

УДК 615.035.1

**Глава 8.**

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ГЛИЦИНА В ОРГАНИЗМЕ  
И ЕГО ВОЗМОЖНЫЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ**

**Макарова Лариса Михайловна**

к.фарм.н., доцент

Пятигорский медико-фармацевтический институт  
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

**Погорелый Василий Ефимович**

д.б.н., профессор

Пятигорский медико-фармацевтический институт  
филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

**Аннотация:** Представлен современный взгляд на роль глицина в организме человека, его применения в медицине и рассмотрен возможный его терапевтический потенциал. Представлены перспективы применения глицина у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом, патологии ЦНС (аутизм и шизофрения), при нарушении полового поведения, обусловленного дефицитом тестостерона, а также в качестве профилактического средства инфекционных заболеваний.

**Ключевые слова:** глицин, биохимия, фармакология, аутизм, сахарный диабет, шизофрения.

## **THE MODERN VIEW ON THE ROLE OF GLYCINE IN THE BODY AND ITS POSSIBLE THERAPEUTIC POTENTIAL**

**Makarova Larisa Mikhailovna,  
Pogorely Vasily Efimovich**

**Abstract:** A modern view of the role of glycine in the human body, its use in medicine is presented, and its possible therapeutic potential is considered. Prospects for the use of glycine in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus, CNS pathology (autism and schizophrenia), in violation of sexual behavior caused by testosterone deficiency, and also as a prophylactic agent for infectious diseases are presented.

**Key words:** glycine, biochemistry, pharmacology, autism, diabetes mellitus, schizophrenia

### **1.1. Физиологическая роль глицина**

Глицин – это аминокислота с уникальными свойствами, потому что ее боковая цепь состоит из одного атома водорода. Он придает белкам конформационную гибкость [32, с. 2]. Глицин присутствует в относительно низких концентрациях во всех клетках организма, поскольку является одной из протеиногенных аминокислот [57, с.3]. Наиболее высоко его содержание в нейронах головного мозга. Концентрация данного нейромедиатора в ткани головного мозга составляет 1,3 мкмоль/г. Глицин выполняет несколько физиологических функций, которые можно подразделить на его роль как биосинтетического предшественника белков, нейропептидов, гормонов, биогенных аминов и др. и как нейротрансмиттера в центральной нервной системе (ЦНС) [35, с. 151]. Ранее считали, что глицин выполняет нейромедиаторную роль только в спинном мозге млекопитающих, где он опосредует постсинаптическое торможение активности мотонейронов. Лишь в

конце 80-х годов XX в многочисленных работах было показано участие данной аминокислоты в положительной регуляции NMDA – рецепторов, а в последствие и доказано существование в NMDA-рецепторно-ионоформном комплексе специфического сайта, способного связывать глицин [2, с.10]. Необходимо особо выделить участие глицина в синтезе глутатиона, являющийся источником SH-групп. Активация синтеза глутатиона приводит к увеличению компенсаторных возможностей клетки в период окислительного стресса, а также модулирует работу иммунной системы и миокарда. Глицин участвует в биосинтезе белков и глюкозы (при ее недостатке в клетках), а также в образовании пуринов, порфиринов, креатина, этаноламина, холина, глутатиона, гемоглобина, окситоцина, вазопрессина. Из глицина в организме могут синтезироваться серин и треонин. Фрагменты ДНК и РНК также синтезируются при участии глицина [9, с.12]. Глицин также может участвовать в синтезе биологических мембран, поскольку сдвиг метаболического равновесия в сторону серина приводит к синтезу фосфатидилсерина [5, с. 161]. Глицин является основным компонентом коллагена (1/3) его аминокислотных остатков. По мнению ряда ученых глицин следует рассматривать как незаменимую аминокислоту, потому что, хотя он может быть синтезирован метаболизмом человека, способность организма к его синтезу не удовлетворяет потребности клеток, особенно в синтезе коллагена. Глицин, продуцируемый человеческим метаболизмом, намного ниже, чем потребности клетки, что приводит к общему дефициту глицина у человека 10 г. в день [47, с.6].

Путь конъюгации глицина является важным путем детоксикации. Глицин может быть конъюгирован с различными эндогенными и ксенобиотическими метаболитами (бензоатом, производными аминокислот с разветвленной цепью, промежуточными продуктами  $\beta$ -окисления и метаболитами полифенолов), которые могут быть потенциально токсичными, когда они накапливаются в организме. Образующиеся ацилглицины менее

