

Т.М. Мишуніна

Гамма-аміномасляна кислота у деяких ненеурональних тканинах

В обзоре приведены современные данные о локализации гамма-аминомаслянной кислоты, функциональных характеристиках и структуре ферментов ее обмена, транспортеров и разных типов рецепторов в почках, мочевом пузыре, сердце, сосудах, селезенке, коже и мышцах.

Гамма-аміномасляна кислота (ГАМК) – основний гальмівний медіатор ЦНС, наявна у багатьох клітинах периферичних органів. Концентрація амінокислоти в них переважно становить близько 1 % від її вмісту у мозку, за винятком яйцепроводу щурів, яєчників, β -клітин підшлункової залози та зовнішнього сплетіння кишок. В органах системи травлення, репродукції та ендокринних залозах встановлено наявність усіх або більшості компонентів, що забезпечують повноцінне функціонування ГАМК-системи – сама ГАМК, ферменти її синтезу та метаболізму (глутаматдекарбоксілаза (ГДК), ГАМК-амінотрансфераза (ГАМК-Т), дегідрогеназа напівальдегіду бурштинової кислоти (ДПБК), системи транспорту амінокислоти та її рецептори. Елементи ГАМК-ергічної системи, що локалізовані у нейрональних структурах, певною мірою подібні за властивостями та структурним складом до таких ЦНС. Характеристики елементів цієї системи, локалізовані власне у клітинах зазначених органів, суттєво відрізняються [2, 3].

Крім нейромедіаторної та нейромодуляторної функцій у автономній нервовій системі, ГАМК відіграє метаболічну, мультифакторну регулювальну (або па-

ракринну) роль у процесах секреції гормонів в ендокринних залозах, органах системи травлення, виділення кислоти і транспорту фармакологічних сполук, а також у контролі рухливості сперматозоїдів та їх здатності до запліднення. Не виключене значення амінокислоти у регуляції артеріального тиску у судинах репродуктивних органів або транспорту активних речовин до плоду через плаценту. Припускають, що ГАМК бере участь у механізмах клітинної проліферації [2, 3]. Цей огляд висвітлює особливості ГАМК-ергічної системи (порівняно з системою нейромедіатору у мозку [2]) таких периферичних органів, як нирки, сечовий міхур, серце і судини, селезінка, шкіра та м'язи.

Нирки. Результати біохімічних, фармакологічних та імунологічних експериментів доводять, що ГАМК та ферменти її метаболізму наявні у нирках ссавців, зокрема у епітеліальних клітинах каналців різної локалізації [16]. Концентрація ГАМК у нирках тварин визначається на досить високому, як для периферичних органів, рівні – 30 – 180 нмоль/г тканини, а у нирках людей - до 400 нмоль/г [20]. Концентрація ГАМК та активність ГДК у функціонально зрілих нирках людини у 2–4 рази вищі, ніж у нирках плоду [30].

Експресія мРНК ГДК відбувається у кірковій речовині нирок, але не у мезендіальних клітинах та клубочках [31]. Досліди з гібридизації сДНК, що кодує синтез ГДК мозку, з РНК, яка була виділена з нирок, показують, що ферменти цих тканин не є похідними одного гена. Ферментні білки нирок та мозку не вступають у імунологічну перехресну реакцію, антитіла проти ГДК мозку не осаджуються у реакції імунопреципітації у гомогенатах нирок, а застосування цих антитіл для визначення імуногістохімічної локалізації ГДК у нирках виявилось неефективним [17, 44]. Крім того, ГДК з нирок відрізняється від фермента мозку за ступенем зв'язку із мембранами, чутливістю до детергентів та АТФ [45].

