

УДК 612.73:[612.215.4+612.215.1]:547.466.3

DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-97-106

## ГАМК И ЕЕ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ТОНУСА ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Е.Г.Шелудько, Д.Е.Наумов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22

**РЕЗЮМЕ.** В литературе описана высокая распространенность сочетания обструктивной патологии верхних и нижних дыхательных путей, основными из которой является бронхиальная астма (БА), синдром обструктивного апноэ сна (СОАС), хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ). Так, по результатам мета-анализа средняя распространенность СОАС среди больных БА приближается к 50%. Шанс наличия СОАС у больных БА в 2,64 95%ДИ (1,76; 3,52) раза выше, по сравнению с лицами, у которых БА отсутствует ( $p<0,001$ ). Распространенность ХОБЛ с СОАС трудно оценить. Исследование, проведенное в Европе, показало, что около 1% от общей численности населения и 9,2% пациентов с СОАС имели ХОБЛ по результатам спирометрии. Такая высокая распространенность сочетанного течения говорит о наличии патофизиологического сопряжения данных патологий, которое еще только предстоит раскрыть. Наиболее очевидным общим патогенетическим звеном указанных расстройств могут быть генетически обусловленные нарушения, возникающие на рецепторном уровне. Известно несколько нейропептидных систем, контролирующих тонус мышц дыхательных путей, одна из которых ГАМКергическая. В данном обзоре мы описали распространенность ГАМКергической передачи, её роль в регуляции тонуса дыхательной мускулатуры, локализацию и функциональное значение ГАМК рецепторов, не только в центральной нервной системе, но и в респираторном эпителии и гладкой мускулатуре респираторного тракта. Таким образом, дисбаланс в нейромедиаторной системе может приводить к развитию обструктивных заболеваний как верхних, так и нижних дыхательных путей. Кроме того, ГАМКергические рецепторы могут быть очевидной мишенью при лечении обструктивных заболеваний дыхательных путей.

*Ключевые слова:* бронхиальная астма, обструктивное апноэ сна, гамма-аминомасляная кислота, нейромедиаторы.

## GABA AND ITS ROLE IN THE REGULATION OF THE AIRWAY TONE

E.G.Sheludko, D.E.Naumov

Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

**SUMMARY.** The literature describes the high prevalence of a combination of the upper and lower obstructive pathology of respiratory tract, the main of which are asthma, obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thus, according to the results of a meta-analysis, the average prevalence of OSAS among AD patients is approaching 50%. The chance of the OSAS presence in patients with asthma is 2.64 95%CI (1.76; 3.52) times higher than in individuals who do not have asthma ( $p<0.001$ ). A study in Europe showed that about 1% of the total population and 9.2% of patients with OSAS had COPD according to spirometry. Such a high prevalence of the combined course indicates the presence of a pathophysiological pairing of these pathologies, which has yet to be revealed. The most obvious common pathogenetic link of these disorders can be genetically caused disorders that occur at the receptor level. Several neuropeptide systems are known to control muscle tone of the respiratory tract, one of which is GABAergic. In this review, we described the prevalence of GABAergic transmission, its role in regulating the tone of the respiratory muscles, the localization and functional significance of GABA receptors, not only in the central nervous system, but also in the respiratory epithelium and smooth muscles of the respiratory tract. Thus, an imbalance in the neurotransmitter system

### Контактная информация

Елизавета Григорьевна Шелудько, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Калинина, 22. E-mail: liza.sheludko@mail.ru

### Correspondence should be addressed to

Elizaveta G. Sheludko, MD, PhD, Junior Staff Scientist, Laboratory of molecular and translational research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration, 22 Kalinina Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: liza.sheludko@mail.ru

### Для цитирования:

Шелудько Е.Г., Наумов Д.Е. ГАМК и ее роль в регуляции тонуса дыхательных путей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2020. Вып.76. С. 97–106. DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-97-106

### For citation:

Sheludko E.G., Naumov D.E. GABA and its role in the regulation of the airway tone. *Bülleten'fiziologii i patologii dyhaniá = Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2020; (76):97–106 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2020-76-97-106

can lead to the development of obstructive diseases of both the upper and lower respiratory tract. In addition, GABAergic receptors may be an obvious target for the treatment of obstructive airways diseases.

*Key words:* asthma, obstructive sleep apnea, gamma-aminobutyric acid, neuromodulators.

Верхние и нижние дыхательные пути представляют собой единый континуум, позволяющий воздуху проникать в лёгкие и выходить из него обратно. Они имеют общую иннервацию, исходящую из моторных ядер респираторной группы в стволе мозга, а также структуру, в том числе реснитчатый эпителий, базальную мембрану, бокаловидные железы, при этом мышечный компонент представлен гладкой мускулатурой в нижних дыхательных путях и поперечно полосатой в верхних. Поддержания баланса между чрезмерным расслаблением и сокращением мускулатуры дыхательных путей на различных уровнях обеспечивает их оптимальную проходимость.

На химическом уровне коммуникация между нейронами в самой центральной нервной системе, а также между нервной системой и мышцами осуществляется благодаря нейротрансмиттерам.

Нейротрансмиттеры делятся на прямые нейромедиаторы, обеспечивающие генерацию потенциала действия в принимающей клетке (нейрон, железа, мышцы), либо его ингибирование, и нейромодуляторы, модифицирующие эффект прямых нейромедиаторов. Является ли нейромедиатор возбуждающим или ингибирующим, зависит от рецептора, с которым он связывается. Существуют две большие группы рецепторов, которые вызывают специфические ответы в рецепторной клетке: рецепторы, которые действуют как лиганд- управляемые ионные каналы или ионотропные рецепторы и приводят к быстрым, но кратковременным ответам, и рецепторы, связанные с системами вторичных сигнальных посредников или метаботропные рецепторы, вызывающие более медленные, но более продолжительные ответы. Когда молекула нейромедиатора связывается с рецептором, который действует как лиганд-управляемый ионный канал, канал открывается, позволяя ионам пассивно течь через мембрану за счёт электрохимического градиента проникающих ионов [1]. Поток положительно заряженных ионов в клетку деполяризует участок мембранны, генерируя потенциал действия. Другие лиганд-управляемые каналы проницают для отрицательно заряженных ионов. Увеличение отрицательного заряда внутри клетки затрудняет ее возбуждение. Работа метаботропных рецепторов сложнее. Как уже говорилось, в отличие от ионных каналов, они оказывают эффект путем активации промежуточных молекул, так называемых G-белков. Связывание нейротрансмиттера с метаботропным рецептором, активирует G-белок, который затем отделяется от рецептора и связывается непосредственно с ионным каналом или другими эффекторными белками [2].

