

## **БИОРЕГУЛЯЦИЯ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ЛЮДЕЙ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ЧЕРЕЗ СИСТЕМУ ГАММА-АМИНОМАСЛЯНОЙ КИСЛОТЫ НА ПРИМЕРЕ ОСТЕОАРТРОЗА**

**Патрухин А.П.<sup>1</sup>, Кирьянова В.В.<sup>1</sup>, Прощаев К.И.<sup>2</sup>, Бессарабов В.И.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: apatr@mail.ru

<sup>2</sup>АНО "Научно-исследовательский медицинский центр "ГЕРОНТОЛОГИЯ", Москва, Россия, e-mail: drvib500@gmail.com

---

Статья посвящена изучению возможности биорегуляции воспалительной патологии при остеоартрозе (ОА) у людей пожилого возраста через систему гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Показано, что уровень фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови при комбинированном применении комплексной фармакотерапии ОА в течении 10 недель (мелоксикамом и терафлексом) и ноотропной терапии препаратом ГАМК зависит от стадии заболевания. Впервые установлено, что сопутствующая ноотропная фармакотерапия препаратом ГАМК в течение 10 недель приводит к дополнительному достоверному снижению концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пожилых больных ОА I, II, III стадии по сравнению со стандартной фармакотерапией мелоксикамом и терафлексом у пациентов, которые не получали экзогенную ГАМК ( $p < 0,05$ ). Сделан вывод, что плеiotропные эффекты ноотропной терапии экзогенной ГАМК следует использовать для снижения фармакологической нагрузки на организм пожилого больного ОА и повышения эффективности противовоспалительной фармакотерапии.

Ключевые слова: остеоартроз, цитокины, TNF- $\alpha$ , ГАМК, пожилой возраст.

## **BIO REGULATION OF IMMUNE INFLAMMATION IN ELDERLY PEOPLE THROUGH A SYSTEM OF GAMMA-AMINOBUTYRIC ACID BY THE EXAMPLE OSTEOARTHRITIS**

**Patruhin A.P.<sup>1</sup>, Kiryanova V.V.<sup>1</sup>, Proschayev K.I.<sup>2</sup>, Bessarabov V.I.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia,, e-mail: apatr@mail.ru

<sup>2</sup>"GERONTOLOGY" Research Medical Center, Moscow, Russia, e-mail: drvib500@gmail.com

---

The article is investigates the possibility bioregulation inflammatory pathology in osteoarthritis (OA) in elderly people through the system of gamma-aminobutyric acid (GABA). It is shown that the level of tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the serum in the combined use of complex pharmacotherapy of OA for 10 weeks (Meloxicam and Theraflex) and nootropic GABA drug therapy depends on stage of disease. For the first time found that concomitant nootropic GABA drug pharmacotherapy for 10 weeks results in a further significant decrease in the concentration of TNF- $\alpha$  in the serum of elderly patients with OA I, II, III stage compared with standard Meloxicam and Theraflex pharmacotherapy patients who did not receive exogenous GABA ( $p < 0,05$ ). It is concluded that the pleiotropic effects of exogenous GABA nootropic therapy should be used to reduce the pharmacological load on the body of elderly patients with OA and to increase efficiency of anti-inflammatory drug therapy.

Keywords: osteoarthritis, cytokines, TNF- $\alpha$ , GABA, old age.

Одну из самых обширных групп заболеваний в пожилом и старческом возрасте составляют поражения сосудов головного мозга и цереброваскулярная недостаточность, что предопределяет назначение таким пациентам ноотропной фармакотерапии. При этом важнейшей мишенью такой терапии является ГАМК (гамма-аминомасляной кислоты) - эргическая система нейроиммунной регуляции через трансмембранные рецепторы ГАМК, а естественным препаратом выбора - нативный агонист этих рецепторов ГАМК. Вместе с тем, в последние годы опубликованы результаты исследований, в которых показано, что

эффективной мишенью для подавления боли при остеоартрозе (ОА) являются рецепторы ГАМК В [2]. Установлено, что ГАМК существенно подавляет воспаление (на модели ревматоидного артрита мышей) [4]. В мембранах пролиферирующих хондроцитов крысы обнаружено большое количество рецепторов типов ГАМК А и ГАМК В [3]. Подтверждено, что ГАМК оказывает иммуномодулирующее воздействие на Т-лимфоциты [1]. Описан эффект подавления пролиферации плюрипотентных стволовых и раковых клеток ГАМК через ГАМК А рецепторы [5]. Таким образом, можно полагать, что плейотропные эффекты влияния ГАМК на клетки пораженных ОА суставов, несомненно, будут положительными.