Активність ГАМК-Т визначається у нефронах нирок, особливо у апікальній частині епітеліальних клітин проксимальних і дистальних звивин каналців, висхідних і низхідних петлях Генле, але відсутня у клубочках, а також у сполучній тканині капсули [20]. На відміну від ГДК, ГАМК-Т нирок схожа на фермент мозку відносно субстратної афінності, вимог до кофактора, ізоелектричної точки рН, молекулярної маси та чутливості до інгібіторів [44]. Водночас є певні відмінності у реакції ГАМК-ергічної системи нирок на дію останніх: введення інгібіторів ГАМК-Т разом зі зниженням активності ферменту викликає, на відміну від мозку та печінки, зниження вмісту ГАМК, що пов'язано із гальмуванням активності ГДК [39]. Імунологічна ідентичність ферментів нирок і мозку поки що невідома.

Результати небагатьох праць з вивчення ДПБК у нирках показали, що активність ферменту наявна у гомогенатах нирок шурів і становить близько 10 % від такої у мозку [44]. ДПБК нирок людини взаємодіє з антитілами проти ферменту мозку шурів. Крім того, з'ясовано, що фермент нирок, як і мозку, складається з од-

нієї субодиниці з молекулярною масою 58000 Да [12].

Щодо рецепторів ГАМК (ГАМК-Р), то на мембранах ембріональних клітин нирок людини ідентифіковані місця зв'язування ^3H -флунітразепаму. Фармакологічні дослідження показали, що більша частина цих місць є ГАМК_A-Р, менша – периферичними рецепторами бензодіазепінів [19]. У проксимальних каналцях кори нирок кролів, шурів і людини експресуються β_2 - та β_3 -субодиниці ГАМК_A-Р, які за нуклеотидним складом мРНК та імунологічними властивостями повністю або майже ідентичні аналогічним субодиницям Р мозку [41]. У нирках людини експресуються три білки, що асоціюються з ГАМК_A-Р [46], а також мРНК чотирьох ізоформ ГАМК_{B1}-Р, хоча ізоферментний спектр останніх, за літературними даними різний [5, 10, 25]. З нирок людини був виділений та охарактеризований ГАМК-транспортер (ГАМК-Тр), який складається з 614 амінокислотних залишків, є аналогом ГАМК-Тр нирок собаки, мРНК цього білка експресується також у мозку та інших органах. Кінетичні та функціональні властивості білка свідчать, що він є типовим представником сімейства ГАМК-Тр: транспорт однієї молекули ГАМК супроводжується переносом трьох молекул Na^+ та двох Cl^- [40]. Експресія одного з ізомерів транспортера визначається, починаючи з пізньої стадії ембріонального розвитку [27]. Активність білка, що транспортує ГАМК, підвищувалася через 24 год після гіперосмотичного стресу [29].

Роль ГАМК у нирках до кінця не відома. Першим було припущення, що ГАМК-шунт у клітинах цього органа може мати значення для процесів дихання та утилізації глутамату під час утворення аміаку. У дослідях *in vitro* за умов перфузії нирок шурів агоніст ГАМК_A-Р мусцимол підвищував екскрецію води та натрію, але не впливав на гемодинамічні показ-

ники нирок. Ці зміни попереджувалися атропіном, що вказує на значення холінергічної системи у ГАМК-ергічних механізмах регуляції функції клубочків. Водночас антагоніст ГАМК_A-Р бікукулін та агоніст ГАМК_B-Р баклофен підвищували тиск у системі перфузії. Останній, крім того, зменшував швидкість клубочкової фільтрації, зв'язаної з виведенням води, натрію та глюкози [34]. Таким чином, система ГАМК залучена до реалізації функції нирок: через ГАМК_B-Р вона регулює процеси вазоконстрикції на рівні аферентних артеріол, а біологічними мішенями для дії баклофену є структури проксимальної частини каналців. ГАМК інгібує також реадсорбцію креатину з сечі [21]. Значну роль у реалізації цих функцій відіграє ГАМК-Тр [4].