### Гамма-аминомасляная кислота как ингибирующий нейротрансмиттер

Выделен ряд центральных нейротрансмиттеров, участвующих в формировании тонуса мышц дыхательных путей, и помимо этого необходимых для оптимизации функции центральной нервной системы, таких как обучение, память, цикл сна, движение тела, гормональная регуляция и многое другое. К ним относятся: ацетилхолин, катехоламины (допамин и норадреналин), индоламин (серотонин), глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Главным ингибирующим нейротрансмиттером в головном мозге является ГАМК, которая синтезируется из глутамата.

Впервые Юджин Робертс и Дж. Авапара в 1950 году независимо друг от друга идентифицировали и описали ГАМК в мозге. Тогда ее функция не была известна, однако изначально предполагалось, что она участвует в метаболизме [3, 4]. Первое доказательство того, что ГАМК также может быть нейротрансмиттером пришли из исследований рецепторов растяжения у раков, где было показано, что она блокирует спонтанный всплеск электрических разрядов [5, 6]. Позднее была проведена серия электрофизиологических и биохимических экспериментов, где показали, что ГАМК выполняет функцию нейротрансмиттера [7–9].

ГАМК изобилует в мозге млекопитающих с широким разнообразием ГАМКергических интернейронов, которые дифференциально распределены в нескольких областях мозга. Так, в неокортексе интернейроны составляют 20-30% общего количества нейронов [10, 11]. Среди других, неокортикальная ГАМКергическая сигнализация имеет важное значение для обработки информации в первичной визуальной и соматосенсорной коре [12–14]. У взрослого человека в гиппокампе до 15-20% всех нейронов ГАМКергические [15]. ГАМК является основным нейротрансмиттером проекционных нейронов базальных ганглиев, составляет более 90% от общего числа нейронов в популяции [16]. Благодаря этому ГАМКергические базальные ганглии могут контролировать другие области мозга, такие как двигательные области в стволе головного мозга, таламус и коре [17–19].

Синтезируется ГАМК через метаболический путь, называемый шунтом ГАМК, целью которого является производство и сохранение ее внутриклеточного запаса. Глюкоза является основным предшественником для синтеза ГАМК, хотя пируват и другие аминокислоты также могут выступать в качестве предшественников. На первом этапе происходит образование глутамата, как было сказано выше. Затем декарбоксилиза глутаминовой кислоты (GAD) катализирует декарбоксилирование глутамата с образованием ГАМК [20]. Были выделены и секвенированы области ДНК, кодирующие две изоформы GAD у человека – *GAD65* и *GAD67*. Ген *GAD65* кодирует полипептид с молекулярной массой 65 кДа и длиной 585 аминокислотных

остатков, тогда как *GAD67* кодирует полипептид 67 кДа, состоящий из 594 аминокислотных остатков. Примечательно, что две изоформы GAD различаются по распределению внутри нервных клеток: *GAD67* можно обнаружить во всех отделах нейрона, тогда как *GAD65* расположена преимущественно в терминалях аксонов. В головном мозге практически вся *GAD67* находится в виде голоэнзима – активной формы фермента, насыщенного кофактором – пиридоксаль фосфатом. В отличие от *GAD67*, только около половины *GAD65* существует в активной форме. Обе формы синтезируются в виде растворимых гидрофильных молекул в цитозоле. Далее *GAD65* подвергается поэтапной посттрансляционной модификации в NH<sub>2</sub>-терминальном домене, становясь гидрофобной, а затем обратимо прикрепляется к мемbrane синаптических пузырьков в нейронах. Пул *GAD65* также обнаруживается в области комплекса Гольджи нейронов. *GAD67* в нейронах выявляется в основном объеме цитоплазмы и проксиимальных дендритах, но также в терминалях и области комплекса Гольджи [22].

Как и другие классические непептидные нейротрансмиттеры, ГАМК упаковывается в синаптические везикулы для экзоцитоза, транспортировка ГАМК из цитозоля в синаптические везикулы осуществляется двумя белками везикулярной мембранны: вакуолярной Н<sup>+</sup> АТФазой, которая генерирует электрохимический протонный градиент [23–25] и везикулярным транспортером ГАМК (*vGAT*) также называемым везикулярным транспортером ингибирующих аминокислот (*VIAAT*), который перемещает цитозольный нейротрансмиттер в просвет везикул в обмен на протоны, что позволяет поглощать ГАМК против градиента её концентрации [26]. *VIAAT* является частью семейства SLC32 транспортеров, состоит из 9 трансмембранных доменов и не связан с везикулярными транспортерами SLC17 (глутамат) или SLC18 (ацетилхолин, моноамины) [27].

Подобно большинству нейротрансмиттеров, экзоцитоз ГАМК из синаптических везикул инициируется деполяризацией пресинаптической мембранны, приводящей к открытию потенциал-зависимых кальциевых каналов, локализованных в области плазматической мембранны, прилегающей к синаптическим везикулам, что вызывает локальное повышение концентрации цитозольного кальция, стимулируя высвобождение везикул из цитоскелета, и увеличение количества везикул, доступных для слияния с плазматической мембранией [28].

