

31. *Hortwitz M., Wiernik P. H.* // *Am. J. Genet.* — 1999. — Vol. 65, N 5. — P. 1413–1422.
32. *Jones M. C., Pickney L. E.* // *David W. Smith Workshop on Dismorphology.* — San Francisco, 1983. — P. 12–18.
33. *Kosho T., Muroya K., Nagai T.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84, N 12. — P. 4613–4621.
34. *Kunze J., Klemm T.* // *Eur. J. Pediatr.* — 1980. — Vol. 134. — P. 269–272.
35. *Kuznetzova T., Baranov A., Ivaschenko T.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1994. — Vol. 31. — P. 649–651.
36. *Langer L. O.* // *Radiology.* — 1967. — Vol. 89. — P. 654–660.
37. *Lichtenstein J. R., Sundaram M., Burdige R.* // *J. Med. Genet.* — 1980. — Vol. 17. — P. 41–43.
38. *Marttila P., Stene M.* // *Esoterix Endocrinology.* — California, 2001. — P. 1–10.
39. *Munns C. F., Glass J. A., LaBrom R.* et al. // *Hand Surg.* — 2001. — Vol. 6, N 1. — P. 13–23.
40. *Musebeck J., Mohnike K., Beye P.* et al. // *Eur. J. Pediatr.* — 2001. — Sep. — Vol. 160, N 9. — P. 561–565.
41. *Ogata T., Petit C., Rappold G.* et al. // *J. Med. Genet.* — Vol. 29. — P. 624–628.
42. *Ogata T., Goodfellow P., Petit C.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1992. — Vol. 29. — P. 455–459.
43. *Ogata T., Yoshizawa A., Muroya K.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1995. — Vol. 32. — P. 831–834.
44. *Ogata T.* // *Growth Horm. IGF Res.* — 1999. — Vol. 9. — Suppl. B. — P. 53–57 (Discussion P. 57–58).
45. *Ogata T., Kosho T., Wakui K.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85, N 8. — P. 2927–2930.
46. *Ogata T., Wakui K., Kosho T.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 92, N 4. — P. 256–259.
47. *Ogata T., Matsuo N., Fukushima Y.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 104, N 4. — P. 307–311.
48. *Ogata T., Matsuo N., Nishimura G.* // *J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 38, N 1. — P. 1–6.
49. *Ogata T., Muroya K., Matsuo N.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 11. — P. 5498–5508.
50. *Ogata T., Onigata K., Hotsubo T.* et al. // *Endocr. J.* — 2001. — Vol. 48, N 3. — P. 317–322.
51. *Palka G., Stupia L., Guanciali Franchi P.* et al. // *Clin. Genet.* — 2000. — Vol. 57, N 6. — P. 449–453.
52. *Pfeiffer R. A.* // *Cytogenet. Cell Genet.* — 1980. — Vol. 26. — P. 150–157.
53. *Rao E., Weiss B., Fukami M.* et al. // *Nature Genet.* — 1997. — Vol. 16. — P. 54–63.
54. *Rao E., Weiss B., Fukami M.* et al. // *Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 100. — P. 236–239.
55. *Rao E., Blanschke R. J., Marchini A.* et al. // *Hum. Mol. Genet.* — 2001. — Vol. 10, N 26. — P. 3083–3091.
56. *Rappold G.* // *Top. Endocrinol.* — 1999. — Suppl. 6. — P. 8–9.
57. *Reinehr T., Jauch A., Zoll B.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 102, N 1. — P. 81–85.
58. *Robertson S. P., Shears D. J., Oei P.* et al. // *J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 37, N 12. — P. 959–964.
59. *Rosenfeld R. G.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5672–5673.
60. *Ross J. L., Scott C. Jr., Marttila P.* et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 12. — P. 5674–5680.
61. *Schiller S., Spranger S., Schechinger B.* et al. // *Eur. J. Hum. Genet.* — 2000. — Vol. 8. — P. 54–62.
62. *Shanske A., Ellison J., Vuguin P.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 82, N 1. — P. 34–39.
63. *Shears D. J., Vassal H. J., Goodman F. R.* et al. // *Nature Genet.* — 1998. — Vol. 19. — P. 70–73.
64. *Spranger S., Schiller S., Jauch A.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 83. — P. 367–371.
65. *Stupia L., Calabrese G., Borrelli P.* et al. // *J. Med. Genet.* — 1999. — Vol. 36. — P. 711–713.
66. *Uehara S., Hanew K., Harada N.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 99, N 3. — P. 196–199.
67. *Wei F., Cheng S., Badie N.* et al. // *Am. J. Med. Genet.* — 2001. — Vol. 102, N 4. — P. 353–358.
68. *Yaegashi N., Uehara S., Ogawa H.* et al. // *Gynecol. Obstet. Invest.* — 2000. — Vol. 50, N 4. — P. 237–241.

Поступила 30.10.02

© Т. М. МИШУНИНА, 2004

УДК 612.43/.45:547.466.3

Т. М. Мишунина

КОМПОНЕНТЫ ГАМКЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И ЕЕ ФУНКЦИЯ В ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗАХ

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко АМН Украины, Киев

В первые годы после открытия в мозге позвоночных гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), которая позже была признана основным тормозным медиатором ЦНС, считали, что она локализована исключительно в клетках нервной системы. Повышение чувствительности методов определения ГАМК позволило позже установить присутствие аминокислоты, ферментов ее обмена, систем транспорта, а также рецепторов и в клетках иных тканей и органов. Механизм действия ГАМК на периферии опосредован как мембранными рецепторами (в случае передачи нервного импульса или при трофическом действии), так и без их участия (при регуляции внутриклеточных процессов) [34, 35]. Кроме медиаторной функции, ГАМК в нейрональных тканях может играть трофическую и паракринную роль в процессах секреции и транспорта биологически активных соединений, подвижности сперматозоидов и их способности к оплодотворению, сокращения матки и маточных труб, механизмах клеточной пролиферации. Особо интересна, учитывая значение ГАМК в контроле нейроэн-

докринных механизмов деятельности эндокринных желез, роль аминокислоты в процессах регуляции синтеза и секреции гормонов собственно на уровне секреторной клетки.

Перед изложением данных литературы о локализации ГАМК, особенностях строения и функции ферментов ее обмена, транспортеров и рецепторов в эндокринных железах, а также возможной функции аминокислоты в них необходимо напомнить, что ГАМК в нервной ткани синтезируется из глутаминовой кислоты при участии фермента глутаматдекарбоксилазы (ГДК), которая присутствует в мозге в виде 2 изоформ — ГДК₆₅ и ГДК₆₇ (по величине молекулярной массы). Изоферменты различаются по нуклеотидной последовательности, клеточной и субклеточной локализации, иммунореактивности, факторам, контролирующим их активность, и нейрохимическим функциям. При экстремальных условиях определенное значение могут приобретать альтернативные пути синтеза аминокислоты, например образование ее из путресцина.

