

УДК 615.035.1+615.21



МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЕ КОМБИНАЦИИ ГЛИЦИНА И ЦИНКА В КОРРЕКЦИИ ОСНОВНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ СТРЕССА И ТРЕВОГИ

В.Н. Шишкова^{1,2}, Я.Р. Нарциссов^{3,4}, В.Ю. Титова³, Е.В. Шешегова³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127437, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

³ Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии, 115404, Россия, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

⁴ Группа биомедицинских исследований (BiDiPharma GmbH), 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, 5

E-mail: yarosl@biotic.dol.ru

Получена 10.09.2022

После рецензирования 25.10.2022

Принята к печати 30.10.2022

Цель. Работа посвящена системному анализу молекулярных механизмов, определяющих возможность комбинированного использования аминокислоты глицин и соединений цинка для лечения пациентов с проявлениями стресса и тревоги.

Материалы и методы. В качестве инструментов проведения исследования использовались информационно-поисковые (Scopus, PubMed) и библиотечные (eLibrary) базы данных. В ряде случаев для семантического поиска использовалось приложение ResearchGate. В работе осуществлялся анализ и обобщение научной литературы по теме исследования, охватывающей период с 2000 по настоящее время.

Результаты. Показано, что аминокислота глицин, наравне с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) является ключевым нейромедиатором, регулирующим процессы физиологического торможения в центральной нервной системе (ЦНС) путем увеличения трансмембранной проводимости в специфических гетеропентамерных лигандзависимых хлорных каналах. Введение ионов цинка способно потенцировать открытие данных рецепторов путем увеличения их сродства к глицину, в результате чего происходит усиление процессов торможения в нейронах ЦНС. Восполнение сочетанного дефицита глицина и цинка является важным элементом коррекции постстрессорной дисфункции ЦНС. Сбалансированное потребление цинка и глицина имеет важное значение для большинства людей, ежедневно испытывающих последствия многочисленных стрессов и находящихся в тревожном состоянии. Особенно полезна данная комбинация для лиц, испытывающих состояние хронического психоэмоционального напряжения и дезадаптации, в том числе имеющих сложности с засыпанием.

Заключение. Сбалансированное поддержание концентрации цинка и глицина в организме здорового человека приводит к развитию стойкого противотревожного эффекта, который сопровождается нормализацией ритма сон-бодрствование, что дает возможность полноценного отдыха без потерь работоспособности после пробуждения.

Ключевые слова: глицин; цинк; анксиолитические средства; торможение; тревожные состояния

Список сокращений: ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; rLGICs – гетеропентамерные лиганд-зависимые хлорные каналы; ЦНС – центральная нервная система; GlyR – глициновый рецептор; MT – металлотионеины; ROS – реактивные формы кислорода; RNS – реактивные формы азота; SHMT – серин гидроксиметилтрансфераза; GCS – митохондриальная система расщепления глицина; VIAAT (vesicular inhibitory amino acid transporter) – везикулярный переносчик тормозных аминокислот; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер.

Для цитирования: В.Н. Шишкова, Я.Р. Нарциссов, В.Ю. Титова, Е.В. Шешегова. Молекулярные механизмы, определяющие применение комбинации глицина и цинка в коррекции основных проявлений стресса и тревоги. *Фармация и фармакология*. 2022;10(5):404-415. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415

© В.Н. Шишкова, Я.Р. Нарциссов, В.Ю. Титова, Е.В. Шешегова, 2022

For citation: V.N. Shishkova, Y.R. Nartsissov, V.Y. Titova, E.V. Sheshegova. Molecular mechanisms defining application of glycine and zinc combination in correction of stress and anxiety main manifestations. *Pharmacy & Pharmacology*. 2022;10(5):404-415. DOI: 10.19163/2307-9266-2022-10-5-404-415

MOLECULAR MECHANISMS DEFINING APPLICATION OF GLYCINE AND ZINC COMBINATION IN CORRECTION OF STRESS AND ANXIETY MAIN MANIFESTATIONS

V.N. Shishkova^{1,2}, Y.R. Nartsissov^{3,4}, V.Y. Titova³, E.V. Sheshegova³

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Bld. 3, 10, Petroverigsky Ln., Moscow, Russia, 101000

² Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Bld. 1, 20, Delegatskaya St., Moscow, Russia, 127473

³ Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Bldg 14, 24, 6th Radial'naya St., Moscow, Russia, 115404

⁴ Biomedical Research Group, BiDiPharma GmbH, 5, Bültbek, Siek, Germany, 22962

E-mail: yarosl@biotic.dol.ru

Received 10 Sep 2022

After peer review 25 Oct 2022

Accepted 30 Oct 2022

The aim of the work was to carry out a systematic analysis of the molecular mechanisms that determine the possibility of a combined use of amino acid glycine and zinc compounds for the treatment of patients with manifestations of stress and anxiety.

Materials and methods. Information retrieval (Scopus, PubMed) and library (eLibrary) databases were used as research tools. In some cases, the ResearchGate application was applied for a semantic search. The analysis and generalization of references was carried out on the research topic, covering the period from 2000 to the present time.

Results. It has been shown that amino acid glycine, along with gamma-aminobutyric acid (GABA), is a key neurotransmitter that regulates physiological inhibition processes in the central nervous system (CNS) by increasing transmembrane conductance in specific pentameric ligand-gated ion channels. The introduction of zinc ions can potentiate the opening of these receptors by increasing their affinity for glycine, resulting in an inhibitory processes increase in CNS neurons. The replenishment of the glycine and zinc combined deficiency is an important element in the correction of a post-stress dysfunction of the central nervous system. A balanced intake of zinc and glycine is essential for most people who experience daily effects of multiple stresses and anxiety. This combination is especially useful for the people experiencing a state of chronic psycho-emotional stress and maladaptation, including those who have a difficulty in falling asleep.

Conclusion. A balanced maintenance of the zinc and glycine concentration in the body of a healthy person leads to the development of a stable anti-anxiety effect, which is accompanied by the normalization of the sleep-wake rhythm, which makes it possible to have a good rest without any loss of working efficiency after waking up.

Keywords: glycine; zinc; anxiolytic agents; brake action; anxiety states

Abbreviations: GABA – gamma-aminobutyric acid; pLGICs – pentameric ligand-gated ion channels; CNS – central nervous system; GlyR – glycine receptor; MT – metallothioneins; ROS – reactive oxygen species; RNS – reactive nitrogen species; SHMT – serine hydroxymethyltransferase; GCS – glycine cleavage system; VIAAT – vesicular inhibitory amino acid transporter; BBB – blood-brain barrier.

ВВЕДЕНИЕ

Негативное влияние стресса и тревоги испытывают на себе в современном мире все большее количество людей, независимо от возраста и пола [1]. Известно, что стресс, или, как его называют состояние острого или хронического психоэмоционального напряжения. Также следует отметить, что тревожные расстройства являются значимыми психосоциальными факторами риска развития многих хронических неинфекционных заболеваний [2]. Принимая во внимание растущую потребность в своевременной терапии и профилактике нарушений, связанных с развитием стресса и тревоги, все большую актуальность приобретают поиск и разработка безопасных и эффективных средств для их коррекции.

В основе схем терапии тревожных состояний

различного генеза лежит использование целого ряда анксиолитических психотропных препаратов [3]. Молекулярный механизм их противотревожного действия основывается на долговременном увеличении активности подкласса A рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [4]. Данный класс мембранных рецепторов, осуществляющих торможение в нейронах, относится к семейству гетеропентомерных лиганд-зависимых хлорных каналов (pentameric ligand-gated ion channels, pLGICs) [5, 6]. Взаимодействие агониста с рецептором, приводящее к открытию селективного анионного канала на поверхности возбудимой мембраны, приводит к увеличению потока Cl⁻, обуславливающего гиперполяризацию нейрона [7]. Данная активация трансмембранного анионного тока через ГАМК_A рецепторы позволяет в классическом подходе к

нейрофизиологическим процессам рассматривать ГАМК в качестве основного тормозного нейромедиатора в центральной нервной системе (ЦНС) [8]. Наряду с этим, вторым по физиологической значимости медиатором, обуславливающим торможение в нейронах спинного мозга и стволе головного мозга, является аминокислота глицин [9]. Данный нейротрансмиттер, наряду с ГАМК, присутствует как в специфических глицинэргических, так и смешанных синапсах и имеет широкое распространение в разных отделах мозга, а также активирует трансмембранную проводимость ионов хлора в глициновом рецепторе (GlyR), принадлежащему к уже упомянутому семейству pLGICs [10, 11] (Рис. 1).

