

# СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛИЦИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ИММОБИЛИЗАЦИИ

Проф. В. Н. Савченко, проф. Е. Я. Николенко, доц. А. С. Кратенко, Н. О. Пилипенко  
Харьковский национальный университет им. В. Н. Каразина

*Гиподинамия способствует возникновению гипертензии, ишемии, неврозов, ожирения, остеопороза и других заболеваний. Применение глицина (5 мг/кг) в условиях экспериментальной иммобилизации нормализует стрессовые показатели центральной нервной системы, коэффициенты массы внутренних органов, содержание витамина С в надпочечниках и состояние слизистой желудка. Результаты свидетельствуют о наличии стресс-протективного действия у глицина при экспериментальной гиподинамии.*

**Ключевые слова:** стресс, иммобилизация, стресс-протективное действие, глицин.

## СТРЕСС-ПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ ГЛІЦИНУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ІММОБІЛІЗАЦІЇ

Проф. В. М. Савченко, проф. Є. Я. Ніколенко,  
доц. Г. С. Кратенко, Н. О. Пилипенко

*Гиподинамія сприяє виникненню гіпертензії, ішемії, неврозів, ожиріння, остеопорозу й інших захворювань. Застосування гліцину (5 мг/кг) за умов експериментальної іммобілізації нормалізує стресові показники центральної нервової системи, коефіцієнти маси внутрішніх органів, вміст вітаміну С в надниркових залозах та стан слизової оболонки шлунка. Результати свідчать про наявність стрес-протективної дії у гліцину під час експериментальної гіподинамії.*

**Ключові слова:** стрес, іммобілізація, стрес-протективна дія, гліцин.

## STRESS-PROTECTIVE EFFECTS OF GLYCINE IN EXPERIMENTAL IMMOBILIZATION

V. N. Savchenko, E. Ya. Nicolenko,  
A. S. Kratenko, N. O. Pilipenko

*Hypodynamy is a leading course of hypertension, ischemia, neurosis, obesity, osteoporosis and other pathological states. The present article illustrated the results of experimental investigation of glycine (5 mg/kg) at the experimental immobilization. Action is preventing stressory damages of CNS, internal organs mass, vitamin C contents in suprarenal glands and gastric mucose membrane state. The results show stress-protective activity of glycine.*

**Keywords:** stress, immobilization, stress-protective effect, glycine.

Стрессовые воздействия являются основой развития многих патологических состояний, так называемых «болезней цивилизации». Гиподинамия относится к общепризнанным стрессовым факторам, способствующим возникновению артериальной и венозной гипертензии, ишемии различных органов, неврозов, ожирения, остеопороза и других заболеваний. Крайне низкая степень физической активности отмечается более чем у 30 % практически здоровых молодых людей [7, 8]. Кроме того, при травмах, в постоперационном периоде, обострении сердечно-сосудистых и других заболеваний необходим длительный постельный режим, приводящий к гиподинамии. Накопленные в литературе факты свидетельствуют о полисистемных проявлениях иммобилизации [11], в том числе и о патологической реакции центральной нервной системы (ЦНС) на гиподинамию, которая рассматривается исследователями как эмоциональный стресс [4].

Одним из перспективных принципов в предупреждении стрессовых повреждений является

активация естественных защитных механизмов, нормализующих нейрогормональные и нейрохимические сдвиги [5]. В связи с этим актуален поиск путей фармакологической коррекции негативных проявлений иммобилизационного стресса, в частности с использованием медиаторов и метаболитов стресс-лимитирующих систем.

