

АВТОКАТАЛИТИЧЕСКИЙ ЦИКЛ В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА: БИОХИМИЧЕСКИЕ И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ С ПОМОЩЬЮ НАТУРАЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ НА ПРИМЕРЕ ГЛИЦИНА



© С.В. Нестеров^{1,2*}, Л.С. Ягужинский^{1,3}, Г.И. Подопригра¹, Я.Р. Нарциссов¹

¹НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Москва

²Московский физико-технический институт (государственный университет), Москва

³НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского МГУ, Москва

В настоящей работе проведена систематизация (классификация) биохимических и физиологических процессов, вызывающих нарушения в организме человека при развитии заболевания сахарным диабетом (СД). Развитие заболевания рассмотрено как взаимодействие и взаимоусиление двух групп параллельных процессов. Одна из них имеет молекулярную природу и связана с нарушением системы регуляции активных форм кислорода (АФК), включающей в себя NADPH оксидазы, рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE), митохондрии, пероксиредуктазную систему клеток и иммунную систему. Вторая группа процессов имеет патофизиологическую природу, связана с нарушениями микроциркуляции и метаболизма в печени. Проведенный в работе детальный анализ литературных данных по биохимии диабета позволил построить блок-схему развития этого заболевания во времени. При этом были выделены два типа автокаталитических процессов: автокатализ в каскаде биохимических реакций и «перекрестный» катализ, при котором биохимические и патофизиологические процессы усиливают друг друга. Разработанная модель развития диабета показала возможность применения фармакологически активного естественного метаболита глицина в качестве средства, тормозящего процесс развития диабета. Несмотря на то что глицин является заменимой аминокислотой, при СД уже на ранних стадиях заболевания часто наблюдается снижение концентрации глицина в крови, что может дополнительно усугублять течение болезни. Показано, что глицин является потенциальным блокатором ключевых автокаталитических циклов, включающих биохимические и патофизиологические процессы. Проведенный на базе разработанной модели анализ действия глицина полностью согласуется с результатами клинических испытаний, в которых глицин показал себя в качестве эффективного лекарственного средства, улучшающего биохимические показатели крови больных СД и препятствующего развитию диабетических осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; глицин; микроциркуляция; конечные продукты гликирования; воспаление; активные формы кислорода

AUTOCATALYTIC CYCLE IN THE PATHOGENESIS OF DIABETES MELLITUS: BIOCHEMICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF METABOLIC THERAPY WITH NATURAL AMINO ACIDS ON THE EXAMPLE OF GLYCINE

© Semen V. Nesterov^{1,2*}, Lev S. Yaguzhinsky^{1,3}, Gennady I. Podoprigora¹, Yaroslav R. Nartsissov¹

¹Institute of Cytochemistry and Molecular Pharmacology, Moscow, Russia

²Moscow Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia

³A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology MSU, Moscow, Russia

In this work systematization (classification) of biochemical and physiological processes that cause disorders in the human body during the development of diabetes mellitus is carried out. The development of the disease is considered as the interaction and mutual reinforcement of two groups of parallel processes. The first group has a molecular nature and it is associated with impairment of ROS-regulation system which includes NADPH oxidases, RAGE receptors, mitochondria, cellular peroxireductase system and the immune system. The second group has a pathophysiological nature and it is associated with impairment of microcirculation and liver metabolism. The analysis of diabetes biochemistry based on different published references yields a creation of a block diagram evaluating the disease development over time. Two types of autocatalytic processes were identified: autocatalysis in the cascade of biochemical reactions and "cross-section" catalysis, in which biochemical and pathophysiological processes reinforce each other. The developed model has shown the possibility of using pharmacologically active natural metabolite glycine as a medicine inhibiting the development of diabetes. Despite the fact that glycine is a substitute amino acid the drop in the glycine blood concentration occurs even in the early stages of diabetes development and can aggravate the disease. It is shown that glycine is a potential blocker of key autocatalytic cycles, including biochemical and pathophysiological processes. The analysis of the glycine action based on the developed model is in complete agreement with the results of clinical trials in which glycine has improved blood biochemistry of diabetic patients and thereby it prevents the development of diabetic complications.

KEYWORDS: diabetes mellitus; glycine; microcirculation; advanced glycosylation end products; inflammation; reactive oxygen species



Сахарный диабет (СД) – заболевание, характеризующееся нарушением усвоения глюкозы клетками и повышением ее уровня в крови. Выделяют две основные формы СД – диабет первого и второго типов (СД1 и СД2). При СД1 происходит полная гибель β -клеток поджелудочной железы, синтезирующих инсулин, обусловленная формированием аутоиммунной реакции [1]. При СД2 наблюдается потеря чувствительности периферических тканей к инсулину (инсулинорезистентность), а также происходит нарушение функции митохондрий [2], часто нарушается секреция инсулина и глюкагона в ответ на глюкозу [3]. Проблема лечения СД стоит крайне остро, в России этим заболеванием страдают более 4 млн человек [4]. Общими проявлениями диабета обоих типов являются повышенная концентрация глюкозы и холестерина в крови, повышенное гликирование белков и липидов, воспалительные процессы. Основные осложнения СД – микро-и макрососудистые, приводящие к повреждению сердца, глаз, почек, мозга, нижних конечностей.

В настоящей работе создана модель развития метаболических нарушений при СД. В основе модели лежат две группы параллельных процессов, которые активируются в ходе развития заболевания: каскад биохимических реакций, связанных с синтезом активных форм кислорода (АФК), и каскад патофизиологических процессов, постепенно приводящих к нарушению микроциркуляции крови и индукции ишемии в тканях больного. Основной результат настоящей работы составляет обнаруженный при анализе банка данных эффект взаимодействия двух указанных выше подсистем. При этом за счет положительных обратных связей возникает согласованное во времени последовательное их автокаталитическое усиление, оказывающее разрушающее воздействие на организм. Этот цикл возникает на втором этапе развития заболевания (рис. 1) и независим от сигнала инсулина и концентрации глюкозы в крови. Важно подчеркнуть, что модель целиком построена на экспериментальном материале и каждое звено отображенных на рис. 1 каскадов наблюдается в реальных экспериментах. Подробное описание всех элементов схемы и ссылки на соответствующие литературные источники приведены в табл. 1, которая также позволяет проследить биологическое действие аминокислоты глицин на каждой стадии развития патологии.

Поскольку в ряде клинических исследований низкий уровень глицина ассоциируется с нарушением углеводного обмена, в том числе с СД2 [5–7], то на втором этапе работы на базе разработанной модели проведено исследование возможности действия аминокислоты глицин в качестве средства, ослабляющего автокаталитический цикл развития диабета. Проведенный в настоящей работе анализ действия глицина показывает, что дефицит данной аминокислоты является существенным провоспалительным фактором, способствует манифестации болезни и усугубляет ее течение. Компенсация дефицита аминокислоты, наоборот, обуславливает разрыв положительных обратных связей, что подтверждается рядом клинических исследований, в которых показана способность глицина нормализовать биохимические параметры крови больных СД, предотвращать и обращать вспять диабетические осложнения [8–12]. Биохимические

причины возникновения дефицита глицина при СД также обсуждаются в работе.