Примечательно, что структуры трансмембранных белков выделяются вместе с ионами цинка, которые присутствуют в анализируемых рекомбинантных белках [12, 13]. Цинк относится к группе наиболее значимых микроэлементов в организме наряду с железом, магнием, а также йодом. Снижение содержания данного двухвалентного катиона приводит к значительным проблемам пациентов как развивающихся, так и развитых стран [14, 15].

В организме цинк является вторым по распространенности микроэлементом после железа. В среднем в теле взрослого человека содержится 2-3 грамма цинка [16]. В организме он распределяется по скелетному типу – 63% в скелетной мускулатуре, 22% в костной системе. Максимальная концентрация цинка наблюдается также в мышцах и костях, а также в предстательной железе у мужчин. Концентрация цинка в головном мозге оценивается в 150 мкмоль/л, что, в свою очередь, в 10 раз превышает содержание цинка в сыворотке крови [17]. Цинк принимает участие во всех видах обмена: предполагается, что он связывается с порядка 3000 ферментов *in vivo*, что соответствует примерно 10% человеческого протеома [18]; регулирует стабильность и проницаемость клетки и участвует в мембранном транспорте [19]; обладает выраженным иммуномодулирующим действием на гемопоэз, остеогенез, процессы дыхания и программируемой гибели клеток (апоптоз) [16, 20]. Экспериментально доказана роль Zn^{2+} в качестве нейромедиатора и модулятора состояния нейронов, поскольку данный ион способен накапливаться в пресинаптических везикулах с последующим выбросом в синаптическую щель [21]. Кроме того, уровень цинка влияет на восприимчивость к обучению и память [22]. Данные результаты показывают, что ионы цинка, наряду с хорошо известными нейромедиаторами, способны оказывать непосредственное влияние на состояние нейронов и участвовать в процессах регуляции возбуждения и торможения ЦНС.

ЦЕЛЬ. Анализ возможного комбинированного применения глицина и соединений цинка для изменения метаболизма и коррекции состояний пациентов с тревожными расстройствами и проявлениями стресса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве инструментов проведения исследования использовались информационно-поисковые (Scopus, PubMed) и библиотечные (eLibrary) базы данных. В ряде случаев для семантического поиска использовалось приложение ResearchGate. В работе осуществлялся анализ и обобщение научной литературы по теме исследования, охватывающей период с 2000 по сентябрь 2022 года. При поиске использовались следующие ключевые слова и комбинации слов: anxiety, anxiolytic properties, neuron metabolism, a synaptic cleft, inhibitory mediators, metabolism of glycine, glycine receptor, ГАМК, GABA receptors, glycine transporters, chloride ion properties, chloride connectivity, zinc metabolism, уровень цинка в ткани, zinc levels, zinc transport, zinc effects, allosteric regulation, reactive oxygen species, antioxidant effects, metabolic levels of glycine, metabolic level of zinc, blood-brain barrier, vasodilatation, cerebral blood flow, противотревожные эффекты глицина, эффекты глицина при стрессе, clinical trials of glycine.

Визуализация мембранных рецепторов осуществлялась на основе использования данных Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>). Для построения химических формул и иллюстраций использовались библиотеки программного пакета ACD/ChemSketch 2020.2.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью молекулярных механизмов, лежащих в основе терапевтического действия глицина и ионов цинка на пациентов, страдающих тревожными расстройствами, является комбинированное влияние указанных метаболитов на различные биохимические и сигнальные системы. Фактически необходимо говорить о комплексном эффекте, затрагивающем сразу несколько систем.

В контексте накопления и превращения, в нейронах и других типах клеток человека между глицином и цинком существуют принципиальные различия, обусловленные их химической природой. Глицин представляет собой заменимую аминокислоту, активно участвующую во многих метаболических процессах, в то время как Zn^{2+} входит в состав микроэлементов, уровень которых всегда регулируется притоком из внешнего источника.

Процессы транспорта и запасаения цинка в клетках и тканях человека

В энтероцитах тонкого кишечника цинковые буферные белки определяют процесс переноса данного иона в кровотоки. Далее происходит перераспределение Zn^{2+} между альбумином (основной переносчик цинка, в крови связывает до 80%) α -микроглобулином и трансферрином [22, 24]. Содержание белка в пище, а также состояние мукозного слоя тонкого кишечника определяют поглощение цинка. Только 10% цинка выделяется из организма с потом и мочой, остальное – с фекалиями [25].

На клеточном уровне 30–40% цинка

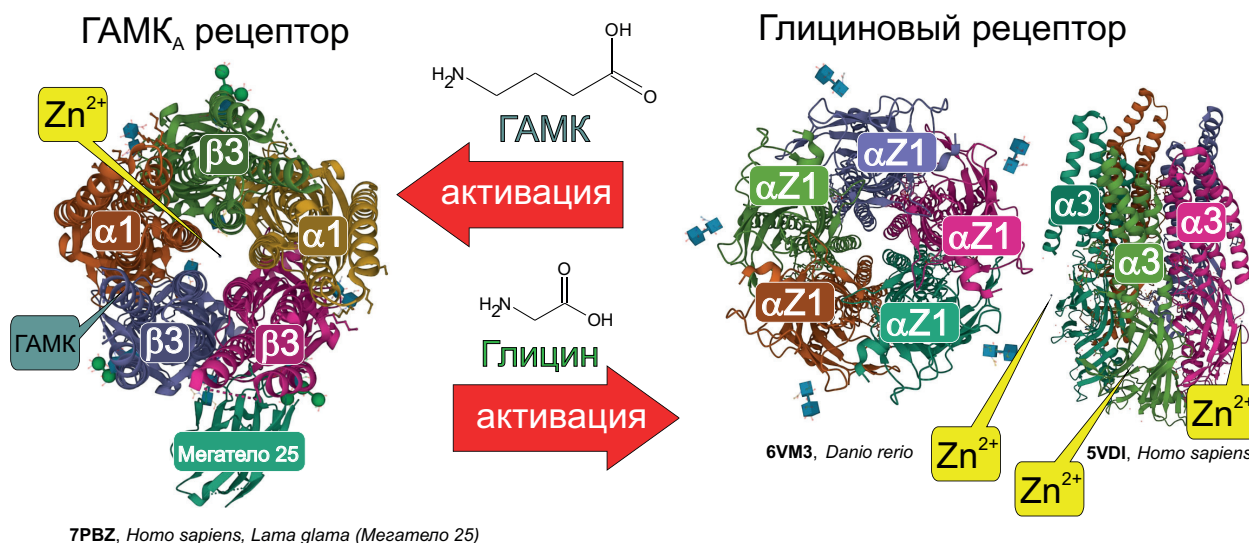


Рисунок 1 – Активация пентамеров семейства pLGICs тормозными медиаторами ЦНС

Примечание: структурные изображения мембранных белков представлены на основе данных Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>) в плоскостях параллельной (ГЛМК_A рецептор, 7PBZ, [12]; глициновый рецептор, 6VM3, [23]) и перпендикулярной (глициновый рецептор, 5VDI, [13]) плоскости мембраны.

