

## РОЛЬ ГЛИЦИНА В ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

*Ярослав Рюрикович Нарциссов, Елена Викторовна Шешегова,  
Елена Валерьевна Машковцева, Людмила Николаевна Максимова*

*НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии,  
115404, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д.24, стр.14, e-mail: ludamaksimova@mail.ru*

Реферат. Отмечен рост распространённости сосудистых заболеваний, в том числе острых нарушений мозгового кровообращения, причины которых заключаются во множественных системных изменениях метаболизма нейронов. Одним из перспективных направлений нейропротекции является коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем. Внимание исследователей привлекает роль тормозного нейротрансмиттера глицина в механизмах острой церебральной ишемии. Исследования влияния глицина на состояние митохондрий нейронов в условиях гипоксии (аноксии) позволили выявить его положительное влияние на сохранение их функций, а также снижение эффектов, вызванных избытком глутамата. Наряду с продемонстрированным прямым вазодилаторным эффектом глицина на артериолах различных тканей это позволило отнести данную аминокислоту к разряду нейропротекторов, т.е. препаратов, защищающих от развития ишемического каскада в пределах терапевтического окна.

Ключевые слова: метаболитная терапия, глицин, ишемический инсульт.

GLYCINE IMPORTANCE IN ACUTE  
ISCHEMIC STROKE THERAPY

Yaroslav R., Nartsissov, Elena V. Sheshegova,  
Elena V.Mashkovtseva, Lyudmila N.Maksimova

Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology  
115404, Moscow, 6<sup>th</sup> Radialnaya str., 24/14,  
e-mail: ludamaksimova@mail.ru

There was shown the prevalence of vascular diseases, including acute cerebrovascular events, reasons of such disorders being multiple systemic changes of neuron metabolism. The correction of imbalance of excitatory and inhibitory neurotransmitter systems is one of the most promising methods of neuroprotection. Much attention is paid to the role of an inhibitory neurotransmitter glycine in the mechanisms of acute cerebral ischemia. Positive effects of glycine on neuronal mitochondrial metabolism have been observed under hypoxic (anoxic) conditions. It was also shown a reduction of events which had been induced by glutamate concentration excess. Along with the effect of direct vasodilation of glycine on arterioles of different tissues it enables to consider glycine as a neuroprotective compound i.e. the medicines which protect against ischemic cascade in therapeutic window.

Key words: metabolic therapy, glycine, ischemic stroke.

Проблема ранней диагностики и лечения мозговых инсультов – одна из важнейших в современной медицине. Ежегодно в нашей стране регистрируется около 400 тысяч инсультов, среди которых чаще встречаются ишемические инсульты (70–85%) [3]. Высокая летальность и стойкая утрата трудоспособности пациентов при острых инсультах, дорогостоящее и длительное лечение привели к пониманию того, что острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) легче предупредить, чем лечить [3, 6, 17]. По данным ВОЗ, средняя стоимость прямых и непрямых расходов на одного больного с инсультом составляет 55 000 – 73 000 ам. дол. в год. Таким образом, полная своевременная терапия церебрального инсульта является важной медико-социальной проблемой.

Несмотря на известные успехи в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), оптимизация их терапии остается одной из актуальнейших задач современной неврологии. Речь идет о правильном патогенетическом подходе к терапии ССЗ [11]. Эффективность рекомендованных стандартов терапии хорошо известна и доказана многими клиническими исследованиями. Однако современная терапия острого ишемического инсульта ограничивается тромболизисом с плазминогенными активаторами и механической реканализацией [25]. На молекулярном и клеточном уровнях можно выделить три достаточно широких по действию механизма, которые могут лежать в основе патофизиологии инсульта – это эксайтотоксичность, окислительный стресс и воспаление [37]. Одним из направлений поиска терапевтических средств для лечения больных ишемическим инсультом являлись изучение и тестирование антагонистов сайта связывания глутамата и глицина на глутаматных рецепторах [15], однако данное направление не позволило найти высокоэффективные

методы лечения. Одна из возможных причин неудачи подобного подхода состоит в отсутствии комплексного и системного воздействия на клеточные механизмы, протекающие в нейронах в условиях острой и хронической гипоксии. Именно это позволяет рассматривать метаболическую терапию в качестве возможного направления для поиска новых эффективных методов лечения.

