

## Нейробиологические эффекты теанина и его возможное использование в неврологии и психиатрии

А.Б. КАТАСОНОВ

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Теанин — основная аминокислота зеленого чая, являющаяся аналогом глутамата. В последние годы это соединение привлекает внимание из-за благоприятного действия на ЦНС. Было показано, что теанин увеличивает уровень нейротрофического фактора мозга и стимулирует нейрогенез. Наиболее очевидными и хорошо изученными являются антистрессорный и успокаивающий эффекты теанина. Установлено нейропротективное действие теанина после ишемического повреждения головного мозга и воздействия токсичных соединений. Теанин также улучшает когнитивные функции, включая внимание, память и обучение. Недавние исследования показали способность теанина значительно усиливать эффективность базовой терапии при лечении большого депрессивного расстройства и шизофрении. Приведены теоретические основания применения теанина при аффективных расстройствах, тревожных расстройствах и некоторых нейродегенеративных заболеваниях.

**Ключевые слова:** теанин, волновая активность мозга, нейродегенеративные заболевания, память, обучение, депрессия, шизофрения.

## Neurobiological effects of theanine and its possible use in neurology and psychiatry

A.B. KATASONOV

Mental Health Research Center, Moscow, Russia

Theanine is an analog of glutamate and the major aminoacid in green tea. It has received growing attention in recent years because of its beneficial effects on the central nervous system. Theanine was shown to increase levels of brain-derived neurotrophic factor and to stimulate neurogenesis. Anti-stress and calming effects of theanine are the most apparent and well-studied. A number of studies showed neuroprotective effects of theanine after an ischemic cerebral injury or the exposure to toxic chemicals. It also improved cognitive function including attention, memory and learning. Recent studies demonstrated a promising role of theanine in augmentation therapy for major depressive disorder and schizophrenia. Theoretical grounds for using theanine in treatment of bipolar disorder, anxiety disorder and some neurodegenerative disorders are discussed.

**Keywords:** theanine, brain wave activity, neurodegenerative diseases, memory, learning, depression, schizophrenia.

Теанин, или  $\gamma$ -глутамилэтиламид, — природный аналог глутаминовой кислоты (глутамата), важнейшего нейромедиатора ЦНС. Однако в отличие от глутамата теанин, введенный *per os*, легко преодолевает гематоэнцефалический барьер [1, 2] и накапливается в мозговой ткани. При гидролизе теанин расщепляется до глутамата и этиламина [3, 4], что предопределяет наличие у теанина психоактивных свойств. Наибольшее количество исследований, посвященных теанину, приходится на страны Юго-Восточной Азии, в частности Японию — страну со стремительно стареющим населением. Отчасти это связано с поиском эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения когнитивных расстройств пожилого возраста (в Японии зарегистрировано около 2 млн пациентов с деменцией). Замечено, что пониженный риск возникновения когнитивных расстройств ассоциирован с традицией си-

стематического употребления больших доз зеленого чая *Camellia sinensis*, в листьях которого содержится теанин [5]. Содержание этой водорастворимой аминокислоты в разных сортах чая сильно варьирует и составляет в среднем 1–2% от сухой массы листьев [6]. Одна чашка крепкого чая содержит около 25 мг теанина.

Интерес к теанину обусловлен не только широтой его нейро- и общебиологического действия, но и способностью проявлять позитивный эффект при самых разных заболеваниях в сочетании с очень низкой токсичностью ( $LD_{50} > 4000$  мг/кг), хорошей переносимостью, отсутствием развития зависимости и других побочных эффектов [7, 8].

В данном обзоре описаны лишь некоторые из нейробиологических эффектов однократного и постоянного при-

ема теанина, а также имеющийся опыт применения этого соединения в клинической практике.

