

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### ГАМК-ЕРГИЧЕСКАЯ СИСТЕМА И ПРЕПАРАТЫ ГАМК В РЕГУЛЯЦИИ ИММУНОГЕНЕЗА

И. Н. Тюренков<sup>1</sup>, М. А. Самотруева<sup>2</sup>, Т. К. Серезникова<sup>2</sup>

В обзоре представлены данные о влиянии ГАМК-ергических веществ на функции иммунной системы организма в условиях нормы и патологии. Показано, что активирующее или угнетающее действие ГАМК и ее производных на иммунную систему зависит от фонового состояния организма, а также от вида и величины антигенной нагрузки. Изменение иммунореактивности, полученное через ГАМК-ергическую систему, реализуется при участии дофамин- и серотонинергических механизмов. Иммуотропное действие ГАМК и ГАМК-ергических веществ, очевидно, определяется активирующим влиянием на многоуровневую систему регуляции иммуногенеза, а именно, на ГАМК-чувствительные рецепторы ЦНС и иммунокомпетентных органов, а также гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса.

**Ключевые слова:** гамма-аминомасляная кислота (ГАМК), ГАМК-ергические вещества, иммунная система, иммуномодуляция, нейроиммуномодуляция

В последние десятилетия особую актуальность среди проблем экспериментальной и клинической медицины приобрела иммунофизиология (нейроиммунология), изучающая экстраиммунные (нервные, гормональные и другие гуморальные) механизмы регуляции функций иммунной системы в целостном организме и роль иммунных механизмов в функционировании нейроэндокринной системы [7, 13, 14, 19, 22, 24]. На сегодняшний день существует значительное количество данных, указывающих на тесную интеграцию центральной нервной и иммунной систем организма, нарушение взаимосвязи которых играет важную роль в развитии как нейропсихических, так и иммунных расстройств [14, 38, 46, 52]. Изменения иммунологического реагирования (иммунодепрессия или иммуностимуляция) могут быть результатом нарушений регуляторных механизмов мозга. Вместе с тем в основе нарушений психоэмоционального статуса организма, безусловно, лежит иммунный дисбаланс [5, 16, 17, 49]. Вышеописанные состояния сопровождаются изменением нейрохимической картины мозга, а именно изменением активности и нарушением взаимодействия дофамин-, серотонин-, ГАМК- и глутаматергической систем, параллельно с которыми происходят изменения иммунологической функции [42].

Иммунный дисбаланс имеет причинно-следственную связь с такими патологическими процессами как

депрессия [10], нарушения мозгового кровообращения [6], эпилепсия [16], рассеянный склероз [41], болезнь Альцгеймера [40], шизофрения [45] и др., в основе которых, в свою очередь, лежит дисрегуляция ГАМК-ергической системы как одного из ключевых факторов нейроиммунных взаимодействий [16, 52, 54, 55]. Рассматривая общие нейрохимические, нейрофизиологические и иммунологические аспекты указанных состояний, ученые формулируют концепцию о взаимообусловленности патологических процессов в центральной нервной и иммунной системах, что аргументирует необходимость патофизиологических и фармакологических разработок по изучению роли ГАМК и ее аналогов в нейропсихоиммуномодуляции при различных заболеваниях.

Доказанная роль ГАМК в регуляции иммуногенеза, обнаружение ГАМК-ергических нейронов в лимфоидных органах обуславливает целесообразность изучения иммуотропного действия ГАМК-ергических веществ, в том числе препаратов, полученных на основе модификации структуры ГАМК, широко применяемых в клинике для коррекции состояний, как уже указывалось выше, причиной которых является нейроиммунный дисбаланс.

Установлено, что при иммунизации повышается уровень ГАМК в различных областях мозга и селезенке, причем выявляется корреляция между содержанием ГАМК в заднем гипоталамусе и интенсивностью иммунной реакции [32]. Изучение действия ГАМК, ее производных, а также агонистов и антагонистов ГАМК-рецепторов показало, что все вещества оказывают влияние на развитие иммунного процесса, в то же время применение различных доз и схем введения веществ дает неоднозначный результат.

<sup>1</sup> Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ (зав. — проф. И. Н. Тюренков), Волгоградский государственный медицинский университет;

<sup>2</sup> Кафедра фармакогнозии с курсом фармацевтической технологии и биотехнологии (зав. — Е. Б. Хлебцова), Астраханская государственная медицинская академия, 414000, Астрахань, ул. Бакинская, 121.

