

УДК 616-001:616-008+615.35

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.279>

Т. О. БРЮХАНОВА, Л. В. ГАЛУЗІНЬСЬКА

Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

БІОХІМІЧНА РОЛЬ ПАНКРЕАТИЧНИХ NMDA-РЕЦЕПТОРІВ У ПАТОГЕНЕЗІ ПОРУШЕНЬ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

За оцінками спеціалістів Всесвітньої організації охорони здоров'я цукровий діабет другого типу (ЦД2) залишається найбільш поширеним захворюванням, що характеризується стійкими порушеннями практично всіх метаболічних ланок.

Мета. Проведення аналітичного огляду наявних літературних даних щодо біохімічної ролі панкреатичних NMDA-рецепторів у патогенезі порушень вуглеводного обміну.

Матеріали та методи. Аналіз відкритих джерел наукової літератури.

Результати та їх обговорення. Відповідно до проаналізованих даних модуляція активності позанейрональних, наприклад, панкреатичних NMDA рецепторів може впливати на регуляцію вуглеводного метаболізму, зокрема глюкозостимульовану секрецію інсуліну та гомеостаз глюкози в крові. У зв'язку з цим представляється перспективним вивчення лікарських засобів, що блокують панкреатичні рецептори з метою створення на їх основі нових протидіабетичних засобів.

Висновки. Антагоністи NMDAR можуть розглядатись як нові потенційні антидіабетичні засоби, які не лише нормалізують рівень глюкози в крові, але і чинять захисну дію на острівкові клітини. Використання антагоністів NMDAR як засобів додаткової терапії у схемах фармакокорекції цукрового діабету може бути корисним для гальмування прогресування захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет другого типу; інсулінорезистентність; панкреатичні NMDA-рецептори; вуглеводний метаболізм

T. Briukhanova, L. Galuzinska

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

Biochemical role of pancreatic NMDA receptors in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disorders

According to World Health Organization expert estimates, type 2 diabetes mellitus (DM2) remains the most common disease, which is characterized by persistent disorders of almost all metabolic links.

Aim. To conduct an analytical review of available literature on the biochemical role of pancreatic NMDA receptors in the pathogenesis of carbohydrate metabolism disorders.

Materials and methods. Open-source analysis of the academic and scientific literature.

Results and discussion. According to the examined data, modulation of the activity of extraneuronal receptors, such as pancreatic NMDA receptors, may affect the regulation of carbohydrate metabolism, in particular glucose-stimulated insulin secretion and blood glucose homeostasis. Therefore, it is considered to be of high relevance to study those drugs that block pancreatic receptors to use them as the basis in the creation of new antidiabetic drugs.

Conclusions. NMDAR antagonists can be considered as new potential antidiabetic drugs that not only normalize blood glucose levels, but also have a protective effect onto islet cells. The use of NMDAR antagonists as adjunctive therapy in diabetes mellitus pharmacological correction regimens may be useful in inhibiting disease progression.

Key words: type 2 diabetes; insulin resistance; pancreatic NMDA receptors; carbohydrate metabolism

Т. А. Брюханова, Л. В. Галузинская

Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины

Биохимическая роль панкреатических NMDA-рецепторов в патогенезе нарушений углеводного обмена

По оценкам специалистов Всемирной организации здравоохранения сахарный диабет второго типа (СД2) остается наиболее распространенным заболеванием, характеризующимся стойкими нарушениями практически всех метаболических звеньев.

Цель. Проведение аналитического обзора имеющихся литературных данных по биохимической роли панкреатических NMDA-рецепторов в патогенезе нарушений углеводного обмена.

Материалы и методы. Анализ открытых источников научной литературы.

Результаты и их обсуждение. Согласно проанализированным данным модуляция активности вненейрональных, например, панкреатических NMDA рецепторов может влиять на регуляцию углеводного метаболізму, в частности глюкозостимулирующую секрецию инсулина и гомеостаз глюкозы в крови. В связи с этим представляется перспективным изучение лекарственных средств, блокирующих панкреатические рецепторы с целью создания на их основе новых протидіабетических средств.

Выводы. Антагонисты NMDAR могут рассматриваться как новые потенциальные антидіабетические средства, которые не только нормализуют уровень глюкозы в крови, но и оказывают защитное действие на островковые клетки. Использование антагонистов NMDAR как средств дополнительной терапии в схемах фармакокоррекции сахарного диабета может быть полезным для торможения прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа; инсулинорезистентность; панкреатические NMDA-рецепторы; углеводный метаболізм

ВСТУП

За оцінками спеціалістів Всесвітньої організації охорони здоров'я цукровий діабет другого типу (ЦД2) залишається найбільш поширеним захворюванням, що характеризується стійкими порушеннями практично всіх метаболічних ланок. За офіційними даними кількість пацієнтів із встановленим діагнозом ЦД2 складає понад 380 мільйонів та продовжує зростати, що дозволяє віднести це захворювання до неінфекційної пандемії [1].

