

Т. М. Фалалєєва, Т. В. Берегова

Роль центральних та периферичних іонотропних глутаматних рецепторів АМПА та кайнатного типу в регуляції шлункової секреції кислоти у щурів

(Представлено академіком НАН України О. О. Кришталем)

В умовах гострого експерименту на 224 білих щурах методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шільдом встановлено, що збудження центральних кайнатних іонотропних глутаматних рецепторів (іГлуР) ендogenous глутаматом стимулює, а периферичних — гальмує базальну шлункову секрецію кислоти (ШСК). Центральні кайнатні іГлуР гальмують ШСК, стимульовану карбахоліном, і не залучені в реалізацію ШСК, стимульованої гістаміном і пентагастрином. Периферичні іГлуР кайнатного типу гальмують карбахолінову, гістамінову та пентагастринову ШСК. іГлуР АМПА типу не беруть участі в регуляції базальної та стимульованої ШСК.

Одним з пріоритетних напрямків сучасних наукових досліджень у фізіології травлення є з'ясування ролі різних типів іонотропних глутаматних рецепторів (іГлуР) центральної та периферичної локалізації в регуляції шлункової секреції кислоти (ШСК), насамперед АМПА та кайнатного типу [1]. Дані щодо участі іГлуР АМПА та кайнатного типу в регуляції ШСК нечисленні та суперечливі. За даними одних дослідників активація іГлуР АМПА та кайнатного типу стимулює ШСК [2, 3], за даними інших дослідників — гальмує її [4]. Разом з тим є також дані про те, що ці іГлуР не залучені в реалізацію ШСК [5].

Зважаючи на вищесказане, ми ставили за мету дослідити роль центральних та периферичних іГлуР АМПА та кайнатного типу в регуляції базальної та стимульованої ШСК у щурів.

Матеріали та методи досліджень. Дослідження проведені в умовах гострого експерименту на білих нелінійних щурах-самцях ($n = 224$) масою 160–220 г, які були розділені на 32 групи, по сім особин у кожній. Вивчали вплив неселективного блокатора АМПА/кайнатних іГлуР ІЕМ 1751 (5 мг/кг, внутрішньоочеревинно (в/о); синтезований у відділі нейрофармакології Науково-дослідного інституту експериментальної медицини РАМН, м. Санкт-Петербург) та селективного блокатора іГлуР АМПА типу GYKI-52466 (3 мг/кг, в/о; “Sigma”, США) на ШСК методом перфузії ізольованого шлунка за Гхошем та Шільдом [6]. Щурів наркотизували уретаном (1,1 г/кг, в/о; “Sigma”, США). Для вивчення ролі периферичних іГлуР АМПА та кайнатного типу нами використані щури з білатеральною стовбуровою ваготомією на цервікальному рівні, у яких було усунуто вплив центральної нервової системи на парієтальні клітини. ШСК стимулювали карбахоліном (0,01 мг/кг, в/о; “Sigma”, США), гістаміном (3 мг/кг, в/о; “Sigma”) та пентагастрином (26 мкг/кг, в/о; “Sigma”). По завершенні дослідів щурів умертвляли за допомогою летальної дози уретану (3 г/кг, в/о). Для перевірки розподілу на нормальність застосовували W тест Шапіро–Вілка. Порівняння вибірок проводили за допомогою t -критерію Стьюдента для незв'язаних вибірок.

Результати та їх обговорення. У щурів з інтактною нервовою системою (ІНС) блокада центральних та периферичних АМПА/каїнатних іГлуР за допомогою ІЕМ 1751 викликала зменшення базальної ШСК на 44% ($p < 0,001$), тобто одночасне збудження центральних і периферичних АМПА/каїнатних іГлуР ендogenous глутаматом справляє стимулюючий вплив на базальну ШСК. У ваготомованих щурів, в умовах відсутності центральних впливів на секреторний апарат шлунка, ІЕМ 1751 спричиняв збільшення базальної ШСК на 217% ($p < 0,001$) (табл. 1), що є свідченням того, що збудження периферичних АМПА/каїнатних іГлуР ендogenous глутаматом гальмує базальну ШСК.

Згідно з одержаними даними, центральні АМПА/каїнатні іГлуР справляють стимулюючий, а периферичні — гальмівний вплив на ШСК. В умовах ІНС сумарний ефект активації АМПА/каїнатних іГлуР — збудження, що відповідає загальним уявленням про глутамат як головний збуджуючий медіатор у центральній нервовій системі. Селективний блокатор іГлуР АМПА типу ГҮКІ-52 466 не впливав на базальну ШСК у щурів з ІНС та після стовбурової ваготомії. Таким чином, ефекти ІЕМ 1751 на базальну ШСК є результатом блокади каїнатних рецепторів, на які впливає ендogenous глутамат.

Далі ми вивчали роль центральних та периферичних іГлуР АМПА та каїнатного типу на стимульовану ШСК у щурів. ІЕМ 1751 викликав зростання дебіту соляної кислоти, стимульованої карбахоліном, на 41% ($p < 0,001$) у щурів з ІНС та на 87% ($p < 0,01$) у ваготомованих щурів. Отже, блокада периферичних АМПА/каїнатних іГлуР спричиняє вдвічі більше підсилення ШСК, викликаного периферичним стимулятором карбахоліном, ніж сумісна блокада центральних і периферичних іГлуР АМПА/каїнатного типу. Селективний блокатор іГлуР АМПА типу ГҮКІ-52 466 не впливав на карбахолінову ШСК у щурів з ІНС та після стовбурової ваготомії (див. табл. 1). Отже, ефекти ІЕМ 1751 на стимульовану карбахоліном ШСК є результатом блокади каїнатних рецепторів, на які впливає ендogenous глутамат.