Метаболические препараты представляют собой эндогенные физиологически активные вещества, которые участвуют в обменных процессах и способствуют их нормализации. Отличительной особенностью метаболических цитопротекторов является их способность повышать биоэнергетику клеток без изменения гемодинамики, а также защищать их от действия свободных радикалов. Вся система энергоснабжения нейронов критическим образом зависит от состояния митохондрий, работы дыхательной цепи и цикла Кребса. При гипоксии активность дыхательной цепи падает и уменьшается образование аденозинтрифосфата (АТФ). По данным академика В.П. Скулачева, трехкратное снижение уровня внутриклеточного АТФ в течение 3 часов воспринимается клеткой как сигнал к апоптозу, а в течение 5 часов – к некрозу [35]. Воздействие лекарственных средств на уровне именно митохондриальных процессов давно было признано одним из перспективных направлений в развитии фармакологии [39]. Большинство метаболитов способно не только точно влиять на отдельные биохимические процессы в нейронах, но и вызывать долговременные глобальные сдвиги метаболизма, осуществляя комплексную коррекцию и патологического состояния. Повышая биоэнергетику клетки, защищая ее от ишемии и последствий – оксидативного стресса, метаболитный препарат глицин является истинным церебропротектором.

Понимание механизмов повреждающего действия церебральной ишемии развивалось постепенно, на протяжении нескольких десятилетий. Так, до 60-х годов прошлого столетия существовало мнение, что острый инсульт развивается сразу и необратимо. Только к концу 80-х годов были сделаны попытки раскрыть механизмы последовательного изменения функциональных и морфологических изменений при остром инсульте.

В основе формирования очагового некроза на фоне ишемии мозга лежат быстрые реакции глутамат-кальциевого каскада, разворачивающе-

гося в первые минуты и часы после сосудистых событий. Снижение содержания АТФ в ишемизированной зоне и компенсаторная активация анаэробного гликолиза усиливают образование лактата и приводят к формированию метаболического ацидоза, нарушая ионный транспорт с пассивным оттоком калия и входом кальция в клетку. Внутриклеточное накопление ионов кальция при мозговой ишемии создает перегрузку митохондрий с разобщением окислительного фосфорилирования [30, 32], что вызывает гибель клетки. Таким образом, уже на самых начальных этапах патобиохимического каскада, запущенного процессом энергодефицита, начинается процесс внутриклеточного накопления кальция, являющийся одним из ключевых механизмов, лежащих в основе некротической смерти клеток. Примечательно, что острая гипоксия приводит к увеличению содержания митохондрий в синапсах [14]. Это обстоятельство напрямую указывает на существенное влияние биоэнергетических процессов на адаптивную пластичность терминальных окончаний нейронов при гипоксии [27, 38].

Гипотезу эксайтотоксической смерти нейронов впервые выдвинул J.W.E. Olney, установив в экспериментальных исследованиях, что возбуждающим аминокислотным нейротрансмиттерам (глутамату и, возможно, аспартату) свойственна эксайтотоксичность. По мнению автора, теория эксайтотоксичности могла объяснить гибель нейронов при различных заболеваниях, в том числе при ишемическом инсульте [7]. С начала 80-х годов теория эксайтотоксичности получила развитие в ряде экспериментальных работ, подтверждающих исключительную роль аминокислотных нейротрансмиттеров в патогенезе ишемического инсульта [13, 20, 29, 34].

К концу 80-х годов были введены понятия «ядерной зоны ишемии» и «ишемической полутени», или пенумбры [24]. Установлено, что формирование до 50% объема инфаркта головного мозга происходит в первые 90 минут с момента развития инсульта, до 80% – в течение 360 минут, в связи с этим первые 3-6 часов получили название «терапевтического окна», внутри которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными для спасения жизнеспособности нейронов в зоне пенумбры [8]. Было также показано, что развитие инфаркта в первые минуты и часы заболевания происходит по быстрым механизмам некротической смерти клеток. Пусковым механизмом является

энергетический дефицит, который включает так называемый глутамат-кальциевый каскад, сопровождающийся избыточным выбросом возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата [16]. Глутамат-кальциевый каскад приводится в действие избыточным высвобождением возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата из окончаний ишемизированных нейронов в межклеточное пространство [22, 23]. Это свидетельствует о том, что в периоде острого ишемического инсульта имеет место не только феномен эксайтотоксичности, но и формирование дисбаланса между тормозными и возбуждающими нейротрансмиттерами с признаками недостаточности защитного торможения в первые часы инсульта (период «терапевтического окна») [8, 18].

