



## ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И СВЯЗАННЫЕ С ГАМК ЗАБОЛЕВАНИЯ

Каримбаева Сайёра Алдиёр қизи<sup>1</sup>

Камилов Жасурбек Дилшодович<sup>2</sup>

Научный руководитель:

Нодира Улугбековна<sup>3</sup>

Преподаватель кафедры

«Медицинская и Биологическая химия»

<sup>1-2-3</sup>Ташкентская Медицинская Академия

<https://doi.org/10.5281/zenodo.6673053>

### ARTICLE INFO

Received: 28<sup>th</sup> May 2022

Accepted: 02<sup>nd</sup> June 2022

Online: 05<sup>th</sup> June 2022

### KEY WORDS

ГАМК, потенциал,  
нейрон, ЦНС

### ABSTRACT

*Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) действует как основной тормозной нейротрансмиттер в центральной нервной системе (ЦНС). Хотя исследователи обнаружили ГАМК в биологических тканях в 1910 году, ее неврологическая роль у млекопитающих оставалась неизвестной до конца 1950-х годов. Исследования нейронов коры головного мозга, завершённые в конце 1960-х годов, пришли к выводу, что ГАМК однозначно оказывает тормозящее действие. Было завершено еще много последующих исследований для выяснения механизмов ГАМК-индуцированного торможения и его роли в ГАМК-ассоциированных патологиях, включая тревожные расстройства, алкогольное расстройство, эпилепсию, спастические заболевания и идиопатическую гиперсомнию. Действие большинства анксиолитических препаратов, противосудорожных препаратов и анестетиков является агонистами ГАМК. Некоторые антагонисты ГАМК полезны в качестве антидотов при передозировке агонистов ГАМК.*

ГАМК является основным тормозным нейротрансмиттером в ЦНС, и ему противостоит возбуждающий нейротрансмиттер глутамат. Как тормозной нейротрансмиттер, ГАМК обычно вызывает гиперполяризацию постсинаптических нейронов, генерируя тормозной постсинаптический потенциал (ТПСП), в то время как глутамат вызывает деполяризацию постсинаптических

нейронов, генерируя возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП). ВПСП снижают вероятность возникновения потенциала действия, в то время как ВПСП делают его более вероятным. Поскольку потенциалы действия являются основной формой связи между нейронами и эффекторными клетками, такими как другие нейроны или мышцы, генерация IPSP из-за ГАМК приводит к



ингибированию этих эффекторных клеток.

В нервных клетках декарбоксилирование глутамата (отщепление  $\alpha$ -карбоксильной группы) приводит к образованию  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК).

Цикл превращений ГАМК в мозге включает сопряжённые реакции, получившие название ГАМК-шунта. Первую катализирует глутаматдекарбоксилаза, которая является пиридоксальзависимым ферментом. Эта реакция является регуляторной и обуславливает скорость образования ГАМК в клетках мозга. Продукт реакции ГАМК. Последующие 2 реакции можно считать реакциями катаболизма ГАМК. ГАМК-амино-трансфераза, также пиридоксальзависимая, образует янтарный полуальдегид, который затем подвергается дегидрированию и превращается в янтарную кислоту. Сукцинат используется в цитратном цикле. Инактивация ГАМК возможна окислительным путём под действием MAO. Содержание ГАМК в головном мозге в сотни раз выше других нейромедиаторов. Она увеличивает проницаемость постсинаптических мембран для ионов  $K^+$ , что вызывает торможение нервного импульса; повышает дыхательную активность нервной ткани; улучшает кровоснабжение головного мозга. ГАМК в виде препаратов гаммалон или аминалон применяют при сосудистых заболеваниях головного мозга (атеросклероз, гипертония), нарушениях мозгового кровообращения, умственной отсталости, эндогенных депрессиях

травмах головного мозга, а также заболеваниях ЦНС, связанных с резким возбуждением коры мозга (например, эпилепсии).

ГАМК обычно вызывает ингибирование потенциалов действия за счёт гиперполяризации постсинаптических нейронов и уменьшения высвобождения нейротрансмиттеров из пресинаптических нейронов. Возникающее в результате торможение снижает активность поражённой клетки, что проявляется в различных эффектах: от снижения двигательной стимуляции в двигательных нейронах до снижения корковой активности в областях, включая миндалину.

