

УДК 577.112.384 + 616.37-008.64

**Влияние ГАМК-генерирующих факторов на
содержание нейроактивных аминокислот
в органах крыс при экспериментальном
стрептозотоциновом диабете**

**Р. Г. Камалян, А.А. Арутюнян, Н.Х. Хачатрян,
А. Г. Варданян, С.Г. Тароян**

*Институт биохимии им. Г. Х. Бунятына НАН РА
0014, Ереван, ул. П.Севака, 5/1*

Ключевые слова: ГАМК, глутамин, стрептозотоциновый диабет, этаноламин-О-сульфат

Аминокислоты семейства глутамина играют центральную роль в обеспечении пластических, энергетических и медиаторных функций мозга. Компартиментализация обмена этих аминокислот в нервной системе позволяет динамично синхронизировать их метаболические и транмиттерные функции и обеспечивать участие почти во всех пластических, энергетических, информационных и когнитивных функциях мозга как в норме, так и патологических состояниях [8, 20, 24, 27]. Вышеуказанные свойства позволили использовать нейроактивные аминокислоты, а также их агонисты и антагонисты в коррекции морфофункциональных нарушений деятельности центральной нервной системы [11, 33]. Известно, что основным источником глутамата и ГАМК в мозге является глутамин, который, в отличие от глутамата, не эксцитотоксичен и в этом плане его предпочтительнее использовать в качестве источника ГАМК, который, по нашим данным, может образоваться и в обход глутамата [21, 22]. Хорошо известно, что углеродная метка глутамина гораздо более эффективно включается в молекулу ГАМК, чем таковая глутамата [9, 10]. В связи с этим целесообразно использовать его вместе с нетоксичными или малотоксичными ингибиторами ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) для генерации ГАМК. ГАМК и ферментные системы ее генерации и утилизации функционируют не только в мозге, но и в периферических органах, особенно в иммунных клетках, энтероцитах и клетках поджелудочной железы, где она сосредоточена, в основном, в β -клетках [5, 18, 19, 30]. Особый интерес среди аутоантигенов поджелудочной железы, индуцирующих иммунную атаку, приводящую к гибели β -клеток, вызывает локализованная в β -клетках глутаматдекарбоксилаза [7]. Определение антител к ферменту используется в качестве

раннего скринингового теста риска развития диабета I типа [7, 23]. Хорошо известно о том, что предшественник ГАМК – глутамин является необходимым фактором пролиферации и энергетического гомеостаза клеток иммунной системы [28, 29], что в определенной степени может опосредоваться и через ГАМК. Причастность ГАМК к ингибированию аутоиммунитета [37, 40] и способность стимулировать синтез и секрецию инсулина β -клетками островков Лангерганса [13, 36] предполагают потенциальную эффективность этого ингибиторного трансммиттера и факторов его генерации при диабете.

Вышесказанное подвигло нас изучить содержание аминокислот семейства глутамина в органах крыс, в частности поджелудочной железе, а также глюкозы крови в норме и при экспериментальном стрептозототиновом диабете в условиях генерации ГАМК. В опытах *in vitro* на культуре β -клеток была исследована также интенсивность флюоресценции инсулина под действием аминокислот, этаноламина и этаноламин-О-сульфата (ЭОС).

Материал и методы

Исследования были проведены на белых крысах массой 180-200г, содержащихся на обычном рационе в условиях вивария Института биохимии НАН РА. Животные были разделены на 4 группы по 5 в каждой: I группа (контрольная) получала внутривбрюшинно 0.5мл физиологического раствора, II – 40мг/кг глутамина, III – 500мг/кг ЭОС, IV – оба препарата вместе. Через 3 дня животных забивали под легким эфирным наркозом, удаляли мозг и печень, в которых определяли аминокислоты семейства глутамина. Экстракцию аминокислот осуществляли 6% HClO_4 . Разделение аминокислот в перхлоратных экстрактах осуществляли методом высоковольтного электрофореза в пиридин-ацетатном буфере, pH 3.9, аминокислоты определяли нингидриновым методом по калибровочным графикам, построенным с использованием стандартных аминокислот фирмы Sigma Chemical Company (USA) [2]. Глутамин определяли в электрофоретической фракции нейтральных аминокислот по амидному азоту с использованием микродиффузионного метода [4]. Глюкозу крови определяли с помощью глюкометра Accu-Chek (Германия).

