

СПЕКТР ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ГЛИЦИНА

Т. Потупчик¹, кандидат медицинских наук,
О. Веселова¹, кандидат медицинских наук,
Л. Эверт², доктор медицинских наук,
Я. Нарциссов³, кандидат физико-математических наук,
И. Гацких¹, **И. Брюханова**¹, **М. Анисимова**¹

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²НИИ медицинских проблем Севера, Красноярск

³НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии,
Национальный исследовательский
ядерный университет «МИФИ», Москва

E-mail: potupchik_tatyana@mail.ru

Представлен широкий спектр фармакологических эффектов препарата Глицин и результатов клинических исследований, касающихся оценки его эффективности и безопасности. Рассмотрены возможности применения препарата Глицин в терапевтической и педиатрической практике с позиций результатов отдельных фундаментальных исследований.

Ключевые слова: аминокислоты, глицин, нейромедиаторы.

Аминокислоты играют важную роль в функционировании организма как материал для синтеза белков и источник разнообразных метаболитов, в том числе нейромедиаторов. Так, тирозин — источник L-DOPA, дофамина, норадреналина и адреналина, а триптофан — предшественник серотонина [26]. Некоторые аминокислоты сами являются нейромедиаторами. Например, глутамат и аспартат — возбуждающие нейромедиаторы, а глицин и ГАМК — тормозные [22, 23].

Дисбаланс аминокислот в биологических жидкостях возникает, когда нарушается их поступление из пищеварительной системы в кровь вследствие метаболизма аминокислот в крови, их поступления в нервную систему через гематоэнцефалический барьер и метаболизма в нервной системе. Результат этих процессов — недостаточные или избыточные уровни нейромедиаторов и зависящие от этого неврологические нарушения [7].

Аминокислоты транспортируются через гематоэнцефалический барьер из крови в мозг при посредстве нескольких транспортных систем. L-система транспортирует нейтральные аминокислоты (неполярные и ароматические), A/ASC-система — преимущественно полярные, y^+ -система — положительно заряженные, β -система — таурин и β -аланин [28]. Изменение уровня аминокислот в крови способно нарушить баланс аминокислот, конкурирующих за одну и ту же транспортную систему, так как избыток одной аминокислоты может помешать транспорту другой.

На стадии созревания организма и при некоторых заболеваниях в понятие незаменимости аминокислот вкладывается разный смысл [37]. Потребность организма в аминокислотах может способствовать переходу некоторых из них в разряд незаменимых (например, аргинин, глицин, пролин и таурин), что зависит от стадии онтогенеза [21]. Включение аминокислот в состав белков происходит наиболее интенсивно в фетальный и неонатальный периоды.

Метаболизм аминокислот при разных физиологических и патологических состояниях различен, что ведет к изменению гомеостаза в целом [4, 19, 20]. Концепция о функциональных аминокислотах позволяет рассматривать аминокислоты как модификаторы гомеостаза, регулирующие ключевые метаболические пути и способствующие улучшению состояния здоровья, оптимальному росту, нервно-психическому развитию, лактации и репродукции [33]. Дефицит функциональных аминокислот способен нарушать не только синтез белка, но и гомеостаз в целом.

Глицин относится к аминокислотам, функционально важным для новорожденных. Значительная часть – до 90% – глицина синтезируется из его предшественников, что обеспечивает высокую скорость его утилизации и поддерживает биосинтез белка, креатинина, метилентетрагидрофолата, нуклеотидов и других азотсодержащих продуктов [19, 33]. Учитывая значимость обеспечения организма аминокислотами в период максимального напряжения метаболизма, каковым является перинатальный период, следует максимально эффективно корректировать их баланс [14].

Глицин – агонист глицинового участка NMDA-рецептора глутаматергических структур. Он оптимизирует метаболические процессы в тканях мозга, оказывает седативное и антидепрессивное действие [27], нормализует процессы возбуждения и торможения в центральной нервной системе (ЦНС), повышает умственную работоспособность, влияет на процессы вегетативной регуляции [9]. Биологическое значение глицина обусловлено также его участием в биосинтезе белков, в частности коллагена, составляющего основу кожи, костей, хрящей, сухожилий и обеспечивающего их прочность и эластичность [2, 15].