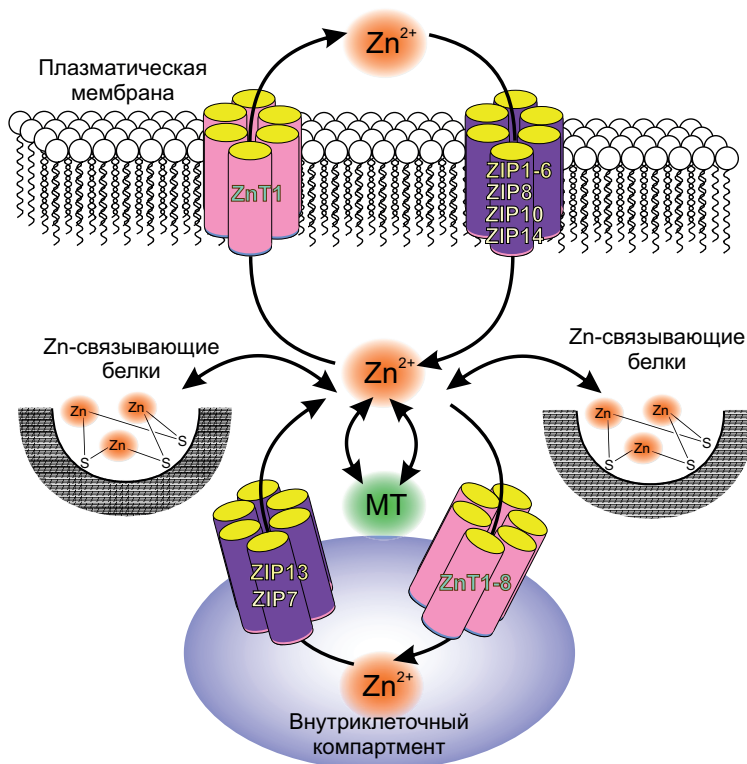


Рисунок 2 – Основные пути транспорта и депонирования ионов цинка в клетках человека

Примечание: в качестве внутриклеточных компартментов выступают: эндоплазматический ретикулум (ZnT1, ZIP7), аппарат Гольджи (ZnT5-7, ZIP13), эндосомы (ZnT4), лизосомы (ZnT2), инсулиновые гранулы (ZnT5, ZnT8) и синаптические везикулы (ZnT3).

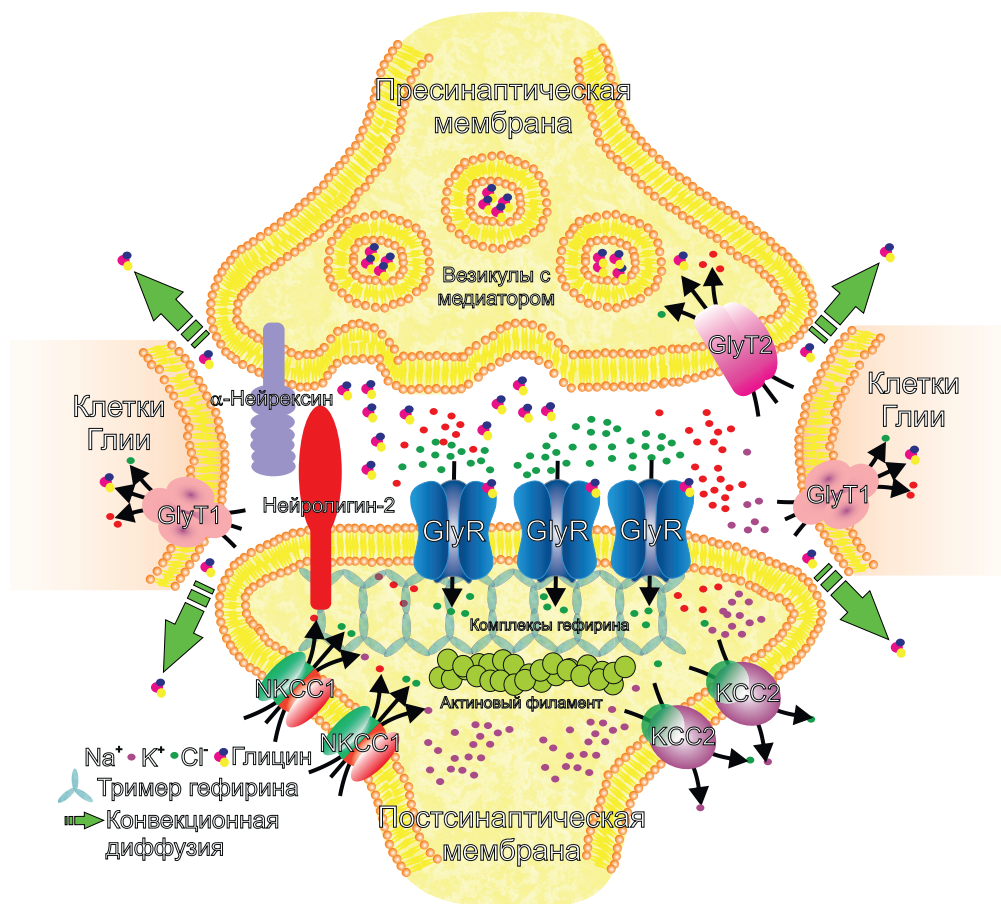


Рисунок 3 – Схематическое изображение глицинэргического синапса

Примечание: выброс нейромедиатора из синаптической везикулы сопровождается последующей диффузией в синаптическую щель и активацией структурированных кластеров GlyR и гефирина на постсинаптической мембране. Возрастающая концентрация ионов хлора в постсинаптическом окончании регулируется транспортом через переносчик KCC2. Структурная пластичность синапса осуществляется за счет взаимодействия альфа-нейрексина (пресинаптическая мембрана) и комплекса нейролигина-2 со структурной сеткой тримеров гефирина в постсинаптическом окончании [43].

локализовано в ядре, 50% в цитоплазме и органеллах, остальное в клеточной мембране. Клеточный гомеостаз цинка опосредуется тремя основными механизмами [26]. Во-первых, это транспорт через плазматическую мембрану белками-импортерами из семейства ZIP и ZnT (Рис. 2). Во-вторых, за счет секвестрации, опосредованной транспортером, во внутриклеточные органеллы, включая эндоплазматический ретикулум, комплекс Гольджи и лизосомы. Для поддержания жизнеспособности клеток необходим жесткий контроль гомеостаза цинка, так как нарушение регуляции приводит к гибели клеток. Третьим механизмом поддержания гомеостаза является система металлотионеин/тионеин [18]. Металлотионеины (MT) образуют комплексы примерно с 20% внутриклеточного цинка. MT – это повсеместно распространенные белки, характеризующиеся низкой молекулярной массой, высоким содержанием цистеина и их способностью образовывать комплексы с ионами металлов.

Одна молекула MT может связывать до семи ионов цинка. За счет различного сродства сайтов связывания ионов металлов Zn может действовать

как мощный клеточный цинковый буфер. Свободные и слабо связанные ионы цинка, взаимодействуя с апопротеином тионеином (T_{red}), образуют MT [27]. Повышение уровня свободных ионов цинка запускает фактор транскрипции-1 (MTF), таким образом, индуцируя экспрессию тионеина [18]. Кроме того, окисление тиолов реактивными формами кислорода (ROS) или азота (RNS) запускает образование окисленного протеина тионина (T_{ox}) с сопутствующим высвобождением цинка [28].

Поскольку в организме отсутствует система депонирования цинка его уровень в клетках необходимо постоянно поддерживать. В качестве источников для поддержания нормального уровня данного иона могут использоваться продукты как растительного (грибы, орехи, злаковые, бобовые), так и животного (мясо, печень, морепродукты, сыр) происхождения [25, 29].

Рекомендованная суточная норма в России, в соответствии с нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21), составляет от 3 до 12 мг цинка для детей и 12 мг для

взрослых. В США суточная доза цинка для мужчин составляет – 11 мг, для женщин – 8 мг. В Германии – 10 мг для мужчин и 7 мг для женщин [26].

Метаболизм глицина в клетках человека

Как уже упоминалось выше, в отличие от цинка, аминокислота глицин активно участвует в метаболических процессах клеток человека, являясь как субстратом, так и продуктом ферментативных реакций. В большинстве случаев глицин синтезируется серин гидроксиметилтрансферазой (SHMT), которая использует в качестве субстрата серин, поступивший с пищей, либо полученный в качестве продукта анаболических реакций из глюкозы и глутамата [30]. SHMT является пиридоксальфосфат- и тетрагидрофолат-зависимым белком, который присутствует как в цитоплазме (SHMT1), так и в митохондриях (SHMT2), причем митохондриальный фермент обладает большей активностью [31]. Альтернативными метаболическими путями являются синтез глицина из треонина (с участием треонин альдолазы и треонин дегидрогеназы), холина (иницируется холин оксидазой) и глиоксилата (катализируется аланин-глиоксилат аминотрансферазой) [32, 33]. В целом баланс и доминирование упомянутых анаболических путей существенным образом зависит от условий, диеты и состояния организма. В качестве катаболических реакций можно рассматривать обратимость реакции SHMT, а также митохондриальную систему расщепления глицина (GCS), представляющую собой совокупность четырех белков (глицин декарбоксилазу (P-protein), аминотрансферазу (T-protein), дигидролипоамид дегидрогеназу (L-protein) и белка, содержащего липоевую кислоту (H-protein) [34]. Следует обратить внимание на то обстоятельство, что при всей сложности процесса, GCS рассматривается как обратимая система и ее активность распределена неравномерно в тканях человека: система расщепления глицина в большей степени представлена в печени и почках и в меньшей в головном мозге, яичках и тонком кишечнике [30].