Показано, що у проксимальних і дистальних частинах каналців нирок мишей з діабетом є антиген ГДК, який, як встановлено, відіграє велику роль у патологічних аутоімунних процесах у підшлунковій залозі, що ведуть до розвитку інсулінзалежного діабету. Ці дані дали підставу говорити про можливу роль антигена ГДК у патогенезі інтерстиціальних порушень у нирках при діабеті. У клубочках нирок таких мишей цього антигена не було, тому вважають, що для розвитку патології клубочків за умов діабету аутоімунні процеси значення не мають [31].

Сечовий міхур. Вміст ГАМК у сечовому міхурі менший, ніж у нирках (10-100 нмоль/г) [20]. В літературі немає відомостей про активність ферментів обміну амінокислоти, а також про біохімічні, кінетичні, імунологічні та інші їх характеристики. Проте відомо, що у сечовому міхурі експресується мРНК ГАМК_B-Р [10]. Відносно функції ГАМК допускають, що гальмівна дія ГАМК на рефлекс сечовиділення зумовлена гальмуванням як спінальних, так і супраспінальних механізмів

проведення рефлексу [22]. Водночас за умов дослідів *in vitro* при визначенні реакції на внесення ГАМК або баклофену до середовища інкубації м'язових смужок було виявлено ГАМК_B-Р у клітинах гладеньких м'язів сечового міхура. Гальмівна дія ГАМК на скорочення цих м'язів супроводжувалася активацією натрієвих каналів [18]. Більш детальні дослідження виявили експресію у сечовому міхурі а та b ізоформ [10], а за іншими даними - c і d ізоформ ГАМК_{B1}-Р [25].

Судини. ГАМК і ГДК наявні у різних судинах (аорті, стегновій та брижовій артеріях, яремній вені тощо). Найбільш значна концентрація амінокислоти та активності ферменту визначається у судинах мозку [20]. Якщо в них вміст ГАМК становить 3-6 %, а активність ГДК – 7-8 % від таких у мозку, то рівень амінокислоти і активність ГДК в інших судинах організму відповідно у 2-10 та 10-50 раз нижчі, ніж у судинах мозку. Фермент судинної оболонки мозку за своїми властивостями подібний до ГДК мозку.

Дані про ГАМК-ергічну іннервацію судин мозку базуються на локалізації імунореактивного матеріалу у нервових вузлах та волокнах додаткових шарів судинної стінки [24]. ГАМК- та ГДК-імунореактивні зони були розташовані поряд із м'язовими клітинами, а також у ендотеліальних клітинах судин. ГАМК-імунореактивний матеріал було виявлено майже у всіх основних клітинах сонної артерії мишей. Він дифузно розміщувався у цитоплазмі, а також в оптично порожнистих гранулах [36]. У стінці судин мозку та судинній оболонці гістохімічними методами було виявлено також активність ГАМК-Т [44].

У дослідах на ізольованих капілярах мозку бика, суспензії та моношаровій культурі ендотеліальних клітин капілярів з'ясовували механізми транспорту ГАМК. На перших двох моделях була показана

наявність низько- та високоафінних систем транспорту ГАМК, а на останній - лише низькоафінної [48]. Субклітинна локалізація двох транспортерів ще дискутується: можливо, що низькоафінний транспортер розташований на внутрішніх, а високоафінний - на зовнішніх мембранах судин [49]. Низька температура, амінокислоти, іони, а також інгібітори метаболізму ГАМК призводили до зниження як низько-, так і високоафінного її транспорту в ізольованих капілярах мозку [48]. Електронномікроскопічними та імуногістохімічними дослідженнями показана локалізація ГАМК-Тр-1 у клітинах стінок судин мозку [35]. Крім того, встановлено, що ГАМК-Тр-2 у ендотеліальних клітинах капілярів мозку є Na^+ та Cl^- - залежним та визначається сумісно зі специфічним маркером гематоенцефалічного бар'єра - Р-глікопротеїном [43]. У судинах ембріонального мозку експресується лише одна з чотирьох відомих ізоформ ГАМК-Тр [27].

