

УДК 612.15: 615.036.8



Оценка влияния приёма глицина практически здоровыми лицами на параметры мозгового кровотока по данным транскраниальной доплерографии

Е.В. Машковцева^{1,2}, Н.А. Рудникова³, В.С. Копылова¹, Я.Р. Нарциссов^{1,4}

¹ Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии, 115404, Россия, г. Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

³ Академия постдипломного образования федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» Федерального медико-биологического агентства России, 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91

⁴ Группа биомедицинских исследований (БиДиФарма ГмБХ), 22962, Германия, Зик, Бюльтбек, д. 5

E-mail: mashkovtseva@icmph.ru

Получена 18.10.2024

После рецензирования 11.11.2024

Принята к печати 15.11.2024

Недостаточность перфузии мозговой ткани может вызывать снижение когнитивных функций, а длительно сохраняющаяся ишемия приводит также к эмоциональным и двигательным нарушениям. При этом контроль состояния церебрального кровотока является важным аспектом мониторинга прогрессирования многих патологических состояний. В неврологической практике уже более 30 лет широко применяется такая аминокислота, как глицин, которая способствует улучшению гемодинамических характеристик и метаболических процессов в тканях мозга.

Цель. Анализ влияния сублингвального приёма глицина на скоростные показатели мозгового кровотока у практически здоровых испытуемых с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ).

Материал и методы. В пилотное рандомизированное контролируемое исследование было включено 20 здоровых испытуемых в возрасте от 25 до 65 лет, разделённых на 2 группы ($n=10$ для каждой группы). Группа I в течение 30 дней принимала препарат глицин сублингвально в дозе 300 мг/сутки, а группа II была контрольной (препарат не получала). Также в первой группе нагрузочная проба проводилась с 1000 мг глицина, а в контрольной группе – с 1000 мг плацебо. Всем испытуемым проводили оценку показателей кровотока в экстракраниальных и интракраниальных сосудах по данным ТКДГ с использованием стандартных протоколов.

Результаты. В группе I через месяц приёма глицина в левой средней мозговой артерии (СМА) значительно ($p < 0,01$) увеличилась пиковая систолическая (на 11,9 см/с) и средняя максимальная (на 6,3 см/с) скорость, а в правой СМА наблюдалось увеличение пиковой систолической (на 9,3 см/с), конечной диастолической (на 2,8 см/с) и средней максимальной (на 5,8 см/с) скоростей. В свою очередь, в контрольной группе значимого прироста скорости не произошло. При нагрузочной пробе с глицином / плацебо относительный прирост пиковой систолической скорости в СМА в основной группе составил 7,6% [1,2; 10,9], в контрольной группе – 1,5% [-3,6; 5,5] ($p=0,03$).

Заключение. Приём глицина в течение 30 дней способствовал достоверному улучшению церебральной гемодинамики у здоровых лиц, которое выражалось в увеличении линейной скорости кровотока по СМА. При этом однократный приём 1000 мг глицина приводил к росту пиковой систолической и средней максимальной скоростей интракраниального кровотока до 10%.

Ключевые слова: транскраниальная доплерография; скорость кровотока; средняя мозговая артерия; глицин

Список сокращений: ТКДГ – транскраниальная доплерография; PS – пиковая систолическая скорость кровотока; ED – конечная диастолическая скорость кровотока; ТАМАХ – средняя по времени максимальная скорость кровотока; ОСА – общая сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; ПА – позвоночная артерия; СМА – средняя мозговая артерия; ПМА – передняя мозговая артерия; ЗМА – задняя мозговая артерия.

Для цитирования: Е.В. Машковцева, Н.А. Рудникова, В.С. Копылова, Я.Р. Нарциссов. Оценка влияния приёма глицина практически здоровыми лицами на параметры мозгового кровотока по данным транскраниальной доплерографии. *Фармация и фармакология*. 2024;12(3):198-208. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-198-208

© Е.В. Машковцева, Н.А. Рудникова, В.С. Копылова, Я.Р. Нарциссов, 2024

For citation: E.V. Mashkovtseva, N.A. Rudnikova, V.S. Kopylova, Y.R. Nartsissov. Glycine influence on cerebral blood flow parameters in practically healthy individuals evaluated with transcranial Doppler sonography. *Pharmacy & Pharmacology*. 2024;12(3):198-208. DOI: 10.19163/2307-9266-2024-12-3-198-208

Glycine influence on cerebral blood flow parameters in practically healthy individuals evaluated with transcranial Doppler sonography

E.V. Mashkovtseva^{1,2}, N.A. Rudnikova³, V.S. Kopylova¹, Y.R. Nartsissov^{1,4}

¹ Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology,
Bldg 14, 24, 6th Radial'naya Str., Moscow, Russia, 115404

² Pirogov Russian National Research Medical University,
1/7 Ostrovityanova Str., Moscow, Russia, 117997

³ Postgraduate Education Academy, Federal Scientific and Clinical Centre for Specialised Types
of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency of Russia,
91 Volokolamskoye Hwy, Moscow, Russia, 125371

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

E-mail: mashkovtseva@icmph.ru

Received 18 Oct 2024

After peer review 11 Nov 2024

Accepted 15 Nov 2024

An insufficient perfusion of the brain tissue can cause a decrease in cognitive functions, and long-term ischemia also leads to emotional and motor disorders. At the same time, check-up of the state of the cerebral blood flow is an important aspect of monitoring the progression of many pathological conditions. The amino acid glycine has been widely used in neurological practice for over 30 years, which helps improve hemodynamic characteristics and metabolic processes in the brain tissue.

The aim of the work was to analyze the effect of a sublingual administration of glycine on the cerebral blood flow velocity in practically healthy subjects using transcranial Doppler (TCD) sonography.

Material and methods. The pilot randomized controlled study included 20 healthy subjects aged 25 to 65 years, equally divided into 2 groups, one of which took glycine sublingually at a dose of 300 mg/day for 30 days, and the second group was a control group and did not receive the drug. In the first group, a load testing was carried out with 1000 mg of glycine, and in the control group – with 1000 mg of placebo. All the subjects underwent an assessment of the blood flow in the extracranial and intracranial vessels using standard protocols of TCD.