Роль глицина в качестве нейромедиатора в нейронах

Синтезированный глицин закачивается в везикулы посредством везикулярного переносчика тормозных аминокислот (vesicular inhibitory amino acid transporter, VIAAT), работа которого сопряжена с переносом ионов хлора внутрь синаптических частиц [35]. Такая активность характерна как для глицинэргических, так и для ГАМК-эргических нейронов, а также для терминальных окончаний смешанного типа [36]. Экзоцитоз синаптических везикул приводит к диффузии глицина в постсинаптическую мембрану с последующей активацией GlyR, что, в свою очередь, приводит к истощению градиента иона хлора [37, 38]. Для большинства зрелых нейронов

ЦНС внутриклеточная концентрация ионов хлора поддерживается на низком уровне (порядка 5 мМ) [39], который достигается вследствие активности K^+/Cl^- переносчиков, известных как KCC2 [40, 41], функционирующих наряду с $Na^+/K^+/Cl^-$ переносчиком (NKCC1), а также переносчиками глицина – GlyT1 и GlyT2 [42] (Рис. 3).

Необходимо особо подчеркнуть, что отличительной особенностью устройства постсинаптической области, содержащей глициновые, а также ГАМК_A-рецепторы, является их кластерная организация на поверхности мембраны. Подобный эффект достигается за счет взаимодействия GlyR со специфическим белком – гефрином [44], состоящим из трех субъединиц [43] и образующим тримеры, связанные с цитоскелетом (Рис. 3). Данный белок входит в состав многоступенчатой системы, обеспечивающей формирование и развитие нейропластичности постсинаптической мембраны нейронов, содержащих рецепторы, активируемые тормозными нейромедиаторами (глицином и ГАМК) [45]. Этот процесс динамический и может регулироваться различными путями, в частности, уровнем специфического нейротрофического фактора мозга [46]. Выброшенный в синаптическую щель глицин в дальнейшем захватывается обратно в нейроны и глиальные клетки через уже упомянутые переносчики GlyT, а некоторая часть молекул нейромедиатора конвекционной диффузией уносится в интерстициальную жидкость. Данный процесс имеет важное значение для формирования пространственной неоднородности распределения глицина и объяснения молекулярных механизмов его эффектов в нейронах [33].

Иные сопутствующие и метаболические эффекты глицина

Рассмотренный молекулярный механизм активации трансмембранных токов ионов хлора указывает на непосредственное участие глицина в формировании процессов торможения в нейронах ЦНС и является основой для формирования различных схем терапии, направленных на снижение тревоги и уменьшения проявления стресса. Так экспериментально показано, что высокие дозы глицина при пероральном приеме (3 г разово перед засыпанием) улучшают субъективную и объективную оценку качества сна в рассматриваемой группе пациентов [47]. Пероральный прием глицина снижает метаболические нарушения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, воспалениями различного генеза в ряде онкологических заболеваний, а также при ожирении и диабете [48]. Глицин защищает от окислительного стресса, вызванного широким спектром токсических соединений (в том числе и лекарств) на уровне клеток или целого органа в печени, почках, кишечнике и сосудистой системе [49]. Примечательно, что глицин оказывает прямое действие на дилатацию артерий

[50, 51], что является важнейшим аспектом общего воздействия данной аминокислоты на состояние ЦНС [52]. Воздействие на систему кровотока в микрососудах и капиллярах приводит к теоретически обоснованному [53-55] и экспериментально подтвержденному увеличению содержания глюкозы в тканях [56].

Алlostерическая регуляция GlyR со стороны ионов цинка

В целом ряде экспериментальных работ показана алlostерическая регуляция GlyR со стороны ионов цинка [57, 58]. При этом эффект цинка на активность глициновых рецепторов зависит от уровня содержания иона и имеет бифазный вид. В случае низких концентрациях Zn^{2+} (<10 μM) наблюдается активация рецептора, а при высоких концентрациях (>10 μM) – его торможение. Данные разнонаправленные процессы задействует различные сайты на рецепторе и имеют различные молекулярные механизмы. Потенцирование достигается за счет увеличения сродства рецептора к глицину, в то время как ингибирование достигается путем уменьшения эффективности [57]. Данные эффекты следует считать следствием физико-химических свойств цинка, который является единственным ионом среди переходных металлов, не имеющим биологической окислительно-восстановительной активности. Именно отсутствие редокс-активности, наряду с его относительно сильным сродством к белкам, позволили цинку стать подходящим ионом для исполнения роли структурного кофактора, модулирующего активность глицинового рецептора.

Антиоксидантные эффекты глицина и цинка

Кроме непосредственного прямого комбинированного действия на состояние поляризации мембраны нейронов, глицин и Zn^{2+} имеют множество эффектов на метаболические процессы, которые непосредственно влияют на состояние пациентов с тревожными расстройствами. В частности, экспериментально показано, что увеличение концентрации глицина оказывает протекторное действие на систему окислительного фосфорилирования в митохондриях нейронов в условиях аноксии и гипоксии [59–61], что является частью глобального регуляторного механизма переключающего состояния метаболизма в зависимости от уровня содержания аминокислот в ткани [62]. Кроме этого, непосредственное увеличение содержания глицина снижает уровень генерации активных форм кислорода, иницированных глутаматной эксайтотоксичностью [63]. Антиоксидантный эффект подкрепляется опосредованным участием глицина в составе трипептида глутатиона в системе защиты от окислительного стресса, что является основой протекторного действия данной аминокислоты

при различных ишемических состояниях и острых нарушениях мозгового кровообращения [64]. В нормальных физиологических условиях Zn^{2+} редокс-неактивен, поэтому в процессах приема и передачи электронов он принимает участие опосредовано. Антиоксидантные свойства цинка представляют собой результат нескольких косвенных механизмов, а именно – ингибирование формирования ROS переходными металлами и сульфгидрильная стабилизация [65, 66].

Приведённые выше молекулярные механизмы воздействия глицина и цинка на клеточные и субклеточные системы ткани головного мозга указывают на необходимость сочетанного использования данных метаболитов для достижения более выраженного эффекта у пациентов, страдающих тревожными расстройствами. При этом важным является как возможность поддержания концентрации рассматриваемой аминокислоты и микроэлемента, так и их эффективность и биодоступность.

Биодоступность и поддержание уровня глицина и цинка в организме человека

Не взирая на то, что глицин является заменимой аминокислотой, Melendes-Hevia E. и соавт. указывают на необходимость его поступления извне как источника для восполнения биологических потребностей клеток [67]. Следует обратить внимание, что на сегодняшний день экспериментально доказана способность глицина проникать через ГЭБ с помощью неспецифических переносчиков аминокислот при его пероральном введении [47]. Тем не менее применяемые при данном способе введения дозы достаточно высоки [68] и поэтому необходимо учитывать специфику локальных изменений концентрации глицина, достигаемую эффективным выбором пути доставки данного метаболита.

Для поддержания полноценного гомеостаза цинка необходимо достаточное ежедневное его потребление, потому что рассмотренные выше системы внутриклеточной локализации ионов цинка являются достаточно динамически наполняемыми компартментами и ловушками, что в конечном итоге может приводить к отсутствию системы депонирования данного микроэлемента в организме.

К сожалению, дефицит цинка не проявляется каким-то специфическими симптомами. При его дефиците могут наблюдаться такие неспецифические состояния, как нарушения сна, ухудшение состояния кожи, волос и ногтей, снижение аппетита, повышенное выпадение волос, ухудшение ночного зрения, снижение настроения, увеличение длительности заживления ран и другие [69].