Показники специфічного зв'язування мусцимолу із мембранами мозкових судин бика [20] та реакція ізольованих міоцитів коронарних судин свиней на ГАМК і діазепам [26] свідчать, що у мозкових та периферичних судинах присутні ГАМК-Р; визначення їх характеристик потребує подальших досліджень.

ГАМК та її агоністи викликали вибіркове розширення судин мозку, але не впливали на стан периферичних судин, що дозволило спочатку зробити висновок про участь ГАМК у регуляції тонуусу лише судин мозку [20]. Водночас за умов стресу вміст ГАМК в аорті підвищувався [13]. Вважають, що амінокислота може впливати на хемочутливу функцію судин [36], а розташування специфічних ГАМК-Тр на мембранах ендотеліальних клітин свідчить про можливість транспорту амінокислоти через гематоенцефалічний бар'єр [43, 48]. Нині піддається сумніву думка, що ГАМК-Т у ендотелії є ферментатив-

ним компонентом, який обмежує надходження амінокислоти з крові у мозок.

Серце. Концентрація ГАМК (3-20 нмоль/г) та активність ГДК в серцевому м'язі дуже низькі [20] або зовсім відсутні [33]. За даними деяких авторів, ГДК серця відрізняється за своїми характеристиками від нейрональної [20], а за іншими - мРНК ГДК₆₅ та ГДК₆₇ у серці мишей та щурів не визначається [17, 44]. Щодо інших ферментів обміну ГАМК, то імунологічними дослідженнями показано, що ГАМК-Т серця мишей майже ідентична ферменту мозку цих тварин [20], а активність ДПБК становить приблизно 40 % від активності ферменту у мозку [28].

Про існування ГАМК_А-Р свідчать дані про високу експресію у серці усіх трьох білків, асоційованих з ГАМК_А-Р [46]. Крім того, при аналізі транскриптів гена, що кодує синтез однієї із субодиниць ГАМК_А-Р, встановлена значна експресія цього білка у серці людини та щура [14]. Показана гетерогенність ГАМК_В-Р [6], активація γ -оксимасляною кислотою обох субодиниць (ГАМК_{В1} і ГАМК_{В2}) [32] та експресія мРНК ГАМК-Тр [40]. Вважають, що активація ГАМК_В-Р через G-білки, з якими пов'язані ці рецептори, призводить до підвищення провідності K^+ -каналів у серці тварин [32]. Стресорний вплив призводить до підвищення синтезу та інтенсифікації обміну ГАМК у серці з утворенням γ -оксимасляної кислоти, що, як доведено, є одним із механізмів попередження стресових ушкоджень серцевого м'яза [1].

Селезінка. Активність ГДК та вміст ГАМК у селезінці ще нижчі, ніж у серці [20]. При дослідженні різних ізоформ ГДК у цьому органі було виявлено лише низький вміст ГДК₆₇ [17], яка синтезується у клітинах селезінки трансгенних мишей з діабетом поряд із іншими антигенами: проінсуліном та тирозин-фосфатазоподібним білком [40]. У селезінці визначається

близько 10 % активності ДПБК від такої у мозку [28]. Цікаво, що у цьому органі серед трьох асоційованих з ГАМК_A-Р інтенсивно експресується той білок, експресія якого низька у печінці [46], а також той ГАМК_B-Р (ГАМК_{B1}-Р), який не виявляється в останній [5]. Частково ці дані підтверджені висновками іншої групи дослідників: у селезінці спостерігається експресія лише одного з двох ГАМК_B-Р, а саме ГАМК_{B1}, тоді як ГАМК_{B2}-Р, на думку авторів, є специфічним для нервової системи [8]. ГАМК_{B1}-Р експресується в селезінці як ГАМК_{B1a}-Р та ГАМК_{B1b}-Р ізоформи [10].