Results. In Group I, after a month of glycine intake, the peak systolic (by 11.9 cm/s) and average maximum (by 6.3 cm/s) velocities in the left middle cerebral artery (MCA) increased significantly ($p < 0.01$), while in the right MCA there was an increase in the peak systolic (by 9.3 cm/s), and diastolic (by 2.8 cm/s) and average maximum (by 5.8 cm/s) velocities. In turn, in the control group, there was no significant increase in velocity. During the load testing with glycine / placebo, the relative increase in the peak systolic velocity in the MCA in the main group was 7.6% [1.2; 10.9], in control group was 1.5% [-3.6; 5.5] ($p=0.03$).

Conclusion. Glycine intake for 30 days contributes to a reliable improvement in cerebral hemodynamics in healthy individuals, such as an increase in the linear blood flow velocity in the MCA. At the same time, a single dose of 1000 mg of glycine leads to an increase in the peak systolic and average maximum intracranial blood flow velocities up to 10%.

Keywords: transcranial Doppler sonography; blood flow velocity; middle cerebral artery; glycine

Abbreviations: TCD sonography – transcranial Doppler sonography; PS – peak systolic blood flow rate; ED – end diastolic blood flow rate; TAMAX – Time Averaged Maximum Velocity; PI – pulsatility index; RI – peripheral resistance index; CCA – common carotid artery; ECA – external carotid artery; ICA – internal carotid artery; VA – vertebral artery; MCA – middle cerebral artery; ACA – anterior cerebral artery; PCA – posterior cerebral artery.

ВВЕДЕНИЕ

Головной мозг потребляет в процессе своего функционирования большое количество энергии. Для поддержания таких высоких метаболических потребностей необходим значительный объём приносящей крови. Церебральный кровоток, обеспечивающий поступление кислорода и питательных веществ к тканям мозга, а также удаление продуктов метаболизма, составляет до 20% от общего сердечного выброса [1]. Кровоснабжение головного мозга осуществляется расположенными на его поверхности крупными артериями, которые образуют обширную многократно ветвящуюся

сеть. Даже незначительное ухудшение мозгового кровообращения приводит к когнитивным расстройствам, а значимые нарушения являются одной из основных причин смертности [2].

Снижение перфузии головного мозга может возникать как вследствие микроангиопатий, так и при поражении артерий более крупного калибра, например, при ухудшении эластических свойств сосудистой стенки [3]. Существенным фактором является также недостаточно гибкое изменение кровоснабжения различных отделов мозга в ответ на изменение их энергетических потребностей [4]. Кроме того, нарушение эффективной ауторегуляции,

обеспечивающей постоянство мозгового кровотока даже при значительных колебаниях системного давления, часто наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией и атеросклерозом [5]. Данный факт резко увеличивает риск прогрессирования когнитивных нарушений [6].

Таким образом, контроль состояния мозгового кровотока является существенным фактором при исследовании динамики прогрессирования недостаточности перфузии тканей мозга, а также важной составляющей скрининга у пациентов с факторами риска без установленных диагнозов. Одним из способов непосредственной оценки мозгового кровотока, а также «золотым стандартом» в изучении сосудистой реактивности мозга является ПЭТ-КТ (позитронно-эмиссионная томография и компьютерная томография). Однако существуют и другие методы, такие как спектроскопия в ближней инфракрасной области (БИК-спектроскопия), однофотонная эмиссионная компьютерная томография, функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), а также транскраниальная доплерография (ТКДГ) [7]. ТКДГ является достаточно надёжной, недорогой, широко распространённой неинвазивной методикой оценки гемодинамических параметров внутричерепных сосудов, в частности, скоростных показателей кровотока [8, 9]. Рассчитываемые на основе полученных значений индексы (пульсационный индекс и индекс периферического сопротивления) также дают косвенную оценку перфузии в исследуемом сосудистом бассейне [10].

В неврологической практике широко применяются нейрометаболические стимуляторы, способствующие снижению активности возникающих при ишемии патологических процессов в нервной ткани. К таким препаратам относятся гинкго билоба, холина альфосцерат, глицин, винпоцетин, цитиколин [4, 11]. Важным аспектом терапии является замедление прогрессирования снижения когнитивных функций при различных типах сосудистых поражений головного мозга, поскольку многие препараты не столько оказывают вазодилатирующий эффект, сколько в большей степени влияют на компоненты регуляции сосудистого тонуса, таким образом, улучшая как гемодинамические характеристики, так и метаболические процессы в тканях мозга [6].

Аминокислота глицин давно применяется с целью коррекции нарушений вегетативной нервной системы, а также при когнитивном снижении. Её фармакологические свойства обусловлены как участием во множестве метаболических процессов, так и непосредственным нейромедиаторным действием [12, 13]. Показан терапевтический эффект глицина на клиническое течение острого ишемического инсульта, особенно при его раннем применении [14]. Приём 1000 мг препарата в первые несколько суток способствовал регрессу неврологического дефицита в 68,9% случаев, что

значительно превышало аналогичный показатель в группе плацебо (31,5%) [15]. Добавление глицина к базисной терапии новорождённых детей с перинатальными гипоксическими поражениями ЦНС приводило к нормализации темпов нервно-психического развития, а также улучшению неврологического статуса и поведенческих характеристик [16]. В исследованиях на животных вазодилатирующий эффект раствора глицина, выражающийся в увеличении диаметра артериол на 50–80% при его непосредственном нанесении на пиальные оболочки, возникал в течение нескольких минут [17]. Также экспериментально показано, что сублингвальное применение 200 мг глицина способствовало увеличению концентрации глюкозы в нервной ткани в 1,5 раза по сравнению с исходными данными, непосредственно влияя таким образом на её функционирование [18]. Кроме того, доказана эффективность курсового приёма глицина при дисциркуляторной энцефалопатии: наблюдалось как улучшение микроциркуляторных процессов, улучшение когнитивного компонента, так и снижение тревоги и эмоциональной лабильности [19].

Однако до последнего времени не было показано непосредственного прямого действия приёма препарата на состояние сосудов головного мозга. В связи с этим в данной работе исследовано дилатирующее действие глицина на церебральные сосуды человека. Для изучения данного феномена проводился анализ влияния сублингвального приёма глицина на гемодинамические параметры мозгового кровотока у практически здоровых людей с помощью ТКДГ.

