УСПЕХИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ НАУК, 2023, том 54, № 2, с. 86–104

УДК 616.379-008.64-056.52

ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БЕТА-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ НОРМЫ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

© 2023 г. И. Н. Тюренков[a], Т. И. Файбисович[b], М. А. Дубровина[a], Д. А. Бакулин[a, *], Д. В. Куркин[a]

[a]ФГБОУ Волгоградский Государственный медицинский университет, Волгоград, 400087 Россия

[b]ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург, 194044 Россия

**e-mail: mbfdoc@gmail.com*

Поступила в редакцию 20.11.2022 г.
После доработки 15.01.2023 г.
Принята к публикации 18.01.2023 г.

Заболеваемость сахарным диабетом (СД) во всем мире неуклонно растет, а вместе с этим отмечается рост его осложнений, которые являются главными причинами ранней инвалидизации и преждевременной смерти. В основе патогенеза СД лежит неуклонное уменьшение числа β-клеток поджелудочной железы при СД 1 типа до 30–10%, при СД 2 типа до 50–40% от нормального количества. Уменьшение β-клеточной массы ведет к снижению продукции инсулина и развитию гипергликемии и связанных с ней тяжелых осложнений. Поэтому очевидна необходимость предупреждения гибели β-клеток и стимуляции их регенерации. В зарубежной литературе последнего времени уделяется большое внимание роли ГАМК в регуляции функции α- и β-клеток поджелудочной железы и углеводного обмена, что в отечественной литературе практически не отражено, чему и посвящен данный обзор. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) в β-клетках и островках поджелудочной железы определяется в количествах, сопоставимых с содержанием в головном мозге. Там же содержится и высокое количество глутамадекарбоксилазы – фермента, синтезирующего ГАМК. При СД уровень ГАМК в β-клетках поджелудочной железы снижается и это коррелирует с тяжестью нарушений углеводного обмена. ГАМК играет важную роль в паракринной регуляции функций α- и β-клеток, углеводного гомеостаза. Доказана потенциальная возможность с помощью ГАМК добиться снижения апоптоза и, одновременно, усиления регенерации β-клеток, увеличения β-клеточной массы поджелудочной железы, повышения секреции инсулина, адекватного контроля уровня глюкозы в организме. Доказано, что положительное влияние ГАМК на структуру и функции β-клеток поджелудочной железы при СД может быть существенно выше при совместном применении с антидиабетическими средствами: агонистами рецептора ГПП-1, ингибиторами ДПП-4, ингибиторами SGLT-2 и другими. Антидиабетические свойства ГАМК объясняются ее взаимодействием с различными сигнальными белками (белком Клото, SIRT, PI3K/Akt, CREB-IRS2, NF-kB, Nrf2 и многими другими), посредством модуляции которых эти эффекты реализуются. Данные о панкреопротективном действии ГАМК и ее производных могут лечь в основу разработки новой фармакотерапевтической стратегии лечения СД и сопряженных с ними осложнений.

Ключевые слова: ГАМК, β-клетки, α-клетки, сахарный диабет, апоптоз, $ГАМК_A$, $ГАМК_B$

DOI: 10.31857/S030117982302008X, **EDN:** PLVDRC

АКТУАЛЬНОСТЬ ПОИСКА СРЕДСТВ ЗАЩИТЫ β-КЛЕТОК ОТ НЕГАТИВНЫХ ДИАБЕТОГЕННЫХ ФАКТОРОВ

Сахарный диабет (СД) является важнейшей медико-социальной и экономической проблемой для современного общества, что связано с его высокой распространенностью и продолжающимся ростом числа больных, а также сопутствующих осложнений. В РФ по данным регистра больных СД на 1 января 2021 года на диспансерном учете состояло 4799552 чел. (3.23% населения РФ), из них 92.5% составляют больные с СД 2 типа и 5.5% – СД 1 типа, остальные формы СД занимают небольшую долю [1, 2]. Однако эти цифры не в полной мере отражают количество больных с данной патологией. Масштабный скрининг выявляет практически вдвое большее число лиц с СД.

В настоящее время для лечения больных с СД используется обширный список антидиабетических лекарственных средств, которые влияют

главным образом на стимуляцию секреции инсулина, повышение к нему чувствительности тканей, а также на утилизацию глюкозы. Однако такая терапия не в полной мере удовлетворяет как врачей, так и пациентов из-за недостаточной эффективности и по причине широкого спектра нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой, нервной и других органов и систем. При этом выпадает из поля зрения, что СД 1 типа и, в меньшей степени, СД 2 типа сопряжены с гибелью или дисфункцией β-клеток [31, 46, 77, 105, 112, 136], а отсюда очевидна необходимость подавления апоптоза и гибели β-клеток, активации их регенерации и, вследствие этого, сохранения β-клеточной массы. Инсулинопродуцирующие β-клетки имеют определяющее значение для поддержания гомеостаза глюкозы. При диабете 1 и 2 типа сниженная или недостаточная масса β-клеток приводит к недостаточной продукции инсулина и гипергликемии [116]. Следует иметь в виду, что дебют заболевания начинается с того времени, когда апоптоз и гибель β-клеток стойко начинает превалировать над регенерацией.

Однако клиническая манифестация при СД 1 типа начинается при потере 70–90% β-клеточной массы [11, 15], а при СД 2 типа – потери 40–60% [11, 87, 112]. При этом надо отметить, что оставшиеся β-клетки компенсаторно работают с большим напряжением в осложненных условиях окислительного, нитрозативного стресса, развивающейся митохондриальной дисфункции и иммуновоспаления, нарушения эндотелиальной функции и кровоснабжения клеток поджелудочной железы. Все это приводит к их ускоренному истощению, апоптозу и гибели β-клеток. Введение инсулина больным СД 1 типа разгружает оставшуюся β-клеточную массу и восстанавливает ее ресурсы и секрецию эндогенного инсулина у 60% пациентов. Однако период “медового месяца” является кратковременным и дальнейшая гибель β-клеток продолжается. Поэтому дефицит β-клеток является основным компонентом патофизиологического механизма СД. Исходя из этого следует считать поиск путей защиты β-клеток и сохранение их массы важной терапевтической стратегией и для СД 1 и 2 типа [11, 112, 136], а поиск средств, обеспечивающих сохранение массы β-клеток является актуальной проблемой современной медицины.

МЕХАНИЗМЫ ПОДДЕРЖАНИЯ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа включает три основных клеточных подтипа: ацинарные, протоковые и эндокринные клетки. Ацинарные клетки продуцируют и секретируют пищеварительные ферменты. Эндокринные клетки участвуют в регуляции метаболизма питательных веществ и гомеостаза глюкозы. В частности, они организованы в кластеры клеток, впервые обнаруженные Лангергансом в 1869 г. и названые его именем. Островки Лангерганса представляют собой сложный эндокринный микроорган, состоящий из пяти клеточных подтипов: α-, β-, d-, ε- и PP-клетки, каждый из которых выделяет определенный эндокринный гормон, соответственно глюкагон, инсулин, соматостатин, грелин, и полипептид поджелудочной железы (PP) [34, 83, 139].

Инсулин – пептидный гормон синтезируется в β-клетках поджелудочной железы в виде препроинсулина на шероховатой эндоплазматической сети. Проинсулин при трансплантации в аппарат Гольджи подвергается расщеплению до инсулина и С-пептида при активации АТФ-производного протонного насоса. Упаковывается инсулин и С-пептид в гранулах вместе с АТФ, ГАМК, грелином, камилином. Первая фаза секреции инсулина и упаковка в гранулы происходит в высокодинамичном процессе при увеличении внутриклеточного содержания кальция при повышении уровня глюкозы. Вторая фаза секреции инсулина не зависит от уровня внеклеточной глюкозы протекает медленно и достигает плато в течение 1–3 часов и длится более длительный период, это предотвращает избыточное высвобождение инсулина в перерывах между приемами пищи и исключает гипогликемию [134]. Глюкагон образуется в α-клетках поджелудочной железы путем расщепления проглюкагона прогормон-конвертазой 2 (Pcsk2), в то время как глюкагоноподобные пептиды (ГПП-1, ГПП-2) синтезируются одновременно в L-клетках кишечника путем расщепления прогормон-конвертазой 1 (Pcsk1) [62]. У пациентов с СД 1 типа секреция глюкагона снижена, что увеличивает риск индуцированной гипогликемической реакции, вызванной инсулином и другими антидиабетическими средствами. В противоположность этому у больных СД 2 типа выработка глюкагона увеличивается, усугубляя проявления гипергликемии, недостаточности инсулина и инсулинорезистентности [135].

Существуют глубокие различия между островками человека и мыши. У мыши α-клетки расположены снаружи, и окружают ядро β-клетки и имеют более высокое соотношение β- и α-клеток примерно 7 : 1. Островки человека имеют вкрапления β- и α-клеток и соотношение составляет 2 : 1 [116].

В регуляции гомеостаза глюкозы наряду с важнейшей ролью инсулина и глюкагона, значительная роль отводится не только гормону ГПП-1, продуцируемому L-клетками кишечника, но и гормону ГПП-1, продуцируемому в α-клетках поджелудочной железы. В ряде работ [47, 76, 85] показано, что α-клетки островков поджелудочной железы грызунов и человека секретируют

ГПП-1, который играет важную паракринную роль в физиологии и патофизиологии островков. Увеличение субпопуляции α-клеток сопряжено с процессингом проглюкагона для высвобождения ГПП-1 под влиянием ключевой прогормонконвертазы Pcsk3 [27]. При этом установлено, что островки человека секретируют ГПП-1 примерно в 50 раз больше, чем островки мыши и что примерно 40% всех α-клеток человека содержат ГПП-1 и там же экспрессируется дипептидилпептидаза (ДПП-4) фермент, разрушающий ГПП-1 [89]. Ситаглиптин (ингибитор ДПП-4) повышал содержание в культивируемых островах человека ГПП-1, но не усиливал стимулируемую глюкозой секрецию инсулина в островках доноров, не страдающих сахарным диабетом типа 1 и 2. Это позволяет предположить, что рецепторы ГПП-1 β-клеток уже максимально активированы. При блокаде ГПП-1-рецепторов с помощью эксендина-9 авторы наблюдали у животных с сахарным диабетом 2 типа снижение стимулированной глюкозой секреции инсулина на 39%, а у животных без СД 2 типа на 61%. Эти данные свидетельствуют о важной паракринной роли передачи сигналов рецепторов ГПП-1 в островках человека [47, 76, 85].

В последних исследованиях установлена способность эндокринных, а также ацинарных, протоковых и центроацинарных клеток генерировать новые β-клетки [13, 55, 112, 113, 116].

β-Клетки островка Лангерганса и продуцируемый ими инсулин и α-клетки, продуцирующие глюкагон, играют центральную роль в поддержании углеводного и энергетического гомеостаза. В физиологических условиях эти 2 типа клеток влияют друг на друга паракринным путем [14]. Инсулин, высвобождаемый β-клетками ингибирует функцию α-клеток. α-Клетки высвобождают факторы (очевидно в большей мере ГПП-1), которые увеличивают секрецию инсулина β-клетками, стимулированную глюкозой [112]. Гибель β-клеток приводит к разобщению оставшихся клеток и снижению продукции инсулина [139]. Так, установлено, что β-клетки островков в норме секретируют в 18 раз больше инсулина, чем отдельные β-клетки и что пара β-клеток выделяют в 4–5 раз больше инсулина, чем можно было ожидать от суммы продукции каждой клеткой в отдельности [58, 93]. Это говорит о сложных механизмах межклеточного взаимодействия, что требует пристального внимания к изучению электрической и химической связи через щелевые соединения, прямые межклеточные контакты и паракринные взаимодействия.

β-Клетки представляют собой постмитотические долгоживущие (на протяжении всей жизни) клетки, следовательно, у людей сохраняются функциональными много десятилетий [112]. При всех формах СД имеют место уменьшение массы β-клеток и на определенном этапе развития заболевания, после первоначального усиления функции β-клеток, наступает последующее снижение функции и массы β-клеток и развитие гипергликемии и СД [12, 55, 116].