токсичны и более гидрофильны и выводятся с мочой. Так как данные метаболиты этерифицируются до КоА, считают, что конъюгация глицина способствует гомеостазу КоА (высвобождает КоА). Активность конъюгации зависит активности СоА-лигазы и глицин-N-ацилтрансферазы (GlyAT) [29, с.1139]. Глицин (также как и таурин) участвует в энтерогепатическом цикле желчных кислот (ЖК), которые необходимы для абсорбции липидов и регуляции гомеостаза холестерина. В зрелом возрасте у человека преобладает конъюгация с глицином [40, с.19375], которая 3,5 раза выше, чем конъюгация с таурином [52, с.1154]. Ежедневно у человека катализируется 400 до 800 мг. глицина которые выводятся в виде гиппуровой кислоты с мочей. Предложена новая гипотеза выведения глицина согласно которой его роль заключается в регулировании системного уровня глицина который используются в качестве нейротрансмиттеров в ЦНС животных. Эта гипотеза основана на наблюдении, что, по сравнению с глюкуронированием, конъюгация глицина незначительно увеличивает растворимость ароматических кислот в воде. Современные исследования позволяют утверждать, что основная роль конъюгации глицина заключается в удалении конечных продуктов метаболизма фенилпропионата. Конъюгирование с глицином предотвращает накопление бензойной кислоты в митохондриальном матриксе за счет образования гиппурата, менее липофильного конъюгата, который легче переносится из митохондрий. Глициновая конъюгация бензоата, который широко используется как консервант, усугубляет пищевой дефицит глицина у людей. Поскольку возникающая в результате нехватка глицина может негативно повлиять на нейрохимию мозга и синтез коллагена, нуклеиновых кислот, порфиринов [29, с. 1140]. Так как потребление глицина в нервной ткани относительно велико, а поступление его из крови происходит медленно, значительная часть глицина синтезируется в мозге. Глюкоза и серин являются основными источниками глицина в

ЦНС. Другим источником синтеза глицина в нервной системе является глиоксиловая кислота, но вклад ее в синтез глицина в головном мозге незначителен. В нервной ткани существует три пути катаболизма глицина: переход глицина в серин под действием сериноксиметилтрансферазы, превращение под действием оксидаз аминокислот, расщепление на аммиак, оксид углерода и метил-Н4-фолат [3, с. 168].

Описаны три класса переносчиков глицина: семейство генов SLC36 (PATs) в кишечнике, SLC6 (GlyT) в кишечнике, почках и нервных тканях и семейство SLC38 которые широко распространены в тканях. Переносчики протонов/ аминокислот PAT1 и PAT2, экспрессируемые на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника, опосредуют симпорт протонов и малых нейтральных аминокислот, включая глицин [36, с.776.]. Натрий/хлорид-зависимые транспортеры GlyT1 и GlyT2 служат для прекращения передачи сигналов глицина, опосредуя его обратный захват из синаптической щели обратно в пресинаптические нейроны. GlyT1 отвечает за транспорт с высоким сродством глицина и его производных и ингибируется саркозином [44, с. 609]. GlyT1 является основным регулятором концентрации глицина в непосредственной близости от рецепторов NMDA. Ингибирование GlyT1, следовательно, увеличивает уровни внеклеточного глицина, чтобы усилить активацию рецепторов NMDA. Зарубежными учеными проведено экспериментальное изучение терапевтического потенциала ингибирования GlyT1 для лечения диабета и ожирения. Установлено, что прямое ингибирование GlyT1 в DVC дает метаболические преимущества, включая улучшенную толерантность к глюкозе, снижение выработки глюкозы, уменьшение и снижение веса тела у грызунов с диабетом и ожирением. Мы также сообщаем, что системная инфузия ингибитора GlyT1 воспроизводит метаболические эффекты ингибирования DVC GlyT1. Таким образом, ингибирование GlyT1 в головном мозге представляет собой потенциальную новую терапевтическую стратегию для снижения уровня

глюкозы в плазме и массы тела при диабете и ожирении [26, с.1356]. Селективные ингибиторы GlyT-1 повышают уровни внеклеточного глицина и усиливают активность рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA) [33, с. 15730]. Ингибирование Glyt1 в дорсальном блуждающем комплексе подавляет выработку глюкозы в печени, повышает толерантность к глюкозе и снижает потребление пищи и увеличение массы тела у здоровых, страдающих ожирением и диабетом крыс [56, с.5]. Glyt1 находится в кишечнике, где он отвечает за 30–50% поглощения глицина эпителиальными клетками кишечника через базолатеральную мембрану. Установлено, что он поддерживает поставку глицина в энтероциты и колоноциты, опосредуя цитопротекцию в абсорбирующих клетках кишечника [43 с, 995,]. GlyT-2 имеет более низкое сродство к глицину по сравнению с GlyT1 [27, с. 817]. Он, в частности, участвует в поддержании конечных запасов глицина для ингибирования глицинергической нейротрансмиссии [54, с.1231]. Na<sup>+</sup>-зависимые транспортеры семейства SLC38 экспрессируются повсеместно и особенно их много в гепатоцитах, клетках почек и нейронах. Экспрессия транспортеров SLC38 поляризована, ограничена областями плазматической мембраны, обращенными к кровеносным сосудам или вовлеченными в межклеточные контакты, и не происходит в апикальной мембране абсорбирующего эпителия [37, с.157].