В отдельной серии опытов исследовали влияние предварительного внутривбрюшинного введения глутамина и ЭОС на содержание аминокислот в органах крыс (мозг, печень, панкреас), подвергнутых токсическому влиянию химического диабетогена стрептозототина (60мг/кг массы). Крысы были разделены на 2 группы, первой – 3 дня вводили физраствор, второй – смесь ЭОС с глутамином. На 4-й день всем животным вводили внутривбрюшинно стрептозототин и через 5 дней забивали. В мозге, печени и поджелудочной железе определяли аминокислоты. В отдельных

опытах исследовали содержание аминокислот в поджелудочной железе овец.

Первичная культура панкреатических β -клеток. Для изоляции первичных β -клеток взрослые мыши были умерщвлены путем декапитации. Мышам через желчный проток вводили коллагеназу (1 мг/мл, Sigma-Aldrich), растворенную в солевом буферном растворе Хенкса, содержащем 10мМ Hepes, 10 Е/мл пенициллина и 0.05 мг/мл стрептомицина. Панкреас был удален и переваривался в течение 10 - 15 мин при 37°C. Затем для завершения переваривания в раствор добавляли 10 мл HBSS. Островки получали 3-кратным центрифугированием при 500 об/мин, каждый раз промывая осадок 5-10 мл HBSS. Отсортированные вручную изолированные островки обрабатывали трипсином (0.1% трипсин, 10 мин) в отдельной камере и культивировали в течение 72ч в среде RPMI 1640 (Sigma-Aldrich), обогащенной 10% фетальной бычьей сывороткой, 2мМ L-глутамином (Sigma-Aldrich), 100 IU/мл пенициллином G и 0.1мг/мл стрептомицином (Sigma-Aldrich) в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ и 95% воздуха при 37°C [34].

Иммунофлюоресцентный анализ. Анализ функциональной активности (иммунофлюоресценция инсулина) был использован для определения доли инсулинпродуцирующих клеток. β -клетки фиксировали на предметном стекле этанолом (96%), затем инкубировали в течение 90 мин при комнатной температуре с первичными антителами против инсулина крыс-антитела, полученные от морских свинок (Dako). Далее препарат обрабатывали вторичными ФИТЦ-мечеными козыми антителами против IgG морских свинок. В качестве контроля служили препараты, окрашенные только вторичными антителами. Микроскопия проводилась с применением флуоресцентного микроскопа BM-800 (Воесо, Германия) и цифровой камеры Canon PC1200.

Статистика. Результаты подвергнуты статистической обработке с помощью пакета программ Graph Pad Prism software. В качестве критерия достоверности принимали $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение

В предварительных экспериментах нами было определено содержание нейроактивных аминокислот в поджелудочной железе крыс и овец. Как видно из табл.1, содержание аминокислот в тканях поджелудочной железы крысы и овцы примерно одинаково, и этот орган отличается заметными количествами таких нейроактивных аминокислот, как аспартат, глутамат, ГАМК, а также их предшественник глутамин. Овцы несколько превосходят крыс по содержанию дикарбоновых аминокислот, однако достоверные различия регистрируются лишь для ГАМК и аспартата. Концентрации аминокислот в панкреасе сравнимы с таковыми в мозге. Уро-

вень ГАМК в этом органе, где он причастен к синтезу и секреции инсулина островковыми β -клетками, если учесть, что ГАМК представлен в основном в β -клетках островков Лангерганса, которые составляют всего лишь один процент железы, то для последних, несомненно, характерны более высокие концентрации ГАМК, чем для мозга. Показано, что глюкоза подавляет секрецию ГАМК β -клетками путем усиления ГАМК-шунта в них [39].

В панкреасе обнаруживаются также заметные количества этаноламина, который, как и ГАМК, способствует транспорту глюкозы через биологические мембраны [3].