У здоровых людей β-клетки составляют около 50% островковых клеток [104], а общая масса β-клеток составляет 1–2 г [137]. β-Клетки – долгоживущие, медленно реплицирующиеся клетки [33]. Расчетная скорость репликации β-клеток у взрослого человека составляет 0.1–0.5% [51, 137]. Развивающиеся и незрелые β-клетки демонстрируют более высокий потенциал пролиферации [100].

Скорость пролиферации β-клеток высока у плодов и новорожденных человека и грызунов, но с возрастом быстро снижается [79, 123, 146]. Пик пролиферации β-клеток у человека достигает (4%) в раннем неонатальном периоде и в нормальных физиологических условиях снижается до 0.2–0.5% у взрослых людей [51, 70] и 1% у мышей. Эти видовые различия обусловлены молекулярными, функциональными и структурными факторами [42, 70, 71, 137].

Пролиферация β-клеток взрослого человека очень низка, но у молодых и, в меньшей степени, взрослых пациентов с недавно начавшимся диабетом 1-го типа и при определенных физиологических условиях обнаружено увеличение числа β-клеток, что свидетельствует о способности их к регенерации [80].

Среди β-клеток встречаются главным образом долгоживущие и старые и, реже, молодые клетки. Молодые клетки представляют несколько клонов/линий β-клеток, которые могут иметь более высокую вероятность репликации, чем у взрослых и старых животных. Островковые клетки мыши характеризуются большей пластичностью, проявляющейся пролиферацией и трансдифференцировкой. Поэтому эксперименты на грызунах имеют несомненные ограничения при переносе данных на человека.

Вместе с тем популяция β-клеток неоднородна. β-Клетки могут различаться по экспрессии генов [16, 56, 92]. Клетки с близким сходством характеристик, такие, как транскрипт, могут быть признаны отдельными субпопуляциями β-клеток. Субпопуляции различаются по частоте в общей популяции β-клеток в зависимости от состояния организма: возраста, болезни, беременности, ожирения и др. [45, 145]. Данные секвенирования одноклеточной РНК показали, что островки человека содержат четыре различных подтипов β-клеток [45], а также потенциально промежуточные стадии [108], которые позволяют предполагать, что β-клетки могут адаптироваться, трансдифференцироваться или подвергаться регенерации [136].

Очевидно, что при необходимости сохранения и увеличения β-клеточной массы более ранние вмешательства, направленные на стимуляцию регенерации β-клеточной массы, могут оказаться более эффективными. Мало разработаны пути повышения репликации, но уже известен ряд митогенов, которые способны увеличить пролиферацию β-клеток [112].

В связи с констатацией того, что скорость пролиферации β-клеток у взрослого человека ниже 0.5% встает вопрос, а такая ли она низкая? Очевидно, в нормальных физиологических условиях она достаточна для восполнения долгоживущих и медленно погибающих β-клеток, в отличие от высокорегенеративных тканей, которые подвергаются воздействию химических агрессивных факторов, например, печень, слизистая ЖКТ и дыхательных путей и др. β-клетки поджелудочной железы функционируют в более "благоприятных" условиях, лишенных воздействия токсических и механических факторов и поэтому они и не должны обладать высоким регенеративным потенциалом по причине их "долгоживучести". Они окончательно дифференцированы и высокоспециализированы к продукции инсулина [56], так как 45% всей РНК в β-клетках кодирует выработку инсулина [84]. Кроме того, решения о жизни/смерти в β-клетках регулируются сильным ответом развернутых белков (UPR), и представляют собой механизм защиты от стресса эндоплазматического ретикулума (ER), который возникает, когда увеличивается потребность в биосинтезе белков, таких как инсулин [141]. При сильном и постоянном стрессе ER UPR может привести к апоптозу β-клеток за счет активации эффекторов смерти. Наоборот, если стресс ER разрешим, UPR способствует выживанию или пролиферации β-клеток [122, 141]. Высокая потребность в синтезе инсулина может привести к стрессу ER и, следовательно, к низкой пролиферации β-клеток и/или гибели β-клеток. Неразрешимый стресс ER может возникать в нескольких контекстах, включая генетическую предрасположенность, хроническое воздействие высоких концентраций глюкозы и дисрегуляцию UPR [48].

С большей вероятностью и частотой сахарный диабет возникает у лиц старшего возраста. Очевидно, это связано с тем, что старение также оказывает негативное влияние на долгоживущие макромолекулярные комплексы и белки, и вследствие этого ускоряет апоптоз и снижает пролиферацию β-клеток. В процессе старения соотношение активаторов клеточного цикла и ингибиторов смещается в пользу ингибиторов [38, 39]. Примером этого является ингибитор клеточного цикла p16, экспрессия которого увеличивается с возрастом [59, 68]. Экспрессия p16 эпигенетически репрессируется энхансером гомолога 2 zeste (Ezh2). В стареющих β-клетках экспрессия Ezh2 снижается, ослабляя репрессию p16 [54, 112]. Также было показано, что β-клетки мышей имеют рефрактерный период – временной интервал сразу после деления, в течение которого деление не может повториться. Было показано, что старение приводит к удлинению этого периода в β-клетках [107]. Конкретные механизмы, с помощью которых покоящиеся β-клетки повторно вступают в активный клеточный цикл не ясны. Это может привести к открытию новых механизмов, регулирующих увеличение массы β-клеток и облегчить разработку методов лечения диабета, основанных на экспансии β-клеток.

Механизмы, лежащие в основе процессов регенерации β-клеток поджелудочной железы при сахарном диабете 1 и 2 типа, не имеют больших отличий, а поэтому применение лекарственных средств, активирующих процессы регенерации и пролиферации может дать положительный результат при обеих формах сахарного диабета.

ПАТОГЕНЕЗ ГИБЕЛИ β-КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ СД

Патогенез СД 1 и 2 типа и причины гибели β-клеток поджелудочной железы существенно отличаются.

В настоящее время СД 1 типа рассматривается как аутоиммунное заболевание, вызывающее разрушение β-клеток [105]. Ткань поджелудочной железы при СД 1 типа инфильтрирована цитотоксическими Т-лимфоцитами, макрофагами и др. иммунными клетками, которые продуцируют различные провоспалительные факторы, активируют ядерный транскрипционный фактор NF-kB, запускающий выработку провоспалительных цитокинов: IL-lb, IL-6, TNF, активирующий индуцибельную нитрооксид синтазу (iNOS) и др. Поэтому защита β-клеток от разрушения путем подавления иммунновоспалительных процессов является логичной стратегией лечения СД 1 типа.

В основе патогенеза усиления апоптоза и гибели β-клеток поджелудочной железы при СД 1 и 2 типа вовлечены противоборствующие ядерные транскрипционные факторы: NF-kB и Nrf2. NF-kB экспрессирует синтез провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-6, TNF и др.) и iNOS и подавляет активность ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ). Ядерный фактор, связанный с эритроидом-2 (Nrf2) – главный регулятор транскрипции ферментов антиоксидативной защиты (СОД, каталазы, глутатионпероксидазы, гемоксигеназы) является ключевым регулятором защитных реакций антиоксидантной и противовоспалительной защиты [61, 72, 119, 143, 144]. Его домены Neh 2 взаимодействуют с негативным регулятором, называемым Kelch-подобным ECH-ассоциированным белком 1 (Keap 1) [133]. Keap 1

связывается с Nrf2, и контролирует реакции на окислительный стресс и токсины, способствуя его убиквитированию и модифицирует тиоловые группы на остатках цистеина в Keap 1 и его функция подавляется. Это приводит к высвобождению Nrf2 и активации антиоксидантного ответа (ARE). Nrf2 может защищать структуры от повреждения АФК, ингибируя NF-kB и воспаление с ним связанное [10, 91]. Поэтому поиск препаратов, подавляющих активность NF-kB и наоборот, активирующих Nrf2 представляет важный аспект новых путей фармакотерапии сахарного диабета и предупреждения его осложнений.

Доказано, что ключевым фактором в иммунопатогенезе СД 1 типа является выработка антител к глутаматдекарбоксилазе GAD-65, которая является антигеном-мишенью при сахарном диабете [95]. У человека превалирует GAD-65, а у грызунов GAD-67. Антитела к GAD-65 были обнаружены и у мышей с СД 1 типа, и у больных СД 1 типа или с риском развития этого заболевания. Высказано предположение, что аутоиммунитет против GAD-65 истощает клетки, продуцирующие GAD-65, что приводит к локальному дефициту ГАМК, нарушению ее гомеостатической функции и дальнейшему снижению числа β-клеток и выработки инсулина [60, 66, 67, 138].

СД 2 типа является мультифакторным заболеванием, в патогенезе которого принимают участие множество механизмов. Основными факторами риска развития диабета 2 типа является ожирение и ассоциированная с ним инсулинорезистентность [127]. До появления клинических признаков, т.е. во время стадии преддиабета и инсулин-резистентности, β-клетки поджелудочной железы компенсируют резистентность к инсулину путем повышенной его секреции. Это отмечено у некоторых тучных людей, у которых наблюдается повышенная продукция инсулина β-клетками поджелудочной железы в ответ на прием пищи [131]. Таким образом, основными патогенетическими различиями между двумя формами: СД 1 типа является иммуноопосредованным, а СД 2 типа обусловлен метаболическими механизмами [136].

Ведущее проявление СД – гипергликемия практически всегда сопровождается дислипедемией. Глюкозотоксичность и липотоксичность приводят к развитию воспаления, окислительного и нитрозативного стресса. На фоне образования избыточного количества активных форм кислорода (АФК) и активации продукции избыточного количества оксида азота, который взаимодействуя с АФК, быстро превращается в пероксинитрит и совокупно с АФК повреждает белки, липиды, ДНК, клеточные мембраны, митохондрии и др. компоненты β-клеток, что приводит к их дисфункции, апоптозу и гибели [57, 102, 117]. Поэтому дефицит β-клеток является общим признаком СД 1 типа и поздних стадий СД 2 типа. Отсюда следует, что подавление иммунных реакций, окислительного и нитрозативного стресса и воспаления в β-клетках является важной задачей в профилактике их потери и лечении СД 1 и 2 типов.

Среди новых мишеней, воздействуя на которые можно предупредить падение β-клеточной массы, добиться нормализации уровня сахара в крови и предупредить развитие осложнений СД, в последнее десятилетие в зарубежной литературе большое внимание уделяется гамма-аминомасляной кислоте и веществам, активирующим ГАМК-ергическую систему [17, 69, 98, 136, 138]. Выделяются важные для лечения СД свойства у ГАМК: иммуномодулирующие, антиоксидантные (посредством регуляции соотношения NADP/NADPH и NOX4-опосредованного накопления АФК), противовоспалительные и панкреопротективные эффекты (подавление апоптоза и гибели β-клеток и активация их регенерации, увеличение массы β-клеток) [11, 60, 112, 136]. В отечественной литературе мы не нашли обзорных работ, отражающих роль ГАМК в функционировании β-клеток поджелудочной железы и углеводного гомеостаза в условиях нормы и сахарного диабета.

В данном обзоре представлены сведения, полученные из баз данных Medline и PubMed, отражающие роль ГАМК и веществ с ГАМК-ергическим действием в функционировании β-клеток поджелудочной железы и углеводного гомеостаза в условиях нормы и сахарного диабета. При этом использовались ключевые слова: ГАМК, сахарный диабет (СД), апоптоз, регенерация, пролиферация β-клеток, гипергликемия, агонисты $ГАМК_А$ и $ГАМК_В$ рецепторов.

РОЛЬ ГАМК В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С момента открытия ГАМК в головном мозге и установления ее тормозной функции в ЦНС наши знания о ней и ГАМК-ергической системе значительно расширились и трансформировались. Установлено, что ГАМК определяется не только в центральной, но и в периферической нервной системе, сердечно-сосудистой, дыхательной системе, желудочно-кишечном тракте, в иммунокомпетентных клетках, яичниках и других органах. В тканях поджелудочной железы концентрация ГАМК сопоставима с таковой в головном мозге. Кроме того, ГАМК высоко экспрессируется в различных островках Лангерганса, что указывает на потенциальную паракринную роль ГАМК в биологии поджелудочной железы [11, 69, 75, 88, 99, 115, 130]. Вместе с тем эндокринологические свойства ГАМК изучены недостаточно.