Ретроспективный анализ динамики биохимических показателей в зависимости от характера течения заболевания и его исхода позволил выявить наиболее значимые прогностические критерии. Установлено, что в первые сутки после развития инсульта прогностическую значимость имеет степень повышения концентрации глутамата и глицина: более высокие их уровни позволяют прогнозировать более тяжелое течение заболевания, а также формирование более обширного очага инфаркта. Эти данные подтверждаются и при анализе результатов моделей ишемии на подопытных животных. Нарушение метаболизма глицина непосредственно коррелирует с условиями и размером формирования ишемического очага. Так, в экспериментальной модели у трансгенных мышей со сниженной активностью системы расщепления глицина выявлено увеличение размеров и объема ишемического очага по сравнению с контрольными животными [28]. Важно отметить, что уровни аминокислот, не обладающих нейротрансмиттерными свойствами, на фоне ишемии значимо не меняются [19].

Коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных систем является одним из наиболее перспективных направлений нейропротекции [36]. Внимание исследователей привлекает роль тормозного нейротрансмиттера глицина в механизмах острой церебральной ишемии [21]. С одной стороны, глицин – ингибирующий нейротрансмиттер, имеющий собственный рецептор: глициновые рецепторы (гены GLRA1, GLRA2, GLRA3 и GLRB) расположены, как правило, на постсинаптических мембранах и имеют ГАМК-подобную активность. Эта разновидность глицин-рецепторов представляет собой лиганд-управляемые ионные

каналы. С другой стороны, глицин связывается со специфическими сайтами NMDA-рецепторов и таким образом способствует передаче сигнала от возбуждающих нейротрансмиттеров глутамата и аспартата. Глицин распространен в нервной системе повсеместно. Большая плотность глициновых рецепторов обнаружена не только в структурах ствола, но и в коре больших полушарий, стриатуме, ядрах гипоталамуса, проводниках от лобной коры к гипоталамусу, мозжечке. Основная масса глицина сосредоточена в спинном мозге, где аминокислота опосредует постсинаптическое торможение мотонейронов [26].

Многочисленные исследования выявили способность аминокислоты глицина предохранять ткани при гипоксии, интоксикации или реперфузии [41]. Возможно, именно благодаря гиперполяризации эта аминокислота защищает от повреждения нервную ткань в условиях гипоксии. В частности, в условиях гипоксии под влиянием глицина наблюдалось увеличение продолжительности жизни нейронов коры головного мозга [40]. Противоишемический эффект глицина может быть связан с улучшением микроциркуляции. Было показано [31], что нанесение глицина на пиальную оболочку головного мозга крысы приводит к существенному (примерно в 1,5-2 раза) расширению артериол.

Не менее важными для раскрытия механизмов протекторного действия глицина явились исследования, показывающие, что в условиях моделирующих промежуточную зону ишемического очага с нормальным уровнем глюкозы (аноксия, 5 мМ), глицин максимально эффективно подавляет процесс апоптоза [26]. В экспериментах на крысах при односторонней перевязке левой сонной артерии было показано достоверное нарушение работы системы окислительного фосфорилирования, которое предотвращается тормозным нейромедиатором глицином [33].

Глицин, разработанный в ООО «МНПК «БИОТИКИ» [5], оказывает многокомпонентное противоишемическое действие – активизирует естественную тормозную нейротрансмиссию, взаимодействуя с глицинергическими и ГАМК-ергическими рецепторами спинного и головного мозга, связывает различные эндогенные токсические соединения (альдегиды, кетоны и др.), в больших количествах образующиеся в каскадных реакциях, запускаемых острой церебральной ишемией [21].