МОДЕЛЬ АВТОКАТАЛИТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ДИАБЕТЕ

Проведенные ранее экспериментальные исследования и анализ литературных данных позволили разработать схему (см. рис. 1), отображающую развитие метаболических нарушений при СД во времени. Как отмечалось во введении, в рамках разработанной модели развитие заболевания рассмотрено как взаимодействие и взаимоусиление двух групп параллельно протекающих процессов. Одна из групп имеет биохимическую природу и связана с нарастанием уровня АФК в клетках и тканях. Спусковым механизмом активации указанного каскада биохимических реакций является повышение уровня конечных продуктов гликирования (КПГ) при диабете. Вторая группа процессов имеет патофизиологическую природу и связана с нарушением микроциркуляции. Нарушение метаболизма в печени при СД создает атерогенный липидный профиль, что на молекулярном уровне нарушает адекватное функционирование эндотелия и со временем приводит к атеросклеротическому ремоделированию сосудов. Необходимо подчеркнуть, что общей основой указанных патологических изменений является инсулиновая недостаточность и/или инсулинорезистентность, однако уже на ранней стадии развития заболевания процесс приобретает автокаталитический характер. При этом возникают циклические системы реакций, практически не зависящие ни от инсулина, ни от концентрации глюкозы в крови. Данный феномен известен в литературе как «метаболическая память» [47]. Основные автокаталитические циклы усиления окислительного стресса будут подробнее описаны ниже.

Первичная индукция синтеза АФК при диабете: биохимический автокаталитический цикл АФК-зависимого усиления сигнала RAGE

КПГ являются мощными воспалительными факторами и формируются неферментативным путем в результате присоединения к белкам и липидам глюкозы или дикарбонильных интермедиатов. КПГ накапливаются в крови и внеклеточном матриксе и локально активируют рецептор RAGE, который присутствует в плазматических мембранах клеток эндотелия и гладкой мускулатуры сосудов, нейронов, некоторых типов лейкоцитов и эпителиальных клеток [16]. Одним из основных следствий активации сигнального каскада RAGE является усиление генерации АФК NADPH-оксидазами (NOX) [48] и выброс клетками воспалительных цитокинов, в первую очередь, интерлейкина-6 [49]. Первичная активация RAGE при диабете происходит из-за глюкозозависимого образования и накопления КПГ (звено 2 на рис. 1). При нарастании уровня АФК сигнал RAGE уже на начальной стадии развития диабета перестает зависеть от уровня глюкозы в крови и приобретает автокаталитическую природу, поскольку RAGE-индуцированный синтез АФК увеличивает транскрипцию RAGE [50] посредством активации транскрипционного фактора NF- κ B [19]. Кроме того, повышение уровня АФК приводит к глюкозозависимому образованию КПГ [51], тем самым увеличивая количе-

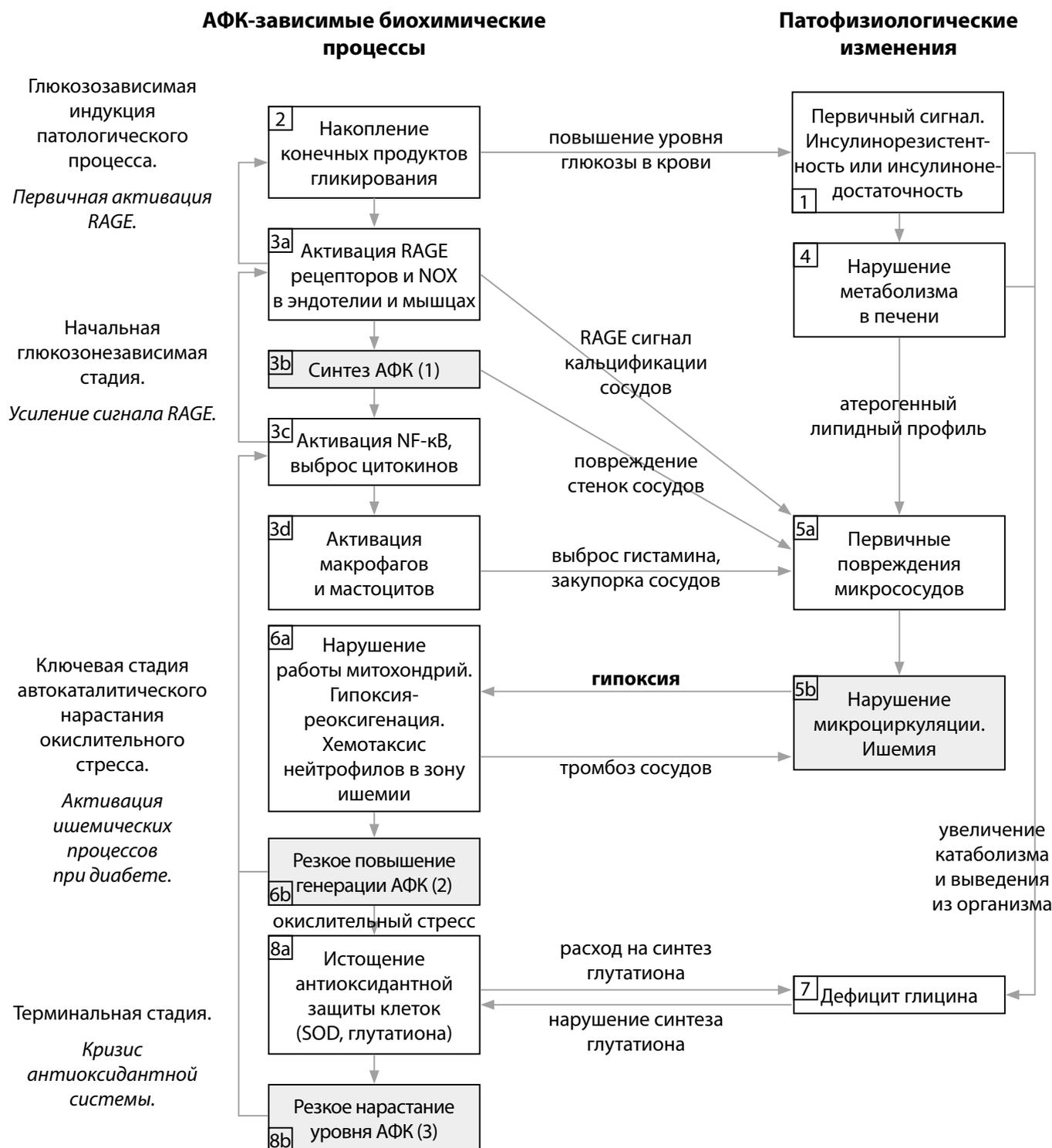


Рис. 1. Схема нарастания уровня активных форм кислорода и развития воспалительного процесса при сахарном диабете. Описание пронумерованных стадий со ссылками на литературу, а также описание действия глицина на каждой стадии дано в таблице 1. Автокаталитические циклы подробно описаны в основном тексте статьи. Сокращения: АФК – активные формы кислорода; RAGE – рецепторы конечных продуктов гликирования; NOX – NADPH-оксидазы; NF-κB – ядерный фактор каппа-Би; SOD – супероксиддисмутаза.

ство агонистов RAGE-рецептора и усиливая его сигнал. Наличие указанных обратных связей доказано экспериментально: при диабете наблюдается хроническая активация фактора транскрипции NF-κB [52] и существенно увеличивается количество белка RAGE-рецептора [47].