В норме концентрация ГАМК в плазме составляет 450–500 нМ. Очевидно, этого достаточно для активации рецепторов β-клеток, потому что они имеют особенно высокое сродство и, по-видимому, оптимально реагируют на ГАМК в наномолярном диапазоне 100–1000 нМ, что обеспечивает максимальную частоту открытия одиночных ионных каналов, вызывая деполяризацию при взаимодействии с $ГАМК_А$ рецептором и гиперполяризацию при взаимодействии с $ГАМК_В$ рецептором [69].

Уровни внутриклеточного ГАМК определяются его синтезом, опосредованным глутаматдекарбоксилазой (GAD) либо GAD65 у человека, либо GAD67 у грызунов [60]. Инактивация аминокислоты осуществляется с помощью ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) или переноса клеточного и внеклеточного ГАМК в клетки ее транспортерами (GAT) [24, 41]. В синаптических везикулах нейронов и β-клеток обнаруживается декарбоксилаза глутаминовой кислоты GAD65, тогда как GAD67 имеет цитозольное расположение [24, 25]. Экспрессия фермента в β-клетках поджелудочной железы у людей и мышей различается [30]. ГАМК загружается в секреторные везикулы с помощью везикулярного ингибитора переноса аминокислот [49]. Она содержится в секреторных гранулах инсулина, синаптических микровезикулах, а также в цитоплазме β-клеток [23, 65]. Высвобождается ГАМК из островков поджелудочной железы в результате экзоцитоза вместе с инсулином, С-пептидом, грелином, имилином из везикулы с плотным ядром [134]. Фоновое высвобождение ГАМК в β-клетках цитозольного пула происходит пульсирующим образом и независимо от глюкозы [82].

ГАМК в организме животных и человека свое влияние на активность различных органов и систем оказывает через специфические $ГАМК_А$ и $ГАМК_В$ рецепторы, которые также кодируются разными семействами генов и действуют разными внутриклеточными путями [98, 121, 136].

В островках Лангерганса $ГАМК_А$ рецепторы представляют собой лиганд-управляемые быстродействующие Cl-ионные каналы. По аминокислотному сходству $ГАМК_А$ рецепторы делятся на 7 семейств и 19 субъединиц ($\alpha1$–$\alpha6$, $\beta1$–$\beta4$, $\gamma1$–$\gamma4$, δ, ε, π, и рр-3), которые могут образовывать различные подтипы, которые представляют собой пентамерные гетеро- или гомомерные функционально активные комплексы [28, 75, 121]. Чтобы активировать $ГАМК_А$ рецепторы, необходимо образовать пентамер из двух субъединиц α, двух β и одной γ, либо пентамеры субъединиц β [75]. Напротив, медленнодействующие $ГАМК_В$-рецепторы (известные как метаботропные) представлены G-белками и состоят из 2-х субъединиц B1 и B2 [18, 99, 130]. Активация этих рецепторов вызывает открытие калиевых каналов, гиперполяризацию мембран и снижение активности клеток [18, 99]. При этом предотвращается открытие Na и Ca каналов, что приводит к ингибирующему действию. В β-клетках баклофен, специфический агонист $ГАМК_В$ рецепторов, ингибирует аденилатциклазу и передачу сигналов цАМФ, вызывая снижение экспрессии генов, специфичных для β-клеток и модуляцию секреции инсулина, что подчеркивает роль $ГАМК_В$ рецепторов в регуляции секреции инсулина [99]. Рассмотрение строения и функциональных свойств рецепторов ГАМК в β-клетках поджелудочной железы не входит в задачу данного обзора, они более подробно представлены в ряде опубликованных работ [69, 88, 99, 130].

В настоящее время появляются пока единичные публикации, в которых анализируется зависимость фармакологической активности в зависимости от активации определенных субъединиц $ГАМК_А$ рецептора [12].

Изоформы $ГАМК_А$ рецепторов формируются разной конфигурацией субъединиц и, как показано на примере ЦНС, это лежит в основе фазовых и тонических эффектов ГАМК. В основе панкреотропных эффектов ГАМК лежат взаимодействия с различными субъединицами ГАМК рецепторов. Это видно на примере диазепама – неселективного положительного аллостерического модулятора субъединиц $ГАМК_А$ рецептора. Так, диазепам, взаимодействуя с различными α-субъединицами, например с субъединицей $\alpha1$ – формирует седативный и противосудорожный эффект, с $\alpha2$ – противотревожный, $\alpha5$ – когнитивный [12].

Интерстициальная ГАМК активирует внесинаптические каналы на β-клетках поджелудочной железы во время секреции инсулина. У пациентов с СД 2 типа регуляция $ГАМК_А$ рецепторных ионных каналов снижена [69].

Гамма-аминомасляная кислота, продуцируемая β-клетками, через рецепторы ГАМК типа А регулирует активацию кальций-зависимого сигнального пути [23, 43] и вольтаж-зависимые каналы, активирующие нижестоящие сигнальные каскады PI3K/Akt [114], CREB–IPS-2 [98] и SIRT-1 [98, 138, 140]. Фосфорилирование CREB ген субстрата-2 рецептора инсулина (IRS-2) через $ГАМК_А$ и $ГАМК_В$ рецепторы может быть определяющим в регуляции массы и функций β-клеток. Вследствие этого ГАМК может подавлять апоптоз, гибель, дедифференцировку, а с другой стороны, активировать репликацию, регенерацию и дифференцировку β-клеток [12, 72, 112, 136, 138].

ГАМК стимулирует фосфорилирование CREB через цАМФ-элемент связывающий белок (AMPK) – известный как ключевой фактор транскрипции, ответственный за поддержание гена

инсулина и выживание β-клеток [98, 109]. Таким образом, трофические эффекты ГАМК передаются активацией сигнальных путей Akt и CREB независимо друг от друга, но для оптимального ответа необходима активация обоих путей [98]. Участие Ca^{2+} и CREB и зависимая от них активация IRS-2 β-клеток глюкозой важна для пластичности ответа β-клеток на повышенную потребность в инсулине. ГАМК-индуцированная активация CREB одновременно связана с повышенным уровнем экспрессии транскрипта IRS-2.

Роль ГАМК-ергической системы в регуляции углеводного обмена подтверждается и тем, что генетическая супрессия ГАМК-А рецепторов значительно снижала массу β-клеток и стимулированную глюкозой секрецию инсулина, что приводило к нарушению гомеостаза глюкозы [138].

Постоянный высокий уровень глюкозы или повышенный уровень цитоплазматического АТФ может подавлять продукцию ГАМК и ее высвобождение из β-клеток [69]. Menegaz с соавторами [82] у пациентов с СД 1 и 2 типа выявили снижение содержания ГАМК в островках поджелудочной железы. Это свидетельствует о том, что потеря ГАМК в β-клетках поджелудочной железы коррелирует с патогенезом диабета, но у больных с сахарным диабетом 1 типа уровень ГАМК в системной крови не отличается от здоровых людей [60]. По нашему мнению, это можно объяснить тем, что секреция ГАМК β-клетками в небольшом объеме не оказывает влияния на содержание ГАМК в общем кровотоке.

В островковых клетках ГАМК оказывает гиперполяризирующее или деполяризующее действие в зависимости от типа клеток. При связывании ГАМК с рецептором типа А на β-клетках происходит открытие хлорного канала и выход Cl^- из клетки, что приводит к деполяризации мембраны. На α-клетки ГАМК действует противоположно из-за наличия котранспортера, концентрация ионов в клетке мала, при открытии канала ток ионов направлен внутрь клетки, что вызывает гиперполяризацию (процесс обратный деполяризации). Вследствие этого ответ α- и β-клеток на действие ГАМК различается, если на первые оказывается ингибирующее действие, то на вторые стимулирующий эффект [23, 43, 69, 142].

В островках поджелудочной железы в инсулин-продуцирующих β-клетках экпрессируются $ГАМК_А$ и $ГАМК_В$ рецепторы, которые формируют различные механизмы передачи сигналов [11, 23, 53, 121, 130]. Было показано, что активация любых из этих рецепторов способствует выживанию и репликации β-клеток у мышей с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [94, 114], а также защищает островки человека, имплантируемые мышам с иммунодефицитом [23, 121, 125, 126]. Содержание ГАМК в β-клетках у пациентов с СД 1 и 2 типа истощается и нарушается секреция инсулина [82]. Это подтверждает утверждение, что потеря ГАМК коррелирует с патогенезом сахарного диабета.

Таким образом, ГАМК играет важную роль в регуляции функции островковых клеток и гомеостаза глюкозы, участвует в тонкой настройке чувствительности β-клеток к глюкозе [11, 12, 43, 116, 138].

Отдельного рассмотрения заслуживают данные о влиянии ГАМК на апоптоз и гибель β-клеток, а также их влияние на регенерацию при сахарном диабете 1 и 2 типа.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА АПОПТОЗ И ГИБЕЛЬ β-кЛЕТОК

Роль ГАМК-ергической системы в регуляции функции поджелудочной железы и углеводного обмена хорошо иллюстрируется в ряде работ, доказывающих эффективность применения ГАМК у животных (мышей и крыс) с экспериментальным СД 1 и 2 типа [11, 60, 97, 98, 114, 125, 128, 136, 138].

Влияние ГАМК на апоптоз и гибель β-клеток, изучалось и в условиях *in vitro* на изолированных β-клетках и островках Лангерганса грызунов и человека, и в условиях *in vivo* на фоне воздействия апоптотических индукторов и применения ГАМК и веществ с ГАМК-ергическим действием.

На клонированных клетках INS-1 и изолированных островках мыши, обработанных апоптотическим индуктором стрептозотоцином (STZ), ГАМК значительно снижала гибель β-клеток [114].

Для того чтобы подтвердить будет ли оказан тот же эффект на человеческие клетки, была проведена ксенотрансплантация островков человека. Для этого иммунодефицитным мышам с диабетом, вызванным стрептозотоцином, пересадили субоптимальную массу островков человека. Обработка клеток гамма-аминомасляной кислотой увеличивала пролиферацию привитых β-клеток, одновременно уменьшая апоптоз, что в итоге приводило к увеличению массы β-клеток и повышению в крови циркулирующего человеческого инсулина и снижению уровня глюкагона. Важно отметить, что после введения ГАМК вся масса β-клеток может быть регенерирована по меньшей мере дважды после двух циклов абляции β-клеток, опосредованных стрептозотоцином [98, 135].

В условиях *in vitro* при изучении влияния ГАМК на выживаемость изолированных человеческих островков Лангерганса было установлено, что эффект зависел от концентрации ГАМК в питательной среде, так как слишком высокие ее уровни могут десенсибилизировать рецепторы и приводить к снижению эффектов, обусловленных их активацией. Также было отмечено, что для достижения оптимальных результатов в дол-

госрочных наблюдениях за жизнеспособностью β-клеток необходимо ежедневно добавлять ГАМК в питательную среду, что приводит к повышению их выживаемости [69].

В условиях *in vivo* проведено ряд исследований по оценке защитного действия ГАМК в отношении β-клеток при сахарном диабете 1 и 2 типа. Полученные результаты указывают на перспективность фармакологической коррекции функционального состояния β-клеток посредством активации ГАМК рецепторов [125]. Было обнаружено, что у мышей с диабетом, индуцированным введением стрептозотоцина, наблюдалась значительная потеря островковых β-клеток, при этом остаточные островки содержали в основном α-клетки, что может свидетельствовать о низкой чувствительности их к цитотоксическому действию STZ. Ежедневные инъекции ГАМК, начатые за 7 дней до введения STZ, предотвращали потерю β-клеток, и значительная часть массы β-клеток была сохранена, тогда как масса α-клеток была снижена. У мышей, получавших ГАМК, зарегистрирован более высокий уровень циркулирующего инсулина и более низкий глюкагона в течение 53 дней после инъекции STZ. Чувствительность к инсулину не менялась, но при этом толерантность к глюкагону была значительно снижена [98]. Эти эффекты важны в терапии СД, т.к. у основных средств базовой терапии такие эффекты отсутствуют или слабо выражены.