В литературе имеются сведения как об угнетающем, так и об активирующем влиянии ГАМК на иммунную систему. Введение ГАМК (100 мг/кг) и оксибутирата натрия (200 мг/кг) в различные сроки относительно антигенной стимуляции эритроцитами барана (ЭБ) способствовало увеличению антителообразующих клеток и титра сывороточных агглютининов [1]. В ряде исследований установлено, что использование блокатора ГАМК-рецепторов бикакуллина вызвало снижение числа антителопродуцентов в селезенке мышей, угнетение реакции гиперчувствительности замедленного типа (РГЗТ) и трансплантационного иммунитета, нарушение соотношения между макрофагами и предшественниками антителообразующих клеток, изменение функционального состояния иммунокомпетентных клеток [25]. Введение ГАМК (15 – 50 мг/кг) за 10 дней до иммунизации ЭБ (различным курсом) стимулировало образование антителообразующих клеток в селезенке и приводило к возрастанию титра гемагглютининов. Повышение дозы ГАМК до 200 мг/кг оказывало стимулирующий эффект на неспецифические реакции иммунитета [37].

В работах научной школы, сформированной Л. В. Девойно [7], показано, что применение агониста ГАМК-рецепторов мусцимола (0,5 – 2 мг/кг) приводит к увеличению числа иммунных розеткообразующих клеток в селезенке. Блокада ГАМК-рецепторов бикакуллином угнетает иммунный ответ и устраняет эффект мусцимола. Супрессирующее действие также отмечено при введении пикротоксина — блокатора хлорного канала ГАМК-рецепторного комплекса. Доказано также, что стимулирующее действие мусцимола устраняется дофаминоблокатором галоперидолом (5 мг/кг), а ингибиторный эффект бикакуллина нивелируется серотониноблокатором ципрогептадином, т.е. снижение активности ГАМК-системы приводит к повышению активности серотонинергических структур и иммуносупрессии, а стимуляция ГАМК-структур наряду со стимуляцией дофаминергических структур сопровождается повышением иммунореактивности [7].

В ряде работ продемонстрировано иммуносупрессивное действие ГАМК при введении в дозе 100 мг/кг (при однократном внутрибрюшинном и при курсовом введении внутрь) в различные сроки относительно антигенной стимуляции. Введение ГАМК (100 мг/кг) и пираретама (200 мг/кг) сопровождалось снижением антителопродуцентов в селезенке мышей, угнетением РГЗТ и трансплантационного иммунитета, а также нарушением соотношения между макрофагами и предшественниками антителообразующих клеток, изменением функционального состояния иммунокомпетентных клеток [1]. Изучение влияния ГАМК на формирование гуморального иммунного ответа в индуктивную и продуктивную фазы показало действие ГАМК как на дифференцировку клеток-предшественников, так и на кооперацию иммунокомпетентных

клеток. При этом эффект ГАМК зависел от дозы, схемы, длительности введения. Отмечено, что введение ГАМК в дозах 50 и 300 мг/кг оказывало противоположное влияние на гуморальный иммунный ответ, что объясняется увеличением содержания аминокислоты в головном мозге при инъекции препарата в дозе 300 мг/кг или образованием гамма-оксимасляной кислоты (ГОМК) [15]. Однонаправленность действия на антителогенез ГАМК, ГОМК и цетилового эфира гамма-аминомасляной кислоты свидетельствуют о возможности реализации эффекта аминокислоты через свои метаболиты. Исследователи предполагают, что ГАМК нарушает клеточные взаимодействия между макрофагами и предшественниками антителообразующих клеток, необходимые для нормальной реализации иммуногенеза, причем угнетение функции макрофагов опосредовано прямым влиянием ГАМК на эти клетки. Нарушение кооперативного процесса затрагивает, очевидно, также Т- и В-лимфоциты. В. И. Рагников и соавт. (1986) допускают периферический механизм действия ГАМК и ее производных на гуморальный иммунный ответ, хотя и не исключают опосредованного влияния через центральные нейрогуморальные звенья регуляции иммунного гомеостаза, что подтверждено наличием периферических ГАМК<sub>A</sub>- и ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, отличающихся от рецепторов в ЦНС [1, 14, 25]. Эксперименты с применением ГАМК-негативного вещества тиосемикарбазида продемонстрировали: уменьшение концентрации ГАМК в головном мозге при его введении приводит к иммуностимулирующему эффекту [15]. При изучении действия специфических блокаторов ГАМК-рецепторов бикакуллина и пикротоксина на гуморальный иммунный ответ установлено, что изменение содержания аминокислоты в большей степени влияет на антителообразование, чем блокада рецепторов. Введение бикакуллина и пикротоксина в течение 7 дней препятствовало иммунодепрессивному действию ГАМК на антителогенез [15].