В дальнейшем метаболизме ГАМК принимает участие ГАМК-аминотрансфераза (ГАМК-Т). Фермент состоит из 2 идентичных субъединиц и локализуется в основном в постсинаптической зоне и несинапсоматальных митохондриях. Следующий фермент обмена ГАМК — дегидрогеназа полуальдегида янтарной кислоты (ДПЯК), которая катализирует реакцию окисления образовавшегося вследствие переаминирования полуальдегида янтарной кислоты. Анализ очищенной ДПЯК показал наличие в составе фермента только 1 субъединицы. На синаптических мембранах нейронов, а также мембранах глиальных клеток идентифицировано до 4 систем транспорта ГАМК и ряда ее аналогов. ГАМК-транспортеры (ГАМК-Тр) Na^+ и Cl^- -зависимы и играют важную роль в реализации ГАМКергической нейротрансмиссии, регулируя высвобождение медиатора в синаптическую щель и обратный захват его нейронами и глиальными клетками.

В ЦНС присутствует несколько типов ГАМК-рецепторов (ГАМК-Р). Медиатор действует в основном через постсинаптический ГАМК_A -Р, который является составной частью олигомерного рецепторного комплекса ГАМК_A —бензодиазепин— Cl^- -канал (ГАМК_A — БД — Cl^- -РК). Активность его модулируется рядом соединений, в том числе бензодиазепинами, барбитуратами, конвульсантами, нейростероидами. Клонирование генов, которые отвечают за синтез 5 классов субъединиц (α , β , γ , σ , ρ), составляющих этот рецептор, выявило более чем 17 генов млекопитающих, кодирующих функциональное взаимодействие подклассов субъединиц ГАМК_A -Р. Комбинация этих субъединиц обуславливает различные функциональные и фармакологические свойства ГАМК_A -Р, что, собственно, во многом и определяет многогранную роль ГАМК в регуляции разнообразных функций мозга. Установлено, что γ -субъединица этого рецептора связана с тубулярными структурами синапса через так называемые ГАМК_A -Р-ассоциированные белки.

ГАМК_B -Р в большинстве своем пресинаптические, они ассоциируются с Ca^{2+} - или K^+ -каналами через GTP-связывающие белки и модулируют высвобождение иных медиаторов. Известно, что ГАМК_B -Р является димером. Внеклеточный домен ГАМК_{B1} -Р играет роль в связывании лиганда, а аналогичная структура ГАМК_{B2} -Р способствует стабилизации рецептора на поверхности мембраны и отвечает за его активацию, повышая аффинность к агонистам. Трансмембранный домен ГАМК_{B2} -Р имеет место связывания G-белков, а ГАМК_{B1} -Р экспрессируется в виде ряда изоформ, которые различаются по молекулярной массе.

Не так давно описан еще один тип ГАМК-Р — С, функция которого близка к функции ГАМК_A -Р. В то же время структура и фармакологические свойства ГАМК_C -Р существенно отличаются от таковых ГАМК_A -Р: он состоит из нескольких (2 или 3) ρ -субъединиц и нечувствителен к агентам, изменяющим активность ГАМК_A -Р. Считают, что этот тип рецептора транзитивно экспрессируется в гап-

покампе новорожденных крыс, а постоянно присутствует только в сетчатке, где был впервые выявлен. По другим данным, экспрессия ρ_1 -субъединицы ГАМК_C -Р с меньшей интенсивностью, чем в сетчатке, происходит во всех регионах мозга, а экспрессия ρ_2 -субъединицы — только в сетчатке.

Присутствие всех или нескольких компонентов ГАМК-системы показано во многих ненейронных тканях. Установлено как определенное подобие, так и отличие в строении функциональных, иммунологических и иных характеристик метаболических и рецепторных составляющих ГАМК-системы, которые были выделены из мозга и периферических органов, в частности из эндокринных желез.

Поджелудочная железа

Присутствие достаточно высокой, имеющей видовые отличия, концентрации ГАМК в поджелудочной железе установлено уже более, чем 2 десятилетия тому назад [34]. Последующие иммунологические исследования по изучению взаимосвязи между ГДК поджелудочной железы и развитием инсулинзависимого диабета вызвали повышенный интерес к физиологической роли ГАМК в железе. В настоящее время считают, что ГДК является одной из важнейших мишеней для антигена в развитии аутоиммунных процессов в поджелудочной железе, возможно, в связи с идентичностью аминокислотных последовательностей ГДК и вируса Коксаки [76], который эпидемиологически связывают с развитием инсулинзависимого диабета.

В железе присутствует как ненейронная, так и нейронная ГАМК. Последняя в парасимпатическом ганглии железы находится исключительно в глиальных клетках; на мембранах нейронов, однако, присутствуют ГАМК_A -Р. Остается неизвестным источник аминокислоты в глиальных клетках, так как они не содержат ГДК [72]. ГАМК локализуется на периферии островков вместе с нервными окончаниями, которые простираются в покров первых [71, 76]. Нервные элементы в островках вместе с ГАМК содержат нейропептид Y, что показано и для мозга [71]. В β -клетках островков Лангерганса аминокислота ассоциируется с везикулярным компартментом, который отделен от гранул, содержащих инсулин [52, 71, 76].

В β -клетках присутствуют обе формы ГДК [34], которые по своим иммунологическим и биохимическим характеристикам подобны таковым мозга [47]. В большинстве β -клеток ГДК определяется в уникальных тубулоцистернальных комплексах, открытых в сторону комплекса Гольджи [76]. Существует определенная видовая специфика присутствия разных форм фермента: в поджелудочной железе человека, овцы и крысы преобладающей формой является ГДК₆₅ [69, 76], тогда как у мышей в основном экспрессируется ГДК₆₇ [73]. Количество мРНК ГДК₆₅ в β -клетках железы человека в 200 раз больше, чем мРНК ГДК₆₇ [26]. В поджелудочной железе человека, по последним данным, установлена также экспрессия короткого аналога ГДК₆₇ — ГДК₂₅, который не выявляется в мозге и не обла-

дает ферментативной активностью [25]. В опытах на линии β -клеток китайских хомяков было выяснено, что только ГДК₆₅ подвергается посттрансляционной модификации N-концевого отдела аминокислотной последовательности, что может иметь важное значение для связи фермента с мембраной. Модификация цистеиновых остатков в N-концевом отделе ГДК₆₅ не способствует этому процессу, а лишение белковой цепочки аминокислотных остатков с 24-го по 31-й приводит к перемещению фермента в цитозоль. Считают, что первые 83 N-концевые аминокислоты ГДК₆₅ содержат сигнал, который направляет белки к комплексу Гольджи [76]. Методом двойной иммунофлуоресценции показано, что 95% ГДК₆₅ локализовано на мембранах малых везикул β -клеток и только 5% фермента находится в глюкагон- и соматостатинсекретирующих клетках островков овцы [69]. Экспрессия ГДК₆₅ в поджелудочной железе нормальных мышей и мышей с диабетом снижается с возрастом, у молодых она также имеет половые различия; экспрессия ГДК₆₇ при этом не зависит от возраста [65].

ГАМК-Т-иммунореактивный материал локализуется в β -, но не в α - или δ -клетках островков поджелудочной железы [76]; о ферментах дальнейшего метаболизма ГАМК в железе данных нет.

В опытах на культуре клеток поджелудочной железы млекопитающих и опухолях железы человека установлено присутствие на мембранах β -клеток системы транспорта ГАМК низкой аффинности, чувствительной к АТФ. Высвобождение ГАМК из малых везикул увеличивалось при стимуляции экзоцитоза [7], повышении уровня глюкозы [36, 74], но не было связано с секрецией инсулина [74]. В то же время известны данные о снижении высвобождения ГАМК из β -клеток при повышении концентрации или метаболизма глюкозы, что связывают с АТФ-зависимой активацией активности клетки в этих условиях [78].