После выхода в синаптическую щель ГАМК связывается с целевыми рецепторами в постсинаптической клетке. Действие ГАМК в синапсе заканчивается обратным захватом в нервные окончания и глиальные клетки посредством транспортеров ГАМК, представляющих собой мембраносвязанные белки, участвующие в транспорте сигнальных молекул, таких как ионы и различные аминокислоты. Транспортер ГАМК (*GAT*)

млекопитающих подразделяется на 4 подтипа. Подтипы *GAT1* и *GAT3* составляют основную долю в центральной нервной системе. В частности, *GAT1* в основном экспрессируется в мозге в нейронах [29]; особенно в пресинаптических терминалах аксонов, а также в незначительной концентрации в ганглиях [30], тогда как *GAT3* в основном локализуется в перисинаптических астроцитах [31]. *GAT2 / BGT1* в головном мозге не обнаруживаются, но экспрессируются в печени, почках, мозговых оболочках, а также на гематоэнцефалическом барьере (BBB) [32]. *GAT1* и *GAT3* играют разные роли в синаптической функции: первый ограничивает выход ГАМК из синаптической щели во время фазовой синаптической передачи, второй контролирует концентрацию ГАМК в окружающей среде, опосредующую тоническое ингибирование [33].

Деградация ГАМК в глии происходит под действием ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т), трансаминирование осуществляется в присутствии альфа-кетоглутарата, который принимает аминогруппу, превращаясь в глутамин, который транспортируется обратно в нейрон, с образованием янтарного полуальдегида. Янтарная полуальдегиддегидрогеназа окисляет янтарный полуальдегид до образования янтарной кислоты, которая, в свою очередь, завершает цикл Кребса [20, 34].

### Рецепторы ГАМК

ГАМК-рецепторы повсеместно экспрессируются в центральной нервной системе, а модуляция нейрональной активности ГАМК широко изучена. ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы передают быстрое синаптическое ингибирование, активируя проводимость Cl<sup>-</sup>. ГАМК<sub>B</sub> рецепторы связаны с G-белками и вовлечены в синаптическое торможение, долгосрочное потенцирование в гиппокампе, медленный волновой сон, расслабление мышц и антиноцицепцию [35]. В центральной нервной системе пресинаптически расположенные ГАМК<sub>B</sub> рецепторы подавляют высвобождение нейротрансмиттеров, угнетая чувствительные к напряжению Ca<sup>2+</sup> каналы, снижая содержание кальция внутри клетки и увеличивая содержания внеклеточного калия. Постсинаптическая стимуляция ГАМК<sub>B</sub> рецепторов вызывает ингибирование аденилатциклазы через белок Gi, а также активацию калиевых каналов типа Kir3 высвобождаемыми субъединицами Gβγ. ГАМК<sub>B</sub>-рецепторы также способны напрямую взаимодействовать с факторами транскрипции и могут регулировать транскрипции генов при стимуляции [36].

### Роль ГАМК в центральной регуляции тонуса мускулатуры дыхательных путей

Дыхательный центр расположен в продолговатом мозге и представляет собой сложноорганизованную нейросеть, способную молниеносно реагировать на афферентные раздражители. Именно в дыхательном центре расположены нейроны, генерирующие тониче-

скую активность мышц, обеспечивающих поддержание достаточного их тонуса во время бодрствования и сна. Моторная составляющая нейросети, иннервирующей дыхательные пути, возникает от двойного ядра языковоглоточного нерва и от дорсального моторного ядра блуждающего нерва. Из этих двух групп нейронов дыхательные вагальные преганглионарные нейроны играют большую роль в создании холинергического оттока в гладкие мышцы дыхательных путей, секреторные железы и кровеносные сосуды [35].

Активность респираторных вагальных преганглионарных нейронов и холинергической импульсации в дыхательных путях зависят от афферентных сигналов из дыхательных путей и может изменяться за счет входных сигналов от вагусных аfferентных волокон в ядро tractus solitarius (NTS). В NTS сигналы обрабатываются и затем отправляются в связанные с дыхательными путями преганглионарные нейроны. Из этих преганглионарных нейронов холинергический сигнал направляется к эффекторным системам трахеобронхиального типа, то есть в сосудистую сеть дыхательных путей, подслизистые железы и гладкую и поперечно-полосатую мускулатуру через эфферентные нисходящие волокна и интрамуральные ганглии дыхательных путей [35]. В исследованиях было показано, что фармакологическая блокада ГАМК-рецепторов в пределах двойного ядра увеличивала активность предполагаемых респираторных вагальных преганглионарных волокон и тонус гладкой мускулатуры дыхательных путей. Таким образом активность вагальных преганглионарных волокон находится под тоническим ГАМК-ergicическим торможением [36].

В исследовании D.Bensmail et al. [37] баклофен, агонист ГАМК<sub>B</sub> рецепторов, вводили интратекально, в результате чего у пациентов наблюдалось увеличение ингибирования тонического сокращения, снижение тонуса верхних дыхательных путей и усугубление респираторных нарушений во сне.

### ГАМК-ergicические рецепторы в лёгких

ГАМК<sub>A</sub> и ГАМК<sub>B</sub> рецепторы были фармакологически идентифицированы на пресинаптической стороне постганглионарных парасимпатических нервов легких, где при этом ГАМК<sub>A</sub> рецепторы опосредуют высвобождение ацетилхолина, а ГАМК<sub>B</sub> рецепторы опосредуют ингибирование высвобождения ацетилхолина. Поэтому эндогенный ГАМК может действовать на холинергические нейроны через эти рецепторы, регулируя тонус и секрецию в дыхательных путях [38]. Было продемонстрировано, что ГАМК способна воздействовать на нейрональный ответ в дыхательных путях, ингибируя нейронально-идуцированную холинергическую бронхоконстикацию, но не влияет на сокращение в ответ на экзогенный ацетилхолин [39].

Распределение ГАМК в лёгком млекопитающих неоднородно, больше ГАМК наблюдается в проксимальной и средней части лёгкого, а самая низкая