Исследования, посвященные действию агониста ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофена на иммунную систему также противоречивы. Стимуляция ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов приводит к уменьшению выраженности иммунного ответа, обусловленному, по мнению ряда авторов, либо снижением возбудимости дофаминергических нейронов в черной субстанции и вентральной тегментальной области, либо активацией ауторецепторов, что тормозит выделение ГАМК [7]. В исследовании [15] показано, что баклофен не обладает иммуотропным действием [15]. По данным наших исследований, посвященных изучению иммунокорректирующих свойств баклофена (однократное введение в дозе 10 мг/кг) при экспериментальном иммунодефиците, показано, что препарат устраняет циклофосфановую иммунодепрессию, способствуя восстановлению антителообразования и клеточной РГЗТ иммунного ответа, а также восстановлению лимфопролиферативных процессов в органах иммунной системы [27].

Стимуляция ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов баклофеном в указанной дозе в условиях иммунопатологии, сопровождающаяся повышением активности иммунной системы, вероятно, может свидетельствовать о включении в процесс как пресинаптических, так и внесинаптических ГАМК<sub>B</sub>-рецепторов, а также о неспецифической активации комплекса ГАМК-бензодиазепин-рецептор, сопровождающейся повышенным средством к ГАМК.

Литературные данные, касающиеся изучения иммунотропного действия производных ГАМК противоречивы. Так, по данным одних авторов иммуносупрессивное действие оказывает пираретам в дозе 200 мг/кг [1], тогда как по результатам других исследователей [15] применение пираретама в дозе более 400 мг/кг вызывает уменьшение количества ГАМК в головном мозге, приводит к стимулирующему эффекту.

В работах различных авторов показано, что однократное введение фенибута в дозе 200 мг/кг, при которой происходит увеличение содержания ГАМК в головном мозге, отмечается подавление антителопродукции [15], тогда как пятнадцатикратное внутривенное введение препарата (10 дней до иммунизации и 5 дней — после) в дозе 75 мг/кг стимулирует формирование гуморального иммунного ответа на ЭБ (количество иммунных антителообразующих и розеткообразующих клеток в селезенке) [3]. Оценка иммунотропной активности пантогама и пикамилаона показала, что 15-кратное внутривенное введение препаратов (в дозах 4,5 мг/кг, 45 мг/кг и 100 мг/кг соответственно) сопровождается усилением гуморального иммунного ответа, РГЗТ, индуцированных к ЭБ, а также активацией фагоцитарной и функциональной активности нейтрофилов периферической крови [3].

Нами проведены эксперименты по сравнительному изучению иммуномодулирующей активности следующих ГАМК-ергических средств: фенибута, фенотропила, баклофена (описан выше) и их новых органических солей в условиях циклофосфамид-индуцированной иммунопатологии [27, 34 – 36]. Установлено, что фенибут и его соли (сукцинат, малат и никотинат) не только восстанавливают, но и оказывают значимый стимулирующий эффект: индекс РГЗТ у опытных животных превышал таковой в группе мышей с моделью иммуносупрессии и в контрольной группе. Важно отметить, что малат и никотинат фенибута оказывали более выраженное иммуномодулирующее действие, чем эталонный препарат: индекс реакции при введении указанных солей превышал показатель клеточной реакции под влиянием фенибута. Оценка гуморальной иммунореактивности показала, что под действием фенибута и его солей — малата и сукцината — в условиях циклофосфамидной недостаточности нарастала напряженность антителообразования: введение веществ приводило к устранению иммунодепрессивного действия цитостатика и значения титра антител достигали

уровня животных, получавших физиологический раствор [35].

Исследование иммуномодулирующих свойств фенотропила и его солей в отношении гуморального звена иммуногенеза в условиях действия иммунодепрессанта показало, что фенотропил, а также его соли — сукцинат, малат и цитрат — способствуют восстановлению антителообразования, статистически достоверно увеличивая титр антител в реакции пассивной геммагглютинации более чем в 3 раза по сравнению с группой животных с моделью иммуносупрессии [33]. Кроме того, установлено, что указанные вещества не только восстанавливали клеточную реакцию иммунного ответа, повышая индекс РГЗТ по сравнению с группой животных с иммунопатологией, но и стимулировали процесс образования клона антигенспецифических Т-лимфоцитов, что проявлялось увеличением показателя по сравнению с группой животных, получавших физиологический раствор. Максимальное значение клеточной стимуляции отмечалось при введении сукцината фенотропила: индекс РГЗТ превышал показатель в группе животных, получавших исходный препарат — фенотропил [33].