ЦЕЛЬ. Проанализировать влияние сублингвального приёма глицина на скоростные характеристики мозгового кровотока у практически здоровых испытуемых с помощью транскраниальной доплерографии (ТКДГ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

В данное пилотное рандомизированное контролируемое исследование было включено 20 практически здоровых испытуемых в возрасте от 25 до 65 лет. Работу выполняли в период с августа по ноябрь 2022 г. в Научно-исследовательском институте цитохимии и молекулярной фармакологии (г. Москва) в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института цитохимии и молекулярной фармакологии (протокол № 3 от 04.07.2022 г.). Все лица подписали информированное согласие на участие до включения в исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 25 до 65 лет, у которых при входном

ультразвуковом исследовании (УЗИ) была подтверждена возможность визуализации кровотока по левой и правой средней мозговой артерии (СМА) через транстемпоральное ультразвуковое окно. *Критериями невключения* были: наличие хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и любых других заболеваний в стадии обострения; установленное при входном обследовании снижение мозгового кровотока по магистральным сосудам более чем на 20% от возрастной нормы; ранее установленная гиперчувствительность к глицину; приём глицина и других ноотропных препаратов в течение месяца до начала исследования; беременность, период кормления ребёнка грудью; отказ пациента от участия в исследовании. *Критерии исключения*: в процессе исследования ни один из пациентов исключен из него не был.

Описание медицинского вмешательства

Исходно всем включённым в исследование пациентам было проведено клиническое обследование, включавшее оценку анамнестических данных: общее состояние испытуемого, наследственность, перенесённые заболевания, наличие хронических заболеваний, а также входное УЗИ магистральных сосудов головы на экстра- и интракраниальном уровнях на аппарате Mindray DC-80 (Mindray, Китай) с помощью линейного датчика L12-3E (3,0–13,5 МГц), конвексного датчика C5-1E (1,3–6,0 МГц), секторального датчика Sp5-1E (1,0–5,0 МГц): оценка показателей кровотока каротидного и вертебробазиллярной недостаточности: общей сонной артерии (ОСА), наружной сонной артерии (НСА), внутренней сонной артерии (ВСА) и позвоночной артерии (ПА), средней мозговой артерии (СМА), передней мозговой артерии (ПМА) и задней мозговой артерии (ЗМА).

Далее пациенты были рандомизированы методом генерации случайных чисел в две группы по 10 человек. Первая группа (Группа I, $n=10$) принимала глицин, таблетки подъязычные 100 мг, в течение 30 дней по 1 таблетке 3 раза в день. Также в первой группе нагрузочная проба проводилась с 1000 мг глицина (10 таблеток по 100 мг). В группе контроля (Группа II, $n=10$) нагрузочная проба проводилась с 1000 мг плацебо (10 таблеток, содержащих 100 мг лактозы и 0,1 мг сукралозы для имитации сладкого вкуса глицина), испытуемые не принимали исследуемый препарат до повторной оценки кровотока. Длительность наблюдения в обеих группах составила 30 дней.

Каждому испытуемому проводилось 4 транскраниальных измерения кровотока в СМА, ПМА и ЗМА с интервалом в 5 минут для нивелирования индивидуальной вариабельности базового уровня. В рамках исследования определяли линейную пиковую

систолическую (PS), конечную диастолическую (ED) и среднюю по времени максимальную скорость кровотока (TAMAX), пульсационный индекс (PI), индекс периферического сопротивления (RI), а также систоло-диастолическое соотношение (S/D) в СМА, ПМА и ЗМА у каждого из пациентов. Угол коррекции потока соответствовал направлению сосуда и сохранялся при последующих измерениях.

Затем пациент сублингвально принимал 1000 мг глицина (группа I), либо 1000 мг плацебо (группа II), после чего показатели в указанных артериях снимались через 5, 10 и 15 мин (Рис. 1). Данная доза является безопасной и рекомендованной¹ для однократного приёма при острых нарушениях мозгового кровообращения (в том числе при подозрениях на их возникновение). Таким образом, оценивался возможный дилатационный эффект глицина на церебральные сосуды у практически здоровых людей. В дальнейшем испытуемые 30 дней принимали глицин (группа I) 3 раза в день в дозировке 100 мг (суммарная суточная доза составляла 300 мг), либо ничего не принимали (группа II). По окончании курса препарата было проведено повторное исследование, включающее измерение кровотока в интракраниальных артериях в состоянии покоя. Для количественного сравнения гемодинамических эффектов были выбраны показатели транскраниальной оценки кровотока в СМА, поскольку эта артерия является прямым продолжением ВСА и снабжает значительную часть мозга. В соответствии с дизайном исследования каждому пациенту проводились многократные измерения величин потоков в состоянии покоя, что даёт возможность для сравнения эффектов курсового приёма глицина на показатели кровотока с контрольной группой, а также оценки реакции церебральных артерий на высокую дозу по сравнению с плацебо.

Статистическая обработка

Для статистической обработки данных применяли программу Statistica 10 (Statsoft, США). Исследуемые признаки не подчинялись нормальному распределению, в связи с чем количественные данные представлены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 – нижний квартиль, Q75 – верхний квартиль; номинальные и категориальные данные – n (%), где n – абсолютная, % – относительная частота встречаемости. Для оценки статистической значимости различий количественных данных использовали U -критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и критерий Уилкоксона (для зависимых выборок). Для сравнения долей (частот)

¹ Регистрационное удостоверение на препарат глицин. Государственный реестр лекарственных средств РФ. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c73870d4-a6c3-41d5-aa4e-393b4a099a62

применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязи признаков использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В исследование было включено 20 практически здоровых работающих испытуемых в возрасте от 27 до 46 лет. Клинико-демографические данные добровольцев представлены в таблице 1. Половозрастные характеристики и количество пациентов с заявленными сосудистыми заболеваниями в анамнезе значимо не различались в исследуемых группах.

Основные результаты исследования

Оценка кровотока по магистральным сосудам головы и шеи не выявила значимых различий между группами (табл. 2). Однако в группе II систолическая скорость была несколько выше, чем в группе I. В целом, значения показателей соответствовали возрастным нормам [10] при незначительном отличии линейных скоростей слева и справа.