концентрация отмечается в периферических отделах, что связано с особенностями распределения нервных волокон. Предпринимались неоднократные попытки выделения ГАМК вне центральной нервной системы, в том числе в лёгких. Хотя эти исследования обнаружили повсеместную экспрессию многих субъединиц ГАМК-рецепторов, какие конкретно клеточные компоненты этих тканей экспрессировали субъединицы ГАМК-рецептора не известно, поскольку образцы брались из целого органа [41–44]. Недавние исследования обнаружили мРНК, кодирующую α4-, α5-, β3-, δ-, γ1-3-, π- и θ-субъединицы ГАМК<sub>A</sub>, которая была выделена из нативных гладкомышечных клеток человека и морской свинки, и из культивируемых клеток гладкой мускулатуры человека. На уровне белка были идентифицированы α4-, α5-, β3- и γ2-субъединицы ГАМК<sub>A</sub>. В эксперименте мусцимол, специфический агонист ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, не влиял на величину или время достижения пикового сократительного эффекта в ответ на субстанцию Р. Кроме того он напрямую ослаблял вызванное тахикинином сокращение в колыцах трахеи морских свинок, которое ингибиравалось селективным антагонистом ГАМК<sub>A</sub> габазином. Мусцимол также ослаблял сокращение, вызванное альтернативным сократительным агонистом гистамином. Эти результаты демонстрируют, что функциональные рецепторы ГАМК<sub>A</sub> экспрессируются на гладкомышечных клетках. В нервных тканях активация рецептора ГАМК<sub>A</sub> в зрелых нейронах вызывает внутренний хлоридный ток (приток ионов хлора в клетку) и мембранный гиперполяризацию. В клетках гладких мышц дыхательных путей, гиперполяризация мембран является одним из механизмов, который способствует снижению внутриклеточного кальция и снижению мышечного тонуса. Проникновение хлоридов через ГАМК-мембрану, сопровождающее активацию ГАМК<sub>A</sub> рецепторов, способствует снижению тонуса дыхательных путей и концентрации внутриклеточного Ca<sup>2+</sup>. При этом, соответственно, уменьшается связывание Ca<sup>2+</sup> с белком кальмодулином, что понижает кальмодулин-зависимую активацию киназы лёгких цепей миозина (КЛЦМ), в результате чего сниженное фосфорилирование КЛЦМ уменьшает взаимодействие актина и миозина, и вызывает расслабление мышцы [44].

Известно, что ГАМК<sub>B</sub>-специфические агонисты снижают чувствительность дыхательных путей к различным бронхоконстрикторам, модулируя пресинаптическое высвобождение ацетилхолина из парасимпатических нервов [45, 46]. С другой стороны, агонист рецептора ГАМК<sub>B</sub> баклофен, может ухудшать реакцию дыхательных путей после введения метахолина пациентам с астмой [47]. Это парадоксальное усиление баклофеном чувствительности дыхательных путей демонстрирует наличие постганглионарных функциональных рецепторов ГАМК<sub>B</sub> в гладкой мускулатуре дыхательных путей, которые, будучи связанными с белком Gi, ингибируют аденилатциклазу и

ослабляют расслабление гладкой мускулатуры дыхательных путей [48]. В 2006 году Y.Osawa et al. [49] экспрессировали функциональные ГАБА<sub>B</sub> рецепторы в гладкомышечных клетках, обе субъединицы ГАМКBR1 и ГАМК<sub>B</sub>R2 были обнаружены на уровне мРНК и белка.

Помимо гладкой мускулатуры дыхательных путей, рецепторы ГАМК были обнаружены и в эпителии дыхательных путей. Результаты показали, что GAD65/67 и несколько типов субъединиц ГАМК<sub>A</sub> рецепторов были экспрессированы в линиях эпителиальных клеток бронхов человека (BEAS-2B), эпителиальных клетках человека II типа (клетки A549), первичных эпителиальных клетках малых дыхательных путей человека (SAECs) и в ткани легких мыши. Профили экспрессии GAD65/67 и GABAAR в клетках BEAS-2B были сходны с таковыми в ткани легких мыши. В анализах были обнаружены мРНК, кодирующие GAD67 и α2, β2 и ρ субъединицы ГАМК<sub>A</sub> рецепторов в клетках BEAS-2B. Эти результаты свидетельствуют о том, что молекулы, связанные с ГАМКергической передачей сигналов, экспрессируются в эпителиальных клетках дыхательных путей.

Конфокальная микроскопия окрашенных тканей показала, что GAD65/67 экспрессировались во всех эпителиальных клетках бронхов, но только в некоторых альвеолярных эпителиальных клетках. Субъединицы ГАМК<sub>A</sub>-рецепторов β2 или β3 были выражены на апикальной мембране нескольких эпителиальных клеток дыхательных путей и некоторых альвеолярных эпителиальных клетках. Эти результаты доказывают, что при нормальных условиях ГАМК рецепторы и возможность продукции ГАМК существует в эпителии дыхательных путей, хотя и в небольших количествах, тем самым образуя полную ГАМКергическую систему.

Кроме того, авторами было показано, что ГАМК в эпителии дыхательных путей является возбуждающим нейромедиатором, вызывая деполяризацию клетки. Экспрессия GAD в цитозоле и ГАМК<sub>A</sub> в мембранах эпителия дыхательных путей значительно увеличивалась, когда мыши были предварительно сенсибилизированы, а затем подвергнуты действию овальбумина. Интраназальное применение селективных ингибиторов ГАМК<sub>A</sub> рецепторов подавляют гиперплазию бокаловидных клеток и гиперпродукцию слизи, вызванную овальбумином или IL-13 у мышей [50].

В другом исследовании было продемонстрировано, что функциональные рецепторы ГАМК<sub>B</sub> экспрессируются в эпителии дыхательных путей как человека, так и морских свинок, и в культивируемых эпителиальных клетках дыхательных путей. Субъединицы ГАМК<sub>B</sub>R1 и ГАМК<sub>B</sub>R2 были обнаружены на уровне мРНК и белка. Агонист ГАМК<sub>B</sub> рецепторов баклофен

ингибирировал активность аденилатциклазы и индуцировал фосфорилирование ERK, которое предотвращалось предварительной обработкой культивируемых клеток токсином коклюша, подтверждая классическую связь рецептора ГАМК<sub>B</sub> с сигнальными путями Gi белка в этих клетках. Кроме того, фермент GAD65/67, который синтезирует ГАМК, также был обнаружен в эпителии дыхательных путей на уровне мРНК и белка [50].

