

Терапевтичний вплив ГАМК і магнію на перебіг цукрового діабету

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – це автоімунне захворювання, що характеризується інсулітом, тобто інфільтрацією острівців підшлункової залози Т-лімфоцитами, макрофагами та іншими імунними клітинами, отже, загибеллю бета-клітин. На початку ЦД 1 типу >70% бета-клітин руйнуються, тоді як залишкові бета-клітини, найімовірніше, є єдиним резервуаром для регенерації острівцевої бета-клітинної маси. Наразі протидіабетичні засоби не дозволяють досягти пригнічення автоімунного процесу одночасно з відновленням пулу острівцевих бета-клітин, тому зростає інтерес до виявлення та впровадження в клінічну практику ендогенних факторів росту і регенерації бета-клітин.

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) – це амінокислота та нейромедіатор, який у значній кількості виробляється в острівцях Лангерганса. ГАМК синтезується ферментом декарбоксілазою глутамінової кислоти (GAD), ізоформа якої з молекулярною масою 65 кДа (GAD65) є одним із основних автоантігенів при ЦД 1 типу. Бета-клітини вивільняють значні кількості ГАМК безпосередньо із цитозолу через об'ємно-регульовані аніонні канали (VRAC). Після вивільнення ГАМК впливає на активність багатьох типів острівцевих клітин через іонотропні рецептори ГАМК-А та ГАМК-С, а також метаботропні рецептори ГАМК-В. Високі рівні внутрішньоклітинного ГАМК сприяють унікальному метаболізму бета-клітин, де ГАМК включається в цикл трикарбонових кислот через ГАМК-шунт.

Визначальними функціями ГАМК в острівцях Лангерганса є авто- та паракринна сигналізація і регуляція життєдіяльності різних типів острівцевих клітин. Так, ГАМК, що вивільняється з бета-клітин, діє на рецептори GABAAR в альфа-клітинах, викликаючи гіперполяризацію мембрани та в такий спосіб додатково пригнічуючи секрецію глюкагону. Відомо, що бета-клітини теж експресують рецептори GABAAR, формуючи автокринну ГАМК-сигнальну систему. ГАМК спричиняє деполаризацію мембрани в бета-клітинах, що призводить до відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів та активації Ca²⁺-залежного PI3K/Akt сигнального шляху, який є важливим фактором росту і виживання клітин.

Роль ГАМК у виникненні та перебігу ЦД: результати досліджень

Крім своєї авто-/паракринної та метаболічної ролі, екзогенна ГАМК є трофічним фактором, що сприяє виживанню і регенерації бета-клітин, зокрема шляхом їхнього поділу чи трансдиференціації альфа-клітин

у бета-клітини. Водночас ГАМК є імуномодулятором і впливає на активацію імунних клітин, міграцію, секрецію цитокінів та перебіг цитотоксичних реакцій, а також сприяє диференціації моноцитів у протизапальні фенотипи. Повідомляється, що вміст ГАМК є значно зниженим в острівцях Лангерганса, отриманих від людей із ЦД 2 типу, та майже повністю відсутнім в острівцевих клітинах людей із ЦД 1 типу. Зменшення острівцевого ГАМК корелює з патогенезом діабету та може сприяти дисфункції альфа-, бета- і дельта-клітин у людей із ЦД. З огляду на важливу роль у трофіці та регенерації бета-клітин, а також регуляції імунної відповіді ГАМК може бути перспективним препаратом для терапії ЦД.

Soltani, Qiu і співавт. (2011), досліджуючи протидіабетичні ефекти ГАМК на інсулярні та імунні клітини *in vitro* й на мишах моделях, отримали багатообіцяючі результати. Зокрема, введення ГАМК збільшує синтез ДНК, підсилює проліферацію бета-клітин *in vivo*, а також захищає оброблені стрептозотоцином (STZ) або цитотоксичною сумішшю цитокінів бета-клітини від апоптозу. Трофічні ефекти ГАМК зумовлені тим, що вона індукує деполаризацію мембрани, подальший вхід Ca²⁺ й активацію сигнального шляху PI3K/Akt, який сприяє росту та виживанню бета-клітин.

