

УДК 612.822.2:612.12:547.466.3

©Коллектив авторов

СОДЕРЖАНИЕ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В КРОВИ - "ПЕРИФЕРИЧЕСКИЙ ИНДИКАТОР" СОСТОЯНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Т.М. МИШУНИНА

Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко АМН Украины;
254114 Киев, Вышгородская, 69; (044) 430-37-18

В обзоре суммированы данные о содержании основного тормозного нейромедиатора центральной нервной системы - гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в крови животных и человека в норме, в крови различных видов животных при экспериментальных воздействиях и моделировании патологических состояний, а также в крови человека при заболеваниях нервной и эндокринной систем. Определение концентрации ГАМК в крови, учитывая доступность объекта исследования, отсутствие значительных половых, возрастных, сезонных, суточных колебаний, а также стабильность уровня аминокислоты во время лабораторной процедуры определения, может быть полезно при исследовании центральных нейромедиаторных механизмов и позволяет при использовании презентативных выборок и соответствующих групп сравнения получить данные о нарушениях функционального состояния ГАМК-ергической системы в условиях патологии мозга.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота, кровь, нейропатология

ВВЕДЕНИЕ. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), являясь основным тормозным медиатором мозга, принимает участие в реализации центральных механизмов регуляции едва ли не всех жизненноважных функций организма - терморегуляции, деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной, вестибулярной, сенсорной систем, регуляции ряда нейроэндокринных взаимоотношений, сна и бодрствования, рефлекторной деятельности и высших интегративных функций мозга, включая эмоции и память. Данные литературы свидетельствуют о роли ГАМК в осуществлении двигательных функций, стрессорных реакций, в механизмах обезболивания, контроля приема пищи, привыкания к различным химическим веществам, адаптации к гипоксии, возрастных сдвигов в поведении и др. Получены доказательства вовлечения ГАМК-ергических механизмов в патохимию ряда заболеваний мозга. Физиологические и биохимические аспекты участия ГАМК-ергической системы в реализации указанных и иных процессов освещены в большом количестве экспериментальных и обзорных работ (см., например [1]).

На первых этапах изучения роли ГАМК как медиатора синаптической передачи считали, что она синтезируется и присутствует исключительно в ткани мозга [2]. Применение новых, повышение чувствительности и специфичности используемых ранее методов определения ГАМК позволило в дальнейшем установить и количественно

охарактеризовать наличие аминокислоты в ненеурональных тканях, а также крови животных и человека [3]. Последнее представляет особый интерес, т.к. изменения уровня медиатора в крови, как считает ряд исследователей, может в определенной мере характеризовать модуляции функционального состояния центральной ГАМК-ергической системы [4-6]. Принципиально важным это может быть при изучении нарушений ГАМК-ергической медиации в условиях патологии мозга [5, 7, 8].

Содержание ГАМК в крови животных и человека по данным различных авторов значительно отличается. Так, содержание медиатора в цельной крови крыс составляет от 170 [9] до 960 пмоль/мл [10] (далее все величины будут представлены в указанных единицах); в плазме крови этих животных от 160 до 900 [4, 11-13]. В плазме крови собак уровень ГАМК колеблется по разным данным от 150 [14] до 850 [13], в цельной крови собак концентрация ГАМК составляет 630 [10], а величина концентрации ГАМК в цельной крови и плазме крови кошек одинакова - около 900 [10, 13]. В то же время показано, что форменные элементы содержат приблизительно 50%, а плазма около 30% от содержания ГАМК в цельной крови [10]. При одновременном сравнительном исследовании видовых отличий уровня медиатора установлено, что наименьшая концентрация ГАМК в цельной крови, собранной при пункции сердца, наблюдается у кроликов, собак и мышей (около 600), средняя у кошек и крыс (800-900), высокая у овец и обезьян (1100-1300) [10].

