По нашему мнению, целесообразно использование пчелиного подмора в виде водного отвара.

Выводы:

Результаты исследования химического состава пчелиного подмора, биотехнологических свойств и влияние препаратов пчелиного подмора на морфологические и биохимические показатели крови лабораторных животных позволяют сделать заключение о перспективности его использования для производства высококачественного напитка, обладающего лечебно-профилактическими и апитерапевтическими свойствами.

1. Черевко Ю.А. «Пчеловодство» - Москва, издательства «ЭКСМО-Пресс», «Лик пресс», 2001 г.
2. Кашина Е.В., Шелепов В.Т., Фелелова И.А. Биологически активные вещества из подмора пчел // Пчеловодство. - 2014 г. - № 8.
3. Берикашвили З.Н., Боер И.В. Антибактериальная активность экстрактов пчелиного подмора // Вестник КГАУ - 2009 г. - № 3.
4. Щепеткова А.Г., Халько Н.В., Жук Е.С. «Регуляция обменных процессов и состояние естественной резистентности организма животных при использовании пчелиного подмора», Материалы XIV Всероссийской научно-практической конференции «Успехи апитерапии» - 28-30 мая 2009 г.
5. Булгакова Л.В., Крахотин Н.А. Азбука пчеловода. - Москва, Механт, 1993 г.

Данковцев Р.Ю., Лидохова О.В., Губина О.И.

Некоторые аспекты физиологической и патологической роли глицина

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.

Бурденко»

(Россия, Воронеж)

doi: 10.18411/lj-05-2020-08

idsp: ljjournal-05-2020-08

Аннотация

Около 30 лет назад была установлена физиологическая роль аминокислоты глицина как нейромедиатора тормозных процессов в нервной системе. За это время накопилось множество научных фактов, подтверждающих его важное значение в работе всего организма. Были установлены его ранее неизвестные физиологические функции, а также роль в патогенезе таких заболеваний как ожирение, некоторые иммунные расстройства и врожденные заболевания ЦНС.

Целью данной работы является обзор широкого спектра научных трудов, посвященных изучению физиологической и патофизиологической роли глицина, а также оценка перспектив фармакологического воздействия на глициновые рецепторы с целью лечения шизофрении, ожирения и других глицинзависимых патологических процессов.

Ключевые слова: глицин, глициновый рецептор, некототическая гиперглицинемия

Abstract

About 30 years ago, the physiological role of the amino acid glycine was established as a neurotransmitter of inhibitory processes in the nervous system. During this time, many scientific facts have accumulated, confirming its significant importance in the work of the whole organism. Its previously unknown physiological functions were established, as well as its role in the pathogenesis of diseases such as obesity, some immune disorders and congenital diseases of the central nervous system.

The goal of this article is to review a wide range of scientific papers devoted to the study of the physiological and pathophysiological role of glycine, as well as assess the prospects of pharmacological effects on glycine receptors for the treatment of schizophrenia, obesity and other glycine-dependent pathological processes.

Key words: glycine, glycine receptor, nonketotic hyponatremia

Центральные Gly-рецепторы. Одной из самых первых установленных физиологических функций глицина стала его роль тормозного нейромедиатора в нервной системе, а именно агониста глициновых рецепторов (далее GlyR), а также специфического коактиватора рецепторов N-метил-D-аспартата (далее NMDA-рецепторы). В передних рогах спинного мозга глицин используется клетками Реншоу для передачи тормозного постсинаптического потенциала на α -мотонейроны, что предотвращает перевозбуждение последних. Подобную функцию глицин выполняет и непосредственно в головном мозге.

Периферические Gly-рецепторы. Показано, что GlyR экспрессируются в некоторых периферических тканях, не относящихся к нервной системе. В этих тканях глицин выступает в качестве стимулятора секреции ключевых гормонов обмена глюкозы, а именно инсулина, глюкагона и глюкагонподобного пептида-1. Исследования, проведенные на клетках островка Лангерганса, взятых у здоровых доноров, показали, что они экспрессируют GlyR, особенно субъединицу GlyR-1, а также транспортёры глицина первого и второго типа. Активация GlyR глицином приводит к деполяризации мембраны и усилению продукции инсулина β -клетками. Однако, так же было установлено, что при наличии у доноров β -клеток сахарного диабета II типа (СД-II) стимуляция GlyR глицином не вызывала подобного эффекта, что, по-видимому, связано с их гипофункцией. Таким образом, наряду с инсулинорезистентностью, возникающее при СД-II типа нарушение кинетики секреции инсулина, вероятно, можно связать с нарушением глицин-зависимой стимуляции β -клеток.

Из клеток иммунной системы GlyR обнаружены на макрофагах, Т-лимфоцитах и нейтрофилах. В этих клетках стимуляция GlyR подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, вызывая их гиперполяризацию посредством изменения концентрации внутриклеточного кальция, что в конечном счёте оказывает противовоспалительный эффект.