Изучаемые нами ГАМК-ергические вещества вызывали также изменения морфометрических показателей органов иммунной системы у лабораторных животных с иммунной недостаточностью. Фенотропил, фенибут и их производные устраняли ингибирующее действие циклофосфамида на пролиферативные процессы в тимусе и селезенке. Масса органов иммунной системы и количество тимоцитов и спленоцитов у мышей опытных групп превышали аналогичные показатели в группе животных с моделью иммунной недостаточности, достигая значений в группе интактных животных [27, 33, 35].

При изучении иммуномодулирующих свойств фенибута в аспекте “время-эффект” на модели циклофосфамидной иммунодепрессии [31, 33, 36] была показана способность препарата устранять иммуносупрессивный эффект циклофосфамида при введении в индуктивную фазу иммуногенеза и одновременно с индукцией иммунопатологии. В отношении гуморальной иммунореактивности фенибут проявлял также иммунопротекторный и иммунотерапевтический эффекты: при профилактическом введении вещества (за три дня до индукции иммунопатологии) и при введении в продуктивную фазу иммуногенеза (через три дня после иммунизации и индукции иммунопатологии) уровень антител достоверно увеличивался по сравнению с показателями в контроле с иммунопатологией [36].

Результаты, полученные при изучении иммунокорригирующих свойств фенотропила до антигенной стимуляции и/или индукции иммунодепрессии, свидетельствуют о способности препарата предотвращать спровоцированные циклофосфамидом нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета, а также фагоцитарной активности нейтрофилов [31]. Ин-

декс РГЗТ и уровень антиэритроцитарных антител у животных опытной группы приближались к параметрам иммунного ответа у животных контрольной группы. Количество клеток, участвующих в неспецифической защите организма и интенсивность фагоцитоза у животных, получавших фенотропил до индукции иммунодепрессии, также восстанавливались, практически достигая показателей “нормы” в контроле. Эксперименты по изучению иммунокорректирующих свойств фенотропила в условиях сформированной иммунологической недостаточности показали, что введение препарата после иммунизации и/или индукции иммунодепрессии способствовало восстановлению лишь гуморального звена иммуногенеза: при этом уровень сывороточных антител у опытных животных увеличивался по сравнению с показателями иммунодепрессированных животных. Восстановления клеточного звена и фагоцитарной активности нейтрофилов под влиянием фенотропила, введенного при формировании иммунологической недостаточности, не наблюдалось. В условиях сформировавшейся иммуносупрессии лечебный эффект фенотропила проявляется лишь в отношении гуморального звена иммунной реактивности. Введение препарата до антигенной стимуляции и/или индукции иммунодепрессии позволяет предотвратить развитие иммунологической недостаточности, проявляющейся подавлением активности всех звеньев иммуногенеза. Полученные результаты свидетельствуют о наличии у фенотропила профилактической направленности иммунокорректирующих свойств [31].

Важным этапом в изучении иммунорегулирующего действия производных ГАМК является оценка их эффективности в условиях липополисахарид-индуцированного иммунного стресса [30]. Установлено, что фенибут и фенотропил при внутрибрюшинном введении в дозе 25 мг/кг в течение 5 дней устраняли явления гиперреактивности клеточного звена иммунитета, что проявлялось достоверным снижением индекса РГЗТ более чем на 70 % по сравнению с группой животных с индуцированной гиперреактивностью клеточного звена иммунитета. Отмечено также иммуномодулирующее действие ГАМК-ергических средств в отношении неспецифической иммунореактивности: показатели, отражающие интенсивность фагоцитоза и количество клеток, участвующих в фагоцитозе, у животных с иммунным стрессом на фоне введения фенибута и фенотропила восстанавливались, снижаясь в сравнении с патологией более чем на 50 % и достигая фоновых показателей. Восстановления гуморальной иммунореактивности у животных с иммунным стрессом под влиянием препаратов не наблюдалось: титр антител оставался на уровне значений в группе животных с ЛПС-индуцированной патологией [30].

Учитывая установленную корреляцию между развитием иммунодефицита и изменением психоэмоционального статуса организма, а также выявленные им-

мунокорректирующие свойства изучаемых ГАМК-ергических средств, логично предположить наличие также психокорректирующей активности препаратов в условиях экспериментально индуцированной иммунопатологии [29]. Для этого была выполнена серия экспериментов, в которой проводилось изучение психомодулирующих свойств фенибута и фенотропила на модели циклофосфамидной иммунодепрессии и липополисахаридного иммунного стресса. Поведение животных изучали в “Суок-тесте” [10]. Под влиянием и фенибута и фенотропила отмечено достоверное восстановление горизонтальной и направленной исследовательской активности; уменьшение дефекации и груминга, продолжительности фризинга и остановок внутри отсеков и на границе, латентного периода выхода из центра; увеличение продолжительности пребывания в светлом (аверсивном) отсеке и количества переходов через центральную зону аллеи. На фоне введения изучаемых средств уменьшались также проявления стресс-индуцированной мотосенсорной дезинтеграции (“соскальзывания” задних лап) [29].

