

# ИММУНОФАРМАКОЛОГИЯ

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩИХ СВОЙСТВ ФЕНИБУТА И ГАММОКСИНА

И. Н. Тюренков<sup>1</sup>, М. А. Самотруева<sup>2</sup>, Н. Р. Кулешевская<sup>2</sup>,  
В. М. Берестовицкая<sup>3</sup>, О. С. Васильева<sup>3</sup>

На мышах линии СВА установлено, что при иммуносупрессии, вызванной циклофосфамидом, фенибут (25 мг/кг) и гаммоксин (25 мг/кг) восстанавливают клеточную и гуморальную иммунореактивность, а также лимфопролиферативные процессы в иммунокомпетентных органах, что свидетельствует о наличии выраженных иммунокорригирующих свойств. Анализ иммуномодулирующей активности препаратов в сравнительном аспекте показал, что у гаммоксина преобладает действие на процессы созревания иммунокомпетентных клеток (оказывает более выраженное влияние на массу и клеточность иммунных центральных органов — тимуса и селезенки, тогда как фенибут — на процесс реализации конечной реакции первичного антиэритроцитарного иммунного ответа проявляет значительные корригирующие свойства, прежде всего, в отношении “итоговых” процессов — местно-инфильтративной реакции гиперчувствительности замедленного типа и антителообразования), что может быть обусловлено влиянием на различные по локализации типы ГАМК-рецепторов (гаммоксин — на иммунокомпетентных органах, фенибут — на лимфоцитах).

**Ключевые слова:** гамма-аминомасляная кислота, фенибут, иммунодепрессия, циклофосфамид, иммунокоррекция, нейроиммунология

### ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в регуляции иммунной системы значительная роль отводится ГАМК- и дофаминергической системам, в частности, в условиях иммунодисбаланса [2].

Изучая различные виды фармакологического действия среди производных ГАМК, имеющих заместители по углероду, обнаружили вещество с лабораторным цифром Л-44 и рабочим названием — гаммоксин, представляющее гидрохлорид-γ-амино-β-фенил-β-окси-масляной кислоты, существенно отличающееся по спектру фармакологического действия от фенибута.

Гаммоксин оказывал ноотропное и психоактивирующее действие, повышал артериальное давление. Фенибут также оказывал ноотропное, но при этом и выраженное анксиоседативное действие, умеренно снижал артериальное давление [1, 3].

Установлено, что гаммоксин повышал содержание дофамина и его основного метаболита диоксифенилуксусной кислоты, а также, подобно фенибуту — содержание ГАМК в стриатуме.

Учитывая сходство и различие в спектре психотропного действия фенибута и гаммоксина, а также взаимодействие их с ГАМК и дофаминергическими систе-

мами, которые играют значительную роль в регуляции иммунитета, можно предположить, что эти вещества будут оказывать иммуностропное действие. Ранее нами было установлено, что фенибут — гидрохлорид γ-амино-β-фенил-масляной кислоты — оказывает выраженное иммунокорригирующее действие [4].

Однако иммуностропные свойства гаммоксина ранее не изучались, что послужило основанием для проведения настоящего исследования иммуномодулирующих свойств гаммоксина в сравнении с фенибутом.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

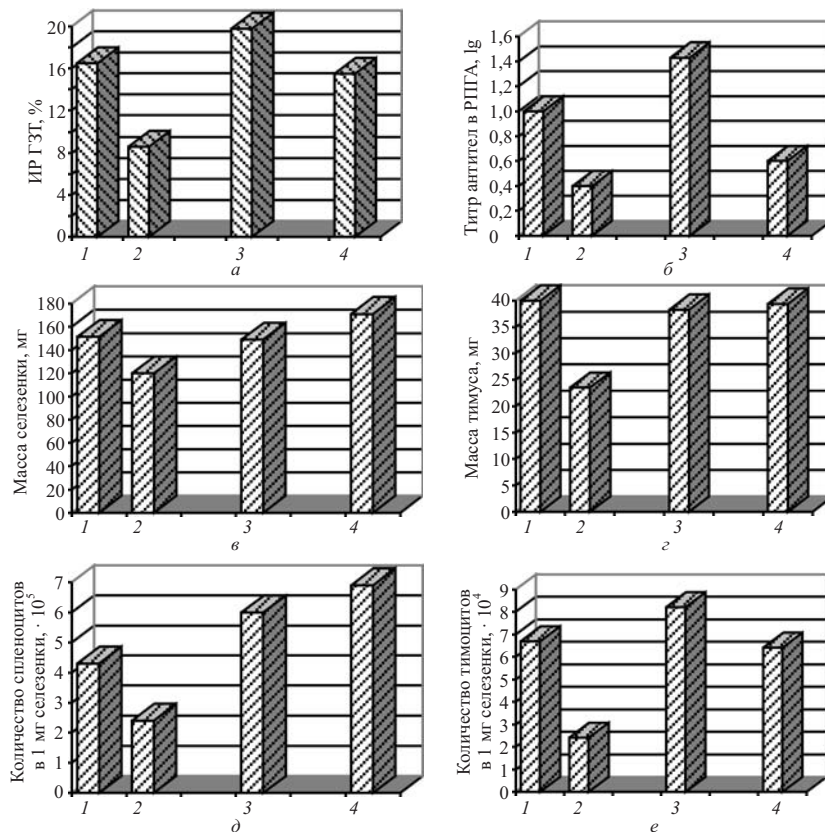
Исследование выполнено на 96 мышах линии СВА обоего пола 3–4-х месячного возраста, полученных из питомника филиала “Андреевка” ГУ НЦБМТ РАМН.