### Влияние теанина на электрическую активность мозга

Прямым свидетельством влияния теанина на функционирование нейронов является изменение электрической активности головного мозга после однократного приема этой аминокислоты. Данный эффект проявляется и у человека, и у животных. Так, в нескольких исследованиях у здоровых [9, 10] отмечено усиление альфа-волн (8–14 Гц) в затылочной, теменной и лобной областях мозга непосредственно после приема 50–250 мг теанина. В других работах [11, 12] усиление альфа-волновой активности под действием теанина в дозе 50 мг носило пролонгированный и отсроченный характер. Как известно, этот вид электрической активности у человека указывает на расслабленность, повышенную креативность, лучшую производительность в условиях стресса, улучшенную обучаемость, способность к концентрации внимания и пониженную тревожность. В исследованиях на животных было обнаружено двухфазное влияние теанина на электрическую активность мозга в присутствии кофеина. Так, в дозе 2 мкмоль/кг теанин увеличивал мощность индуцированных кофеином бета-волн в коре, гиппокампе и миндалевидном теле. Однако в дозе выше 10 мкмоль/кг теанин ингибировал этот эффект [13]. Как известно, альфа-волновая активность мозга играет важную роль в ключевых аспектах внимания. В связи с этим в ряде работ изучали влияние теанина в чистом виде или в комбинации с кофеином на формирование внимания и познавательной активности у здоровых. В одном из исследований [11] 250 мг теанина в комбинации со 150 мг кофеина увеличивали время реакции, улучшали числовую рабочую память и время реакции отсроченного распознавания слов. В другой работе [10] было обнаружено, что прием теанина в дозе 250 мг приводит к большей активности альфа-волн покоя, но значительно уменьшает фоновую альфа-активность, в частности при слуховой модальности, когда испытуемые выполняли задачи, связанные с переключением внимания. Снижение фоновой альфа-активности под действием теанина было обнаружено в другом исследовании электрофизиологической реакции здоровых на решение пространственных задач. Авторы работы пришли к заключению, что теанин играет важную роль в формировании непрерывного внимания [14]. Есть основания полагать, что теанин обладает свойством снижать влияние отвлекающих стимулов и обострять некоторые формы внимания, что сопровождается изменением альфа-волновой активности мозга. Известно, что прием  $\gamma$ -аминомасляной кислоты (ГАМК) сопровождается подобным усилением альфа-волн у человека [15, 16]. Опосредован ли этот эффект теанина через ГАМКергические нейроны, неясно. Считают, что теанин может быть полезен в качестве вспомогательного средства при лечении расстройств внимания. В одной из работ [17] изучали влияние теанина на подростков с синдромом дефицита внимания и гиперактивности: после приема теанина (200 мг/сут) в течение 6 нед у них было отмечено улучшение качества сна, нарушения которого, как полагают, связано с развитием этого расстройства. Однако в этой области требуются дополнительные исследования.

### Нейрохимия теанина

С химической точки зрения теанин является амидом глутамата, в большей степени напоминая глутамин. Хотя

при гидролизе амидной связи теанина образуется глутамат, внеклеточная концентрация этого нейромедиатора в ответ на продолжительное введение теанина не только не изменяется, но даже парадоксальным образом снижается [18, 19]. Полагают [20], что это явление частично связано со способностью теанина тормозить захват глутамата в астроциты. Несмотря на структурное сходство с глутаминовой кислотой, теанин имеет очень низкое сродство к каинатным AMPA- и NMDA-рецепторам глутамата [21]. Хотя по отношению к NMDA-рецепторам теанин ведет себя как частичный коагонист [22], в целом он проявляет свойства подавлять возбуждающие (глутамат и аспартат) и активировать тормозные (ГАМК и глицин) нейрональные пути. Так, в одной из первых работ, посвященных этой теме [2], отмечено увеличение внутримозгового уровня ГАМК спустя 30 мин после внутрибрюшинной инъекции теанина. Впоследствии было отмечено 6-кратное увеличение выброса глицина в стриатуме крыс в ответ на введение теанина в мозг животным [18]. При этом уровень высвобождения глутамата не менялся, а аспартата падал. В культуре нейронов при добавлении теанина было обнаружено подавление высвобождения глутамата [20]. Активация тормозных нейрональных путей под действием теанина была замечена и в других исследованиях. Так, увеличение содержания ГАМК и глицина и уменьшение аспартата наблюдалось после введения теанина на протяжении 15 дней в модели инфаркта мозга у крыс [23]. В другом исследовании [19] было обнаружено, что при введении теанина на протяжении 2 нед уровень внеклеточного глутамата во фронтальной коре или гиппокампе практически не менялся, уровень ГАМК в коре снижался, а в гиппокампе не изменялся.