Шкіра та скелетні м'язи. Вміст ГАМК та активність ГДК у шкірі та скелетних м'язах, мабуть, ще нижчі, ніж у селезінці [20]. Як показано раніше, певна частина ГАМК у шкірі утворюється з путресцину [9], інша - з глутамату [23]. В літературі немає даних, які б характеризували локалізацію, ізоферментний спектр, кінетичні показники чи біофізичні властивості ферментів обміну ГАМК в цих тканинах. Активність ГДК у фібробластах шкіри хворих на гомоцистинурію, яким не допомагає терапія вітаміном В₆, була нижчою, ніж у тих, хто мав позитивні результати такого лікування або у здорових [23]. У шкірі ембріонів мишей встановлена експресія лише однієї з ізоформ ГАМК-Тр – ГАМК-Тр-3 [27].

У скелетних м'язах експресується мРНК білка-транспортера з кінетичними та функціональними характеристиками, що відповідають сімейству ГАМК-Тр [40]. У досліджах із застосуванням фармакологічних препаратів було показано, що у скелетних м'язах курей наявні ГАМК-Р, пов'язані із хлорними каналами. Встановлено, що такі рецептори нечутливі до агоністів нейрональних ГАМК-Р, але бензодіазепіни значно підвищували відповідь м'яза на дію ГАМК [42]. У скелетних м'язах людини експресуються усі три білки, що асоційовані з ГАМК_A-Р [46], а м'язи

рака містять ГАМК_A-рецептори, які регулюють провідність мембрани клітин для Ca⁺⁺: гальмівний ефект аплікації амінокислоти повністю блокувався пікротоксином і бікукуліном, але не саклофеном чи баклофеном (антагоністом і агоністом ГАМК_B-Р відповідно) [11]. Присутність ГАМК_B-Р у м'язах трахеї показана у разі вивчення ефекту амінокислоти, агоністів та антагоністів ГАМК_B-Р. У щурів із діабетом інгібіторна дія ГАМК та баклофену була зниженою [37]. Бензодіазепіни також мають пряму бронходилаторну дію у гладеньких м'язах трахеї, але механізм релаксації м'язів під впливом цих речовин не пов'язують із ГАМК-ергічною системою [47]. Активація периферичних ГАМК_A-Р внаслідок введення їх агоністів призводила до гальмування активності м'язів скроневого суглоба нижньої щелепи [7]. Отже, ГАМК-Р м'язових клітин бере, певне, участь у регуляції їх скорочення. Таку саму функцію виконують і ГАМК_B-Р у м'язах тіла голотурій, молюсків і хордових. Вони модулюють скорочувальну відповідь м'язів на збуджувальні нейротрансмітери [15].

Інші периферичні органи та тканини. Вміст ГАМК у легенях невеликий [20]. У тканині легень експресується мРНК обох форм ГАМК_B-Р [10], а також усіх трьох білків, асоційованих із ГАМК_A-Р, проте один із них експресується з дуже низькою інтенсивністю [46]. Майже нічого не відомо про можливу роль периферичної ГАМК у регуляції вентиляції легень.

ГАМК та активність ферментів її обміну визначається і в деяких інших органах: діафрагмі, піднебінні, язика, вестибулярних тканинах внутрішнього вуха [20]. В останніх теоретично припускається значення її у модуляції функції волоскових клітин I типу вестибулярної системи. Для висновків про можливу функцію ГАМК в зазначених периферичних органах на цей час відомостей недостатньо.

Отже, аналіз результатів, наведених у цій роботі, свідчить про існування певних функцій периферичної ГАМК-ергічної системи в органах серцево-судинної системи, нирках, сечовому міхурі, селезінці, м'язах, легенях, шкірі. Специфічні особливості розподілу та структури ГАМК-Р і ГАМК-Тр можливо і зумовлюють різні функції, які, окрім нейромедіаторної, має ГАМК у ненейрональних тканинах.

T.M. Myshunina

GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID IN SOME NON-NEURAL TISSUES

In this review modern data are presented on localization of GABA, functional characteristics and structure of the enzymes of GABA metabolism, transporters, and different types of GABA receptors in kidney, bladder, heart, blood vessels, spleen, skin and muscles.