Данные литературы, освещающие влияние ГАМК на активность иммунной системы через бензодиазепиновые рецепторы, немногочисленны и противоречивы. По современным представлениям, существуют два типа бензодиазепиновых рецепторов — центральные (составная часть белкового макромолекулярного комплекса ГАМК-рецептор-хлорный канал) и периферические. Центральные делят на  $\omega_1$  (в сенсомоторной зоне и экстрапирамидной системе) и  $\omega_2$  (в лимбической системе), периферические ( $\omega_3$ ) — экспрессированы на глиальных клетках ЦНС, в сердце, почках, мембранах гладкомышечных клеток сосудов, иммунокомпетентных органах и клетках и др. [51].

На фоне бензодиазепинов показана стимуляция иммунного ответа: феназепам в дозах 1 и 2 мг/кг увеличивает число иммунных розеткообразующих клеток в селезенке и тимусе, не влияя на число антителообразующих клеток в селезенке; в дозе 2 мг/кг стимулирует также клеточную РГЗТ [2]. Нитразепам усиливает иммунный ответ лишь в дозе 2 мг/кг, увеличение дозы до 4 мг/кг сопровождается снижением влияния на иммунный статус организма. Иммуностимулирующие и иммунокорректирующие (при иммунодефиците, вызванном антихолинэстеразными ядами) свойства феназепама подтверждены в других работах [8]. Иммунопозитивное влияние диазепама в дозах 1–5 мг/кг доказано в экспериментах на животных с иммуносупрессией, спровоцированной укачиванием. Авторы предполагают, что эффект диазепама реализуется через модуляцию Т-хелперов. Алпразолам в низких дозах (0,02–1 мг/кг) спустя 2 ч после введения повышает активность ЕК-клеток, цитотоксический эффект лимфоцитов. Через 24 ч иммуностимулирующий эффект снижается, а при увеличении дозы (5–10 мг/кг) исчезает [47].

Ряд исследователей указывают на иммунодепримирующее действие бензодиазепинов. Так, введение диазепам одновременно или после антигенной стимуляции ЭБ способствует снижению индекса РГЗТ, тогда как введение препарата в широком диапазоне доз до иммунизации не сопровождается иммулотропностью [44]. Внутривнутрибрюшинное введение оксазепам и диазепам в дозе 0,5 мг/кг стимулирует образование иммунных розеткообразующих клеток. Эффект постепенно исчезает с увеличением дозы препаратов до 2 мг/кг и характеризуется противоположной направленностью при введении высокой дозы (8 мг/кг) [7]. Описанный факт противоречит результатам Н. Г. Колосовой и соавт. (1998), обнаруживших дозозависимую супрессию гуморального и клеточного ответа при введении диазепам как до, так и после иммунизации мышей ЭБ [11].

Противоречивы сведения о влиянии бензодиазепинов на неспецифическую резистентность организма. Так, показано, что курсовое применение диазепам не изменяет бактерицидную активность сыворотки, уровень комплемента, число и фагоцитарную активность лейкоцитов [19], тогда как в исследованиях М. Rossington и соавт. (1984) даже однократное введение диазепам подавляло функциональную активность нейтрофилов [1, 50]. Учитывая приведенные выше данные, можно сделать вывод о том, что бензодиазепины проявляют эффект, зависящий от дозы препаратов, условий иммунизации и от времени введения. Не исключено, что при действии разных доз бензодиазепинов на иммунную реакцию в процесс вовлекаются бензодиазепиновые рецепторы с разным уровнем сродства, но угнетающий иммунную реакцию эффект высокой дозы препаратов, вероятно, обусловлен неспецифическим действием веществ [7].