## Заключение

Представленные данные демонстрируют участие ГАМКергической регуляции в поддержании тонуса мускулатуры дыхательных путей на разных уровнях. В дыхательном центре ГАМК – это классический тормозный нейромедиатор, контролирующий тоническое сокращение дыхательной мускулатуры. Агонисты ГАМК способствуют усилиению ГАМКергического торможения и развитию обструктивной патологии верхних дыхательных путей. Физиологическая роль ГАМК за пределами центральной нервной системы не менее важна. Имеющиеся данные позволяют предполагать, что существует аутокринно-паракринная ГАМКергическая система в легких. В исследованиях показано, что агонисты ГАМК расслабляют гладкую мускулатуру дыхательных путей, что указывает на прорелаксантную роль ГАМК в поддержании тонуса гладких мышц, но с другой стороны, могут вызывать гиперплазию бокаловидных клеток и увеличение образования слизи, способствуя развитию гиперреактивности дыхательных путей. Широкая распространенность ГАМКергической регуляции, с одной стороны, является перспективной мишенью для терапии обструктивных заболеваний органов дыхания, с другой стороны – ГАМК на разных уровнях регуляции оказывает различное влияние на тонус мускулатуры, что требует дальнейших исследований с целью подбора оптимальных способов доставки лекарственных препаратов к клеткам-мишеням.

## Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

## Источники финансирования

Исследование выполнено при поддержке Российской фонда фундаментальных исследований (проект № 18-315-00108).

## Funding Sources

This study was supported by Russian Foundation for Basic Research (project №18-315-00108).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A. Ligand-Gated Ion Channels // Br. J. Pharmacol. 2011. Vol.164, Suppl.1. P.115–135. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01649\_4.x

2. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., Williams S.M. Neuroscience. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates, 2001. 681 p.
3. Awapara J., Landua A.J., Fuerst R., Seale B. Free gamma-aminobutyric acid in brain // J. Biol. Chem. 1950. Vol.187, №1. P.35–39.
4. Roberts. E., Frankel S., Harman P.J. Amino acids of nervous tissue // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1950. Vol.74, №2. P.383–387.
5. Bazemore A., Elliott K.A., Florey E. Factor I and gamma-aminobutyric acid // Nature. 1956. Vol.178, №4541. P.1052–1053. doi: 10.1038/1781052a0
6. Bazemore A.W., Elliot K.A., Florey E. Isolation of factor I // J. Neurochem. 1957. Vol.1, №4. P.334–339.
7. Kravitz E.A., Kuffler, S.W., Potter D.D. Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in Crustacea. III. Their Relative Concentrations in Separated Motor and Inhibitory Axons // J. Neurophysiol. 1963. Vol.26. P.739–751. doi: 10.1152/jn.1963.26.5.739
8. Otsuka M., Iversen, L.L., Hall Z.W., Kravitz E.A. Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster // Proc. Natl. Acad. Sci. 1966. Vol.56, №4. P.1110–1115. doi: 10.1073/pnas.56.4.1110
9. Krnjevic K., Schwartz S. The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones // Exp. Brain Res. 1967. Vol.3, №4. P.320–336. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
10. Hendry S.H., Schwark H.D., Jones E.G., Yan J. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex // J. Neurosci. 1987. Vol.7, №5. P.1503–1519. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
11. Beaulieu C. Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population // Brain Res. 1993. Vol.609, №1-2. P.284–292. doi: 10.1016/0006-8993(93)90884-p
12. Dykes R.W., Landry P., Metherate R., Hicks T.P. Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons // J. Neurophysiol. 1984. Vol.52, №6. P.1066–1093. doi: 10.1152/jn.1984.52.6.1066
13. Bolz J., Gilbert C.D. Generation of end-inhibition in the visual cortex via interlaminar connections // Nature 1986. Vol.320, №6060. P.362–365. doi: 10.1038/320362a0
14. Connors B.W., Malenka R.C., Silva L.R. Two inhibitory postsynaptic potentials, and GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor-mediated responses in neocortex of rat and cat // J. Physiol. 1988. Vol.406. P.443–468. doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp017390
15. Bernard C., Cossart R., Hirsch J.C., Esclapez M., Ben-Ari Y. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy? // Epilepsia. 2000. Vol.41, №6. P.90–95. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01564.x
16. Tepper J. M., Abercrombie E.D., Bolam J.P. Basal ganglia macrocircuits // Prog. Brain Res. 2007. Vol.160. P.3–7. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60001-0
17. Hoover J.E., Strick P.L. Multiple output channels in the basal ganglia // Science. 1993. Vol.259, №5096. P.819–821. doi: 10.1126/science.7679223
18. Sommer M. A. The role of the thalamus in motor control // Curr. Opin. Neurobiol. 2003. Vol.13, №6. P.663–670. doi: 10.1016/j.conb.2003.10.014
19. Hikosaka O. GABAergic output of the basal ganglia // Prog. Brain Res. 2007. Vol.160. P.209–226. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60012-5
20. Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999. 1200 p.
21. Kaufman D.L., Houser C.R., Tobin A.J. Two forms of the gamma-aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions // J. Neurochem. 1991. Vol.56, №2. P.720–723. doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08211.x
22. Kanaani J., Lissin D., Kash S. F., Baekkeskov S. The Hydrophilic Isoform of Glutamate Decarboxylase, GAD67, Is Targeted to Membranes and Nerve Terminals Independent of Dimerization With the Hydrophobic Membrane-Anchored Isoform, GAD65 // J. Biol. Chem. 1999. Vol.274, №52. P.37200–37209. doi: 10.1074/jbc.274.52.37200
23. Fykse E.M., Fonnum F. Uptake of gamma-aminobutyric acid by a synaptic vesicle fraction isolated from rat brain // J. Neurochem. 1988, Vol.50, №4. P.1237–1242. doi: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb10599.x
24. Kish P.E., Fischer-Bovenkerk C., Ueda T. Active transport of gamma-aminobutyric acid and glycine into synaptic vesicles // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1989. Vol.86, №10. P.3877–3881. doi: 10.1073/pnas.86.10.3877
25. Hell J.W., Maycox P.R., Jahn R. Energy dependence and functional reconstitution of the gamma-aminobutyric acid carrier from synaptic vesicles // J. Biol. Chem. 1990. Vol.265, №4. P.2111–2117.
26. Gasnier B. The loading of neurotransmitters into synaptic vesicles // Biochimie. 2000. Vol.82, №4. P.327–337. doi: 10.1016/s0300-9084(00)00221-2
27. Aubrey K.R. Presynaptic control of inhibitory neurotransmitter content in VIAAT containing synaptic vesicles // Neurochem. Int. 2016. Vol.98. P.94–102. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.002