Роль ГАМК у регуляції гомеостазу глюкози в мишей була досліджена на моделях діабету, індукованого множинним низькодозовим введенням STZ, а також на моделях спонтанного автоімунного ЦД 1 типу (діабет без надмірної маси тіла). Щоденні ін'єкції ГАМК, розпочаті за 7 днів до призначення STZ, запобігали загибелі бета-клітин. Миші, які отримували ГАМК, демонстрували вищі рівні циркулюючого інсуліну, нижчі рівні глюкагону, а також близькі до нормальних глікемії та толерантність до глюкози. Чутливість до інсуліну не змінювалася, але толерантність до глюкагону значно покращувалася.

Для вивчення впливу ГАМК на розвиток спонтанного автоімунного ЦД 1 типу дослідній групі мишей, у яких іще не розвинувся ЦД 1 типу, щодня вводили ГАМК. У дослідній групі мишей спостерігалися незначні прояви інсуліту, знижена загибель і підвищена проліферація бета-клітин, відносно стабільний рівень глюкози та відсутність ознак діабету. Водночас неліковані миші з ЦД 1 типу без надмірної маси тіла заввищою у віці >18 тиж прогресували до повного виснаження пулу острівцевих бета-клітин і розвитку важкого інсулінозалежного діабету.

В рамках цього дослідження було також доведено, що ГАМК не лише захищає бета-клітини від загибелі, а й стимулює регенерацію бета-клітин в умовах розгорненої клінічної картини ЦД 1 типу. Зокрема, введення ГАМК мишам із тяжким STZ-індукованим діабетом зменшило лімфоцитарну інфільтрацію острівців і відновило пул бета-клітин, що супроводжувалося підвищенням рівня інсуліну, зниженням рівня глюкагону в крові та нормалізацією глікемії. Аналогічно терапія ГАМК покращила перебіг спонтанного автоімунного ЦД 1 типу без надмірної маси тіла в мишей, призвела до значного відновлення маси бета-клітин та поліпшення метаболізму.

Крім трофічного та регенеративного впливу на бета-клітини, ГАМК має низку імунологічних ефектів, що позитивно впливають на перебіг ЦД 1 типу. Так, інгібувальний вплив ГАМК на діабетогенні острівцево-реактивні CD⁸⁺-Т-кілерні лімфоцити досліджувався на трансгенних мишах із Т-клітинним рецептором NOD (TCR-8.3 NOD). Було виявлено, що терапія ГАМК помітно пригнічувала запалення в острівцях Лангерганса, зберігала масу бета-клітин, підвищувала рівень С-пептиду та знижувала продукцію глюкагону, що, своєю чергою, ефективно запобігало розвитку гіперглікемії у трансгенних мишей. Також у дослідженнях *in vitro* було продемонстровано здатність ГАМК пригнічувати проліферацію трансгенних CD⁸⁺-Т-клітин, індукованих мімотопом.

Протизапальні ефекти ГАМК на острівці підшлункової залози опосередковані, зокрема, впливом на цитокіновий профіль. Так, у мишей із STZ-індукованим діабетом спостерігалося підвищення продукції IL-1β, TNF, IFN-γ, IL-12, IL-6 та IL-10. Однак у мишей, котрі отримували ГАМК, рівні циркулюючих прозапальних цитокінів (IL-1β, TNF, IFN-γ, IL-12) значно знизилися, при цьому не відбувалося пригнічення протизапального цитокіну IL-10. Дослідження *in vitro* продемонстрували здатність ГАМК інгібувати продукцію IL-12 макрофагами, а також синтез IFN-γ, CD⁴⁺ і CD⁸⁺-Т-клітинами. Крім того, ГАМК підсилювала продукцію протизапального цитокіну TGF-β₁ і збільшувала клітинну експресію відповідного рецептора TGF-βRI (ALK-5) у культурах Т-клітин.

Регуляторні Т-клітини (Treg) інгібують прозапальні імунологічні реакції та відіграють важливу роль у контролі ЦД 1 типу. В результаті фенотипового аналізу спленцитів мишей із ЦД за допомогою проточної цитофлуориметрії було виявлено підвищення кількості Treg під впливом ГАМК. Окрім того, було продемонстровано підсилення супресивної активності CD⁴⁺CD²⁵⁺ Treg *in vitro*.