Относительно малоизученной стресс-лимитирующей системой является глицинергическая, медиатором которой служит глицин [10]. Сведения о возможности проникновения экзогенного глицина через гемато-энцефалический барьер неоднозначны [2, 10], однако имеющийся обширный материал об опыте применения фармакологических препаратов, содержащих глицин, однозначно свидетельствует о седативном, анксиолитическом, антидепрессивном, дезинтоксикационном эффектах этой аминокислоты [5, 9]. В больших дозах (500 мг/кг) глицин восстанавливал функции ЦНС у крыс с ишемическим повреждением коры головного мозга, снижая локомоторную активность

в группе контрольных животных [2]. У глицина отсутствуют противопоказания и побочные эффекты, он широко применяется при неврозах, неврозоподобных состояниях, цефалгиях различного генеза, последствиях черепно-мозговой травмы, нейроинфекциях, эпилепсии [1].

В условиях экспериментальной иммобилизации стресс-протективный эффект был выявлен у производных глицина: N, N-дибензилглицина и амида (4-фенил-2-пирролидон-1-ил), глицилглицина [10]. Описано защитное действие этих соединений на состояние внутренних органов (по данным микроскопии и морфометрии). Также в качестве показателей антистрессорного действия производных глицина оценивались уровни катехоламинов и кортикостероидов, активность ферментов, а также интенсивность язвообразования на слизистой желудка.

**Цель работы** — изучить стресс-протективный эффект глицина на модели экспериментальной иммобилизации.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 72 белых крысах линии Вистар (WAG) массой 120–180 г. Моделью стресса была иммобилизация в течение 5 дней, которую достигали путем помещения животных в клетки-пеналы, жестко ограничивающие подвижность животных, сохраняя при этом доступ воздуха, условия для кормления и питья. Исследования выполняли сразу после окончания иммобилизации. Эксперимент проведен с соблюдением требований Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которых используют для исследовательских и иных научных целей (Страсбург, 1986) и Закона Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження» (ст. 26).

Экспериментальные животные были распределены на три группы: I группа — контроль (24 крысы); II группа — иммобилизация (24 крысы); III группа — иммобилизация и введение глицина (24 крысы).

В III группе использован препарат глицин (глицисед, ПАО «Киевмедпрепарат», Украина), который в дозе 5 мг/кг вводили животным в желудок на 3, 4 и 5 день иммобилизации в 1 мл физраствора. Крысам I и II групп вводили аналогичный объем физраствора (без препарата).

О функциональном состоянии ЦНС судили по уровню суммационно-порогового показателя (СПП) и эмоционально-поведенческим реакциям в «открытом поле» [6]. Положительные эмоциональные реакции определяли по грумингу (активное поведение животных, направленное на очистку поверхности тела, в частности количество умываний), отрицательные эмоциональные реакции

оценивали по количеству уринаций. Интегральными показателями состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы служили коэффициенты массы тимуса, селезенки, надпочечников, печени, сердца, содержание витамина С в надпочечниках [3, 12]. Степень поражения слизистой оболочки желудка оценивали с помощью индекса Паулса (среднее количество кровоизлияний на одну крысу в группе, умноженное на количество крыс (%) с кровоизлияниями и разделенное на 100 %).

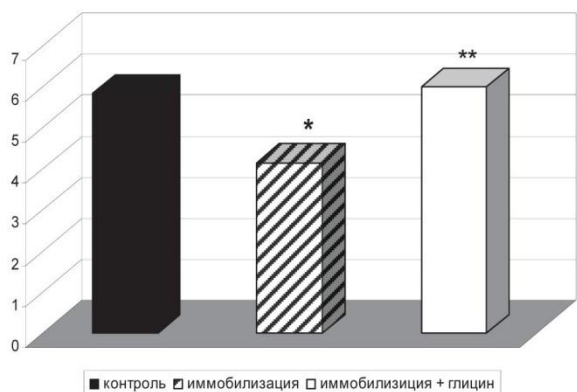
Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