Влияние теанина на нейротрансмиссию серотонина и дофамина зависит от региона головного мозга. Так, в одной из работ [18] было показано почти двукратное усиление выброса дофамина в стриатуме крыс после добавления теанина. Поскольку глицин, как известно, провоцирует высвобождение дофамина в стриатуме, авторы высказывают предположение, что этот эффект теанина опосредован выбросом глицина. Было обнаружено селективное увеличение уровней серотонина и дофамина в стриатуме, гипоталамусе и гиппокампе, тогда как уровни норадреналина и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) не изменялись. Индуцированное теанином увеличение выброса дофамина предотвращается блокадой NMDA-рецепторов путем введения их антагониста AP5 [1]. В двух независимых исследованиях [24, 25] были получены сходные результаты — снижение уровня серотонина и его метаболита 5-ОИУК в коре головного мозга после 3-месячного введения теанина. Таким образом, теанин способен избирательно увеличивать уровни серотонина и дофамина в стриатуме, гипоталамусе и гиппокампе, что, по-видимому, играет важную роль в модуляции настроения, процессах мышления и памяти. Вполне вероятно, что именно селективные, а не глобальные изменения в нейрохимии мозга ответственны за наблюдаемые нейробиологические эффекты теанина.

### Нейропротективное действие теанина

Известно, что избыток внеклеточного глутамата способен повреждать нейроны [26]. Полагают, что этот феномен вовлечен в механизм гибели нейрональных клеток при транзиторной ишемии головного мозга. Поскольку теанин способен ингибировать накопление глутамата, можно предположить наличие у него защитного эффекта. В ряде работ

[23, 27—31] действительно был показан значительный протективный эффект теанина при данной патологии.

Первоначальные исследования механизмов защитного действия теанина связывали с его способностью модулировать нейротрансмиссию, в частности глутамата, поскольку теанин способен связываться с ионотропными глутаматными рецепторами разных подтипов и угнетать их действие [21]. Прямым подтверждением этой гипотезы является то, что повторное введение теанина в стриатум в течение реперфузии предотвращало повреждение мозга, вызванное агонистами глутаматных рецепторов [31]. Однако сродство теанина к глутаматным рецепторам в 800—30 000 раз меньше, чем у глутамата [21]. В связи с этим можно предположить наличие у теанина иных механизмов защиты от нейротоксического действия внеклеточного глутамата.

В одной из работ [30] культуру корковых нейронов подвергали краткому воздействию глутамата, который вызывал отсроченное токсическое действие. Теанин при этом подавлял эксайтотоксичность глутамата. Этот эффект теанина предотвращался антагонистами метаботропных глутаматных рецепторов 1-го типа ( $mGluR_1$ ). В связи с этим авторы работы предположили, что рецепторы данного типа непосредственно участвуют в механизме защитного действия теанина. Но исследователи [28] считают, что защитный эффект теанина во время реперфузии, возможно, опосредован непрямым действием на ГАМК<sub>A</sub>-рецепторы. Эта гипотеза подтверждается данными о том, что в модели ишемии мозга теанин вызывал увеличение в мозге крыс уровня глицина, ГАМК и мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor — BDNF) [23].