Добре відомо, що однією з головних патогенетичних ланок є формування периферичної інсулінорезистентності (ІР), яка передусє фазі маніфестації ЦД2 і найчастіше розвивається на тлі ожиріння та гіподинамії. Ожиріння та надмірна маса тіла асоційовані із збільшенням маси острівцевої частини підшлункової залози, а також з інтенсифікацією її функції, що супроводжується, відповідно, підвищенням секреції інсуліну. Вважається, що останнє носить компенсаторний характер, оскільки зростання функції бета-клітин частково нівелює периферичну ІР. В той же час за умов маніфестації ЦД2 у пацієнтів розвивається, протилежні зміни – дедиференціація бета-клітин та поступова, але прогресуюча втрата функції острівцевої частини та маси бета-клітин. Зазначені зміни віддзеркалюють поступові зміни і стратегії лікування, зокрема, пацієнти потребують ступінчастого розширення фармакотерапії – доповнення препаратів першої лінії (метформіну) похідними сульфонілсечовини або інкретинами, а у ряді випадків – призначення замісної терапії інсуліном [1].

Проте у більшості випадків призначається терапія не зупиняє прогресування острівцевої дисфункції у пацієнтів із ЦД2. Крім того, особливості фармакодинаміки похідних сульфонілсечовини обумовлюють вплив не лише на стимульовану глюкозою (ГССІ), але і на базальну секрецію інсуліну, що опосередковує високий ризик розвитку гострої гіпоглікемії, яка має досить несприятливий прогноз щодо збільшення показників передчасної смерті у даній категорії пацієнтів, а також суттєвого погіршення якості життя і збільшення витрат на лікування [2].

Вищезазначені фактори обумовлюють постійний пошук та розробку нових антидіабетичних засобів із більш сприятливим профілем безпеки, що здатні гальмувати прогресуючу дисфункцію бета-клітин. Зокрема, синтетичні аналоги глюкагоноподібного пептиду (ГПП-1) та інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) стимулюють інкретинову сигналізацію, що може благотворно впливати на функцію острівцевої частини. Слід зазначити, що ці препарати переважно збільшують ГССІ, але не базальну секрецію інсуліну, що відповідно, знижує ризик розвитку серйозної гіпоглікемії. В той же час препарати на основі інкретину не відновлюють функцію острівців та відповідно не забезпечують регресію ЦД2. Таким чином, проблема пошуку ефективної антидіабетичної терапії залишається актуальною [2].

Останніми роками активно проводяться дослідження нейронних рецепторів як перспективних мішеней для вибіркової стимуляції ГССІ в острівцевій частині підшлункової залози. Відомо, що острівці експресують компоненти сигнальної системи глутамату, зокрема, везикулярні транспортери глутамату, які збуджують транспорт амінокислот (excitatory amino acid transporters – EAATs), AMPA-, кайнатні та NMDA-рецептори (NMDAR) [1].

Глутамат як поза- та внутрішньоклітинний месенджер

Клітини, що формують ендокринну частину підшлункової залози та нейрони центральної нервової системи (ЦНС), з фізіологічної точки зору мають багато спільного, зокрема – експресію рецепторів, сигнальні шляхи і молекули адгезії [3, 4, 5]. Глутамат як нейромедіатор має вирішальне значення для нормального функціонування мозку, оскільки він є основним збуджуючим нейротрансмітером у ЦНС [6].

Бета-клітини підшлункової залози експресують кілька компонентів сигнальної системи глутамату, зокрема везикулярні транспортери глутамату [7], транспортери амінокислот [8] і різні рецептори клітинної поверхні, включаючи іонотропні рецептори N-метил-D-аспартату (NMDAR) і рецептори до α -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) [2] та метаботропні рецептори глутамату [9].

Дані наукової літератури свідчать про те, що як внутрішньоклітинний, так і позаклітинний глутамат є невід'ємною частиною нормального функціонування острівців підшлункової залози [10]. Передбачається, що внутрішньоклітинний глутамат діє як мітохондріальний месенджер для посилення стимульованої глюкозою секреції інсуліну в бета-клітинах [2].

Вважається, що поглинання внутрішньоклітинного глутамату в секреторні гранули, що містять інсулін, приводить до зниження рН у цих везикулах, що лежить в основі стимулюючого впливу інкретинів на секрецію інсуліну [11]. Позаклітинний глутамат, який міститься в крові, альфа-клітинах та, можливо, інших типах клітин підшлункової залози [10], збільшує ГССІ з острівців за допомогою активації AMPAR [2]. Глутамат вивільняється разом з глюкагоном з альфа-клітин і активує AMPAR на альфа-клітинах в автокринний спосіб для підвищення вивільнення глюкагону [12]. Важливо, що глюкагон також зв'язується з рецепторами глюкагону на бета-клітинах та тим самим збільшує ГССІ [13]. В експериментальних дослідженнях на мишах було показано, що оскільки AMPAR експресуються на бета-клітинах підшлункової залози, позаклітинний глутамат також може безпосередньо впливати на бета-клітини та активувати вивільнення інсуліну [14].

