

# Эффективная нейро- и органопротекция – активация эндогенных механизмов саногенеза

Есин Р.Г.<sup>1,2</sup>, Есин О.Р.<sup>2</sup>, Хакимова А.Р.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань; <sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» Минобрнауки России, Казань

<sup>1</sup>Россия, 420012, Казань, ул. Муштары, 11; <sup>2</sup>Россия, 420008, Казань, ул. Кремлевская, 18

В обзоре изложены современные представления о механизмах действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в ЦНС и других органах и системах. Современные экспериментальные и клинические исследования показали многочисленные эффекты ГАМК: нейропротективный, антигипертензивный, антидиабетический, противоопухолевый, противовоспалительный, противомикробный, противоаллергический, гепато-, нефро- и энтеропротективный и др., которые в настоящее время являются предметом исследований биологов, физиологов и врачей. Синтетические аналоги ГАМК широко используются в клинической практике. Одним из таких препаратов является аминифенлмасляной кислоты гидрохлорид (Анвифен®), продемонстрировавший высокую эффективность и безопасность в клинической практике.

**Ключевые слова:** гамма-аминомасляная кислота; аминифенлмасляной кислоты гидрохлорид; Анвифен®; нейропротекция; цитопротекция.

**Контакты:** Радий Германович Есин; [radyesin@gmail.com](mailto:radyesin@gmail.com)

**Для ссылки:** Есин РГ, Есин ОР, Хакимова АР. Эффективная нейро- и органопротекция – активация эндогенных механизмов саногенеза. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2020;12(3):123–127. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-123-127

## Effective neuroprotection and organ protection: activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis

Esin R.G.<sup>1,2</sup>, Esin O.R.<sup>2</sup>, Khakimova A.R.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy, Branch, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Kazan;

<sup>2</sup>Kazan (Volga) Federal University, Ministry of Education and Science of Russia, Kazan

<sup>1</sup>11, Mushtari St., Kazan 420012, Russia; <sup>2</sup>18, Kremlevskaya St., Kazan 420008, Russia

The review sets out modern ideas about the mechanisms of action of gamma-aminobutyric acid (GABA) in the central nervous system and other organs and systems. Current experimental and clinical studies have shown that GABA has numerous effects: neuroprotective, antihypertensive, antidiabetic, antitumor, anti-inflammatory, antimicrobial, anti-allergic, hepatoprotective, nephroprotective and enteroprotective, and others, which are currently the subject for study by biologists, physiologists, and physicians. Synthetic GABA analogues are widely used in clinical practice. One of these drugs is aminophenylbutyric acid hydrochloride (Anvifen®) that has demonstrated high efficiency and safety in clinical practice.

**Keywords:** gamma-aminobutyric acid; aminophenylbutyric acid hydrochloride; Anvifen®; neuroprotection; cytoprotection.

**Contact:** Rادی Germanovich Esin; [radyesin@gmail.com](mailto:radyesin@gmail.com)

**For reference:** Esin RG, Esin OR, Khakimova AR. Effective neuroprotection and organ protection: activation of the endogenous mechanisms of sanogenesis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(3):123–127.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-3-123-127

Актуальной теоретической и практической задачей современной биологии и медицины является защита нервной системы от физических и нефизических повреждений (нейропротекция). Трудности исследования нервной системы *in vivo* вообще и человека, в частности, являются причиной создания большого числа ноотропных препаратов. Типичным для нейропротекции в общемедицинской практике можно считать тяготение к сложному и недоказанному и пренебрежение простым и эффективным.

### Механизмы действия гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК)

70 лет назад, в 1950 г., E. Roberts и S. Frankel в *The Journal of Biological Chemistry* сообщили об обнаружении в тканях головного мозга ГАМК [1]. Статье предшествовал доклад этих авторов на конференции. Первоначальная ре-

акция на это открытие была довольно сдержанной. По данным PubMed, помимо еще двух статей, опубликованных E. Roberts и S. Frankel в *The Journal of Biological Chemistry*, в течение 5 лет появилось всего 4 работы других исследователей о роли ГАМК в головном мозге.