Некоторые авторы [29] считают, что в механизмах нейропротективного действия теанина ключевую роль играет глутамин, а концентрация глутамата в ткани мозга регулируется посредством глутамат/глутаминового цикла, в котором задействованы нейроны и астроциты. Так, внеклеточный глутамат после захвата астроцитами превращается в глутамин посредством глутаминсинтетазы. Затем этот глутамин выбрасывается во внеклеточное пространство, где переносится в глутаматергические нейроны глутаминовым транспортером и гидролизуется фосфатзависимой глутаминазой обратно в глутамат. В одной из работ [20] на изолированных синапсах крыс было обнаружено, что теанин понижает накопление глутамина дозозависимым образом. В связи с этим было выдвинуто предположение, что теанин изменяет внеклеточный уровень глутамина посредством взаимодействия с глутаминовым транспортером прилежащей астроглии. Некоторые авторы [26] предполагают, что нарушения в глутаматной передаче и цикле глутамат/глутамин связаны с развитием болезни Альцгеймера (БА). В связи с этим в одном из исследований [32] изучали влияние теанина на изменение функционирования нейронов после введения  $\beta$ -амилоида ( $\beta A$ ) и было обнаружено, что теанин предотвращал нарушения памяти и вызывал снижение количества поврежденных нейронов в коре головного мозга и гиппокампе мышей. В этой же работе было отмечено снижение экспрессии внеклеточной сигнальной киназы (ERK), митогенактивируемой протеинкиназы p38, а также индуцируемой  $\beta A$ -активности ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa B$ . В другой работе [33] изучался нейропротективный эффект теанина в модели БА на культуре трансгенных клеток SH-SY5Y, в которой глутамат запускал механизм нейротоксичности  $\beta A$ . При этом

введение теанина значительно снижало индуцированный глутаматом апоптоз (в сходных дозах с соединением МК-801, ингибитором NMDA-рецепторов). Теанин также подавлял активацию Jun N-концевой киназы, каспазы-3 и нейрональной синтетазы оксида азота, индуцированную глутаматом. На этой же модели БА в другой работе [34] изучали влияние теанина на дисфункцию митохондрий, вызванную  $\beta A$ . Обнаружено комплексное влияние теанина на митофузины (белки, регулирующие слияние митохондрий) на ранней стадии развития БА. Это дало основание авторам предположить, что теанин может оказывать эффективным средством для раннего предупреждения БА.

Другая сторона нейропротективного действия теанина связана с дофаминергической нейротоксичностью. В результате оксидантного стресса дофамин легко образует хиноидное соединение, которое играет важную роль в дофаминергической нейродегенерации [35]. В одной из работ [36] изучали защитное действие теанина на избыток внеклеточного дофамина в смешанной культуре нейронов и астроцитов, при этом авторы полагают, что теанин защищает нейроны от оксидантного стресса путем активации астроцитов, приводящей к выбросу глутатиона. В работах, связанных с изучением нейротоксичности кадмия [37, 38] и алюминия [39], также был обнаружен нейропротективный эффект теанина, осуществляемый посредством активации антиоксидантной системы защиты нейронов. В сходных исследованиях [40] на культуре нейронов SH-SY5Y изучали нейротоксичность ротенона и диэльдрина — двух соединений, связанных с загрязнением окружающей среды, которые, как полагают, вовлечены в этиологию болезни Паркинсона (БП). Теанин предотвращал индуцированное токсинами снижение синтеза ERK и BDNF, а также снижал фрагментацию ДНК и апоптоз клеток.