Поставлено 3 серии экспериментов. Животные каждой серии были разделены на следующие группы ( $n = 8$ ): контроль № 1 — представлен животными, получавшими в качестве плацебо однократно внутрибрюшинно физраствор в эквивалентном объеме; в контроле № 2 использованы мыши с моделью иммунодепрессии, вызванной путем интраперитонеального введения циклофосамида (ЦФА, “Деко”, Россия) в дозе 100 мг/кг; опытные группы (№ 3 и № 4) — иммунодепрессированные животные, получавшие однократно внутрибрюшинно фенибут (25 мг/кг, 3-я группа) и гаммоксин (25 мг/кг, 4-я группа) соответственно. Изучае-

<sup>1</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1.

<sup>2</sup> Астраханская государственная медицинская академия.

<sup>3</sup> Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург.



Влияние фенибута и гаммоксина на клеточное (РГЗТ, масса и клеточность тимуса) и гуморальное (РПГА, масса и клеточность селезенки) звенья иммуногенеза в условиях иммунодепрессии.

1 — контроль № 1 (физраствор); 2 — контроль № 2 (ЦФА, 100 мг/кг); 3 — фенибут (25 мг/кг) + ЦФА (100 мг/кг); 4 — гаммоксин (25 мг/кг) + ЦФА (100 мг/кг).

ЦФА — циклофосфамид; ИР ГЗТ — индекс реакции гиперчувствительности замедленного типа; РПГА — реакция пассивной геммагглютинации.

мые вещества вводили через 1 ч после иммунодепрессанта ЦФА.

Изучение активности веществ в условиях иммунологической недостаточности в отношении клеточного звена иммуногенеза проводили на основе реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ), гуморального звена — на основе реакции пассивной геммагглютинации (РПГА) [5]. Иммунизировали животных корпускулярным антигеном — эритроцитами барана (ЭБ) ( $2 \cdot 10^8$  — при постановке реакции ГЗТ и  $5 \cdot 10^8$  — при постановке реакции ПГА). Об интенсивности местной клеточной реакции судили по индексу РГЗТ (ИР ГЗТ). Процесс антителообразования оценивали по титру антител в РПГА, который выражали в среднегеометрических показателях. При постановке реакции ГЗТ и РПГА животным контрольной группы № 2 и опытных групп циклофосфамид вводили через 1 ч после иммунизации ЭБ. Для определения лимфопродлиферативных процессов в иммунокомпетентных органах (тимусе и селезенке) на модели экспериментального иммунодефицита определяли массу органа и подсчитывали количество ядросодержащих клеток.

Исследование проводилось в соответствии с существующими международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения

исследований на животных. Достоверность различий между группами оценивали с помощью методов параметрической статистики (t-критерий Стьюдента). Различия между выборками считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных экспериментов установлено, что однократное введение циклофосфамида в дозе 100 мг/кг внутрибрюшинно способствует подавлению клеточно-опосредованной реакции замедленного типа, снижению образования антиэритроцитарных антител в РПГА, а также блокаде лимфопродлиферативных процессов в тимусе и селезенке (все показатели у мышей в контрольной группе № 2 статистически достоверно ниже параметров иммунного ответа у животных, получавших физраствор),  $p \leq 0,05$  (рисунок).

Результаты изучения влияния фенибута и гаммоксина на формирование иммунного ответа в условиях индуцированной циклофосфамидом иммуносупрессии представлены на рисунке.

Однократное введение фенибута в дозе 25 мг/кг животным с моделью иммуносупрессии сопровождается выраженным стимулирующим действием в отношении клеточного звена иммунологической реактив-

ности, что проявляется в увеличении индекса реакции ГЗТ более чем на 50% не только по сравнению с животными контрольной группы № 2 ( $p \leq 0,05$ ), но и более чем на 20 % по отношению к показателям в группе мышей, получавших физиологический раствор ( $p \leq 0,05$ ). Гаммоксин устраняет также супрессивное действие циклофосамида на формирование реакции ГЗТ ( $p \leq 0,05$ ), показатель клеточного звена иммунитета достигает уровня значений в контрольной группе № 1 (рисунок).