Недостаток цинка более распространён среди людей, придерживающихся диеты с высоким содержанием фитатов [15]. Чаще всего это жители

развивающихся стран. Фитаты содержатся в зерновых, семенах, орехах, бобовых, какао-бобах и какао-порошке, а также в кофейных зёрнах. Фитаты связываются с цинком, тем самым снижая его биодоступность [25, 26]. Стоит отметить, что цинк, получаемый из продуктов животного происхождения, имеет более высокую биодоступность по сравнению с растительными продуктами питания. Поэтому обычно вегетарианцам рекомендуют увеличивать норму цинка в 1,5 раза [26].

Для увеличения его биодоступности в вегетарианских диетах следует использовать бобовые в проросшем виде, либо замачивать зерно и бобовые в воде за несколько часов до приготовления.

Согласно единым санитарно-эпидемиологическим и гигиеническим требованиям к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), рекомендуемый адекватный уровень суточного потребления цинка для взрослого человека составляет – 12 мг, верхний допустимый уровень потребления – 25 мг [70]. Физиологическая потребность для детей составляет от 3 до 12 мг/сутки (в зависимости от возраста). Грудное вскармливание как минимум до 6 месяцев жизни обеспечивает адекватный уровень поступления цинка в организм ребенка [71].

Интересно, что некоторые авторы указывают на необходимость сублингвального приёма цинка в случае терапии простуды [14]. Медленное растворение препарата во рту позволит ионам цинка высвободиться, абсорбироваться и транспортироваться в нос – очаг заражения. Также важен химический состав препарата, чтобы цинк мог ионизироваться в полости рта при pH 7,4: лимонная кислота, глицин и тартарат предотвращают ионизацию цинка [14].

В биологически активных добавках к пище цинк может присутствовать в формах соединений: ацетата, сульфата, хлорида, цитрата, глюконата, лактата, оксида, карбоната, L-аскорбата, L-аспартата, бисглицината, L-лизината, малата, моно-L-метионинсульфата, пиколината, L-пироглутамата, а также аминокислотных комплексов (в соответствии с Едиными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями). Биологические добавки цинка обладают различной биодоступностью. Цинк, связанный с такими аминокислотами, как аспартат, цистеин и гистидин, обладает самой высокой концентрацией поглощения, затем следуют хлорид, сульфат и ацетат цинка, тогда как оксид цинка имеет самую низкую биодоступность [14, 26, 72]. Сравнение влияния различных сахаридов и их комбинаций на поглощение цинка везикулами с мембранами щеточной каймы показало, что добавление мальтозы и смеси галактозы с глюкозой не выражено снижали уровень поглощения цинка по сравнению с контролем, а добавление глюкозного полимера или лактозы значительно

увеличивали биодоступность цинка [73]. Добавление к лактозе глюкозы или к глюкозному полимеру маннитола вызывало такой же эффект, как и одна лактоза или полимер соответственно. Буфер только с галактозой не имел эффекта на связывание цинка. В другом исследовании было установлено, что низкомолекулярный лактозно-цинковый комплекс характеризуется более высокой биодоступностью *in vitro* [74].

Применение Zn^{2+} совместно с глицином позволит формировать хелатные формы цинка, к неоспоримым преимуществам которых относится максимальная биодоступность даже при состояниях, когда усвоение компонентов нарушено (отсутствие взаимодействия с пищей, другими минералами и соляной кислотой желудка, отсутствие неблагоприятных реакций) [75].

Установлено, что цинк, как один из важнейших микроэлементов, играет важную роль при различных патологических состояниях. Различные заболевания ЖКТ, например мальабсорбция, цирроз печени, целиакия, болезнь Крона и хроническая диарея, могут также приводить к дефициту цинка, в связи с нарушением его всасывания [19, 26].

Показана связь низких уровней цинка с метаболическим синдромом и диабетом [76, 77], а также снижением иммунитета [26, 78, 79]. Большое количество железа из добавок может помешать усвоению цинка. Нарушение гомеостаза цинка, ведущее либо к истощению, либо к избытку цинка, вызывает серьезные повреждения нейронов [80]. Индуцированная цинком гибель клеток и изменения цинкового статуса мозга связаны с широким спектром заболеваний, включая многие нейродегенеративные расстройства, такие как болезнь Альцгеймера, и расстройства настроения, включая депрессию, болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, боковой амиотрофический склероз и прионные болезни, а также расстройства аутистического спектра [66, 81–83].

Рассмотренные молекулярные механизмы действия метаболитов находят свое отражение в клинической практике терапии тревожных состояний. В частности, было показано, что наибольшей обратной динамике, на фоне терапии глицином, подвергались такие симптомы тревоги, как: тревожное настроение, напряжение, нарушения сна [85]. Кроме того, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании была продемонстрирована эффективность глицина при лечении тревоги легкой степени выраженности у больных, страдающих расстройством адаптации с преобладанием нарушения других эмоций [86].

Все основные метаболические пути регулируются металлоферментами цинка. Функции этих ферментов включают каталитическую, структурную и регулируемую роль. Статус цинка, будь то дефицит или избыток, способен влиять на каждую из этих разнообразных ролей этого элемента в биологии человека.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дефициты определенных эссенциальных микроэлементов и аминокислот, таких как глицин и цинк, особенно их сочетанные дефициты, представляют собой одну из частых причин развития различных неблагоприятных последствий, в том числе – постстрессорные дисфункции ЦНС. Принимая во внимание накопленный опыт положительного воздействия данных микронутриентов на процессы восстановления и поддержания нормального функционирования ЦНС, адекватное потребление цинка и глицина может иметь важное значение для большинства

людей, ежедневно испытывающих последствия многочисленных стрессов и находящихся в тревожном состоянии. Особенно полезна данная комбинация может быть для лиц, испытывающих состояние хронического психоэмоционального напряжения и дезадаптации, в том числе имеющих сложности с засыпанием. Восполнение дефицита цинка и глицина в организме здорового человека проявляется развитием стойкого противотревожного эффекта, который сопровождается нормализацией ритма сон-бодрствование, что дает возможность полноценного отдыха без потерь работоспособности после пробуждения.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке ООО «МНПК «БИОТИКИ».

Спонсор не оказывал влияния на выбор материала для публикации, анализ и интерпретацию данных.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

В.Н. Шишкова – написание и редактирование текста, анализ литературных источников и интерпретация результатов, анализ клинических эффектов глицина и цинка, утверждение текста; Я.Р. Нарциссов – написание и редактирование текста, анализ литературных источников и интерпретация результатов, проведение поиска в базе данных Protein Data Bank (PDB) (<https://www.rcsb.org/>), подбор материала о действии глицина, разработка дизайна и выполнение иллюстраций с использованием графических инструментов и библиотеки программного пакета ACD/ChemSketch 2020.2.0, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; В.Ю. Титова – написание и редактирование текста, анализ литературных источников и интерпретация результатов, подбор материала о метаболическом действии цинка; Е.В. Шешегова – написание и редактирование текста, анализ литературных источников и интерпретация результатов, анализ фармацевтически приемлемых соединений цинка и биодоступности комбинаций, утверждение текста.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392, No. 10159. – P. 1789–1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7
2. Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М., Анциферова А.А., Аронов Д.М., Ахмеджанов Н.М., Баланова Ю.А., Балахонова Т.В., Бернс С.А., Бочкарев М.В., Бочкарева Е.В., Бубнова М.Г., Будневский А.В., Гамбарян М.Г., Горбунов В.М., Горный Б.Э., Горшков А.Ю., Гуманова Н.Г., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А., Елиашевич С.О., Ершова А.И., Иванова Е.С., Имаева А.Э., Ипатов П.В., Каприн А.Д., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Копылова О.В., Коростовцева Л.С., Котова М.Б., Куликова М.С., Лавренова Е.А., Лищенко О.В., Лопатина М.В., Лукина Ю.В., Лукьянов М.М., Маев И.В., Мамедов М.Н., Маркелова С.В., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Милушкина О.Ю., Муканеева Д.К., Мырзаматова А.О., Небиеридзе Д.В., Орлов Д.О., Поддубская Е.А., Попович М.В., Поповкина О.Е., Потиевская В.И., Прозорова Г.Г., Раковская Ю.С., Ротарь О.П., Рыбаков И.А., Свиричев Ю.В., Скрипникова И.А., Скоблина Н.А., Смирнова М.И., Старинский В.В., Толпыгина С.Н., Усова Е.В., Хайлова Ж.В., Шальнова С.А., Шепель Р.Н., Шишкова В.Н., Явелов И.С., Марданов Б.У. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 3235. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
3. Beune T., Absalom A. Anxiolytics, sedatives and hypnotics // *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. – 2022. – Vol. 23, No. 8. – P. 481–486. DOI: 10.1016/j.mpaic.2022.04.013
4. Sinclair L., Nutt D. Anxiolytics // *Psychiatry*. – 2007. – Vol. 6, No. 7. – P. 284–288. DOI: 10.1016/j.mppsy.2007.04.007
5. Amundarain M.J., Ribeiro R.P., Costabel M.D., Giorgetti, A. GABA_A receptor family: Overview on structural characterization // *Future Med. Chem.* – 2019. DOI: 10.4155/fmc-2018-0336
6. Kim J.J., Hibbs R. E. Direct Structural Insights into GABA_A Receptor Pharmacology // *Trends Biochem. Sci.* – 2021. – Vol. 46, No. 6. – P. 502–517. DOI: 10.1016/j.tibs.2021.01.011
7. Knoflach F., Bertrand D. Pharmacological modulation of GABA_A receptors // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 59. – P. 3–10. DOI: 10.1016/j.coph.2021.04.003
8. Avoli M., Krnjević K. The Long and Winding Road to Gamma-Amino-Butyric Acid as Neurotransmitter // *Can. J. Neurol. Sci.* – 2015. – Vol. 43, No. 2. – P. 219–226. DOI: 10.1017/cjn.2015.333
9. Benarroch E.E. Glycine and its synaptic interactions: Functional and clinical implications // *Neurology*. – 2011. – Vol. 77, No. 7. – P. 677–683. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31822a2791
10. Betz H., Laube B. Glycine receptors: recent insights into