Всплеск интереса к этой проблеме последовал позже, и в настоящее время ведется активное изучение роли ГАМК в области физиологии, молекулярной биологии, фармакологии, генетики, биохимии и других биологических наук. Клиницисты широко используют ГАМК-ергические препараты, зачастую даже не задумываясь о механизме их действия, при различных заболеваниях и состояниях. Сегодня в базе данных PubMed насчитывается более 90 тыс. публикаций по запросу «GABA».

ГАМК – небелковая аминокислота, широко распространенная в природе, которая обнаруживается в вы-

соких концентрациях в различных областях головного мозга [2]. Идентифицированы два класса ГАМК-рецепторов — ГАМК-А и ГАМК-В [3]. Рецепторы ГАМК-А представляют собой ГАМК-зависимые хлорные каналы, расположенные на постсинаптической мембране, а рецептор ГАМК-В связан с метаболотропным G-протеином и контролирует активность нейронов посредством активации  $K^+$ -каналов, ингибирования  $Ca^{2+}$ -каналов, что обуславливает стойкую стабилизацию нейрональной активности. Идентифицированы также рецепторы ГАМК-С — лиганд-управляемые хлорные каналы, состоящие из комбинации различных субъединиц в виде пентамеров.

В дальнейшем было обнаружено, что ГАМК регулирует активность не только в нервной ткани. ГАМК-рецепторы были обнаружены в легких (в том числе в эпителии дыхательных путей), сетчатке, матке, сперматозоидах, мозговом веществе надпочечников, передней доле гипофиза и  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [4].

ГАМК содержится в различных продуктах питания, ферментированных в особых условиях или с помощью микроорганизмов: зеленом чае, соевых бобах, пророщенном коричневом рисе, кимчи, квашеной капусте, йогурте и др.

Универсальным механизмом нейрпатологии является воспалительная реакция с инициацией пролонгированного аутоиммунного повреждения головного мозга [5], которое играет важную роль в патогенезе травматической болезни головного мозга, сосудистых, стресс-индуцированных, вирусных, дегенеративных (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), собственно аутоиммунных (рассеянный склероз) заболеваний, постгипоксической энцефалопатии [6, 7].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что ГАМК-ергическая система тесно связана с иммунными процессами и иммунным сигналингом [8, 9]. Установлено, что иммунные клетки (лимфоциты, макрофаги) экспрессируют компоненты ГАМК-ергической системы, включая ГАМК-рецепторы, транспортеры и метаболические ферменты. ГАМК-ергическая система ингибирует иммунные ответы, особенно Т-клеточные, подавляя синтез провоспалительных цитокинов, сигнальные пути митоген-активируемой протеинкиназы и ядерного фактора каппа. Эти результаты открывают новый терапевтический подход к лечению воспалительных и аутоиммунных заболеваний. Удобство использования нативной ГАМК (как и ее структурных аналогов) в том, что она может вводиться перорально и имеет мало побочных эффектов. Хотя иммунные эффекты ГАМК-ергических препаратов у пациентов пока недостаточно изучены, ГАМК-ергическая иммунология имеет высокий потенциал в разработке новых методов лечения аутоиммунных заболеваний [10].

В многочисленных исследованиях установлена важная роль ГАМК в торможении нейрональной дегенерации, индуцированной токсическим или травматическим повреждением ЦНС [11], марганцевым поражением [12]. Агонисты ГАМК-рецепторов оказывают нейропротективное действие при ишемическом повреждении головного мозга [13, 14]. Совместная активация рецепторов ГАМК-А и ГАМК-В обеспечивает нейропротекцию при

индуцированном каиновой кислотой судорожном припадке у крыс [15].