Слід зауважити, що незважаючи на численні спільні особливості, існують принципові відмінності глутаматної сигналізації в ЦНС та у підшлунковій залозі. Найголовніша – це унеможливлення вільного доступу глутамату з крові до нейронів головного мозку

через гематоенцефалічний бар'єр, оскільки надлишок глутамату може провокувати ексайтотоксичність [15, 16].

На противагу цьому, до острівців підшлункової залози та зокрема бета-клітин може практично безперешкодно надходити глутамат із крові [2]. Отже, бета-клітини постійно піддаються впливу високих концентрацій позаклітинного глутамату та передбачається, що NMDAR підшлункової залози повністю насичені глутаматом [10]. Відкриття NMDAR вимагає двох факторів: зв'язування ліганду (глутамату і ко-агоніст гліцин/серину) і деполяризації плазматичної мембрани [17]. Глутамат є постійно зв'язаним з NMDAR, а саме деполяризація бета-клітин (наприклад, висока концентрація глюкози в крові стимулює цей процес) є вирішальною для активації NMDAR у бета-клітинах.

Враховуючи численні спільні фізіологічні особливості між нейронами та клітинами ендокринної частини підшлункової залози, ряд нейродегенеративних патологій ЦНС, обумовлених дисрегуляцією глутаматних сигнальних шляхів, та цукровий діабет мають подібні патофізіологічні механізми, зокрема – утворення амілоїдних бляшок [18], стрес ендоплазматичного ретикулуму [19] та вивільнення запальних цитокінів, що призводять до загибелі як нейронів, так і клітин острівкової частини [1, 20].

Відомо, що висока позаклітинна концентрація глутамату та надмірна активація NMDAR індукує загибель нейронів, а дисфункція NMDAR корелює із розвитком неврологічних порушень, включаючи інсульт та депресію [21]. У експериментальних дослідженнях було виявлено, що високі концентрації позаклітинного глутамату були токсичними для клональної лінії бета-клітин β TSC3 та бета-клітин підшлункової залози людини. Це свідчить про визначну роль ексайтотоксичності у патогенезі ЦД [7].

Панкреатичні NMDAR

NMDAR експресуються в острівцях підшлункової залози та інсулінсекретуючих β -клітин [2]. Слід зазначити, що панкреатичні NMDAR є функціонально активними, оскільки здатні впливати на секрецію інсуліну та контролювати глікемію. Закономірно, що сполуки, здатні модулювати активність NMDAR, розглядаються як перспективні антидіабетичні засоби.

Наявність функціональних NMDAR у панкреатичних острівцях та β -клітинах була підтверджена у низці експериментальних робіт: застосування N-метил-D-аспартату на острівцях підшлункової залози або в клітинах інсуліноми (модель для оцінки секреції інсуліну β -клітинами) не в усіх випадках, проте приводило до вивільнення інсуліну [2]. Однак на теперішній час роль NMDAR у підшлунковій залозі залишається не до кінця з'ясованою, оскільки дослідження, в яких вивчалися ефекти агоністів та антагоністів NMDAR за умов *in vitro* або *in vivo* щодо гальмування секреції інсуліну та/або регуляції толерантності до глюкози, є досить суперечливими [2, 22].

У дослідженні Marquard та співавт. було виявлено, що специфічна делеція гена *Grin1* бета-клітин острівків підшлункової залози (кодує обов'язкову *GluN1* субодиницю NMDAR) майже повністю видаляє білок *GluN1* з панкреатичних острівців у мишей, що вказує на те, що більшість NMDAR острівців експресується у β -клітинах. Крім того, було показано, що інгібування NMDAR підсилює ГССІ з острівців підшлункової залози миші та людини, покращує толерантність до глюкози у мишей та сприяє виживанню клітин острівців за запальних та діабетогенних станів у людини *in vitro* та *in vivo* на моделі ЦД2 у мишей лінії db / db [1].

Передбачуваний механізм NMDAR-опосередкованого вивільнення інсуліну

Делеція гена *Grin1* з епітелію підшлункової залози мишей, з якого розвиваються β -клітини, виявила, що NMDAR регулюють ГССІ та гомеостаз глюкози в крові [1]. Виходячи із вищезазначеного, Otter та співавт. був запропонований передбачуваний механізм NMDAR-опосередкованого регулювання ГССІ [10]: на острівцях, перфузованих кров'ю, позаклітинний глутамат та ко-агоніст гліцин (або серин) зв'язуються з NMDAR. Гіперглікемія стимулює деполяризацію мембрани бета-клітин, що у свою чергу активує NMDAR. Як і у деяких специфічних нейронів, активація NMDAR сприяє відкриттю K^+ -каналів, зокрема Ca^{2+} -активованих K^+ -каналів проміжної провідності (SK4-каналів) та K_{ATP} -каналів [23]. Надходження Ca^{2+} через NMDAR може безпосередньо активувати SK4-канали [2] і може викликати відкриття K_{ATP} -каналів через вторинні месенджери, зокрема Нітрогену оксид (NO) [23, 24]. Було виявлено, що високі концентрації NO сприяють відкриттю K_{ATP} -каналів та інгібують глюкозостимульовані коливання Ca^{2+} та секрецію інсуліну у β -клітинах підшлункової залози щурів [2]. Активація K^+ -каналів, а отже і втрата клітиною K^+ призводить до реполяризації деполяризованої плазматичної мембрани, закриття потенціал-залежних Ca^{2+} -каналів та зменшення вивільнення інсуліну. У відповідності до цього потенційного механізму NMDAR є частиною механізму негативного зворотного зв'язку, який запобігає надмірному вивільненню інсуліну, що провокується високою концентрацією глюкози в крові.