- their structural organization and functional diversity // *J. Neurochem.* – 2006. – Vol. 97, No. 6. – P. 1600–1610. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.03908.x
11. Beato M. The time course of transmitter at glycinergic synapses onto motoneurons // *J. Neurosci.* – 2008. – Vol. 28, No. 29. – P. 7412–7425. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0581-08.2008
 12. Kasaragod V.B., Mortensen M., Hardwick S.W., Wahid A.A., Dorovykh V., Chirgadze D.Y., Smart T.G., Miller P.S. Mechanisms of inhibition and activation of extrasynaptic $\alpha\beta$ GABA_A receptors // *Nature.* – 2022. – Vol. 602, No. 7897. – P. 529–533. DOI: 10.1038/s41586-022-04402-z
 13. Huang X., Chen H., Shaffer P.L. Crystal Structures of Human GlyR α 3 Bound to Ivermectin // *Structure.* – 2017. – Vol. 25, No. 6. – P. 945–950.e2. DOI: 10.1016/j.str.2017.04.007
 14. Prasad A.S. Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease // *Adv. Nutr.* – 2013. – Vol. 4, No. 2. – P. 176–190. DOI: 10.3945/an.112.003210
 15. Wessells K.R., Brown K.H. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, No. 11. – e50568. DOI: 10.1371/journal.pone.0050568
 16. Asl S.H., Nikfarjam S., Majidi Zolbanin N., Nassiri R., Jafari R. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 96. – Art. ID: 107630. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107630
 17. Portbury S.D., Adlard P.A. Zinc Signal in Brain Diseases // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18, No. 12. – Art. ID: 2506. DOI: 10.3390/ijms18122506
 18. Kimura T., Kambe T. The Functions of Metallothionein and ZIP and ZnT Transporters: An Overview and Perspective // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, No. 3. – Art. ID: 336. DOI: 10.3390/ijms17030336
 19. Wang S., Liu G.C., Wintergerst K.A., Cai L. Chapter 14 – Metals in Diabetes: Zinc Homeostasis in the Metabolic Syndrome and Diabetes. In: Mauricio D. editor. *Molecular Nutrition and Diabetes.* – Academic Press, 2016. – P. 169–182. DOI: 10.1016/B978-0-12-801585-8.00014-2
 20. Daaboul D., Rosenkranz E., Uciechowski P., Rink L. Repletion of zinc in zinc-deficient cells strongly up-regulates IL-1 β -induced IL-2 production in T-cells // *Metallomics.* – 2012. – Vol. 4, No. 10. – P. 1088–1097. DOI: 10.1039/c2mt20118f
 21. Li Y., Hough C.J., Suh S.W., Sarvey J.M., Frederickson C.J. Rapid Translocation of Zn²⁺ From Presynaptic Terminals Into Postsynaptic Hippocampal Neurons After Physiological Stimulation // *J. Neurophysiol.* – 2001. – Vol. 86, No. 5. – P. 2597–2604. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2597
 22. Tamano H., Koike Y., Nakada H., Shakushi Y., Takeda A. Significance of synaptic Zn²⁺ signaling in zincergic and non-zincergic synapses in the hippocampus in cognition // *J. Trace Element. Medic. Biolog.* – 2016. – Vol. 38. – P. 93–98. DOI: 10.1016/j.jtemb.2016.03.003
 23. Kumar A., Basak S., Rao S., Gicheru Y., Mayer M.L., Sansom M.S.P., Chakrapani S. Mechanisms of activation and desensitization of full-length glycine receptor in lipid nanodiscs // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, No. 1. – Art. No. 3752. DOI: 10.1038/s41467-020-17364-5
 24. Lu J., Stewart A.J., Sadler P.J., Pinheiro T.J., Blindauer C.A. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site // *Biochem. Soc. Trans.* – 2008. – Vol. 36, Part 6. – P. 1317–1321. DOI: 10.1042/BST0361317
 25. Sandstead H.H., Freeland-Graves J.H. Dietary phytate, zinc and hidden zinc deficiency // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 28, No. 4. – P. 414–417. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.08.011
 26. Gammoh N.Z., Rink L. Zinc in Infection and Inflammation // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9, No. 6. – Art. ID: 624. DOI: 10.3390/nu9060624
 27. Maret W. The Function of Zinc Metallothionein: A Link between Cellular Zinc and Redox State // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130, No. 5. – P. 1455–1458. DOI: 10.1093/jn/130.5.1455S
 28. Plum L.M., Rink L., Haase H. The essential toxin: impact of zinc on human health // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2010. – Vol. 7, No. 4. – P. 1342–1365. DOI: 10.3390/ijerph7041342
 29. Драпкина О.М., К. Н. С., Концевая А.В., Горный Б.Э., Дадаева В.А., Дроздова Л.Ю., Еганян Р.А., Елиашевич С.О., Измайлова О.В., Лавренова Е.А., Лищенко О.В., Скрипникова И.А., Швабская О.Б., Шишкова В.Н. Российское общество профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ). Алиментарно-зависимые факторы риска хронических неинфекционных заболеваний и привычки питания: диетологическая коррекция в рамках профилактического консультирования. Методические рекомендации. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2021. – Т. 20, № 5. – P. 2952. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2952
 30. Wu G. *Amino Acids: Biochemistry and Nutrition*, 2nd Edition. – CRC Print: Boca Raton, 2021. – 816 p. DOI: 10.1201/9781003092742
 31. Wang W., Wu, Z., Dai Z., Yang Y., Wang J., Wu G. Glycine metabolism in animals and humans: Implications for nutrition and health // *Amino Acids.* – 2013. – Vol. 45, No. 3. – P. 463–477. DOI: 10.1007/s00726-013-1493-1
 32. Wu G. Functional amino acids in growth, reproduction, and health // *Adv. Nutr.* – 2010. – Vol. 1, No. 1. – P. 31–37. DOI: 10.3945/an.110.1008
 33. Nartsissov Y.R. *Amino Acids as Neurotransmitters. The Balance between Excitation and Inhibition as a Background for Future Clinical Applications.* COVID-19, Neuroimmunology and Neural Function / edited by Thomas Heinbockel, Robert Weissert. – IntechOpen, 2022. DOI:10.5772/intechopen.103760
 34. Kikuchi G., Motokawa Y., Yoshida T., Hiraga K. Glycine cleavage system: Reaction mechanism, physiological significance, and hyperglycinemia // *Proc. Jpn. Acad. Ser. B. Phys. Biol. Sci.* – 2008. – Vol. 84, No. 7. – P. 246–263. DOI: 10.2183/pjab.84.246
 35. Juge N., Muroyama A., Hiasa M., Omote H., Moriyama Y. Vesicular inhibitory amino acid transporter is a Cl⁻/gamma-aminobutyrate Co-transporter // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284, No. 50. – P. 35073–35078. DOI: 10.1074/jbc.M109.062414
 36. Ito T., Bishop D.C., Oliver D.L. Expression of glutamate and inhibitory amino acid vesicular transporters in the rodent auditory brainstem // *J. Comp. Neurol.* – 2011. – Vol. 519, No. 2. – P. 316–340. DOI: 10.1002/cne.22521
 37. Berndt N., Hoffmann S., Benda J., Holzthutter H.G. The influence of the chloride currents on action potential firing and volume regulation of excitable cells studied by a kinetic model // *J. Theor. Biol.* – 2011. – Vol. 276, No. 1. – P. 42–49. DOI: 10.1016/j.jtbi.2011.01.022
 38. Doyon N., Prescott S.A., Castonguay A., Godin A.G., Kroger H., de Koninck Y. Efficacy of synaptic inhibition depends on multiple, dynamically interacting mechanisms implicated in chloride homeostasis // *PLoS Comput. Biol.* – 2011. – Vol. 7, No. 9. – e1002149. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1002149
 39. Raimondo J.V., Richards B.A., Woodin M.A. Neuronal chloride and excitability — the big impact of small changes // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2017. – Vol. 43. – P. 35–42. DOI: 10.1016/j.conb.2016.11.012
 40. Chamma I., Chevy Q., Poncer J.C., Lévi S. Role of the