При первичной транскраниальной оценке параметров кровотока в СМА были выявлены существенные различия потоков слева и справа, однако их значения находились в пределах физиологического диапазона. У восьми испытуемых линейные пиковая систолическая, конечная диастолическая и средняя максимальная скорости были значимо больше слева, у четверых – справа, и у восьми испытуемых различия были незначимыми. При общей статистической оценке значения показателей справа были значимо меньше ($p < 0,05$), причем эта тенденция сохранялась и при втором измерении (табл. 3). Асимметрия церебрального кровотока до 20% считается физиологически допустимой и может объясняться как функциональной асимметрией полушарий головного мозга, так и морфологическими особенностями парных сосудов [20].

Несмотря на схожие характеристики двух групп, исходные показатели кровотока в СМА значимо различались между группами, причём в группе I они были ниже (PS слева и справа, $p < 0,01$; TAMAX слева и справа, $p < 0,01$; ED справа, $p < 0,05$). В связи с выявленной асимметрией в дальнейшем проводился независимый анализ значений потоков слева и справа. Через месяц приёма глицина (в группе I) наблюдалось достоверное увеличение скоростей слева и справа (оценивались медианы как самих значений скоростей, так и приростов при каждом измерении) (Рис. 2). Показано, что слева увеличились пиковая систолическая (на 11,9 см/с) и

средняя максимальная (на 6,3 см/с) скорости, справа увеличились пиковая систолическая (на 9,3 см/с), конечная диастолическая (на 2,8 см/с) и средняя максимальная (на 5,8 см/с) скорости (табл. 3). В группе II справа значимых изменений не произошло, при этом слева достоверно уменьшились конечная диастолическая (на -2,8 см/с, $p < 0,05$) и средняя максимальная (на -2,7 см/с, $p < 0,05$) скорости. В среднем увеличение пиковой систолической скорости составило 10% после 30 дней приёма глицина и -2% в группе I, относительный прирост у одного испытуемого мог достигать 40%. Важно, что в обеих группах показатели кровотока после изменения находились в пределах физиологического диапазона [10].

Для оценки базового уровня кровотока в пробе с 1000 мг глицина / плацебо для каждого испытуемого рассчитывалось среднее значение слева и справа по 4 измерениям в течение 15 минут лёжа в покое. Затем рассчитывалось среднее изменение потока относительно этого значения через 5, 10 и 15 минут после приёма препарата. При пробе с глицином / плацебо относительный прирост пиковой систолической скорости в группе I составил 7,6% [1,2; 10,8], в группе II – 1,5% [-3,6; 5,5] (уровень значимости различий между группами $p = 0,03$). Средняя максимальная скорость при этом выросла на 9,6% [0,6; 15,7] в группе I и на 3,0% [-2,5; 8,0] в группе II (уровень значимости различий между группами $p = 0,08$). Относительные изменения пиковой систолической скорости кровотока в левой и правой средней мозговой артерии представлены на рисунке 3.

При этом было выявлено, что базовый средний уровень в группе I оказался ниже общего среднего значения (для всех испытуемых), -5,4% [-20,0; 7,0], а в группе II – выше 10,7% [-5,1; 18,0]; $p < 0,05$. Изменения у разных пациентов были разнонаправленными, но максимальные отклонения в группе I наблюдались через 5 и 10 минут, тогда как в группе II они были хаотичными. Обнаружена значимая корреляция ($p < 0,05$) между приростом скорости и отклонением индивидуального базового значения скорости от среднего по группе (для PS $r = 0,68$, $p < 0,05$; для TAMAX $r = 0,73$, $p < 0,05$). Другими словами изменения были направлены на коррекцию отклонений от физиологической нормы, а величина изменений тем больше, чем больше были значения отклонений.

Ни у одного из участников исследования не было выявлено нежелательных явлений (включая аллергические реакции и непереносимость), связанных с подъязычным приёмом глицина по 100 мг три раза в день в течение 30 дней, а также однократного приёма 1000 мг, что подтверждает хорошую переносимость данного препарата в указанных дозах.

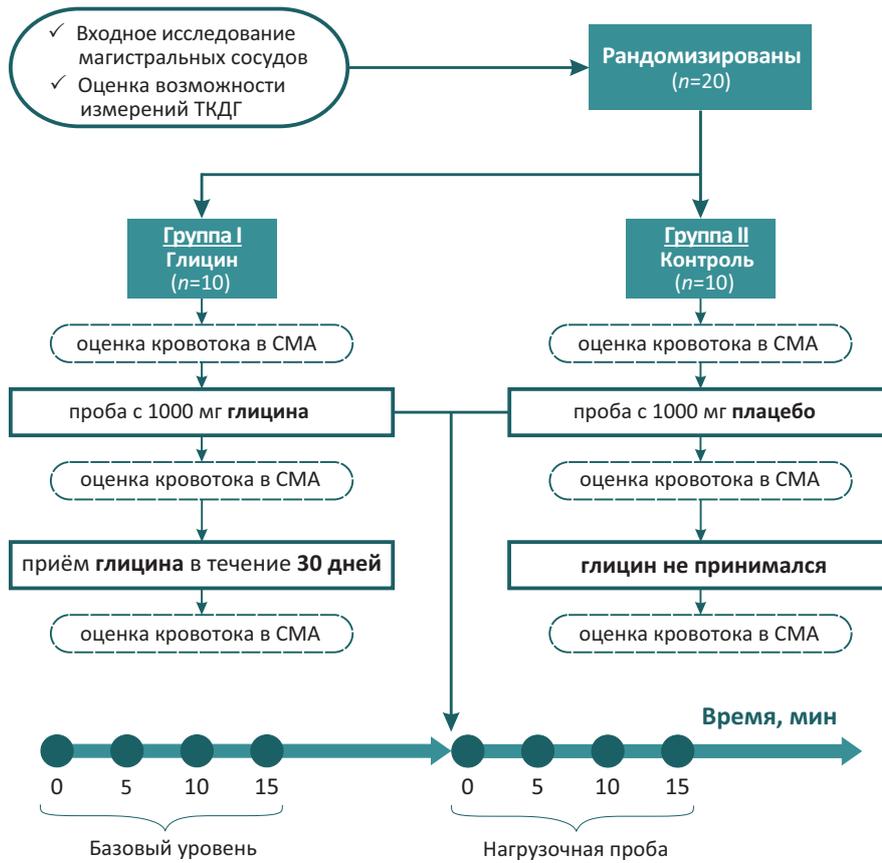


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Примечание: ТКДГ – транскраниальная доплерография; СМА – средняя мозговая артерия.