Средняя концентрация ГАМК в цельной венозной крови людей составляет по результатам различных исследователей от 500 до 1500 [10, 15, 16], в плазме крови около 100 [17, 18], 100-300 [5, 10, 19, 20-23], 500-600 [5-7, 24, 25], более 1000 [26]. Существенные различия в абсолютных величинах при определении уровня ГАМК в крови, отчасти, могут быть связаны с использованием разных методов экстракции и определения аминокислоты, но не временем хранения образцов, так как содержание ГАМК в крови при хранении ее на протяжении 24 ч при комнатной температуре стабильно [10]. Ряд авторов считает, что определение ГАМК в крови методом газовой хроматографии даст завышенные результаты, т.к. проведение кислого гидролиза в процессе подготовки пробы к исследованию может приводить к распаду ГАМК-содержащих пептидов [5]. Это подтверждается данными по определению концентрации свободной (в экстракте после осаждения сульфосалициловой кислотой) и связанной (определяемой после гидролиза осадка) ГАМК: уровень первой в 3 раза ниже, чем второй [18]. Величины, получаемые при применении методов ионнообменной хроматографии и радиорецепторного, близки, хотя при использовании последнего наблюдается более значительный диапазон индивидуальных различий в концентрации аминокислоты в плазме крови [21, 27].

Показано, что уровень медиатора в крови здоровых людей различного пола и возраста одинаков [20, 21, 23], близок он в плазме пуповинной и венозной крови новорожденных [28], в периферической крови он лишь немного ниже, чем в крови портальных сосудов [6, 25]. Концентрация медиатора не изменяется в течении светлого периода суток [22], однако снижается ночью во время сна [21]. Есть данные о том, что циркадианные или ультрациркадианные ритмы уровня ГАМК в плазме крови минимальны [29]. В образцах крови, взятых на протяжении 34 час пребывания добровольцев в условиях строгого постельного режима, содержание ГАМК было стабильным [30], а физические упражнения (бег на протяжении 30 мин) приводили к повышению концентрации аминокислоты в крови здоровых детей [21]. У здоровых женщин, по данным одних исследователей, концентрация ГАМК в плазме крови в фолликулярную фазу менструального цикла несколько выше, чем в лютеиновую [20], по данным других, напротив, в позднюю лютеиновую стадию цикла уровень ГАМК выше, чем в фолликулярную [18]; в обоих случаях различия не превышали 10%.

Для выяснения пригодности использования определения содержания ГАМК в крови как возможного "периферического индикатора" функционального состояния центральной медиаторной системы при патологических состояниях важным является

установление факта существования параллельных сдвигов содержания ГАМК в мозге и крови, так как первый является хотя и основным, однако не единственным источником ГАМК в циркуляции [3]. Показано, что после однократного введения ингибиторов ГАМК-аминотрансферазы аминоксиуксусной кислоты и γ -ацетилен-ГАМК, приводящих к повышению содержания ГАМК в мозге, концентрация медиатора в крови крыс возрастала в такой же степени [10, 31]. Длительное введение этих соединений, а также гидразида изоникотиновой кислоты в 1,2-4 раза повышали уровень медиатора как в мозге, так и в плазме крови [31]. Внутривенное введение еще одного ингибитора ГАМК-Т - этаноламин-О-сульфата приводило к резкому повышению уровня ГАМК в гипоталамусе и еще более значительному в крови крыс [4]. Эффект 10-дневного введения дипропилацетата (вальпроата) натрия, ингибитора цепи ферментов метаболизма ГАМК, вызывающего увеличение содержания ГАМК в синапсомальном компартменте различных структур мозга [32], на содержание ГАМК в целом мозге и крови крыс отсутствовал [31]. В других исследованиях длительное введение крысам вальпроата натрия или фенильного аналога ГАМК (фенибута) сопровождалось снижением синтеза и повышением метаболизма ГАМК в гипоталамусе; уменьшение содержания ГАМК наблюдалось при этом как в гипоталамусе, так и в крови крыс. [33]. Однако, при тестировании других препаратов, влияющих на различные компоненты ГАМК-ергической системы (бензодиазепины, баклофен, пикротоксин) параллелизма изменений содержания ГАМК в крови и гипоталамусе не нашли. В то же время электрическая стимуляция нейронов гипоталамуса вызывала увеличение в 7-8 раз скорости высвобождения ГАМК в зоне срединного возвышения и повышение в 2 раза содержания аминокислоты в крови [9].