Основной автокаталитический цикл взаимного усиления патофизиологических и АФК-зависимых биохимических процессов

Наряду с активацией АФК-зависимого каскада реакций ослабление инсулиновой сигнализации индуци-

рует параллельно нарушение функции печени (звено 4 на рис. 1), что приводит к повышению уровня холестерина в крови, формированию атеросклеротических отложений на стенках сосудов, нарушению циркуляции крови и индукции ишемии в тканях (звено 5 на рис. 1). Этот процесс резко усиливается описанными выше реакциями синтеза АФК, связанными с активацией RAGE (звено 3 на рис. 1). Сигнал этого рецептора индуцирует ряд патологических процессов: кальцификацию сосудов [18]; АФК-зависимые повреждения сосудов [25]; выброс мастоцитами (тучными клетками) гистамина [17].

Таблица 1. Расшифровка рисунка 1 с указанием основных мишеней глицина

№	Описание ключевых процессов	Биологический эффект глицина
СТАДИЯ ИНДУКЦИИ ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА		
1	<p>При прогрессировании СД β-клетки поджелудочной железы или полностью погибают (1 тип), или заметно снижается их количество (2 тип). При более выраженном нарушении функции β-клеток высокие уровни глюкозы в крови перестают подавлять секрецию глюкагона [3]. При СД2 в жировых тканях, мышцах и печени развивается инсулинорезистентность.</p>	<p>Глицин увеличивает секрецию инсулина посредством стимуляции глицинового рецептора в β-клетках поджелудочной железы [13], что должно способствовать нормализации уровня глюкозы в крови при СД2 и на ранних стадиях СД1.</p>
2	<p>Нарушение биологического действия инсулина приводит к снижению активности транспорта глюкозы внутрь клеток, что ведет к повышению концентраций глюкозы и кетоновых тел (ввиду усиленного метаболизма жиров) в крови больных диабетом. Глюкоза и кетоновые тела вызывают неферментативное гликирование белков и липидов и образование конечных продуктов гликирования (КПГ). КПГ циркулируют в крови или удерживаются во внеклеточном матриксе.</p>	<p>Глицин снижает интенсивность глюконеогенеза в печени, что способствует снижению концентрации глюкозы в крови при СД [14]. Глицин вступает в химические реакции с альдегидами, карбонильными группами белков и глюкозой, благодаря чему снижает гликирование белков [15].</p>
3	<p>a) Повышение количества КПГ приводит к активации рецепторов RAGE, которые присутствуют во многих типах клеток, в том числе в эндотелиальных клетках, гладкой мускулатуре сосудов, макрофагах [16] и мастоцитах [17]. b) Активация RAGE включает синтез АФК NADPH-оксидазами (NOX) [18]. c) АФК активирует транскрипционный фактор NF-κB [19], который, с одной стороны, активирует антиоксидантную защиту клеток, а с другой – стимулирует развитие воспаления за счет выброса цитокинов. d) Повышение концентрации воспалительных цитокинов вызывает хемотаксис иммунных клеток в зону предвоспаления. Активация RAGE-рецепторов в макрофагах и мастоцитах дополнительно стимулирует их активность. В результате активности иммунной системы происходит дальнейшее увеличение концентрации АФК.</p>	<p>Глицин благодаря стимуляции глицинового рецептора обладает способностью подавлять избыточную активность иммунных клеток [20]. Активация хлорного канала глицинового рецептора вызывает гиперполяризацию мембран и препятствует активации кальций-зависимых каскадов, связанных с выбросом воспалительных цитокинов и генерацией АФК. В эндотелиальных клетках активация глицинового рецептора блокирует работу NOX [21].</p>
4	<p>При инсулинорезистентности или непосредственном недостатке инсулина происходит нарушение метаболизма липидов в печени, нарушается баланс липопротеидов и повышаются уровни холестерина и триглицеридов в крови [22].</p>	<p>Глицин стимулирует NMDA-рецепторы в отделе мозга, контролирующей функцию печени, нормализует метаболизм липидов [23] и снижает глюконеогенез [14].</p>
СТАДИЯ АКТИВАЦИИ ИШЕМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ДИАБЕТЕ		
5	<p>Нарушение микроциркуляции при диабете происходит по следующим причинам. Рано формирующийся атерогенный профиль липидов при СД ускоряет атеросклеротические изменения в стенках сосудов. Активация RAGE в клетках гладкой мускулатуры сосудов стимулирует их трансдифференцировку в остеобласты и кальцификацию сосудов [18]. Мастоциты вырабатывают гистамин, который расширяет сосуды, увеличивает проницаемость их стенок и приводит к резкому падению давления в капиллярах, агрегации эритроцитов и остановке тока крови [24]. Повышение концентрации АФК стимулирует перекисное окисление липидов и образование малонового диальдегида, который вызывает сшивки коллагена и повреждение сосудов [25]. В острой стадии воспаления нейтрофилы вызывают закупорку капилляров агрегатами из нейтрофилов, тромбоцитов и эритроцитов [26].</p>	<p>Глицин нормализует уровни триглицеридов и холестерина в крови [27], препятствуя развитию атеросклероза при СД. Глицин способствует расширению сосудов у крыс в мозге [28], брюшине [29] и почках [30]. В отличие от гистамина, глицин не вызывает остановку тока крови и даже, наоборот, предотвращает этот негативный эффект гистамина [31]. Сосудорасширяющий эффект глицина, вероятно, вызван его влиянием на глициновые рецепторы в эндотелиальных клетках [21, 32]. Глицин при ишемии снижает перекисное окисление липидов и образование малонового диальдегида [33], уменьшая вторичное повреждение сосудов.</p>

№	Описание ключевых процессов	Биологический эффект глицина
6	<p>а) Нарушение микроциркуляции вызывает гипоксию тканей и снижение скорости митохондриального дыхания. При гипоксии прекращается окисление жирных кислот, происходит накопление жирных кислот и церамидов, блокирующих соответственно активности митохондриальных комплексов I и III [34]. В результате в условиях гипоксии основные переносчики электронов (NADH, коэнзим Q10, цитохром C) переходят в восстановленное состояние. При недостатке глюкозы (из-за нарушенного транспорта глюкозы при СД) клетки особенно уязвимы к гипоксии, так как прекращение окисления жирных кислот лишает клетку основного источника энергии.</p> <p>б) Спонтанная реоксигенация вызывает резкий всплеск генерации АФК. Усиление воспалительного сигнала (цитокины, АФК) приводит к хемотаксису в очаг ишемии нейтрофилов, которые вызывают еще больший выброс АФК [35]. Высокие концентрации АФК усиливают NF-κB/RAGE каскад и повреждение микрососудов (обратная связь).</p>	<p>Глицин в острой фазе ишемии оказывает цитопротекторное действие, то есть предотвращает апоптоз и некроз [36–38]. Цитопротекция осуществляется за счет влияния на глициновые рецепторы.</p> <p>Глицин при гипоксии-реоксигенации снижает синтез АФК митохондриями, а также способствует восстановлению их фосфорилирующей активности [34, 39, 40], препятствует открыванию митохондриальной поры в кардиомиоцитах [41]. Активация глициновых рецепторов в нейтрофилах снижает выброс ими воспалительных цитокинов и генерацию АФК [42].</p>
СТАДИЯ КРИЗИСА АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ		
7	<p>Дефицит глицина возникает уже на ранних стадиях развития СД2 [7]. Этому может способствовать его повышенное выведение из организма [43] (подробнее в основном тексте), увеличение количества глициндекарбоксилазы в гепатоцитах и ускорение его расщепления под влиянием глюкагона [44]. Дефицит глицина усугубляется его повышенным расходом на синтез глутатиона [11].</p>	<p>Потребление глицина компенсирует его дефицит. Нормализация работы печени под действием глицина может способствовать в том числе снижению катаболизма глицина. Глицин также устраняет митохондриальную дисфункцию в клетках, испытывающих его дефицит [45].</p>
8	<p>а) Существенное и долгосрочное повышение концентраций АФК способствует повреждению белков, истощению антиоксидантной системы и возникновению дефицита глутатиона [46]. Дефицит глутатиона обостряется в случае нехватки глицина и/или цистеина для его синтеза [11].</p> <p>б) Неспособность антиоксидантной системы клеток нейтрализовать АФК ведет к нарастанию окислительных повреждений, дисфункции митохондрий и других органелл, включению стрессовых сигнальных систем и апоптозу.</p>	<p>Потребление глицина и цистеина восстанавливает темпы синтеза глутатиона до нормальных значений, снижает окислительный стресс у больных СД [11].</p>