ГАМК как возбуждающий нейротрансмиттер в развивающейся ЦНС. В незрелых нейронах, обнаруженных в эмбриональной ЦНС, ГАМК вызывает возбуждение и деполяризует эти клетки из-за повышенной внутриклеточной концентрации ионов хлора. Высокая концентрация хлорида в основном связана с высокой экспрессией активного котранспортера хлорида натрия-калия (NKCC1), который доставляет ионы хлорида в развивающийся интернейрон. По мере развития нейрона количество активного NKCC1 уменьшается, в то время как количество активного котранспортера  $K^+-Cl^-$ , выделяющего хлорид (KCC2), увеличивается; KCC2 выводит ионы хлорида из интернейрона. Чистый эффект заключается в том, что внутриклеточный хлорид уменьшается до тех пор, пока ГАМК не переключится с возбуждающего на тормозное. Помимо возбуждающего действия на



развивающуюся ЦНС, ГАМК участвует в дифференцировке, миграции и пролиферации нейронов.

Депрессия. Хотя депрессия в первую очередь связана с изменениями уровня дофамина, норадреналина и серотонина, дефицит сигналов ГАМК также играет роль при депрессии. ПЭТ-исследование с [11C]-флумазенилом у пациентов с большой депрессией выявило снижение количества ГАМКергических нейронов в орбитофронтальной коре, титр ГАМК в плазме и количество кортикальных рецепторов ГАМК-А.

Эпилептические расстройства и тремор. Считается, что эпилептические припадки представляют собой пароксизмальные гиперсинхронные электрические разряды из-за перевозбуждения нейронов в головном мозге. Тремор частично вызван гибелью ГАМКергических нейронов в мозжечке. Эти синдромы часто являются результатом дисбаланса в равновесии глутамат-ГАМК из-за либо слишком сильного возбуждения, либо слишком слабого торможения. Некоторые заболевания и повреждения головного мозга, включая инсульт, болезнь Паркинсона, спастический церебральный паралич и черепно-мозговые травмы, имеют эпилептическую или треморную активность, вторичную по отношению к повреждению тормозных интернейронов.

Болезнь Хантингтона. Белок, вовлеченный в болезнь Хантингтона, Хантингтин, ингибирует транскрипцию и транспорт рецепторов ГАМК-А и KCC2, вызывает нейровоспаление, ослабляющее тормозную реакцию и

нарушение работы астроцитарных транспортеров глутамата. Это приводит к снижению торможения, которое может быть связано с хореей Гентингтона.

Заболевания, связанные с избытком ГАМК. Чрезмерное высвобождение ГАМК также может быть патологическим и проявляться как идиопатическая гиперсомния (ИГ), состояние, которое проявляется дневной сонливостью с чрезмерным неосвежающим сном. Хотя этиология идиопатической гиперсомнии плохо изучена, считается, что существует гиперактивность рецепторов ГАМК-А из-за чрезмерного количества ГАМК в синапсах и спинномозговой жидкости. Дефицит

полуальдегидсукцинатдегидрогеназы (SSADH) является редким аутосомно-рецессивным заболеванием, при котором фермент, участвующий в деградации ГАМК, полуальдегидсукцинатдегидрогеназа, становится дефектным. У пациентов с SSADH наблюдается накопление гамма-гидроксипутирата (GHB), продукта метаболизма, полученного в результате восстановления чрезмерного количества сукцината полуальдегида. Дефицит ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) является чрезвычайно редким дефектом первого фермента в деградации ГАМК, который проявляется в виде гиперрефлексии и рефрактерных судорог.

Заключение: Нарушение баланса между торможением и возбуждением или равновесия глутамат-ГАМК приводит к патологиям, обусловленным травмой (например, инсульты, болезнь Хантингтона), перевозбуждением



(например, эпилепсия, спастические расстройства) или чрезмерным торможением (например, гиперсомния, передозировка бензодиазепинов)..

## References:

1. Лелевич, В. В. Метаболизм гамма-аминомасляной кислоты при действии морфина: экспериментальное исследование / В. В. Лелевич, А. Г. Виноцкая. – Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – P. 156.
2. Особенности обмена гамма-аминомасляной кислоты в печени крыс при разных режимах алкогольной абстиненции / В. В. Лелевич, [и др.] // Биомедицинская химия. – 2014. – Т. 60, Вып. 5. – С. 561-566.
3. Сравнительная характеристика обмена  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге и печени при синдроме отмены этанола / А. Г. Виноцкая, [и др.] // Весці НАН Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2009. – № 3. – С. 27-30
4. Виноцкая А. Г. Сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию создания кафедры биологической химии ГрГМУ
5. Биохимия, Гамма-аминомасляная кислота Статья (statpearls.com)
6. Биохимия Северин Е.С 2004