При проведении скрининга различных фармакологических препаратов (антидепрессантов, антиэпилептических препаратов, баклофена, диазепама и др.) в отношении их влияния на концентрацию ГАМК в крови людей при различной патологии мозга, такового не выявлено [23]. С другой стороны, 6-дневный прием вальпроата натрия здоровыми взрослыми приводил в крови всех испытуемых к прогрессирующему во времени возрастанию уровня медиатора: уже через сутки наблюдали 1,5-2-х кратное увеличение концентрации ГАМК, на 4-6-е сутки приема концентрация аминокислоты в плазме превышала исходную в 2-3 и более раз [19, 22].

Несмотря на разноречивость полученных данных по тестированию эффектов различных ГАМК-ергических препаратов на содержание ГАМК в мозге и крови, ряд авторов считает вполне обоснованным мнение о возможности использования исследований уровня ГАМК в крови в качестве "индикатора" функционального состояния ГАМК-ергической системы мозга [4, 5, 7, 19, 34], подчеркивая определенные клинические и лабораторные преимущества такого определения по сравнению с установлением концентрации ГАМК в спинномозговой жидкости.

Обсуждая вопрос о возможной ценности определения концентрации ГАМК в крови больных с различными заболеваниями мозга, следует прежде всего отметить раннюю работу, в которой приведены данные об отсутствии существенных различий в уровне медиатора при разнообразной неврологической патологии (эпилепсии, склерозах, менингитах, полинейропатиях, ишемии и опухолях мозга) [23].

Цикл исследований F. Petty и соавт. посвящен изучению роли ГАМК-ергической системы мозга в патогенезе ряда психических заболеваний [5, 7, 17, 34-39, 43-46, 49]. Используя различные методы определения ГАМК в плазме крови, ими было показано, что уровень медиатора у больных с биполярными аффективными расстройствами в течении фазы мании выше, чем у здоровых лиц; при этом у таких больных в стадии депрессии и у больных с вторичной депрессией концентрация медиатора не отличалась от нормы [7, 35, 36]. Повышенная концентрация ГАМК в крови больных с биполярными аффективными расстройствами в стадии мании сохранялась и при ремиссии заболевания на фоне терапии препаратами лития [5]. В крови больных

шизофренией и нервной анорексией содержание ГАМК находилось на уровне контроля.

С другой стороны, в крови пациентов с первичной униполярной депрессией концентрация ГАМК была снижена, особенно значительно это снижение отмечалось у лиц с депрессией семейного генеза [7, 35, 36]. Сниженную концентрацию ГАМК в крови больных с первичной униполярной депрессией наблюдали на протяжении 4-х лет, при этом уровень медиатора в крови также не зависел от клинического состояния пациентов, в частности от тяжести депрессии [37]. На основании данных о снижении содержания ГАМК в различных областях мозга животных с моделируемыми депрессивными состояниями, антидепрессивном действием ряда ГАМК-агонистов при этом, снижении уровня медиатора в мозге и ликворе больных с депрессией, отсутствии нормализации ГАМК-ергического статуса у больных с первичной униполярной депрессией при клинической ремиссии и фармакологических воздействиях был сделан вывод о том, что концентрация ГАМК в крови не связана с психическим состоянием индивидуума, а дефицит ГАМК - характерная наследственная особенность в субгруппе больных с первичной униполярной депрессией среди больных с другими психическими заболеваниями [37, 38]. Стабильно сниженный уровень ГАМК в крови может быть биологическим маркером уязвимости организма при развитии психической патологии [38]. В крови больных с паническими состояниями уровень ГАМК в крови не отличался от такового у здоровых, что авторы расценивают как еще одно доказательство специфичности низкого уровня ГАМК как маркера определенных психических заболеваний [39].