У щурів з ІНС ІЕМ 1751 не впливав на ШСК, стимульовану гістаміном та пентагастрином. Навпаки, у ваготомованих щурів ІЕМ 1751 збільшував дебіт ШСК, стимульованої гістаміном та пентагастрином, відповідно на 81% ($p < 0,01$) та 40% ($p < 0,05$). Таким чином, центральні АМПА/каїнатні іГлуР не беруть участі в реалізації гістамінової та пента-

Таблиця 1. Вплив ІЕМ 1751 (5 мг/кг, в/о) та ГҮКІ-52466 (3 мг/кг, в/о) на шлункову секрецію кислоти у щурів, мкмоль/120 хв ($M \pm m$)

Серія досліджу	ІЕМ 1751		ГҮКІ-52466	
	Контроль	Дослід	Контроль	Дослід
Базальна ШСК				
ІНС	29,7 ± 3,2	15,8 ± 2,5**	24,4 ± 3,0	23,9 ± 2,7
В	20,1 ± 2,1	63,9 ± 4,7***	19,8 ± 1,7	18,2 ± 1,6
Карбахолін				
ІНС	82,8 ± 4,2	116,4 ± 8,4***	68,2 ± 5,8	69,0 ± 6,9
В	60,2 ± 4,6	112,4 ± 12,3**	49,5 ± 4,3	48,7 ± 4,5
Гістамін				
ІНС	72,1 ± 4,6	73,52 ± 2,7	66,3 ± 6,3	68,9 ± 1,8
В	55,4 ± 3,3	100,5 ± 10,3**	55,4 ± 3,3	54,1 ± 3,0
Пентагастрин				
ІНС	64,3 ± 3,1	66,5 ± 2,8	65,6 ± 5,0	64,6 ± 3,9
В	79,5 ± 4,3	111,1 ± 12,0*	63,1 ± 2,3	64,2 ± 3,2

Примітка. ІНС — щури з інтактною нервовою системою; В — ваготомовані щури. * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,001$ порівняно з контролем.

гастринової ШСК, а блокада периферичних АМПА/каїнатних іГлуР спричиняє посилення ШСК, стимульованої гістаміном та пентагастрином. Селективний блокатор іГлуР АМПА типу ГУКІ-52466 не впливав на гістамінову та пентагастринову ШСК у щурів з ІНС та після стовбурової ваготомії (див. табл. 1). Отже, як і у випадках базальної та карбахолінової ШСК, іГлуР АМПА типу не залучені в реалізацію пентагастринової і гістамінової ШСК.

Фармакологічний аналіз ролі центральних і периферичних іГлуР АМПА та каїнатного типу дозволяє однозначно стверджувати, що збудження центральних каїнатних рецепторів ендogenous глутаматом стимулює, а периферичних — гальмує базальну ШСК. Центральні каїнатні іГлуР гальмують ШСК, стимульовану карбахоліном, і не залучені в реалізацію ШСК, стимульованої гістаміном і пентагастрином. Периферичні іГлуР каїнатного типу гальмують карбахолінову, гістамінову та пентагастринову ШСК. іГлуР АМПА типу не беруть участі в регуляції базальної та стимульованої ШСК.

1. *Jerma J., Paternain A. V., Rodriguez-Moreno A. et al.* Molecular Physiology of Kainate Receptors // *Physiol. Rev.* – 2001. – **81**. – P. 971–998.
2. *Okumura T., Uehara A., Taniguchi Y. et al.* Kainic acid injection into medullary raphe produces gastric lesions through the vagal system in rats // *Amer. J. Physiol.* – 1993. – **264**. – P. 655–658.
3. *Tsuchiya S., Horie S., Yano S. et al.* Stimulatory effect of centrally injection kainite and N-methyl-D-aspartate on gastric acid secretion in anesthetized rats // *Brain Res.* – 2001. – **914**. – P. 115–122.
4. *Tsai L. H., Tsai W., Wu J. Y.* Effect of L-glutamic acid on acid secretion and immunohistochemical localization of glutamatergic neurons in the rat stomach // *J. Neurosci. Res.* – 1994. – **38**. – P. 188–195.
5. *Namiki T., Egawa M., Tominaga S. et al.* Effects of GABA and L-glutamate on the gastric acid secretion and gastric defensive mechanisms in rat lateral hypothalamus // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1993. – **44**. – P. 217–223.
6. *Ghosh M. H., Schild H. O.* Continuous recording of acid gastric secretion in the rat // *Brit. J. Pharmac. Chemother.* – 1958. – **13**. – P. 54–61.

Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка

Надійшло до редакції 19.11.2009

Т. М. Falalyeyeva, Т. V. Beregova

The role of central and peripheral ionotropic glutamate receptors of both AMPA- and kainate-types in the regulation of gastric acid secretion in rats

In acute experiments on 224 white rats by the method of isolated stomach perfusion by Ghosh and Schild, it is established that the excitement of central kainate ionotropic glutamate receptors (iGluR) with endogenous glutamate stimulates basal gastric acid secretion (GAS), but the excitement of peripheral one — inhibits. Central kainate iGluR inhibit GAS stimulated by carbachol and are not involved in GAS stimulated by histamine, and pentagastrin. Peripheral kainate iGluR suppress carbachol, histamine, and pentagastrin-induced GAS. Second, AMPA-type iGluR do not participate in the regulation of basal and stimulated GAS.