Существование ГАМК_A-Р в поджелудочной железе показано в условиях использования моноклональных антител [70]. По одним данным ГАМК_A-Р поджелудочной железы крыс состоит преимущественно из α_1 -, β_3 - и γ_3 -субъединиц [13], по другим — в ней, а также в клетках инсуломы определяются мРНК, кодирующие синтез α_1 -, α_2 -, α_3 -, β_1 -, β_2 -, β_3 -, δ - и γ_2 -субъединиц ГАМК_A-Р, а ткань поджелудочной железы человека содержит только мРНК α_2 -, β_3 - и γ -субъединиц [76]. В поджелудочной железе имеет место также экспрессия ГАМК_A-Р-ассоциированных белков [79], а в β -клетках поджелудочной железы человека, крысы и в культуре β -клеток MIN6 установлено присутствие ГАМК_{B1a}- и ГАМК_{B2}-Р [16].

Содержание ГАМК в поджелудочной железе крыс с аллоксановым диабетом составило только 15%, а активность ГДК — 50% от уровня у интактных животных [55], что связано со значительной деструкцией β -клеток вследствие действия аллоксана. Уровень аминокислоты в поджелудочной железе был снижен и у мышей с генетически детерминированным диабетом [71]. В то же время одновременно с уменьшением концентрации ГАМК в

островках крыс с экспериментальным стрептозотоциновым диабетом содержание аминокислоты и активность ГДК в островках поджелудочной железы больных диабетом, а также в инсуломе были значительно выше по сравнению с таковыми у здоровых людей [34]. Экспрессия ГДК₆₇ у мышей с диабетом в 5 раз выше, чем у контрольных животных [65].

На первых этапах изучения функции ГАМК в поджелудочной железе предполагали, что ГАМК-шунт может быть альтернативным источником энергии для процесса синтеза инсулина [34]. О возможной роли ГАМК в механизмах секреции свидетельствуют данные о присутствии аминокислоты в малых везикулах, субклеточная локализация которых, спектр белков, содержащихся в них, и состав их мембран указывают на участие этих органелл в экзоцитозе [52, 57]. Роль везикулярных белков в механизмах высвобождения ГАМК и инсулина различна [59].

В условиях ингибирования ГАМК-Т поджелудочной железы гамма-винил-ГАМК внутриклеточное содержание аминокислоты повышалось на 77%, а интенсивность синтеза инсулина — на 69%. В то же время перфузия ГАМК изолированной железы собаки приводила к угнетению секреции инсулина [34], а в случае перфузии другим ингибитором ГАМК-Т — гамма-ацетилен-ГАМК стимуляции глюкозой секреции инсулина не происходило, хотя высвобождение гормона, стимулированное вследствие перфузии 3-фенилпироватом, было сниженным. Авторы предположили, что ГАМК может влиять на секрецию инсулина только при низких концентрациях глюкозы [76]. Внесение в среду культивирования ГАМК или агонистов ГАМК_A-Р или ГАМК_B-Р мусцимола и баклофена соответственно не влияло на содержание и секрецию инсулина в клетках островков поджелудочной железы [76]. По другим данным, активация ГАМК_B-Р вследствие действия баклофена угнетала секрецию инсулина, однако эффект этот наблюдался лишь в присутствии глюкозы. Считают, что возможный механизм участия ГАМК в регуляции секреции инсулина включает в себя прямое влияние аминокислоты на Ca^{2+} - и K^{+} -каналы, на последние посредством модуляции активности G-белков [16]. Во время секреции инсулина в поджелудочной железе крыс повышалась экспрессия ГДК₆₅ [63]. Кроме того, на трансгенных мышцах, экспрессирующих ГДК₆₅ человека, было показано, что у животных с нормальной толерантностью к глюкозе интенсивность экспрессии ферментного белка была наименьшей по сравнению с таковой у животных со сниженным уровнем секреции инсулина или с нарушением толерантности к глюкозе. Результаты этих исследований позволили высказать предположение о том, что ГАМК может функционировать как отрицательный регулятор первой фазы секреции инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы [73].

Секреция соматостатина вследствие перфузии поджелудочной железы ГАМК снижалась, однако внесение аминокислоты в среду инкубации островков поджелудочной железы повышало высвобож-

дение гормона. Последний эффект снимался антагонистом ГАМК_A-Р бикикуллином [34]. В случае культивирования изолированных островков с ГАМК или мусцимолем установлено, что содержание соматостатина в них было выше, а высвобождение гормона ниже, чем в контрольной культуре. В то же время повышение уровня ГАМК в среде культивирования вследствие действия гамма-винил-ГАМК или аминокислоты не влияло на высвобождение соматостатина. В других исследованиях было показано, что ГАМК, мусцимол и баклофен не влияли на базальное или стимулированное высвобождение соматостатина и электрическую активность β -клеток, хотя экзогенная ГАМК и мусцимол снижали секрецию глюкагона, стимулированную низким уровнем глюкозы или аргинином [76]. Кроме того, бикикуллин не предотвращал угнетение секреции глюкагона под влиянием низких концентраций глюкозы. Принимая во внимание эти данные, авторы сделали вывод о том, что нет серьезных подтверждений гипотезы об участии ГАМК в торможении глюкозой высвобождения глюкагона. Это мнение не поддерживают другие исследователи, установившие угнетение секреции глюкагона при инкубации линии β -клеток в присутствии ГАМК, которое предотвращалось внесением в среду инкубации бикикуллина [36].

При исследовании возможных механизмов участия ГАМК в регуляции секреции гормонов поджелудочной железы были получены данные, позволяющие предположить, что аминокислота гиперполяризует мембраны клеток и предупреждает образование потенциала действия, что совпадает по времени с развитием потока ионов Cl^- наружу и снижением активности Ca^{2+} -каналов. Последнее приводит к снижению концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и ингибированию секреции глюкагона. Все эти эффекты предупреждались бикикуллином и пикротоксином [70]. В то же время, по данным других исследователей, ГАМК продуцировала повышение секреции глюкагона в изолированной ткани поджелудочной железы интактных крыс и крыс с диабетом [6].

В литературе есть сведения об изменении уровня инсулина, глюкагона, соматостатина и С-пептида в крови людей и животных после введения ГАМК, агонистов и антагонистов ее рецепторов [34, 35]. Считают, что влияние этих веществ *in vivo* на секрецию гормонов поджелудочной железы может быть опосредовано через ЦНС. Доказательством этого, в частности, являются данные о стимуляции секреции гормонов в условиях инфузии мозга средой, содержащей бикикуллин. Однако у больных инсулинзависимым диабетом прием баклофена или ингибитора ферментов метаболизма ГАМК вальпроата натрия не изменял в крови уровень инсулина, С-пептида, глюкагона, соматостатина, а также толерантность к глюкозе [68].