Роль NMDAR у загибелі бета-клітин

У залежності від субклітинної локалізації та складу субодиниць нейрональні NMDAR можуть сприяти як збільшенню виживаності клітин, так і індукуванню їх загибелі. Беручи до уваги те, що активація позасинаптичних NMDAR запускає інактивацію цАМФ відповідного елемента активуючого білка (CREB) і активізує шляхи загибелі клітин, синаптичні NMDAR опосередковують зворотний ефект [2].

NMDAR підшлункової залози може нагадувати функціонування позасинаптичних NMDAR, оскільки в острівковій частині активація NMDAR знижує вижи-

ваність клітин за запальних та діабетогенних станів. Обробка ізольованих клітин острівцевої частини підшлункової залози мишей та людини запальними цитокинами (TNF- α , IL-1 β та IFN- γ) призводила до збільшення загибелі клітин порівняно з контрольними клітинами. Пригнічення активності NMDAR послаблювало цей ефект, індукований цитокинами [1].

Відомо, що у патогенезі ЦД2 одну з ключових ролей відіграє формування прозапального стану, відповідно NMDAR сигнальний шлях може бути залучений до запуску проапоптотичних процесів бета-клітин та опосередковувати прогресування та більш важкий перебіг ЦД2 до більш важкого інсулінозалежного діабету [25].

Проте наявних на сьогоднішній день даних експериментальних досліджень недостатньо для повноцінного розуміння ролі NMDAR у активації проапоптотичних процесів бета-клітин. У той же час у науковій літературі наявні дані, що пригнічення NMDAR індукує активацію кальциневрину (Ca²⁺-регульована цитозольна фосфатаза) та сигнальний шлях PI3K/Akt, який інгібує апоптоз та сприяє збільшенню маси бета-клітин за ожиріння [26].

Модулятори NMDAR як потенційні антидіабетичні засоби

На теперішній час NMDAR – молекулярна мішень для ряду лікарських засобів, зокрема тих, що використовуються у терапії неврологічних захворювань, включаючи хворобу Альцгеймера та Паркінсона [17].

Враховуючи роль NMDAR у секреції інсуліну, гомеостазі глюкози в крові та виживаності клітин острівків підшлункової залози, панкреатичні NMDAR є надзвичайно перспективною фармакологічною мішенню для лікарських засобів, що можуть використовуватись у схемах фармакокорекції ЦД2 та ЦД1 [1, 27].

Доклінічні та клінічні дослідження декстрометорфану

Декстрометорфан (DXM) – антагоніст NMDAR, що використовується як протикашльовий засіб, а також для лікування невропатичного болю, афективної лабільності та некотичної гіпергліцимії [28, 29]. Після абсорбції з кишечника DXM швидко метаболізується в печінці ферментною системою цитохрому P450 [29] до основного активного метаболіту – декстрорфану (DXO). DXO блокує пори каналу NMDAR як в його відкритій, так і в закритій конформації [2]. У доклінічних дослідженнях було продемонстровано, що DXM та DXO проявляють антидіабетичні ефекти в умовах *in vitro* та *in vivo* [1, 27]. DXM або DXO, блокуючи NMDAR підшлункової залози, збільшують вміст інсуліну в клітинах острівцевої частини підшлункової залози у мишей із модельованим ЦД та посилюють ГССІ бета-клітинами (мишей та людини), таким чином знижуючи концентрацію глюкози в крові.

Вимірювання в умовах *in vitro* потенціалів мембран бета-клітин та вільного цитоплазматичного Ca²⁺ в цілих клітинах острівців та бета-клітин фрагментів підшлункової залози виявило, що інгібування NMDAR пролонгує кількість часу, коли бета-клітини

залишаються в деполяризованому стані із високою цитозольною концентрацією Ca²⁺, який, як відомо, є тригером для секреції інсуліну [1]. Слід зазначити, що при цьому базальна секреція інсуліну залишається практично незмінною за умов блокування NMDAR та застосування DXM і не призводить до розвитку гіпоглікемії навіть за умов голодування у мишей і людини [1].

Також у рамках даного дослідження було продемонстровано, що застосування DXM та DXO підвищувало виживаність клітин острівцевої частини підшлункової залози за умов прозапального стану та діабету. Зокрема, введення DXO призводило до зниження показників цитокін-індукованої (TNF- α , IL-1 β та IFN- γ) загибелі клітин острівцевої частини людини порівняно з необробленими острівцями людини *in vitro*. А тривале застосування DXM зменшувало загибель острівкових клітин у мишей із модельованим діабетом в умовах *in vivo* [1].