- neuronal K-Cl co-transporter KCC2 in inhibitory and excitatory neurotransmission // *Front. Cell. Neurosci.* – 2012. – Vol. 6. – Art. No. 5. DOI: 10.3389/fncel.2012.00005
41. Kaila K., Price T.J., Payne J.A., Puskarjov M., Voipio J. Cation-chloride cotransporters in neuronal development, plasticity and disease // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 15, No. 10. – P. 637–654. DOI: 10.1038/nrn3819
42. Зайцев К.С., Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р. Мембранные переносчики аминокислоты глицин в нервной ткани: структура, локализация, основные функции и регуляция // *Успехи современной биологии.* – 2012. – Т. 132, № 4. – С. 391–400.
43. Choi G., Ko J. Gephyrin: a central GABAergic synapse organizer // *Exp. Mol. Med.* – 2015. – Vol. 47. – e158. DOI: 10.1038/emm.2015.5
44. Baer K., Waldvogel H.J., During M.J., Snell R.G., Faull R.L.M., Rees M.I. Association of gephyrin and glycine receptors in the human brainstem and spinal cord: An immunohistochemical analysis // *Neuroscience.* – 2003. – Vol. 122, No. 3. – P. 773–784. DOI: 10.1016/s0306-4522(03)00543-8
45. Luscher B., Fuchs T., Kilpatrick C. GABA_A Receptor Trafficking-Mediated Plasticity of Inhibitory Synapses // *Neuron.* – 2011. – Vol. 70, No. 3. – P. 385–409. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.03.024
46. Gonzalez M.I. Brain-derived neurotrophic factor promotes gephyrin protein expression and GABA_A receptor clustering in immature cultured hippocampal cells // *Neurochem. Int.* – 2014. – Vol. 72, No. 1. – P. 14–21. DOI: 10.1016/j.neuint.2014.04.006
47. Bannai M., Kawai N. New therapeutic strategy for amino acid medicine: glycine improves the quality of sleep // *J. Pharmacol. Sci.* – 2012. – Vol. 118, No. 2. – P. 145–148. DOI: 10.1254/jphs.11r04fm
48. Razak M.A., Begum P.S., Viswanath B., Rajagopal S. Multifarious Beneficial Effect of Nonessential Amino Acid, Glycine: A Review // *Oxid. Med. Cell. Longev.* – 2017. – Vol. 2017. – Art. ID: 1716701. DOI: 10.1155/2017/1716701
49. Pérez-Torres I., Zuniga-Munoz A.M., Guarner-Lans V. Beneficial Effects of the Amino Acid Glycine // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2017. – Vol. 17, No. 1. – P. 15–32. DOI: 10.2174/1389557516666160609081602
50. Podoprigora G.I., Nartsissov Y.R., Aleksandrov P.N. Effect of glycine on microcirculation in pial vessels of rat brain // *Bull. Experiment. Biol. Med.* – 2005. – Vol. 139, No. 6. – P. 675–677. DOI: 10.1007/s10517-005-0375-2
51. Podoprigora G.I., Nartsissov Y.R. Effect of glycine on the microcirculation in rat mesenteric vessels // *Bull. Experiment. Biol. Med.* – 2009. – Vol. 147, No. 3. – P. 308–311. DOI: 10.1007/s10517-009-0498-y
52. Podoprigora G.I., Blagosklonov O., Angoué O., Boulahdour H., Nartsissov Y.R. Assessment of microcirculatory effects of glycine by intravital microscopy in rats // *Annu. Int. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 2651–2654. DOI: 10.1109/EMBC.2012.6346509
53. Nartsissov Y.R., Tyukina E.S., Boronovsky S.E., Sheshegova E.V. Computer modeling of spatial-time distribution of metabolite concentrations in phantoms of biological objects by example of rat brain pial // *Biophysic.* – 2013. – Vol. 58, No. 5. – P. 703–711. DOI: 10.1134/S0006350913050102
54. Nartsissov Y.R. The Effect of Flux Dysconnectivity Functions on Concentration Gradients Changes in a Multicomponent Model of Convective Reaction-Diffusion by the Example of a Neurovascular Unit // *Defect and Diffusion Forum.* – 2021. – Vol. 413. – P. 19–28. DOI: 10.4028/www.scientific.net/DDF.413.19
55. Nartsissov Y.R. Application of a multicomponent model of convective reaction-diffusion to description of glucose gradients in a neurovascular unit // *Front. Physiol.* – 2022. – Vol. 13. – Art. ID: 843473. DOI: 10.3389/fphys.2022.843473
56. Blagosklonov O., Podoprigora G.I., Davani S., Nartsissov Y.R., Comas L., Boulahdour H., Cardot J.C. FDG-PET scan shows increased cerebral blood flow in rat after sublingual glycine application // *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment.* – 2007. – Vol. 571, No. 1–2. – P. 30–32. DOI: 10.1016/j.nima.2006.10.022
57. Yevenes G.E., Zeilhofer H.U. Allosteric modulation of glycine receptors // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164, No. 2. – P. 224–236. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2011.01471.x
58. Burgos C.F., Yevenes G.E., Aguayo L.G. Structure and pharmacologic modulation of inhibitory glycine receptors // *Molecular Pharmacology.* – 2016. – Vol. 90, No. 3. – P. 318–325. DOI: 10.1124/mol.116.105726
59. Tonshin A.A., Lobysheva N.V., Yaguzhinsky L.S., Bezgina E.N., Moshkov D.A., Nartsissov Y.R. Effect of the inhibitory neurotransmitter glycine on slow destructive processes in brain cortex slices under anoxic conditions // *Biochemistry (Mosc).* – 2007. – Vol. 72, No. 5. – P. 509–517. DOI: 10.1134/S0006297907050070
60. Lobysheva N.V., Selin A.A., Yaguzhinsky L.S., Nartsissov Y.R. Diversity of neurodegenerative processes in the model of brain cortex tissue ischemia // *Neurochem. Int.* – 2009. – Vol. 54, No. 5–6. – P. 322–329. DOI: 10.1016/j.neuint.2008.12.015
61. Селин А.А., Лобышева Н.В., Воронцова О.Н., Тоншин А.А., Ягужинский Л.С., Нарциссов Я.Р. Механизм действия глицина как протектора нарушения энергетики тканей мозга в условиях гипоксии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2012. – Т. 48, № 1. – С. 91–96.
62. Nesterov S.V., Yaguzhinsky L.S., Podoprigora G.I., Nartsissov Y.R. Amino Acids as Regulators of Cell Metabolism // *Biochemistry (Moscow).* – 2020. – Vol. 85, No. 4. – P. 393–408. DOI: 10.1134/S000629792004001X
63. Lobysheva N.V., Selin A.A., Vangeli I.M., Byvshev I.M., Yaguzhinsky L.S., Nartsissov Y.R. Glutamate induces H₂O₂ synthesis in nonsynaptic brain mitochondria // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 428–435. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.07.030
64. Skvortsova V.I., Nartsissov Y.R., Bodykhov M.K., Kichuck I.V., Pryanikova N.A., Gudkova Y.V., Soldatenkova T.D., Kondrashova T.T., Kalinina E.V., Novichkova M.D., Shutuyeva A. B., Kerbikov O.B. Oxidative stress and oxygen status in ischemic stroke // *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* – 2007. – Vol. 107, No. 1. – P. 30–36.
65. Singh T.A., Sharma A., Tejwan N., Ghosh N., Das J., Sil P.C. A state of the art review on the synthesis, antibacterial, antioxidant, antidiabetic and tissue regeneration activities of zinc oxide nanoparticles // *Advan. Colloid Interface Sci.* – 2021. – Vol. 295. – Art. ID: 102495. DOI: 10.1016/j.cis.2021.102495
66. Faghfour A.H., Zarezadeh M., Aghapour B., Izadi A., Rostamkhani H., Majnoui A., Abu-Zaid A., Kord Varkaneh H., Ghoreishi Z., Ostadrahimi A. Clinical efficacy of zinc supplementation in improving antioxidant defense system: A comprehensive systematic review and time-response meta-analysis of controlled clinical trials // *Europ. J. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 907. – Art. ID: 174243. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174243
67. Melendes-Hevia E., De Paz-lugo P., Cornish-Bowden A., Luz Cardenas M. A weak link in metabolism: the metabolic capacity for glycine biosynthesis does not satisfy the