У больных с биполярными аффективными расстройствами в стадии обострения проводили исследования влияния вальпроата натрия, препаратов лития и плацебо на уровень ГАМК в крови. Подтверждены ранее полученные данные о том, что исходный высокий уровень ГАМК в крови не связан с тяжестью симптомов заболевания. Положительный эффект лечения вальпроатом натрия коррелировал с высоким исходным уровнем медиатора, что не наблюдалось для препаратов лития или плацебо; уровень ГАМК снижался по сравнению с контролем только при применении вальпроата. Считают, что уровень ГАМК в плазме может быть использован для характеристики ожидаемой эффективности влияния фармакологических препаратов на ГАМК-ергическую систему [40]. В то же время другими авторами отмечено снижение концентрации ГАМК в крови у пациентов с биполярными депрессивными состояниями после терапии препаратами лития [41]. Показано также отсутствие коррелятивной связи между уровнем ГАМК в плазме крови, дозой и продолжительностью лечением хлорпромазином больных с шизофренией [42].

Сниженный уровень ГАМК в крови в среднюю фолликулярную и позднюю лютеиновую фазы менструального цикла по сравнению со здоровыми был установлен у женщин с предменструальными дисфорическими нарушениями, которые имели в анамнезе депрессию, при этом различий в содержании ГАМК в крови между фазами у таких больных не отмечено. У женщин с предменструальными дисфорическими нарушениями без депрессивных состояний концентрация ГАМК в крови в фолликулярную фазу не отличалась от здоровых, однако в лютеиновую фазу она снижалась, в противоположность повышению уровня медиатора у здоровых. Снижение уровня ГАМК, как считают авторы, может быть биологическим тестом для разграничения субтипов нарушений - депрессивных и предменструальных дисфорических [17].

Исследуя содержание ГАМК в крови больных с различными психическими расстройствами Petty и соавт. показали, что минимальное содержание ГАМК среди обследованных установлено у пациентов, страдающих алкоголизмом [7]. Концентрация медиатора в крови алкоголиков, изученная в репрезентативной группе больных (100 человек), снижена на 70%, если уровень аминокислоты определяли методом газовой хроматографии, и на 30% при определении его методом жидкостной хроматографии

высокого давления [5]. Низкая концентрация медиатора установлена через 24-48 час после последнего приема алкоголя [43], в то же время она была выше, чем таковая на 21-й день [44]. Содержание ГАМК оказалось низким в этой группе больных и через год, в течении которого они воздерживались от приема алкоголя [5]. Далее было показано, что в крови молодых людей с высокой степенью риска развития алкоголизма концентрация ГАМК повышена [45]. Данные эти, однако, не подтвердились в более поздних исследованиях: у сыновей алкоголиков концентрация ГАМК в крови и реакция ее на прием агониста ГАМК-рецепторов диазепам не отличались от такового у здоровых лиц и не коррелировали со степенью риска развития алкоголизма [46]. В то же время считают, что определение концентрации ГАМК в крови может быть полезным при прогнозировании рецидива заболевания у леченных хронических алкоголиков [47].

Ряд исследований посвящены изучению концентрации ГАМК в крови при энцефалопатиях, вызванных хроническими заболеваниями печени или экспериментальными воздействиями, приводящими к острой печеночной недостаточности. Так, при очень быстром развитии печеночной недостаточности, индуцированной галактозамином, содержание ГАМК в крови значительно возрастало, причем подъем концентрации медиатора наблюдали после ишемии печени еще до развития симптомов энцефалопатии [48]. У собак после наложения анастомоза между нижней поллой и воротной венами с последующей перевязкой последней на 45-90 день после операции развивалась энцефалопатия; концентрация ГАМК в крови при этом была увеличена в 2 раза по сравнению с контролем, однако не коррелировала со степенью тяжести патологического процесса [14]. У больных с энцефалопатией на фоне хронической декомпенсации заболеваний печени отмечали 10-кратное повышение в плазме крови содержания ГАМК [24]. С другой стороны в плазме крови больных с циррозом печени с и без нейрологических симптомов энцефалопатии средние значения содержания медиатора были примерно одинаковыми и существенно не отличались от здоровых, хотя у трети больных первой группы концентрация ГАМК в плазме крови была повышенной [26]. Немногочисленность таких исследований не позволяет сделать вывод о возможной ценности определения уровня ГАМК в крови больных с печеночной энцефалопатией, хотя роль медиатора в ее патогенезе, существование прямой связи между концентрацией ГАМК в плазме и неврологическими изменениями, а также диагностическое значение изменений уровня ГАМК в крови при печеночной энцефалопатии интенсивно обсуждается [14, 26, 48, 49]. Следует также отметить, что концентрация ГАМК в крови алкоголиков коррелировала с некоторыми показателями, характеризующими состояние функции печени на 1-21-й день после отмены приема алкоголя [44].