#### Влияние теанина на память, обучение и стресс-реакцию

Исследование активности теанина в отношении памяти и обучения проводилось в разных поведенческих тестах на грызунах [25]. Введение теанина крысам на протяжении 3 мес обуславливало значительное улучшение способности обучаться избегать нежелательного стрессогенного воздействия, что сопровождалось уменьшением уровня серотонина и продукта его распада 5-ОИУК в коре головного мозга; в тесте, связанном с поиском и извлечением пищевых гранул, также наблюдалось увеличение числа успешных попыток, что демонстрирует значительную активацию памяти, подтверждаемую в тесте переноса. Эти данные согласуются с результатами аналогичных, более поздних, исследований [32]. В одном из исследований [41] было отмечено увеличение исследовательской активности и памяти, связанной с распознаванием объектов, у новорожденных крыс, получавших теанин на протяжении нескольких недель. При этом было отмечено значительное увеличение уровня BDNF, который является мерой нейрогенеза в гиппокампе. Этот же результат был подтвержден в другом исследовании на мышах. Было отмечено увеличение уровня BDNF в гиппокампе после введения теанина на протяжении 3 нед [42]. Изучалось также [43] влияние теанина на когнитивные нарушения у мышей, индуцированные хроническим стрессом в течение 4 нед. Когнитивные функции были измерены в тестах водного лабиринта Морриса и пассивного избегания наказания. Теанин предотвращал когнитивные нарушения, а также понижал уровень кортикостерона и катехоламинов в сыворотке крови. Снижение

уровня кортикостерона в сыворотке крови согласуется с данными работ, свидетельствующих об антистрессорных свойствах теанина [44].

В электрофизиологических исследованиях клеточных механизмов памяти и обучения широко используется метод долговременного потенцирования (long-term potentiation — LTP). В одной из работ [45] изучено влияние теанина на LTP в области гиппокампа CA1 в условиях послеродовой стресс-реакции у крыс и обнаружено, что теанин вызывает снижение уровня кортикостерона в сыворотке крови, являющегося маркером стресса. В этой же работе было изучено влияние теанина на LTP после стимуляции с частотами 100 и 200 Гц в течение 1 с. Второй вид стимуляции (200 Гц) в отличие от первого (100 Гц) значительно подавлялся после добавления теанина. Добавление антагониста NMDA-рецепторов приводило к значительному снижению LTP при 200 Гц. Теанин предотвращал это явление. Авторы пришли к заключению, что теанин усиливает NMDA-независимую и подавляет NMDA-зависимую форму LTP. Известно, что нарушение нейрональной активности в области гиппокампа CA1 связано с патогенезом БА. Есть экспериментальные доказательства того, что БА влияет в области CA1 на ту форму LTP, которая связана с NMDA-рецепторами [46]. Эти сведения весьма полезны для понимания тонких молекулярных механизмов, посредством которых теанин оказывает защитное действие на когнитивные способности.

Несколько исследований [47—49] были посвящены изучению влияния теанина в сочетании с катехинами зеленого чая на пациентов с когнитивными расстройствами. Во всех случаях наблюдалось улучшение когнитивных показателей, в том числе памяти и внимания.

### Теанин и депрессия

В современной медицине традиционно для лечения депрессий используются различные группы антидепрессантов (АД). Каждый из представителей той или иной группы АД эффективен только для небольшого числа пациентов, и в настоящее время не существует универсального АД. Хотя АД из разных групп воздействуют на свои специфические или неспецифические мишени, обращает внимание их способность увеличивать уровень BDNF, изначально сниженный при разных формах депрессий [50]. Суицидальное поведение также ассоциировано с пониженной экспрессией BDNF, и это позволяет предположить, что данный фактор и опосредованные через него сигнальные пути участвуют в патогенезе депрессий и суицида. Теанин также способен повышать уровень этого нейротрофического фактора, но при этом в отличие от АД не дает побочных эффектов. Косвенные свидетельства в пользу того, что теанин может обладать свойствами АД, были получены при изучении нейробиологических эффектов экстракта зеленого чая в резерпинной и постинсульной моделях депрессии [51, 52]. В дальнейших исследованиях был изучен эффект чистого теанина в разнообразных поведенческих тестах на мышах. Так, при введении теанина в дозах 1, 4 и 20 мг/кг на протяжении 10 дней в тестах принудительного погружения (forced swim — FS) и принудительного подвешивания (tail suspension — TS) развивался стойкий антидепрессивный эффект [53]. В этой же работе обнаружено, что теанин предотвращает индуцированные резерпином птоз и гипотермию, и это предполагает вовлеченность в механизм его действия моноаминергических нейронов. В дру-