Примечания: нумерация соответствует рисунку 1.

Гистамин индуцирует расширение сосудов и увеличение их проницаемости, что приводит к падению давления крови в капиллярах и их закупорке эритроцитами. Выброс гистамина усугубляет нарушение микроциркуляции крови и ишемию тканей. В зону ишемического поражения происходит хемотаксис нейтрофилов, которые генерируют большие количества АФК, а также способствуют формированию тромбов в сосудах [26].

Таким образом, АФК-зависимый каскад реакций ухудшает микроциркуляцию, что приводит к формированию значительных интервалов подачи крови в ткани организма. В условиях возникшей гипоксии ослабляется дыхательная функция митохондрий и происходит перевосстановление редокс-центров в митохондриях (звено 6 на рис. 1). Прерывистая подача кислорода создает условия гипоксии – реоксигенации, при которых многократно возрастает синтез АФК [53], усиливается повреждение и тромбоз сосудов [54].

Терминальная стадия окислительного стресса: кризис антиоксидантной системы

Повышение уровня АФК выше определенного критического уровня индуцирует апоптоз и гибель клеток. Роль ловушек свободных радикалов в большинстве

случаев выполняют цистеин и глутатион, функционирующие в составе пероксиредуктазной системы клетки. При высоком темпе генерации АФК происходит истощение восстановленных форм этих SH-реагентов, поскольку скорость работы системы их регенерации оказывается ниже скорости синтеза АФК. При истощении пула глутатиона теряется контроль над процессами синтеза и накопления АФК в клетке, происходит повреждение митохондрий [55] и клетка уходит в апоптоз [56] (звено 8 на рис. 1). При СД наблюдается дефицит глутатиона, связанный с недостатком цистеина и глицина, необходимых для его синтеза [11]. Снижение концентрации глицина в крови наблюдается уже на ранних стадиях развития СД [43] и является одной из причин раннего истощения антиоксидантной системы больных СД (звено 7 на рис. 1).

Взаимосвязанный дефицит глицина и глутатиона может являться как следствием хронического воспалительного процесса, вызывающего ускоренный расход глутатиона, так и быть вызван иными причинами, включая повышенные скорости расщепления и выведения из организма этих соединений при диабете. Известно, что глицин и глутатион, аналогично глюкуроновой кислоте, конъюгируют с плохо растворимыми соединениями (ксенобиотики, ароматические соединения) для их выве-

дения из организма почками [57]. Именно этот процесс может ускоряться при СД и являться причиной повышенного выделения глицина из организма. В частности, авторы работы [43] предполагают, что глицин может использоваться для выведения продуктов β -окисления и аминокислот с разветвленной цепью, концентрации которых в крови повышаются при СД.

Необходимо также отметить, что АФК-зависимый воспалительный процесс может сам быть причиной СД1 [1], так и СД2 [58]. Таким образом, гиперпродукция АФК, происходящая из-за формирования автокаталитического цикла и истощения антиоксидантной защиты, препятствует восстановлению нормальной инсулиновой сигнализации в организме больных. Это обстоятельство также может объяснять, почему уровни глицина в крови понижаются еще до манифестации болезни.

МЕХАНИЗМЫ ОСЛАБЛЕНИЯ ПАТОЛОГИЧЕСКИХ АВТОКАТАЛИТИЧЕСКИХ ЦИКЛОВ ГЛИЦИНОМ

Проведенная работа по систематизации метаболических нарушений при диабете и выявление их автокаталитического характера позволили показать, что наиболее перспективными мишенями для терапевтического воздействия являются процессы патологического синтеза АФК и нарушения микроциркуляции. Аминокислота глицин обладает биологическим действием на обе указанные группы процессов, в результате чего является потенциальным эффективным блокатором патологических нарушений в клетках и тканях организма при СД. Глицин является заменимой аминокислотой и у здоровых молодых людей при полноценном питании поступает в организм и синтезируется в достаточных количествах. В связи с этим необходимо еще раз подчеркнуть, что у больных СД, как правило, наблюдается дефицит глицина в крови [5–7]. Снижение концентраций глицина также характерно для многих других заболеваний, связанных с выраженными воспалительными процессами, и может быть вызвано эпигенетическими изменениями, нарушающими его биосинтез, на что указывается в работе [45]. Именно на фоне пониженной концентрации глицина его применение в качестве лекарственного средства является обоснованным.

Механизм лекарственного действия глицина связан в первую очередь с его действием в качестве сигнальной молекулы, воздействующей на два вида важных рецепторов: глицин является агонистом стрихнин-чувствительных глициновых рецепторов (GlyR) и коагонистом глутаматных NMDA-рецепторов (NMDAR). Глициновые рецепторы локализованы не только в нервных клетках, но также в иммунных [20], эндотелиальных [32] и инсулинпродуцирующих клетках поджелудочной железы [13]. Не менее важное значение играет метаболическое действие глицина, в частности, он участвует в синтезе ключевого компонента антиоксидантной защиты клеток – глутатиона. Глицин препятствует глюкозозависимой индукции автокаталитических процессов: увеличивает секрецию инсулина [13] и снижает глюконеогенез в печени [14], что должно способствовать нормализации метаболизма на самых ранних этапах заболевания (звенья 1–2 на рис. 1). В случае, если автокаталитический процесс уже запущен, глицин также способствует ослаблению ключевых положительных об-

ратных связей, связанных с синтезом АФК и нарушением микроциркуляции. Конкретные звенья метаболических и сигнальных каскадов (см. рис. 1), на которые действует глицин, рассмотрены ниже.

Глицин снижает активность рецептора RAGE

Во-первых, глицин конкурентно ингибирует гликирование белков [9] (№2 в табл. 1), тем самым снижая образование КПГ и количество агонистов RAGE. Во-вторых, глицин снижает окислительный стресс: подавляет синтез АФК иммунными клетками [20] (№3, 6 в табл. 1), способствует поддержанию высокого уровня глутатиона [11] (№8 в табл. 1). Так как экспрессия гена рецептора RAGE осуществляется по сигналу NF- κ B [50], который активируется АФК [19], то снижение окислительного стресса будет препятствовать синтезу белка RAGE. Таким образом, глицин снижает активность RAGE рецептора как за счет снижения концентраций его агонистов, так и за счет снижения АФК-зависимой экспрессии гена рецептора (звенья 2–3 на рис. 1).