28. Lodish H., Berk A., Zipursky S.L. Molecular Cell Biology. 4th edition. New York: W.H. Freeman; 2000. 1184 p.
29. Jin Xiao-Tao, Galvan A., Wichmann T., Smith Y. Localization and Function of GABA Transporters GAT-1 and GAT-3 in the Basal Ganglia // *Syst. Neurosci.* 2011. Vol.5. P.63. doi: 10.3389/fnsys.2011.00063
30. Besedovsky H.O., Rey A.D. Physiology of Psychoneuroimmunology: A Personal View // *Brain. Behav. Immun.* 2007. Vol.21, №1. P.34–44. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.008
31. Melone M., Ciappelloni S., Conti F. Plasma membrane transporters GAT-1 and GAT-3 contribute to heterogeneity of GABAergic synapses in neocortex // *Front. Neuroanat.* 2014. Vol.8. P.72. doi: 10.3389/fnana.2014.00072
32. Zhou Y., Danbolt N. GABA and Glutamate Transporters in Brain // *Front. Endocrinol.* 2013. Vol.4. P.165. doi: 10.3389/fendo.2013.00165
33. Beenakker M.P., Huguenard J.R. Astrocytes as Gatekeepers of GABAB Receptor Function // *J. Neurosci.* 2010. Vol.30, №45. P15262-15276. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3243-10.2010
34. Schousboe A., Waagepetersen H.S. GABA: homeostatic and pharmacological aspects // *Prog. Brain Res.* 2007. Vol.160. P.9–19. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60002-2
35. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABAB receptor in human airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006. Vol.291, №5. P.923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006
36. White J.H., McIlhinney R.A., Wise A., Ciruela F., Chan W.Y., Emson P.C., Billington A., Marshall F.H. The GABAB receptor interacts directly with the related transcription factors CREB2 and ATFx // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2000. Vol.97, №25. P.13967–13972. doi: 10.1073/pnas.240452197
37. Bensmail D., Marquer A., Roche N., Godard A., Lofaso F., Quera-Salva M. Pilot study assessing the impact of intrathecal baclofen administration mode on sleep-related respiratory parameters // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012. Vol.93, №1. P.96–99. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.020
38. Ong J., Kerr D. GABA-receptors in peripheral tissues // *Life Sci.* 1990. Vol.46, №21. P.1489–1501. doi: 10.1016/0024-3205(90)90421-m
39. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung // *Trends Pharmacol. Sci.* 1993. Vol.14, №1. P.26–29. doi: 10.1016/0165-6147(93)90110-6
40. Perez Fontan J.J., Velloff C.R. Neuroanatomic organization of the parasympathetic bronchomotor system in developing sheep // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1997. Vol.273, №1. P.121–133. doi: 10.1152/ajpregu.1997.273.1.R121
41. Moore C.T., Wilson C.G., Mayer C.A., Acquah S.S., Massari V.J., Haxhiu M.A. A GABAergic inhibitory microcircuit controlling cholinergic outflow to the airways // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol.96, №1. P.260–270. doi: 10.1152/japplphysiol.00523.2003
42. Akinci M.K., Schofield P.R. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues // *Neurosci. Res.* 1999. Vol.35, №2. P.145–153. doi: 10.1016/s0168-0102(99)00078-4
43. Calver A.R., Medhurst A.D., Robbins M.J., Charles K.J., Evans M.L., Harrison D.C., Stammers M., Hughes S.A., Hervieu G., Couve A., Moss S.J., Middlemiss D.N., Pangalos M.N. The expression of GABA(B1) and GABA(B2) receptor subunits in the CNS differs from that in peripheral tissues // *Neuroscience.* 2000. Vol.100, №1. P.155–170. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00262-1
44. Kotlikoff M.I., Kamm K.E. Molecular Mechanisms of Beta-Adrenergic Relaxation of Airway Smooth Muscle // *Annu. Rev. Physiol.* 1996. Vol.58. P.115–141. doi: 10.1146/annurev.ph.58.030196.000555
45. Chapman R.W., Danko G., Rizzo C., Egan R.W., Mauser P.J., Kreutner W. Prejunctional GABA-B inhibition of cholinergic, neurallymediated airway contractions in guinea-pigs // *Pulm. Pharmacol.* 1991. Vol.4, №4. P.218–224. doi: 10.1016/0952-0600(91)90014-T
46. Tohda Y., Ohkawa K., Kubo H., Muraki M., Fukuoka M., Nakajima S. Role of GABA receptors in the bronchial response: studies in sensitized guinea-pigs // *Clin. Exp. Allergy.* 1988. Vol.28, №6. P.772–777. doi: 10.1046/j.1365-2222.1998.00289.x
47. Dicpinigaitis P.V. Effect of the GABA-agonist baclofen on bronchial responsiveness in asthmatics.// *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999. Vol.12, №4. P.257–260. doi: 10.1006/pupt.1999.0205
48. Billington C.K., Hall I.P., Mundell S.J., Parent J.L., Panettieri R.A.Jr., Benovic J.L., Penn R.B. Inflammatory and contractile agents sensitize specific adenylyl cyclase isoforms in human airway smooth muscle // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999. Vol.21, №5. P.597–606. doi: 10.1165/ajrcmb.21.5.3759
49. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABAB receptor in human airway smooth muscle // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006. Vol.291, №5. P.923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006
50. Xiang Y.Y., Wang, S., Liu M., Hirota, J.A., Li J., Ju, W., Lu, W.-Y. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma // *Nat. Med.* 2007. Vol.13, №7. P.862–867. doi: 10.1038/nm1604
51. Olianas M.C., Onali P. GABA(B) Receptor-Mediated Stimulation of Adenylyl Cyclase Activity in Membranes of

Rat Olfactory Bulb // Br. J. Pharmacol. 1999. Vol.126, №3. P.657–664. doi: 10.1038/sj.bjp.0702349