В исследовании А.С. Гориной и Л.С. Колесниченко (2011) у детей с ранним аутизмом при синдроме Аспергера обнаружено изменение в сыворотке крови уровня аминокислот, принадлежащих к нескольким транспортным системам (прежде всего – к А/АСС, Х-АГ-, β , γ^+). При ухудшении состояния изменения усиливались и обнаруживались изменения уровня других аминокислот. Эти данные можно объяснить возможным нарушением баланса аминокислот, имеющих нейромедиаторные функции: аспартата и глутамата – медиаторов возбуждающей нейротрансмиссии; ГАМК и глицина – медиаторов тормозной нейротрансмиссии [24]. Недостаток метионина и тирозина может быть индикатором нарушения белкового питания, а недостаток тирозина, кроме того, – возможным фактором нарушения когнитивных функций при ухудшении состояния [7, 25].

Глицин предохраняет ткани от интоксикации при гипоксии или реперфузии [34, 36]. В условиях гипоксии под влиянием глицина наблюдались увеличение продолжительности жизни нейронов коры головного мозга [35]. Глицин значительно снижает количество продуктов окислительного стресса в зоне ишемии, что показано в экспериментах с фокальной ишемией [31]. Противоишемический эффект глицина может быть связан с улучшением микроциркуляции, поскольку известно, что нанесение глицина на глиальную оболочку головного мозга крысы приводит к существенному (примерно в 1,5–2,0 раза) расширению артериол [30].

На модели гипоксии синусоидальных эндотелиальных клеток печени показано, что глицин предотвращает снижение уровня аденозинтрифосфата и защищает клетки от некротической гибели [29]. По мнению авторов, это свидетельствует об ингибировании глицином открытия неспецифического анионного канала, активация которого приводит к набуханию клетки и последующему нарушению мембраны. На примере митохондрий кардиомиоцитов продемонстрировано, что глицин защищает эти органеллы от циклоспорин-А-чувствительного набухания, возникающего после ишемии, т.е. глицин способен предотвращать открытие неспецифической митохондриальной поры [31].

Данные литературы свидетельствуют о возможности активации перекисных процессов в тканях мозга в условиях гипоксии [18]. А.А. Селин и соавт. (2012) оценивали накопление активных форм кислорода (АФК) в митохондриях после кратковременного воздействия гипоксии. В условиях окисления сукцината генерация АФК митохондриями протекала ускоренными темпами, которые значительно возрастали после инкубации в течение 10 мин. Если инкубация проводилась в присутствии глицина, скорость образования АФК была значительно ниже. Полученные данные свидетельствуют о том, что в условиях гипоксии глицин защищает энергетiku митохондрий мозга. Наиболее вероятный механизм этого процесса – снижение генерации АФК [12].

Указанный механизм защиты нервных клеток в условиях гипоксии позволяет предположить возможное участие глицина в профилактике когнитивных нарушений у лиц с сахарным диабетом типа 2 (СД2). При СД2 в основе поражения ЦНС лежат активация альтернативных путей распада глюкозы (пентозофосфатного цикла), окислительный стресс и угнетение процесса обмена энергии в нервных тканях [4, 5].

В ряде исследований подтверждено, что глицин оказывает ноотропное и детоксицирующее действие. Так, В.И. Скворцова и соавт. (2007) установили, что применение ком-



Глицин
Таблетки подъязычные 100 мг
50 таблеток

Состав (на одну таблетку):
активное вещество: глицин – 100 мг, вспомогательные вещества:
метилгидроксиэтилцеллюлоза – 1 мг, натрия стеарат – 1 мг.

- Уменьшает психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, повышает социальную адаптацию
- Облегчает засыпание и нормализует сон
- Повышает умственную работоспособность
- Уменьшает вегето-сосудистые расстройства
- Уменьшает выраженность мозговых расстройств при ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме

Способ применения: перорально или трансбuccально.

Глицин от компании ООО «МНПК «БИОТИКИ»:

- ✓ Является лекарственным средством
- ✓ Выпускается уже более 20 лет
- ✓ Производится по уникальной технологии микрокапсулирования, которая позволяет увеличить терапевтический эффект.