Глицин улучшает микроциркуляцию

Глицин препятствует формированию «порочного круга», связанного с ишемией: способствует нормализации метаболизма в печени и снижению уровня холестерина в крови [23], уменьшает патологическую активность иммунных клеток [20], снижает перекисное окисление липидов и повреждение микрососудов [33] (подробнее в №4–6 в табл. 1). В экспериментальных работах нашего института показано, что глицин вызывает расширение микрососудов у крыс в мозге [28] и брюшине [29]. Важно отметить, что сосудорасширяющий эффект глицина принципиально отличается от действия гистамина. В отличие от гистамина, являющегося типичным медиатором воспаления, глицин не вызывает агрегации эритроцитов и не увеличивает проницаемость сосудов, благодаря чему не вызывает остановки тока крови в капиллярах. Более того, непосредственно показано, что глицин препятствует остановке тока крови под влиянием гистамина и восстанавливает нарушенную гистамином микроциркуляцию в артериолах брюшины [31]. Быстрая динамика наблюдаемого сосудорасширяющего эффекта глицина (1–3 минуты) позволяет предполагать, что глицин улучшает микроциркуляцию посредством действия на глициновые рецепторы в эндотелиальных клетках [32]. Моделирование пространственно-временных распределений концентрации глюкозы вблизи кровеносных сосудов на примере пиальных оболочек крыс показывает, что наблюдаемое экспериментально увеличение калибра артериол обуславливает возрастание амплитуды градиента данного углевода в ткани [59]. Сосудорасширяющее действие глицина в почках может также объясняться активацией NMDAR [30]. Таким образом, за счет предотвращения повреждения микрососудов, сосудорасширяющего и противогистаминного действия глицин нормализует микроциркуляцию, устраняя ключевую причину нарастания окислительного стресса (звено 5 на рис. 1).

Глицин нормализует структуру и функцию митохондрий

Результаты экспериментов, проведенных в нашем институте, показывают, что глицин снижает синтез АФК ми-

Таблица 2. Краткое описание клинических исследований глицина при сахарном диабете

Исследуемая группа/контроль	Дозировка глицина, сроки	Основные результаты исследования	Страна, методика, ссылка
Больные СД1 с выраженной энцефалопатией: 31 чел./28 чел.	100 мг глицина (+50 мг лимонной и 200 мг янтарной кислот), 3 раза в день, 3 мес	На 16,8% снизилось число пациентов с препролиферативной и пролиферативной ретинопатией (переход в непролиферативную форму). Значимая положительная динамика показателей тромбоцитарного звена гемостаза: размера агрегатов (25,6%) и скорости агрегации (20,5%). Значимо улучшились показатели неврологического и нейропсихологического статуса всех больных	Россия, открытое рандомизированное исследование [8]
Больные СД2 без осложнений: 38 чел./36 чел.	5 г глицина один раз в день, 3 мес	В группе, принимавшей глицин, значимо (и сильнее, чем в группе плацебо) снизился гликированный гемоглобин (с $8,3 \pm 1,9$ до $6,9 \pm 1,3\%$). Интерферон-гамма повысился, снизилась секреция рецептора фактора некроза опухоли TNF α (воспалительный маркер)	Мексика, двойное слепое исследование [9]
28 больных СД2 со слуховой невропатией/ 15 больных СД2 без нарушений	5 г глицина 4 раза в день, 6 мес	В группе, получавшей глицин, улучшилась проводимость слухового нерва, в контрольной группе ухудшилась. Глицин повысил показатели глюкозы натощак и гликированного гемоглобина до уровня контроля (с $7,2 \pm 1,9$ до $8,1 \pm 1,8$). (Эффект может быть вызван стимуляцией секреции глюкагона высокими дозами аминокислоты)	Мексика, открытое исследование [10]
12 чел. с СД2/ 12 здоровых чел., схожих по возрасту, полу, индексу массы тела	100 мг/кг глицина (+100 мг/кг цистеина) в день, 14 дней	Концентрация глутатиона в эритроцитах больных СД2 существенно ниже, чем в контрольной группе ($1,65 \pm 0,16$ vs. $6,75 \pm 0,47$ мкмоль/г гемоглобина). Терапия привела к повышению концентрации глутатиона на 64,4%, увеличению скорости его синтеза, снижению окислительного стресса	США, открытое исследование [11]
9 здоровых чел./нет	75 мг/кг глицина, однократно	Глицин в отсутствие глюкозы увеличивает секрецию глюкагона. Потребление глицина вместе с глюкозой снижает максимальный подъем уровня глюкозы в крови, увеличивает скорость ее поглощения тканями	США, открытое исследование [12]

тохондриями после гипоксии в мозге [39] и в сердце [34]. Кроме того, в тканях мозга при аноксии глицин предотвращает нарушения ультраструктуры митохондрий [40]. Согласно литературным данным, глицин препятствует апоптозу в сердечных тканях за счет предотвращения открывания митохондриальной поры [41]. Необходимо также отметить, что дефицит глицина сам по себе может служить причиной повреждения митохондрий, а его восполнение восстанавливает их функцию [45]. Приведенные данные показывают, что глицин нормализует работу митохондрий и снижает синтез ими АФК, а также предотвращает митохондриально-зависимый апоптоз (звено 6 на рис. 1). Способность глицина нормализовать функцию митохондрий представляется важной также в той связи, что высокие темпы митохондриального дыхания обеспечивают высокую чувствительность к инсулину и препятствуют развитию СД2 [60].

Глицин защищает клетки от апоптоза

В острой фазе ишемии глицин защищает клетки от апоптоза, позволяя сохранить функциональность тканей и органов, включая мозг, сердце, почки, печень и сосуды [37]. Эффективность глицина в качестве противоишемического препарата подтверждена клиническими исследованиями [36], глицин назначают при реабилитации после ишемических инсультов. Особенности цитопротекторного действия глицина при ишемии подробно разобраны в обзоре [38], и выделен ряд характерных

для него признаков, а именно: глицин имеет быструю кинетику действия и не требует транспортировки внутрь клетки; глицин должен присутствовать во время острой фазы ишемии; максимальный защитный эффект глицина достигается при его внеклеточной концентрации около 2 мМ. Перечисленные признаки указывают на то, что цитопротекторное действие глицина, возможно, осуществляется посредством особой формы глицинового рецептора, активация которой предотвращает повреждение и патологическую проницаемость клеточных мембран при ишемии. Дополнительный прием глицина и цистеина также позволяет повысить скорость синтеза глутатиона и компенсировать его дефицит при СД [11]. Таким образом, глицин препятствует терминальной стадии развития окислительного стресса, ведущей к апоптозу (или некрозу) клеток (звенья 7–8 на рис. 1).

Клинические доказательства действия глицина при сахарном диабете

Проведенный поиск в базах данных научной литературы показал, что исследования действия глицина на больных СД проведены в последние годы в разных странах. Основные параметры проведенных клинических исследований отражены в табл. 2. Несмотря на существенные различия исследуемых групп (различные типы диабета и выраженности диабетических осложнений), во всех работах отмечается положительная динамика состояния больных СД при терапии глицином.