В большом числе работ, выполненных *in vitro* и *in vivo*, было установлено, что ГАМК увеличивает продукцию инсулина у человека и грызунов в условиях нормы и при СД [43, 114]. Многие авторы связывают снижение апоптоза, гибель β-клеток, усиление репликации и регенерации, модулирующее влияние на экзоцитоз, секрецию инсулина и глюкагона под влиянием ГАМК, с ее иммуномодулирующим действием [114, 125, 127, 135, 138].

Учитывая важную роль иммунных процессов в развитии апоптоза и гибели β-клеток, иммуномодулирующие свойства ГАМК имеют несомненное значение для сохранения β-клеточной массы. Иммунотропные свойства ГАМК и ее структурных аналогов были отражены в многочисленных отечественных [4, 5] и зарубежных публикациях [19, 63, 115]. Было установлено, что ГАМК и вещества с ГАМК-ергическим действием оказывают модулирующее влияние на врожденный, клеточный и гуморальный иммунитет у интактных животных и в условиях иммуносупрессии и иммунного стресса [4, 6]. Способность ГАМК оказывать иммуносупрессивное действие может иметь самостоятельное значение при активации иммунных процессов в поджелудочной железе, что имеет место в патогенезе СД 1 типа, при пересадке островков или донорских β-клеток, а также при вяло текущем воспалении, которое имеет место и при СД 2 типа. В частности, системные уровни ГАМК положительно коррелировали с уровнем провоспалительных цитокинов IL-1b, IL-12, IL-15, IL-6, которые считаются ключевыми медиаторами разрушения β-клеток [60].

С помощью ПЦР с обратной транскрипцией установлено, что ГАМК-рецепторы и ферменты, продуцирующие ГАМК экспрессируются в иммунных клетках: Т и В-клетках, макрофагах, дендритных клетках животных и человека [19, 41, 60, 64, 81, 129, 136]. Активация $ГАМК_A$-рецепторов приводит к подавлению пролиферации Т-клеток, снижению антиген-специфических ответов Th-1 иTh-17, усилению CD7+ и CD8+ [115, 127]. У нокаутов по $ГАМК_A$ рецепторам усиливается воспаление [115]. Все представленное указывает на то, что подавление выработки провоспалительных цитокинов приводит к снижению тяжести сахарного диабета 1 типа [19].

Важное значение в панкреопротективном действии имеет то, что ГАМК может ингибировать активность NF-kB и повышать активность Nrf2. Эти свойства ГАМК позволяют подавлять окислительный и нитрозативный стресс, воспаление и процессы апоптоза и гибели β-клеток, и, одновременно, способствовать их регенерации и сохранению β-клеточной массы [95, 119, 136].

Подавление экспрессии NF-kB и антиапоптотическое действие препаратов, активирующих ГАМК-АР, может быть обусловлено индукцией SIRT-1. Стимуляция SIRT-1 приводит к деацетилированию p65, что ингибирует активацию пути NF-kB [95, 140, 143]. Активированная NAD^+ зависимая активность белка деацетилазы SIRT-1 подавляет воспалительные процессы в β-клетках и увеличивает продукцию инсулина [95]. Способность ГАМК индуцировать SIRT и NAD в островковых клетках человека играет важную роль в ее антиапоптотическом действии. Это действие связывают с тем, что ГАМК повышает уровень циркулирующего α-Клото в крови, а также его экспрессию в поджелудочной железе [74, 96].

Установлено, что ГАМК и белок Клото однонаправленно подавляют провоспалительные эффекты мононуклеарных клеток периферической крови и CD4+ Т-клеток у животных с экспериментальным СД 1 типа, а также угнетают активность транскрипционного ядерного фактора каппа-би (Nf-kB), что приводит к уменьшению продукции провоспалительных цитокинов (IL-lb, IL-6, TNF) и снижению активности индуцибельной нитроксидсинтазы [19, 115, 127, 131, 136]. ГАМК и белок Клото активируют другой транскрипционный фактор Nrf2, контролирующий окислительный стресс и воспаление. У животных с нокаутом по БК все перечисленные эффекты ГАМК уменьшаются или отсутствуют, что является свидетель-

ством посреднической роли БК в панркеопротективных эффектах ГАМК.

В данном обзоре мы не даем развернутой характеристики БК, так как его структура, действие в норме и при различных патологиях подробно изложены в ряде отечественных и зарубежных обзорах [3, 132], в том числе и при СД [61].

У мышей склонных к аутоиммунному диабету, применение ГАМК (в качестве монотерапии) предотвращала инсулит и диабет и эффективно стимулировала пролиферацию β-клеток [19, 138]. Однако этот эффект был кратковременным. Комбинированная же терапия ГАМК и ингибитора ДПП-4 ситаглиптина значительно увеличивала терапевтический эффект, если сравнивать с монотерапией [138].

Таким образом, ГАМК в условиях *in vitro* и *in vivo* уменьшает апоптоз и гибель β-клеток, защищая их от действия агрессивных факторов, окислительного и нитрозативного стресса, воспаления. Эти эффекты обусловлены повышением выработки БК, активацией Nrf2 и SIRT и подавлением активности NF-kB в поджелудочной железе и продукции провоспалительных цитокинов IL-1B, IL-6, TNF и iNOS.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА РЕГЕНЕРАЦИЮ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ, РЕПЛИКАЦИЮ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ β-КЛЕТОК

Течение СД 1 и 2 типа в значительной степени связаны, с одной стороны, процессами развития апоптоза и гибели β-клеток, с другой стороны, с их сниженной регенерацией [130, 136].

Известно, что пролиферация и регенерация является основным источником обновления β-клеток у взрослых грызунов и у человека [20, 44].

Поэтому стратегия стимулирования пролиферации, регенерации, неогенеза, трансдифференцировки β-клеток имеет большое значение для лечения диабета, особенно диабета 1 типа или 2 типа с значительной потерей β-клеток. К таким препаратам двоякого действия могут быть отнесены ГАМК и препараты с ГАМК-ергическим действием.

Для понимания механизмов, обеспечивающих сохранение β-клеточной массы, необходимо понять – как происходит регенерация β-клеток: путем пролиферации или путем неогенеза. Ряд авторов считает, что увеличение массы β-клеток возможно, но за счет репликации существующих β-клеток, а не новообразования [50, 101] и, очевидно, β-клетки проявляют определенную степень пластичности в регуляции своей массы, это позволяет предполагать, что стимуляция регенерации β-клеток и увеличение массы β-клеток при диабете возможна [104].

При решении проблемы активации, регенерации, пролиферации, репликации и дифференцировки β-клеток необходимо решить трудную задачу, связанную с их низкой скоростью репликации у взрослого человека (0.1–0.5%). Доказательством этому служат данные Purwana и соавторов [98], которые увидели под влиянием ГАМК усиление репликации β-клеток в привитых островках человека, что обусловлено активацией кальций-зависимого пути и нижестоящего сигнального пути PI3K/Akt и CREB–IRS2. При обоих типах сахарного диабета в поджелудочной железе остается некоторое количество β-клеток с остаточной функциональностью, которые посредством репликации могут служить источником восстановления популяции β-клеточной массы, особенно у пациентов с СД 2 типа из-за большего пула остаточных β-клеток и отсутствия их аутоиммунной деструкции [112].

Большинство исследований, касающихся изучения процессов репликации β-клеток в условиях нормы и при сахарном диабете выполнялись на грызунах (чаще мышах). Поэтому данные, полученные на грызунах, должны с осторожностью транслироваться на человека. Регенерация β-клеток у грызунов (мышей и крыс) и человека идет однонаправленно, но у крыс интенсивнее, чем у человека, однако принципиальным является то, что она возможна. На наш взгляд, есть основание на эту проблему смотреть более оптимистично, так как уже есть предпосылки получить существенное увеличение пролиферации при применении ГАМК совместно с другими митогенами, другими гипогликемическими препаратами, когда можно увеличить пролиферацию β-клеток до 5–8% [8, 103, 112, 137]. Определенный синергизм в действии ГАМК наблюдается при одновременном применении с агонистами рецепторов ГПП-1 [136] ингибиторами DPP-4 [74] и ингибиторами SGLT-2 [37, 136].

Влияние ГАМК на пролиферацию β-клеток *in vitro* и *in vivo* рассмотрено в большом числе работ [73, 96, 98, 114, 125, 126, 136, 138], в которых было показано, что ГАМК статически значимо повышала пролиферацию β-клеток мышей и человека и увеличивала их массу. Критериями репликации авторы считали увеличение Ki 67, Brdu и PDX-1 иммуноокрашенных клеток, которые являются маркерами их роста и дифференцировки.

Другим доказательством трофического влияния ГАМК в β-клетках был анализ с помощью включения [3H] тимидиновой метки (радиоактивно меченый тимидин) в клеточную линию iNS-1. В результате было обнаружено, что обработка β-клеток гамма-аминомасляной кислотой увеличивала в них включение тимидина, уменьшала апоптоз, вызванный стрептозотоцином [114]. Это

свидетельствует о том, что ГАМК активирует синтез ДНК и усиливает регенерацию β-клеток.

Таким образом, установлено, что ГАМК способствует репликации β-клеток, в том числе и в привитых островках человека. Это действие связано с активацией кальций-зависимого сигнального пути и далее нижестоящих сигнальных молекул PI3K/AkT и CREB–IRS2 [98], о чем уже говорилось выше. Эти эффекты снимались при нокауте БК, что свидетельствует о его участии в формировании ГАМК антидиабетогенного действия.

При СД потеря β-клеток не в полной мере возмещается их репликацией, поэтому необходим поиск новых способов лечения, направленных на предупреждение апоптоза и гибели клеток, одновременно усиливающих регенерацию β-клеток. Есть основания предполагать, что еще одним способом восстановления массы β-клеток может быть трансдифференцировка (известная еще как перепрограммирование клонов) других клеток (эндокринных, ацинарных, протоковых и центроацинарных клеток) в новые β-клетки. Для этого необходим поиск и изучение конкретных механизмов трансдифференцировки в β-клетки.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ТРАНСДИФФЕРЕНЦИРОВКУ β-КЛЕТОК

Стремясь разработать методы лечения, альтернативные применению гипогликемических лекарственных средств, необходимо сосредоточить усилия на разработке способов восстановления β-клеток с использованием различных их источников, таких как стволовые, предшественники или дифференцированные клетки. В основе генеза эмбриональных β-клеток лежат генетические программы, понимание которых и вмешательство в которые может дать новый импульс в решении проблемы перехода одного типа клеток в другие [86].

Растущая доступность и чувствительность технологий фенотипирования могут позволить исследователю количественно оценивать сложную и многоядерную природу сигнальных путей, которые участвуют в обеспечении функционирования различных клеток поджелудочной железы, в первую очередь β- и α-клеток и гомеостаза глюкозы. Благополучие углеводного обмена зависит от обеспечения долголетия этих клеток, поддержания их клеточного и энергетического гомеостаза, а поэтому понять механизмы устойчивости β-клеток, сохранения β-клеток, в том числе и полученных из стволовых клеток может стать новой технологией лечения СД.

Интересно отметить, что α- и β-клетки, несмотря на их противоположные роли в контроле уровня гликемии, по данным секвенирования РНК имеют схожие паттерны экспрессии генов. Это сходство теоретически объясняет возможность взаимопревращения одних клеток в другие, в частности перехода α-клеток в β-клетки в моделях экспериментальной потери последних [52] и наоборот, переход β-клеток в α-клетки [52, 116, 120].