Таблица 1

Содержание аминокислот в поджелудочной железе крыс и овец

Аминокислоты, мкмоль/г	Крысы	Овцы
ГК	4.1 ± 0.03	$4.7 \pm 0.05^*$
ГАМК	0.98 ± 0.06	$1.05 \pm 0.05\#$
ГН	4.6 ± 0.2	$4.95 \pm 0.2\#$
АК	1.3 ± 0.15	$2.55 \pm 0.15^*$
ЭА	0.68 ± 0.08	$0.88 \pm 0.08\#$

Примечание. Здесь и далее: результаты представлены в виде $M \pm SEM$, $n=5$;

$\# p > 0.05$, $* p < 0.05$;

ГК – глутамат, ГН – глутамин, АК – аспартат, ЭА – этаноламин

Аналогичное действие оказывает олеил-этанолламин на стрептозотоциновой модели крыс [12]. Этанолламин не только стабилизирует мембраны, но и проявляет антиоксидантные и противоаллергические свойства [35]. Кроме того, еще давно были показаны возможность ацилирования [6], а также ацетилирования [1] этаноламина и противовоспалительные и противоаллергические свойства ацилпроизводных этаноламина [14, 35]. Следует также отметить, что ЭОС, ингибитор представленной в панкреасе ГАМК-Т [16], возможно, может синтезироваться в печени, где в микросомальной фракции довольно активны ферменты сульфирования моноаминов.

В табл. 2 представлены данные по определению аминокислот в мозге и печени крыс после 3-дневного внутрибрюшинного введения ЭОС, глутамина и их смеси. Как видно из таблицы, содержание аминокислот в мозге крысы возрастает в большей степени при введении ЭОС, предотвращающего утилизацию ГАМК (7.8 против 4.5 мкмоль/г), чем под действием предшественника ГАМК глутамина (6.2 против 4.5 мкмоль/г), что согласуется с большей скоростью утилизации, чем образования ГАМК.

Примечательно, что при совместном введении ЭОС и глутамина эффект препаратов кумулируется, что говорит о целесообразности совместного применения нетоксичных ингибиторов ГАМК-Т и предшественника ГАМК при патологических состояниях, связанных с расстройствами ГАМК-ергических механизмов. Характерно, что при этом уровень нейротоксичных дикарбоновых аминокислот в мозге не изменяется, тогда как концентрация глутамина при введении крысам последнего как в отдельности, так и совместно с ЭОС возрастает. В печени, в сравнении с мозгом, отмечается незначительное, хотя и статистически значимое повышение уровня ГАМК, более выраженное при совместном введении препаратов. Одновременно наблюдается уменьшение концентрации аспартата и этаноламина.

Таблица 2

Влияние внутрибрюшинного введения глутамина и ЭОС на содержание аминокислот и этаноламина в мозге и печени крыс

Аминокислоты, мкмоль/г	Контроль		ЭОС		Глутамин		ЭОС + глутамин	
	мозг	печень	мозг	печень	мозг	печень	мозг	печень
ГК	8.5 ± 0.9	2.0 ± 0.3	10.2 ± 0.7#	1.8 ± 0.2#	9.3 ± 0.7#	1.7 ± 0.3#	7.9 ± 0.4#	1.7 ± 0.2#
ГАМК	4.5 ± 0.4	0.13 ± 0.02	7.8 ± 0.6*	0.16 ± 0.01*	6.2 ± 0.3*	0.14 ± 0.01#	11 ± 0.5*	0.19 ± 0.02*
ГН	4.5 ± 0.4	3.2 ± 0.26	3.9 ± 0.2#	3.0 ± 0.38#	6.2 ± 0.3*	3.6 ± 0.5#	6.3 ± 0.5*	3.1 ± 0.3#
АК	3.9 ± 0.4	2.9 ± 0.4	3.9 ± 0.4#	2.3 ± 0.25*	4.2 ± 0.3#	1.4 ± 0.2*	3.6 ± 0.5#	1.5 ± 0.1*
ЭА	-	2.2 ± 0.3	-	2.1 ± 0.17#	-	2.1 ± 0.18#	-	1.3 ± 0.3*

$p > 0.05$, * $p < 0.05$

В отдельной серии экспериментов исследовали сдвиги в содержании аминокислот в мозге, печени и панкреасе крыс после совместного трехдневного внутрибрюшинного введения им ингибитора ГАМК-Т ЭОС и предшественника глутамата и ГАМК глутамин, после чего на четвертый день вводили стрептозотозин. Отдельная группа получала стрептозотозин на фоне трехдневного введения физраствора. Спустя 5 дней после введения стрептозотозина животных декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли содержание аминокислот в указанных органах.