Обогащенные ГАМК продукты оказались полезны при бессоннице, депрессии и вегетативных расстройствах [16]. Антидепрессивный эффект ГАМК обусловлен восстановлением уровня моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) в гиппокампе [17]. ГАМК значительно сокращает латентность сна и увеличивает общее время фазы сна с медленным движением глаз, что указывает на ее эффективность в профилактике инсомнии [18, 19]. При стрессовых состояниях ГАМК способна вызывать релаксацию, уменьшать беспокойство и модулировать работу иммунной системы [20]. Обогащенный ГАМК продукт восстанавливал нарушение долговременной памяти у мышей, увеличивал пролиферацию нейроэндокринных клеток РС-12 *in vitro* [21]. ГАМК также обладает протективными свойствами при когнитивных нарушениях у пожилых людей [22], улучшает когнитивные функции и активирует нейропластичность на модели скополаминовой и этаноловой деменции [23], повышает уровень сывороточного нейротрофического фактора головного мозга, который ассоциируется с более низким риском развития деменции и болезни Альцгеймера у женщин среднего возраста [24].

Ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) играет важную роль в регуляции артериального давления (АД), превращая ангиотензин I в мощный вазоконстриктор ангиотензин II. Продукты, обогащенные ГАМК ферментативным путем, показали высокую способность блокировать АПФ [25].

Антигипертензивная активность нативной ГАМК отмечена в многочисленных экспериментальных исследованиях. Интрадуоденальное введение от 0,3 до 300 мг/кг ГАМК вызывало дозозависимое снижение АД через 30–50 мин [26]. В клиническом исследовании ежедневное потребление 80 мг ГАМК эффективно снижало АД у взрослых с легкой степенью артериальной гипертензии [27]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании употребление обогащенного ГАМК риса стабилизировало утреннее АД по сравнению с плацебо уже через 1 нед и в последующие 6–8 нед [28]. У пациентов с умеренной артериальной гипертензией отмечено значительное снижение АД при употреблении 120 г в сутки хлеба, обогащенного ГАМК [29].

Антигипертензивный и гипохолестеринемический эффект продуктов, обогащенных ГАМК, подтвержден в экспериментальных исследованиях [30].

Под влиянием ГАМК усиливалась функция  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и восстанавливалось их количество [31], активировалась пролиферация  $\beta$ -клеток и их развитие до четких субпопуляций  $\beta$ -клеток [32], усиливался синтез инсулина в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы [33], снижался уровень глюкозы крови и увеличивалась скорость экскреции глюкозы у мышей с индуцированным диабетом [34]. Оральный прием ГАМК значительно снижал концентрацию глюкозы в крови натощак, улучшал толерантность к глюкозе и чувствительность к инсулину, замедлял увеличение массы тела у мышей при высоком содержании жиров в диете [35]. ГАМК уменьшала вероятность диабетической энцефалопатии, подавляя Fas-зависимый и митохондриальный апоптотические пути в клетках коры головного мозга [36].

Продукты, обогащенные ГАМК, значительно снижают уровень глюкозы в крови, концентрацию ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и липидных пероксидов плазмы [37], а также инсулинорезистентность [38]. В клинических исследованиях они уменьшали уровень постпрандиальной глюкозы крови без увеличения секреции инсулина [39], уровень глюкозы в крови и гиперхолестеринемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [40, 41].

В рамках одного обзора сложно отразить все многообразие известных на сегодняшний день функций этого удивительного медиатора, когда-то считавшегося чисто нейрональным. Сегодня главный тормозный медиатор ЦНС признан мультимодальным цитопротектором разных органов и систем. Следует упомянуть важные протективные свойства ГАМК (противоопухолевые, противовоспалительные, противомикробные, противоаллергические, гепато-, нефро- и энтеропротективные и др.), которые в настоящее время являются предметом исследований многих биологических, физиологических и медицинских школ [30].

В клинической практике врачи разных специальностей сталкиваются с ГАМК-дефицитарными состояниями, коррекция которых осуществляется гораздо эффективнее при включении в схему терапии агонистов ГАМК-рецепторов или аналогов ГАМК. Это заболевания нервной, сердечно-сосудистой, иммунной, дыхательной, эндокринной, репродуктивной, желудочно-кишечной, скелетно-мышечной систем, кожи, которые в большинстве случаев рассматриваются как стресс-индуцированные расстройства (что, к сожалению, мало знакомо интернистам), однако в настоящее время известно, что и в соматических тканях возможен дефицит ГАМК-ергической активности. К сожалению, большинство пациентов компенсирует ГАМК-дефицитарные состояния самостоятельно, используя активаторы рецепторов ГАМК-А: алкоголь (в малых и средних дозах), бензодиазепины и барбитураты (в составе популярных седативных препаратов). Опасность длительной «терапии» этими средствами общеизвестна.