Глицин, помимо выполнения основных метаболических функций, является важным тормозным нейромедиатором в каудальных областях ЦНС, а также положительным нейромодулятором в возбуждающих синапсах, опосредованных глутаматом. Глиальные клетки обеспечивают метаболическую поддержку нейронов и модулируют синаптическую активность. Шесть транспортеров, принадлежащих к трем семействам переносчиков растворенных веществ (SLC6, SLC38 и SLC7), способны транспортировать глицин через глиальную плазматическую мембрану. Молекулы глицина могут быть доставлены обратно в пресинаптическую клетку двумя высокоаффинными переносчиками глицина (GlyT-1 и GlyT-2).

GlyT-1 обнаруживается главным образом в глиальных клетках, тогда как GlyT-2 обнаруживается главным образом в нейрональных клетках. Транспорт глицина через GlyT-1 связан с перемещением  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  со стехиометрией  $\text{Na}^+:\text{Cl}^-:\text{глицин} = 2:1:1$ . [49, с.5]. Уникальный глиальный селективный переносчик глицина GlyT1 (SLC6) является основным регулятором концентраций синаптического глицина, которому помогает нейрональный GlyT2. Пять дополнительных транспортеров глицина  $\text{ATB}^0+$ , SNAT1, SNAT2, SNAT5 и LAT2 проявляют широкую аминокислотную специфичность и вносят различный вклад в транспорт глиального глицин [47, с.4]. Глицинергические нейроны являются гетерогенной группой интернейронов с различными морфологическими, электрическими и нейрохимическими свойствами, которые вместе с ГАМКергическими нейронами уравнивают возбуждающую активность глутаматергических путей в нервной системе, тем самым контролируя потоки сенсорной и моторной информации. Несмотря на эту морфологическую и нейрохимическую гетерогенность, большинство глицинергических нейронов имеют общее свойство: присутствие на поверхности клеток GlyT2, надежного маркера этих нейронов [57, с.3]. Глицинергические нейроны на поверхности содержат не только GlyT2, но также и везикулярный переносчик глицина в синаптических бутонах VIAAT [28, с. 6273]. VIAAT, принадлежит к семейству SLC32 и использует электрохимический протонный градиент, генерируемый в синаптических везикулах с помощью  $\text{H}^+$ -АТФазы, для накопления глицина в просвете везикул [42, с.456]. Однако VIAAT не специфичен для глицина, а также катализирует транспорт ГАМК в синаптические везикулы, а его сродство к ГАМК выше, чем сродство глицина ( $\text{IC}_{50} \approx 5 \text{ мМ}$  против  $25 \text{ мМ}$ ) [57, с. 2].

Глицин способен связывается с различными рецепторами: GlyR, NMDA, GlyT1 и GlyT2. Хлорный GlyR является наиболее изученным рецептором глицина. Функциональные GlyR образуются в общей сложности из пяти субъединиц (альфа1-альфа4, бета). Хотя альфа-субъединицы эффективно

образуют гомомерные GlyR в рекомбинантных системах экспрессии, гомомерные альфа1, альфа3 и альфа4 GlyR слабо экспрессируются во взрослых нейронах. Напротив, альфа2-гомомерные GlyRs обильно экспрессируются в эмбриональных нейронах, хотя их количество резко снижается к взрослой жизни. Большая часть глицинергической нейротрансмиссии у взрослых опосредуется гетеромерными альфа-1-бета-GlyR. [46, с.303]. Чувствительные к стрихнину рецепторы глицина (GlyR) регулируют не только возбудимость моторных и сенсорных нейронов, но также необходимы для обработки сигналов фоторецепторов, развития нейронов и сенсibilизации воспалительной боли. [34, с. 1600]. Также стимуляция GlyR оказывает анестезирующее действие [8, с.31]. Глицин способен выступать в роли аллостерического коагониста глутаматных рецепторов [2, с. 26]. Рецепторы NMDA состоят из двух глицин-связывающих субъединиц GluN1 и двух глутамат-связывающих субъединиц GluN2 [48, с. 42] Глутамат- и глицин-узнающие сайты NMDA рецепторно-канального комплекса аллостерически влияют друг на друга, при этом изменяется внутренняя активность агониста, а не его аффинность. Для потенцирования NMDA – ответа необходима концентрация глицина примерно в 10 раз меньше, чем требуется для активации тормозного стрихнин-чувствительного рецептора. Наибольшая плотность глициновых рецепторов обнаружена в области ядер подъязычного и тройничного нервов, локализованных в продолговатом мозге. Участки связывания глицина также найдены в ретикулярных ядрах продолговатого мозга, моста, и среднего мозга. Серое вещество спинного мозга также отличается высокой плотностью глициновых рецепторов как в передних, так и в задних рогах спинного мозга.