Приведенные данные показывают, что наиболее заметно действие глицина отмечалось на параметры, связанные с микроциркуляцией и интенсивностью воспалительных процессов, что находится в согласии с результатами проведенного в настоящей работе анализа биологического действия глицина. Отдельно стоит отметить, что использование в терапии очень высоких доз глицина (20 г в день), а также его потребление натошак [12] могут провоцировать повышение секреции глюкагона и приводить к повышению концентрации глюкозы в крови, а в долгосрочной перспективе – к повышению уровня гликированного гемоглобина [10]. В то же время умеренные дозы глицина вместе с пищей (до 5 г), наоборот, способствуют снижению гликирования [9], что совпадает с результатами испытаний на модельных животных [15]. Также следует подчеркнуть, что ни в одном из приведенных исследований не отмечается заметных побочных эффектов и жалоб пациентов на ухудшение состояния при потреблении глицина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе сформулирована структурированная модель стадийного развития заболевания, которое возникает в условиях сильного ослабления или исчезновения инсулинового сигнала. В модели выделена начальная инсулин- и глюкозозависимая стадия заболевания, которая включает два первичных параллельно протекающих процесса. Во-первых, это процессы гликирования белков и липидов, которые активируют RAGE-рецептор и включают процессы синтеза АФК. Во-вторых, это нарушение метаболизма липидов в печени, которое приводит к повышению уровня холестерина в крови, развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции.

Вторая стадия заболевания не связана непосредственно с нарушением метаболизма глюкозы и сигналом инсулина. Модель последующего развития заболевания построена на взаимодействии двух групп параллельно протекающих патологических процессов, которые эффективно усиливают друг друга. Каскады АФК-зависимых биохимических реакций и процесс постадийного нарушения микроциркуляции связаны друг с другом положительными обратными связями, в результате чего возникает автономно усиливающийся автокаталитический цикл нарушения метаболизма и АФК сигнализации тканей (рис. 2). Этот цикл проявляется как известный эффект «метаболической памяти» и является основой глюкозозависимой стадии развития диабета.

Полученный результат позволяет по-новому рассматривать СД как заболевание, которое несет в себе важнейшие черты самоускоряющегося циклического автокаталитического процесса. Очевидно, что при автокаталитическом цикле нарушение значимых положительных обратных связей позволяет остановить или резко затормозить весь циклический процесс в целом. В связи с этим существует перспектива нового подхода к лечению этого заболевания путем целевого блокирования автокатализа при диабете. С другой стороны, можно предполагать, что, согласно принятой модели, наиболее сильного терапевтического эффекта удастся добиться путем направленного одновременного блокирования обеих си-

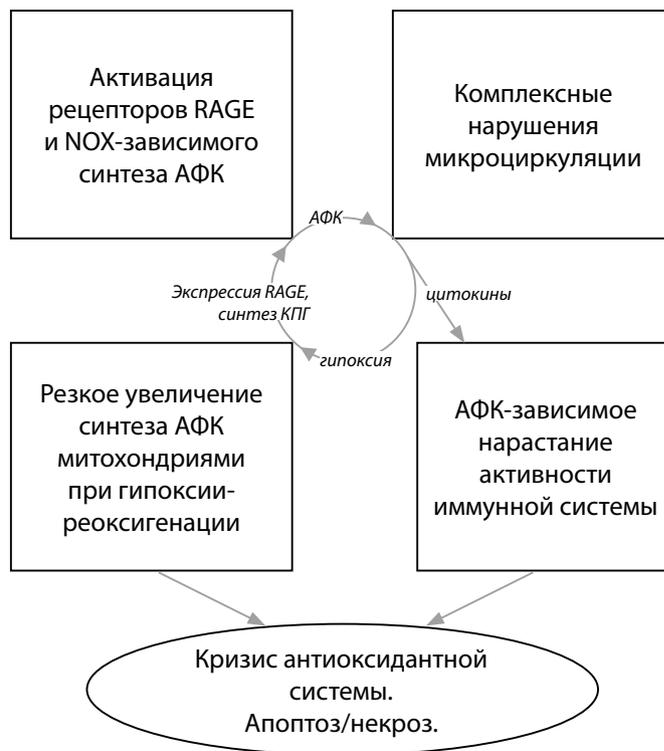


Рис. 2. Схема основного автокаталитического цикла взаимного усиления АФК-зависимых процессов и патофизиологического процесса нарушения микроциркуляции. Степень активности иммунных клеток растет за счет выброса воспалительных цитокинов при АФК-зависимой активации NF-κB. В результате автокаталитического нарастания окислительного стресса происходит истощение антиоксидантной защиты клеток и апоптоз (или некроз). Сокращения: АФК – активные формы кислорода; КПП – конечные продукты гликирования; RAGE – рецепторы КПП; NOX – NADPH-оксидазы.

стем: АФК-связанных процессов и патофизиологического каскада нарушения микроциркуляции.