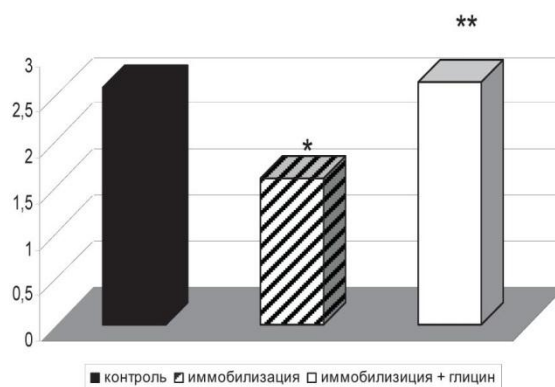
Полученные данные свидетельствуют об изменении функционального состояния ЦНС у крыс в условиях иммобилизации. В частности, статистически значимо снижается СПП (иммобилизация —  $4,16 \pm 0,3$ ; контроль —  $5,8 \pm 0,34$ ;  $p < 0,05$ ). При этом наблюдается угнетение горизонтальной двигательной активности (иммобилизация —  $19,1 \pm 4,9$  пересеченных квадратов; контроль —  $32,0 \pm 3,2$ ;  $p < 0,05$ ), вертикальной двигательной активности (иммобилизация —  $2,6 \pm 0,5$  вставаний; контроль —  $3,3 \pm 0,85$ ;  $p < 0,1$ ) и положительных эмоциональных реакций в виде груминга (иммобилизация —  $1,6 \pm 0,5$ ; контроль —  $2,6 \pm 0,85$ ;  $p < 0,05$ ), тогда как число уринаций, отражающее отрицательные эмоциональные реакции, повышается (иммобилизация —  $0,6 \pm 0,17$ ; контроль —  $0,3 \pm 0,07$ ;  $p < 0,05$ ).

Введение глицина в условиях экспериментальной иммобилизации нормализует СПП (иммобилизация + глицин —  $6,0 \pm 0,34$ ; иммобилизация —  $4,16 \pm 0,3$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 1), горизонтальную активность (иммобилизация + глицин —  $26,6 \pm 5,95$  пересеченных квадратов; иммобилизация —  $19,1 \pm 4,9$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2а), а также количество умываний (иммобилизация + глицин —  $2,66 \pm 0,85$ ; иммобилизация —  $1,6 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 3). При этом наблюдается уменьшение вертикальной двигательной активности животных (иммобилизация + глицин —  $1,5 \pm 0,68$  вставаний; иммобилизация —  $2,6 \pm 0,5$ ;  $p < 0,05$ ) (рис. 2б).

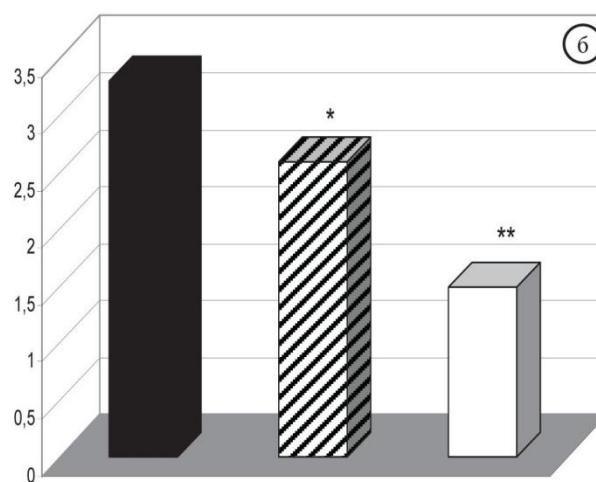
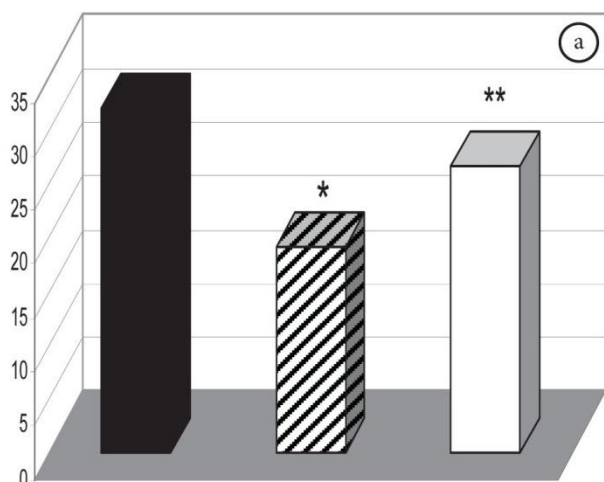
В результате экспериментальной иммобилизации изменяются коэффициенты массы внутренних органов крыс: увеличиваются печень (иммобилизация + глицин —  $3,69 \pm 0,07$  %; контроль —  $2,99 \pm 0,17$  %;  $p < 0,05$ ), сердце (иммобилизация + глицин —  $0,43 \pm 0,02$  %; контроль —  $0,37 \pm 0,039$  %;  $p < 0,05$ ), селезенка (иммобилизация + глицин —  $0,4 \pm 0,04$  %; контроль —  $0,27 \pm 0,02$ ;  $p < 0,1$ ). Кроме того, снижается масса надпочечников (иммобилизация + глицин —  $0,01 \pm 0,001$  %; контроль —  $0,014 \pm 0,001$  %;  $p < 0,05$ ) (табл. 1).