Ряд работ посвящен изучению возможности терапевтического применения ГАМК и препаратов, изменяющих активность ее системы, в механизмах коррекции функции поджелудочной железы. Так, культивирование изолированных островков в присутствии различных концентраций глюкозы приво-

дило к 4–5-кратному повышению экспрессии ГДК₆₅; уровень ГАМК при этом оставался неизменным. Считают, что нормализация гликемии может снижать интенсивность экспрессии аутоантигена в островках, что будет предотвращать их деструкцию [48]. Это мнение поддерживается другими исследователями: инкубация островков в среде, содержащей высокую концентрацию глюкозы, приводила к повышению активности ГДК и уровня ферментативных белков ГДК₆₅ и ГДК₆₇. Этот эффект глюкозы тормозился гамма-винил-ГАМК. Учитывая эти данные, для уменьшения интенсивности экспрессии аутоантигена, приводящей к торможению аутоиммунного ответа β -клеток при инсулинзависимом диабете, теоретически предложено применение ингибиторов ГАМК-Т [64].

С целью разработки превентивной терапии инсулинзависимого диабета уже проведены экспериментальные исследования по применению ГАМКергических препаратов для нормализации уровня инсулина и гликемии. Показано, что введение метаболита ГАМК — гамма-оксимасляной кислоты одновременно с никотиномидом в период действия стрептозотоцина предотвращало развитие экспериментального диабета у мышей. При инкубации изолированных островков поджелудочной железы в среде, содержащей стрептозотин, гамма-оксимасляную кислоту и никотинамид, секреция инсулина в ответ на внесение в среду глюкозы не нарушалась, что обычно наблюдали при действии одного стрептозотоцина [14]. Следует, однако, подчеркнуть, что в опытах *in vivo* и *in vitro* сама гамма-оксимасляная кислота, как и сам никотинамид такого превентивного эффекта не давали. При изучении влияния баклофена было установлено, что прием препарата мышами, у которых развитие диабета запрограммировано генетически, приводило к задержке времени начала заболевания, хотя степень выраженности инсулитов и активность ГДК в поджелудочной железе не изменялись. Авторы считают баклофен перспективным препаратом, действие которого направлено на активацию ГАМКергической системы, локализованной в островках поджелудочной железы, с которой ассоциируются как экспрессия аутоантигена, так и модуляция секреции инсулина [10].

Следовательно, несмотря на многочисленность исследований, роль ГАМК в регуляции секреции гормонов поджелудочной железы остается еще в значительной степени неясной [69].

Надпочечники

Концентрация аминокислоты в надпочечниках невелика, активность ГДК и ГАМК-Т также находится на низком, как для периферических тканей, уровне [34]. Однако пересадка ткани мозгового слоя надпочечников в стриатум крыс, у которых эта структура мозга была разрушена вследствие введения каиновой кислоты, вполне компенсировала дефицит ГАМКергических нейронов, что способствовало нормализации нарушенного поведения крыс [46].

ГАМК в мозговом слое надпочечников локализуется в клетках вместе с адреналином и норадре-

налином [31]. В 1-ю неделю после рождения ни в одной из хромаффинных клеток мышат, как и у плодов, ГАМК-иммунореактивный материал не определялся; во 2-ю неделю жизни количество его повышалось до величины, характерной для надпочечников взрослых животных [44]. По другим данным, клетки культуры эмбриональных хромаффинных клеток, пересеженные под субарахноидальную оболочку спинного мозга, были способны экспрессировать ГАМК-иммунореактивный материал [30].

Данные литературы относительно локализации ГДК в надпочечниках противоречивы. Установлено, что только 40% клеток в культуре хромаффинных клеток надпочечников быка реагировали с антителами, специфичными к ГДК из мозга. Использование таких антител для выяснения локализации фермента показало, что ГДК находится исключительно в клетках, секретирующих адреналин [35]. В то же время известны сведения об отсутствии ГДК₆₅ в надпочечниках человека и крыс [76]. Данные последних лет свидетельствуют о том, что в надпочечниках человека, мыши и крысы экспрессируются все 3 формы ГДК — 65, 67 и 25 [25]. При определении активности ГДК биохимическими методами показано ее присутствие в ткани надпочечников крыс, кроликов, человека, коры надпочечников человека, морских свинок, мозговом слое надпочечников коров [1, 2, 34]. Часть ГАМК в надпочечниках синтезируется из путресцина [75].

Что касается ГАМК-Т, то хотя она иммунологически и выявляется в культуре хромаффинных клеток быка [76], однако основной катаболизм ГАМК в надпочечниках, похоже, происходит при участии других механизмов. Биофизические и кинетические показатели ГАМК-Т мозгового слоя надпочечников быка близки к таковым для фермента мозга [60], но блокатор ГАМК-Т 2-аминоуксусная кислота не способна повысить уровень ГАМК в органе, как это происходит в мозге или, например, в поджелудочной железе [76].

Из мозгового слоя надпочечников быка была частично очищена ДПЯК, фермент подобен нейрональному в отношении рН-оптимума, локализации (в митохондриях), чувствительности к АТФ, аффинности к субстрату и кофактору. Клетки мозгового слоя надпочечников содержат также систему транспорта ГАМК и ее специфические рецепторы, что, как считают, вместе с данными, характеризующими функционирование ферментов обмена ГАМК, может свидетельствовать о регуляторной роли аминокислоты в хромаффинных клетках [76]. ГАМК_A-Р здесь связаны с бензодиазепиновыми, и функциональные характеристики этого комплекса очень близки таковым в мозге. В составе ГАМК_A-Р определяют α_1 -, α_4 -, β_1 -, β_2 -, β_3 - и γ_2 -субъединицы [61], а длинная субъединица ГАМК_B-Р экспрессируется в надпочечниках в виде 2 изоформ — ГАМК_{B1a} и ГАМК_{B1b} [11, 21].

Выяснено, что высвобождение ГАМК и норадреналина происходит параллельно, хотя ГАМК высвобождается всегда в меньшем количестве. Стимулированное никотином и K⁺ высвобождение ГАМК зависит от Ca²⁺, а при действии вератридина

наблюдали Ca²⁺-независимый, но зависящий от Na⁺-компонент, который блокировался ингибиторами захвата ГАМК. Считают, что оба эти механизма могут принимать участие в ГАМКергическом контроле секреции катехоламинов [60].

Представление об этой функции ГАМК сформировалось на основании данных о влиянии аминокислоты и ее миметиков на высвобождение катехоламинов и состояние тех процессов, которые непосредственно задействованы в регуляции секреции. ГАМК вызывала Ca²⁺-зависимое повышение высвобождения катехоламинов, что имело дозозависимый характер и составляло 2/3 от уровня никотинстимулированного [76]. Предполагают существование двойной регуляции секреции катехоламинов: активация ее опосредована ГАМК_A-Р, а торможение — ГАМК_B-Р. Этот вывод базировался на результатах, свидетельствующих об имитации мусцимолем действия ГАМК, которая в свою очередь снималась бикикуллином и баклофеном. Последний подавлял как никотин- и KCl-стимулированное, так и базальное высвобождение катехоламинов [49]. Мусцимол одновременно с влиянием на секрецию катехоламинов вызывал также вход Ca²⁺ в клетки; считают, что этот процесс важен именно для инициации высвобождения гормонов [39]. Поскольку повышение уровня внутриклеточного Ca²⁺ зависит от внеклеточной его концентрации, влияние ГАМК на вход Ca²⁺ в клетки может быть опосредовано хотя бы частично потенциалчувствительными Ca²⁺-каналами [49]. Кроме этого, показано, что ГАМК ингибирует спонтанные колебания концентрации и высвобождения Ca²⁺ в хромаффинных клетках надпочечников крыс. Такое же действие оказывает и мусцимол, но не баклофен. Эффект аминокислоты и агониста ГАМК_A-Р снимался бикикуллином [17, 58]. Принимая во внимание эти данные, а также способность ГАМК деполаризировать мембраны хромаффинных клеток, авторы считают значительной ее роль в физиологической регуляции функции мозгового слоя надпочечников [17].