## REFERENCES

1. Alexander S.P.H., Mathie A., Peters J.A. Ligand-Gated Ion Channels. *Br. J. Pharmacol.* 2011; 164(Suppl.1):115–135. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01649\_4.x
2. Purves D., Augustine G.J., Fitzpatrick D., Katz L.C., LaMantia A.S., McNamara J.O., Williams S.M., editors. Neuroscience. 2<sup>nd</sup> edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2001.
3. Awapara J., Landua A.J., Fuerst R., Seale B. Free gamma-aminobutyric acid in brain. *J. Biol. Chem.* 1950; 187(1):35–39.
4. Roberts E., Frankel S., Harman P.J. Amino acids of nervous tissue. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1950; 74(2):383–387.
5. Bazemore A., Elliott K.A., Florey E. Factor I and gamma-aminobutyric acid. *Nature* 1956; 178(4541):1052–1053. doi: 10.1038/1781052a0
6. Bazemore A.W., Elliot K.A., Florey E. Isolation of factor I. *J. Neurochem.* 1957; 1(4):334–339.
7. Kravitz E.A., Kuffler S.W., Potter D.D. Gamma-aminobutyric acid and other blocking compounds in Crustacea. III. Their Relative Concentrations in Separated Motor and Inhibitory Axons. *J. Neurophysiol.* 1963; 26:739–751. doi: 10.1152/jn.1963.26.5.739
8. Otsuka M., Iversen L.L., Hall Z.W., Kravitz E.A. Release of gamma-aminobutyric acid from inhibitory nerves of lobster. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1966; 56(4):1110–1115. doi: 10.1073/pnas.56.4.1110
9. Krnjevic K., Schwartz S. The action of gamma-aminobutyric acid on cortical neurones. *Exp. Brain Res.* 1967; 3(4):320–336. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
10. Hendry S.H., Schwark H.D., Jones E.G., Yan J. Numbers and proportions of GABA-immunoreactive neurons in different areas of monkey cerebral cortex. *J. Neurosci.* 1987; 7(5):1503–1519. doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-05-01503.1987
11. Beaulieu C. Numerical data on neocortical neurons in adult rat, with special reference to the GABA population. *Brain Res.* 1993; 609(1-2):284–292. doi: 10.1016/0006-8993(93)90884-p
12. Dykes R.W., Landry P., Metherate R., Hicks T.P. Functional role of GABA in cat primary somatosensory cortex: shaping receptive fields of cortical neurons. *J. Neurophysiol.* 1984; 52(6):1066–1093. doi: 10.1152/jn.1984.52.6.1066
13. Bolz J., Gilbert C.D. Generation of end-inhibition in the visual cortex via interlaminar connections. *Nature* 1986; 320(6060):362–365. doi: 10.1038/320362a0
14. Connors B.W., Malenka R.C., Silva L.R. Two inhibitory postsynaptic potentials, and GABA<sub>A</sub> and GABA<sub>B</sub> receptor-mediated responses in neocortex of rat and cat. *J. Physiol.* 1988; 406:443–468. doi: 10.1113/jphysiol.1988.sp017390
15. Bernard C., Cossart R., Hirsch J.C., Esclapez M., Ben-Ari Y. What is GABAergic inhibition? How is it modified in epilepsy? *Epilepsia* 2000; 41(6):90–95. doi: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb01564.x
16. Tepper J.M., Abercrombie E.D., Bolam J.P. Basal ganglia macrocircuits. *Prog. Brain Res.* 2007; 160:3–7. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60001-0
17. Hoover J.E., Strick P.L. Multiple output channels in the basal ganglia. *Science*. 1993; 259(5096):819–821. doi: 10.1126/science.7679223
18. Sommer M.A. The role of the thalamus in motor control. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2003; 13(6):663–670. doi: 10.1016/j.conb.2003.10.014
19. Hikosaka O. GABAergic output of the basal ganglia. *Prog. Brain Res.* 2007; 160:209–226. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60012-5
20. Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W. editors. Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular and Medical Aspects. 6<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1999.
21. Kaufman D.L., Houser C.R., Tobin A.J. Two forms of the gamma-aminobutyric acid synthetic enzyme glutamate decarboxylase have distinct intraneuronal distributions and cofactor interactions. *J. Neurochem.* 1991; 56(2):720–723. doi: 10.1111/j.1471-4159.1991.tb08211.x
22. Kanaani J., Lissin D., Kash S.F., Baekkeskov S. The Hydrophilic Isoform of Glutamate Decarboxylase, GAD67, Is Targeted to Membranes and Nerve Terminals Independent of Dimerization With the Hydrophobic Membrane-Anchored Isoform, GAD65. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(52):37200–37209. doi: 10.1074/jbc.274.52.37200
23. Fykse E.M., Fonnum F. Uptake of gamma-aminobutyric acid by a synaptic vesicle fraction isolated from rat brain. *J. Neurochem.* 1988; 50(4):1237–1242. doi: 10.1111/j.1471-4159.1988.tb10599.x
24. Kish P.E., Fischer-Bovenkerk C., Ueda T. Active transport of gamma-aminobutyric acid and glycine into synaptic vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1989; 86(10):3877–3881. doi: 10.1073/pnas.86.10.3877
25. Hell J.W., Maycox P.R., Jahn R. Energy dependence and functional reconstitution of the gamma-aminobutyric acid carrier from synaptic vesicles. *J. Biol. Chem.* 1990; 265(4):2111–2117.
26. Gasnier B. The loading of neurotransmitters into synaptic vesicles. *Biochimie* 2000; 82(4):327–337. doi: 10.1016/s0300-9084(00)00221-2
27. Aubrey K.R. Presynaptic control of inhibitory neurotransmitter content in VIAAT containing synaptic vesicles.