Интересными являются данные о том, что некоторые участки глицинового и ГАМК-рецепторов иммунологически идентичны. Кожанов В.М. с соавторами считают, что метабатропные глутаматные рецепторы группы II не оказывают непосредственного влияния на процесс

выделения глицина из пресинаптического окончания, а для осуществления модуляции глициновой передачи необходима активность ГАМК-ергической системы [11, с. 335]. Установлено, что глицин также как и глутамат в условиях нормального функционирования синапса, активируя NMDAR, способствуют увеличению амплитуды синаптических ответов происходит благодаря частичному ингибированию АХЭ молекулами NO [24, с. 22]. Отсутствие в нейронах в глициндекарбоксилазного комплекса, создаёт предпосылку для возможного патологического накопления глицина в ЦНС. Патология системы распада глицина с последующим его накоплением приводит к развитию глициновой энцефалопатии, или некототической гиперглицинемии. [8, с. 34].

## **1.2. Глицин как лекарственный препарат**

Глицин является уникальным препаратом класса регуляторов метаболизма, а его терапевтический эффект является следствием активации нескольких процессов, что позволяет глицин относит к нейромодуляторам. На современном этапе глицин рекомендован для применения как средство, улучшающее метаболические процессы в мозге, оказывающее положительное влияние при мышечных дистрофиях, депрессивных нарушениях, повышенной раздражительности, нарушениях сна, ослабляющее влечение к алкоголю, уменьшающее явление абстиненции [5, с. 101]. Применяют его также в комплексной терапии нарушений мозгового кровообращения [6, с. 254]. Кроме того, глицин снижает токсичность антиконвульсантов, нейролептиков, антидепрессантов, что позволяет его рекомендовать как средство вспомогательной терапии при эпилепсии, депрессии и психических заболеваниях. Следует отметить, что активация рецепторов глицина может опосредовать как про-, так и противосудорожные эффекты, но для подавления эпилептиформной активности требуется постоянная активация рецепторов глицина [38, с. 2168].

Глицин обладает антиоксидантным, антитоксическим действием; регулирует деятельность глутаматных (NMDA) рецепторов, за счет чего препарат способен уменьшать психоэмоциональное напряжение, агрессивность, конфликтность, повышать социальную адаптацию, улучшать настроение, облегчать засыпание и нормализовывать сон; повышать умственную работоспособность, уменьшать вегето-сосудистые расстройства, в т.ч. и климактерическом периоде; уменьшать выраженность общемозговых расстройств при ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме; уменьшать токсическое действие алкоголя [12, с.23]. Глицин обладает некоторым анаболическим действием по отношению к скелетной мускулатуре и мышце сердца, что делает глицин ценным средством для лечения перетренированности и переутомления у спортсменов [12, с. 24].

В РФ 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 заболеваниях нервной системы с повышенной возбудимостью, эмоциональной нестабильностью, снижением умственной работоспособности, памяти и нарушением сна, а также при ишемическом инсульте. В России 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 [8, с.31]. Глицин метаболизируется до воды и углекислого газа, накопление его в тканях не происходит. При применении глицина в редких случаях возможны аллергические реакции. Противопоказанием к назначению глицина является повышенная чувствительность к препарату [12, с.23].

До последнего времени оставался открытым вопрос оказывает ли глицин прямое действие на микроциркуляцию в пораженных органах или

протективные эффекты данной аминокислоты реализуется косвенным образом. В эксперименте на крысах было показано, что аппликация глицина на поверхность теменной области головного мозга после трепанации черепа через 1-3 мин приводит к выраженной дилатации артериол, диаметр которых увеличивается до 2,5 раз. Считают, что реализация действия глицина на молекулярном уровне *in vivo* может представлять собой комбинацию нескольких механизмов, а доминирование какого-либо из них определяется метаболическим состоянием нейронов и клеток глии. Глицин активирует NO-синтетазу в эндотелии, что приводит к увеличению продукции NO и расслаблению гладких мышц стенки сосудов [23, с. 642].

Экспериментально установлено, что глицин оказывает влияние на различные звенья патологической алгетической системы. Исследованиями Даниловой Е.И. и др. показано, что глицин не препятствует возникновению болевого синдрома, но оказывает лечебный эффект на его фоне. Анальгетические эффекты глицина связывают с усилением глицинергического торможения, со стимулирующим действием на NMDA-рецепторы подкорковых структур, что приводит к активации нисходящих волокон и торможению ноцептивных нейронов дорзальных рогов спинного мозга, и с усилением моноаминергического нисходящего торможения NMDA, вызванного усилением освобождения норадреналина и дофамина [7, с.10].

Глицин проявляет свойства энергетического антигипоксанта прямого действия, снижая степень гипоксического повреждения дыхательной цепи [13, с.45]. Установлено также, что применение глицина повышает устойчивость лабораторных животных к дефициту кислорода при моделировании гистотоксической, гиперкапнической и гипобарической гипоксии [15, с.73]. Антигипоксические свойства глицина, безусловно, являются одними из ценнейших свойств, которые имеются у данной аминокислоты, так как практически при любой патологии нарушается кислородный обмен в клетке [15, с.72; 17, с.62; 18, с.20]. Установлено, что

глицин способен ограничивать процессы перекисидации в головном мозге [16, с.26].