Цікавими є результати серії досліджень щодо ефектів одночасного призначення ГАМК і магнію (Mg) на функціонування підшлункової залози. Підтверджені гіпоглікемічні ефекти пероральних сполук Mg у мишей із ЦД 1 та 2 типу, а також у людей із ЦД 2 типу, які реалізуються шляхом позитивного впливу Mg на експресію інсулінозалежних транспортерів глюкози Glut4, що утилізують глюкозу в м'язах, знижуючи в такий спосіб глікемію та периферійну резистентність

до глюкози. Sohrabipour і співавт. у своїй публікації (2022) дослідили ефекти комбінації ГАМК і сульфату Mg (MgSO₄) на чутливість до інсуліну в мишей із ЦД 2 типу, індукованим STZ та високожировою дієтою. Після 12 тиж лікування в групі діабетичних мишей, які отримували ГАМК + MgSO₄, концентрація глюкози в плазмі складала 113,8±2,41 мг/дл⁻¹; у групі діабетичних мишей, що отримували інсулін, рівень глюкози в плазмі становив 236,38±34,38 мг/дл⁻¹; у діабетичних мишей без лікування цей показник складав 371,11±11,65 мг/дл⁻¹, тоді як здорові миші демонстрували концентрацію глюкози в плазмі крові на рівні 111±2,9 мг/дл⁻¹ (p<0,001). Отже, на 12-му тижні лікування показники глікемії у групі ГАМК + MgSO₄ знижувалися набагато ефективніше, ніж у групі інсуліну (p<0,001), і майже дорівнювали аналогічним показникам у групі здорових мишей. Крім того, комбінація ГАМК + Mg краще за інсулін пригнічувала експресію генів PEPCK і G6Pase, які є основними ферментами глюконеогенезу в гепатоцитах і стимулюються високими рівнями глюкагону. Як група інсуліну, так і група ГАМК + MgSO₄ протягом 12 тиж показала позитивну динаміку таких параметрів, як інсулінорезистентність, толерантність до глюкози, плазмовий рівень інсуліну, маса тіла та відсоток жирової тканини в діабетичних мишей. Отже, Sohrabipour і співавт. під час дослідження продемонстрували, що нормалізація глікемії при комбінованому лікуванні ГАМК і Mg реалізується через такі синергічні механізми, як захист бета-клітин від апоптозу, цитотоксичних факторів клітинного та гуморального імунітету, поліпшення трофіки, регенерації бета-клітин, відновлення їхнього пулу, стимуляція секреції інсуліну, покращення периферійної чутливості до інсуліну, а також інгібування глюконеозалежного глюконеогенезу в печінці. Попередні роботи цієї дослідницької групи показали, що ГАМК і Mg не лише покращують метаболізм глюкози в діабетичних щурів, а й підвищують чутливість до інсуліну в їхнього потомства.

Різномісний взаємодіювальний вплив ГАМК і Mg на механізми, що лежать в основі патогенезу ЦД, дозволяє розглядати ці препарати як перспективне доповнення стандартної фармакотерапії діабету. Водночас можливість одночасного перорального прийому ГАМК і Mg, а також їхня хороша переносимість і високий рівень безпеки за тривалого застосування свідчать про значний потенціал цієї комбінації у клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

ГАМК є медіатором у центральній нервовій системі (ЦНС) та важливим сигнальним фактором у периферичних тканинах, зокрема острівцях Лангерганса. ГАМК синтезується із глутамату за допомогою декарбоксілази GAD, яка є одним з основних автоантігенів при ЦД 1 типу. За межами ЦНС ГАМК у найвищих концентраціях міститься в бета- та імунних клітинах. ГАМК чинить переважно інгібувальний вплив на імунні клітини, пригнічуючи вироблення запальних цитокінів, а також посилює супресивну активність Treg і стимулює їхній поділ. Трофічний, цитопротекторний та регенеративний ефекти ГАМК на бета-клітини стимулюють продукцію інсуліну, а пригнічення ГАМК глюконеозалежного глюконеогенезу в печінці допомагає скоригувати наслідки парадоксально високої секреції глюкагону, що є характерною для ЦД і ускладнює контроль глікемії. Mg підсилює експресію інсулінозалежних транспортерів глюкози Glut4, тим самим поліпшуючи утилізацію глюкози в м'язовій тканині.

Взаємодоповнювальні позитивні ефекти ГАМК і Mg на метаболізм глюкози, а також їхні безпечність та можливість одночасного перорального прийому свідчать про перспективність цієї комбінації у фармакотерапії ЦД 1 і 2 типу.