Результаты, представленные в табл. 3, показывают, что введение стрептозотоцина приводит к достоверному снижению содержания аминокислот в органах крыс. Особенно выражено снижение концентрации ГАМК и дикарбоновых аминокислот в мозге. Достоверно снижается концентрация этих аминокислот также в панкреасе. В печени же наряду со снижением уровня дикарбоновых аминокислот наблюдается увеличение содержания ГАМК. Полученные результаты показывают, что предварительное введение глутамина и ЭОС крысам способствует сохранению концентрации аминокислот, в частности ГАМК, в мозге и панкреасе крыс. Последнее свидетельствует о сохранности большего количества β -клеток в островках, где ГАМК способствует синтезу и секреции инсулина [13, 36]. Правда, имеются данные и по подавлению ГАМК и баклофеном выработки и секреции инсулина β -клетками перфузируемого панкреаса с сохраненной микроциркуляцией [17], что авторы связывают с активацией ГАМК_B рецепторов. Вместе с тем они указывают на зависимость эффектов как от концентраций аминокислоты, так и глюкозы в перфузируемой жидкости.

Таблица 3

Влияние внутрибрюшинного введения глутамина и ЭОС на содержание аминокислот и этаноламина в органах крыс с экспериментальным сахарным диабетом

Группа	Аминокислоты	АК	ГК	ГН	ГАМК	ЭА
Контроль	Мозг	3.9 ± 0.4	8.5 ± 0.9	4.5 ± 0.4	4.5 ± 0.4	2.3 ± 0.4
	Печень	2.9 ± 0.4	2.0 ± 0.3	3.2 ± 0.3	0.13 ± 0.02	2.2 ± 0.3
	Панкреас	1.3 ± 0.1	4.1 ± 0.03	4.6 ± 0.2	0.98 ± 0.06	0.68 ± 0.08
СТ	Мозг	2.2 ± 0.07*	6.5 ± 0.7*	4.0 ± 1.0#	1.7 ± 0.1*	1.45 ± 0.25*
	Печень	2.0 ± 0.18*	1.4 ± 0.3*	2.4 ± 0.36*	0.4 ± 0.07*	1.05 ± 0.06*
	Панкреас	1.2 ± 0.1#	2.1 ± 0.2*	3.1 ± 0.4*	0.7 ± 0.1*	0.63 ± 0.1#
СТ+ЭОС	Мозг	2.6 ± 0.3#	8.0 ± 0.6**	6.5 ± 0.4#	3.2 ± 0.5**	2.3 ± 0.3**
	Печень	2.9 ± 0.2**	1.6 ± 0.25#	3.9 ± 0.3**	0.65 ± 0.1**	1.2 ± 0.2#
	Панкреас	1.4 ± 0.2#	4.6 ± 0.7**	7.1 ± 0.9**	1.2 ± 0.2**	1.1 ± 0.2**

$p > 0.05$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.05$ – различия результатов, оцениваемых при СТ+ЭОС, по сравнению с результатами, полученными при СТ;
СТ – стрептозотцин, СТ+ЭОС (этанолмин-О-сульфат)

Повышение уровня ГАМК в мозге и периферических органах при различных способах введения ЭОС животным показано многими авторами еще в 70-80-х годах [15,16,26]. В мозге нами обнаружен альтернативный путь синтеза ГАМК из глутамина через ГАМК-амид, который активируется при нейроинтоксикации [21,22]. Не исключено наличие этого процесса и в β -клетках поджелудочной железы. Некоторые ингибиторы ГАМК-Т внедрены в клиническую практику лечения нарушений деятельности мозга, связанных с ГАМК-ергическими механизмами [11, 33]. Показано также влияние ЭОС на концентрацию нейроактивных аминокислот в печени и почках [32], но не в панкреасе, где ГАМК влияет как на эндокринную [13, 36], так и экзокринную функцию железы [13, 31].

Хорошо известно участие ГАМК-ергических механизмов в регуляции гомеостаза глюкозы крови. Подавление центральных ГАМК_A рецепторов приводит к повышению уровня глюкозы в плазме крови [25]. Следовательно, в патогенезе диабета важны не только нарушения в ГАМК-ергических механизмах панкреатических островков, но и мозга.