показания к применению

<ul style="list-style-type: none"> ☐ Психоэмоциональное напряжение; ☐ Неврозы, стрессовые ситуации; ☐ Сниженная умственная работоспособность; ☐ Ишемический инсульт; ☐ Перинатальные и другие формы энцефалопатий (в том числе алкогольного генеза). 	<ul style="list-style-type: none"> ☐ Вегетососудистая дистония; ☐ Последствия нейроинфекций и черепно-мозговых травм; ☐ Девиантные формы поведения детей и подростков;
---	---

бинированной метаболической терапии (глицином и лимонтаром), направленной на внутриклеточные механизмы регуляции, восстановление баланса между энергетическими потребностями и энергетическими затратами клеток мозговой ткани, устраняет гипоксически-ишемический компонент повреждения ткани мозга. А это, в свою очередь, увеличивает компенсаторные возможности клетки в период окислительного стресса и оптимизирует микроциркуляторные процессы как у больных с энцефалопатией на фоне инсулинзависимого СД, так и у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Как химическое соединение глицин обладает способностью взаимодействовать с рядом химических соединений (альдегидами, кетонами, серосодержащими токсичными веществами, нитратами). Детоксицирующее действие глицина в первую очередь проявляется в отношении фенола. Взаимодействуя с фенолом, глицин образует абсолютно нетоксичное соединение — гиппуровую кислоту, что делает глицин совершенно незаменимым при попадании фенола в окружающую среду. В подобных условиях глицин способен защитить нервную клетку, укрепляя оболочку нейрона, поскольку он необходим для синтеза лецитина — одного из главных компонентов фосфолипидов [6, 11, 32].

Указанные свойства глицина позволяют широко использовать препарат Глицин при функциональных и органических поражениях нервной системы, энцефалопатиях разного генеза, остаточных явлениях после травматических повреждений головного и спинного мозга.

В литературе имеются сведения об антиоксидантном действии глицина, которое проявляется как снижением содержания продуктов перекисного окисления липидов — малонового диальдегида и диеновых конъюгатов [13], так и повышением активности антиоксидантных ферментов — супероксиддисмутазы [16] и каталазы [1]. Ряд авторов указывают, что под действием глицина происходит изменение качественного состава веществ средномолекулярного пула, что может быть интерпретировано как вариант оптимальной коррекции метаболических процессов [10]. Следовательно, метаболические свойства глицина могут способствовать интенсификации репаративных процессов в организме в условиях патологии. Есть также мнение, что глицин как естественный метаболит организма проявляет свойства энергетического антигипоксанта прямого действия, уменьшая степень гипоксического повреждения дыхательной цепи [17].

Накапливаются сведения о взаимодействии препарата Глицин с другими лекарственными средствами. При взаимодействии с антиконвульсантами препарат снижает их токсичность, при сочетании с транквилизаторами, снотворными, нейролептиками ослабляет побочное действие на ЦНС [3].

В отделе пограничной психиатрии Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского в рамках рандомизированного плацебоконтролируемого исследования изучали эффективность и безопасность твердой лекарственной формы препарата на основе фармацевтической композиции из микрокапсулированного глицина и магния стеарата (Глицин) у больных, страдающих расстройством адаптации с преобладанием нарушения других эмоций. Эффективным воздействием препарата считали при улучшении состояния пациентов, получавших его в течение 4 нед исследования. Эффективность оценивали по суммарным баллам подшкал НАМ-А, указывающих на редукцию как симптомов идеаторной тревоги, так и проявлений соматовегетативного спектра. В группе

Глицина у 82,4% пациентов достигнуто выраженное улучшение по шкале CGI, тогда как в группе, получавшей плацебо, этот показатель составил 14,3%. Глицин оказался безопасным и хорошо переносился пациентами. Согласно результатам психофизиологического и нейроветерологического исследований, препарат оказывает ваготоническое влияние, характер которого является седативным [8].

Таким образом, препарат Глицин дает широкий спектр фармакологических эффектов. Важные его свойства: хороший профиль безопасности; отсутствие возрастных ограничений; широкие возможности подбора индивидуальных доз; возможность создания комплексных схем лечения, в которых Глицин сочетается с другими лекарственными средствами. Терапевтическая эффективность Глицина выражается в универсальном антистрессовом действии, нормализации состояния нервной системы в период возбуждения, переутомления или общей астении (мягкое седативное действие), улучшении умственной работоспособности и памяти (ноотропное действие), антитоксическом действии при химических (в том числе — алкогольных) интоксикациях.