Большинство авторов отмечает иммунокорректирующие свойства ГАМК-ергических средств. Так, при экстремальных воздействиях на иммунную систему — стресс, иммунодепрессия различного происхождения, инфекционный процесс — отмечено выраженное иммуномодулирующее действие препаратов, реализующих активность ГАМК системы. Введение оксибутирата натрия (200 мг/кг) непосредственно перед индукцией иммобилизационного стресса и через 3 ч после стрессирования препятствовало снижению киллерной активности [20, 21]. Корректирующее влияние оксибутирата натрия на гуморальный иммунитет показано также у крыс в пострестраимационном периоде. Доказано, что пираретам восстанавливает фагоцитарную и метаболическую функции лейкоцитов в случае их угнетения и не влияет на нормальные показатели функциональной активности. Введение пираретама как до, так и после повреждающего воздействия уменьшает тяжесть циклофосфамидной иммуносупрессии и практически полностью восстанавливает иммунный ответ у животных, перенесших гипоксическую гипоксию. Показано также, что пираретам ограничивает

развитие стресс-реакции и предупреждает индуцированную стрессом лимфопению. Кроме того, препарат модулирует цитотоксичность и Т-клеточный ответ на митогены иммунокомпетентных клеток, что объясняет назначение пираретама с иммулотропными целями при гнойно-септических состояниях наряду с основной этиотропной терапией. Положительный иммунокорректирующий эффект пираретама описан и при острых вирусных нейроинфекциях [48].

Анализируя противоречивую информацию по влиянию ГАМК и ее производных на иммунореактивность организма, можно предположить, что характер действия препаратов определяется такими параметрами, как вид и величина антигенной нагрузки. Для иммулотропного действия ГАМК и её агонистов большое значение имеет количество введенного антигена. При субоптимальной антигенной нагрузке отмечается иммуностимулирующее действие препаратов в большинстве исследуемых доз, а в условиях высокой антигенной нагрузки ГАМК и её производные углубляют толерантность к антигену. Полученные данные говорят об избирательном и преимущественном влиянии препаратов на отдельные популяции лимфоцитов. При субоптимальной дозе антигена стимуляция антителообразования, вероятно, обусловлена преимущественным влиянием препаратов на активность Т-хелперов, поскольку накопление именно хелперной популяции лимфоцитов в селезёнке животных характерно для воздействия этой дозы антигена [14, 15]. При гипериммунизации препараты активируют функцию Т-супрессоров, так как феномен иммунологической толерантности к антигену связан с индукцией супрессорной популяции лимфоцитов [23]. Учитывая роль IgG-секретирующих клеток в формировании иммунологической памяти, были проведены исследования влияния ГАМК-ергических средств на иммунологическую память, в ходе которых установлено, что введение ГАМК и её производных (фенибут, пираретам, баклофен) приводит к угнетению вторичного иммунного ответа, что свидетельствовало о влиянии препаратов на синтез специфических иммуноглобулинов IgG-класса. Определение гуморального местного ответа к тимуснезависимому антигену при введении ГАМК и ее производных позволило предполагать наличие активирующего влияния препаратов на пул предшественников антителопродукторов, на популяцию IgG-секретирующих клеток [15].

Таким образом, реализация иммуноактивных свойств ГАМК-ергических веществ опосредуется через центральное и прямое влияние на соответствующие рецепторы клеток, участвующих в иммунном ответе. Независимо от характера иммулотропного действия в интактном организме, обращает на себя внимание защитный эффект ГАМК-системы в условиях индуцированного иммунодисбаланса. Не исключено, что в данной ситуации главенствующим является стресс-протекторный эффект ГАМК-препаратов, обу-

словленный снижением активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. В интактном организме направленность действия может быть совершенно иной. Имеются данные о стимулирующем влиянии ГАМК-ергической системы на процесс высвобождения АКТГ из аденогипофиза и непосредственном действии ГАМК-миметиков на надпочечники [39]. Кроме того, представленная в данном обзоре литературы информация наводит на мысль о том, что для проявления иммуномодулирующего действия всей ГАМК-ергической системы, а также формирования направленности этого влияния необходим определенный фон иммунного ответа и только при определенной интенсивности иммунной реакции обнаруживается иммунодепрессивное, иммуностимулирующее или иммунокорректирующее действие ГАМК-ергических веществ.

