх обговорення

В ході проведених досліджень було встановлено, що блокада гліцинового сайту за допомогою L-701,324 не впливала на базальну шлункову секрецію. Однак, введення L-701,324 достовірно зменшувало рівень карбахолінової шлункової секреції на 17 % ( $p < 0,01$ ). Даний ефект усувався двобічною стовбуровою ваготомією (табл. 1).

Отже, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що до реалізації карбахолінової шлункової секреції залучений гліциновий сайт центральних глутаматних рецепторів

NMDA-типу, які за літературними даними розташовані на нейронах ЯСТ та на ядрах блукаючих нервів довгастого мозку, котрі є головними структурами мозку, що регулюють роботу шлунково-кишкового тракту [19]. Саме блукаючі нерви забезпечують передачу збудження від центральної нервової системи (ЦНС) до парієтальних клітин шлунка. Підтвердження наших результатів знаходимо і в літературі. Так, Tsuchiya S. та співав. показали, що секреція, стимульована кайнатом та NMDA блокується після ваготомії [17].

Таблиця 1

#### Вплив L-701,324 на шлункову секрецію, викликану карбахоліном у щурів з інтактною нервовою системою та після ваготомії

Серія досліджу	Інтактні щури	Ваготомовані щури
Карбахолін	149,9 ± 4,2 (n=8)	94,8 ± 28 (n=8)
Карбахолін+L-701,324	124,2 ± 14 (n=5) (p<0,01)	81,8 ± 15 (n=5)

Оскільки було показано, що до реалізації карбахолінової шлункової секреції залучені центральні глутаматні рецептори, то необхідно було встановити їх локалізацію у ЦНС. Для цього нами було використано інсулін та 2-дезоксид-глюкозу які є центральними стимуляторами кислоти шлункової секреції з різним механізмом дії. При введенні інсуліну в крові падає рівень цукру і така гіпоглікемія стимулює глюкосенситивну зону гіпоталамуса. Далі збудження по солітарним трактам передається до ядер блукаючих нервів, з закінчень яких виділяється ацетилхолін [11]. 2-дезоксид-глюкоза, на відміну від інсуліну, стимулює кислу шлункову секрецію, впливаючи безпосередньо на ядра блукаючих нервів без збудження глюкосенситивної зони гіпоталамуса [14].

Стимуляція гліцинового сайту за допомогою L-701,324 гальмувала шлункову секрецію, стимульовану інсуліном на 23,91% ( $p < 0,01$ ) (рис. 1), а стимульовану 2-дезоксид D-глюкозою - на 43% ( $p < 0,01$ ) (рис. 2).

Враховуючи вище описані механізми стимуляції кислоти шлункової секреції за допомогою інсуліну та 2-дезоксид D-глюкози,

то очевидно, що глутаматні рецептори, розташовані на шляху передачі збудження від глюкосенситивної зони гіпоталамуса до слизової шлунка, здатні посилювати кислу шлункову секрецію, стимульовану інсуліном та 2-дезоксид-глюкозою.

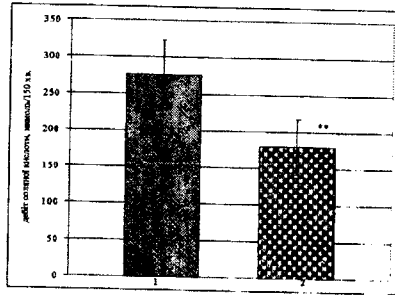


Рис.1. Вплив L-701,324 (2,5 мг/кг, в/о) на стимульовану інсуліном (1,2 од./кг, в/о) шлункову секрецію,  $M \pm SD$ :  
1. інсулін (n=8);  
2. інсулін + L-701,324 (n=5).  
Примітка: \*\* -  $p < 0,01$ .

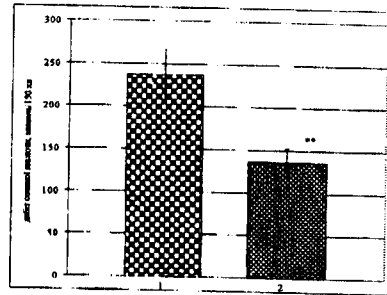


Рис.2. Вплив L-701,324 (2,5 мг/кг, в/о) на стимульовану 2-дезоксид-Д-глюкозою (200 мг/кг, в/о) шлункову секрецію,  $M \pm SD$ :  
1. 2-дезоксид-Д-глюкоза (n=8);  
2. 2-дезоксид-Д-глюкоза + L-701,324 (n=5).  
Примітка: \*\* -  $p < 0,01$ .