Литература

1. Абдувалиев А.А., Зохидов Ж.М., Нишантаев М.К. и др. Влияние глицина на активность каталазы в динамике экспериментального инфаркта миокарда // Успехи современного естествознания. — 2013; 9: 11.
2. Бороздун С.В., Паничева Е.С., Боброва Е.И. и др. Современные направления в исследовании этиопатогенеза идиопатического сколиоза у детей // Якутский медицинский журнал. — 2011; 35 (3): 10–4.
3. Бурчинский С.Г. Опасности и риски ноотропной фармакотерапии: миф или реальность? // Рац. фармакогер. — 2007; 1: 62–6.
4. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н. и др. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа // Современные проблемы науки и образования. — 2015; 4.
5. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н. и др. Роль мозгового нейротрофического фактора (BDNF) в патогенезе неврологических расстройств у пациентов с сахарным диабетом // Современные проблемы науки и образования. — 2015; 4.
6. Гончарова О.В., Вахрамеева С.Н. Метаболическая терапия: перспективы применения. Материалы Научно-практической конференции педиатров России «Фармакотерапия и фармакогенетика в педиатрии». М., 26–28 сентября 2000 г.; 41.
7. Горина А.С., Колесниченко Л.С. Аминокислоты сыворотки крови и мочи у детей с синдромом Аспергера // Сиб. мед. журн. — 2011; 7: 69–73.
8. Григорова О.В., Ромасенко Л.В., Файзуллоев А.З. и др. Применение Глицина в лечении пациентов, страдающих расстройством адаптации // Практическая медицина. — 2012; 57 (2): 178–82.
9. Зайцева О.И., Терещенко В.П., Прахин Е.И. и др. Особенности формирования вегетативного гомеостаза у детей школьного возраста в различных регионах Сибири // Успехи современного естествознания. — 2005; 4: 13–6.
10. Зубаткина О.В., Малахова М.Я. Изменения средномолекулярного пула веществ при приеме глицина // Эфферентная терапия. — 2000; 6 (1): 63–5.
11. Попов С.Б., Слюсаренко И.Т. Отчет о проведении ограниченных клинических испытаний препарата Глицисед®-КМП (производство ОАО «Киевмедпрепарат»). Украинская фармацевтическая академия, клиническая база Фармакологического комитета МЗО Украины. Харьков, 1998.
12. Селин А.А., Лобышева Н.В., Воронцова О.Н. и др. Механизм действия глицина как протектора нарушения энергетики тканей мозга в условиях гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. — 2012; 153 (1): 52–5.
13. Тоньшин А.Л., Лобышева Н.И., Ягужинский Л.С. и др. Влияние тормозного нейромедиатора глицина на медленные деструктивные процессы в срезах коры больших полушарий головного мозга при анокии // Биохимия. — 2007; 72 (5): 631–41.
14. Шейбак Л.Н. Особенности обеспечения и потребность в аминокислотах в периоде новорожденности // Вестник ВГМУ. — 2015; 14 (2): 23–30.
15. Эверт Л.С., Бороздун С.В., Боброва Е.И. и др. Диагностика дисплазии соединительной ткани с использованием биомаркеров // Journal of Siberian Federal University. Chemistry. — 2009; 4 (2): 385–90.