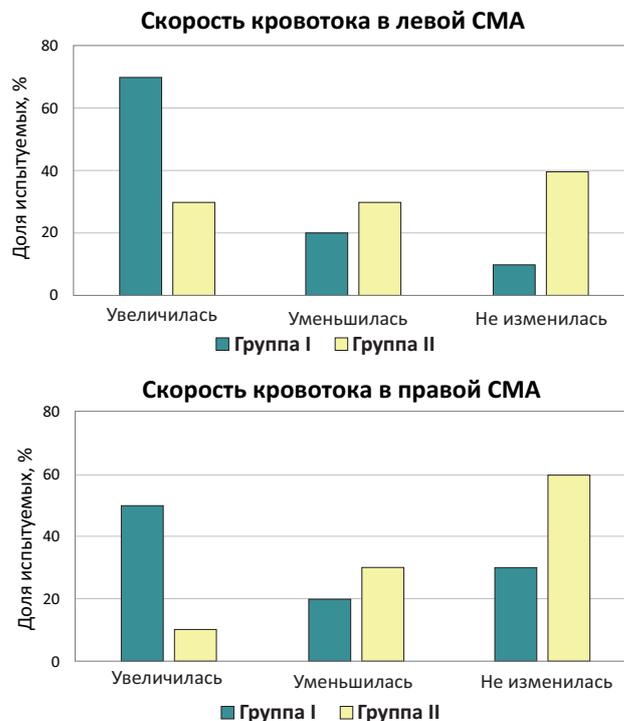


Рисунок 2 – Динамика пиковой систолической скорости кровотока в левой и правой средней мозговой артерии при транскраниальном исследовании через 30 дней после начала исследования в обеих группах

Примечание: СМА – средняя мозговая артерия. Наблюдаемые различия между группами в изменениях скорости кровотока слева ($p=0,02$) и справа ($p < 0,001$) статистически значимы.

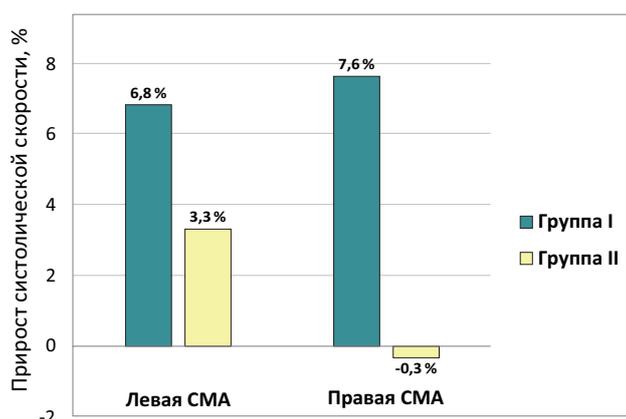


Рисунок 3 – Относительные изменения пиковой систолической скорости кровотока в левой ($p=0,24$) и правой ($p=0,09$) средней мозговой артерии при транскраниальном исследовании после приёма 1000 мг глицина или плацебо

Примечание: СМА – средняя мозговая артерия.

Таблица 1 – Клинико-демографическая характеристика участников

Группа	Группа I (n=10)	Группа II (n=10)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	35,5 [32; 43]	38,5 [33; 42]	0,496 ¹
Пол, n (%):			
муж	4 (40%)	4 (40%)	1,000 ²
жен	6 (60%)	6 (60%)	
Атеросклероз, n (%):			
нет	8 (80%)	6 (60%)	0,629 ²
да	2 (20%)	4 (40%)	
Мигрень, n (%):			
нет	8 (80%)	9 (90%)	1,000 ²
да	2 (20%)	1 (10%)	
Артериальная гипертензия, n (%):			
нет	7 (70%)	9 (90%)	0,582 ²
да	3 (30%)	1 (10%)	

Примечание: для оценки статистической значимости различий количественных данных использовали: ¹ – U-критерий Манна-Уитни; ² – точный критерий Фишера. Различия между группами по представленным характеристикам статистически незначимы ($p > 0,05$).

Таблица 2 – Базовые пиковые систолические (PS) скорости кровотока по магистральным сосудам головы и шеи в обеих группах

Артерия	Пиковая систолическая скорость кровотока (PS), см/с		p	
	Группа I, Ме [Q25; Q75]	Группа II, Ме [Q25; Q75]		
ОСА, (норма 50–169 см/с)	Левая	92,6 [83,7; 116,1]	103,7 [96,7; 117,8]	0,39
	Правая	90,2 [73,7; 118,3]	95,6 [72,5; 103,8]	0,92
НСА, (норма 45–136 см/с)	Левая	84,1 [78,6; 94,0]	106,2 [85,1; 118,5]	0,10
	Правая	101,9 [73,4; 114,1]	109,8 [95,4; 119,3]	0,92
ВСА, (норма 36–115 см/с)	Левая	79,9 [64,5; 103,3]	88,5 [80,8; 117,0]	0,25
	Правая	84,1 [67,2; 103,6]	91,4 [83,1; 115,5]	0,28
ПА, (норма 28–71 см/с)	Левая	47,2 [36,9; 53,8]	47,4 [42,3; 58,7]	0,76
	Правая	38,5 [34,6; 50,1]	48,1 [43,7; 51,4]	0,13

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия; ВСА – внутренняя сонная артерия; ПА – позвоночная артерия. Для оценки статистической значимости различий между группами использовали U-критерий Манна-Уитни. Физиологические нормы скоростей приведены для лиц соответствующего среднего возраста (35 ± 12 лет) [10]. Значения скоростей в каждой из артерий в двух группах статистически не различались ($p > 0,05$).