**Целью исследования** стало изучение возможности биорегуляции воспалительной патологии при ОА у людей пожилого возраста через систему ГАМК.

### **Материал и методы исследования**

В исследование было включено 285 человек пожилого возраста (возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,0 \pm 2,0$  года). Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на несколько групп:

1. Практические здоровые люди пожилого возраста ( $n=42$ , мужчин – 20 чел., женщин - 22 чел.).

2. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава I стадии ( $n=60$ , мужчин – 29 чел., женщин - 31 чел.):

2.1. группа А ( $n=31$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $63,5 \pm 2,3$  года, мужчин – 14 чел., женщин - 17 чел.);

2.2. группа Б ( $n=29$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,0 \pm 2,2$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 14 чел.).

3. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава II стадии ( $n=62$ , мужчин – 30 чел., женщин - 32 чел.):

3.1. группа А ( $n=32$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $63,8 \pm 2,5$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 17 чел.);

3.2. группа Б ( $n=30$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,1 \pm 2,3$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 15 чел.).

4. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава III стадии ( $n=60$ , мужчин – 29 чел., женщин - 31 чел.):

4.1. группа А ( $n=30$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,0 \pm 2,1$  года, мужчин – 14 чел., женщин - 16 чел.);

4.2. группа Б ( $n=30$ , возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,2 \pm 2,2$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 15 чел.).

5. Пациенты пожилого возраста, страдающие ОА коленного сустава IV стадии (n=61, мужчин – 30 чел., женщин - 31 чел.):

5.1. группа А (n=30, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,3 \pm 2,3$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 15 чел.);

5.2. группа Б (n=31, возраст от 60 до 69 лет, средний возраст  $64,4 \pm 2,4$  года, мужчин – 15 чел., женщин - 16 чел.).

Пациенты в группах А (пункты 2.1, 3.1, 4.1 и 5.1) проходили комплексную фармакотерапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) по схеме, предложенной производителем.

Пациенты в группах Б (пункты 2.2, 3.2, 4.2 и 5.2) проходили комплексную фармакотерапию в течение 10 недель мелоксикамом в дозировке 7,5 мг\сутки и терафлексом (глюкозамина гидрохлорид – 0,5 г; натрия хондроитин сульфат – 0,4 г) по схеме, предложенной производителем с одновременной по показаниям ноотропной фармакотерапией препаратом ГАМК «Аминалон» в дозировке 3,0 г\сутки.

В группе контроля части пациентов по показаниям также был назначен препарат ГАМК "Аминалон" в дозировке 3,0 г в сутки.

Диагноз ОА коленного сустава верифицировался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (1991 г.). Критериями исключения являлись: наличие патологических изменений в общем и биохимическом анализах крови, которые сопровождались клинической симптоматикой; наличие в анамнезе аллергических и аутоиммунных заболеваний.

Все пациенты проходили клиническое и инструментальное обследование, которое включало: объективный осмотр, определение индекса массы тела, оценку интенсивности болевого синдрома при движении по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ: 0= отсутствие боли; 100= невыносимая боль), оценку интенсивности боли в покое по 100 мм визуальной аналоговой шкале, общий анализ крови, общий анализ мочи, рентгенограмму коленных суставов, ультразвуковое исследование коленных суставов.

У каждого пациента было получено согласие на проведение данных исследований.

Для определения роли нейроиммуноэндокринной системы (по показателю концентрации фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) в сыворотке крови) в развитии ОА у больных ОА и практически здоровых людей из контрольной группы в утреннее время натощак производили забор крови пункционным методом из локтевой вены с помощью широкой иглы в пластиковые пробирки, из которой готовили сыворотку. Полученный

субстрат помещали в пробирки типа Eppendorf и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до момента проведения анализа. Через 10 недель фармакотерапии проводили повторный забор крови и определение концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови.

Уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск на планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go.