16. Юлдашов С.И., Юлдашев Н.М., Алимходжаева Н.Т. и др. Активность супероксиддисмутазы в динамике экспериментального инфаркта миокарда и на фоне лечения глицином // Успехи современного естествознания. – 2013; 9: 75–6.
17. Яковлева Е.В. Влияние глицина на психоэмоциональные и вегетативные нарушения у больных ревматоидным артритом // Рецпт. – 2006; 2: 103–9.
18. Abramov A., Scorziello A., Duchon M. Three distinct mechanisms generate oxygen free radicals in neurons and contribute to cell death during anoxia and reoxygenation // J. Neurosci. – 2007; 27 (5): 1129–38.
19. Brosnan J., Brosnan M. Creatine metabolism and the urea // Mol. Genet. Metab. – 2010; 100 (1): 49–52.
20. Pereira S. et al. Insulin resistance of protein metabolism in type 2 diabetes // Diabetes. – 2008; 57 (1): 56–63.
21. Wang J. et al. Gene expression is altered in piglet small intestine by weaning and dietary glutamine supplementation // J. Nutr. – 2008; 138 (6): 1025–32.
22. Cohen B. GABA-transaminase, the liver and infantile autism // Med. Hypotheses. – 2001; 57 (6): 673–4.
23. Connors S., Crowell D. Secretin and autism: the role of cysteine // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. – 1999; 38 (7): 795–6.
24. Evans C., Dunstan R., Rothkirch T. et al. Altered amino acid excretion in children with autism. // Nutr. Neurosci. – 2008; 11 (1): 9–17.
25. James S., Melnyk S., Jernigan S. Metabolic endophenotype and related genotypes are associated with oxidative stress in children with autism // Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. – 2006; 5 (8): 947–56.
26. Kałuzna-Czapłinska J., Michalska M., Rynkowski J. Determination of tryptophan in urine of autistic and healthy children by gas chromatography/mass spectrometry // Med. Sci. Monit. – 2010; 16 (10): 488–92.
27. Muller W. Effects of piracetam on membrane fluidity in the aged mouse, rat, and human brain // Biochem. Pharmacol. – 1997; 53: 135–40.
28. Ohtsuki S., Terasaki T. Contribution of carrier-mediated transport systems to the blood-brain barrier as a supporting and protecting interface for the brain; importance for CNS drug discovery and development // Pharm. Res. – 2007; 24 (9): 1745–58.
29. Nishimura Y., Lemasters J. Glycine blocks opening of a death channel in cultured hepatic sinusoidal endothelial cells during chemical hypoxia // Cell Death Differ. – 2001; 8: 850–8.
30. Podoprigora G., Nartsissov Y., Aleksandrov P. Effect of glycine on microcirculation in pial vessels of rat brain // Bull. Exp. Biol. Med. – 2005; 139 (6): 675–7.
31. Raevskii K., Romanova G., Kudrin V. et al. Balans nejromediatornyh aminokislot i narusheniya integrativnoj deyatel'nosti mozga, vyzvannyye lokal'noj ishemiej frontal'noj kory u krys: efekty piracetama i glicina // Bull. Exp. Biol. Med. – 1997; 123 (4): 370–3.
32. Wahlgren N. A review of earlier clinical studies on neuroprotective agents and current approaches. In: Neuroprotective Agents and Cerebral Ischaemia. Eds. A. Green, A. Cross / Acad. Press Limited, 1997; 337–63.
33. Wu G. Functional Amino Acids in Growth, Reproduction, and Health // Adv. Nutr. – 2010; 1 (1): 31–7.
34. Zhang S., Shi J., Tang Z. et al. Protective effects of glycine pretreatment on brain-death donor liver // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. – 2005; 4 (1): 37–40.
35. Zhao P., Qian H., Xia Y. GABA and glycine are protective to mature but toxic to immature rat cortical neurons under hypoxia // Eur. J. Neurosci. – 2005; 22 (2): 289–300.
36. Zhong Z., Wheeler M., Li X. et al. L-Glycine: a novel antiinflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2003; 6 (2): 229–40.
37. Wu G. Amino acids: metabolism, functions, and nutrition // Amino Acids. – 2009; 37 (1): 1–17.

A SPECTRUM OF PHARMACOLOGICAL EFFECTS OF GLYCINE

T. Potupchik¹, Candidate of Medical Sciences; **O. Veselova**¹, Candidate of Medical Sciences; **L. Evert**², MD; **Ya. Nartsissov**³, Candidate of Physical and Mathematical Sciences; **I. Gatskikh**¹, **I. Bryukhanova**¹; **M. Anisimova**¹

¹Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk

³Research Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, National Research Nuclear University, Moscow Engineering Physics Institute, Moscow

The paper gives a broad spectrum of pharmacological effects of Glycine and the results of clinical trials evaluating its efficacy in therapeutic and pediatric practice in the contexts of the results of some fundamental studies.

Key words: amino acids, glycine, neurotransmitters.