Введение глицина оказывает положительное влияние на энергетический метаболизм в тканях головного мозга ишемизированных животных [16, с.26] Введение глицина активирует активности сукцинатдегидрогеназы, что обеспечивало утилизацию образовавшегося в шунте Робертса сукцината, и активацию сукцинатоксидазного пути поставки протонов в дыхательную цепь, о чем свидетельствовало повышение активности митохондриальной цитохром-С-оксидазы. Введение Глициседа приводило и к уменьшению ( $p < 0,05$ ) продуктов ОМБ и ПОЛ — АФГ и КФГ, МДА, ДК, и ТК в ткани головного мозга животных с ОНМК. Кроме того, Глицисед оказывал благотворное действие в отношении ферментов антиоксидантной защиты (каталаза, супероксиддисмутаза), повышая их активность по сравнению с показателями контрольной группы [2, с. 63].

Нейропротективные эффекты Глициседа (глицина) были доказаны нами и при проведении морфометрических исследований в головном мозге крыс с экспериментальной ишемией. Характер действия Глициседа на нейроглию при ОНМК проявлялся значительным снижением гибели нейронов и глиальных клеток в коре мозга, повышением их морфофункциональной активности (повышение содержания РНК), торможением апоптоза. Важно отметить, что по многим исследуемым показателям Глицисед статистически достоверно превышал таковые показатели референс-препарата — Пирацетама [1, с.60]

### **1.3. Новые аспекты действия глицина**

Установлено, что островковые  $\beta$ -клетки человека экспрессируют рецепторы глицина, особенно субъединицу GlyRa1 и изоформы переносчика глицина (GlyT) GlyT1 и GlyT2. В условиях физиологической нормы  $\beta$ -Клетки проявляют значительные индуцированные глицином токи  $Cl^-$ , которые способствуют деполяризации мембраны, проникновению  $Ca^{2+}$ , и секреция

инсулина  $\beta$ -клетками. Однако экспрессия GlyR $\alpha$ 1 и токи, индуцированные глицином, снижаются в  $\beta$ -клетках в условиях сахарного диабета 2 типа [56, С.2311]. Установлено, что существует значительная положительная взаимосвязь между инсулином и GlyR, поскольку инсулин усиливает ток, активируемый глицином, зависимым от фосфоинозитид-3-киназы. Использование глицина в условиях стрептозотоцинового диабета у крыс оказывает защитный эффект на канальцевую область почек, подавляя экспрессию в почках Nox4 и усиливая синтез GSH [53, с.387]. Важно отметить, что GSH отводят важнейшую роль в антиоксидантной защите в условиях сахарного диабета [5, с.42]. Также установлено, что добавление глицина в питьевую воду (1%) эффективно ослабляет повреждение нейронов сетчатки у экспериментальных крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [42, с.448]. Применение глицина снижает высокое артериальное давление у крыс с моделируемым метаболическим синдромом. Считают, что гипотензивное действие глицина обусловлено его участием в уменьшении образования свободных радикалов и увеличением доступности для оксида азота [39, с.26]. Включение в комплексную терапию больных инсулинзависимым сахарным диабетом глицина в дозе 0,1 г сублингвально 3 раза в день, и лимонгара в дозе 0,25 г сублингвально 3 раза в день на протяжении 3 месяцев вызывает улучшение микроциркуляторных процессов у больных с энцефалопатией на фоне инсулинзависимого сахарного диабета [25, с.48].

#### *Половое поведение*

Установлена важная роль глицинергической системы, находящейся в медиальной области гипоталамуса, в осуществлении физиологических механизмов репродуктивной функции и полового поведения позвоночных [11, с.169]. Применение глицина (15 мг/сут) способствует нормализации уровня тестостерона в плазме крови, нарушенного постоянным освещением на протяжении длительного периода времени [21 с.644].

### *Шизофрения*

Дисфункция GlyR лежит в основе нейромоторного дефицита при расстройствах аутистического спектра [50, 7948].

Транспортеры глицина (GlyT1 и GlyT2), которые регулируют уровни глицина в головном мозге, ингибирующего нейромедиатора с коагонистической активностью для рецепторов NMDA (NMDAR), считаются важными мишенями для лечения заболеваний мозга с подавленной функцией NMDAR, таких как шизофрения. Недавно корейскими учеными установлено, что SLC6A20A, регулирует уровень не только пролина, но и глицина, а также функцию NMDAR в мозге мышей. [32, с.5]

### *Вирусные инфекции*

Глицин был протестирован в течение трех лет на 127 добровольцах, которые были подвержены вирусным инфекциям. Установлено, что увеличение содержания глицина в рационе помогает предотвратить проникновение и распространение инфекционных агентов. Прием глицина 10 г/сут (5 г каждые 12 ч) значительно уменьшает частоту, тяжесть и продолжительность инфекционных заболеваний. Внеклеточный матрикс, являющийся механическим барьером, который препятствует или блокирует проникновение инфекционных агентов, состоит в основном из коллагена. Поэтому при нарушении его обновления и регенерации в случае недостатка глицина, инвазивные агенты (бактерии, грибки, простейшие или вирусы) легче вторгаются в организм. Фактически, многие инвазивные агенты секретируют протеазы для разрушения коллагена клеточного матрикса, чтобы позволить или улучшить их продвижение и пролиферацию в тканях. Коллагеназы и другие протеазы были обнаружены у бактерий, простейших, грибов и даже вирусов; некоторые вирусы увеличивают протеазную активность пораженных тканей. Следует отметить, о ключевой роли витамина С в синтезе коллагена [47, с.6].