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Меерсон Ф.З., Лифшиц Р.И., Павлова В.И. Динамика и физиологическое значение активации ГАМК-системы в головном мозге и сердечной мышце при эмоциональном стрессе // Вопросы мед. химии. – 1981. – 27, № 1. – С. 35 – 39.
2. Мишуніна Т.М. Компоненти ГАМК-ергічної системи та її функція в органах системи травлення // Журн. АМН України – 2002. – 8, № 3 – С. 427 – 440.
3. Мишуніна Т.М. Гамма-аміномасляна кислота в органах репродуктивної системи // Ендокринологія – 2002. – 7, № 2 – С. 281 – 288.
4. Basham J., Chabrerie A., Kempson S. Hypertonic activation of the renal betaine/GABA transporter is microtubule dependent // *Kidney Int.* – 2001. – 59, № 6. – P. 2189 – 2101.
5. Belley M., Sullivan R., Reeves A. et al. Synthesis of the nanomolar photoaffinity GABA(B) receptor ligand CGP 71872 reveals diversity in the tissue distribution of GABA(B) receptor form // *Bioorg. Med. Chem.* – 1999. – 7, № 12. – P. 2697 – 704.
6. Blackshaw L., Smid S., O'Donnell T., Dent J. GABA(B) receptor – mediated effects on vagal pathways to the lower oesophageal sphincter and heart // *Brit. J. Pharmacol.* – 2000. – 130, № 2. – P. 279 – 288.
7. Cairns B., Sessle B., Hu J. Activation of heripheral GABA(A) receptors inhibits temporo-mandibular joint-evoked jaw muscle activity // *J. Neurophysiol.* – 1999. – 81, № 4. – P. 1966 – 1969.
8. Calver A., Medhurst A., Robbins M. et al. The expression of GABA(B1) and GABA(B2) receptor subunits in the cNS differs from that in peripheral tissues // *Neuroscience.* – 2000. – 100, № 1. – P. 155 – 170.
9. Canellakis Z., Milstone L., Marsh L. et al. GABA from putrecine is bound in macromolecular form in keratocytes // *Life Sci.* – 1983. – 33, № 2. – P. 599 – 603.
10. Castelli V., Ingiani A., Stefanini E., Gessa G. Distribution of GABA(B) receptor mRNAs in the rat brain and peripheral organs // *Ibid.* – 1999. – 64, № 15. – P. 1321 – 1328.
11. Castellote J., Araque A., Bino W. Sustained GABA – induced regulation of the L-type Ca²⁺ conductance in crustacean muscle fibers // *Pflug. Arch. Eur. J. Physiol.* – 1997. – 434, № 3. – P. 272 – 279.
12. Chambliss K., Lee C., Ogier H. et al. Enzymatic and immunological demonstration of normal and defective succinic semialdehyde dehydrogenase activity in fetal brain, liver and kidney // *J. Inher. Metab. Dis.* – 1993. – 16, № 2. – P. 523 – 526.
13. Dadmarz M., vd Burg C., Milakofsky L. et al. Effects of stress on amino acids and related compounds in various tissues of fasted rats // *Life Sci.* – 1998. – 63, № 16. – P. 1485 – 1491.
14. Davies P., McCartney M., Wang W., Hales T. et al. Alternative transcripts of the GABA(A) receptor varepsilon subunit in human and rat // *Neuropharmacology.* – 2002. – 43, № 4. – P. 467.
15. Devlin C. The pharmacology of gamma-aminobutyric acid and acetylcholine receptors at the echinoderm neuromuscular junction // *J. Exp. Biol.* – 2001. – 204, Pt. 5. – P. 887 – 896.
16. Dobo E., Parducz A., Wolff J., Erdo S. GABA – immunoreactive structures in rat kidney // *GABA outside the CNS.* – New-York: Springer-Verlag, 1992. – P. 155 – 166.
17. Faulkner-Jones D., Cram D., Kun J., Harrison L. Localization and quantitation of expression of two glutamate decarboxylase genes in pancreatic β -cells and other peripheral tissues of mouse and rat // *Endocrinology.* – 1993. – 133, № 6. – P. 2962 – 972.
18. Ferguson D., Marchant J. Inhibitory actions of GABA on rabbit urinary bladder muscle strips: Mediation by potassium channels // *Brit. J. Pharmacol.* – 1995. – 115, № 1. – P. 81 – 83.
19. Fuchs K., Zezula J., Slany A., Sieghart W. Endogenous [H³]flunitrazepam binding in human embryonic kidney cell line 293 // *Eur. J. Pharmacol.* – 1995. – 289, № 1. – P. 87 – 95.
20. GABA-ergic mechanisms in mammalian periphery. New-York: Raven Press, 1986. – 367 p.
21. Garcia-Delgado M., Peral M. et al. Creatine transport in brush-border membrane vesicles isolated from rat kidney cortex // *J. Amer. Soc. Neurol.* – 2001. – 12, № 9. – P. 1819 – 1825.
22. Giuliani S., Lessi A., Santicoli P. et al. Effect of the GABAB antagonist, phaclofen on baclofen-induced inhibition of micturition reflex in urethane-anesthe-