Роль глицина в работе NMDA-рецепторов. Совместная активация NMDA-рецепторов глутаматом и глицином играет важную роль в патогенезе некоторых заболеваний. Так, высказывается предположение, что причиной шизофрении является гипофункция NMDA-рецепторов в головном мозге. В свою очередь также предполагается, что гипофункция этих рецепторов может быть обусловлена недостатком глицина как коактиватора.

Установлено, что активация NMDA-рецепторов глицином в заднем комплексе ядер блуждающего нерва вызывает снижение глюконеогенеза в печени, в то время как их ингибирование имеет обратный эффект и, кроме того, снижает количество потребляемой пищи. В тоже время богатая жирами пища вызывает усиленный синтез GlyR в гипоталамусе. Приведённые факты позволяют предположить роль GlyR в регуляции пищевого поведения и орексигенных сигналов при ожирении. Возможно, именно гиперпродукция GlyR в гипоталамусе обуславливает потребление большого количества пищи тучными людьми вопреки их реальным потребностям.

Роли глицина в эмбриональном развитии мозга. Отмечено, что в мозге эмбриона глицин играет роль возбуждающего нейромедиатора, что обусловлено особенностями строения GlyR и распределением ионов хлора вне и внутри нейронов. Так, вследствие повышенного содержания ионов хлора в нейроне эмбрионов активация

GlyR вызывает их резкую утечку во внеклеточное пространство, что в свою очередь деполяризует мембрану клеток и создаёт возбуждающий потенциал.

В головном мозге эмбриона количество GlyR в три раза превышает таковое в спинном мозге, что создаёт их восходящий концентрационный градиент. Показано, что после рождения GlyR начинают перестраиваться на тормозную функцию согласно градиенту: спинной мозг, затем ствол мозга, мозжечок, гиппокамп, и, наконец, кора больших полушарий. Параллельно в отдельных участках мозга происходит полная их инволюция. В итоге у взрослого человека в больших количествах GlyR можно обнаружить лишь в спинном мозге, мозжечке, таламусе и гиппокампе.

Полагают, что физиологическим смыслом такой перестройки является создание фоновой стимуляции нервной системы эмбриона, что обеспечивает её антенатальное развитие без участия раздражителей внешней среды. Позднее эта система упраздняется при рождении.

Нарушения обмена глицина. В организме человека распад глицина происходит в так называемом комплексе глициндекарбоксилазы, который, однако, отсутствует в нейронах, что создаёт предпосылку для возможного патологического накопления глицина в ЦНС. Доказано, что накопление глицина в ЦНС может иметь нейротоксический эффект. Дефект системы распада глицина с последующим его накоплением приводит к развитию глициновой энцефалопатии, или некототической гиперглицинемии.

Глицин как естественный анестетик. Известно, что стимуляция GlyR в определённой мере оказывает анестезирующее действие. Так, препарат для ингаляционного наркоза пропофол, стимулируя GlyR и Н-холинорецепторы, в терапевтических концентрациях усиливают их тормозные влияния, что, как полагают, обуславливает их анестезирующее действие на фоне общего угнетения сознания. Механизм действия данных препаратов на GlyR до сих пор не ясен.

Гепатопротекторные свойства глицина при алкоголизме. Сообщается, что при пероральном приёме глицин оказывает весьма положительный эффект в предупреждении гепатотоксического действия алкоголя. В частности, он оптимизирует работу многих ферментов печени, может оптимизировать и изменять уровень липидов при хроническом алкоголизме, поддерживая структуру клеточной стенки гепатоцитов. Глицин снижает всасывание этанола в желудке и уровень его метаболитических продуктов, в частности ацетальдегида. Глицин способен также бороться со свободнорадикальным окислительным стрессом в гепатоцитах, плазме и мембране эритроцитов человека и животных, страдающих алкогольным поражением печени. На основании вышеупомянутых фактов и сообщений сделано заключение, что глицин является очень эффективным и показательным гепатопротекторным агентом.

Современное применение глицина в медицине. На данный момент в клинической практике глицин нашёл применение как естественный тормозной медиатор нервной системы и регулятор активности NMDA-рецепторов.

В России глицин выпускается фармацевтической промышленностью в виде подъязычных таблеток. По рекомендациям производителей, препарат показан при сниженной умственной работоспособности, стрессовых ситуациях, девиантных формах поведения детей и подростков, различных функциональных и органических заболеваний нервной системы с повышенной возбудимостью, эмоциональной нестабильностью, снижением умственной работоспособности, памяти и нарушением сна, а также при ишемическом инсульте.

На основании гипотезы о том, что причиной шизофрении может являться гипофункция NMDA-рецепторов, вызванная в свою очередь недостатком их коактивации глицином, предлагаются схемы лечения, основанные на принятии больших доз глицина. Так, имеются сообщения, что подобная терапия снижала выраженность негативных симптомов шизофрении, а активация GlyR снижает уровень спонтанной эпилептоидной активности в гиппокампе молодых крыс.