Таблица 3 – Линейные пиковые систолические (PS) скорости кровотока в левой и правой средней мозговой артерии при транскраниальном исследовании в обеих группах

Артерия	Группа I, Ме [Q25; Q75]				Группа II, Ме [Q25; Q75]				p^{0-11}
	0 день	30 день	p^{0-30}	Δ	0 день	30 день	p^{0-30}	Δ	
Пиковая систолическая скорость кровотока (PS), см/с									
Левая	104,6 [93,9; 117,1]	112,2 [105,3; 120,6]	<0,001 ²	11,9 [-5,9; 18,4]	117,7 [106,2; 124,7]	114,1 [99,5; 127,0]	0,44 ²	-4,8 [-11,6; 9,2]	0,001 ¹
Правая	99,8 [86,0; 110,4]	104,3 [97,0; 116,5]	<0,001 ²	9,3 [-3,7; 19,8]	108,8 [97,0; 119,7]	110,8 [94,0; 119,1]	0,54 ²	-3,9 [-9,8; 7,8]	0,002 ¹
Конечная диастолическая скорость кровотока (ED) см/с									
Левая	45,6 [41,5; 5,9]	48,5 [44,2; 53,1]	0,22 ²	1,1 [-4,2; 6,4]	49,6 [45,3; 54,9]	46,8 [43,2; 52,3]	0,02 ²	-2,8 [-7,2; 3,8]	0,09 ¹
Правая	43,4 [37,9; 48,3]	45,6 [41,1; 50,1]	0,01 ²	2,8 [-3,0; 6,3]	46,4 [42,2; 50,6]	46,3 [40,2; 51,1]	0,61 ²	-1,5 [-6,1; 4,0]	<0,05 ¹
Средняя по времени максимальная скорость кровотока (TAMAX), см/с									
Левая	69,3 [63,1; 79,3]	75,6 [70,1; 82,5]	<0,001 ²	6,3 [-3,9; 13,6]	80,0 [68,6; 86,9]	74,2 [65,4; 86,2]	0,04 ²	-2,7 [-8,1; 4,3]	0,008 ¹
Правая	65,4 [59,8; 76,6]	73,3 [66,6; 79,0]	<0,001 ²	5,8 [-2,7; 12,9]	72,7 [64,1; 81,0]	73,7 [62,9; 80,1]	0,52 ²	-3,2 [-7,7; 5,4]	0,007 ¹

Примечание: Данные представлены в виде Ме [Q25; Q75]. Для оценки статистической значимости различий количественных данных использовали: ¹ – U-критерий Манна-Уитни; ² – критерий Уилкоксона. p^{0-30} – уровень значимости для разницы между значением показателя на 0-й и 30-й день в группе; p^{0-11} – уровень значимости для разницы между значением показателя на 0-й день в обеих группах. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из критических факторов адекватного функционирования головного мозга является поддержание необходимого уровня кровоснабжения с учётом изменяющихся метаболических потребностей, но вне линейной зависимости от системного артериального давления [21]. Как острая, так и хроническая ишемия мозга являются распространёнными причинами снижения трудоспособности, инвалидизации и смертности населения [22, 23].

В ткани мозга, находящейся в состоянии хронической гипоперфузии, а также ишемии-реперфузии, неизбежно наступает дисбаланс метаболических процессов, систем антиоксидантной защиты, и, как следствие, возникают нарушения нейротрансмиссии, снижение нейропластичности, ухудшение когнитивного статуса и общего функционального состояния [4]. Бессимптомные, либо сопровождающиеся лёгким когнитивным снижением церебральные сосудистые нарушения, обычно плохо диагностируются в связи с отсутствием жалоб у пациентов. Однако при таких состояниях, как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, и наличии дополнительных факторов риска (гиподинамии, ожирения, курения), контроль за состоянием мозгового кровообращения является одним из важнейших аспектов профилактики инсульта и деменции [6, 24].

Нейропротективные метаболические препараты широко применяются при сосудистых когнитивных нарушениях, поскольку они не только обладают ноотропным эффектом, но и способствуют нормализации энергетического обеспечения

нейронов, проявляют антиоксидантные и антигипоксикантные свойства, мягко корректируют нарушения церебральной гемодинамики [11]. Одним из таких лекарственных препаратов является глицин, который уже более 30 лет применяется как при тяжёлых неврологических состояниях, так и у практически здоровых людей для коррекции вегетососудистых нарушений, снижения уровня тревожности и психоэмоционального напряжения, улучшения когнитивных способностей [15, 19, 25, 26]. Широкий спектр фармакологических свойств препарата обусловлен участием этой аминокислоты в огромном количестве биохимических процессов, а также её уникальными нейромедиаторными характеристиками: взаимодействие с тормозными глициновыми (GlyR), возбуждающими глутаматными (NMDA-R) и метаболитными (mGlyR) рецепторами [13, 27].

В проведённом нами исследовании было подтверждено влияние глицина на состояние церебральных сосудов с помощью УЗИ. ТКДГ является достаточно точным, воспроизводимым неинвазивным методом оценки скоростных показателей кровотока, а также реактивности сосудов головного мозга [28, 29].

Курсовой сублингвальный приём глицина относительно здоровыми добровольцами в течение 30 дней приводил к значимому увеличению линейных показателей кровотока в интракраниальных сосудах. Изменение скорости у отдельных испытуемых достигало 40%, причём максимальные значения прироста наблюдались при исходно пониженных показателях, либо выраженной межполушарной асимметрии. В группе II

входные значения скоростей оказались выше, чем в группе I, несмотря на то, что гемодинамические показатели для церебральных магистральных сосудов, полученные перед рандомизацией, не отличались. У более чем половины испытуемых была обнаружена значимая межполушарная асимметрия потоков, причём, несмотря на индивидуальные различия, показатели справа для всех участников были достоверно ниже. Подобный феномен может быть опосредован отхождением левой сонной артерии непосредственно от дуги аорты, и был также неоднократно показан на животных [1]. Интересно, что кровоток в правой половине головного мозга оказался более стабильным в ходе исследования как после приёма глицина, так и в контрольной группе, где после 30 дней были зафиксированы небольшие, но значимые снижения скоростей слева. Объёмная скорость кровотока достаточно полно характеризует кровенаполнение органа, она зависит как от линейной скорости в сосуде, так и от его диаметра. Однако в связи со сложностью оценки диаметров интракраниальных сосудов, а также их низкой вариабельностью в физиологических условиях, обычно в качестве показателей гемодинамики выбирают линейные скорости [3]. При этом у пациентов с разными калибрами сосудов могут присутствовать различные уровни кровенаполнения при одинаковых значениях линейных скоростей. В дальнейшем более подробное изучение взаимосвязи церебрального кровотока с функциональной деятельностью мозга, в том числе под влиянием препаратов как в норме, так и при различных патологических состояниях, может представлять научный и клинический интерес.

