

ВПЛИВ БЛОКАТОРІВ NMDA РЕЦЕПТОРІВ НА ХАРЧОВУ ПОВЕДІНКУ ХОМ'ЯЧКІВ З ДІЄТО-ІНДУКОВАНОЮ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Литкін Д.В., Брюханова Т.О.

Національний фармацевтичний університет, м Харків, Україна

Глутаматні рецептори типу NMDA експресуються в багатьох нейронах центральної нервової системи, а також у деяких периферичних нейронах, включаючи первинні аферентні функції блукаючого нерва та внутрішні нейрони шлунково-кишкового тракту. Рецептори цього типу знаходяться не лише в нейронах, а й в багатьох позанейрональних клітинах, включаючи центральні та периферичні гліальні клітини, клітини ендотелію, кісток, хрящів, нирок, підшлункової залози, печінки та інших органів та тканин.

Не зважаючи на те, що залучення сигналу NMDA рецепторів до центральної регуляції апетиту на сьогодні не викликає сумнівів та було підтверджено фундаментальними експериментальними роботами багатьох авторів, вектор впливу модуляторів NMDA рецепторів на харчову поведінку є дискусійним питанням. Багатьма авторами вважається, що активація рецепторів NMDA сприяє пригніченню апетиту через стимулювання вторинних центрів насичення (вентромедіальне ядро гіпоталамуса). Існують дані, що активація рецепторів глутамату типу NMDA в ядрі одинокого шляху бере участь у контролі тривалості одного акту споживання їжі. Більше того, затримка завершення прийому їжі залежить від інтактних аферентних терміналів блукаючого нерва в ядрі одинокого шляху. В цих структурах активація NMDA рецепторів необхідна для подальшої передачі сигналів MAPK, індукованих холецистокініном, і, як наслідок, зменшення споживання їжі.

Інші автори вважають, що найбільший імпакт стимуляції NMDA рецепторів відбувається в структурах, що навпаки сприяють апетиту (латеральна гіпоталамічна зона, вентральна *тегментальна* область).

Ряд експериментальних досліджень демонструють, що застосування антагоністів NMDA рецепторів призводило до збільшення вживання їжі лабораторними тваринами. З іншого боку, низка авторитетних досліджень продемонстрували, що блокатори рецепторів NMDA можуть суттєво виправити поведінку переїдання та зменшувати прояви ожиріння. В роботах, де застосування антагоністів NMDA призводило до зменшення вживання їжі та загальній калорійності раціону увага акцентована саме на довготривалому застосуванні лікарських засобів.

Враховуючи, що існує багато даних, які свідчать, що препарати антагоністів NMDA рецепторів підвищують вивільнення інсуліну та

опосередковано впливають на рівень таких важливих регуляторних пептидів як лептин та грелін у ділянках мозку, пов'язаних з апетитом, вплив сигналу NMDA на харчову поведінку може бути більш комплексним, ніж ми уявляємо.

Метою даного дослідження було експериментальне визначення впливу мемантину при моно застосуванні та у комбінації з метформіном на харчову поведінку хом'ячків з інсулінорезистентністю.

Експериментальне дослідження виконували на 50 хом'ячках самцях *Mesocricetus auratus* віком 3 місяці. Експериментальні тварини були рівномірно розподілені на 5 дослідних груп. Тварини утримувалися у віварію ННПФ НФаУ в стандартних для цього виду умовах. Дієтоіндуковану інсулінорезистентність відтворювали аліментарно в усіх хом'ячків (окрім контрольної групи) переводячи зі стандартного раціону на висококалорійний з високим вмістом ненасичених жирів протягом 6 тижнів. Останні 2 тижні експерименту відповідним піддослідним тваринам щодоби внутрішньошлунково вводили мемантин в дозі 1,25 мг/кг («Мема[®]», Тева Україна), метформін в дозі 120 мг/кг («Сіофор[®]», Menarini Group) або їх комбінацію в еквівалентних дозах. Для оцінки харчової поведінки піддослідних тварин за добу до закінчення курсового застосування препаратів проводили спостереження за ними з реєстрацією кількості актів харчування та середній час харчування.

Результати дослідження продемонстрували, що на тлі висококалорійної дієти у тварин розвинулася гіперфагія, що виражалось в вірогідному збільшенні кількості епізодів прийому їжі в 1,79 разів й тривалості одного акту харчування в 1,55 разів у порівнянні з інтактними тваринами, що отримували стандартний для даного виду раціон. На тлі застосування метформіну у інсулінорезистентних тварин очікувано спостерігалось вірогідне зменшення проявів гіперфагії, що віддзеркалювалось у вірогідному зменшенні тривалості прийому їжі на 13,93% від аналогічного показника у нелікованих тварин, при цьому кількість актів харчування значуще не змінювалась. На тлі застосування мемантину в якості монотерапії значущих змін не спостерігалось, хоча й відмічалась слабка тенденція до зменшення кількості актів харчування. На тлі застосування комбінації метформіну та мемантину відмічалось статистично вірогідне зменшення кількості актів харчування (на 29,03%) та скорочення середньої тривалості акту харчування на (16,60%).

Таким чином проведення подальших поглиблених досліджень впливу антагоністів NMDA рецепторів на харчову поведінку у складі комбінованої терапії може сприяти подальшому вирішенню проблеми корекції апетиту у пацієнтів з інсулінорезистентністю, метаболічним синдромом, ожирінням та іншими метаболічними патологіями.