гой модели депрессии с использованием хронического психосоциального стресса на мышах также отмечались антидепрессантные свойства теанина [54]. В тестах EPMT (elevated plus-maze test) и PPI (prepulse inhibition) теанин проявлял антидепрессантный и антипсихотический эффекты, которые, как полагают, связаны с увеличением синтеза BDNF и активацией NMDA-рецепторов [42]. В другой работе [55] с использованием метода Tele-Stero-EEG и дискриминантного анализа показано, что теанин проявляет антидепрессантные свойства, а также увеличивает когнитивные способности. Таким образом, в большинстве поведенческих тестов на животных теанин проявлял эффекты, присущие АД.

К настоящему времени проведено только одно исследование действия теанина на состояние больных с депрессией [56]. Были отобраны 20 пациентов с диагнозом большого депрессивного расстройства (БДР). Теанин в дозе 250 мг/сут вводили на протяжении 8 нед. Было обнаружено достоверное снижение выраженности депрессивной симптоматики по шкале HAMD-21 ( $p=0,007$ ), достоверно снижалась тревожность по тесту STAI ( $p=0,012$ ), нормализовались индекс качества сна PSQI ( $p=0,03$ ) и ряд когнитивных показателей по шкале BACS ( $p=0,005$ ). Однако данная работа была выполнена по протоколу открытого исследования, а число пациентов было небольшим. Поэтому терапевтическая эффективность теанина при БДР нуждается в подтверждении.

### Теанин и шизофрения

Существуют различные нейромедиаторные гипотезы шизофрении и одной из них является глутаматергическая гипотеза. В ее основе лежит предположение о наличии при этом заболевании гипофункции NMDA-рецепторов глутамата. Поскольку теанин это аналог глутамата, проявляющий свойства агониста NMDA-рецепторов, вполне логично было исследовать его терапевтический потенциал при шизофрении. Тем более что теанин не просто агонист, а частичный коагонист глицинового сайта NMDA-рецепторов [22]. В этом отношении теанин подобен D-циклсерину, для которого ранее показана способность в терапевтических дозах уменьшать выраженность негативной симптоматики при шизофрении [57]. В одной из первых работ на эту тему [58] изучали эффективность и переносимость теанина при лечении пациентов с хронической шизофренией и шизоаффективными расстройствами. Группа из 60 больных получала теанин по 400 мг/сут на протяжении 8 нед на фоне антипсихотической терапии. Работа была выполнена по протоколу рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Было обнаружено, что добавление теанина достоверно ( $p=0,015$ ) связано с понижением тревожности по шкале HARS, снижением выраженности позитивной ( $p=0,009$ ) и общей ( $p<0,01$ ) симптоматики по шкале PANSS. Выявлено также, что добавление теанина вызывает достоверное снижение выраженности позитивной симптоматики ( $p=0,004$ ), но отсутствовало влияние на негативную симптоматику. В следующей работе [59] этой же группы авторов была осуществлена попытка подтвердить предыдущие данные у пациентов с шизофренией и связать обнаруженные изменения с нейрохимическими показателями, в качестве которых выбрали мозговой нейротрофический фактор, дегидроандростерон, его сульфатированное производное, кортизол, холестерин и инсулин. 40 пациентов