### Применение аминифенилмасляной кислоты гидрохлорида

Одним из эффективных ГАМК-ергических препаратов, отличающихся хорошей переносимостью, является аминифенилмасляной кислоты гидрохлорид (АФМКГ), синтезированный в Советском Союзе в 60-е годы прошлого века вскоре после обнаружения ГАМК в головном мозге. Анвифен® – АФМКГ, выпускаемый в желатиновых капсулах по 50 и 250 мг. Наличие «педиатрической» дозы 50 мг выгодно отличает Анвифен® от его аналогов. Разумеется, Анвифен® следует принимать только в соответствии с зарегистрированными показаниями, которыми, в частности, являются астенические и тревожно-невротические состояния; бессонница и ночная тревога у пожилых; головокружение, связанное с дисфункциями вестибулярного анализатора различного генеза; профилактика укачивания при кинетозах; в составе комплексной терапии алкогольного абстинентного синдрома для купирования психопатологических и соматовегетативных расстройств. Препарат показал высокую эффективность и безопасность в отечественной практике [42–47]. Врачам следует учесть, что в подавляющем большинстве случаев все соматические заболевания (эндогенные стрессоры) и внешние психотравмирующие факторы (экзогенные стрессоры) сопровождаются астеническими и тревожными симптомами, которые являются показанием для назначения Анвифена®. В настоящее время установлено, что точки приложения Анвифена® – это не только ГАМК-ергическая система головного мозга (стресс-лимитирующие системы), но и ГАМК-ергические структуры соматических тканей (органопротекция).

Говоря о нейропротекции в год 70-летия открытия ГАМК как главного тормозного медиатора ЦНС следует еще раз акцентировать внимание на ГАМК-дефицитарных состояниях в общемедицинской практике, которые имеют полиморфную клиническую картину. Своевременная диагностика этих состояний не представляет трудностей, а для их эффективной коррекции практикующие врачи имеют действенный и обладающий высоким профилем безопасности аналог ГАМК – АФМКГ (Анвифен®).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roberts E, Frankel S. Aminobutyric acid in brain: Its formation from glutamic acid. *J Biol Chem.* 1950 Nov;187(1):55-63.
2. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules.* 2019 Jul 24;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
3. Mann EO, Kohl MM, Paulsen O. Distinct roles of GABA(A) and GABA(B) receptors in balancing and terminating persistent cortical activity. *J Neurosci.* 2009 Jun 10;29(23):7513-7518. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6162-08.2009.
4. Takano K, Yatabe MS, Abe A, et al. Characteristic expressions of GABA receptors and GABA producing/transporting molecules in rat kidney. *PLoS One.* 2014 Sep 4;9(9):e105835. doi: 10.1371/journal.pone.0105835. eCollection 2014.
5. Di Sabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem.* 2016 Oct;139 Suppl 2(Suppl 2):136-153. doi: 10.1111/jnc.13607.
6. Kaminsky N, Bihari O, Kanner S, Barzilai A. Connecting malfunctioning glial cells and brain degenerative disorders. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 2016 Jun;14(3):155-165. doi: 10.1016/j.gpb.2016.04.003. Epub 2016 May 28.
7. Bagli E, Goussia A, Moschos MM, Agnantis N, Kitsos G. Natural compounds and neuroprotection: Mechanisms of action and novel delivery systems. *In Vivo.* 2016;30:535-547.
8. Crowley T, Cryan JF, Downer EJ, O'Leary OF. Inhibiting neuroinflammation: The role and therapeutic potential of GABA in neuro-immune interactions. *Brain Behav Immun.* 2016 May;54:260-277. doi: 10.1016/j.bbi.2016.02.001. Epub 2016 Feb 3.
9. Wu C, Qin X, Du H, et al. The immunological function of GABAergic system. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition).* 2017 Mar;22:1162-1172. doi: 10.2741/4573.
10. Prud'homme GJ, Glinka Y, Wang Q. Immunological GABAergic interactions and therapeutic applications in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2015 Nov;14(11):1048-56. doi: 10.1016/j.autrev.2015.07.011. Epub 2015 Jul 29.
11. Cho YR, Chang JY, Chang HC. Production of gamma-aminobutyric acid (GABA) by *Lactobacillus buchneri* isolated from kimchi and its neuroprotective effect on neuronal cells. *J Microbiol Biotechnol.* 2007 Jan;17(1):104-9.
12. Li W, Wei M, Wu J, et al. Novel fermented chickpea milk with enhanced level of  $\gamma$ -aminobutyric acid and neuroprotective effect on PC12 cells. *PeerJ.* 2016 Aug 4;4:e2292. doi: 10.7717/peerj.2292. eCollection 2016.
13. Zhou C, Li C, Yu HM, et al.