Из-за большого сходства и физической близости α-клетки могут быть клетками выбора, так как они более пролиферативны, чем β-клетки и стимулируются при потере β-клеток [13, 40, 124].

Ряд исследований, направленных на установление условий, способствующих взаимопревращению эндокринных клеток или идентификацию эндокринных предшественников, находящихся в островке, был вдохновлен тем фактом, что все эндокринные клетки происходят от выделенных Ngn3+ предшественников и, таким образом, имеют близкие клональные отношения. Генетические исследования показали, что эктопическая экспрессия Pax4 или инактивация Arx в α-клетках приводит к неогенезу функциональных β-клеток из α-клеток [36]. Усиленная экспрессия гена Pax4 в глюкагон-продуцирующих клетках приводит к увеличению количества клеток, подобных β-клеткам. Это показывает, что переключение α-клеток на функционирование по типу β-клеток возможно, а стимулируя Pax4 можно ускорить перепрограммирование α-клетки в β-клетки. Точно так же инактивация опухолевого супрессора Men1 в α-клетках запускает их преобразование в β-клетки, хотя и с одновременным развитием инсулином. Предрасположенность α-клеток к этой трансдифференцировке объясняется сходным состоянием хроматина α- и β-клеток [22]. Эта склонность была дополнительно подтверждена после экстремальных условий абляции β-клеток с использованием подхода с рецептором токсина дифтерии (DTR). Когда β-клетки были почти уничтожены у мышей после полового созревания, трансдифференцированные α-клетки составляли большую часть вновь образованных β-клеток.

В ЭТОЙ СВЯЗИ ВОЗНИКАЕТ ВОПРОС ВЛИЯЕТ ЛИ ГАМК НА ПЕРЕХОД α-КЛЕТОК В β-КЛЕТКИ?

Целый ряд исследований свидетельствует о том, что ГАМК может способствовать превращению α-клеток в β-клетки, тогда как глутамин стимулирует репликацию α-клеток и поддержание массы α-клеток [52]. Поэтому эндогенные α- и β-клетки являются привлекательными источниками для перепрограммирования в β-клетки из-за их близких механизмов функционирования и поддержания клеточной массы.

В 2017 году Ben-Othman с соавторами [17] представили результаты, свидетельствующие о том, что

ГАМК активирует преобразования α-клеток в β-клетки в опытах *in vivo*, что представляло большой интерес и надежду на улучшение методов лечения СД.

В ряде исследований на беспородных мышах было доказано, что в морфогенезе поджелудочной железы последовательно участвуют несколько транскрипционных факторов, от которых зависит путь развития и спецификации клеток. Среди них Pdxl-фактор (панкреотический и дуоденальный гомеотокс 1 еще называемый как фактор промотора инсулина 1) – и гомеобокс 1 NK6 (NKx6), которые представляют собой два широко изученных фактора транскрипции, которые регулируют работу генов, участвующих в развитии поджелудочной железы и контролирующих развитие и работу β-клеток. Pdx-1 необходим для определения эпителия поджелудочной железы [90].

После индукции Ngn3 – основного гена, регулирующего развитие эндокринной поджелудочной железы, включая β-клетки, запускается сложная сеть транскрипционных факторов, включая Arx и Pax4, которые определяют различные пути развития эндокринных клеток-предшественников. В частности, транскрипционные факторы Arx и Pax4, являются взаимно ингибирующими, экспрессия Arx определяет дифференцировку α-клеток, тогда как Pax4 индуцирует дифференцировку β-клеток [22, 35, 36]. При воздействии на ГАМК рецепторы, расположенные на α-клетках поджелудочной железы, происходит ингибирование экспрессии Arx, что приводит к активации Pax4 и стимулированию их превращения в β-клеточный фенотип [17]. Это способствует увеличению массы β-клеток даже после повторных циклов введения стрептозотоцина. В связанном исследовании было показано, что артемизинин (противомалярийный препарат) подавляет экспрессию Arx и способствует трансдифференцировке α-клеток в β-клетки. Авторы предположили, что белок-гефирин является мишенью этого лекарства и его действие опосредуется через усиление передачи сигналов от $ГАМК_A$ рецепторов.

Оказалось, что в эндокринных клетках в результате-трансформации α-клеток в β в несколько раз увеличивается экспрессия генов рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, а также фермента (GAD65 и GAD67), обеспечивающего синтез ГАМК в β-клетках и гефирина [17].

Однако возможность перехода α-клеток в β-клетки не во всех работах находит подтверждение. Так, Ackermann с соавторами [9] применяя ГАМК и артемизин не наблюдали трансдеффференцировки α-клеток в β-клетки. Безусловно, этот вопрос о возможности стимулирования перехода α-клеток в β-клетки имеет большое значение для реальной практики и поэтому требует дополнительных исследований и доказательств. Исследования на клеточных культурах имеют всегда определенные ограничения, связанные с множеством факторов: с используемыми клеточными линиями, использования островков, либо изолированных β-клеток, культуральных сред, поддержанием кислотно-щелочного равновесия в питательной среде и ее оксигенации, в процессе жизнедеятельности клеток (потребляющих O_2 и выделяющих CO_2), протоколов исследований, обученности и опыта исследователя, оборудования и т.д. Все это может лежать в основе неоднозначных результатов, полученных в различных лабораториях, разными авторами. Вместе с тем есть основания считать, что ГАМК является индуктором превращения α-клеток в β-клетки у мышей и островков человека, и это может стать полезной информацией для клинических испытаний. ГАМК (в виде препарата аминалон или гаммалон) широко известный, как цереброваздилататор, может быть транслирована в клинику, как одобренное терапевтическое средство. В основе клинического применения могут быть полезными иммуномоделирующие, противовоспалительные, антиоксидантные, стрессопротективные и другие вышеописанные ее эффекты.

ВОЗМОЖНО ЛИ ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ДЕДИФФЕРЕНЦИРОВКУ β-КЛЕТОК?

Одним из патофизиологических механизмов развития β-клеточной недостаточности и СД может быть их дедифференцировка [26, 32, 74, 112, 118, 136]. После воздействия негативных факторов: гипергликемии, стресса, нарушения кровоснабжения поджелудочной железы и др., они теряют частично или полностью характеристики зрелых здоровых клеток и превращаются в клетки, подобные предшественникам, уже с другими структурными и функциональными характеристиками с потерей зрелых секреторных гранул [32, 118]. Группа Accili и соавторов [7] считают, что приблизительно 30% дефицита β-клеток при СД 2 типа происходит не из-за их апоптоза и гибели, а из-за дедифференцировки и трансдифференцировки β-клеток в другие типы клеток [32]. В ходе дедифференцировки β-клетки не исчезают и при определенных условиях (при введении инсулина, правильном питании, физических упражнениях и др.) могут восстанавливать свои характеристики и увеличивать функциональную массу β-клеток [136]. Поэтому дедифференцировка β-клеток является еще одним вероятным источником пополнения β-клеток, но требует расширенных доказательств, так как некоторые авторы считают эту перспективу сомнительной [26, 78]. Воздействие на этот процесс может предотвратить или обратить вспять трансдифференцировку β-клеток. Решение этой проблемы является

актуальным и практически значимым вопросом для теоретической и практической медицины. Можно предположить, что вещества, подобные ГАМК, подавляющие окислительный и нитрозативный стресс, ингибирующие передачу сигналов NF-kB, продукцию провоспалительных цитокинов могут подавлять воспаление в поджелудочной железе и дедифференцировку β-клеток [29, 136]. Но это предположение требует экспериментального подтверждения.

ВЛИЯНИЕ ГАМК НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ ЧЕЛОВЕЧЕСКИХ β-КЛЕТОК ПРИ ИХ КСЕНОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Учитывая ограниченные возможности восполнения массы β-клеток, особенно при СД 1 типа, с помощью фармакологических средств, разрабатываются технологии трансплантации островков или β-клеток человека.

В 2000 г., опираясь на Эдмонтонский протокол, впервые успешно были трансплантированы островки Лангерганса от трупных доноров [106, 110, 111]. С тех пор эффективность выделения островков и их трансплантация улучшилась. Это привело к уменьшению потребности в донорах и снижению осложнений [21]. Однако возможности пересадки островков от трупного донора ограничены их нехваткой, а также необходимостью пожизненной иммуносупрессии. Поэтому этот подход может использоваться у небольшой группы пациентов [112].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о влиянии ГАМК на пролиферативные и антиапоптотические процессы в условиях трансплантации островковых клеток (выживаемость). В настоящее время эффективность трансплантации островковых клеток сдерживается значительной их потерей (немедленной и хронической), связанной с иммунным отторжением и побочными эффектами иммунодепрессивной терапии. Например, Prud'homme с соавторами [94] в эксперименте *ex vivo* на мышах показали, что иммунодепрессанты (рапамицин, такролимус и микофенолата мофетил) токсичны для β-клеток и снижают их выживаемость. Это побуждает искать иные пути и средства подавления негативных иммунных реакций, лежащих в основе отторжения трансплантированных островков или β-клеток. Установлено, что ГАМК обладает иммуномодулирующими свойствами, но не оказывает цитотоксического действия, может оказаться эффективной и при пересадке островков.

Возможно, ГАМК может оказаться таким препаратом, который в виду его иммуномодулирующих свойств (способности ингибировать активацию и функции антигенпродуцирующих клеток и ответы Th-17 и Th-1) [130], противоспалительных, антиоксидативных и др. может оказаться эффективным и безопасным средством защиты пересаженных островков и β-клеток.

ГАМК способствует репликации β-клеток в привитых островках человека, активируя продукцию белка Клото и кальций зависимый сигнальный путь и нижестоящие сигнальные пути PI3K/Akt и CREB–IRS2 [136]. Безусловно, такие предположения несомненно требуют подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД в настоящее время во всех странах мира является тяжелым социальным и экономическим бременем для больного и общества в целом из-за его широкой распространенности и тяжести осложнений. Практическая медицина располагает большим спектром противодиабетических средств, однако эффективность их не всегда позволяет достичь необходимого уровня сахара в крови и эффективно профилактировать осложнения СД. Поэтому остается актуальным поиск новых средств и новых стратегий лечения СД 1 и 2 типа.

В патогенезе СД 1 и 2 типа (в поздней стадии) определяющую роль играет дефицит β-клеток. Исходя из этого, большое внимание привлекают препараты, замедляющие апоптоз и гибель β-клеток и активирующие их регенерацию, что может быть важным аспектом в стратегии лечения больных с СД. Следует учитывать, что скорость пролиферации β-клеток с возрастом снижается. Так у плодов и новорожденных человека скорость пролиферации составляет 2–4%, а у взрослого в нормальных физиологических условиях снижается до 0.2–0.5%. Несмотря на то, что регенерация у взрослых пациентов снижена, она возможна при применении митогенов, особенно нескольких митогенов, взаимно в большей мере подавляющих апоптоз и гибель и усиливающих пролиферацию β-клеток.

Регенерация β-клеток посредством стимулированной пролиферации находится в центре внимания диабетологов. Задача состоит в том, чтобы найти препараты, которые стимулируют сигнальные пути, отвечающие за пролиферацию β-клеток.

В последние годы в зарубежной литературе уделяется большое внимание роли ГАМК в регуляции углеводного обмена и, в частности, регуляции таких процессов α- и β-клеток поджелудочной железы в условиях нормы и при СД. В отечественной литературе эти свойства ГАМК отражены мало.