Введение глутамина и ЭОС обеспечивает также более высокий уровень аминокислот в таких органах, как мозг и печень. При этом концентрация глюкозы в крови в сравнении со стрептозотоциновой группой оказывается в 1.65 раза меньше (15.4 ± 1.3 против 25.5 ± 2.2 мМ), хотя и значительно выше, чем у интактных крыс (7.1 ± 0.5 мМ). Возможно, препараты действуют не только на синтез и секрецию инсулина, но и на утилизацию глюкозы. Известно, что и при диабете гомеостаз глюкозы контролируется мозгом [41]. Диабет вызывает структурные и функциональные изменения в мозге, обнаруживаемые при компьютерной томографии и магнитно-резонансных исследованиях [38, 40], затрагивающие как серотонинергические, так и ГАМК-ергические механизмы, которые, скорее всего, и контролируют иммунные ответы при диабете и других аутоиммунных заболеваниях.

В опытах на культуре β -клеток мышей с добавлением отдельных аминокислот в культуральную среду (10мкг/мл) была исследована презентация инсулина на мембране клеток в отсутствие и после добавления стрептозотоцина (10мкг/мл) на фоне добавленных аминокислот.

Как видно из рис. 1, в контрольной пробе отмечается некоторая флюоресценция, обусловленная инсулином. Добавление стрептозотоцина полностью снимает базовую флюоресценцию гормона. Добавление в культуральную среду ГАМК, ЭОС приводит к усилению флюоресценции. В меньшей степени последняя выражена в случае добавления глутамина и слабо выражена при добавлении глутамата, аргинина и этаноламина. Интересно, что степень флюоресценции при добавлении стрептозотоцина на фоне ГАМК и ЭОС почти не меняется, а в случае глутамина даже

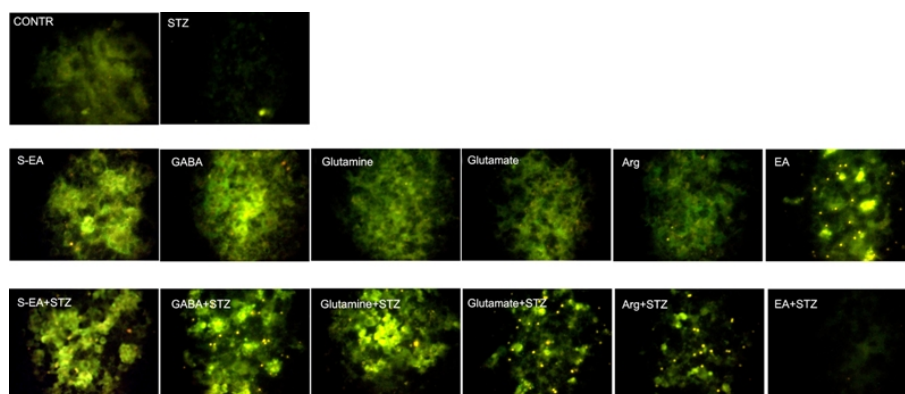


Рис. 1. Флюоресценция инсулина в культуре β -клеток при добавлении стрептозотоцина и аминокислот

повышается. Аргинин и этаноламин не предохраняют β -клетки от токсического действия стрептозотоцина.

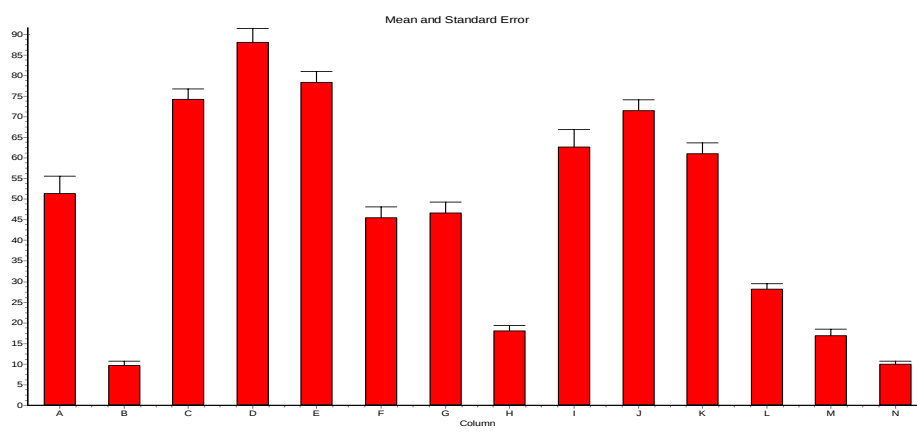


Рис. 2. Влияние стрептозотоцина и аминокислот на степень флюоресценции инсулина в культуре β -клеток: А – контроль, В – стрептозотоцин, С – ГАМК, D – ЭОС, Е – глутамин, F – глутамат, G – аргинин, H – этаноламин, I-N – стрептозотоцин на фоне перечисленных аминокислот в указанной последовательности