- need for collagen synthesis // *J. Biosci.* – 2009. – Vol. 34, No. 6. – P. 853–872. DOI: 10.1007/s12038-009-0100-9
68. Leung S., Croft R.J., O'Neill B.V., Nathan P.J. Acute high-dose glycine attenuates mismatch negativity (MMN) in healthy human controls // *Psychopharmacology.* – 2008. – Vol. 196, No. 3. – P. 451–460. DOI: 10.1007/s00213-007-0976-8
 69. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 960 с.
 70. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопросы питания.* – 2021. – Т 90, № 4. – С. 6–19. DOI: 10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19
 71. Salgueiro M.J., Zubillaga M.B., Lysionek A.E., Caro R.A., Weill R., Boccio J.R. The role of zinc in the growth and development of children // *Nutrition.* – 2002. – Vol. 18, No. 6. – P. 510–519. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00812-7
 72. Reiber C., Brieger A., Engelhardt G., Hebel S., Rink L., Haase H. Zinc chelation decreases IFN- β -induced STAT1 upregulation and iNOS expression in RAW 264.7 macrophages // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2017. – Vol. 44. – P. 76–82. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.05.011
 73. Bertolo R.F., Bettger W.J., Atkinson S.A. Divalent metals inhibit and lactose stimulates zinc transport across brush border membrane vesicles from piglets // *J. Nutr. Biochem.* – 2001. – Vol. 12, No. 2. – P. 73–80 DOI: 10.1016/S0955-2863(00)00126-1
 74. Sharma A., Shilpa Shree B.G., Arora S., Tomar S.K. Lactose–Zinc complex preparation and evaluation of acceptability of complex in milk // *LWT – Food Science and Technology.* – 2015. – Vol. 64 (Issue 1). – P. 275–281. DOI: 10.1016/j.lwt.2015.05.056
 75. Бекетова Г.В., Горячева И.П. Цинк и его влияние на здоровье человека в условиях пандемии COVID-19: что нового? // *Педиатрия. Восточная Европа.* – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 8–20. DOI: 10.34883/Pl.2021.9.1.001
 76. Fathi M., Alavinejad P., Haidari Z., Amani, R. The effects of zinc supplementation on metabolic profile and oxidative stress in overweight/obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2020. – Vol. 62. – Art. ID: 126635 DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126635
 77. Barbara M., Mindikoglu A.L. The role of zinc in the prevention and treatment of nonalcoholic fatty liver disease // *Metabol. Open.* – 2021. – Vol. 11. – Art. ID: 100105. DOI: 10.1016/j.metop.2021.100105
 78. Osuna-Padilla I.A., Briceño O., Aguilar-Vargas A., Rodríguez-Moguel N.C., Villazon-De la Rosa A., Pinto-Cardoso S., Flores-Murrieta F.J., Perichart-Perera O., Tolentino-Dolores M., Vargas-Infante Y., Reyes-Terán G. Zinc and selenium indicators and their relation to immunologic and metabolic parameters in male patients with human immunodeficiency virus // *Nutrition.* – 2020. – Vol. 70. – Art. ID: 110585. DOI: 10.1016/j.nut.2019.110585
 79. Koo S.I., Turk D.E. Effect of Zinc Deficiency on the Ultrastructure of the Pancreatic Acinar Cell and Intestinal Epithelium in the Rat // *J. Nutr.* – 1977. – Vol. 107, No. 5. – P. 896–908. DOI: 10.1093/jn/107.5.896
 80. Pang W., Leng X., Lu H., Yang H., Song N., Tan L., Jiang Y., Guo C. Depletion of intracellular zinc induces apoptosis of cultured hippocampal neurons through suppression of ERK signaling pathway and activation of caspase-3 // *Neurosci. Lett.* – 2013. – Vol. 552. – P. 140–145. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.07.057
 81. Faber S., Zinn G. M., Kern J.C., Kingston H.M. The plasma zinc/serum copper ratio as a biomarker in children with autism spectrum disorders // *Biomarkers.* – 2009. – Vol. 14, No. 3. – P. 171–180. DOI: 10.1080/13547500902783747
 82. Vela G., Stark P., Socha M., Sauer A., Hagemeyer S., Grabrucker A. Zinc in Gut-Brain Interaction in Autism and Neurological Disorders // *Neural Plast.* – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–15. DOI: 10.1155/2015/972791
 83. Grabrucker S., Jannetti L., Eckert M., Gaub S., Chhabra R., Pfaender S., Mangus K., Reddy P.P., Rankovic V., Schmeisser M.J., Kreutz M.R., Ehret G., Boeckers T.M., Grabrucker A.M. Zinc deficiency dysregulates the synaptic ProSAP/Shank scaffold and might contribute to autism spectrum disorders // *Brain.* – 2013. – Vol. 137, Part 1. – P. 137–152. DOI: 10.1093/brain/awt303
 84. Громова О.А., П. А. В., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Гришина Т.Р. Нейротрофический и антиоксидантный потенциал нейропептидов и микроэлементов // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2015. – Т. 7, № 4. – P. 92–100. DOI: 10.14412/2074-2711-2015-4-92-100
 85. Григорова О.В., Р. Л. В., Вазагаева Т.И., Максимова Л.Н., Нарциссов Я.Р. Эффективность терапии тревоги у пациентов, страдающих расстройством адаптации, на модели терапии глицином с учетом плацебо-реактивности // *Российский психиатрический журнал.* – 2012. – № 4. – С. 45–52.
 86. Григорова О.В., Ромасенко Л.В., Файзуллоев А.З., Вазагаева Т.И., Максимова Л.Н., Нарциссов Я.Р. Применение Глицина в лечении пациентов, страдающих расстройством адаптации // *Практическая медицина.* – 2012. – Т. 57, № 2. – С. 178–182.

АВТОРЫ

Шишкова Вероника Николаевна – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела профилактики когнитивных и психоэмоциональных нарушений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России; доцент кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ имени А.И. Евдокимова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0002-1042-4275. E-mail: veronika-1306@mail.ru

Нарциссов Ярослав Рюрикович – кандидат физико-математических наук, доцент по специальности «Биофизика», заведующий сектором математического моделирования и статистической

обработки результатов НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии; руководитель группы биомедицинских исследований, BiDiPharma GmbH, Германия. ORCID ID: 0000-0001-9020-7686. E-mail: yarosl@biotic.dol.ru

Титова Виктория Юрьевна – младший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии. ORCID ID: 0000-0002-4741-2331. E-mail: victorinchik@gmail.com

Шешегова Елена Викторовна – кандидат фармацевтических наук, заведующая сектором экспериментальной фармакологии НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии. ORCID ID: 0000-0003-1796-3017. E-mail: elshesh@yandex.ru