ГАМК в β-клетках поджелудочной железы находится в количестве, сопоставимых с таковым в головном мозге, и через $ГАМК_A$ и $ГАМК_B$ рецеп-

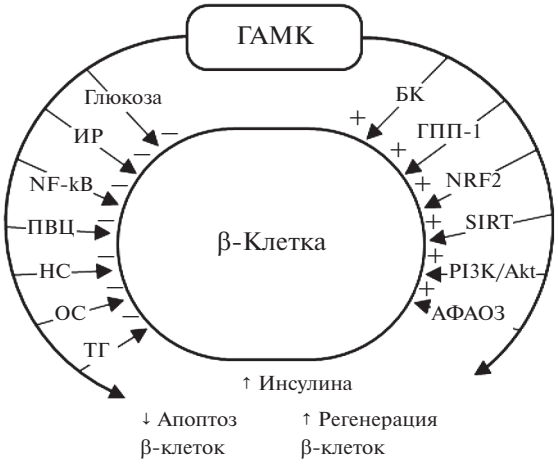

Рис. 1. Влияние ГАМК на мишени, участвующие в регуляции функции β-клеток поджелудочной железы.
Примечание: iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; NF-κB – транскрипционный фактор NF-κB; NRF2 – Nuclear factor erythroid 2-related factor 2; АФАОЗ – активность ферментов антиоксидантной защиты; БК – белок Клото; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1; ИР – инсулинорезистентность; НС – нитрозативный стресс; ОС – оксидативный стресс; ПВЦ – противовоспалительные цитокины; ТГ – толерантность к глюкозе.

торы регулирует активацию кальций зависимого сигнального пути и вольтажзависимые каналы через которые стимулируются нижестоящие сигнальные каскады PI3K/Akt; CREB–IRS-2; SIRT-1 и другие.

В основе патогенеза гибели β-клеток при СД, ведущую роль играет окислительный и нитрозативный стресс, иммуновоспаление. ГАМК регулирует активность ядерных транскрипционных факторов NF-kB и Nrf2. Преобладание первого приводит к усилению продукции активных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, экспрессии индуцибельной NOS, развитию воспаления, ускорению апоптоза и гибели β-клеток, снижению продукции инсулина, развитию осложнений диабета. Противоположные этому развиваются эффекты, связанные с повышением экспрессии Nrf2.

ГАМК у животных с экспериментальным СД подавляет активность NF-kB и повышает экспрессию Nrf2 и, вследствие этого, снижает апоптоз и гибель β-клеток и стимулирует регенерацию β-клеток, посредством как пролиферации, так и трансдифференцировки, увеличивая массу и улучшая функцию β-клеток, повышая продукцию инсулина. При применении ГАМК и веществ с ГАМК-ергическим действием, активирующих $ГАМК_A$ и $ГАМК_B$ рецепторы совместно с другими митогенами может позволить значительно усилить регенерацию β-клеток.

Несомненно, что участие ГАМК в регуляции нормального уровня глюкозы в организме значительно шире, чем регуляция β-клеточной массы. На рис. 1 мы, на основании литературных данных представили многочисленные мишени, упомянутые выше в тексте, которые могут быть вовлечены в регуляцию структуры и функции β-клеток в условиях нормы и при СД.

Представленные в обзоре данные свидетельствуют о том, что ГАМК и препараты, стимулирующие $ГАМК_A$ и $ГАМК_B$ рецепторы, имеют несомненный антидиабетогенный потенциал и могут быть апробированы в клинике в качестве средств адъювантной терапии СД 1 и 2 типа.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта РНФ от 19 апреля 2021 № 21-15-00192 “Панкрео-, эндотелио- и нейропротективные свойства производных ГАМК”.

Выражаем искреннюю благодарность Ю.О. Соколовой и Д.Д. Бородину за техническую помощь в подготовке статьи к публикации.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей обзорной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др.* Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. // Сахарный диабет. 2021. Т. 24. № 3. С. 204–221.
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В., Майорова А.Ю. и др.* Алгоритмы специализированной медицинской по-

мощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск) // Сахарный диабет. 2019. Т. 22. № 1. С. 1–144.

3. *Нестерова А.А., Глинка Е.Ю., Тюренков И.Н. и др.* Белок клото–универсальный регулятор физиологических процессов в организме // Успехи физиологических наук. 2020. Т. 51. № 2. С. 88–104.
4. *Самотруева М.А., Тюренков И.Н., Прилучный С.В. и др.* Психоиммуномоделирующая активность фенибута при экспериментальном гипертиорезе // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2012. Т. 8. № 1. С. 51-56.
5. *Тюренков И.Н., Галимзянов Х.М., Тёплый Д.Л. и др.* Экспериментальное изучение иммунокорригирующих свойств фенотропила в аспекте "доза- эффект" // Иммунология. 2009. Т. 30. № 5. С. 302–305.
6. *Тюренков И.Н., Самотруева М.А., Овчарова А.Н.* Влияние баклофена на показатели клеточного звена иммунитета // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2008. Т. 71. № 3. С. 43–45.
7. *Accili D., Talchai S.C., Kim-Muller J.Y. et al* When β-cells fail: lessons from dedifferentiation // Diabetes Obes. Metab. 2016. V. 18. P. 117–122.
8. *Ackeifi C., Wang P., Karakose E. et al.* GLP-1 receptor agonists synergize with DYRK1A inhibitors to potentiate functional human β cell regeneration // Sci. Transl. Med. 2020. V. 12. № 530. P. eaaw9996.
9. *Ackermann A.M., Moss N.G., Kaestner K.H.* GABA and artesunate do not induce pancreatic α-to-β cell transdifferentiation *in vivo* // Cell Metab. 2018. V. 28. № 5. P. 787–792.
10. *Adoga J.O., Channa, M.L. Nadar A.* Type-2 diabetic rat heart: the effect of kolaviron on mTOR-1, P70S60K, PKC-α, NF-kB, SOD-2, NRF-2, eNOS, AKT-1, ACE, and P38 MAPK gene expression profile // Biomed. Pharmacother. 2022. V. 148. P.112736.
11. *Al-Kuraishy H.M., Hussian N.R., Al-Naimi M.S. et al.* The potential role of pancreatic γ-aminobutyric acid (GABA) in diabetes mellitus: a critical reappraisal // Int. J. Prev. Med. 2021. V. 2. P.19.
12. *Antoni F.A.* The case for clinical trials with novel GABAergic drugs in diabetes mellitus and obesity // Life (Basel). 2022. V. 12. № 2. P. 322.
13. *Balboa D., Iworima D.G., Kieffer T.J.* Human pluripotent stem cells to model islet defects in diabetes // Front. Endocrinol. 2021. V. 12. P. 642152.
14. *Bastidas-Ponce A., Scheibner K., Lickert H. et al.* Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development // Development. 2017. V. 144. № 16. P. 2873–2888.
15. *Belle van T.L., Coppieters K.T., von Herrath M.G.* Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies // Physiol. Rev. 2011. V. 91. № 1. P. 79–118.
16. *Benninger R.K.P., Hodson D.J.* New understanding of β-cell heterogeneity and in situ islet function // Diabetes. 2018. V. 67. P. 537–547.
17. *Ben-Othman N., Vieira A., Courtney M. et al.* Long-term GABA administration induces alpha cell-mediated beta-like cell neogenesis // Cell. 2017. V. 168. № 1–2. P. 73–85.
18. *Bettler B., Kaupmann K., Mosbacher J. et al.* Molecular structure and physiological functions of GABAB receptors // Physiological Reviews. 2004. V. 84. № 3. P. 835–867.
19. *Bhandage A.K., Jin Z., Korol S.V. et al.* GABA regulates release of inflammatory cytokines from peripheral blood mononuclear cells and CD4+ T cells and is immunosuppressive in type 1 diabetes // EBioMedicine. 2018. № 30. P. 283–294.
20. *Bonner-Weir S., Li W.C., Ouziel-Yahalom L. et al.* β-Cell growth and regeneration: replication is only part of the story // Diabetes. 2010. V. 59. № 10. P. 2340–2348.
21. *Bottino R., Knoll M.F., Knoll C.A. et al.* The future of islet transplantation is now // Frontiers in Medicine. 2018. № 5. P. 202.
22. *Bramswig N.C., Kaestner K.H.* Transcriptional regulation of α-cell differentiation // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011. № 13. P. 13–20.
23. *Braun M., Ramracheya R., Bengtsson M. et al.* γ-Aminobutyric acid (GABA) is an autocrine excitatory transmitter in human pancreatic β-cells // Diabetes. 2010. V. 59 № 7. P. 1694–1701.
24. *Bu D.F., Erlander M.G., Hitz B.C. et al.* Two human glutamate decarboxylases, 65-kDa GAD and 67-kDa GAD, are each encoded by a single gene // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. № 89. P. 2115–2119.
25. *Buddhala C., Hsu C.C., Wu J.Y.* A novel mechanism for GABA synthesis and packaging into synaptic vesicles // Neurochem. Internat. 2009. V. 55. № 1–3. P. 9–12.
26. *Butler A.E., Dhawan S., Hoang J. et al.* Beta-cell deficit in obese type 2 diabetes, a minor role of beta-cell dedifferentiation and degranulation // J Clin Endocrinol Metab. 2016. V. 101. P. 523–532.
27. *Campbel S.A., Golec D.P., Hubert M. et al.* Human islets contain a subpopulation of glucagon-like peptide-1 secreting α cells that is increased in type 2 diabetes // Mol Metab. 2020. V. 39. P. 101014.
28. *Chebib M., Johnston G.A.* GABA-activated ligand gated ion channels: medicinal chemistry and molecular biology // J. Med. Chem. 2000. V. 43. № 8. P. 1427–1447.
29. *Chen H., Zho W., Ruan Y. et al.* Reversal of angiotensin ll-induced β-cell dedifferentiation via inhibition of NF-κB signaling // Molecular Medicine. 2018. V. 24. № 1. P. 43.
30. *Chessler S.D., Lernmark Å.* Alternative splicing of GAD67 results in the synthesis of a third form of glutamic-acid decarboxylase in human islets and other non-neural tissues // J. Biol. Chem. 2000. V. 275. № 7. P. 5188–5192.

31. *Chon S., Riveline J.P., Blondeau B. et al.* Incretin-based therapy and pancreatic beta cells // Diabetes & Metabolism. 2014. V. 40. № 6. P. 411–422.

32. *Cinti F., Bouchi R., Kim-Muller J.Y. et al.* Evidence of β-cell dedifferentiation in human type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. V. 101. № 3. P. 1044–1054.

33. *Cnop M., Hughes S.J., Igoillo-Esteve M. et al.* The long lifespan and low turnover of human islet beta cells estimated by mathematical modelling of lipofuscin accumulation // Diabetologia. 2010. V. 53. № 2. P. 321–330.

34. *Collombat P., Hecksher-Sørense J., Serup P. et al.* Specifying pancreatic endocrine cell fates // Mechanisms of Development. 2006. V. 123. № 7. P. 501–512.

35. *Collombat P., Mansouri A., Hecksher-Sørensen J. et al.* Opposing actions of Arx and Pax4 in endocrine pancreas development // Genes & Development. 2003. V. 17. № 20. P. 2591–2603.

36. *Collombat P., Xu X., Ravassard P., Sosa-Pineda B. et al.* The ectopic expression of Pax4 in the mouse pancreas converts progenitor cells into alpha and subsequently beta cells // Cell. 2009. V. 138. P. 449–462.

37. *Daems C., Welsch S., Boughaleb H. et al.* Early treatment with Empagliflozin and GABA improves β-cell mass and glucose tolerance in streptozotocin-treated mice // J. Diabetes Res. 2019. V. 2019. P. 2813489.

38. *Dai C., Hang Y., Shostak A. et al.* Age-dependent human β cell proliferation induced by glucagon-like peptide 1 and calcineurin signaling // J. Clin. Investig. 2017. V. 127. № 10. P. 3835–3844.

39. *De Tata V.* Age-related impairment of pancreatic Beta-cell function: pathophysiological and cellular mechanisms // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2014. V. 5. P. 138.

40. *Dean E.D., Li M., Prasad N., Wisniewski S.N. et al.* Interrupted glucagon signaling reveals hepatic α cell axis and role for L-glutamine in α cell proliferation // Cell Metab. 2017. V. 25. № 6. P. 1362–1373.e5.

41. *Dionisio L., José De Rosa M., Bouzat C., Esandi Mdel C.* An intrinsic GABAergic system in human lymphocytes // Neuropharmacology. 2011. V. 60. № 2–3. P. 513–519.

42. *Dolenšek J., Rupnik M.S., Stožer A.* Structural similarities and differences between the human and the mouse pancreas // Islets. 2015. V. 7. № 1. P. e1024405.