получали теанин (400 мг/сут) на протяжении 8 нед на фоне антипсихотической терапии. С помощью метода множественной регрессии было обнаружено, что снижение выраженности общей симптоматики достоверно связано, с одной стороны, с повышением концентрации мозгового нейротрофического фактора, а с другой — с отношением уровня кортизола к уровню сульфопроизводного дегидроэпиандростерона в крови. В более позднем исследовании [60] было изучено влияние теанина на состояние глутаматергической системы при шизофрении. В этой работе изучали содержание глутамата и глутамина в мозге пациентов методом  $^1\text{H}$ -магнитной резонансной спектроскопии (MRS). Теанин в дозе 250 мг/сут назначали пациентам на фоне антипсихотических препаратов на протяжении 8 нед. Было показано, что теанин снижает выраженность позитивной симптоматики по шкале PANSS и улучшает качество сна, что, по данным MRS, сопряжено со стабилизацией глутаматергической концентрации в мозге под действием теанина. Однако следуют принять во внимание, что эта работа была выполнена как открытое исследование, проведенное на небольшой группе пациентов, поэтому остались неясными долговременные эффекты теанина. Таким образом, в приведенных работах была обнаружена способность теанина в дозе 400 мг/сут «облегчать» позитивную (но не негативную) симптоматику при шизофрении. Это неожиданный результат, поскольку агонисты и коагонисты глицинового сайта в аналогичных условиях дают противоположный эффект [57]. Теанин, по-видимому, имеет дополнительные мишени для своего действия. В связи с этим в одном из исследований [61] изучали сочетанное влияние теанина (400 мг/сут) и нейростероида прегненолона (50 мг/сут) на динамику лечения больных хронической шизофренией и шизоаффективными расстройствами на фоне антипсихотической терапии в течение 8 нед. Данная работа выполнена как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 40 пациентов. Было обнаружено, что добавление теанина приводило к достоверному снижению выраженности негативной симптоматики по шкале SANS, а также снижению тревожности по шкале HAM-A. Достоверного влияния теанина на позитивную симптоматику по шкале PANSS обнаружено не было, что, возможно, является следствием его сочетанного влияния с прегненолоном. Механизмы этого явления неясны и требуют дальнейшего изучения.

### Заключение

Хотя теанин известен достаточно давно, наибольшее количество исследований, посвященных этому соединению, выполнено в последние 20 лет. Большинство работ проведено на животных и пока мало клинических исследований. Последнее, вероятно, связано, с одной стороны, с недостаточным пониманием механизмов действия теанина, а с другой — с отсутствием до недавнего времени безопасных форм синтетического теанина. Дело в том, что теанин проявляет свои эффекты в достаточно больших дозировках, а значит должен иметь повышенные требования в отношении отсут-

ствия примесей. Во всех исследованиях у пациентов применялся синтетический D, L-теанин (Suntheanine), удовлетворяющий всем критериям безопасности.