На основании полученных результатов и анализа биологического действия глицина в настоящей работе удалось показать, что эта аминокислота является блоком как биохимического каскада реакций, связанных с синтезом АФК, так и процессов нарушения микроциркуляции, в результате чего глицин должен эффективно ослаблять основной автокаталитический цикл при диабете (см. рис. 2). Таким образом, проделанная работа выявила ключевые звенья изменения метаболизма при диабете, которые являются потенциальными мишенями воздействия лекарственных препаратов, в том числе аминокислоты глицин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена при финансовом обеспечении института цитохимии и молекулярной фармакологии.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Нестеров С.В. – сбор и обработка материалов, написание текста; Ягужинский Л.С. – анализ данных, написание текста; Подопригора Г.И. – концепция исследования, редактирование текста рукописи; Нарциссов Я.Р. – концепция исследования, редактирование текста рукописи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Marre ML, Piganelli JD. Environmental Factors Contribute to beta Cell Endoplasmic Reticulum Stress and Neo-Antigen Formation in Type 1 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:262. doi: 10.3389/fendo.2017.00262
- Montgomery MK, Turner N. Mitochondrial dysfunction and insulin resistance: an update. *Endocr Connect*. 2015;4(1):R1-R15. doi: 10.1530/EC-14-0092
- Li C, Liu C, Nissim I, et al. Regulation of glucagon secretion in normal and diabetic human islets by gamma-hydroxybutyrate and glycine. *J Biol Chem*. 2013;288(6):3938-3951. doi: 10.1074/jbc.M112.385682
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – №3. – С. 5-22. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *Diabetes Mellitus*. 2015;18(3):5-22. (In Russ.)] doi: 10.14341/DM201535-22
- Lustgarten MS, Price LL, Phillips EM, Fielding RA. Serum glycine is associated with regional body fat and insulin resistance in functionally-limited older adults. *PLoS One*. 2013;8(12):e84034. doi: 10.1371/journal.pone.0084034
- Palmer ND, Stevens RD, Antinozzi PA, et al. Metabolomic profile associated with insulin resistance and conversion to diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E463-468. doi: 10.1210/jc.2014-2357
- Wang-Sattler R, Yu Z, Herder C, et al. Novel biomarkers for pre-diabetes identified by metabolomics. *Mol Syst Biol*. 2012;8:615. doi: 10.1038/msb.2012.43
- Чуйко М.Р., Ефремова Н.М., Скворцова В.И. Эффективность и безопасность применения глицина и лимоната в комплексной терапии дисциркуляторной энцефалопатии и энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2010. – Т. 110. – №6. – С. 44-48. [Chuyko MR, Efremova NM, Skvortsova VI. Efficacy and safety of glycine and limontar in the complex therapy of discirculatory encephalopathy and encephalopathy in diabetes mellitus type I. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2010;110(6):44-48. (In Russ.)]
- Cruz M, Maldonado-Bernal C, Mondragón-Gonzalez R, et al. Glycine treatment decreases proinflammatory cytokines and increases interferon- γ in patients with Type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest*. 2014;31(8):694-699. doi: 10.1007/bf03346417
- Munoz-Carlin Mde L, Rodriguez-Moctezuma JR, Gomez Latorre JG, et al. Effects of glycine on auditory evoked potentials among diabetic patients with auditory pathway neuropathy. *Rev Med Chil*. 2010;138(10):1246-1252. doi: /S0034-98872010001100006
- Sekhar RV, McKay SV, Patel SG, et al. Glutathione synthesis is diminished in patients with uncontrolled diabetes and restored by dietary supplementation with cysteine and glycine. *Diabetes Care*. 2011;34(1):162-167. doi: 10.2337/dc10-1006
- Gannon MC, Nuttall JA, Nuttall FQ. The metabolic response to ingested glycine. *Am J Clin Nutr*. 2002;76(6):1302-1307. doi: 10.1093/ajcn/76.6.1302
- Yan-Do R, Duong E, Manning Fox JE, et al. A Glycine-Insulin Autocrine Feedback Loop Enhances Insulin Secretion From Human beta-Cells and Is Impaired in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2016;65(8):2311-2321. doi: 10.2337/db15-1272
- Lam CK, Chari M, Su BB, et al. Activation of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in the dorsal vagal complex lowers glucose production. *J Biol Chem*. 2010;285(29):21913-21921. doi: 10.1074/jbc.M109.087338
- Alvarado-Vásquez N, Zamudio P, Cerón E, et al. Effect of glycine in streptozotocin-induced diabetic rats. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*. 2003;134(4):521-527. doi: 10.1016/s1532-0456(03)00046-2
- Hudson BI, Bucciarelli LG, Wendt T, et al. Blockade of receptor for advanced glycation endproducts: a new target for therapeutic intervention in diabetic complications and inflammatory disorders. *Arch Biochem Biophys*. 2003;419(1):80-88. doi: 10.1016/j.abb.2003.08.030
- Sick E, Brehin S, André P, et al. Advanced glycation end products (AGEs) activate mast cells. *Br J Pharmacol*. 2010;161(2):442-455. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00905.x
- Kay AM, Simpson CL, Stewart JA, Jr. The Role of AGE/RAGE Signaling in Diabetes-Mediated Vascular Calcification. *J Diabetes Res*. 2016;2016:6809703. doi: 10.1155/2016/6809703
- Morgan MJ, Liu ZG. Crosstalk of reactive oxygen species and NF-kapB signaling. *Cell Res*. 2011;21(1):103-115. doi: 10.1038/cr.2010.178
- Froh M, Thurman RG, Wheeler MD. Molecular evidence for a glycine-gated chloride channel in macrophages and leukocytes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2002;283(4):G856-863. doi: 10.1152/ajpgi.00503.2001
- McCarty MF, Barroso-Aranda J, Contreras F. The hyperpolarizing impact of glycine on endothelial cells may be anti-atherogenic. *Med Hypotheses*. 2009;73(2):263-264. doi: 10.1016/j.mehy.2008.12.021
- Borggreve SE, de Vries R, Dullaart RPF. Alterations in high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport in insulin resistance and type 2 diabetes mellitus: role of lipolytic enzymes, lecithin:cholesterol acyltransferase and lipid transfer proteins. *Eur J Clin Invest*. 2003;33(12):1051-1069. doi: 10.1111/j.1365-2362.2003.01263.x
- Yue JT, Mighiu PI, Naples M, et al. Glycine normalizes hepatic triglyceride-rich VLDL secretion by triggering the CNS in high-fat fed rats. *Circ Res*. 2012;110(10):1345-1354. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.112.268276
- Hammdy N, Salam R, El GNA, Mahmoud E. Mast cell a new player in Type 2 diabetes. *Endocrine Abstracts*. 2016. doi: 10.1530/endoabs.41.EP476
- Slatter DA, Bolton CH, Bailey AJ. The importance of lipid-derived malondialdehyde in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2000;43(5):550-557. doi: 10.1007/s001250051342
- Looney MR, Matthay MA. Neutrophil sandwiches injure the microcirculation. *Nat Med*. 2009;15(4):364-366. doi: 10.1038/nm0409-364
- Sugiyama K, Kanamori H, Tanaka S. Correlation of the Plasma Cholesterol-lowering Effect of Dietary Glycine with the Alteration of Hepatic Phospholipid Composition in Rats. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2014;57(9):1461-1465. doi: 10.1271/bbb.57.1461
- Podoprigora GI, Nartsissov YR, Aleksandrov PN. Effect of Glycine on Microcirculation in Pial Vessels of Rat Brain. *Bull Exp Biol Med*. 2005;139(6):675-677. doi: 10.1007/s10517-005-0375-2
- Podoprigora GI, Nartsissov YR. Effect of Glycine on the Microcirculation in Rat Mesenteric Vessels. *Bull Exp Biol Med*. 2009;147(3):308-311. doi: 10.1007/s10517-009-0498-y
- Deng A. Vasodilatory N-Methyl-D-Aspartate Receptors Are Constitutively Expressed in Rat Kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13(5):1381-1384. doi: 10.1097/01.asn.0000013293.11876.4e
- Podoprigora GI, Blagosklonov O, Angoue O, et al. Assessment of microcirculatory effects of glycine by intravital microscopy in rats. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:2651-2654. doi: 10.1109/EMBC.2012.6346509
- Yamashina S, Konno A, Wheeler MD, et al. Endothelial cells contain a glycine-gated chloride channel. *Nutr Cancer*. 2001;40(2):197-204. doi: 10.1207/S15327914NC402_17
- Meyer KF, Martins JL, Freitas Filho LGd, et al. Glycine reduces tissue lipid peroxidation in hypoxia-reoxygenation-induced necrotizing enterocolitis in rats. *Acta Cir Bras*. 2006;21(3):161-167. doi: 10.1590/s0102-86502006000300008
- Selin AA, Lobysheva NV, Nesterov SV, et al. On the regulative role of the glutamate receptor in mitochondria. *Biol Chem*. 2016;397(5):445-458. doi: 10.1515/hsz-2015-0289
- Schofield ZV, Woodruff TM, Halai R, et al. Neutrophils—a key component of ischemia-reperfusion injury. *Shock*. 2013;40(6):463-470. doi: 10.1097/SHK.0000000000000044
- Gusev EI, Skvortsova VI, Dambinova SA, et al. Neuroprotective effects of glycine for therapy of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10(1):49-60. doi: 10.1159/000016025
- Van den Eynden J, Ali SS, Horwood N, et al. Glycine and glycine receptor signalling in non-neuronal cells. *Front Mol Neurosci*. 2009;2:9. doi: 10.3389/neuro.02.009.2009
- Weinberg JM, Bienholz A, Venkatachalam MA. The role of glycine in regulated cell death. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(11-12):2285-2308. doi: 10.1007/s00018-016-2201-6
- Selin AA, Lobysheva NV, Vorontsova ON, et al. Mechanism Underlying the Protective Effect of Glycine in Energetic Disturbances in Brain Tissues under Hypoxic Conditions. *Bull Exp Biol Med*. 2012;153(1):44-47. doi: 10.1007/s10517-012-1638-3
- Tonshin AA, Lobysheva NV, Yaguzhinsky LS, et al. Effect of the inhibitory neurotransmitter glycine on slow destructive processes in brain cortex slices under anoxic conditions. *Biochemistry (Moscow)*. 2007;72(5):509-517. doi: 10.1134/s0006297907050070
- Ruiz-Meana M, Pina P, Garcia-Dorado D, et al. Glycine protects cardiomyocytes against lethal reoxygenation injury by inhibiting mitochondrial permeability transition. *J Physiol*. 2004;558(Pt 3):873-882. doi: 10.1113/jphysiol.2004.068320