ДОВІДКА «3У»

Унікальним лікарським засобом на основі ГАМК є комплекс Гамалате В₆, представлений у таблетованій формі. До складу препарату, крім ГАМК, входять також гамма-аміно-бета-оксимасляна кислота, магній глутамату гідробромід і вітамін В₆, які в комплексі демонструють нейротрофічний, антигіпоксичний, вазотропний, анкіслюлічний та помірний протисудомний ефекти. Гамалате В₆ призначають з метою корекції емоційної лабільності, порушення концентрації уваги та пам'яті, низької здатності до адаптації, а також при депресивних, астеничних станах, неврологічній патології (дисциркуляторна енцефалопатія, черепно-мозкові травми, інсульт), хронічних больових синдромах. Застосовують для дорослих внутрішньо по 2 таблетки 2-3 р/добу. Тривалість лікування залежить від стану пацієнта та перебігу захворювання і складає 1-6 міс (згідно з рекомендаціями закріпленого лікаря). В педіатричній практиці можливе застосування препарату в формі перорального розчину.

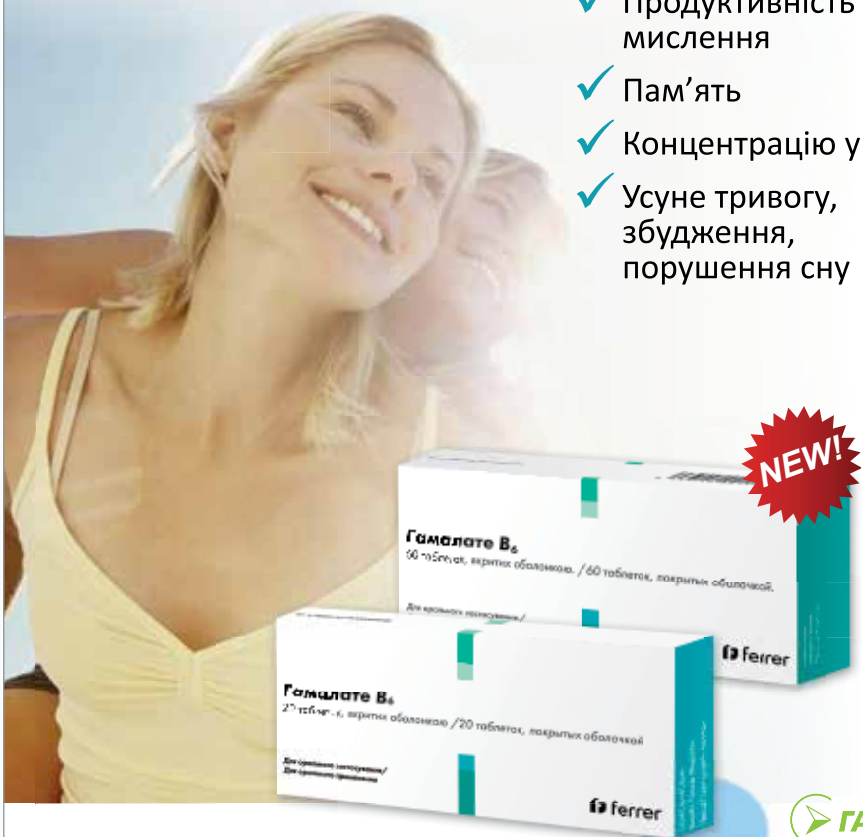
Підготувала Ганна Гаурюшенко



Гамалате В₆

Допоможе відновити рівновагу

- ✓ Продуктивність мислення
- ✓ Пам'ять
- ✓ Концентрацію уваги
- ✓ Усуне тривогу, збудження, порушення сну



Унікальне поєднання чотирьох природних метаболітів мозку, які здійснюють ряд найважливіших функцій в ЦНС

- ГАМК
- В6
- ГАБОМ
- МГГ

Фармакогруппа: ГАМК. Тривалість дії: до 12 годин. Код АТХ: N06B X. Показання: Дорослим як допоміжний засіб при функціональній астенії з проявами емоційної лабільності; порушення концентрації уваги та пам'яті; депресії та астенії; низької здатності до адаптації. Побічні реакції: При застосуванні у високих дозах можливі диспептичні розлади, що зникають при корекції дози. Не виключена лова алергічна реакція. Протипоказання: Підвищена чутливість до будь-яких компонентів препарату, у-аміномасляна кислота; гостра ниркова недостатність; гідроксид гідроксиду; виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (у зв'язку із можливістю підвищення кислотності шлункового соку). Інструкція наведена у скороченому варіанті. Інформація для фахівців у сфері охорони здоров'я, для поширення на спеціалізованих семінарах, конференціях і симпозиумах з медичної тематики.