Единичные работы посвящены изучению уровня ГАМК в крови у больных болезнью Альцгеймера [50, 51] и эпилепсией [8], несмотря на то, что участие тормозного медиатора в патогенезе этих заболеваний не вызывает сомнений [52, 53]. Снижение концентрации ГАМК в сыворотке крови больных эпилепсией во время приступа было аналогичным такому во время электростимуляции миндалины у этих больных [8].

Уровень ГАМК в плазме крови здоровых новорожденных детей, рожденных от матерей с акушерской патологией, или в случае обвития шеи пуповиной был выше, чем у здоровых, рожденных от здоровых матерей без патологии в процессе родов, что авторы трактуют как проявление компенсаторно-приспособительной реакции организма ребенка к стрессорной ситуации [28]. При этом концентрация аминокислоты в плазме крови всех новорожденных на 5-7-й день жизни была ниже, чем на 1-3-й. Считают, что снижение уровня ГАМК на протяжении всего периода ранней постнатальной адаптации является прогностично-неблагоприятным фактом и свидетельствует о нестойкости механизмов, обеспечивающих приспособление ребенка к внеутробному существованию. В подтверждение этому приводят данные о том, что у детей из первой и второй групп с особенно низким уровнем ГАМК в плазме на 1-3 день,

несмотря на внешнее клиническое благополучие, наблюдается тремор конечностей, повышенный мышечный тонус, сниженный сосательный рефлекс [28].

Отдельно стоит группа исследований по изучению концентрации ГАМК в крови как показателя состояния нейроэндокринных ГАМК-ергических механизмов. Как известно, ГАМК участвует в процессах нейроэндокринной регуляции практически всех релизинг-факторов гипоталамуса и соответствующих гормонов гипофиза [54]. Установлено, что повышение уровня ГАМК в крови у здоровых людей при приеме на протяжении нескольких дней вальпроата натрия сопровождается снижением секреции соматостатина; аналогичный эффект установлен у больных с соматостиномой [19]. Повышение уровня ГАМК в гипоталамусе, аденогипофизе и плазме крови крыс через 2-8 час после внутрижелудочкового введения этаноламин-О-сульфата происходило одновременно с прогрессирующим во времени (2-24 час) падением концентрации в крови пролактина [4].

Интересными оказались данные о содержании ГАМК в крови больных с различной нейроэндокринной и эндокринной патологией. Так, показано, что у первичных больных с болезнью Иценко-Кушинга концентрация ГАМК в плазме крови снижена [27], причем более отчетливо это снижение выражено у женщин; оно зависит от длительности заболевания и возраста пациенток. Средняя концентрация ГАМК в крови повышается при лечении и достигает нормы у больных, перенесших тотальную адреналэктомию. Установлена отрицательная коррелятивная связь между содержанием в плазме крови АКТГ и ГАМК, кортизола и ГАМК, причем более выражена она у мужчин. Кроме того, показано, что у больных женщин величина экскреции с мочой 17-кетостероидов положительно коррелирует с концентрацией ГАМК в плазме крови; корреляция между экскрецией 11-оксикортикостероидов с мочой и уровнем ГАМК в крови отсутствует, а связь между экскрецией с мочой 17-оксикортикостероидов и концентрацией ГАМК в крови у мужчин и женщин носит противоложный характер [27]. Полученные данные позволили предположить существование определенных нарушений состояния центральной ГАМК-ергической системы мозга при болезни Иценко-Кушинга, в частности недостаточности ГАМК-ергической медиации процессов регуляции секреции АКТГ. В последующих исследованиях была также установлена зависимость эффектов некоторых ГАМК-ергических препаратов на уровень АКТГ и кортизола в крови больных с болезнью Иценко-Кушинга от исходной концентрации ГАМК в крови пациентов [55].