42. Wheeler M, Stachlewitz RF, Yamashina S, et al. Glycine-gated chloride channels in neutrophils attenuate calcium influx and superoxide production. *FASEB J*. 2000;14(3):476-484. doi: 10.1096/fasebj.14.3.476
43. Yan-Do R, MacDonald PE. Impaired «Glycine»-mia in Type 2 Diabetes and Potential Mechanisms Contributing to Glucose Homeostasis. *Endocrinology*. 2017;158(5):1064-1073. doi: 10.1210/en.2017-00148
44. Jog R, Wang J, Leff T. Hormonal Regulation of Glycine Metabolism And Its Potential Role in Diabetes Susceptibility. *FASEB J*. 2017;31(1 Supplement):626.
45. Hashizume O, Ohnishi S, Mito T, et al. Epigenetic regulation of the nuclear-coded GCAT and SHMT2 genes confers human age-associated mitochondrial respiration defects. *Sci Rep*. 2015;5:10434. doi: 10.1038/srep10434
46. Ramen T M. Depletion of Glutathione during Oxidative Stress and Efficacy of N-Acetyl Cysteine: An Old Drug with New Approaches. *Med Chem (Los Angeles)*. 2015;05(01). doi: 10.4172/2161-0444.1000240
47. Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the «metabolic memory». *Vascul Pharmacol*. 2012;57(5-6):133-138. doi: 10.1016/j.vph.2012.05.005
48. San Martin A, Foncea R, Laurindo FR, et al. Nox1-based NADPH oxidase-derived superoxide is required for VSMC activation by advanced glycation end-products. *Free Radic Biol Med*. 2007;42(11):1671-1679. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.02.002
49. Serban AI, Stanca L, Geicu OI, Dinischioti A. AGEs-Induced IL-6 Synthesis Precedes RAGE Up-Regulation in HEK 293 Cells: An Alternative Inflammatory Mechanism? *Int J Mol Sci*. 2015;16(9):20100-20117. doi: 10.3390/ijms160920100
50. Li J, Schmidt AM. Characterization and Functional Analysis of the Promoter of RAGE, the Receptor for Advanced Glycation End Products. *J Biol Chem*. 1997;272(26):16498-16506. doi: 10.1074/jbc.272.26.16498
51. Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, Reusch JE. Diabetes and advanced glycoxidation end products. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1420-1432. doi: 10.2337/dc05-2096
52. Bierhaus A, Schiekofe S, Schwaninger M, et al. Diabetes-Associated Sustained Activation of the Transcription Factor Nuclear Factor-κB. *Diabetes*. 2001;50(12):2792-2808. doi: 10.2337/diabetes.50.12.2792
53. Li C, Jackson RM. Reactive species mechanisms of cellular hypoxia-reoxygenation injury. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2002;282(2):C227-241. doi: 10.1152/ajpcell.00112.2001
54. Tang YH, Vital S, Russell J, et al. Transient ischemia elicits a sustained enhancement of thrombus development in the cerebral microvasculature: effects of anti-thrombotic therapy. *Exp Neurol*. 2014;261:417-423. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.07.004
55. Ghosh S, Pulinilkunnil T, Yuen G, et al. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term diabetes requires mitochondrial GSH depletion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(2):H768-776. doi: 10.1152/ajpheart.00038.2005
56. Franco R, Cidlowski JA. Apoptosis and glutathione: beyond an antioxidant. *Cell Death Differ*. 2009;16(10):1303-1314. doi: 10.1038/cdd.2009.107
57. Badenhorst CP, Erasmus E, van der Sluis R, et al. A new perspective on the importance of glycine conjugation in the metabolism of aromatic acids. *Drug Metab Rev*. 2014;46(3):343-361. doi: 10.3109/03602532.2014.908903
58. Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116(7):1793-1801. doi: 10.1172/JCI29069
59. Nartsissov YR, Tyukina ES, Boronovsky SE, Sheshhegova EV. Computer modeling of spatial-time distribution of metabolite concentrations in phantoms of biological objects by example of rat brain pial. *Biophys-ics*. 2014;58(5):703-711. doi: 10.1134/s0006350913050102
60. Cho J, Zhang Y, Park SY, et al. Mitochondrial ATP transporter depletion protects mice against liver steatosis and insulin resistance. *Nat Commun*. 2017;8:14477. doi: 10.1038/ncomms14477

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Нестеров Семён Валерьевич [Semen V. Nesterov]**; адрес: 115404 Москва, ул. 6-я Радиальная, д. 24, стр. 14 [address: 24/14 6-radialnaya st., Moscow, 115404 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4215-9963>; eLibrary SPIN: 1692-2290; e-mail: semen.v.nesterov@phystech.edu

Ягужинский Лев Сергеевич, д.б.н., профессор [Lev S. Yaguzhinsky, PhD in Biology, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1966-3547>; eLibrary SPIN: 8518-5260; e-mail: yag@genebee.msu.su

Подопригора Геннадий Игнатьевич, д.м.н., профессор [Gennady I. Podoprigora, MD, PhD, Professor];

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1436-4919>; eLibrary SPIN: 5734-2121; e-mail: gipodoprigora@yandex.ru

Нарциссов Ярослав Рюрикovich, к.ф.-м.н., доцент [Yaroslav R. Nartsissov, PhD, associate professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9020-7686>; eLibrary SPIN: 7322-9649; e-mail: yarosl@biotic.dol.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Нестеров С.В., Ягужинский Л.С., Подопригора Г.И., Нарциссов Я.Р. Автокаталитический цикл в патогенезе сахарного диабета: биохимические и патофизиологические аспекты метаболической терапии с помощью натуральных аминокислот на примере глицина // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №4. — С. 283-292. doi: 10.14341/DM9529

TO CITE THIS ARTICLE:

Nesterov SV, Yaguzhinsky LS, Podoprigora GI, Nartsissov YR. Autocatalytic cycle in the pathogenesis of diabetes mellitus: biochemical and pathophysiological aspects of metabolic therapy with natural amino acids on the example of glycine. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(4):283-292. doi: 10.14341/DM9529