Несмотря на очевидную актуальность изучения иммунорегулирующей активности ГАМК и ее препаратов, исследований в этом направлении недостаточно. Надеемся, что представленный обзор литературы будет являться стимулом к проведению фундаментальных разработок, позволяющих систематизировать данные об участии ГАМК в регуляции нейроиммунных взаимодействий на различных экспериментальных моделях патологии, сопровождающихся дисбалансом нейромедиаторных систем. Кроме того, мы попытались подчеркнуть необходимость проведения фармакологических исследований, позволяющих “позиционировать” ГАМК-ергические средства как нейроиммунномодуляторы, учитывая доказанный в многочисленных работах нейропсихотропный профиль препаратов, способных также устранять и нарушения иммунореактивности организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Е. К. Алехин, Д. Н. Лазарева, С. В. Сибиряк, *Иммунотропные свойства лекарственных средств*, Изд. БГМИ, Уфа (1993).
2. К. П. Балицкий, *Нервная система и противоопухолевая защита*, Наукова думка, Киев 255 (1983).
3. С. С. Беляева, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Курск (2004).
4. А. А. Болдырев, *Природа*, № 7, 178 – 187 (2005).
5. Т. П. Велтугина, В. Я. Семке, *Сиб. вестн. психиатр. и наркол.*, № 1, 34 – 36 (2003).
6. М. М. Герасимова, А. В. Чичановская, А. А. Слезкина, *Журн. неврол. и психиатр.*, № 5, 63 – 64 (2005).
7. Л. В. Девойно, Р. Ю. Ильющенок, *Нейромедиаторные системы в психонейроиммунномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейропептиды*, ЦЭ РИС, Новосибирск (1993).
8. П. Ф. Забродский, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(2), 59 – 61 (1991).
9. А. В. Калуев, Д. Дж. Натг, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 4, 71 – 76 (2004).
10. А. В. Калуев, П. Туохимаа, *Нейронауки*, **1**, 17 – 23 (2005).
11. Н. Г. Колосова, Г. М. Петракова, М. А. Глинский, *Бюлл. экпер. биол.*, **126**(12), 1207 – 1209 (1998).
12. А. Я. Корнеев, Г. Р. Лидеман, *Усп. совр. биол.*, 100, вып. **1**(4), 51 – 67 (1985).
13. Е. А. Корнева, Н. С. Шанин, Е. Г. Рыбакина, *Росс. физиол. журн.*, **86**(3), 292 – 302 (2000).
14. Е. А. Корнева, *Введение в иммунофизиологию*, ЭЛБИ, СПб. (2003).
15. Н. Е. Костинская, *Автореф. дис. д-ра. мед. наук*, Киев (1990).
16. Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, С. В. Макаров, Р. И. Сепиашвили, *Нейроиммунопатология*, Медицина, Москва (2003).
17. Г. Н. Крыжановский, С. В. Магаева, *Патогенез*. № 1, 4 – 9 (2010).
18. А. Я. Кульберг, *Иммунология*, № 6, 82 – 83 (1983).
19. С. В. Магаева, С. Г. Морозов, *Нейроиммунофизиология*, Изд-во ГУ НИИ биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича РАМН, Москва (2005).
20. Ф. З. Меерсон, Г. Т. Сухих, Б. Б. Фукс и др., *Докл АН СССР*, **274**(3), 482 – 484 (1984).
21. Ф. З. Меерсон, М. Г. Пшеничкова, *Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам*, Медицина, Москва (1988).
22. М. А. Пальцев, И. М. Кветной, *Руководство по нейроиммуноэндокринологии*, Медицина, Москва (2006).
23. Петров Р. В., Хайтов Р. М., Чердеев А. Н. и др., *Иммуномодуляторы*, Ин-т иммунологии, Москва (1987), сс. 3 – 25.
24. А. Б. Полетаев, С. Г. Морозов, И. Е. Ковалев, *Регуляторная метасистема (нейроиммуноэндокринная регуляция гомеостаза)*, Медицина, Москва (2002).
25. В. И. Ратников, Н. Е. Рябинина, *Тезисы докладов IV Всесоюз. Симпозиума “Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза”*, Ленинград (1986), сс. 117 – 118.
26. Н. Е. Рябинина, Р. У. Островская, *V Всесоюз. симпозиум по целенаправленному изысканию фармакологически активных веществ*, Тезисы докладов, Рига (1983), сс. 139 – 140.
27. М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, *Вестн. новых мед. технологий*, **15**(4), 166 – 167 (2008).
28. М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков, *Естественные науки*, № 4, 112 – 130 (2009).
29. М. А. Самотруева, Д. Л. Теплый, И. Н. Тюренков, С. А. Лужнова, *Росс. физиол. журн.*, № 2, 115 – 220 (2010).
30. М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый, Н. Р. Кулешевская, Е. Б. Хлебцова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 5, 30 – 32 (2010).
31. М. А. Самотруева, И. Н. Тюренков, Д. Л. Теплый и др., *Мед. иммунол.*, № 6, 567 – 570 (2009).
32. Е. Б. Сопочинская, И. А. Лисняк, В. А. Якименко, *Укр. биохим. журн. л.*, **64**(4), 434 – 440 (1980).
33. И. Н. Тюренков, Х. М. Галимзянов, Д. Л. Теплый и др., *Иммунология*, № 5, 302 – 305 (2009).
34. И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, А. Н. Овчарова, *Экспер. и клин. фармакол.*, № 3, 43 – 45 (2008).
35. И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, *Бюлл. экпер. биол. и мед.*, **147**(5), 536 – 539 (2009).
36. И. Н. Тюренков, М. А. Самотруева, Н. Р. Кулешевская, Т. К. Сережникова, *Фармация*, № 4, 42 – 44 (2010).
37. Л. А. Франгулян, Р. А. Манулян, Н. П. Бабаян и др., *Тезисы докладов IV Всесоюз. симпозиума*, Ленинград (1986), сс. 122 – 123.
38. S. Alam, D. L. Loughton, A. Walding, A. J. Wolstenholme, *Mol. Immunol.*, **43**, 1432 – 1442 (2006).
39. F. Amenta, W. L. Collier, S. L. Erdö, et al., *Pharmacology*, **37**(6), 394 – 402 (1988).
40. W. A. Banks, *Immunotherapy*, **2**(1), 1 – 3 (2010).
41. R. Bhat, R. Axtell, A. Mitra, M. Miranda, Ch. Lock, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **107**(6), 2580 – 2585 (2010).
42. H. Bjurström, *J. Neuroimmunol.*, **205**, 44 – 50 (2008).
43. M. Cosentino, F. Marino, R. Bombelli, et al., *Trends Immunol.*, **24**(11), 581 – 583 (2003).