Статистическую обработку материала выполняли на персональном компьютере в статистических программных пакетах Microsoft Excel, Statistica 6.0. При статистическом анализе материала выполняли расчет интенсивных и экстенсивных показателей средних величин, определяли достоверность различий средних и относительных величин по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и их обсуждение

Установлено, что уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови при комбинированном применении комплексной фармакотерапии ОА в течении 10 недель (мелоксикамом и терафлексом) и ноотропной терапии препаратом ГАМК зависит от стадии заболевания (Табл. 1). При этом, уровень TNF- $\alpha$  через 10 недель комбинированного применения комплексной фармакотерапии (мелоксикамом и терафлексом) и ноотропной фармакотерапии препаратом ГАМК достоверно отличается от такового у практически здоровых людей и наиболее высок при острой первой стадии заболевания ( $p < 0,05$ ). Развитие патологического процесса достоверно ( $p < 0,05$ ) приводит к постепенному уменьшению содержания этого цитокина в сыворотке крови, однако на IV стадии заболевания концентрация сигнальной молекулы достигает контрольного уровня группы здоровых людей пожилого возраста не получавших препарат ГАМК ( $p > 0,05$ ). Так, уровень TNF- $\alpha$  в сыворотке крови у пожилых людей, страдающих ОА I стадии, составил  $120,1 \pm 5,0$  пг/мл против  $40,0 \pm 4,0$  пг/мл у здоровых людей ( $p < 0,05$ ), при переходе ко II, III и IV стадии –  $82,2 \pm 4,7$  пг/мл,  $80,8 \pm 3,9$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и  $73,2 \pm 3,6$  пг/мл ( $p > 0,05$ ) соответственно (Табл. 1).

Таблица 1

Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста от стадии заболевания через 10 недель комбинированного применения комплексной фармакотерапии (мелоксикамом и терафлексом) и ноотропной терапии препаратом ГАМК

Исследуемый показатель	Уровень сигнальных молекул в сыворотке крови				
	Контроль	I стадия ОА	II стадия ОА	III стадия ОА	IV стадия ОА

TNF- $\alpha$ , пг/мл	40,0 $\pm$ 4,0	120,1 $\pm$ 5,0	82,2 $\pm$ 4,7	80,8 $\pm$ 3,9	73,2 $\pm$ 3,6 <sup>*,**</sup>
--------------------------	----------------	-----------------	----------------	----------------	--------------------------------

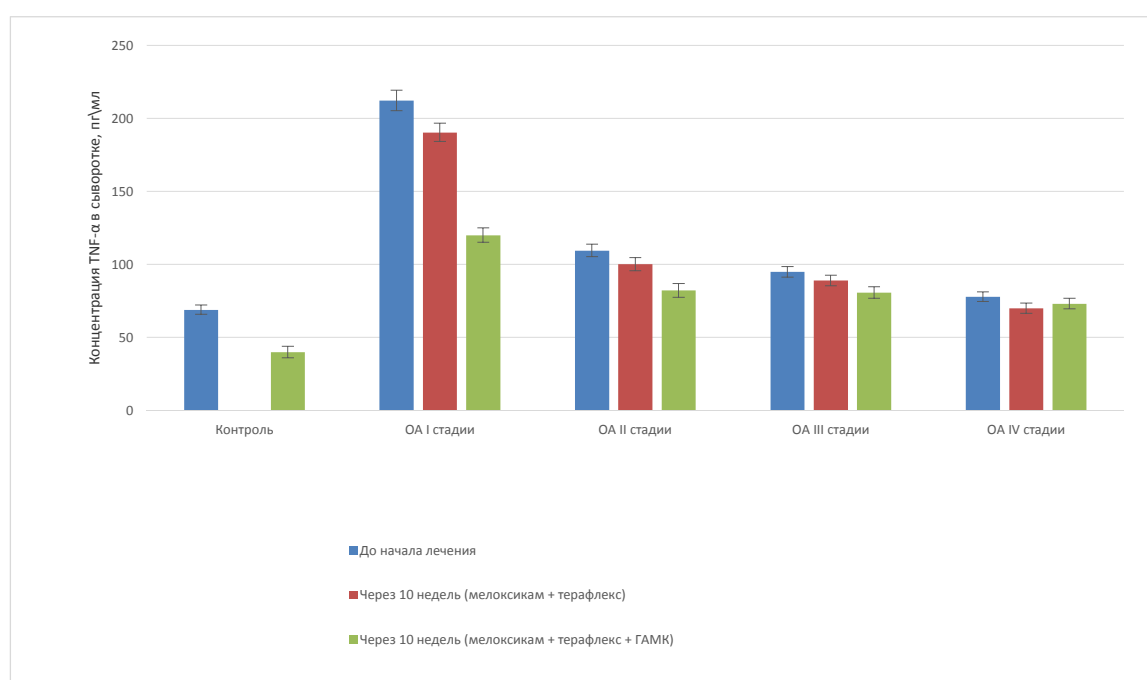
$p < 0,05$  по сравнению со здоровыми людьми и соответствующими значениями по стадиям ОА до начала лечения;

\*  $p > 0,05$  по сравнению с контрольной группой до начала применения ГАМК;

\*\*  $p > 0,05$  по сравнению с пациентами с ОА IV стадии, которые не получали ГАМК.