- htized rats // *Neuroscience*. – 1992. – **48**, № 1. – P. 217–223.
23. Griffiths R., Webster S., Dewhurst I. Synthesis of 4-aminobutyric acid by cultured fibroblast extracts obtained from cystathionine // *Biochem. Soc. Trans.* – 1981. – **9**, № 5. – P. 427.
 24. Imai H., Okuno T., Wu J., Lee T. GABAergic innervation in cerebral blood vessels: an immunohistochemical demonstration of L-glutamic decarboxylase and GABA transaminase // *J. Cerebral Blood Flow*. – 1991. – **11**, № 1. – P. 129–134.
 25. Isomoto S., Kaibara M., Sakurai-Yamashita Y. et al. Cloning and tissue distribution of novel splice variants of the rat GABAB receptor // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1998. – **253**, № 1. – P. 10–15.
 26. Jacob M., White R. Diazepam, gamma-aminobutyric acid, and progesterone open K(+) channels in myocytes from coronary arteries // *Eur. J. Pharmacol.* – 2000. – **403**, № 3. – P. 209–219.
 27. Jursky F., Nelson N. Developmental expression of the neurotransmitter transporter GAT3 // *J. Neurosci. Res.* – 1999. – **55**, № 3. – P. 394–399.
 28. Kammeraat C., Veldstra H. Characterization of succinate semialdehyde dehydrogenase from rat brain // *Biochem. and Biophys. Acta.* – 1968. – **151**, № 1. – P. 1–10.
 29. Kempson S. Differential activation of system A and betaine/GABA transport in MDCK cell membranes by hypertonic stress // *Ibid.* – **1372**, № 1. – P. 117–123.
 30. Lancaster G., Mohyiddin F., Scriver C. Ontogeny of L-glutamic acid decarboxylase and γ -aminobutyric acid concentration in human kidney // *Pediat. Res.* – 1975. – **9**, № 5. – P. 484–487.
 31. Liu Z., Striker L., Hattori M. et al. Localization of glutamic acid decarboxylase in the kidneys of non-obese diabetic mice // *Nephron*. – 1996. – **72**, № 4. – P. 662–666.
 32. Lorente P., Lacampagne A., Pouzeratte Y. et al. Gamma-aminobutyric acid type B receptors are expressed and functional in mammalian cardiomyocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2000. – **97**, № 15. – P. 8664–8669.
 33. Michaelidis B., Loubourdis N.S., Kapaki E. Analysis of monoamines, adenosine and GABA in tissues of the land snail *Helix lucorum* and lizard *Agama stellio* during hibernation // *J. Exp. Biol.* – 2002. – **205**, Pt. 8. – P. 1135–1143.
 34. Monasterolo L., Trumper L., Elias M. Effects of gamma-aminobutyric acid on the isolated perfused rat kidney // *J. Pharmacol. Exp. Therap.* – 1996. – **279**, № 2. – P. 602–607.
 35. Ong W., Yeo T., Balcar V., Garey L. A light and electron microscopic study of GAT-1-positive cells in the cerebral cortex of man and monkey // *J. Neurocytol.* – 1998. – **27**, № 10. – P. 719–730.
 36. Oomori Y., Ishikawa K., Satoh Y., Ono K. Electron-microscopic study of gamma-amino-butyric acid immunoreactivity in the chief cells of the mouse carotid body // *Acta Anatom.* – 1995. – **154**, № 2. – P. 143–146.