43. *Dong H., Kumar M., Zhang Y. et al.* Gamma-aminobutyric acid up- and downregulates insulin secretion from beta cells in concert with changes in glucose concentration // Diabetologia. 2006. V. 49. № 4. P. 697–705.

44. *Dor Y., Brown J., Martinez O.I., Melton D.A.* Adult pancreatic beta-cells are formed by self-duplication rather than stem-cell differentiation // Nature. 2004. V. 429. № 6987. P. 41–46.

45. *Dorrell C., Schug J., Canaday P.S. et al.* Human islets contain four distinct subtypes of β cells // Nat. Commun. 2016. V. 7. P. 11756.

46. *Eizirik D.L., Pasquali L., Cnop M.* Pancreatic β-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure // Nat. Rev. Endocrinol. 2020. V. 16. № 7. P. 349–362.

47. *Fava G.E., Dong E.W., Wu H.* Intra-islet glucagon-like peptide 1 // J. Diabetes Complications. 2016. V. 30. № 8. P. 1651–1658.

48. *Fonseca S.G., Gromada J., Urano F.* Endoplasmic reticulum stress and pancreatic β-cell death // Trends Endocrinol. Metab. 2011. V. 22. № 7. P. 266–274.

49. *Gasnier B.* The loading of neurotransmitters into synaptic vesicles // Biochimie. 2000. V. 82. № 4. P. 327–337.

50. *Granger A., Kushner J.A.* Cellular origins of beta-cell regeneration: a legacy view of historical controversies // J. Intern. Med. 2009. V. 266. № 4. P. 325–338.

51. *Gregg B.E., Moore P.C., Demozay D. et al.* Formation of a human β-cell population within pancreatic islets is set early in life // J. Clin Endocrinol. Metab. 2012. V. 97. № 9. P. 3197–1206.

52. *Gromada J., Chabosseau P., Rutter G.A.* The α-cell in diabetes mellitus // Nat. Rev. Endocrinol. 2018. V. 14. № 12. P. 694–704.

53. *Gu X.H., Kurose T., Kato S. et al.* Suppressive effect of GABA on insulin secretion from the pancreatic beta-cells in the rat // Life Sci. 1993. V. 52. № 8. P. 687–694.

54. *Gunasekaran U., Gannon M.* Type 2 diabetes and the aging pancreatic beta cell // Aging (Albany NY). 2011. V. 3. № 6. P. 565–575.

55. *Guney M.A., Lorberbaum D.S., Sussel L.* Pancreatic β cell regeneration: To β or not to β // Curr. Opin. Physiol. 2020. V. 14. P. 13–20.

56. *Gutierrez G.D., Gromada J., Sussel L.* Heterogeneity of the pancreatic beta cell // Front. Genet. 2017. V. 8. P. 22.

57. *Hansen J.B., Tonnesen M.F., Madsen A.N. et al.* Divalent metal transporter 1 regulates iron-mediated ROS and pancreatic β cell fate in response to cytokinesm // Cell Metab. 2012. V. 16. № 4. P. 449–461.

58. *Hauge-Evans A.C., Squires P.E., Persaud S.J., Jones P.M.* Pancreatic beta-cell-to-beta-cell interactions are required for integrated responses to nutrient stimuli: enhanced Ca^{2+} and insulin secretory responses of MIN6 pseudoislets // Diabetes. 1999. V. 48. № 7. P. 1402–1408.

59. *Helman A., Avrahami D., Klochendler A. et al.* Effects of ageing and senescence on pancreatic β-cell function // Diabetes, Obesity and Metabolism. 2016. V. 18. P. 58–62.

60. *Hill H., Elksnis A., Lundkvist P. et al.* Endogenous levels of gamma amino-butyric acid are correlated to glutamic-acid decarboxylase antibody levels in type 1 diabetes // Biomedicines. 2021. V. 10. № 1. P. 91.

61. *Hua S., Liu Q., Li J. et al.* Beta-klotho in type 2 diabetes mellitus: From pathophysiology to therapeutic strategies // Rev. Endocr. Metab. Disord. 2021. V. 22. № 4. P. 1091–1109.

62. *Irwin D.M.* Molecular evolution of mammalian incretin hormone genes // Regulatory Peptides. 2009. V. 155. № 1–3. P. 121–130.

63. *Januzi L., Poirier J.W., Maksoud M.J. et al.* Autocrine GABA signaling distinctively regulates phenotypic activation of mouse pulmonary macrophages // Cell. Immunol. 2018. V. 332. P. 7–23.

64. *Jin Z., Mendu S.K., Birnir B.* GABA is an effective immunomodulatory molecule // Amino Acids. V. 2013. 45. P. 87–94.

65. *Kanaani J., Cianciaruso C., Phelps E.A. et al.* Compartmentalization of GABA synthesis by GAD67 differs between pancreatic beta cells and neurons // PloS One. 2015. V. 10. № 2. P. e0117130.

66. *Kaufman D.L., Clare-Salzler M., Tian J. et al.* Spontaneous loss of T-cell tolerance to glutamic acid decarboxylase in murine insulin-dependent diabetes // Nature. 1993. V. 366. P. 69–72.

67. *Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M. et al.* Autoimmunity to two forms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Investig. 1992. V. 89. P. 283–292.

68. *Köhler C.U., Olewinsk M., Tannapfel A. et al.* Cell cycle control of β-cell replication in the prenatal and postnatal human pancreas // American J. Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2011. V. 300. № 1. P. E221–E230.

69. *Korol S.V., Jin Z., Jin Y. et al.* Functional characterization of native, high-affinity GABAA receptors in human pancreatic β cells // EBioMedicine. 2018. V. 30. P. 273–282.

70. *Kulkarni R.N., Mizrachi E.B., Ocana A.G., Stewart A.F.* Human β-cell proliferation and intracellular signaling: driving in the dark without a road map // Diabetes. 2012. V. 61. № 9. P. 2205–2213.

71. *Levetan C.S., Pierce S.M.* Distinctions between the islets of mice and men: implications for new therapies for type 1 and 2 diabetes // Endocr. Pract. 2013. V. 19. № 2. P. 301–312.

72. *Li J., Hu X., Liang F. et al.* Therapeutic effects of moxibustion simultaneously targeting Nrf2 and NF-κB in diabetic peripheral neuropathy // Appl. Biochem. Biotechnol. 2019. V. 189. № 4. P. 1167–1182.

73. *Ligon B., Yang J., Morin S.B. et al.* Regulation of pancreatic islet cell survival and replication by γ-aminobutyric acid // Diabetologia. 2007. V. 50. № 4. P. 764–773.

74. *Liu W., Lau H.K., Son D.O. et al.* Combined use of GABA and sitagliptin promotes human β-cell proliferation and reduces apoptosis // J. Endocrinol. 2021. V. 248. № 2. P. 133–143.

75. *Lorenz-Guertin J.M., Jacob T.C.* GABA type a receptor trafficking and the architecture of synaptic inhibition // Developmental Neurobiology. 2018. V. 78. № 3. P. 238–270.

76. *Marchetti P., Lupi R., Bugliani M. et al.* A local glucagon-like peptide 1 (GLP-1) system in human pancreatic islets // Diabetologia. 2012. V. 55. № 12. P. 3262–3272.

77. *Matveyenko A.V., Butler P.C.* Relationship between beta-cell mass and diabetes onset // Diabetes, obesity & metabolism. 2008. V. 4. № 4. P. 23–31.

78. *Md Moin A.S., Dhawan S., Cory M. et al.* Increased frequency of hormone negative and polyhormonal endocrine cells in lean individuals with type 2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. V. 101. P. 3628–3636.

79. *Meier J.J., Butler A.E., Saisho Y. et al.* Beta-cell replication is the primary mechanism subserving the postnatal expansion of beta-cell mass in humans // Diabetes. 2008. V. 57. P. 1584–1594.

80. *Meier J.J., Lin J.C., Butler A.E. et al.* Direct evidence of attempted beta cell regeneration in an 89-year-old patient with recent-onset type 1 diabetes // Diabetologia. 2006. V. 49. № 8. P. 1838–1844.

81. *Mendu S.K., Bhandage A., Jin Z., Birnir B.* Different subtypes of GABA-A receptors are expressed in human, mouse and rat T lymphocytes // PLoS One. 2012. V. 7. № 8. P. e42959.

82. *Menegaz D., Hagan D.W., Almaça J. et al.* Mechanism and effects of pulsatile GABA secretion from cytosolic pools in the human beta cell // Nature Metabolism. 2019. V. 1. № 11. P. 1110–1126.

83. *Moede T., Leibiger I.B., Berggren P.O.* Alpha cell regulation of beta cell function // Diabetologia. 2020. 63. № 10. P. 2064–2075.

84. *Morán I., Akerman I., Van De Bunt M. et al.* Human β cell transcriptome analysis uncovers lncRNAs that are tissue-specific, dynamically regulated, and abnormally expressed in type 2 diabetes // Cell Metab. 2012. V. 16. № 4. P. 435–448.

85. *Müller T.D., Finan B., Bloom S.R. et al.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) // Mol. Metab. 2019. V. 30. P. 72–130.

86. *Nair G., Hebrok M.* Islet formation in mice and men: lessons for the generation of functional insulin-producing β-cells from human pluripotent stem cells // Current opinion in genetics & development. 2015. V. 32. P. 171–180.

87. *Notkins A.L., Lernmark A.* Autoimmune type 1 diabetes: resolved and unresolved issues // J. Clin. Investig. 2001. V. 108. № 9. P. 1247–1252.

88. *Olsen R.W.* GABAA receptor: Positive and negative allosteric modulators // Neuropharmacology. 2018. V. 136. P. 10–22.

89. *Omar B.A., Liehua L., Yamada Y. et al.* Dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) is expressed in mouse and human islets and its activity is decreased in human islets from individuals with type 2 diabetes // Diabetologia. 2014. V. 57. № 9. P. 1876–1883.

90. *Pan F.C., Wright C.* Pancreas organogenesis: from bud to plexus to gland // Developmental Dynamics. 2011. V. 240. № 3. P. 530–565.

91. *Panda H., We H., Suzuki M., Yamamoto M.* Multifaceted roles of the KEAP1–NRF2 system in cancer and

inflammatory disease milieu // Antioxidants. 2022. V. 11. № 3. P. 538.