На рис. 2 представлено цифровое выражение эффектов аминокислот и стрептозотоцина на флюоресценцию инсулина. Полученные данные *in vitro* и *in vivo* созвучны и свидетельствуют об антидиабетогенной активности ГАМК и ЭОС. Более выраженный эффект ЭОС, чем ГАМК, на содержание инсулина в клеточной культуре мышей, возможно, связан с подавлением им глутаматергической активности.

Таким образом, проведенные нами исследования с очевидностью свидетельствуют об эффективности ГАМК-генерирующих факторов в

защите β -клеток от повреждающего действия диабетогена стрептозотцина.

Поступила 12.08.15

ԳԱԿԹ գեներացնող գործոնների ազդեցությունը նյարդաակտիվ ամինաթթուների պարունակության վրա առնետների ստրեպտոզոտոցինով առաջացված դիաբետի դեպքում

**Ռ.Գ. Քամալյան, Հ.Ա. Հարությունյան, Ն.Խ. Խաչատրյան,
Ա.Գ. Վարդանյան, Ս.Բ. Թառոյան**

Ուսումնասիրվել է ԳԱԿԹ-տրանսամինազի արգելակիչ էթանոլամին-Օ-սուլֆատի (ԷՕՍ) և գլուտամատի ու ԳԱԿԹ-ի նախորդ գլուտամինի անջատ և միասնական ազդեցությունը գլուտամինի ընտանիքի ամինաթթուների խտության վրա առնետի ուղեղում և լյարդում: Հաստատվել է միասնական ազդեցության ավելի բարձր արդյունավետությունը ԳԱԿԹ-ի մակարդակի վրա ուղեղում և լյարդում:

Բացահայտվել է նյութերի միասնական տրման պաշտպանողական ազդեցությունը առնետի օրգաններում ամինաթթուների խտության վրա, մասնավորապես՝ ուղեղում և ենթաստամոքսային գեղձում փորձարարական առաջին տիպի ստրեպտոզոտոցինային դիաբետի ժամանակ: Ցույց է տրվել, որ առնետների և ոչխարների ենթաստամոքսային գեղձի նյարդաակտիվ ամինաթթուների պարունակությունը համեմատելի է ուղեղի հետ:

ԳԱԿԹ-ի, ԷՕՍ-ի և գլուտամինի ավելացումը ենթաստամոքսային կղզակային β -բջջերի կուլտուրային խափանում է ստրեպտոզոտոցինի արգելակիչ ազդեցությունը ինսուլինի արտադրման վրա:

Հետևաբար ԷՕՍ-ի և գլուտամինի՝ որպես ԳԱԿԹ գեներացնող միացությունների համատեղ օգտագործումը էական դեր կարող է խաղալ ինսուլինի սինթեզի և սեկրեցիայի կարգավորման մեջ դիաբետի ժամանակ:

Effect of GABA-generating factors on the level of neuroactive amino acids in streptozotocin-induced diabetic rats

**R.G. Kamalyan, A.A. Harutyunyan, N.Kh. Khachatryan, A.G. Vardanyan,
S.G. Taroyan**

There have been studied the separate and combined effects of GABA-T inhibitor, ethanolamine-O-sulphate and glutamine, the precursor of glutamate

and GABA, on the content of glutamine family amino acids in the rat brain and liver. Combined administration of compounds has had a more effective action than the separate ones on the GABA levels in both brain and liver. We have revealed protective effect of glutamine and EOS combination on the amino acids level in the rat organs, particularly in brain and pancreas in experimental streptozotocin-induced first type diabetes. A comparative study of the neuroactive amino acids content has been performed in the brain and pancreas of rat and sheep. Administration of GABA, EOS and glutamine into culture of pancreatic islet β -cells prevents streptozotocin-induced inhibition of insulin production. Thus, the combined use of glutamine and EOS as GABA-generating factors may play a significant role in regulation of insulin synthesis in diabetes.