В опытах *in vivo* баклофен, введенный перед началом плавания, предотвращал стрессовое повышение секреции адреналина и значительно снижал в крови крыс концентрацию дофамина. В то же время введение баклофена животным, находящимся в состоянии покоя, вызывало повышение секреции катехоламинов [4], как и внесение этого агониста ГАМК_B-Р в среду инкубации хромаффинных клеток *in vitro* [62]. Следовательно, эффект активации ГАМК_B-Р на процессы секреции катехоламинов, а также роль первых в регуляции функции клеток мозгового слоя надпочечников остаются до конца не ясными.

Интересными представляются результаты исследований влияния вальпроата натрия: ингибитор ферментов обмена ГАМК, внесенный в среду культивирования хромаффинных клеток быка, вызывал повышение синтеза белка, экспрессии одной из субъединиц Na⁺-каналов, спонтанной и стимулированной активности последних, а также Ca²⁺-каналов и секреции катехоламинов. Выводом из этих

данных явилось предположение о том, что вальпроат натрия (или повышенный уровень ГАМК ?) регулирует экспрессию или активность ионных каналов плазматических мембран хромаффинных клеток, вследствие чего повышается секреция катехоламинов [80].

Модулирующее влияние метаболитов прогестерона на активность ГАМК_A—БД—СГ—РК было показано при изучении субмаксимального потока ионов в целых клетках культуры хромаффинной ткани надпочечников быка. Интенсивность этого процесса повышалась в условиях внесения в среду культивирования прегнандиона или 5 β -прегнан-3 α -ол-20-она, но не прогестерона [18]. Все указанные вещества вызывали в клетке, находящейся под напряжением, внутренний ток, который, как и в случае индукции ГАМК, обратимо блокировался бикуккуллином и усиливался фенobarбиталом. Прегнанолон также повышал мусцимолстимулированную секрецию катехоламинов в изолированных хромаффинных клетках [61].

Данных о локализации и функции компонентов ГАМК-системы в коре надпочечников значительно меньше. Здесь определяются активность фермента синтеза ГАМК и специфическое связывание аминокислоты плазматическими мембранами, которые, как и в мозге, подвержены сезонным изменениям [1]. Кроме того, активность ГДК и интенсивность связывания аминокислоты изменяются в надпочечниках в условиях физиологической или гормональной модификации интенсивности стероидогенеза, а также при патологии коры надпочечников человека [1—3].

Половые железы

В яичниках животных концентрация ГАМК находится на среднем, как для периферических органов, уровне, в гранулярных клетках она отсутствует. Активность ГДК и ГАМК-Т низка [34]. Считают, что последнее, а также неспособность ингибиторов ГАМК-Т повысить уровень ГАМК в яичниках могут свидетельствовать о наличии в ткани этого органа альтернативных путей метаболизма ГАМК. Аминокислота тут может образовываться из путресцина, однако неизвестно, происходит ли катаболизм ГАМК до спермидина, как неизвестно и присутствие в яичниках ДПЯК.

На мембранах яичников человека и крыс определены специфические высокоаффинные места связывания ГАМК, плотность которых очень высока и может быть сравнима с плотностью мест связывания ГАМК в мозге [8, 34]. С помощью специфических фармакологических препаратов эти места были идентифицированы как ГАМК_A-Р, входящие в ГАМК_A—БД—СГ—РК и ГАМК_B-Р, причем характеристики их оказались очень близкими к таковым для ГАМК-Р мозга [34]. Интересно, что в яичниках экспрессируются мРНК рi-субъединицы ГАМК_A-Р, которые встречаются в некоторых периферических органах и отсутствуют в мозге [41], а также ГАМК_A-Р-ассоциированные белки, экспрессия одного из них существенна [79]. мРНК ГАМК_B-Р экспрессируется в яичниках в виде 2 изоформ

[21], а интенсивность экспрессии и функция в яичниках ГАМК-Тр, характеристики которого близки к таковым для мозгового, контролируются многими внутриклеточными сигнальными системами, в частности тирозинкиназой и протеинкиназой С [51].

Результаты немногочисленных экспериментов указывают на зависимость концентрации ГАМК и активности ферментов ее обмена в яичниках от уровня половых гормонов. Установлено, что содержание ГАМК в яичниках изменяется в течение эстрального цикла [35]; гипофизэктомия или овариэктомия вызывали существенное уменьшение активности ГДК и уровня ГАМК, а беременность сопровождалась прогрессивным увеличением ее содержания [34].

Концентрация ГАМК в семенниках составляет около 2% от таковой в мозге. Среди изоферментов ГДК в сперматоцитах и сперматозоидах, но не в клетках Лейдига или Сертоли присутствует лишь ГДК₆₇, которая по данным гибридизации, иммунологических исследований и определения аминокислотной последовательности очень близка к ферменту мозга [34, 76]. Следует отметить, что в яичках человека экспрессируется и короткая форма ГДК₆₇ — ГДК₂₅ [25]. Как и ГДК, ГАМК-Т из яичка человека подобна ферменту из мозга [34].

Существование ГАМК_A-Р на мембранах семенников показано в опытах *in vitro* при определении влияния ГАМК, агонистов и антагонистов ГАМК_A- и ГАМК_B-Р на функцию этого органа [21], а также в серии молекулярно-биологических исследований по клонированию разных форм ГАМК-Р [21, 40, 79]. Так, было установлено, что в семенниках взрослых крыс экспрессируется только мРНК длинной субъединицы ГАМК_B-Р, которая выявляется в 2 [11] или 3 [40] изоформах. В семенниках крыс имеет место экспрессия γ_1 - (но не γ_2 - или γ_3 -) субъединицы ГАМК_A-Р. Присутствие исключительно γ_1 -субъединицы ГАМК_A-Р в семенниках может свидетельствовать об ее специфической функциональной роли [42]. В яичках человека установлена экспрессия всех ГАМК_A-Р-ассоциированных белков, связанных с γ -субъединицей ГАМК_A-Р; интенсивность экспрессии одного из них существенна [79].

В семенниках мышей процесс транскрипции ГАМК-Тр имеет ряд особенностей, которые отличаются от характера его транскрипции в мозге [45, 54]. Этот транспортер также локализован на мембранах сперматидов и сперматозоидов [42]. Транспорт ГАМК Na⁺- и СГ-зависим, интенсивность его имеет значительные индивидуальные отличия [5].

В опытах на хомяках было показано, что уровень ГАМК в семенниках значительно повышался в препубертатном периоде. Это происходило до начала повышения концентрации тестостерона и одновременно с увеличением концентрации предшественника ГАМК глутаминовой кислоты [32]. При содержании хомяков на протяжении 9—22 нед в условиях короткого светового периода на фоне прогрессирующей инволюции семенников, а также снижения концентрации тестостерона уровень ГАМК и глутаминовой кислоты между 12-й и 18-й неделями наблюдения был резко сниженным. Поз-

же, в период максимальной инволюции репродуктивных органов хомяков, концентрация ГАМК значительно повышалась, тогда как уровень глутаминовой кислоты оставался сниженным. Активность ГДК в семенниках начинала возрастать, начиная с 14-й недели содержания животных в подобных экспериментальных условиях. Авторы считают, что изменение содержания ГАМК в семенниках животных, репродуктивная функция которых зависит от длительности фотопериода, может быть важным ауто- или паракринным модуляторным сигналом для регуляции процессов стероидогенеза в семенниках [33].