В плазме крови более половины из обследованных детей с инсулинзависимым сахарным диабетом концентрация ГАМК была резко снижена, а у 15% - повышена [21]. Выявленные изменения не были связаны с полом, возрастом ребенка, тяжестью заболевания, дозой инсулина, но определенным образом зависели от степени метаболической компенсации углеводного обмена и длительностью диабета. Так, у детей, которые болеют диабетом 6 и более лет, концентрация ГАМК в плазме крови была в 4 раза ниже, чем у тех, у кого диабет выявлен недавно. Возможно, определенную роль в снижении концентрации ГАМК в крови играет повышение в организме больных диабетом уровня контринсулярных гормонов, в частности кортикостероидов. Показано, что у крыс концентрация ГАМК в крови снижается при длительном введении гидрокортизона, снижена она также у больных с гиперкортицизмом [11, 27]. У детей, страдающих инсулинзависимым диабетом, с разным уровнем ГАМК в крови наблюдалась различная реакция ГАМК-ергической системы на физическую нагрузку, сон и введение синтетического тиролиберина [21].

У больных, страдающих эутиреоидным диффузным или узловым зобом, диффузным токсическим зобом или эутиреоидным раком щитовидной железы наблюдалось прогрессирующее в ряду указанных заболеваний повышение уровня ГАМК в плазме крови; при аутоиммунном тиреоидите изменений концентрации медиатора не обнаружили, а у детей с врожденным гипотиреозом она была снижена [56]. После операции по поводу узлового зоба концентрация ГАМК в плазме крови

детей нормализовалась, в то время как у оперированных по поводу рака щитовидной железы полной нормализации содержания медиатора в крови не происходило. Полученные данные свидетельствуют о зависимости уровня ГАМК в крови от функционального состояния щитовидной железы. Однако, то, что выявленные изменения наблюдались также и на фоне эутиреоидного состояния железы, а также имело место определенное увеличение концентрации ГАМК в плазме крови у детей с незндокринной патологией (вегето-сосудистая дистония или гиперплазия щитовидной железы IB степени) позволило предположить, что повышение уровня ГАМК в крови может свидетельствовать о возникновении значительного напряжения центральной ГАМК-ергической системы в условиях стрессорного (патологического) состояния организма. О нарушении нейрхимических ГАМК-ергических механизмов, которые вовлекаются в реализацию стрессорной реакции, свидетельствуют также данные о том, что реакция медиаторной системы на физическую нагрузку была менее выражена у детей с зобом и извращена у детей с раком щитовидной железы по сравнению со здоровыми. В то же время отмечено сохранение нормальной реакции ГАМК-ергической системы на сон [56]. Наши предварительные данные указывают также на изменение концентрации ГАМК в плазме крови детей с патологией роста нейроэндокринного генеза.