Литература

1. Камалян Р.Г. Роль этаноламина и его производных в процессах обмена веществ в норме и патологии. Автореф. докт. дис. Ереван, 1984, с.8-9.
2. Камалян Р.Г., Бунятян Г.Х., Мовсесян С.Г. Участие некоторых нуклеотидов и пиридоксальфосфата в превращениях глутамата в митохондриальной фракции мозга. *Вопр. биохимии мозга*, Ереван, 1968, т. 21, 5, с.16-26.
3. Мовсесян С.Г. Действие ГАМК на поглощение глюкозы различными тканями. *Вопросы биохимии*. Ереван, 1961, 2, с.87-91.
4. Силакова А.И., Труш Г.П., Являкова А. Микрометод определения аммиака и глутамина в тканевых ТХУ экстрактах. *Вопр. мед. химии*, 1962, 5, с.538-542.
5. Atkinson M.A., Maclaren N.K., Sharp D.W. et al. 64000 Mr autoantibodies as predictors of insulin-dependent diabetes. *Lancet*, 1990, v. 335, p. 1357-1360.
6. Bachur N. R. and Udenfriend S. Microsomal synthesis of fatty acid amides. *J. Biol. Chem.*, 1966, v. 241, p.1308-1313.
7. Baekkeskov S., Anastoot H. J., Christgaa S. et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature*, 1990, v. 347, p. 151-156.
8. Balazs R., Bridges R.J., Cotman C.W. Glutamate and glutamate receptors in neurological diseases. In: *Excitatory amino acid transmission in health and disease*. N-Y: Oxford Univ. Press, 2006, p.269-307.
9. Battaglioli G. and Martin D.L. Stimulation of synaptosomal γ -aminobutyric acid synthesis by glutamate and glutamine. *J. Neurochem.*, 1990, v. 54, p. 1179-1187.
10. Battaglioli G. and Martin D.L. GABA synthesis in brain slices is dependent on glutamine produced in astrocytes. *Neurochem. Res.*, 1991, v. 16, 2, p. 151-156.
11. Bhat R., Axtell R., Mitra A. et al. Inhibitory role for GABA in autoimmune inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, v.107, 6, p. 2580-2585.
12. Capasso R., Izzo A.A. Gastrointestinal regulation of food intake: general aspects and focus on anandamide and oleoylethanolamide. *J. Neuroendocrinol.*, 2008, v.20, Suppl. 1, p.39-46.
13. Dong H., Kumar M., Zhang Y., Gyulkhandanyan A. et al. Gamma-aminobutyric acid up- and downregulates insulin secretion from beta cells in concern with changes in glucose concentration. *Diabetologia*, 2006, v.49, p. 697-705.
14. Epps D.E., Schmid P.C., Natarayan V. et al. N-Acylethanolamine accumulation in infarcted myocardium. *Biochim. Biophys. Res. Commun.*, 1979, v. 90, 2, p.628-633.
15. Fletcher A., Fowler L.J. GABA metabolism in rat brain following chronic oral administration of ethanolamine-O-sulphate. *Biochem. Pharmacol.*, 1980, v.29, p.1451-1454.
16. Fowler L.J. Analysis of the major amino acids of rat brain after in vivo inhibition of GABA-T by ethanolamine-O-sulphate. *J. Neurochem.*, 1973, 2, p. 437-442.
17. Franklin I., Wollheim C. GABA in the endocrine pancreas: its putative role as an islet cell paracrine-signalling molecule. *J. General Physiology*, 2004, v. 123, 3, p. 185-190.