### *Эпидермис*

Все шесть коннексинов бета-типа, экспрессируемых в эпидермисе человека (Cx26, Cx30, Cx30.3, Cx31, Cx31.1 и Cx32), содержат глицин в положении 12 (G12). Изменение G12 изменяет структуру аминоконца специфическими для коннексина и аминокислот способами. Важность замен G12 в этих бета-коннексинах выявлена при двух наследственных кожных заболеваниях, ихтиозе кератита и вариабельной эритрокератодермии, оба из которых являются результатом миссенс-мутаций, влияющих на G12 [32, с.2615].

### Список литературы

1. Беленичев И.Ф. Черний В.И., Нагорная Е.А., и др. Нейропротекция и нейропластичность. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2014. — 512 с.
2. Беспалов А.Ю., Звартау Э.Э., Нейропсихофармакология антагонистов NMDA- рецепторов. СПб – Невский Диалект, –2000 -286 с.
3. Биохимия / Под ред. Е.С. Северина, ГЭОТАР-Медиа».2015.-720 с.
4. Гузенко В.Е., Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Окислительный стресс при сахарном диабете и его фармакологическая коррекция//Российский педиатрический журнал. –2010. № 5. –С. 42-50.
5. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Гехт А.Б., Лекарственные средства в неврологической практике, – МЕДпресс-информ, Москва (2003).
6. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Ишемия головного мозга.– Медицина, –Москва, 1999.
7. Данилова Е.И., Графова В.Н., Решетняк В.К., Роль блокатора и стимулятора рецепторов NMDA кетамина и глицина в развитии нейропатического болевого синдрома.// Экспер. и клин. фармакол. – 1997, – № 4, 10-13 (1997).
8. Данковцев Р.Ю., Лидохова О.В., Губина О.И. Некоторые аспекты физиологической и патологической роли глицина//Тенденции развития науки и образования. –2020. № 61-1. – С. 31-34.

9. Ефременко Е.С. Биологическая роль глицина в метаболических процессах//В сборнике: современные проблемы науки и образования. Материалы Международной (заочной) научно-практической конференции. Научно-издательский центр «Мир науки». – 2019. – С. 12-15.
10. Журавлева З.Д., Лебедева А.В., Вольнова А.Б., Мухина И.В., Друзин М.Я. Влияние микроинъекций глицина в медиальную преоптическую область гипоталамуса на параметры полового поведения самцов крыс// Нейрохимия. Т.32 № 2– 2015. –с. 169-184.
11. Кожанов В.М., Карамян О.А., Чмыхова Н.М., Веселкин Н.П., Клеманн Х.П. Модуляция миниатюрных тормозных потенциалов мотонейронов спинного мозга черепахи метаботропными глутаматными рецепторами группы II. // Цитология. – 2004. Т. 46. – С. 326-336.
12. Комиссарова И.А., Нарциссов Я.Р. Молекулярные механизмы действия лекарственного препарата Глицин. Terra medica 2001; 1: 23-25.
13. Корнеев А.А., Комиссарова И.А., О механизме повреждающего действия гипоксии на дыхательную цепь и способах ее фармакологической коррекции // Экспер. и клин. фармакол. 1994, №1, 45-47.
14. Макарова Л.М. Изучение противогипоксической активности глицина и его фосфорилированного производного// Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. Т. 69. № 3. – С. 71-73.
15. Макарова Л.М., Митрохин Н.М., Макарова Т.И. и др. Изучение противогипоксической активности нооклерина // Кубанский научный медицинский вестник. –2006. № 12. – С. 71-72.
16. Макарова Л.М., Погорелый В.Е. Экспериментальная оценка эффективности глицина и его фосфорилированного производного при ишемических повреждениях головного мозга//Экспериментальная и клиническая фармакология. –2006. Т. 69. № 6. – С. 24-26.

17. Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Озеров А.А. Коррекция дезадаптации гипоксического и ишемического генеза фосфорилированным производным глицина. // Фармация и фармакология. – 2015. – № S1. С. 62-63.

18. Макарова Л.М., Приходько М.А., Погорелый В.Е. и др. Изучение эффективности производного аповинкаминовой кислоты при реперфузионных повреждениях головного мозга в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2006. Т. 69. № 5. – С. 20-23.

19. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.И. Гусева, А.Н. Коновалова, А.Б. Гехт. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018.