Щитовидная железа

Исследование компонентов ГАМК-системы и ее роли в функционировании щитовидной железы проводили в очень ограниченном объеме и только на первых этапах изучения ненейрональной ГАМК (последние работы датированы 1981 г.). Показано, что в щитовидной железе ГАМК может синтезироваться с помощью ГДК и метаболизироваться с помощью ГАМК-Т. Концентрация аминокислоты, как и величина активности ферментов в железе, низка [34]. Специфическая система высокоаффинного транспорта ГАМК по своим характеристикам подобна таковой в мозге, локализуется в основном на мембранах фолликулярных и отсутствует на мембранах С-клеток и тучных клеток. *In vivo* ГАМК не влияла на синтез тиреоидных гормонов и содержание йодида в железе. В то же время при гипотиреозе активность ГАМК-Т повышалась за счет увеличения скорости реакции, тогда как при гипертиреозе она была сниженной, одновременно с этим имела место интенсификация высокоаффинного захвата аминокислоты. Существование активной системы транспорта ГАМК, модуляция ее активности, как и активности ферментов обмена аминокислоты, позволили авторам предположить, что ГАМК может играть определенную роль в функционировании щитовидной железы [37, 38]. Сведения о ГАМК-Р щитовидной железы в литературе отсутствуют.

Тимус

О присутствии ГАМК в тимусе известно давно [34], но первые сведения о ферментах ее обмена в железе появились лишь в последние годы. Синтез ГДК происходит в специализированных клетках железы человека [67], а в тимусе 7-дневных мышат со спонтанным диабетом установлена экспрессия только одного из изоферментов — ГДК₆₇, который считают потенциальным аутоантигеном [66]. Применение биохимических и гистоэнзиматических методов позволило выяснить, что большая часть активности ГАМК-Т в тимусе крыс локализована в стенках кровеносных и лимфатических сосудов, а меньшая ассоциируется с субкапсулярной и медулярной частью паренхимы. В условиях стимуляции интерлейкином иммунного ответа активность ГАМК-Т повышалась в различных структурах тимуса [23]. В тимусе человека показана низкая экспрессия ГАМК_A-Р-ассоциированных белков [79].

Среди возможных функций ГАМК в тимусе одновременно с нейромедиаторной [22] рассматривают и значение молекулы в осуществлении связи между функциями нервной и иммунной систем [24]. Роль ГАМК в эндокринной функции тимуса неизвестна.

Гипофиз

Известно, что ГАМК играет важную роль в регуляции секреции гормонов гипофиза, однако характерные детали функционирования собственно медиаторной системы в гипофизе исследованы недостаточно. Количественно ГАМК определяется в передней, промежуточной и задней долях, но синтезируется, по данным ранних исследований, исключительно в двух последних [9, 77]. Величина активности ГДК составляет лишь около 10% от активности фермента в мозге [56]. В то же время активность ГАМК-Т в передней доле превышает таковую как в иных долях гипофиза, так и в гипоталамусе. Эти биохимические различия содержания ГАМК и активности ферментов ее обмена в разных долях гипофиза связаны с существованием неодинаковых морфофункциональных связей между ними и гипоталамусом, а отсутствие в передней доле ГДК позволило сделать вывод о том, что аденогипофиз секвестрирует ГАМК из крови.

Результаты исследований последних лет, однако, свидетельствуют о том, что в клетках аденогипофиза, секретирующих гормон роста, как и во всех эндокринных клетках промежуточной доли гипофиза, экспрессируется ГДК₆₇. С помощью иммуноэлектронной микроскопии установлено, что экспрессия этих белков в соматотропах происходит во внутриклеточных органеллах, запасющих гормон. В клеточной культуре GH3, продуцирующей гормон роста, были идентифицированы гены, кодирующие синтез ГДК₆₇ [56].

Следовательно, существуют 3 источника ГАМК в гипофизе: транспорт из гипоталамуса по системе порталных сосудов в переднюю долю, прямая гипоталамическая иннервация задней и промежуточной долей и синтез из глутамата, который наблюдается не только в двух последних, но и в некоторых клетках передней доли [56]. Следует также отметить, что гипофиз интенсивно накапливает и аминокислоту из периферической крови, в случае когда уровень ее в циркуляции повышен [50]. При изучении процесса интернализации меченой ГАМК в гипофизе крыс было показано, что лактотропы и соматотропы являются единственными клетками аденогипофиза, в которых накапливается меченая аминокислота. При этом метка локализуется в различных внутриклеточных органеллах: плазматических мембранах, комплексе Гольджи, митохондриях и секреторных гранулах [29].

В гипофизе присутствуют все 3 типа ГАМК-Р, локализующиеся (по крайней мере ГАМК_A- и ГАМК_B-Р) на всех типах клеток гипофиза и играющие важную роль в регуляции секреции всех гипоталамических гормонов. Выяснение тонких деталей локализации субтипов ГАМК-Р, их структуры и механизмов регуляции — задача дальнейших исследований. В настоящее время известно, что фос-

форилирование β_2 - и β_3 -субъединиц ГАМК_A-Р является важнейшим моментом в проявлении тормозного действия протеинкиназы G на функцию ГАМК_A-Р в культуре меланотропов промежуточной доли гипофиза [19]. Протеинкиназа G вовлечена и в механизм влияния оксида азота на функцию ГАМК_A-Р в железе [20].

Фармакологические и функциональные характеристики ГАМК_B-Р гипофиза крыс подобны таковым в мозге [53]. По одним данным, в гипофизе экспрессируется только длинная субъединица ГАМК_B-Р [11], по другим — обе [12]. Активация ГАМК_B-Р гипофиза ингибирует секрецию гормонов *in vitro*. В основе такого действия лежит отрицательное взаимодействие между ГАМК_B-Р и Ca^{2+} -каналами, опосредованное G-белками [53]. Существуют возрастные, а также зависящие от пола модуляции уровня ГАМК_B-Р в передней доле гипофиза. Так, количество связывающих мест у 4-дневных самок существенно выше, чем у самцов этого же возраста, тогда как аффинность их одинакова в гипофизе крыс разного пола. Экспрессия ГАМК_{B1a}-Р и ГАМК_{B1b}-Р уменьшается в гипофизе самок, начиная с 4-го дня после рождения и до взрослого возраста, при этом экспрессия ГАМК_{B1a}-Р на ранних стадиях развития значительно превышала таковую ГАМК_{B1b}-Р. Экспрессия ГАМК_{B2}-Р незначительна. У самцов характер изменений экспрессии ГАМК_{B1a}-Р был аналогичен таковому у самок, хотя интенсивность ее была ниже, чем у самок на ранних стадиях развития. Экспрессия ГАМК_{B1b}-Р и ГАМК_{B2}-Р в гипофизе самцов очень низка [12].