**Рис. 1.** Уровень суммационно-порогового показателя (СПП). (на данном рисунке и далее: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с иммобилизацией)



**Рис. 3.** Показатели положительной эмоциональной реакции (груминг)



**Рис. 2.** Показатели двигательной активности: а — горизонтальная активность (количество пересеченных квадратов); б — вертикальная активность (количество вставаний)

Таблица 1

**Коэффициенты массы внутренних органов (%)**

Орган	Группы		
	Контроль	Иммобилизация	Иммобилизация + глицин
Печень	2,99 ± 0,17	3,69 ± 0,07*	3,05 ± 0,08**
Сердце	0,37 ± 0,039	0,43 ± 0,02*	0,31 ± 0,02**
Тимус	0,130 ± 0,003	0,136 ± 0,003	0,110 ± 0,012
Селезенка	0,27 ± 0,02	0,40 ± 0,04	0,300 ± 0,002
Надпочечники	0,014 ± 0,001	0,010 ± 0,001*	0,018 ± 0,001*,**

Примечания: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с иммобилизацией.

Индекс Паулса превышает показатель контроля (иммобилизация — 0,85; контроль — 0,00;  $p < 0,05$ ). Содержание витамина С в надпочечниках значительно снижается, что отражает усиление синтеза кортикостероидов в условиях стресса (иммобилизация —  $184 \pm 5,32$  мг%; контроль —  $324 \pm 19,21$  мг%;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

При введении глицина наблюдается нормализация коэффициентов массы внутренних органов:

Таблица 2

**Уровень витамина С (M ± m, мг%)**

Группа	Содержание витамина С
Контроль	324 ± 19,21
Иммобилизация	184 ± 5,32 1)*
Иммобилизация + глицин	457 ± 17,0*,**

Примечания: \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контролем; \*\* —  $p < 0,05$  в сравнении с иммобилизацией.

печени (иммобилизация+глицин —  $3,05 \pm 0,08\%$ ; иммобилизация —  $3,69 \pm 0,07\%$ ;  $p < 0,05$ ), сердца (иммобилизация+глицин —  $0,31 \pm 0,02\%$ ; иммобилизация —  $0,43 \pm 0,02\%$ ;  $p < 0,05$ ), а также повышается уровень витамина С (иммобилизация+глицин —  $457 \pm 17,0$  мг%; контроль —  $324 \pm 19,21$  мг%;  $p < 0,05$ ). Кроме того, происходит оптимизация индекса Паулса, который снижается до значения 0,3, что свидетельствует о стресс-протективном эффекте препарата при гиподинамии.

Полученные результаты позволяют говорить о том, что глицин (5 мг/кг) способен предотвращать негативные влияния иммобилизационного стресса на ЦНС, нормализовать коэффициенты массы внутренних органов и функциональное состояние надпочечников.