 37. Ozdem S., Sadan G., Usta C., Tasatargil A. Effect of experimental diabetes on GABA-mediated inhibition of neurally induced contractions in rat isolated trachea // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2000. – **27**, № 4. – P. 299–305.
 38. Pugliese A., Brown D., Garza D. et al. Self-antigen-presenting cells expressing diabetes-associated autoantigens exist in both thymus and peripheral lymphoid organ // *J. Clin. Invest.* – 2001. – **107**, № 5. – P. 555–564.
 39. Qume M., Fowler L. Effects of chronic oral treatment with GABA-transaminase inhibitors on the GABA system in brain, liver, kidney, and plasma of the rat // *Biochem. Pharmacol.* – 1996. – **52**, № 9. – P. 1355–1363.
 40. Rasola A., Galiotta L., Barone V. et al. Molecular cloning and functional characterization of a GABA betaine transporter from human kidney // *FEBS Lett.* – 1995. – **373**, № 3. – P. 229–233.
 41. Sarang S., Plotkin M., Gullans S. et al. Identification of gamma-aminobutyric acid receptor beta(2) and beta(3) subunits in rat, rabbit, and human kidneys // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2001. – **12**, № 6. – P. 1107–1113.
 42. Schnee M., Rauh J., Buckingham S., Sattelle D. Pharmacology of skeletal muscle GABA-gated chloride channels in the cockroach *Periplaneta americana* // *J. Exper. Biol.* – 1997. – **200**, № 23. – P. 2947–2955.
 43. Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya Ki., Terasaki T. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-barrier // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2001. – **21**, № 10. – P. 1232–1239.
 44. Tillakaratne N., Medina-Kauwe L., Gibson R. Gamma-aminobutyric acid (GABA) metabolism in mammalian neural and nonneural tissues // *Compar. Biochem. and Physiol.* – 1995. – **112**, № 2. – P. 247–263.
 45. Tursky T., Bandzuchova E. An endogenous activator of renal glutamic acid decarboxylase effects of adenosine triphosphate, phosphate and chloride on the activity of this enzyme // *Eur. J. Biochem.* – 1999. – **262**, № 3. – P. 696–703.
 46. Xin Y., Yu L., Chen Z. et al. Cloning, expression patterns, and chromosome localization of three human and two mouse homologues of GABAA receptor-associated protein // *Genomics*. – 2001. – **74**, № 3. – P. 408–413.
 47. Yamakage M., Matsuzaki T., Tsjiguchi N. et al. Inhibitory effects of diazepam and midazolam on Ca²⁺ and K⁺ channels in canine tracheal smooth muscle cells // *Anesthesiology*. – 1999. – **90**, № 1. – P. 197–207.
 48. Zhang Y., Liu G. Sodium and chloride-dependent high and low-affinity uptakes of GABA by brain capillary endothelial cells // *Brain Res.* – 1998. – **808**, № 1. – P. 1–7.
 49. Zhang Y., Liu G. A novel method to determine the localization of high and low-affinity GABA transporters to the luminal and antiluminal membranes of brain capillary endothelial cells // *Brain Res. Brain Res. Protoc.* 1999. – **4**, № 3 – P. 288–294.

*Ин-т ендокринології та обміну речовин
ім. В.П.Комісаренка АМН України*

*Матеріал надійшов до
редакції 3.04.2003*