У нещодавно проведених клінічних дослідженнях було продемонстровано, що разова пероральна доза DXM покращує толерантність та рівень глюкози у пацієнтів із ЦД2, а також – підвищує сироваткові концентрації інсуліну, особливо під час першої фази перорального глюкозотолерантного тесту (OGTT) [1, 27].

Крім того, низькі дози DXM підвищують рівень глюкози в крові, нівелюючи дію інгібітора ДПП-4 ситагліптину, і значно підвищують сироваткову концентрацію інсуліну під час першої фази OGTT у осіб з ЦД2 [27]. Результати цих клінічних досліджень є досить обнадійливими, оскільки навіть застосування досить низьких доз DXM (30 або 60 мг) достовірно збільшує вивільнення інсуліну у пацієнтів із ЦД2.

Антагоністи NMDAR можуть розглядатись як нові потенційні антидіабетичні засоби, які не лише нормалізують рівень глюкози в крові, але і чинять захисну дію на острівкові клітини. Використання антагоністів NMDAR як засобів додаткової терапії у схемах фармакокорекції ЦД може бути корисним для гальмування прогресування діабету.

Враховуючи те, що антагоністи NMDAR збільшують виживаність клітин та проявляють протекторні властивості щодо клітин острівцевої частини, препарати із таким механізмом дії можуть у перспективі використовуватись за ЦД1, який має аутоімунну природу та характеризується активацією апоптотичних процесів.

Слід зауважити, що оскільки DXM і DXO проходять гематоенцефалічний бар'єр, вони потенційно можуть взаємодіяти із центральними NMDAR, викликаючи небажані побічні ефекти з боку ЦНС, зокрема вертиго, сонливість та втому [1, 27]. Саме тому найбільш актуальним є пошук та дослідження антагоністів периферичних NMDAR та/або антагоністів NMDAR з підвищеною специфічністю до підтипів NMDAR підшлункової залози, що унеможливило б розвиток побічних реакцій, опосередкованих взаємодією із центральними NMDAR [30, 31, 32, 33].