Тем не менее, увеличение скоростей кровотока по церебральным артериям в пределах физиологических норм определённо свидетельствует об увеличении перфузии нервной ткани и может рассматриваться как фактор расширения диапазона функциональной активности мозга. Поскольку курсовой приём глицина приводил к росту показателей в СМА, его можно рекомендовать как при лёгких и средних когнитивных снижениях, так и в периоды высоких умственных нагрузок для поддержания адекватного функционирования головного мозга.

Приём 1000 мг глицина одновременно рекомендован в первые сутки при терапии ишемического инсульта и других острых мозговых катастрофах, а также при подозрении на острое нарушение мозгового кровообращения [15]. Исследование скоростных показателей в СМА после острой пробы с 1000 мг глицина или плацебо позволило оценить влияние высокой дозы препарата на мозговой кровоток практически здоровых людей. Показано, что разовый приём

1000 мг глицина вызывал краткосрочное значимое увеличение линейных скоростей в СМА до 10%. При этом степень изменения была пропорциональна исходному отклонению от средней возрастной нормы: наибольший эффект наблюдался в случае значительного отклонения показателей. Однако очевидно, что подобная дилатация может происходить только при сохранённой сосудистой реактивности, оценка которой также представляет интерес при дальнейшем изучении описанных эффектов на большей выборке пациентов. Таким образом, профилактический приём 1000 мг глицина пациентами при подозрении на возникновение инсульта безопасен и может быть рекомендован, поскольку не приводит к критическому изменению кровотока в случае сохранности внутричерепной гемодинамики.

Ограничения исследования

По мнению авторов, ограничением исследования может являться относительно небольшой объём выборки, в связи с чем некоторые полученные результаты не могли быть подтверждены статистическими методами, а анализ параметров мозгового кровотока проводился в совокупности у мужчин и женщин. Кроме того, описанные в работе эффекты глицина наблюдались у условно здоровых лиц, без учёта возможного влияния на параметры мозгового кровотока возможных сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование описанных эффектов на больших группах пациентов, в том числе с различными сосудистыми патологиями, будет представлять практический интерес с точки зрения понимания выявленных закономерностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в данном исследовании с помощью ТКДГ изучено влияние сублингвального приёма глицина на показатели мозговой гемодинамики. Показано, что курсовой приём глицина приводит к достоверному улучшению интракраниального кровотока по сравнению с контрольной группой. Так, подъязычный приём 100 мг глицина 3 раза в день в течение 30 дней способствовал значимому изменению мозговой гемодинамики. Несмотря на то, что тенденции были разнонаправленными, в группе I наблюдалось гораздо больше пациентов, у которых линейные скорости кровотока по СМА увеличились, по сравнению с группой II, где показатели не изменились или уменьшились. Кроме того, после разового приёма 1000 мг глицина наблюдалось краткосрочное значимое увеличение пиковой систолической и средней максимальной скоростей интракраниального кровотока до 10%, в то время как после приёма плацебо подобный эффект отмечен не был.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность научному сотруднику Научно-исследовательского института цитохимии и молекулярной фармакологии Л.А. Ивонцину за неоценимую помощь при проведении исследования.

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

Е.В. Машковцева – разработка дизайна исследования и концепции статьи, статистическая обработка результатов, написание основного текста рукописи; Н.А. Рудникова – проведение ультразвукового исследований, редактирование статьи; В.С. Копылова – обработка данных ультразвукового исследования, редактирование текста статьи; Я.Р. Нарциссов – участие в разработке дизайна исследования и концепции статьи, утверждение окончательного варианта рукописи.

Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Филатова О.В., Сидоренко А.А. Возрастные и половые особенности гемодинамических характеристик артерий головного мозга // *Acta Biologica Sibirica*. – 2015. – Т. 1, № 3–4. – С. 199–243. DOI: 10.14258/abs.v1i3-4.922
2. Толпыгина С.Н., Загребельный А.В., Чернышева М.И., Воронина В.П., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Лерман О.В., Лукина Ю.В., Благодатских С.В., Лукьянов М.М., Окшина Е.Ю., Парсаданян Н.Г., Марцевич С.Ю., Драпкина О.М. Отдаленная выживаемость больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в различных возрастных группах в регистре РЕГИОН-М // *Российский кардиологический журнал*. – 2023. – Т. 28, № 2. – С. 5250. DOI: 10.15829/1560-4071-2023-5250
3. Федин А.И., Кузнецов М.Р., Берестень Н.Ф., Холопова Е.А., Тугдумов Б.В., Румянцева Е.И., Павочкина Е.С. Состояние ауторегуляции мозгового кровотока // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2011. – Т. 111, № 1. – С. 68–73.
4. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Тяжелников А.А., Пышкина Л.И. Патогенез хронических расстройств мозгового кровообращения // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. – 2017. – Т. 117, № 12–2. – С. 70–77. DOI: 10.17116/jnevro201711712270-77
5. Claassen J.A., Thijssen D.H., Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation // *Physiol Rev*. – 2021. – Vol. 101, No. 4. – P. 1487–1559. DOI: 10.1152/physrev.00022.2020
6. Амелина И.П., Соловьева Э.Ю. Терапия сосудистых коморбидных пациентов с хронической ишемией мозга в эпоху коронавирусной пандемии // *Нервные болезни*. – 2022. – Т. 1. – С. 62–71. DOI: 10.24412/2226-0757-2022-12412
7. Pinto J., Bright M.G., Bulte D.P., Figueiredo P. Cerebrovascular Reactivity Mapping Without Gas Challenges: A Methodological Guide // *Front. Physiol*. – 2021. – Vol. 11. – P. 608475. DOI: 10.3389/fphys.2020.608475
8. Herrera C.R., Beltramini G.C., Avelar W.M., Lima F.O., Li L.M. Cerebral vasomotor reactivity assessment using Transcranial Doppler and MRI with apnea test // *Braz J Med Biol Res*. – 2016. – Vol. 49, No. 11. – P. 5437. DOI: 10.1590/1414-431X20165437
9. Wolf M.E. Functional TCD: regulation of cerebral hemodynamics-cerebral autoregulation, vasomotor reactivity, and neurovascular coupling // *Front Neurol Neurosci*. – 2015. – Vol. 36. P. 40–56. DOI: 10.1159/000366236
10. Schönig M., Walter J., Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults // *Stroke*. – 1994. – Vol. 25, No. 1. – P. 17–22. DOI: 10.1161/01.str.25.1.17
11. Вахнина Н.В. Современная терапия когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 63–69. DOI: 10.14412/2074-2711-2011-349
12. Quintanilla-Villanueva G.E., Rodríguez-Delgado M.M., Villarreal-Chiu J.F., Blanco-Gómez E.A., Luna-Moreno D. The Role of Amino Acid Glycine on Cardiovascular Health and Its Beneficial Effects: A Narrative Review // *J Vasc Dis*. – 2024. – Vol. 3, No. 2. – P. 201–211. DOI: 10.3390/jvd3020016
13. 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. – P. 1716701. DOI: 10.1155/2017/1716701
14. Нарциссов Я.Р., Шешегова Е.В., Машковцева Е.В., Максимова Л.Н. Роль глицина в терапии острого ишемического инсульта // *Неврологический вестник*. – 2015. – Т. 47, № 1. – С. 85–90. DOI: 10.17816/nb13927
15. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Комиссарова И.А., Дамбинова С.А., Раевский К.С., Алексеев А.А., Башкатова В.Г., Коваленко А.В., Кудрин В.С., Яковлева Е.В. Нейропротективное действие глицина в остром периоде ишемического инсульта // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 1999. – Т. 2. – С. 12–20.
16. Гончарова О.В., Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р. Метаболическая терапия в реабилитации детей с последствиями перинатальной гипоксии // *Вопросы*