- Neurochem. Int.* 2016; 98:94–102. doi: 10.1016/j.neuint.2016.06.002
28. Lodish H., Berk A., Zipursky S.L., editors. Molecular Cell Biology. 4<sup>th</sup> edition. New York: W.H.Freeman; 2000.
29. Jin Xiao-Tao, Galvan A., Wichmann T., Smith Y. Localization and Function of GABA Transporters GAT-1 and GAT-3 in the Basal Ganglia. *Syst. Neurosci.* 2011; 5:63. doi: 10.3389/fnsys.2011.00063
30. Besedovsky H.O., Rey A.D. Physiology of Psychoneuroimmunology: A Personal View. *Brain. Behav. Immun.* 2007; 21(1):34–44. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.008
31. Melone M., Ciappelloni S., Conti F. Plasma membrane transporters GAT-1 and GAT-3 contribute to heterogeneity of GABAergic synapses in neocortex. *Front. Neuroanat.* 2014; 8:72. doi: 10.3389/fnana.2014.00072
32. Zhou Y., Danbolt N. GABA and Glutamate Transporters in Brain. *Front. Endocrinol.* 2013; 4:165. doi: 10.3389/fendo.2013.00165
33. Beenhakker M.P., Huguenard J.R. Astrocytes as Gatekeepers of GABAB Receptor Function. *J. Neurosci.* 2010; 30(45):15262–15276. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3243-10.2010
34. Schousboe A., Waagepetersen H.S. GABA: homeostatic and pharmacological aspects. *Prog. Brain Res.* 2007; 160:9–19. doi: 10.1016/S0079-6123(06)60002-2
35. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABAB receptor in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291(5):L923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006
36. White J.H., McIlhinney R.A., Wise A., Ciruela F., Chan W.Y., Emson P.C., Billington A., Marshall F.H. The GABAB receptor interacts directly with the related transcription factors CREB2 and ATFx. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2000; 97(25):13967–13972. doi: 10.1073/pnas.240452197
37. Bensmail D., Marquer A., Roche N., Godard A., Lofaso F., Quera-Salva M. Pilot study assessing the impact of intrathecal baclofen administration mode on sleep-related respiratory parameters. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2012; 93(1):96–99. doi: 10.1016/j.apmr.2011.08.020
38. Ong J., Kerr D. GABA-receptors in peripheral tissues. *Life Sci.* 1990; 46(21):1489–1501. doi:10.1016/0024-3205(90)90421-m
39. Chapman R.W., Hey J.A., Rizzo C.A., Bolser D.C. GABAB receptors in the lung. *Trends Pharmacol. Sci.* 1993; 14(1):26–29. doi:10.1016/0165-6147(93)90110-6
40. Perez Fontan J.J., Velloff C.R. Neuroanatomic organization of the parasympathetic bronchomotor system in developing sheep. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 1997; 273(1):121–133. doi:10.1152/ajpregu.1997.273.1.R121
41. Moore C.T., Wilson C.G., Mayer C.A., Acquah S.S., Massari V.J., Haxhiu M.A. A GABAergic inhibitory microcircuit controlling cholinergic outflow to the airways. *J. Appl. Physiol.* 2004; 96(1):260–270. doi: 10.1152/japplphysiol.00523.2003
42. Akinci M.K., Schofield P.R. Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues. *Neurosci. Res.* 1999; 35(2):145–153. doi: 10.1016/s0168-0102(99)00078-4
43. Calver A.R., Medhurst A.D., Robbins M.J., Charles K.J., Evans M.L., Harrison D.C., Stammers M., Hughes S.A., Hervieu G., Couve A., Moss S.J., Middlemiss D.N., Pangalos M.N. The expression of GABA(B1) and GABA(B2) receptor subunits in the CNS differs from that in peripheral tissues. *Neuroscience* 2000; 100(1):155–170. doi: 10.1016/s0306-4522(00)00262-1
44. Kotlikoff M.I., Kamm K.E. Molecular Mechanisms of Beta-Adrenergic Relaxation of Airway Smooth Muscle. *Annu. Rev. Physiol.* 1996; 58:115–141. doi: 10.1146/annurev.ph.58.030196.000555
45. Chapman R.W., Danko G., Rizzo C., Egan R.W., Mauser P.J., Kreutner W. Prejunctional GABA-B inhibition of cholinergic, neurallymediated airway contractions in guinea-pigs. *Pulm. Pharmacol.* 1991; 4(4):218–224. doi: 10.1016/0952-0600(91)90014-T
46. Tohda Y., Ohkawa K., Kubo H., Muraki M., Fukuoka M., Nakajima S. Role of GABA receptors in the bronchial response: studies in sensitized guinea-pigs. *Clin. Exp. Allergy* 1988; 28(6):772–777. doi:10.1046/j.1365-2222.1998.00289.x
47. Dicpinigaitis P.V. Effect of the GABA-agonist baclofen on bronchial responsiveness in asthmatics. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1999; 12(4):257–260. doi: 10.1006/pupt.1999.0205
48. Billington C.K., Hall I.P., Mundell S.J., Parent J.L., Panettieri R.A.Jr., Benovic J.L., Penn R.B. Inflammatory and contractile agents sensitize specific adenylyl cyclase isoforms in human airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 21(5):597– 606. doi: 10.1165/ajrcmb.21.5.3759
49. Osawa Y., Xu D., Sternberg D., Sonett J.R., D'Armiento J., Panettieri R.A., Emala C.W. Functional expression of the GABAB receptor in human airway smooth muscle. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2006; 291(5):923–931. doi: 10.1152/ajplung.00185.2006
50. Xiang Y.Y., Wang, S., Liu M., Hirota, J.A., Li J., Ju, W., Lu, W.-Y. A GABAergic system in airway epithelium is essential for mucus overproduction in asthma. *Nat. Med.* 2007; 13(7):862–867. doi:10.1038/nm1604
51. Olianas M.C., Onali P. GABA(B) Receptor-Mediated Stimulation of Adenylyl Cyclase Activity in Membranes of Rat Olfactory Bulb. *Br. J. Pharmacol.* 1999; 126(3):657–664. doi: 10.1038/sj.bjp.0702349

*Информация об авторах:*

**Елизавета Григорьевна Шелудько**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, лаборатория молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

**Денис Евгеньевич Наумов**, канд. мед. наук, зав. лабораторий молекулярных и трансляционных исследований, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания»; e-mail: denn1985@bk.ru

*Author information:*

**Elizaveta G. Sheludko**, MD, PhD, Junior Staff Scientist, Laboratory of molecular and translational research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: liza.sheludko@mail.ru

**Denis E. Naumov**, MD, PhD, Head of Laboratory of molecular and translational research, Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration; e-mail: denn1985@bk.ru

Поступила 21.02.2020

Принята к печати 20.03.2020

Received February 21, 2020

Accepted March 20, 2020