При изучении влияния фенибута на формирование циркулирующего пула антиэритроцитарных антител в РППА установлено его модулирующее влияние на титр гемагглютининов, что проявляется в увеличении данного показателя практически в 3 раза по отношению к группе животных, которым для формирования иммуносупрессии вводили циклофосамид ( $p \leq 0,01$ ). При сравнении с контролем № 1 выявлено увеличение уровня антител более чем в 1,5 раза, что характеризует наличие у фенибута стимулирующего действия на гуморальное звено иммунного ответа ( $p \leq 0,01$ ). Гаммоксин также оказывает влияние на процесс антителообразования: уровень антител превышает показатель в группе животных с иммунопатологией на 50 % ( $p \leq 0,05$ ), но остается ниже фоновых значений в контроле № 1 (рисунок).

Под влиянием фенибута и гаммоксина происходит устранение нарушений пролиферативных процессов в органах иммунной системы, вызванных введением циклофосамида. Действие фенибута направлено на восстановление процессов формирования лимфоцитов в селезенке и тимусе (показатели массы и клеточности органа достигают уровня значений интактных животных контрольной группы № 1, несколько превышая их), что свидетельствует о наличии у препарата выраженных корригирующих свойств ( $p \leq 0,05$ ). Гаммоксин проявляет стимулирующее действие в отношении массы иммунокомпетентных органов (увеличение на 60 %,  $p \leq 0,05$ ) и количества кариоцитов (увеличение более чем в 3 раза) тимуса ( $p \leq 0,05$ , рисунок).

Анализ результатов экспериментальной работы по изучению иммуномодулирующих свойств фенибута и гаммоксина в сравнительном аспекте показал, что у

производных ГАМК — преобладает действие либо на процессы созревания иммунокомпетентных клеток (гаммоксин оказывает выраженное влияние на массу и клеточность иммунных органов-мишеней), либо на процесс реализации конечной реакции первичного антиэритроцитарного иммунного ответа (фенибут проявляет значительные корригирующие свойства, прежде всего, в отношении “итоговых” процессов — местно-инфильтрационной реакции ГЗТ и антителообразования), что может быть обусловлено влиянием на различные по локализации типы ГАМК-рецепторов (гаммоксин — на иммунокомпетентных органах, фенибут — на лимфоцитах).

## ВЫВОДЫ

1. Фенибут и гаммоксин при однократном внутривенном введении в дозе 25 мг/кг животным с моделью иммунодепрессии способствуют устранению нарушений клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза.

2. Иммунокорригирующее и иммуностимулирующее действие фенибута оказывает преимущественно на процессы формирования антиэритроцитарного иммунного ответа в реакции гиперчувствительности замедленного типа и реакции пассивной гемагглютинации, тогда как гаммоксин в большей степени оказывает влияние на лимфопролиферативные процессы в иммунокомпетентных органах (прежде всего, в селезенке).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Авторское свидетельство № 959386 (1982).
2. Л. В. Девойно, *Нейромедиаторные системы в психонейроиммуномодуляции: дофамин, серотонин, ГАМК, нейротептиды*, Л. В. Девойно, Р. Ю. Ильющенок (ред.), ЦЭ РИС, Новосибирск (1993).
3. Г. В. Ковалев, *Ноотропные средства*, Ниж.-Волж. кн. изд-во, Волгоград (1990).
4. И. Н. Тюренков, *Бюлл. exper. биол.*, № 5, 536 – 540 (2009).
5. Р. М. Хаитов, *Руководство по экспериментальному доклиническому изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005), сс. 501 – 514.

Постуила 09.06.10

## COMPARATIVE STUDY OF IMMUNOMODULATING PROPERTIES OF PHENIBUT AND GAMMOXIN

I. N. Tyurenkov<sup>1</sup>, M. A. Samotrujeva<sup>2</sup>, N. R. Kuleshevskaya<sup>2</sup>, V. M. Berestovitskaya<sup>3</sup>, and O. S. Vasil'eva<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University, pl. Pavshikh Bortsov la, Volgograd, 400131, Russia;

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

<sup>3</sup> Herzen State Pedagogical University, nab. Moiki 48, St. Petersburg. 191186, Russia

Experiments on CBA mice with model immunodepression induced by cyclophosphamide showed that phenibut (25 mg/kg) and gammoxin (25 mg/kg) recover both cellular and humoral immunoreactivity and restore lymphoproliferative processes in immunocompetent organs, which is evidence for pronounced immunocorrecting properties of these drugs. A comparative analysis of the immunomodulating activity of phenibut and gammoxin showed that the latter drug predominantly affects the process of immunocompetent cell maturation (growth in mass and cellularity of thymus and spleen – the central immunocompetent organs), while phenibut mostly influences the realization of the final reaction of the primary anti-erythrocyte immune response (significant correction of localinfiltration delayed-type hypersensitivity reaction and antibody formation). This difference can be related to the fact that the drugs influence GABA receptors of different types, whereby gammoxin acts on these receptors in immunocompetent organs and phenibut acts on the receptors in lymphocytes.

**Key words:**  $\gamma$ -Aminobutyric acid (GABA), phenibut, immunodepression, cyclophosphamide, immunocorrection, neuroimmunology