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment / J. Marquard et al. *Nat Med.* 2015. № 21 (4). P. 363–72. DOI: 10.1038/nm.3822 (Date of access: 20.08.2020).
2. The NMDA receptors / ed by K. Hashimoto. *Cham : Springer International Publishing, 2017.*
3. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes / N. Soltani et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011. № 108 (28). P. 11692–7. DOI: 10.1073/pnas.1102715108 (Date of access: 20.08.2020).
4. Rodriguez-Diaz R. Real-time detection of acetylcholine release from the human endocrine pancreas. *Nat Protoc.* 2012. № 7 (6). P. 1015–23. DOI: 10.1038/nprot.2012.040 (Date of access: 20.08.2020).
5. EphA-Ephrin-A-mediated beta cell communication regulates insulin secretion from pancreatic islets / I. Konstantinova et al. *Cell.* 2007. № 129 (2). P. 359–70. DOI: 10.1016/j.cell.2007.02.044 (Date of access: 20.08.2020).
6. Platt S. R. The role of glutamate in central nervous system health and disease : a review. *Vetj.* 2007. № 173 (2). P. 278–86. DOI: 10.1016/j.tvjl.2005.11.007 (Date of access: 20.08.2020).
7. The Glial Glutamate Transporter 1 (GLT1) is expressed by Pancreatic beta-cells and prevents Glutamate-induced beta-cell death / Di Cairano E. S. et al. *J Biol Chem.* 2011. № 286 (16). P. 14007–18. DOI: 10.1074/jbc.M110.183517 (Date of access: 20.08.2020).
8. Reduction of plasma membrane glutamate transport potentiates insulin but not glucagon secretion in pancreatic islet cells / N. Feldmann et al. *Mol Cell Endocrinol.* 2011. № 338 (1–2). P. 46–57. DOI: 10.1016/j.mce.2011.02.019 (Date of access: 20.08.2020).
9. Insulin secretion is controlled by mGlu5 metabotropic glutamate receptors / M. Storto et al. *Mol Pharmacol.* 2006. № 69 (4). P. 1234–41. DOI: 10.1124/mol.105.018390 (Date of access: 20.08.2020).
10. Otter S, Lammert E. Exciting times for pancreatic islets: Glutamate signaling in endocrine cells. *Trends Endocrinol Metabolism.* 2016. № 27 (3). P. 177–88. DOI: 10.1016/j.tem.2015.12.004 (Date of access: 20.08.2020).
11. Glutamate acts as a key signal linking glucose metabolism to Incretin - cAMP action to amplify insulin secretion / G. Ghenni et al. *Cell Rep.* 2014. № 9 (2). P. 661–73. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.09.030 (Date of access: 20.08.2020).
12. Glutamate is a positive autocrine signal for glucagon release / O. Cabrera et al. *Cell Metab.* 2008. № 7 (6). P. 545–54. DOI: 10.1016/j.cmet.2008.03.004 (Date of access: 20.08.2020).
13. Conditional glucagon receptor overexpression has multi-faceted consequences for beta-cell function / B. Omar et al. *Metabolism.* 2014. № 63 (12). P. 1568–76. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.004 (Date of access: 20.08.2020).
14. AMPA receptors regulate exocytosis and insulin release in pancreatic beta cells / Z. Y. Wu et al. *Traffic.* 2012. № 13 (8). P. 1124–39. DOI: 10.1111/j.1600-0854.2012.01373.x (Date of access: 20.08.2020).
15. Hawkins R. A. The blood-brain barrier and glutamate. *Am J Clin Nutr.* 2009. № 90 (3). P. 867–74. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27462BB (Date of access: 20.08.2020).
16. Kalia L. V., Kalia S. K., Salter M. W. NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times head. *Lancet Neurol.* 2008. № 7 (8). P. 742–55. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70165-0 (Date of access: 20.08.2020).
17. Gupta K., Hardingham G. E., Chandran S. NMDA receptor-dependent glutamate excitotoxicity in human embryonic stem cell-derived neurons. *Neurosci Lett.* 2013. № 543. P. 95–100. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.03.010 (Date of access: 20.08.2020).
18. Lutz T. A., Meyer U. Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci.* 2015. № 9. P. 216. DOI: 10.3389/fnins.2015.00216 (Date of access: 20.08.2020).
19. The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus / D. L. Eizirik et al. *Endocr Rev.* 2008. № 29 (1). P. 42–61. DOI: 10.1210/er.2007-0015 (Date of access: 20.08.2020)
20. IL-1beta and TNF-alpha induce neurotoxicity through glutamate production: a potential role for neuronal glutaminase / Y. Huang et al. *J Neurochem.* 2013. № 125 (6). P. 897–908. DOI: 10.1111/jnc.12263 (Date of access: 20.08.2020)
21. Paoletti P., Bellone C., Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity : impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci.* 2013. № 14 (6). P. 383–400. DOI: 10.1038/nrn3504 (Date of access: 20.08.2020).
22. Amantadine reduces glucagon and enhances insulin secretion throughout the oral glucose tolerance test: central plus peripheral nervous system mechanisms / F. Lechin et al. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2009. № 2. P. 203–13. DOI: 10.2147/dmsott.s7606 (Date of access: 20.08.2020)
23. Shen K. Z., Johnson S. W. Ca²⁺ influx through NMDA-gated channels activates ATP-sensitive K⁺ currents through a nitric oxide-cGMP pathway in subthalamic neurons. *J Neurosci.* 2010. № 30 (5). P. 1882–93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3200-09.2010 (Date of access: 20.08.2020).
24. AMP kinase regulates K-ATP current evoked by NMDA receptor stimulation in rat subthalamic nucleus neurons / K. Z. Shen et al. *Neuroscience.* 2014. № 274. P. 138–52. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.031 (Date of access: 20.08.2020).
25. Donath M. Y. Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes : time to start. *Nat Rev Drug Discov.* 2014. № 13 (6). P. 465–76. DOI: 10.1038/nrd4275 (Date of access: 20.08.2020).
26. Wollheim C. B. Maechler P. Beta cell glutamate receptor antagonists: novel oral antidiabetic drugs. *Nat Med.* 2015. № 21 (4). P. 310–1. DOI: 10.1038/nm.3835 (Date of access: 20.08.2020).
27. Effects of dextromethorphan add-on to sitagliptin on blood glucose and serum insulin concentrations in individuals with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multiple crossover, single-dose clinical trial / J. Marquard et al. *Diabetes Obes Metab.* 2016. № 18 (1). P. 100–3. DOI: 10.1111/dom.12576 (Date of access: 20.08.2020).
28. Garnock-Jones K. P. Dextromethorphan/quinidine : in pseudobulbar affect. *CNS Drugs.* 2011. № 25 (5). P. 435–45. DOI: 10.2165/11207260-000000000-00000 (Date of access: 20.08.2020).
29. Dicipinogaitis P. V. Clinical perspective – cough : an unmet need. *Curr Opin Pharmacol.* 2015. № 22. P. 24–8. DOI: 10.1016/j.coph.2015.03.001 (Date of access: 20.08.2020).
30. Werling L. L., Lauterbach E. C., Calef U. Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action. *Neurologist.* 2007. № 13 (5). P. 272–93. DOI: 10.1097/NRL.0b013e3180f60bd8 (Date of access: 20.08.2020).
31. Neuropsychotoxic and neuroprotective potentials of dextromethorphan and its analogs / E. J. Shin et al. *J Pharmacol Sci.* 2011. № 116 (2). P. 137–48. DOI: 10.1254/jphs.11R02CR (Date of access: 20.08.2020).
32. Dextromethorphan reduces oxidative stress and inhibits atherosclerosis and neointima formation in mice / S. L. Liu et al. *Cardiovasc Res.* 2009. № 82 (1). P. 161–9. DOI: 10.1093/cvr/cvp043 (Date of access: 20.08.2020).
33. Low-dose dextromethorphan, a NADPH oxidase inhibitor, reduces blood pressure and enhances vascular protection in experimental hypertension / T. C. Wu et al. *PLoS One.* 2012. № 7 (9). P. 460–67. DOI: 10.1371/journal.pone.0046067 (Date of access: 20.08.2020).