44. I. Descotes, R. Jedone, J. C. Evreux, *J. Neuroimmunol.*, **9**(1 – 2), 81 – 85 (1985).
45. G. Gonzalez-Burgos, D. A. Lewis, *Schizophrenia Bulletin*, **34**(5), 944 – 961 (2008).
46. M. Fleshner, M. L. Laudenslager, *Behav. Cogn. Neurosci Rev*, **3**(2), 114 – 30 (2004).
47. E. Fride, P. Skolnick, P. K. Arora, *Life Sci*, **47**, 2409 – 2420 (1990).
48. R. M. Nalbandian, M. Murayama, R. L. Henry, *Clin Immunol Immunopathol*, **28**(2), 155 – 69 (1983).
49. M. G. Reyes-Garcia, F. Hernandez-Hernandez, B. Hernandez-Tellez, F. Garcia-Tamayo, *J. Neuroimmunol.*, **188**, 64 – 68 (2007).
50. M. Rossington, D. Khayat, R. Guesde, *Anesthesiology*, **69**(3), 595 (1984).
51. E. Sigel, B. P. Lüscher, *Curr. Top. Med. Chem.*, **12**, 34 – 39 (2010).
52. L. Steinman, *Nat. Immunol.*, **5**, 575 – 581 (2004).
53. Y. Wang, *J. Immunol.*, **181**, 8226 – 8236 (2008).
54. Y. Wang, Q. Luo, Y. Xu, D. Feng, *J. Neuroimmunol.*, **183**(5), 3488 – 3495 (2009).
55. C. G. Wong, T. Bottiglieri, O. C. Snead, *Ann Neurol.*, **54**(6), 3 – 12 (2003).

Поступила 07.02.11

## GABA-ERGIC SYSTEM AND GABA-BASED DRUGS FOR REGULATION OF IMMUNOGENESIS

I. N. Tyurenkov<sup>1</sup>, M. A. Samotrueva<sup>2</sup>, and T. K. Serezhnikova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Pharmacology and Biopharmacy Chair, Department of Postgraduate Medical Training, Volgograd State Medical Academy, pl. Pavshikh Bortsov 1a, Volgograd, 400131, Russia

<sup>2</sup> Pharmacognosics Chair, Astrakhan State Medical Academy, Bakinskaya ul. 121, Astrakhan, 414000, Russia

The review summarizes available data about the influence of GABA-ergic substances on the immune system functional activity under both normal and pathology conditions. Analysis of information in the literature and publications shows that positive/inhibitory effects of GABA and its derivatives on the immune system depend on the overall background organism condition, as well as on parameters such as the level of antigenic stress. In addition, it is shown that changes in the immune reactivity achieved through the GABA-ergic system are dopamine and serotonin dependent. The immunotropic action of GABA and GABA-ergic substances is evidently determined by activating effect upon the multi-level immunogenesis control system, in particular, the GABA-sensitive receptors of the central nervous system and immunocompetent organs, as well as hypothalamo-pituitary-adrenal complex.

**Key words:** Gamma-aminobutyric acid (GABA), GABA-ergic substances, immune system, immunomodulation, neuroimmunomodulation