На користь такого твердження свідчать літературні дані. Так, ряд авторів показали, що стимуляція каїнатом чи глутаматом блідого ядра шва (nucleus caeruleus pallidus) довгастого мозку викликає збудження ядер блукаючого нерва, що призводить до стимуляції секреції кислоти у шлунку [12]. Введення каїнату в бліде ядро шва та в темне ядро шва (nucleus caeruleus obscurus) в малих дозах не впливало на шлункову секрецію, а в більших стимулювало кислу шлункову секрецію та викликало ерозії слизової оболонки шлунку [12]. Латерально-вентрикулярне введення N-метил-D-аспартату та каїнату дозозалежно стимулювало секрецію кислоти в шлунку щурів. AMPA при даному введенні також стимулювала секрецію кислоти, хоча ефект був значно менший [17]. Автори показали, що секреція, стимульована агоністами іонотропних глутаматних рецепторів, повністю блокувалась системним введенням атропіну або ваготомією.

#### Висновки

1. Гліциновий сайт глутаматних рецепторів не залучений до реалізації базальної шлункової секреції.

2. Стимуляція гліцинового сайту центральних глутаматних рецепторів посилює шлункову секрецію, стимульовану холіноміметиками, інсуліном та 2-дезоксид-глюкозою.

#### Література

1. Геркилидзе Т.А. Особенности нарушенных функций желудка при шизофрении / Т.А. Геркилидзе - М.: Мир, 1940. - 223 с.
2. Гланс С. Медико-биологическая статистика / С. Гланс. - М.: Практика, 1999. - 459 с.
3. Гмиро В.Е. Сравнительное исследование центрального N-холиноблокирующего и NMDA-блокирующего действия МК-801, мемантина, амантадина, пирилена и ИЭМ-1754 в опытах на интактных крысах / В.Е.Гмиро, С.Е.Сердюк // Эксперимент. и клинич. фармакология. - 2000. - Т.63, № 2. - С. 16-20.
4. Гмиро В.Е. Сравнительный анализ NMDA-блокирующей активности безопасности моно-катионных и бис-катионных соединений в опытах на животных / В.Е. Гмиро, С.Е. Сердюк // Эксперимент. и клинич. фармакология. - 2000. - Т.63, № 6. - С. 3-8.
5. Дзюбенко Н.В. Влияние блокады ионного канала глутаматных рецепторов на базальную та стимульовану шлункову секрецію у щурів / Н.В.Дзюбенко, Т.В.Берегова // Эксперимент. та клінич. фізіол. та біохімія. - 2007. - № 4. - С. 18-22.
6. Жариков Н.М. Об исследовании желудочной секреции у больных шизофренией (кататоническая форма) с отказом от еды / Н.М.Жариков, И.А.Скорунский // Журн. невропатол. им. С.С. Корсакова. - 1953. - Вып. 4. - С. 268-272.
7. Иванова О.А. О нарушениях желудочного пищеварения у больных кататонией при длительном отказе от пищи / О.А. Иванова // Журн. невропатол. им. С.С. Корсакова. - 1952. - Вып. 6. - С. 31-36.
8. Максименко В.И. Изменение секреторно-моторной функции ЖКТ у психически больных с отказом от еды / В.И. Максименко - Тамбов: Наука, 1959. - Вып. 3. - С. 71-75.
9. Роль ионного канала, полиаминного та фенілцеклідинного сайтів глутаматних рецепторів NMDA-типу в регуляції стимульованої шлункової секреції щурів : матеріали

IV Міжнародної наукової конференції студентів та аспірантів ["Молодь та поступ в біології"] - Львів, 2008. - С. 465.

10. Цафаров К.М. Изменение секреторной функции желудка у больных шизофренией в различных стадиях заболевания / К.М. Цафаров // Журн. невропатол. им. С.С. Корсакова. - 1963. - Вып. 3. - С. 406-411.

11. Fugo K.R. Ibotenic acid lesions reduce noradrenergic activation in ventromedial hypothalamus during hypoglycaemia / K.R. Fugo, M.A. Lawson // Brain Res. - 2006. - Vol. 21. - P. 105-110.