Углубленное клиническое изучение эффективности глицина было проведено на кафедре неврологии и нейрохирургии РГМУ (Москва) под руководством академика РАН Е.И. Гусева, на кафедре неврологии и нейрохирургии с курсом лабораторной и функциональной диагностики РГМУ (Москва), руководимой членом-корреспондентом РАН В.И. Скворцовой, НИИ фармакологии РАМН, Институте мозга человека РАН в комплексном клиничко-нейрофизиологическом исследовании в остром периоде ишемического инсульта [2, 3]. Проводилось рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование глицина (1992/1997) у 200 больных в острой фазе ишемического инсульта от его начала до 6 часов. Методами объективизации служили следующие параметры – оценка неврологического статуса, содержание антител к НМДА рецепторам (6-9-12-24 часа и на 2-3-5-21-е сутки) после развития инсульта, исследование спинномозговой жидкости (концентрация глутамата, аспартата, глицина, ГАМК и продуктов перекисного окисления липидов).

Результаты иммунобиохимических исследований подтвердили комплексное нейропротективное влияние препарата, направленное на устранение дисбаланса между возбуждающими и тормозными нейротрансмиттерными системами (снижение глутаматной эксайтотоксичности, стимуляция естественных защитных тормозных систем мозга) и уменьшение выраженности процессов оксидантного стресса [3].

Экспериментально было изучено влияние глицина на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости. Под наблюдением находились 132 пациента в остром периоде ишемического инсульта, 58 из которых получали глицин в дозе 2,0 г в сутки на фоне стандартной терапии, а 74 человека составляли контрольную группу. В ходе исследования было показано, что глицин не только активизирует тормозные нейротрансмиттерные системы у больных средней тяжести и тяжелых, но у крайне тяжелых больных снижает концентрацию аспартата, поддерживая таким образом существующий благоприятный баланс нейротрансмиттерных аминокислот и способствуя повышению выживаемости больных в данной группе. Результаты проведенных исследований широко освещены в литературе [1, 3, 21].

Клинический анализ установил значимое ( $p < 0,05$ ) снижение летальности у больных, прини-

мавших глицин в дозе 1 г/сут, по сравнению с группой плацебо. Аналогичные результаты имели место ( $p < 0,05$ ) в группе больных, получавших глицин в дозе 2 г/сут. Летальность в группе с прогрессирующим течением инсульта, устойчивым нарастанием неврологического дефицита у леченных глицином в дозах 1 и 2 г/сут составила 2%, тогда как в группах, принимавших плацебо и глицин в дозе 0,5 г/сут, – 10%.

Положительные клинические эффекты глицина в дозе 1-2 г/сут проявлялись уже в первые часы заболевания. После первого приема препарата наблюдались общая активизация больных, уменьшение выраженности общемозговых симптомов, улучшение самочувствия. При исходном наличии сонливости, оглушенности препарат оказывал пробуждающий эффект. Анализ динамики неврологического статуса выявил ускоренный регресс неврологического дефицита на 6 и 30-е сутки у пациентов, принимавших глицин в дозах 1 и 2 г/сут, по сравнению с плацебо. Установлено увеличение доли больных с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций (по индексу Бартела) в группах, леченных глицином в дозах 1 и 2 г/сут по сравнению с больными, получавшими 0,5 г/сут глицина или плацебо. Различия были более выражены у больных, принимавших глицин в дозе 1 г/сут, независимо от тяжести инсульта. Наряду с этим отмечалось существенное снижение числа случаев тяжелой инвалидизации в группах, получавших глицин в дозах 1 и 2 г/сут, по сравнению с группами плацебо и на дозе 0,5 г/сут.

Итак, результаты проведенных рандомизированных исследований свидетельствуют о преимущественной эффективности глицина в первые часы и дни развития ишемического инсульта. Сублингвальное применение препарата в суточной дозе 1-2 г начиная с первых 6 часов от начала полушарного инсульта и на протяжении последующих 5 дней полностью безопасно и оказывает положительное влияние на клинический исход заболевания – снижает показатели 30-дневной летальности, ускоряет восстановление нарушенных неврологических функций.