В гипофизе морских свинок и крыс экспрессируются обе ρ -субъединицы ГАМК_C-Р, мРНК ρ_1 -субъединицы в гипофизе крыс превалирует. При использовании антител, специфичных к субъединице ГАМК_C-Р, показана совместная клеточная локализация ρ_1 -субъединицы и ТТГ. Предполагают, что ГАМК_C-Р принимают активное участие в регуляции секреции ТТГ и что структура и биохимическая регуляция этих рецепторов в гипофизе отличаются от таковых в сетчатке, где они были впервые идентифицированы [15].

С помощью современных методов исследования было показано, что во всех эндокринных клетках промежуточной доли гипофиза, а также соматотропах передней доли локализуется везикулярный ГАМК-Тр [56]. Изучение процессов регуляции транспорта ГАМК показало, что интерлейкин-6 не влиял на высвобождение ГАМК из задней доли гипофиза, однако повышал интенсивность этого процесса в условиях предварительной деполяризации мембран клеток. Эффект интерлейкина-6 снижался при инкубации ткани с ингибитором циклооксигеназы, что свидетельствует в пользу медиаторной роли простагландинов в процессе высвобождения ГАМК [28].

По последним данным, по крайней мере 2 типа клеток, а именно клетки промежуточной доли, секретирующие проопиомеланокортин, и соматотропы передней доли гипофиза, способны синтезировать, запасать и секретировать ГАМК. Данные о совместной локализации ГАМК, фермента ее синтеза,

ГАМК-Тр, а также гормона роста в одних и тех же субклеточных органеллах позволили предположить, что ГАМК, образовавшаяся в соматотропах, может контролировать высвобождение гормона по паракринному типу регуляции, а присутствие ГАМК-Р на мембранах этих клеток свидетельствует и о возможном аутокринном характере контроля [56]. Сформулирована концепция многоуровневой ГАМКергической регуляции секреции гормонов гипофиза: 1) гипоталамический не прямой механизм, опосредованный ГАМКергическим контролем секреции гипоталамических релизинг-факторов; 2) гипоталамический прямой с вовлечением ГАМК, выделившейся из аксонов нейронов гипоталамуса непосредственно в задней и промежуточной долях; 3) гипоталамический нейрогуморальный при участии ГАМК, которая поступает в аденогипофиз по системе портальных сосудов; 4) пара/аутокринный с участием ГАМК, которая синтезируется и высвобождается собственно в эндокринной клетке гипофиза. Для решения вопроса о возможном существовании последнего механизма и в других клетках гипофиза необходимы дальнейшие исследования.

Следовательно, метаболизм и транспорт ГАМК, как и структура ее рецепторов в эндокринных железах значительно отличаются от аналогичных показателей в мозге. Возможно, это является особенно важным для реализации тех функций, которые осуществляет ГАМК в указанных органах. Наряду с нейромедиаторной следует отметить роль аминокислоты в регуляции ряда внутриклеточных и мембранных процессов, участвующих в синтезе и секреции гормонов. Выяснение всех аспектов этой проблемы приблизит решение вопроса о возможной коррекции нарушений функции эндокринных желез препаратами, влияющими на активность ГАМКергической системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я., Микоша О. С., Тронько М. Д. // Физиол. журн. — 1994. — № 3. — С. 9—15.
2. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я., Рубаков С. И. // Эндокринология. — 2000. — Т. 5, № 1. — С. 16—21.
3. Мишунина Т. М., Кононенко В. Я. // Пробл. эндокринол. — 2001. — № 3. — С. 33—36.
4. Мишунина Т. М., Калинин О. В. // Физиол. журн. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 47—53.
5. Aanesen A., Fried G., Anderson E., Gottlieb C. // Biol. Reprod. — 1996. — Vol. 54, № 4. — P. 841—846.
6. Adeghate E., Ponery A., Palloj D., Singh J. // Tissue Cell. — 2000. — Vol. 32, № 3. — P. 266—274.
7. Ahnerthilger G., Stadtbauer A., Strubing C. et al. // Gastroenterology. — 1996. — Vol. 110, № 5. — P. 1595—1604.
8. Akinci M., Schofield P. // Neurosci. Res. — 1999. — Vol. 35, № 2. — P. 145—153.
9. Apud J., Cocchi D., Locatelli Y. et al. // Psychoneuroendocrinology. — 1989. — Vol. 14, № 1—2. — P. 3—17.
10. Beales P., Hawa M., Williams A. et al. // Acta Diabetol. — 1995. — Vol. 32, № 1. — P. 53—56.
11. Belley M., Sullivan R., Reeves A. et al. // Bioorg. Med. Chem. — 1999. — Vol. 7, № 12. — P. 2697—2704.
12. Bianchi M., Rey-Roldan E., Better B. et al. // Neuropharmacology. — 2001. — Vol. 40, № 2. — P. 185—192.
13. Borboni P., De Steforpus P., Fusco A. et al. // Diabetes. — 1992. — Vol. 41. — Suppl. 1. — P. 46.
14. Bouix O., Reynier M., Guinrandhugret R., Orsetti A. // Horm. Metab. Res. — 1995. — Vol. 27, № 5. — P. 216—220.
15. Boue-Grabot E., Taupignon A., Tramu G., Garret M. // Endocrinology. — 2000. — Vol. 141. — P. 1627—1632.