- Neuroprotection of gamma-aminobutyric acid receptor agonists via enhancing neuronal nitric oxide synthase (Ser847) phosphorylation through increased neuronal nitric oxide synthase and PSD95 interaction and inhibited protein phosphatase activity in cerebral ischemia. *J Neurosci Res.* 2008 Oct;86(13):2973-83. doi: 10.1002/jnr.21728.
14. Liu L, Li CJ, Lu Y, et al. Baclofen mediates neuroprotection on hippocampal CA1 pyramidal cells through the regulation of autophagy under chronic cerebral hypoperfusion. *Sci Rep.* 2015 Sep 28;5:14474. doi: 10.1038/srep14474.
15. Wei XW, Yan H, Xu B, et al. Neuroprotection of co-activation of GABA receptors by preventing caspase-3 denitrosylation in KA-induced seizures. *Brain Res Bull.* 2012 Sep 1;88(6):617-23. doi: 10.1016/j.brainresbull.2012.05.008. Epub 2012 May 18.
16. Okada T, Sugishita T, Murakami T, et al. Effect of the defatted rice germ enriched with GABA for sleeplessness, depression, autonomic disorder by oral administration. *J Jpn Soc Food Sci.* 2000;47(8):596-603. doi: 10.3136/nskkk.47.596
17. Chuang CY, Shi YC, You HP, et al. Antidepressant effect of GABA-rich monascus-fermented product on forced swimming rat model. *J Agric Food Chem.* 2011 Apr 13;59(7):3027-34. doi: 10.1021/jf104239m. Epub 2011 Mar 4.
18. Yamatsu A, Yamashita Y, Pandharipande T, et al. Effect of oral  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) administration on sleep and its absorption in humans. *Food Sci Biotechnol.* 2016 Apr 30;25(2):547-551. doi: 10.1007/s10068-016-0076-9. eCollection 2016.
19. Kim S, Jo K, Hong KB, et al. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep. *Pharm Biol.* 2019 Dec;57(1):65-73. doi: 10.1080/13880209.2018.1557698.
20. Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, et al. Relaxation and immunity enhancement effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors.* 2006;26(3):201-8. doi: 10.1002/biof.5520260305.
21. Seo YC, Choi WY, Kim JS, et al. Enhancement of the cognitive effects of GABA from monosodium glutamate fermentation by *Lactobacillus sakei* B2-16. *Food Biotechnol.* 2012;26(1):29-44. doi: 10.1080/08905436.2011.645937
22. Reid SNS, Ryu JK, Kim Y, Jeon BH. The effects of fermented *Laminaria japonica* on short-term working memory and physical fitness in the elderly. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018 Sep 9;2018:1764038. doi: 10.1155/2018/1764038. eCollection 2018.
23. Reid SNS, Ryu JK, Kim YS, Jeon BH. GABA-enriched fermented *Laminaria japonica* improves cognitive impairment and neuroplasticity in scopolamine- and ethanol-induced dementia model mice. *Nutr Res Pract.* 2018 Jun;12(3):199-207. doi: 10.4162/nrp.2018.12.3.199. Epub 2018 Apr 25.
24. Choi WC, Reid SNS, Ryu JK, et al. Effects of  $\gamma$ -aminobutyric acid-enriched fermented sea tangle (*Laminaria japonica*) on brain derived neurotrophic factor-related muscle growth and lipolysis in middle aged women. *Algae.* 2016;31(2):175-187. doi: 10.4490/algae.2016.31.6.12
25. Nejati F, Rizzello CG, Cagno RD, et al. Manufacture of a functional fermented milk enriched of angiotensin-I converting enzyme (ACE)-inhibitory peptides and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA). *Food Sci Technol.* 2013;51(1):183-9. doi: 10.1016/j.lwt.2012.09.017
26. Kimura M, Hayakawa K, Sansawa H. Involvement of gamma-aminobutyric acid (GABA) B receptors in the hypotensive effect of systemically administered GABA in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol.* 2002 Aug;89(4):388-94. doi: 10.1254/jjp.89.388
27. Matsubara F, Ueno H, Kentaro T, et al. Effects of GABA supplementation on blood pressure and safety in adults with mild hypertension. *Jpn Pharmacol Ther.* 2002;30:963-72.
28. Nishimura M, Yoshida S, Haramoto M, et al. Effects of white rice containing enriched gamma-aminobutyric acid on blood pressure. *J Tradit Complement Med.* 2015 Jan 8;6(1):66-71. doi: 10.1016/j.jtcme.2014.11.022. eCollection 2016 Jan.
29. Becerra-Tomas N, Guasch-Ferre M, Quilez J, et al. Effect of functional bread rich in potassium,  $\gamma$ -aminobutyric acid and angiotensin-converting enzyme inhibitors on blood pressure, glucose metabolism and endothelial function: A double-blind randomized crossover clinical trial. *Medicine (Baltimore).* 2015 Nov;94(46):e1807. doi: 10.1097/MD.0000000000001807.