Впервые нами достоверно установлено, что сопутствующая ноотропная фармакотерапия препаратом ГАМК в течение 10 недель приводит к дополнительному существенному снижению концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОА I, II, III стадии по сравнению со стандартной фармакотерапией мелоксикамом и терафлексом у пациентов, которые не получали экзогенную ГАМК ( $p < 0,05$ ) (Рисунок 1). Плейотропный эффект ГАМК, понижающий концентрацию TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОА I, II, III стадии, намного более выражен по сравнению с подобным плейотропным эффектом комбинированного применения стандартной фармакотерапии (мелоксикамом и терафлексом) ( $p < 0,05$ ).

Как видно из полученных данных, обнаруженный плейотропный эффект ноотропной терапии препаратом ГАМК явно уменьшается по мере прогрессирования заболевания (от I к III стадии ОА) ( $p < 0,05$ ) и не выявляется на IV стадии ОА (Рисунок 1).



Примечание: в контрольной группе фармакотерапия мелоксикамом и терафлексом не применялась.

Рис. 1. Зависимость уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови больных ОА пожилого возраста от стадии заболевания через 10 недель комбинированного применения комплексной фармакотерапии (мелоксикамом и терафлексом) и ноотропной терапии препаратом ГАМК

Такая закономерность, по-видимому, связана с существенным изменением механизмов нейрогуморальной регуляции воспалительного процесса на IV стадии ОА.

Результаты исследования позволяют сделать вывод о том, что направленное влияние на ГАМК-эргическую систему организма через увеличение концентрации естественного агониста ГАМК оказывает биорегулирующее влияние на провоспалительную цитокиновую систему (по показателю уровня TNF- $\alpha$  в сыворотке крови) при ОА у людей пожилого возраста. Дальнейшие исследования этих зависимостей позволят глубже понять механизмы нейроиммунной биорегуляции.

### **Выводы**

1. Сопутствующая ноотропная фармакотерапия препаратом ГАМК в течение 10 недель приводит к дополнительному достоверному снижению концентрации TNF- $\alpha$  в сыворотке крови пожилых больных ОА I, II, III стадии по сравнению со стандартной фармакотерапией мелоксикамом и терафлексом у пациентов, которые не получали экзогенную ГАМК ( $p < 0,05$ ).
2. Плейотропные эффекты ноотропной терапии экзогенной ГАМК следует использовать для снижения фармакологической нагрузки на организм пожилого больного ОА и повышения эффективности противовоспалительной фармакотерапии.

### **Список литературы**

1. Bjurstöm H. GABA, a natural immunomodulator of T lymphocytes / H. Bjurstöm, J. Wang, I. Ericsson et al. // *J. Neuroimmunol.* - 2008. - Vol. 205, N 1-2. - P. 44-50.
2. Dray A. New horizons in pharmacologic treatment for rheumatic disease pain / A. Dray // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* - 2008. - Vol. 34, N 2. - P. 481-505.
3. Tamayama T. Expression of GABA(A) and GABA(B) receptors in rat growth plate chondrocytes: activation of the GABA receptors promotes proliferation of mouse chondrogenic ATDC5 cells / T. Tamayama, K. Maemura, K. Kanbara et al. // *Mol. Cell Biochem.* - 2005. - Vol. 273, N 1-2. - P. 117-126.
4. Tian J. Oral GABA treatment downregulates inflammatory responses in a mouse model of rheumatoid arthritis / J. Tian, J. Yong, H. Dang, D. L. Kaufman // *Autoimmunity.* - 2011. - Vol. 44, N 6. - P. 465-470.
5. Young S.Z. GABA's Control of Stem and Cancer Cell Proliferation in Adult Neural and

Peripheral Niches / S.Z. Young, A. Bordey // Physiology. - 2009. - Vol. 24, N 3. - P. 171-185.

**Рецензенты:**

Ильницкий А.Н., д.м.н., профессор, первый заместитель директора АНО «НИМЦ «Геронтология», г. Москва;

Иванова М.А., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения организации планирования и управления научными исследованиями ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава России, г. Москва.