REFERENCES

1. Marquard, J., Otter, S., Welters, A., Stirban, A., Fischer, A., Eglinger, J. (2015). Characterization of pancreatic NMDA receptors as possible drug targets for diabetes treatment. *Nat Med*, 21 (4), 363–372. doi: 10.1038/nm.3822.
2. Hashimoto, K. (2017). *The NMDA receptors*. Cham : SpringerInternational Publishing.
3. Soltani, N., Qiu, H., Aleksic, M., Glinka, Y., Zhao, F., Liu, R. et al (2011). GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 108 (28), 11692–11697. doi: 10.1073/pnas.1102715108.
4. Rodriguez-Diaz, R., Dando, R., Huang, Y. A., Berggren, P. O., Roper, S. D., Caicedo, A. (2012). Real-time detection of acetylcholine release from the human endocrine pancreas. *Nat Protoc*, 7 (6), 1015–1023. doi: 10.1038/nprot.2012.040.
5. Konstantinova, I., Nikolova, G., Ohara-Imaizumi, M., Meda, P., Kucera, T., Zarbalis, K. et al. (2007). EphA-Ephrin-A-mediated beta cell communication regulates insulin secretion from pancreatic islets. *Cell*, 129 (2), 359–370. doi: 10.1016/j.cell.2007.02.044.
6. Platt, S. R. (2007). The role of glutamate in central nervous system health and disease - a review. *Vet J*, 173 (2), 278–286. doi: 10.1016/j.tvjl.2005.11.007.
7. Di Cairano, E. S., Davalli, A. M., Perego, L., Sala, S., Sacchi, V. F., La Rosa, S. et al. (2011). The Glial Glutamate Transporter 1 (GLT1) is expressed by Pancreatic beta-cells and prevents Glutamate-induced beta-cell death. *J Biol Chem*, 286 (16), 14007–1418. doi: 10.1074/jbc.M110.183517.
8. Feldmann, N., del Rio, R. M., Gjinovci, A., Tamarit-Rodriguez, J., Wollheim, C. B., Wiederkehr, A. (2011). Reduction of plasma membrane glutamate transport potentiates insulin but not glucagon secretion in pancreatic islet cells. *Mol Cell Endocrinol*, 338 (1–2), 46–57. doi: 10.1016/j.mce.2011.02.019.
9. Storto, M., Capobianco, L., Battaglia, G., Molinaro, G., Gradini, R., Riozzi, B. et al. (2006). Insulin secretion is controlled by mGlu5 metabotropic glutamate receptors. *Mol Pharmacol*, 69 (4), 1234–1241. doi: 10.1124/mol.105.018390.
10. Otter, S., Lammert, E. (2016). Exciting times for pancreatic islets: Glutamate signaling in endocrine cells. *Trends Endocrinol Metabolism*, 27 (3), 177–188. doi: 10.1016/j.tem.2015.12.004.
11. Gheni, G., Ogura, M., Iwasaki, M., Yokoi, N., Minami, K., Nakayama, Y. et al. (2014). Glutamate acts as a key signal linking glucose metabolism to Incretin/cAMP action to amplify insulin secretion. *Cell Rep*, 9 (2), 661–673. doi: 10.1016/j.celrep.2014.09.030.
12. Cabrera, O., Jacques-Silva, M. C., Speier, S., Yang, S. N., Kohler, M., Fachado, A. et al. (2008). Glutamate is a positive autocrine signal for glucagon release. *Cell Metab*, 7 (6), 545–554. doi: 10.1016/j.cmet.2008.03.004.
13. Omar, B., Sorhede-Winzell, M., Ahren, B. (2014). Conditional glucagon receptor overexpression has multi-faceted consequences for beta-cell function. *Metabolism*, 63 (12), 1568–1576. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.004.
14. Wu, Z. Y., Zhu, L. J., Zou, N., Bombek, L. K., Shao, C. Y., Wang, N. et al. (2012). AMPA receptors regulate exocytosis and insulin release in pancreatic beta cells. *Traffic*, 13 (8), 1124–39. doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01373.x.
15. Hawkins, R. A. (2009). The blood-brain barrier and glutamate. *Am J Clin Nutr*, 90 (3), 867S–874S. doi: 10.3945/ajcn.2009.27462BB.
16. Kalia, L. V., Kalia, S. K., Salter, M. W. (2008). NMDA receptors in clinical neurology: excitatory times head. *Lancet Neurol*, 7 (8), 742–55. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70165-0.
17. Gupta, K., Hardingham, G. E., Chandran, S. (2013). NMDA receptor-dependent glutamate excitotoxicity in human embryonic stem cell-derived neurons. *Neurosci Lett*, 543, 95–100. doi: 10.1016/j.neulet.2013.03.010.
18. Lutz, T. A., Meyer, U. (2015). Amylin at the interface between metabolic and neurodegenerative disorders. *Front Neurosci*, 9, 216. doi: 10.3389/fnins.2015.00216.
19. Eizirik, D. L., Cardozo, A. K., Cnop, M. (2008). The role for endoplasmic reticulum stress in diabetes mellitus. *Endocr Rev*, 29 (1), 42–61. doi: 10.1210/er.2007-0015.
20. Ye, L., Huang, Y., Zhao, L., Li, Y., Sun, L., Zhou, Y. et al. (2013). IL-1 β and TNF- α induce neurotoxicity through glutamate production: a potential role for neuronal glutaminase. *J Neurochem*, 125 (6), 897–908. doi: 10.1111/jnc.12263.