Катамнестическое обследование больных, леченных глицином, через 1-3 года после перенесенного инсульта показало, что стабильное улучшение состояния с дальнейшим регрессом неврологической симптоматики имело место у 66,7% повторно осмотренных пациентов (в контрольной группе – у 25%), а летальные исходы – соответ-

ственно в 6,7% и 17,5% случаев. Отмечено, что среди препаратов метаболитной терапии, которые широко применяются при лечении мозгового инсульта (церебролизин, пирацетам, пикамилон), глицин обладает наибольшей эффективностью как в остром периоде ишемического инсульта, так и по данным катamnестического обследования.

Успешное применение глицина в остром периоде ишемического инсульта послужило основанием для его изучения с целью профилактики инсульта [4]. В течение 2 лет амбулаторно наблюдались 58 больных в возрасте 55–70 лет с сердечно-сосудистой патологией и наличием артериальной гипертензии, 27 – после перенесенного ишемического инсульта. Больные получали глицин сублингвально курсами: в первые три дня по 0,1 г, затем по 0,2 г в день в течение 1,5-2 месяцев весной и осенью. В 86% случаев установлены снижение и стабилизация АД, исчезновение головной боли, улучшение памяти, нормализация сна.

Всестороннее изучение влияния глицина при ишемическом инсульте позволило отнести препарат к разряду нейропротекторов – препаратов, действие которых (даже при тяжелом инсульте независимо от его локализации и тяжести) «направлено на прерывание самых ранних процессов ишемического каскада, развивающихся в пределах терапевтического окна» [3]. В монографии В.И. Скворцовой, М.А. Эвзельмана «Ишемический инсульт» также подтверждено мнение, что наиболее перспективным направлением первичной нейропротекции является коррекция дисбаланса возбуждающих и тормозящих нейротрансмиттерных систем путем активации последних [8]. С этой целью наряду с магния сульфатом показано раннее назначение естественного тормозного нейромедиатора глицина [12].

Значимость научных достижений в понимании механизмов острой церебральной ишемии трудно переоценить, они позволили рассматривать инсульт как неотложное состояние, требующее патогенетически обоснованного лечения в первые часы заболевания, в пределах «терапевтического окна». Экспериментальные и клинические исследования показали, что раннее применение нейропротекторов позволяет уменьшить размеры инфаркта мозга, удлинить период «терапевтического окна», расширить возможности тромболитической терапии, защитить мозговую ткань от реперфузии [3].

Итак, инсульт – неотложное состояние, а не роковое событие и требует патогенетически обусловленной терапии. Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов глутамат-кальциевого каскада. Она должна быть начата в первые минуты заболевания и продолжаться на протяжении 5 дней, особенно активно в первые 12 часов после начала инсульта. При ишемическом мозговом инсульте в течение первых 3-6 часов от начала развития инсульта назначают 1000 мг глицина (10 таблеток) подязычно или трансбуккально с одной чайной ложкой воды, далее в течение 1-5 суток по 1000 мг в сутки, затем в течение последующих 30 суток 1-2 таблетки 3 раза в сутки [3].

К наиболее важным мероприятиям по предотвращению повторных инсультов относятся контроль АД, профилактика нарушений ритма и других осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

*Конфликт интересов: статья поддержана ООО «МНПК «БИОТИКИ».*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И. Скворцова В.И. Метаболическая защита головного мозга в остром периоде ишемического инсульта / II Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 1995. С. 220.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Раевский К.С. и др. Влияние глицина на содержание нейротрансмиттерных аминокислот в спинномозговой жидкости у больных в остром периоде ишемического инсульта. В кн.: Достижения клинической фармакологии. М., 1999. С. 41–42.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М: Медицина, 2001.
4. Дьячкова Н.Г., Гудкова Ю.В., Солдатенкова Т.Д. и др. Применение препарата Глицин для профилактики ишемического инсульта / III Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 1996. С. 112.
5. Комиссарова И.А., Гудкова Ю.В. и др. Патент РФ № 2025124, 1992.
6. Лаптева Н.Л., Визило Т.Л., Трубицына М.В. и др. Степень выраженности когнитивных нарушений и изменение вегетативной нервной системы у пациентов в отдаленном периоде ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. Т. 114, №8. С. 140.
7. Липская Л.А. Цитология. 1994. Т. 36(3). С. 303–309.
8. Скворцова В.И., Эвзельман М.А. Ишемический инсульт. Орел, 2006. 404 с.
9. Скворцова В.И. Клинический и нейрофизиологический мониторинг, метаболическая терапия в остром периоде ишемического инсульта: Автореф. докт. мед. наук. М., 1993.
10. Скворцова В.И., Раевский К.С., Коваленко А.В. и др. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта // Журн. неврол. и психиатр. 1999. Т. 99, № 2. С. 34–39.
11. Appelros P., Jonsson F., Asplund K. et al. Trends in baseline patient characteristics during the years 1995-2008:

- observations from Riks-Stroke, the Swedish Stroke Register // *Cerebrovascular Dis.* 2010. Vol. 30 (2). P. 114–119.
12. Ashman A.A., Poverenova O.V. Principles of the therapy of a brain stroke. Samara, 2011. P. 65–66.
13. Bennett M.R., Huxlin K.R. Neuronal cell death in the mammalian nervous system: the calmodulin hypothesis // *Gen Pharmacol.* 1996. Vol. 27. P. 407–419.
14. Briones T.L., Suh E., Jozsa, L. Changes in number of synapses and mitochondria in presynaptic terminals in the dentate gyrus following cerebral ischemia and rehabilitation training // *Brain Research.* 2005. Vol. 1033(1). P. 51–57.
15. Catarzi D., Colotta V., Varano F. Competitive Gly/NMDA receptor antagonists // *Current topics in medicinal chemistry.* 2006. Vol. 6(8). P. 809–821.
16. Choi D.W. Cerebral hypoxia: some new approaches and unanswered questions // *J. Neurosci.* 1990. Vol. 10. P. 2493–2501.
17. Easton D. AHA/ ASA Scientific Statement Definition and Evaluation of Transient Ischemic Attack // *Stroke.* 2009. Vol. 40. P. 2276–2293.
18. Fox P.T., Raichle M.E., Mintun M.A., Dence C. Nonoxidative glucose consumption during focal physiologic neural activity // *Science.* 1988. Vol. 241. P. 462–464.
19. Frahm J., Krüger G., Merboldt K.D., Kleinschmidt A. Dynamic uncoupling and recoupling of perfusion and oxidative metabolism during focal brain activation in man // *Magnetic Resonance in Medicine.* 1996. Vol. 35(2). P. 143–148.
20. Globus M.Y., Busto R., Martinez E. Comparative effect of transient global ischemia on extracellular levels of glutamate, glycine, and gamma-aminobutyric acid in vulnerable and nonvulnerable brain regions in the rat // *J. Neurochem.* 1991. Vol. 57. P. 470–478.
21. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Dambinova S.A. et al. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischemic stroke // *Cerebrovasc Dis.* 2000 Jan-feb. Vol. 10(1). P. 49–60.
22. Haddad G.G., Jiang C. O<sub>2</sub> deprivation in the central nervous system: on mechanisms of neuronal response, differential sensitivity and injury // *Prog. Neurobiol.* 1993. Vol. 40. P. 277–318.
23. Hegstad E., Berg-Johnsen J., Haugstad T.S. et al. Amino-acid release from human cerebral cortex during simulated ischaemia in vitro // *Acta neurochir (Wien).* 1996. Vol. 138(2). P. 234–241.
24. Hossman K.A. Glutamate-mediated injury in focal cerebral ischemia: the excitotoxin hypothesis revised // *Brain Pathol.* 1994. Vol. 4. P. 23–36.
25. Leng T., Shi Y., Xiong Z.G., Sun D. Proton-sensitive cation channels and ion exchangers in ischemic brain injury: new therapeutic targets for stroke? // *Progress in neurobiology.* 2014. Vol. 115. P. 189–209.
26. Lobysheva N.V., Tonshin A.A., Selin A.A. Diversity of neurodegenerative processes in the model of brain cortex tissue ischemia // *Neurochemistry International.* 2009. Vol. 54 (5-6). P. 322–329.
27. Ly C.V., Verstreken P. Mitochondria at the synapse // *Neuroscientist.* 2006. Vol. 12(4). P. 291–299.
28. Oda M., Kure S., Sugawara T. et al. Direct correlation between ischemic injury and extracellular glycine concentration in mice with genetically altered activities of the glycine cleavage multienzyme system // *Stroke.* 2007. Vol. 38(7). P. 2157–2164.
29. Olney J.W. New mechanisms of excitatory transmitter neurotoxicity // *J. Neural. Transm Suppl.* 1994. Vol. 43. P. 47–51.
30. Orrenius S., McCabe M.S., Nicotera P. Ca<sup>2+</sup>-dependent mechanisms of cytotoxicity and programmed cell death // *Toxicol Lett.* 1992. Vol. 64-65 Spec No. P. 357–364.
31. Podoprigora G.I., Nartsissov Y.R., Aleksandrov P.N. Effect of glycine on microcirculation in pial vessels of rat brain // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005. Vol. 139. P. 675–677.
32. Scheinberg P. The biologic basis for the treatment of acute stroke // *Neurology.* 1991. Vol. 41. P. 1867–1873.
33. Selin A.A., Lobysheva N.V., Vorontsova O.N. Mechanism underlying the protective effect of glycine in energetic disturbances in brain tissues under hypoxic conditions // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2012. Vol. 153 (1). P. 44–47.
34. Siesjo B.K. Calcium and ischemic brain damage // *Eur. Neurol.* 1986. Vol. 25 (1). P. 45–56.
35. Skulachev V.P. Bioenergetic aspects of apoptosis, necrosis and mitoptosis // *Apoptosis.* 2006. Vol. 11 (4). P. 473–485.
36. Skvortsova V.I., Nartsissov Y.R., Bodykhov M.K. et al. Oxidative stress and oxygen status in ischemic stroke // *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2007. Vol. 107(1). P. 30–36.
37. Terasaki Y., Liu Y., Hayakawa K. et al. Mechanisms of neurovascular dysfunction in acute ischemic brain // *Current Medicinal Chemistry.* 2014. Vol. 21 (18). P. 2035–2042.
38. Tong J.J. Mitochondrial delivery is essential for synaptic potentiation // *Biological Bulletin.* 2007. Vol. 212(2). P. 169–175.
39. Wallace K.B. Mitochondrial off targets of drug therapy // *Trends in Pharmacological Sciences.* 2008. Vol. 29(7). P. 361–366.
40. 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. Vol. 22(2). P. 289–300.
41. Zhong Z., Wheeler M.D., Li X. et al. L-Glycine: a novel anti-inflammatory, immunomodulatory, and cytoprotective agent // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003. Vol. 6(2). P. 229–240.