20. Никандров В.Н., Балашевич Т.В. Рецепторы глицина в нервной ткани и их функциональная роль // Биомедицинская химия. – 2014. –Т. 60. № 4. – С. 403-415.

21. Обыденко В.И., Баранчугова Л.М., Русаева Н.С. Возможность коррекции уровня тестостерона у крыс при нарушении светового режима с помощью глицина и триптофана//Бюллетень медицинских интернет-конференций –2015, Т. 5 № 5 с. 644.

22. Погорелый В.Е., Макарова Л.М. Фармакологическая коррекция реперфузионных изменений энергетического обмена после острой ишемии головного мозга катализаторами дыхания клеток // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. –2002. – № 4. – С. 17.

23. Подопригора Г.И., Нарциссов Я.Р., Александров П.Н. Влияние глицина на микроциркуляцию в пияльных сосудах головного мозга крыс. // Бюл. exper. биол.- 2005.-Т.139.-№ 6.-С.642- 644

24. Проскурина С.Е. Влияние оксида азота (NO) на активность фермента ацетилхолинэстеразы в нервно-мышечном синапсе крысы 03.01.02 – биофизика 03.03.01 – физиология Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук, Казань – 2016 – 25 с.

25. Чуйко М.Р., Ефремова М.Н., Скворцова В.И. Эффективность и безопасность применения глицина и лимонгара в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии и энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете// Журнал неврологии и психиатрии, 2010 --№ 6. - 2010 с.44-48.

26. Alves A, Bassot A, Bulteau AL, Pirola L, Morio B. Glycine Metabolism and Its Alterations in Obesity and Metabolic Diseases. *Nutrients.*- 2019;11(6):P1356. Published 2019 Jun 16. doi:10.3390/nu11061356

27. Aroeira R.I., Sebastiao A.M., Valente C.A. GlyT1 and GlyT2 in brain astrocytes: Expression, distribution and function. *Brain Struct. Funct.* 2014;219: P.817–830. doi: 10.1007/s00429-013-0537-3.

28. Aubrey K.R., Rossi F.M., Ruivo R., Alboni S., Bellenchi G.C., Le Goff A. et al., The transporters GlyT2 and VIAAT cooperate to determine the vesicular glycinergic phenotype. *J. Neurosci.*- 2007 -№27. - P. 6273–6281.

29. Badenhorst C.P., van der Sluis R., Erasmus E., van Dijk A.A. Glycine conjugation: Importance in metabolism, the role of glycine N-acyltransferase, and factors that influence interindividual variation. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2013 - №9 - P. 1139–1153. doi: 10.1517/17425255.2013.796929.

30. Badenhorst CP, Erasmus E, van der Sluis R, Nortje C, van Dijk AA. A new perspective on the importance of glycine conjugation in the metabolism of aromatic acids. // *Drug Metab Rev.*–2014–№3.-P.343-61. doi: 10.3109/03602532.2014.908903.

31. Bae M., Roh J. D., Kim Y SLC6A20 transporter: a novel regulator of brain glycine homeostasis and NMDAR function// *EMBO Mol Med.*- 2021.-№13: e12632 <https://doi.org/10.15252/emmm.202012632>

32. Bailey RA, Beahm DL, Skerrett IM. The Complex and Critical Role of Glycine 12 (G12) in Beta-Connexins of Human Skin. *Int J Mol Sci.* –2021 Mar 5; –22(5) –2615. doi: 10.3390/ijms22052615.

33. Bergeron R., Meyer T.M., Coyle J.T., Greene R.W. Modulation of N-methyl-D-aspartate receptor function by glycine transport. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1998 –№95. P.15730–15734. doi: 10.1073/pnas.95.26.15730.

34. Betz H, Laube B. Glycine receptors: recent insights into their structural organization and functional diversity. //J Neurochem. – 2006– Jun;97(6) –P.1600-1610. doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03908.

35. Beyoğlu, D., & Idle, J. R. The glycine deportation system and its pharmacological consequences. Pharmacology & therapeutics, –2012. –135(2), P.151–167. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.05.003>

36. Boll M., Daniel H., Gasnier B. The SLC36 family: Proton-coupled transporters for the absorption of selected amino acids from extracellular and intracellular proteolysis. Pflug. Arch. – 2004. –№447: P. 776–779. doi: 10.1007/s00424-003-1073-4.

37. Broer S. The SLC38 family of sodium-amino acid co-transporters. Pflug. Arch. 2014. – №466.-P.155–172. doi: 10.1007/s00424-013-1393-y

38. Chen R, Okabe A, Sun H, Sharopov S et al., Activation of glycine receptors modulates spontaneous epileptiform activity in the immature rat hippocampus. J Physiol. –2014. -№592(10) – P. 2153-2168. doi: 10.1113 / jphysiol.2014.271700.

39. El Hafidi M, Pérez I, Baños G. Is glycine effective against elevated blood pressure? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. –2006. №1.-P. 26-31. doi: 10.1097/01.mco.0000196143.72985.9a.