Таким образом, анализ данных об изменении концентрации ГАМК в крови здоровых людей, людей с разнообразными заболеваниями, а также животных при различных экспериментальных моделях и воздействиях позволяет считать, что концентрация ГАМК в крови может, с определенными оговорками, быть использована как "периферический индикатор" состояния центральной ГАМК-ергической системы мозга, в частности мозга человека. Доступность объекта исследования, стабильность уровня аминокислоты во время лабораторной процедуры определения, отсутствие значительных половых, возрастных, сезонных, суточных колебаний позволяет при использовании презентативных выборок и соответствующих групп сравнения получить достоверные данные о возможных нарушениях функционального состояния ГАМК-ергической системы мозга при его патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Раевский К.С., Георгиев В.П. (1986) Медиаторные аминокислоты: нейро - фармакологические и нейрхимические аспекты. М.: Медицина.
2. Сытинский И.А. (1972) Гамма-аминомасляная кислота - медиатор торможения. Л.: Наука.
3. GABA-ergic mechanisms in mammalian periphery (Ed. Erdo S., Bowery N.). New-York: Raven Press, 1986.
4. Apud J., Racagni G., Iuliano E. et al (1981).. Endocrinology, **108**, 1505-1510.
5. Coffman J., Petty F. (1984) In: GABA and Mood Disorders. Experimental and Clinical Research. L.E.R.S. Monograph Series., **4**. 179 - 185.
6. Gudelski G., Apud J., Masotto C. et al. (1983) Neuroendocrinology, **37**, 397-399.
7. Petty F., Coffman J. (1984) Neuropharmacology, **23**, N 7B, 859-860.
8. Subramaniam P. Somasundaran M., Nair R. et al. (1988) Neuroendocrinol. Lett., **10**, 183-190.
9. Mitchell R., Grieve D., Dow R., Finki G. (1983) Neuroendocrinology, **37**, , 169-176.
10. Ferkany J., Smith L., Seifert W. et al. (1978) Life Sci., **22**, 2121-2128.
11. Мишунина Т.М. (1991) Содержание гамма-аминомасляной кислоты и активность ферментов ее обмена в плазме крови крыс при моделировании различного уровня кортикостероидов в организме и в плазме крови больных болезнью

Иценко-Кушинга. Патол. физиол. и экс пер. терап., М., 11 сс., Деп. в ВИНТИ N 4107-B91.

12. Gerber J., Hare T. (1979) Diabetes, 28, 1073-1076.
13. Loscher W. (1979) J. Neurochem., 32, 1587-1591.
14. Thompson J., Schaffer D., Schaffer G., Hodgson P. (1985) J. Surg. Res., 38, 143-148.
15. Grossman M., Hare T., Manyam N. (1979) Fed. Proc., 38, 375.
16. Oset-Gasque M., Launay J., Gonzalez M. (1986) In: GABA-ergic mechanisms in mammalian periphery (Ed. Erdo S., Bowery N.). New-York: Raven Press, 305-324.
17. Halbreich U., Petty F., Yonkers K. et al. (1996), Amer. J. Psychiatry, 153, 718-720.
18. Von Uhlhaas S. (1985), J. Clin. Chem. and Clin. Biochem., 23, N 9, 525-528.
19. Kusunoki M., Yamamura T., Ichii S. et al. J. (1988) Clin Endocrinol. and Metab., 67, N 5, 1060-1063.
20. Мишунина Т.М. (1990), Вопр. мед. химии, № 2, 22-24.
21. Кононенко В.Я., Мишунина Т.М., Большова О.В. (1996) Журн. АМН України, 2, 118-127.
22. Loscher W., Schmidt D. (1980) Epilepsia, 21, 611-615.
23. Schmidt D., Loscher W. (1982) J. Neurol., Neurosurg. and Psychiatry, 45, 931-935.
24. Ferenci P., Schefer D., Kleinberger G. et al. (1983) Lancet, 2, 811-814.
25. Mulchachey J., Neiss J. (1982) Life Sci., 31, 453-456.
26. Moroni F., Riggio O., Carla V. et al. (1987) Hepatology, 7, 816-820.
27. Мишунина Т.М., Кононенко В.Я., Комиссаренко И.В. (1991) Терап. архив, 63, N 10, 63-66.
28. Шевченко Л.І., Тарховський М.Л., Мишунина Т.М. (1993) Педіатрія, акушерство і гінекологія, N 5-6, 23-24.
29. Berrettini W., Nurnberger J., Hare T. et al. (1982) Br. J. Psychiatry, 141, N 3, 483-487.
30. Schulz P., Lustenberger S., Agosti R., Rivest R. (1994) Chronobiol. Int. 11, 367-380.
31. Ferkany J., Butler I., Enna S. (1979) J. Neurochem., 33, 29-33.
32. Lasley S., Greenland R., Michaelson A. (1984). Life Sci., 35, 1221-1230.
33. Мишунина Т.М. (1994), Роль ГАМК-ергічних механізмів у впливі гормонів системи гіпоталамус-аденогіпофіз-кора надниркових залоз на мозок та у регуляції функціонального стану різних її ланок за умов норми та патології. Дис. докт. біол. наук: Київ, 316 сс.
34. Petty F., Sherman A. (1984) J. Affect. Disorders, 6, 131-138.
35. Petty F., Schlessner M. (1981) J. Affect. Disorders, 3, 339-343.
36. Petty F., Sherman A. (1982) Res. Commun. Psychol. Psychiat., 7, 431-440.
37. Petty F., Kramer G., Fulton M. et al. (1995) Biol. Psychiatry, 37, 806-810.
38. Petty F. (1995). J. Affect. Disorders, 34, 275-281.
39. Goddard A., Narayan M., Woods S. et al. (1996) Psychiatry Res., 63, 223-225.
40. Petty F., Rush A., Davis L., et al. (1996) Biol. Psychiatry, 39, 278-284.
41. Berrettini W., Nurnberger J., Theodore A. et al. (1983) Biol. Psychiatry, 18, 185-194.
42. Bowers M., Heninger G., Sternberg D., Meltzer H. (1980), Commun. Psychopharmacol., 4, 177-188.
43. Coffman J., Petty F. Amer. J. (1985) Psychiatry, 142, 1204-1206.
44. Adinoff B., Kramer G., Petty F. (1995) Psychiatry Res., 59, 137-144.
45. Garbutt J., Miller L., Kramer G. et al. (1995) Biol. Psychiatry, 38, 704-706.
46. Cowley D., Roybyrne P., Greenblatt D. et al. (1996) Alcoholism - Clin. and Exper. Res., 20, N 2, 343-347.
47. Petty F., Kramer G., Davis L. et al. (1997) Prog. in Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiatry, 21, 809-816.
48. Schafer D., Taharus A., Jones E. (1980) Gastroenterology, 79, 1123-1126.
49. Wang F., Niu Z., Li Z. (1990) Chin. Med. J., 103, 197-200.
50. Weiner M., Speciale S., Risser R. et al. (1996) Biol. Psychiatry, 40, 933-934.
51. Jimenezjimenez F., Molina J., Vargas C. et al. (1996) J. Neurol. Sci., 141, 39-44.