18. Garry D.J., Coulter H.D., Mc Intee T.J., Wu J.Y., Sorenson R.L. Immunoreactive GABA-T within the pancreatic islets localized in mitochondria in the β -cell. *J. Histochem.Cytochem.*, 1987, v.35, p. 831-836.
19. Garry D.J., Sorenson R.L., Elde R.P. et al. Immunohistochemical co-localization of GABA and insulin in beta cells of rat islet. *Diabetes*, 1986, v.35, p. 1090-1095.
20. Ikegaya Y., Matsuura S., Ueno S. β -Amyloid Enhances Glial Glutamate Uptake Activity and Attenuates Synaptic Efficacy. *J. Biol. Chem.*, 2002, v. 277, p. 32180–32186.
21. Kamalyan R.G. The possible new way of GABA formation in brain. *Electronic Journal of Natural Sciences (Biochem.)*, National Acad. RA., 2007, v. 9, 2, p. 14-18.
22. Kamalyan R.G., Vardanyan A.G. GABA and GABA-amide metabolism in the brain. *Neurochem. J.*, 2012, v. 6, 2, p. 100-103.
23. Kaufman D.L., Erlander M.G., Clare-Salzler M. et al. Glutamate Decarboxylase Autoimmunity in Insulin-dependent Diabetes Mellitus. *J. Clin. Invest.*, 1992, v.89,1, p. 283–292.
24. Kew J. N., Kemp J.A. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor structure and pharmacology. *Psychopharmacology (Berl.)*, 2005, v. 179, p. 4-29.
25. Lang C. Inhibition of central GABA A receptors enhances hepatic glucose production and peripheral glucose uptake. *Brain Res. Bul.*, 1995, v.37, p. 611-616.
26. Loscher W. Effect of inhibitors of GABA aminotransferase on the metabolism of GABA in brain tissue and sinaptosomal fractions. *J. Neurochem.*, 1981, v. 36, 4, p. 1521-1527.
27. Mohler H. GABA(A) receptor diversity and pharmacology. *Cell Tissue Res.*, 2006, v.326, p. 505-16.
28. Newsholme P. Why is l-glutamine metabolism important to cells of the immune system in health, postinjury, surgery or infection. *J.Nutrition*, 2001, v.131, p.2515S-2522S
29. Newsholme P., Curi R., Pithon-Curi T.C., Murthy C.J. et al. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages and neutrophils, its importance in health and disease. *J. Nutr. Biochem.*, 1999, v. 10, p.316-324.
30. Okada Y., Taniguchi H., Shimada C. High concentration of GABA and high glutamate decarboxylase activity in the rat pancreatic islets and human insulinoma. *Science*, 1976, v. 194, p. 620-622.
31. Park Y-D., Cui Z-Y., Wu G., Park H-S., Park H-J. γ -aminobutyric acid secreted from islet β -cells modulates exocrine secretion in rat pancreas. *World J. Gastroenterol.*, 2006, v.12, 19, p.3026-3030.
32. Quame M., Fowler L.J. Effect of chronic oral treatment with GABA-T inhibitors on the GABA system in brain, liver, kidney and plasma of the rat. *Biochem. Pharmacol.*, 1996, v. 52, 9, p.1355-1363.
33. Schousboe A., Waagepetersen H.S. GABA: homeostatic and pharmacological aspects. *Prog. Brain Res.*, 2007, v. 160, p. 9–19.
34. Skelin M., Rupnik M., Cencič A. Pancreatic Beta Cell Lines and their Applications in Diabetes Mellitus Research. *ALTEX*, 2010; v. 27, 2, p.1-7.
35. Smith W.G. The effect of ethanolamine on changes in lung lipids induced by anaphylaxis. *Biochem. Pharmacol.*, 1962, v.11, p.183-191.
36. Sorenson R.L., Garry D.G., Brelje T. C. Structural and functional considerations of GABA in islets of Langerhans. *Diabetes*, 1991, v.40, p. 1365-1374.
37. Tian J., Lu Y., Zhang H. et al. GABA inhibits T cell autoimmunity and the development of inflammatory responses in a mouse type 1 diabetes model. *J. Immunol.*, 2004, v.173, p. 5298–5304.
38. Van Harten B., De Leuw E.E., Weinstein H.C. et al. Brain imaging in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Care*, 2006, v. 29, p. 2539-2548.
39. Wang C., Kerckhofs K., Van de Castele M. et al. Glucose inhibits GABA release by pancreatic β -cells through an increase in GABA shunt activity. *American Journal of Physiology, Endocrinol. Metab.*, 2006, v. 290, p. E494-E499.
40. Wong F.S., Janeway A.C. The Role of CD4 vs. CD8T Cells in IDDM. *Journal of Autoimmunity*, 2000, v.13, p. 290-295.
41. Zsombok A., Smith B.N. Plasticity of central autonomic neural circuits in diabetes, *Biochim. Biophys. Acta*, 2009, v. 1792, p. 423-431.