30. Ngo DH, Vo TS. An Updated Review on Pharmaceutical Properties of Gamma-Aminobutyric Acid. *Molecules.* 2019 Jul 24;24(15):2678. doi: 10.3390/molecules24152678.
31. Soltani N, Qiu H, Aleksic M, et al. GABA exerts protective and regenerative effects on islet beta cells and reverses diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Jul 12;108(28):11692-7. doi: 10.1073/pnas.1102715108. Epub 2011 Jun 27.
32. Untereiner A, Abdo S, Bhattacharjee A, et al. GABA promotes  $\beta$ -cell proliferation, but does not overcome impaired glucose homeostasis associated with diet-induced obesity. *FASEB J.* 2019 Mar;33(3):3968-3984. doi: 10.1096/fj.201801397R. Epub 2018 Dec 3.
33. Bansal P, Wang S, Liu S, et al. GABA coordinates with insulin in regulating secretory function in pancreatic INS-1  $\beta$ -cells. *PLoS One.* 2011;6(10):e26225. doi: 10.1371/journal.pone.0026225. Epub 2011 Oct 21.
34. Liu W, Son DO, Lau HK, et al. Combined oral administration of GABA and DPP-4 inhibitor prevents beta cell damage and promotes beta cell regeneration in mice. *Front Pharmacol.* 2017 Jun 20;8:362. doi: 10.3389/fphar.2017.00362. eCollection 2017.
35. Tian J, Dang HN, Yong J, et al. Oral treatment with  $\gamma$ -aminobutyric acid improves glucose tolerance and insulin sensitivity by inhibiting inflammation in high fat diet-fed mice. *PLoS One.* 2011;6(9):e25338. doi: 10.1371/journal.pone.0025338. Epub 2011 Sep 22.
36. Huang CY, Kuo WW, Wang HF, et al. GABA tea ameliorates cerebral cortex apoptosis and autophagy in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Funct Foods.* 2014;6:534-544. doi: 10.1016/j.jff.2013.11.020
37. Hagiwara H, Seki T, Ariga T. The effect of pre-germinated brown rice intake on blood glucose and PAI-1 levels in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2004 Feb;68(2):444-7. doi: 10.1271/bbb.68.444.
38. Adamu HA, Imam MU, Ooi DJ, et al. Perinatal exposure to germinated brown rice and its gamma amino-butyric acid-rich extract prevents high fat diet-induced insulin resistance in first generation rat offspring. *Food Nutr Res.* 2016 Feb 2;60:30209. doi: 10.3402/fnr.v60.30209. eCollection 2016.
39. Ito Y, Mizukuchi A, Kise M, et al. Postprandial blood glucose and insulin responses to pre-germinated brown rice in healthy subjects. *J Med Invest.* 2005 Aug;52(3-4):159-64. doi: 10.2152/jmi.52.159.
40. Hsu TF, Kise M, Wang MF, et al. Effects of pre-germinated brown rice on blood glucose and lipid levels in free-living patients with impaired fasting glucose or type 2 diabetes. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2008 Apr;54(2):163-8. doi: 10.3177/jnsv.54.163.
41. Hayakawa T, Suzuki S, Kobayashi S, et al. Effect of pre-germinated brown rice on metabolism of glucose and lipid in patients with diabetes mellitus type 2. *J Jpn Assoc Rural Med.* 2009;58(4):438-446. doi: 10.2185/jjrm.58.438
42. Лукушкина ЕФ, Карпович ЕИ, Чабан ОД. Амино-фенилмасляная кислота (Анвифен): клинико-фармакологические аспекты и опыт применения в детской неврологии. Русский медицинский журнал. 2014;(1):1-4. [Lukushkina EF, Karpovich EI, Chaban OD. Amino-phenylbutyric acid (Anvifen): clinical and pharmacological aspects and experience in pediatric neurology. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(1):1-4. (In Russ.)].
43. Зыков ВП, Комарова ИБ. Возможность использования аминифенилмасляной кислоты в практике детского невролога. Русский медицинский журнал. 2013;(24):1166-8. [Zykov VP, Komarova IB. The possibility of using aminophenylbutyric acid in the practice of a pediatric neurologist. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(24):1166-8. (In Russ.)].
44. Есин РГ, Есин ОР, Шамсутдинова РФ. Современные подходы к коррекции дезадаптационных (психовегетативных) расстройств у детей и подростков с головной болью напряжения. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015;94(1):106-12. [Esin RG, Esin OR, Shamsutdinova RF. Modern approaches to the correction of maladaptive (psycho-vegetative) disorders in children and adolescents with tension headaches.