52. *Gabriel S., Davidson M., Haroutinian V. et al. (1996), Biol. Psychiatry, 39, 82-91.*
53. *Petroff O., Rothman D., Behar K., Mattson R. (1996) Ann. Neurol., 40, 908-911.*
54. *Tuomisto J., Mannisto P. (1985) Pharmacol. Rev., 37, N 3, P. 249-332.*
55. *Мишунина Т.М., Кононенко В.Я., Комиссаренко И.В., Лучицкий Е.В. (1991) Пробл. эндокринол., 37, N 4, 28-31.*
56. *Мишунина Т.М., Большова О.В., Самсон О.Я., Кононенко В.Я. (1997) Фізіол. ж., 43, N 1-2, 64-69.*

GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID CONTENT IN BLOOD: A "PERIPHERAL INDICATOR" OF THE STATE OF CENTRAL NEUROMEDIATOR SYSTEM

T.M. MISHUNINA

V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of AMS of Ukraine;
254114 Kiev, Vyshgorodskaya, 69;
(044) 430-37-18

The review summarized data on contents of the main inhibitory neurotransmitter of the central nervous system: gamma-aminobutyric acid (GABA) in blood of normal animal and humans, in blood of different animal species under experimental effects and modelling of pathological states, as well as in human blood in the presence nervous and endocrine diseases. Determination of GABA concentration in blood, taking into account the accessibility of study object, absence of significant sex, age, seasonal, diurnal fluctuations, as well as stability of amino acid level during the laboratory assay procedure, may be useful for the study of central neuromediator mechanisms, and allows, using representative samples and corresponding groups of comparison, to obtain data on disturbances of functional state of the GABAergic system under conditions of brain pathology.

Key words: gamma-aminobutyric acid, blood, neuropathology