Сайт крупнейшей независимой организаций доказательной медицины «Cochrane» (www.cochrane.org) на поисковой запрос *glycine* выдаёт пять исследований, связанных с глицином, но лишь одно из них обсуждает перспективы применения глутаматэргических препаратов в лечении шизофрении. В частности, отмечается некоторая эффективность данных препаратов при регулярном и длительном применении.

В России, согласно краткому изданию Национального руководства по неврологии в первые дни инсульта рекомендуется применение 1-2 г глицина в сутки, с указанием, что глицин «положительно влияет на клинический исход заболевания, способствует достоверно более полному регрессу очагового неврологического дефицита и снижает 30-дневную летальность». В выше упомянутом исследовании по лечению шизофрении высокими дозами глицина авторы рекомендуют принимать 0,8 г глицина на килограмм массы тела. То есть для пациента среднего телосложения терапевтическая доза будет колебаться в пределах от 40 до 68 г.

1. A Glycine-Insulin Autocrine Feedback Loop Enhances Insulin Secretion from Human Cells and Is Impaired in Type 2 Diabetes / R.Yan-Do [et al.] // *Diabetes*. – 2016. – Vol 65(8) – P. 2311-2321.
2. A new perspective on the importance of glycine conjugation in the metabolism of aromatic acids / Badenhorst CP [et al.] // *Drug Metabolism Reviews* – 2014. – Т. 46(3) – P. 343-361.
3. Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus/ Chen R. [et al.] // *The Journal of Physiology* – 2014. – Т. 592(10) – P. 2153-2168.
4. Pérez-Torres I. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine / Pérez-Torres I, Zuniga-Munoz AM, Guarner-Lans V. // *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* – 2017. – Т. 17(1) – P. 15-32
5. Betaine Supplementation Enhances Lipid Metabolism and Improves Insulin Resistance in Mice Fed a High-Fat Diet. / Du J. [et al.] // *Nutrients*. – 2018 г.. – Т. 10. – P. 131.
6. Zhang Y. Functional reconstitution of glycinergic synapses incorporating defined glycine receptor subunit combinations / Zhang Y, Dixon CL, Keramidas A, Lynch JW // *Neuropharmacology* – 2015. – Т. 89. – P. 391-397.
7. Glycine receptor $\alpha 4$ subunit facilitates the early embryonic development in mice/ Nishizono H. [et al.] // *Reproduction* – 2020. – Т. 159(1) – P. 41
8. Cummings KA. Glycine-dependent activation of NMDA receptors/ Cummings KA, Popescu GK. // *The Journal of General Physiology* – 2015. – Т. 145(6) – P. 513-527
9. Manousopoulou A. Hypothalamus proteomics from mouse models with obesity and anorexia reveals therapeutic targets of appetite regulation / Manousopoulou A [et al.] // *Nutrition & Diabetes* – 2016. – Т. 6 – P.204.
10. Maynard SA. Inhibitory Receptor Diffusion Dynamics / Maynard SA, Triller A. // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. – 2019. – Т. 12 – P. 313
11. Razak MA. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review/ Razak MA [et al.] // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* – 2017. – 2017:1716701. doi: 10.1155/2017/1716701.
12. Gimenez C. Pathophysiology of the glutamate and the glycine transporters: new therapeutic targets / Gimenez C, Zafra F, Aragon C. // *Revue neurologique* – 2018. – Т. 67(12) – P.491-504
13. Yang J. Propofol inhibits the local activity and connectivity of nuclei in the cortico-reticulo-thalamic loop in rats / Yang J[et al.] // *Journal of Anesthesia* – 2019 г. – Т. 33(5) – P.572-578
14. Zeb A. Protective effects of dietary glycine and glutamic acid toward the toxic effects of oxidized mustard oil in rabbits / Zeb A, Rahman SU. // *Journal of Functional Foods* – 2017. – Т. 8(1)– P. 429-436.
15. Ascenzi M. The building of the neocortex with non-hyperpolarizing neurotransmitters / Ascenzi M, Bony G. // *Developmental Neurobiology* – 2017. – Т. 77(9) – P.1023-1037
16. Greenwood LM. The effects of glycine on auditory mismatch negativity in schizophrenia / Greenwood LM[et al.] // *Schizophrenia Research* – 2018 г. –Т.191 – P. 61-69
17. Balu DT. The NMDA Receptor and Schizophrenia: From Pathophysiology to Treatment / DT Balu // – *Advances in Pharmacology* – 2016. – Т. 76 – P. 351-382.
18. K. Sato. Why does a steep caudal-rostral gradient exist in glycine content in the brain? / K. Sato. // *Med Hypotheses*. – 2018. – Т. 120. – P. 1-3
19. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018.