21. Paoletti, P., Bellone, C., Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*, 14 (6), 383–400. doi: 10.1038/nrn3504.
22. Lechin, F., van der Dijs, B., Pardey-Maldonado, B., Rivera, J. E., Lechin, M. E., Baez, S. (2009). Amantadine reduces glucagon and enhances insulin secretion throughout the oral glucose tolerance test: central plus peripheral nervous system mechanisms. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2, 203–213. doi: 10.2147/dmsott.s7606.
23. Shen, K. Z., Johnson, S. W. (2010). Ca²⁺ influx through NMDA-gated channels activates ATP-sensitive K⁺ currents through a nitric oxide-cGMP pathway in subthalamic neurons. *J Neurosci*, 30 (5), 1882–1893. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3200-09.2010.
24. Shen, K. Z., Yakhnitsa, V., Munhall, A. C., Johnson, S. W. (2014). AMP kinase regulates K-ATP currents evoked by NMDA receptor stimulation in rat subthalamic nucleus neurons. *Neuroscience*, 274, 138–152. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.05.031.
25. Donath, M. Y. (2014). Targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes: time to start. *Nat Rev Drug Discov*, 13 (6), 465–76. doi: 10.1038/nrd4275.
26. Wollheim, C. B., Maechler, P. (2015). Beta cell glutamate receptor antagonists: novel oral antidiabetic drugs? *Nat Med*, 21 (4), 310–311. doi: 10.1038/nm.3835.
27. Marquard, J., Stirban, A., Schliess, F., Sievers, F., Welters, A., Otter, S. et al. (2016). Effects of dextromethorphan add-on to sitagliptin on blood glucose and serum insulin concentrations in individuals with type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blinded, multiple crossover, single-dose clinical trial. *Diabetes Obes Metab*, 18 (1), 100–103. doi: 10.1111/dom.12576.
28. Garnock-Jones, K. P. (2011). Dextromethorphan/quinidine: in pseudobulbar affect. *CNS Drugs*, 25 (5), 435–445. doi: 10.2165/11207260-000000000-00000.
29. Dicipinigitis, P. V. (2015). Clinical perspective - cough: an unmet need. *Curr Opin Pharmacol*, 22, 24–28. doi: 10.1016/j.coph.2015.03.001.
30. Werling, L. L., Lauterbach, E. C., Calef, U. (2007). Dextromethorphan as a potential neuroprotective agent with unique mechanisms of action. *Neurologist*, 13 (5), 272–93. doi: 10.1097/NRL.0b013e3180f60bd8.
31. Shin, E. J., Bach, J. H., Lee, S. Y., Kim, J. M., Lee, J., Hong, J. S. et al. (2011). Neuropsychotoxic and neuroprotective potentials of dextromethorphan and its analogs. *J Pharmacol Sci*, 116 (2), 137–148. doi: 10.1254/jphs.11R02CR.
32. Liu, S. L., Li, Y. H., Shi, G. Y., Tang, S. H., Jiang, S. J., Huang, C. W. et al. (2009). Dextromethorphan reduces oxidative stress and inhibits atherosclerosis and neointima formation in mice. *Cardiovasc Res*, 82 (1), 161–169. doi: 10.1093/cvr/cvp043.
33. Wu, T. C., Chao, C. Y., Lin, S. J., Chen, J. W. (2012). Low-dose dextromethorphan, a NADPH oxidase inhibitor, reduces blood pressure and enhances vascular protection in experimental hypertension. *PLoS One*, 7 (9), 460–467. doi: 10.1371/journal.pone.0046067.

Відомості про авторів:

Брюханова Т. О., кандидатка біол. наук, асистентка кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Галузінська Л. В., кандидатка фармац. наук, доцентка кафедри біологічної хімії, Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: ljubvgaluzinskaja@ukr.net

Information about authors:

Briukhanova T., Candidate of Biological Sciences, assistant of the Department of Biological Chemistry, National University of Pharmacy
of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Galuzinska L., Candidate of Pharmacy (Ph.D), associate professor of Department of the biological chemistry department, National University
of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: ljubvgaluzinskaja@ukr.net

Сведения об авторах:

Брюханова Т. А., кандидат биол. наук, ассистент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Украины. E-mail: tatiana.briukhanova@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8042-9063>

Галузинская Л. В., кандидат фармац. наук, доцент кафедры биологической химии, Национальный фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Украины. E-mail: ljubvgaluzinskaja@ukr.net

Надійшла до редакції 17.08.2020 р.