- практической педиатрии. – 2023. – Т. 18, № 2. – С. 102–110. DOI: 10.20953/1817-7646-2023-2-102-110
17. Подопригора Г.И., Нарциссов Я.Р. Влияние глицина на микроциркуляцию в сосудах брыжейки крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147, № 3. – С. 279–83.
 18. 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
 19. Кравченко И.В. Сравнительный анализ терапевтической эффективности Глицина в комплексной терапии больных с хронической вертебро-базилярной недостаточностью // Практическая медицина. – 2015. – Т. 5, № 90. – С. 193–196.
 20. Фокин В.Ф., Медведев Р.Б., Пономарева Н.В., Лагода О.В., Танащян М.М. Асимметрия билатерального кровотока и интегральная оценка когнитивных функций у больных дисциркуляторной энцефалопатией // Асимметрия. – 2020. – Т. 14, № 2. – С. 29–41. DOI: 10.25692/ASY.2020.14.2.003
 21. Ваулина Д.Д., Бутко Д.Ю., Карпов А.А., Галагудза М.М. Нейрогенная регуляция мозгового кровотока // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2023. – Т. 109, № 12. – С. 1725–1741. DOI: 10.31857/S0869813923120130
 22. Евзельман М.А., Митяева Е.В., Лашхия Я.Б., Камчатнов П.Р. Острая церебральная ишемия и воспаление // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, № 12 (вып. 2). – С. 73–80. DOI: 10.17116/jnevro201911912273
 23. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Багманян С.Д. Хроническая ишемия мозга – междисциплинарная проблема // Терапия. – 2021. – № 5. – С. 149–156. DOI: 10.18565/therapy.2021.5.149-156
 24. Fresnais D., Ihle-Hansen H., Lundström E., Andersson Å.G., Fure B. Cerebrovascular Hemodynamics in Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Transcranial Doppler Studies // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2023. – Vol. 52, No. 5–6. – P. 277–295. DOI: 10.1159/000535422
 25. Хабибулина М.М., Шамилов М.Д. Влияние глицина и лизиноприла на качество жизни женщин с артериальной гипертензией и эстрогенодефицитом // Врач. – 2021. – Т. 4. – С. 38–42. DOI: 10.29296/25877305-2021-04-06
 26. Шишкова В.Н., Шишков В.А., Устарбекова Д.Б., Машковцева Е.В., Нарциссов Я.Р. Опыт эффективной коррекции основных проявлений постковидного синдрома // Медицинский совет. – 2023. – Т. 17, № 10. – С. 134–142. DOI: 10.21518/ms2023-237
 27. Laboute T., Zucca S., Holcomb M., Patil D.N., Garza C., Wheatley B.A., Roy R.N., Forli S., Martemyanov K.A. Orphan receptor GPR158 serves as a metabotropic glycine receptor: mGlyR // Science. – 2023. – Vol. 379, No. 6639. – P. 1352–1358. DOI: 10.1126/science.add7150
 28. Байбородина И.В., Завадовская В.Д., Жукова Н.Г., Зоркальцев М.А., Жукова И.А. Комплексная оценка параметров мозгового кровотока и показателей цереброваскулярной реактивности по данным функциональных проб у пациентов с болезнью Паркинсона и сосудистой патологией // Сибирский медицинский журнал. – 2020. – Т. 35, № 2. – С. 140–148. DOI: 10.29001/2073-8552-2020-35-2-140-148
 29. Yazici B., Erdoğan B., Tugay A. Cerebral blood flow measurements of the extracranial carotid and vertebral arteries with Doppler ultrasonography in healthy adults // Diagn Interv Radiol. – 2005. – Vol. 11, No. 4. – P. 195–198.

АВТОРЫ

Машковцева Елена Валерьевна – кандидат физико-математических наук, директор, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; доцент кафедры медицинской кибернетики и информатики имени С.А. Гаспаряна ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-5899-5491. E-mail: mashkovtseva@icmph.ru

Рудникова Наталья Александровна – старший преподаватель кафедры клинической физиологии и функциональной диагностики Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России. ORCID ID: 0000-0002-4827-0662. E-mail: rudnikova@mail.ru

Копылова Вероника Сергеевна – кандидат

физико-математических наук, старший научный сотрудник сектора математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии. ORCID ID: 0000-0002-6334-720X. E-mail: kopilova.veronika@yandex.ru

Нарциссов Ярослав Юрикович – кандидат физико-математических наук, доцент, заведующий сектором математического моделирования и статистической обработки результатов, Научно-исследовательский институт цитохимии и молекулярной фармакологии; руководитель группы, Группа биомедицинских исследований «БиДиФарма ГмбХ», Германия. ORCID ID: 0000-0001-9020-7686. E-mail: yn_brg@icmph.org