#### REFERENCES

- Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Proceedings of the II Rossiiskii Natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo».* Moscow, 1995. P. 220. (in Russian)
- Gusev E.I., Skvortsova V.I., Raevskii K.S. et al. In: *Dostizheniya klinicheskoi farmakologii.* Moscow, 1999. pp. 41–42. (in Russian)
- Gusev E.I., Skvortsova V.I. *Ishemiya golovnogo mozga.* Moscow: Meditsina, 2001. (in Russian)
- D'yachkova N.G., Gudkova Yu. V., Soldatenkova T. D. et al. *Proceedings of the III Rossiiskii Natsional'nyi kongress «Chelovek i lekarstvo».* Moscow, 1996. P. 112. (in Russian)
- Komissarova I.A., Gudkova Yu.V. et al. *Patent RF № 2025124,* 1992. (in Russian)
- Lapteva N.L., Vizilo T.L., Trubitsyna M.V. et al. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii.* 2014. Vol. 114, №8. P. 140. (in Russian)
- Lipskaya L.A. *Tsitologiya.* 1994. T. 36(3). pp. 303–309. (in Russian)
- Skvortsova V.I., Evzel'man M.A. *Ishemicheskii insult.* Orel, 2006. 404 p. (in Russian)
- Skvortsova V.I. *Extended abstract of MD dissertation (Medicine).* Moscow, 1993. (in Russian)
- Skvortsova V.I., Raevskii K.S., Kovalenko A.V. et al. *Zhurn. nevrol. i psikhiatr.* 1999. Vol. 99, № 2. pp. 34–39. (in Russian)

Поступила 27.02.15.