92. *Pipeleers D., De Mesmaeker I., Robert T., Van Hulle F.* Heterogeneity in the beta-cell population: a guided search into its significance in pancreas and in implants // Current Diabetes Reports. 2017. V. 17. № 10. P. 1–7.
93. *Pipeleers D., In't Veld P. I., Maes E., Van De Winkel M.* Glucose-induced insulin release depends on functional cooperation between islet cells // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1982. V. 79. № 23. P. 7322–7325.
94. *Prud'homme G.J., Glink Y., Hasilo C. et al.* GABA protects human islet cells against the deleterious effects of immunosuppressive drugs and exerts immunoinhibitory effects alone // Transplantation. 2013. V. 96. № 7. P. 616–623.
95. *Prud'homme G.J., Kur, M., Wang Q.* Pathobiology of the Klotho Antiaging Protein and Therapeutic Considerations // Front. Aging. 2022. V. 3. P. 931331.
96. *Prud'homme G.J., Glinka Y., Kurt M. et al.* The anti-aging protein Klotho is induced by GABA therapy and exerts protective and stimulatory effects on pancreatic beta cells // Biochem. Biophys. Res. Comm. 2017. V. 493. № 4. P. 1542–1547.
97. *Prud'homme G.J., Glinka Y., Wang Q.* Immunological GABAergic interactions and therapeutic applications in autoimmune diseases // Autoimmunity Reviews. 2015. V. 14. № 11. P. 1048–1056.
98. *Purwana I., Zheng J., Li X. et al.* GABA promotes human β-cell proliferation and modulates glucose homeostasis // Diabetes. 2014. V. 63. № 12. P. 4197–4205.
99. *Rachdi L., Maugein A., Pechberty S. et al.* Regulated expression and function of the GABAB receptor in human pancreatic beta cell line and islets // Scientific Reports. 2020. V. 10. № 1. P. 13469.
100. *Ravassard P., Hazhouz Y., Pechberty S. et al.* A genetically engineered human pancreatic β cell line exhibiting glucose-inducible insulin secretion // J . Clin. Investig. 2011. V. 121. № 9. P. 3589–3597.
101. *Rieck S., Kaestner K.H.* Expansion of β-cell mass in response to pregnancy // Trends Endocrinol Metab. 2010. V. 21. P. 151–158.
102. *Robertson R. P.* Chronic oxidative stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cells in diabetes // J. Biol. Chem. 2004. V. 279. № 41. P. 42351–42354.
103. *Rosado-Olivieri E.A., Aigha I.I., Kenty J.H., Melton D.A.* Identification of a LIF-responsive, replication-competent subpopulation of human β cells // Cell Metab. 2020. V. 31. P. 327–338.e6.
104. *Roscioni S.S., Migliorini A., Gegg M., Lickert H.* Impact of islet architecture on β-cell heterogeneity, plasticity and function // Nat. Rev. Endocrinol. 2016. V. 12. № 12. P. 695–709.
105. *Rossini A.A.* Autoimmune diabetes and the circle of tolerance // Diabetes. 2004. V. 53. № 2. P. 267–275.
106. *Ryan E.A., Lakey J.R., Rajotte R.V. et al.* Clinical outcomes and insulin secretion after islet transplantation with the Edmonton protocol // Diabetes. 2001. V. 50. № 4. P. 710–719.
107. *Salpeter S.J., Klein A.M., Huangfu D. et al.* Glucose and aging control the quiescence period that follows pancreatic beta cell replication // Development. 2010. V. 137. № 19. P. 3205–3213.
108. *Segerstolpe A., Palasantza A., Eliasson P. et al.* Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and type 2 diabetes // Cell Metabolism. 2016. V. 24. № 4. P. 593–607.
109. *Shao W., Wang Z., Ip W. et al.* GLP-1 (28–36) improves β-cell mass and glucose disposal in streptozotocin-induced diabetic mice and activates cAMP/PKA/β-catenin signaling in β-cells in vitro // American J. Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2013. V. 304. № 12. P. E1263–E1272.
110. *Shapiro A.J., Lakey J.R., Ryan E.A. et al.* Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // New England Journal of Medicine. 2000. V. 343. № 4. P. 230–238.
111. *Shapiro A.J., Ricordi C., Hering B.J. et al.* International trial of the Edmonton protocol for islet transplantation // New England Journal of Medicine. 2006. V. 355. № 13. P. 1318–1330
112. *Shcheglova E., Blaszczyk K., Borowiak M.* Mitogen synergy: an emerging route to boosting human beta cell proliferation // Front. Cell Dev. Biol. 2022. V. 9. P. 734597.
113. *Shih H.P., Wang A., Sander M.* Pancreas organogenesis: from lineage determination to morphogenesis // Annu. Rev. Cell Dev. Biol. 2013. V. 29. № 1. P. 81–105.
114. *Soltani N., Qiu H., Aleksic M. et al.* GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2011. V. 108. № 28. P. 11692–11697.
115. *Sparrow E.L., James S., Hussain K. et al.* Activation of GABA(A) receptors inhibits T cell proliferation // PloS One. 2021. V. 16. № 5. P. e0251632.
116. *Spears E., Serafimidis I., Powers AC., Gavalas A.* Debates in Pancreatic Beta Cell Biology: Proliferation Versus Progenitor Differentiation and Transdifferentiation in Restoring β Cell Mass // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2021. V. 12. P. 722250.
117. *Susztak K., Raff A.C., Schiffer M., Bottinger E.P.* Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy // Diabetes. 2006. V. 55. № 1. P. 225–233.
118. *Talchai C., Xuan S., Lin H.V. et al.* Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure // Cell. 2012. V. 150. № 6. P. 1223–1234.
119. *Talebi M., Taleb M., Farkhondeh T. et al.* New insights into the role of the Nrf2 signaling pathway in green tea

catechin applications // Phytotherapy Research. 2021. V. 35. № 6. P. 3078–3112.

120. *Tanday N., Irwin N., Flatt P.R., Moffett R.C.* Dapagliflozin exerts positive effects on beta cells, decreases glucagon and does not alter beta- to alpha-cell transdifferentiation in mouse models of diabetes and insulin resistance // Biochem. Pharmacol. 2020. V. 177. P. 114009.

121. *Taneera J., Jin Z., Jin Y. et al.* γ-Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes // Diabetologia. 2012. V. 55. № 7. P. 1985–1994.

122. *Tatsuoka H., Sakamoto S., Yabe D. et al.* Single-cell transcriptome analysis dissects the replicating process of pancreatic beta cells in partial pancreatectomy model // Iscience. 2020. V. 23. № 12. P. 101774.

123. *Teta M., Long S.Y., Wartschow L.M. et al.* Very slow turnover of beta-cells in aged adult mice // Diabetes. 2005. V. 54. № 9. P. 2557–2567.

124. *Thorel F., Nepote V., Avril I. et al.* Conversion of adult pancreatic alpha-cells to beta-cells after extreme beta-cell loss // Nature 2010. V. 464. P. 1149–54.

125. *Tian J., Dan H., Chen Z. et al.* γ-Aminobutyric acid regulates both the survival and replication of human β-cells // Diabetes. 2013. V. 62. № 11. P. 3760–3765.

126. *Tian J., Dang H., Middleton B., Kaufman D.L.* Clinically applicable GABA receptor positive allosteric modulators promote ß-cell replication // Scientific Reports. 2017. V. 7. № 1. P. 374.

127. *Tian J., Dang H., O'Laco K.A. et al.* Homotaurine treatment enhances CD4+ and CD8+ regulatory T cell responses and synergizes with low-dose anti-CD3 to enhance diabetes remission in type 1 diabetic mice // ImmunoHorizons. 2019. V. 3. № 10. P. 498–510.

128. *Tian J., Dang H.N., Yong J. et al.* Oral treatment with γ-aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice // PLoS One. 2011. V. 6. № 9. P. e25338.

129. *Tian J., Lu Y., Zhang H. et al.* Gamma-aminobutyric acid inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model // J. Immunology. 2004. V. 173. № 8. P. 5298–5304.

130. *Tian J., Middleton B., Lee V.S. et al.* GABAB-Receptor Agonist-Based Immunotherapy for Type 1 Diabetes in NOD Mice // Biomedicines. 2021. V. 9. № 1. P. 43.

131. *Typiak M., Kulesza T., Rachubik P. et al.* Role of klotho in hyperglycemia: its levels and effects on fibroblast growth factor receptors, glycolysis, and glomerular filtration // Intern. J. Mol. Sci. 2021. V. 22. № 15. P. 7867.

132. *Tyurenkov I.N., Perfilova V.N., Nesterova A.A., Glinka Y.* Klotho protein and cardio-vascular system // Biochemistry (Moscow). 2021. V. 86. № 2. P. 132–145.

133. *Ulasov A.V., Rosenkranz A.A., Georgiev G.P., Sobolev A.S.* Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation // Life Sci. 2022. V. 291. P. 120111.

134. *Vakilian M., Tahamtani Y., Ghaedi K.* A review on insulin trafficking and exocytosis // Gene. 2019. V. 706. P. 52–61.

135. *Wan Y., Wang Q., Prud'homme G.J.* GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. 2015. V. 8. P. 79–87.

136. *Wang K.L., Tao M., Wei T.J., Wei R.* Pancreatic β cell regeneration induced by clinical and preclinical agents // World J. Stem Cells. 2021. V. 13. № 1. P. 64–77.

137. *Wang P., Fiaschi-Taesch N., Vasavada R. et al.* Diabetes mellitus – advances and challenges in human β-cell proliferation // Nat. Rev. Endocrinol. 2015. V. 11. P. 201–212.

138. *Wang Q., Ren D., Li Y., Xu G.* Klotho attenuates diabetic nephropathy in db/db mice and ameliorates high glucose-induced injury of human renal glomerular endothelial cells // Cell Cycle. 2019. V. 18. № 6–7. P. 696–707.

139. *Weitz J., Menegaz D., Caicedo A.* Deciphering the complex communication networks that orchestrate pancreatic islet function // Diabetes. 2021. V. 70. № 1. P. 17–26.

140. *Xie J., Zhang X., Zhang L.* Negative regulation of inflammation by SIRT1 // Pharmacological Research. 2013. V. 67. № 1. P. 60–67.

141. *Xin Y., Dominguez Gutierrez G., Okamoto H. et al.* Pseudotime ordering of single human β-cells reveals states of insulin production and unfolded protein response // Diabetes. 2018. V. 67. № 9. P. 1783–1794.

142. *Xu E., Kumar M., Zhang Y. et al.* Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system // Cell Metabolism. 2006. V. 3. № 1. P. 47–58.

143. *Yagishita Y., Uruno A., Chartoumpekis D.V. et al.* Nrf2 represses the onset of type 1 diabetes in non-obese diabetic mice // J. Endocrinology. 2019. V. 240. № 3. P. 403–416.

144. *Yamamoto M., Kensler T.W., Motohashi H.* The KEAP1-NRF2 system: a thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis // Physiological Reviews. 2018. V. 98. № 3. P. 1169–1203.

145. *Zeng C., Mulas F., Sui Y. et al.* Pseudotemporal ordering of single cells reveals metabolic control of postnatal β cell proliferation // Cell Metab. 2017. V. 25. P. 1160–1175.

146. *Zhong F., Jiang Y.* Endogenous pancreatic β cell regeneration: a potential strategy for the recovery of β cell deficiency in diabetes // Frontiers in endocrinology. 2019. V. 10. P. 101.

Gabaergic System in the Regulation of the Functioning of Pancreas Beta-Cells in Normal Physiological Conditions and in Diabetes

I. N. Tyurenkov[1], T. I. Faibisovich[2], M. A. Dubrovina[1], D. A. Bakulin[1,*], and D. V. Kurkin[1]

[1]Volgograd State Medical University, Volgograd, 400087 Russia

[2]Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, 194044 Russia

**e-mail: mbfdoc@gmail.com*

Abstract—The incidence of diabetes mellitus (DM) is steadily increasing all over the world, and at the same time there is an increase in its complications, which are the main causes of early disability and premature death. The pathogenesis of DM is based on a steady decrease in pancreatic β-cells. A decrease in β-cell mass leads to a decrease in insulin production and the development of hyperglycemia and associated severe complications. Therefore, the need to prevent the death of β-cells and stimulate their regeneration is obvious. In recent literature, much attention has been paid to the role of GABA in the regulation of the function of α- and β-cells of the pancreas and carbohydrate metabolism, which is the subject of this review. Gamma-aminobutyric acid (GABA) in β-cells and pancreatic islets is determined in quantities comparable to those in the brain. It also contains a high amount of glutamadecarboxylase, an enzyme that synthesizes GABA. In DM, the level of GABA in pancreatic β-cells decreases and this correlates with the severity of DM. GABA plays an important role in the paracrine regulation of α- and β-cell functions and carbohydrate homeostasis. The potential possibility of using GABA to achieve a decrease in apoptosis and, at the same time, an increase in the regeneration of β-cells, an increase in the β-cell mass of the pancreas has been proven. It has been proven that the positive effect of GABA on the structure and functions of pancreatic β-cells in DM can be significantly higher when combined with antidiabetic agents: GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, SGLT-2 inhibitors, and others. The antidiabetic properties of GABA are explained by its interaction with various signaling proteins (Kloto protein, SIRT, PI3K/Akt, CREB-IRS2, NF-kB, Nrf2 and many others), through which these effects are realized. Data on the pancreatic protective effect of GABA and its derivatives can form the basis for the development of a new pharmacotherapeutic strategy for the treatment of DM and associated complications.

Keywords: GABA, β-cells, α-cells, diabetes mellitus, apoptosis, regeneration of GABA and GABA receptors