Pediatriya. *Zhurnal im. G.N. Speranskogo*. 2015;94(1):106-12. (In Russ.)].

45. Esin OR. Treatment of Tension-Type Headaches in Adolescents (14–15 Years Old): the Efficacy of Aminophenylbutyric Acid Hydrochloride. *BioNanoScience*. 2018;8(1): 418-22. doi:10.1007/s12668-018-0507-6

46. Есин ОР, Хайруллин ИХ, Есин РГ, Токарева НВ. Головная боль напряжения:

эффективность ГАМКергического препарата анвифен. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016;116(2):58-61.

[Esin OR, Khairullin IK, Esin RG, Tokareva NV. Tension type headache: GABA-ergic drug anvifen efficacy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2016;116(2): 58-61. (In Russ.)].

47. Есин РГ, Хайруллин ИХ,

Мухаметова ЭР, Есин ОР. Персистирующее постурально-перцептивное головокружение. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(4):28-33.

[Esin RG, Khairullin IK, Mukhametova ER, Esin OR. Persistent postural-perceptual dizziness. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2017;117(4):28-33 (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

25.03.2020/28.04.2020/10.05.2020

### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «ФармФирма «Сотекс». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Есин Р.Г. <http://orcid.org/0000-0001-6762-8845>

Есин О.Р. <https://orcid.org/0000-0003-4244-4446>

Хакимова А.Р. <https://orcid.org/0000-0001-9986-321>