40. Falany C.N., Johnson M.R., Barnes S., Diasio R.B. glycine and taurine conjugation of bile acids by a single enzyme. molecular cloning and expression of human liver bile acid coa: amino acid n-acyltransferase. J. Biol. Chem. -1994.- №269.-P.19375–19379.

41. Gasnier B. The SLC32 transporter, a key protein for the synaptic release of inhibitory amino acids. Pflugers Archiv. -2004.-№447, P. 756–759.

42. Gholami S, Kamali Y, Reza Rostamzad M. et al. Glycine supplementation ameliorates retinal neuronal damage in an experimental model of diabetes in rats: a light and electron microscopic study // *J Ophthalmic Vis Res.* – 2019–№ 14 (4). P. 448-456. doi: 10.18502/jovr.v14i4.5449.

43. Howard A., Tahir I., Javed S., Waring S.M., Ford D., Hirst B.H. Glycine transporter GLYT1 is essential for glycine-mediated protection of human intestinal epithelial cells against oxidative damage. *J. Physiol.*-2010; №.588.-p995–1009. doi: 10.1113/jphysiol.2009.186262.

44. Kim K.M., Kingsmore S.F., Han H., Yang-Feng T.L., Godinot N., Seldin M.F., Caron M.G., Giros B. Cloning of the human glycine transporter type 1: Molecular and pharmacological characterization of novel isoform variants and chromosomal localization of the gene in the human and mouse genomes. *Mol. Pharmacol.* 1994-№45- P. 608–617.

45. Lopez-Corcuera B., Benito-Munoz C., Aragón C. (2017) Glycine transporters in glia cells: structural studies. in: ortega a., schousboe a. (eds) *glial amino acid transporters.* // *Advances in Neurobiology*, vol 16. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-55769-4\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-319-55769-4_2)

46. Lynch JW. Native glycine receptor subtypes and their physiological roles. *Neuropharmacology.* – 2009.-№ 1.- P. 303-309. doi: 10.1016/j.neuropharm. –2008.07.034.

47. Melendez-Hevia E., de Paz-Lugo P. Sánchez G. Glycine can prevent and fight virus invasiveness by reinforcing the extracellular matrix//*Journal of Functional Foods* – V.76, January–2021, 104318 <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104318>

48. Paoletti P. & Neyton J. NMDA receptor subunits: function and pharmacology // *Curr. Opin. Pharmacol.* - 2007, P. 39–47.

49. Patri M. Synaptic transmission and amino acid neurotransmitters // *Neurochemical Basis of Brain Function and Dysfunction*– 2019. DOI: 10.5772

50. Schaefer N, Berger A, van Brederode J, et al. Disruption of a structurally important extracellular element in the glycine receptor leads to decreased synaptic integration and signaling resulting in severe startle disease. // *J.Neurosci.* – 2017. - № 37(33). - P.7948-7961. doi:10.1523/JNEUROSCI.0009-17.2017/

51. Schmidt RW, Thompson ML. Glycinergic signaling in the human nervous system: An overview of therapeutic drug targets and clinical effects. *Ment Health. Clin.* -2016.-№6(6) p. 266-276. Published 2016 Nov 3. doi:10.9740/mhc.2016.11.266

52. Solaas K., Ulvestad A., Söreide O., Kase B.F. Subcellular organization of bile acid amidation in human liver: A key issue in regulating the biosynthesis of bile salts. *J. Lipid Res.* -2000.-№41. – P. 1154–1162.

53. Wang Z, Zhang J, Wang L, et al. Glycine mitigates renal oxidative stress by suppressing Nox4 expression in rats with streptozotocin-induced diabetes.// *J Pharmacol Sci.* –2018- Aug;137(4)- P. 387-394. doi: 10.1016/j.jphs.2018.08.005.

54. Xu T.X., Gong N., Xu T.L. Inhibitors of GlyT1 and GlyT2 differentially modulate inhibitory transmission. *Neuroreport.*-2005.-№16.-P.1227–1231. doi: 10.1097/00001756-200508010-00019.

55. Yan-Do R, Duong E, Manning Fox JE et al. Glycine-Insulin Autocrine Feedback Loop Enhances Insulin Secretion From Human  $\beta$ -Cells and Is Impaired in Type 2 Diabetes. // *Diabetes.* – 2016. № 65(8)-P. 2311-21. doi: 10.2337/db15-1272.

56. Yue J.T., Abraham M.A., Bauer P.V., et al. Inhibition of glycine transporter-1 in the dorsal vagal complex improves metabolic homeostasis in diabetes and obesity. *Nat. Commun.* 2016-№7-p.13501. doi: 10.1038/ncomms13501.

57. Zafra F, Ibáñez I, Giménez C. Glycinergic transmission: glycine transporter GlyT2 in neuronal pathologies. *Neuronal Signal.*- 2016 Dec 22;1(1):NS20160009. doi: 10.1042/NS20160009.