16. Brice N., Varadi A., Ashcroft S., Molnar E. // *Diabetologia*. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 242–252.
17. Busik J., Nakamura M., Abe Y. et al. // *Brain Res.* — 1996. — Vol. 739, N 1–2. — P. 97–103.
18. Callahan H., Cottrell G., Hather N. et al. // *J. Physiol.* — 1986. — Vol. 281. — P. 117.
19. Castel H., Louiset E., Anouar Y. et al. // *J. Neuroendocrinol.* — 2000. — Vol. 12, N 1. — P. 41–52.
20. Castel H., Jegou S., Tonon M., Vandry H. // *Endocrinology*. — 2000. — Vol. 141, N 9. — P. 3451–3460.
21. Castelli V., Inganni A., Stefanini E., Gessa G. // *Life Sci.* — 1999. — Vol. 64, N 15. — P. 1321–1328.
22. Cavallotti D., Artico M., De Santi S., Cavallotti C. // *Hum. Immunol.* — 1999. — Vol. 60, N 11. — P. 1072–1079.
23. Cavallotti D., Artico M., Cavallotti C. // *Int. J. Immunopharmacol.* — 2000. — Vol. 22, N 9. — P. 719–728.
24. Cavallotti D., Artico M., D'Andrea V., Cavallotti C. // *Hum. Immunol.* — 2000. — Vol. 61, N 7. — P. 697–704.
25. Chessler S., Lernmark A. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, N 7. — P. 5188–5192.
26. Cram D., Faulner-Jones B., Kun J., Harrison L. // *Endocrinology*. — 1995. — Vol. 136, N 3. — P. 1111–1119.
27. Delascheras M., Valcarcel A., Peres L. // *Biol. Reprod.* — 1997. — Vol. 56, N 4. — P. 964–968.
28. De Laurentis A., Piseri D., Lasaga M. et al. // *Neuroimmunomodulation*. — 2000. — Vol. 7, N 2. — P. 77–83.
29. Duvilanski D., Perez R., Seilicovich A. et al. // *Tissue Cell*. — 2000. — Vol. 32, N 4. — P. 284–292.
30. Eaton M., Martinez M., Karmally S. et al. // *Cell. Transplant.* — 2000. — Vol. 9, N 5. — P. 637–656.
31. Franzoni M., Sapei M., Beltramo M., Calas A. // *Neuroendocrinology*. — 1990. — Vol. 52. — Suppl. 1. — P. 51.
32. Frungieri M., Gonzalezcalvar S., Chabdrashekar V. et al. // *Int. J. Androl.* — 1996. — Vol. 19, N 3. — P. 164–170.
33. Frungieri M., Gonzalezcalvar S., Calandra R. // *Int. J. Androl.* — 1996. — Vol. 19, N 3. — P. 171–178.
34. GABA-Ergic Mechanisms in Mammalian Periphery / (Eds S. Erdo, N. Bowery. — New York, 1986.
35. GABA Outside the CNS / Ed. S. Erdo — New York, 1992.
36. Gaskins H., Baldeon M., Selassie L., Beverly J. // *J. Biol. Chem.* — 1995. — Vol. 270, N 51. — P. 30286–30289.
37. Gebauer H., Crailsheim K. // *Acta Endocrinol.* — 1981. — Vol. 97. — Suppl. 243. — P. 58.
38. Gebauer H., Pabst A. // *Cell Tissue Res.* — 1981. — Vol. 220, N 4. — P. 873–879.
39. Gonzalez M., Oset-Gasque M., Castro E. et al. // *Neuroscience*. — 1992. — Vol. 47, N 2. — P. 487–494.
40. He X., Hu J., Wu Q. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 283, N 1. — P. 243–247.
41. Hedblom E., Kirkness E. // *J. Biol. Chem.* — 1997. — Vol. 272, N 24. — P. 15246–15350.
42. Hu J., He X., Yan Y. // *Cell Res.* — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 51–58.
43. Hu J., Yan Y. // *Cell Res.* — 2002. — Vol. 12, N 1. — P. 33–37.
44. Iwasa K., Oomori Y., Tanaka H. // *Arch. Histol. Cytol.* — 1998. — Vol. 61, N 4. — P. 373–382.
45. Jin X., Huang F., Yang N. et al. // *Cell Res.* — 2001. — Vol. 11, N 2. — P. 161–163.
46. Jousselin-Hosaja M., Venault P., Tobin C. et al. // *Behav. Brain Res.* — 2001. — Vol. 121, N 1–2. — P. 29–37.
47. Katoh J., Taniguchi H., Ogura M. et al. // *Experientia*. — 1995. — Vol. 51, N 3. — P. 217–219.
48. Katoh J., Taniguchi H., Kasuga M. // *Life Sci.* — 1995. — Vol. 56, N 21. — P. 1799–1805.
49. Kitayama S., Morita K., Dohi T., Tsujimoto A. // *Biochim. Biophys. Acta*. — 1990. — Vol. 1053, N 2–3. — P. 189–194.
50. Kuroda E., Watanabe V., Tamayama T., Shimada M. // *Microsc. Res. Tech.* — 2000. — Vol. 48, N 2. — P. 116–126.
51. Law R., Stafford A., Quick M. // *J. Biol. Chem.* — 2000. — Vol. 275, N 31. — P. 23986–23991.
52. Llona I. // *Neurochem. Int.* — 1995. — Vol. 27, N 3. — P. 219–226.
53. Lux-Lantos V., Becu-Villalobos D., Bianchi M. et al. // *Neuroendocrinology*. — 2001. — Vol. 73, N 5. — P. 334–343.
54. Ma Y., Hu J., Zhou X. et al. // *Cell Res.* — 2000. — Vol. 10, N 1. — P. 59–69.
55. Malaisse-Lagae F., Giroix M., Malaisse W. // *Med. Sci. Res.* — 1992. — Vol. 20, N 13. — P. 489–490.
56. Mayerhofer A., Hohne-Zell B., Gamel-Didelon K. et al. // *FASEB. J.* — 2001. — Vol. 15, N 6. — P. 1089–1091.
57. Nagamatsu S., Nakamichi Y., Watanabe T. et al. // *J. Cell Sci.* — 2001. — Vol. 114, N 1. — P. 219–227.
58. Nakamura M. // *Jpn. J. Vet. Res.* — 1995. — Vol. 43, N 1. — P. 43.
59. Ohara-Imaizumi M., Nakamichi Y., Ozawa S. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 283, N 5. — P. 1025–1030.
60. Oset-Gasque M., Castro E., Gonzalez M. // *J. Neurosci. Res.* — 1990. — Vol. 26, N 2. — P. 181–187.
61. Parramon M., Gonzalez M., Oset-Gasque M. // *Br. J. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 116, N 2. — P. 1875–1881.
62. Parramon M., Gonzales M., Herrero M., Oset-Gasque M. // *J. Neurosci. Res.* — 1995. — Vol. 41, N 1. — P. 65–72.
63. Petersen J., Russel S., Marshall M. // *Diabetes*. — 1993. — Vol. 42, N 3. — P. 484–495.
64. Petersen J., Rimvall K., Jorgensen P. et al. // *Diabetologia*. — 1998. — Vol. 41, N 5. — P. 530–535.
65. Pleau J., Esling A., Van Acker C., Dardenne M. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1996. — Vol. 254, N 3. — P. 747–753.
66. Pleau J., Esling A., Geutkens S. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 283, N 4. — P. 843–848.
67. Pugliese A., Brown D., Garza D. et al. // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 107, N 5. — P. 555–564.
68. Quattraro A., Consoli G., Stante A. et al. // *Acta Diabetol.* — 1986. — Vol. 23, N 1. — P. 23–28.
69. Reddy S., Elliott R., Poole C., Ross J. // *Gen. Compar. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 106, N 3. — P. 301–309.
70. Rorsman P., Ashcroft F., Berggren P. // *Biochem. Pharmacol.* — 1991. — Vol. 41, N 12. — P. 1783–1790.
71. Saraviafernandez F., Faveeuw C., Blasquezbulant C. et al. // *Endocrinology*. — 1996. — Vol. 137, N 8. — P. 3497–3506.
72. Sha L., Miller S., Szurzewski J. // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 280, N 3. — P. G324–G331.
73. Shi Y., Kanaani J., Menard-Rose V. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 279, N 3. — P. E684–E694.
74. Smismans A., Schuit F., Pipeleer D. // *Diabetologia*. — 1997. — Vol. 40, N 12. — P. 1411–1415.
75. Testore G., Cravanzola C., Bedino S. // *Int. J. Biochem.* — 1999. — Vol. 31, N 7. — P. 777–786.
76. Tillakaratne N., Medina-Kauwe L., Gibson R. // *Comp. Biochem. Physiol.* — 1995. — Vol. 112, N 2. — P. 247–263.
77. Trabucchi M., Chartrel N., Pelletier G. et al. // *J. Comp. Neurol.* — 2000. — Vol. 419, N 2. — P. 223–232.
78. Winnock F., Ling Z., De Proft R. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. E937–E942.
79. Xin Y., Yu L., Chen Z. et al. // *Genomics*. — 2001. — Vol. 74, N 3. — P. 408–413.
80. Yamamoto R., Yanagita T., Kobayashi H. et al. // *J. Neurochem.* — 1997. — Vol. 68, N 4. — P. 1655–1662.

Поступила 01.07.02