Глицин (аминоуксусная кислота) является центральным нейромедиатором тормозного типа действия, улучшает метаболические процессы в тканях мозга, проявляет  $\alpha$ -аденолитические свойства, что,

по-видимому, и обуславливает его стресс-протективную активность при иммобилизации. В целом, тормозное действие глицина, вероятно, способствует подавлению высвобождения релизинг-факторов, активирующих гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Указанный механизм может лежать в основе действия глицина как медиатора стресс-лимитирующей системы.

### ВЫВОДЫ

1. Применение глицина (5 мг/кг, трехкратно в желудок на 3, 4 и 5 день иммобилизации) предотвращает проявление вызванных стрессом изменений функционального состояния ЦНС, нормализует массу внутренних органов, содержание витамина С в надпочечниках и состояние слизистой желудка.

2. Полученные данные могут в перспективе служить экспериментальным обоснованием для дальнейшего изучения глицина как стресс-протективного средства.

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Астахов А. Л. Гліцисед КМП: просто амінокислота чи універсальні ліки проти стресу? / А. Л. Астахов // Ліки України. — 2004. — № 1. — С. 35–36.
2. Баланс нейро-медиаторных аминокислот и нарушения интегративной деятельности мозга, вызванные локальной ишемией фронтальной коры у крыс: эффекты пирacetama и глицина / К. С. Раевский, Г. А. Романова, В. С. Кудрин, Л. А. Маликова // Бюлл. exper. биол. и мед. — 1997. — Т. 123, № 4. — С. 370–374.
3. Бельский М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта / М. Л. Бельский. — Л.: Гос. изд-во мед. лит., 1963. — С. 106–117.
4. Белова Т. И. Морфофункциональные изменения нейронов мозга в условиях эмоционального стресса / Т. И. Белова, К. В. Судаков // Вестн. АМН СССР. — 1990. — № 2. — С. 11–13.
5. Киричек Л. Т. Стресспротекторы в эксперименте и клинике / Л. Т. Киричек. — Х.: Контраст, 2008. — 304 с.
6. Кулагин Д. А. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского—Молодкиной методом «открытое поле» / Д. А. Кулагин, В. К. Федоров // Генетика поведения. — Л.: Наука, 1969. — С. 35–41.
7. Николаева А. А. Выявление гиподинамии и психоэмоционального напряжения при массовом профилактическом осмотре студентов / А. А. Николаева, Е. И. Николаева, Э. Н. Майер // Сов. медицина. — 1988. — № 8. — С. 24–48.
8. Николенко Е. Я. Эпидемиология и профилактика заболеваний сердечно-сосудистой системы / Е. Я. Николенко. — Х.: Фолио, 1998. — 188 с.
9. Никонов В. В. Стресс: современный патофизиологический подход к лечению / В. В. Никонов. — Х.: Консум, 2002. — 183 с.
10. Ощепкова О. М. Роль глицинергической стресс-лимитирующей системы в предупреждении стрессорных повреждений / О. М. Ощепкова, И. Ж. Семинский // Естествознание и гуманизм: сб. науч. работ. под ред. Н. Н. Ильинских. — Томск: Сиб. гос. мед. ун-т, 2007. — Т. 4, № 1. — С. 46–47.
11. Фомочкина И. И. Биохимические и патоморфологические изменения при моделировании иммобилизационного стресса / И. И. Фомочкина // Тр. I Междунар. междисциплинарного конгресса «Достижения нейронауки для современной медицины и психологии», Судак, 10–21 июня 2005 г. — М.: МАКС Пресс, 2005. — С. 164–165.
12. Birch R. W. Micro-chemical method for determining hexuronic acid (vitamin C) content of foods tuffs / R. W. Birch, L. G. Harris, S. N. Roy // Biochem. J. — 1933. — Vol. 2, № 27. — P. 590–594.