12. Kaneko H. TRH in the dorsal motor nucleus of vagus is involved in gastric acid erosion induced by excitation of raphe pallidus in rats / H. Kaneko, Y. Tache // Brain Res. - 1995. - Vol. 699. - P. 97-102.

13. Kimura M. Role of glutamate receptors and voltage-dependent calcium and sodium channels in / M. Kimura, K. Sawada, T. Miyagawa, M. Kuwada, K. Katayama, Y. Nishizawa // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1998. - Vol. 285. - P. 178-85.

14. Matsumoto J. Induction of Gastric Lesions by 2-Deoxy-D-Glucose in Rats Following Chemical Ablation of Capsaicin-Sensitive Sensory Neurons / J. Matsumoto, K. Ueshima, T. Ohuchi // The Japanese Journal of Pharmacology. - 1992. - Vol. 60. - P. 43-49.

15. Nishizawa Y. Glutamate release and neuronal damage in ischemia / Y. Nishizawa // Life Sci. - 2001. - Vol. 69. - P. 369-381.

16. Stoof J.C. The anti-parkinsonian drug amantadine inhibits the N-methyl-D-aspartic acid-evoked release of acetylcholine from rat neostriatum in a non-competitive way / J.C. Stoof // Eur. J. Pharmacol. - 1992. - Vol. 213, № 3. - P. 439-443. Drugs in Neurology

17. Tsuchiya S. Stimulatory effect of centrally injection kainite and N-methyl-D-aspartate on gastric acid secretion in anesthetized rats / S. Tsuchiya, S. Horie, S. Yano // Brain res. - 2001. - Vol. 914. - P. 115-122.

18. Villoslada P. Memantine induces reversible neurologic impairment in patients with MS / P. Villoslada, G. Arrondo,

J. Sepulcre, M. Alegre, J. Artieda // Neurology. - 2009. - Vol. 72. - P. 1630-1633.

19. Zheng X. The central nucleus of the amygdala modulates gut-related neurons in the dorsal vagal complex in rats / X. Zheng, J. Cui // J. Physiol. - 2003. - Vol. 553. - P. 1005-1018.

#### Резюме

**Дзюбенко Н.В., Фалалеева Т.М., Берегова Т.В.** Роль гліцинового сайту глутаматних рецепторів NMDA-типу в регуляції кислотної шлункової секреції.

Дослідження проведені в умовах гострого експерименту на білих безпородних щурах самцях з інтактною нервовою системою та після двобічної ваготомії. Шлункову секрецію досліджували методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шильдом. Показано, що гліциновий сайт глутаматних рецепторів не залучений до реалізації базальної шлункової секреції, однак, стимуляція гліцинового сайту центральних глутаматних рецепторів посилює шлункову секрецію, стимульовану холіноміметиками, інсуліном та 2-дезоксид-глюкозою.

**Ключові слова:** кислота шлункова секреція, глутаматні рецептори, гліциновий сайт.

#### Резюме

**Дзюбенко Н.В., Фалалеева Т.М., Береговая Т.В.** Роль глицинового сайта глутаматных рецепторов NMDA-типа в регуляции кислотной желудочной секреции.

Исследования проведены в условиях острого эксперимента на белых беспородных самцах крыс с интактной нервной системой и после двухсторонней ваготомии. Желудочную секрецию исследовали методом перфузии изолированного желудка по Гхошу и Шильду. Показано, глициновый сайт глутаматных рецепторов не вовлечен в реализацию базальной желудочной секреции, однако, стимуляция глицинового сайта центральных глутаматных рецепторов усиливает желудочную секрецию, стимулированную холиномиметиками, инсулином и 2-дезоксид-глюкозой.

**Ключевые слова:** кислота желудочная секреция, глутаматные рецепторы, глициновый сайт.

#### Summary

**Dzubenko N.V., Falalicyeva T.M., Beregova T.V.** The role of glycine site of NMDA glutamate receptors in regulation gastric acid secretion.

Investigations were carrying out in acute experiment on white rats with intact nervous system and after bilateral vagotomy. Gastric acid secretion was studied by method of perfused stomach of anesthetized rats by Ghosh and Shild. Glycine site NMDA-receptors are not involved in realization basal gastric acid secretion. But activity of glycine site central glutamate receptors increased gastric acid secretion, stimulated by carbachol, insulin and 2-deoxy-D-glucose.

**Key words:** gastric acid secretion, glutamate receptor, glycine site.

**Рецензент:** д.біол.н., проф. Б.П. Романюк