Анализ экспериментальных данных показывает, что теанин обладает весьма разнородным спектром нейрохимического действия. Так, под действием теанина происходят активация ГАМК- и глицинергической нейротрансмиссии, подавление эксайтотоксичности глутамата и зависимой от дофамина нейротоксичности, активация антиоксидантной системы клеток. Кроме того, наблюдаются повышение уровня BDNF и усиление нейрогенеза, с чем связывают стимулирующее влияние теанина на память и обучение. Активация тормозных путей, вероятно, ответственна за антистрессорное действие теанина и проявление субъективного чувства спокойствия уже через 30 мин после приема 250 мг этого соединения. Стресс, как полагают, является инициирующим звеном в патогенезе многих психических расстройств, в том числе тревожных. К сожалению, отсутствуют данные о влиянии теанина на такие тревожные расстройства, как панические и генерализованные. Однако косвенные данные о влиянии теанина на хроническую тревожность при БДР [56] и шизофрении [58, 61] являются обнадеживающими. Увеличение уровня BDNF под действием теанина, возможно, также связано с его антистрессорным действием, поскольку стресс подавляет экспрессию BDNF [62]. Этот нейротрофический фактор часто рассматривают в качестве биомаркера и потенциальной мишени антидепрессантов при лечении БДР, для которого стресс является важнейшим фактором риска. Проведено всего одно исследование по оценке эффективности теанина при этом заболевании. Результат обнадеживает, но требует подтверждения. Остается неясным, насколько тесно связаны антистрессорные и антидепрессантные свойства теанина. Нарушения в обмене BDNF также наблюдаются при БАП, для которого стресс является триггером развития патологии [50]. Можно предположить, что для этого вида расстройства теанин может оказаться эффективным стабилизатором настроения, подобным вальпроевой кислоте или солям лития. Другой сферой клинического применения теанина могут стать нейродегенеративные заболевания, такие как БА, БП, болезнь Гентингтона и рассеянный склероз. Для всех этих заболеваний также характерно снижение уровня BDNF [63]. Способность теанина подавлять эксайтотоксичность глутамата, дофаминовую нейротоксичность и активировать антиоксидантную систему клеток служит дополнительным теоретическим обоснованием для его возможного применения при этих заболеваниях, тем более что имеется позитивный клинический опыт применения теанина при когнитивных расстройствах [47–49].

С учетом всех перечисленных свойств теанина он, по-видимому, сможет найти достойное применение в неврологической и психиатрической практике в качестве средства аугментации терапии.

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Yokogoshi H, Kobayashi M, Mochizuki M, Terashima T. Effect of theanine,  $\gamma$ -glutamylethylamide, on brain monoamines and striatal dopamine release in conscious rats. *Neurochem Res*. 1998;23(5):667-673.
- Kimura R, Murata T. Influence of alkylamides of glutamic acid and related compounds on the central nervous system. I. Central depressant effect of theanine. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. 1971;19(6):1257-1261. <https://doi.org/10.1248/cpb.19.1257>
- Unno T, Suzuki Y, Kakuda T, Hayakawa T, Tsuge H. Metabolism of theanine, gamma-glutamylethylamide, in rats. *J Agric Food Chem*. 1999;47(4):1593-1596. <https://doi.org/10.1021/jf981113t>
- Tsuge H, Sano S, Hayakawa T, Kakuda T, Unno T. Theanine, gamma-glutamylethylamide, is metabolized by renal phosphate-independent glutaminase. *Biochim Biophys Acta*. 2003;17:1620(1-3):47-53. [https://doi.org/10.1016/s0304-4165\(02\)00504-4](https://doi.org/10.1016/s0304-4165(02)00504-4)
- Ma QP, Huang C, Cui QY, Yang DJ, Sun K, Chen X, Li XH. Meta-Analysis of the Association between Tea Intake and the Risk of Cognitive Disorders. *PLoS One*. 2016;11(11):0165861. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165861>
- Finger A, Kuhr S, Engelhardt UH. Chromatography of tea constituents. *J Chromatogr*. 1992;624(1-2):293-315. [https://doi.org/10.1016/0021-9673\(92\)85685-M](https://doi.org/10.1016/0021-9673(92)85685-M)
- Borzelleca JF, Peters D, Hall W. A 13-week dietary toxicity and toxicokinetic study with L-theanine in rats. *Food Chem Toxicol*. 2006;44(7):1158-1166. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2006.03.014>
- Türküzü D, Şanlıer N. L-theanine, unique amino acid of tea, and its metabolism, health effects, and safety. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(8):1681-1687. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1016141>
- Eschenauer G, Sweet BV. Pharmacology and therapeutic uses of theanine. *Am J Health Syst Pharm*. 2006;63(1):26, 28-30. <https://doi.org/10.2146/ajhp050148>
- Gomez-Ramirez M, Higgins BA, Rycroft JA, Owen GN, Mahoney J, Shpaner M, Foxe JJ. The deployment of intersensory selective attention: a high-density electrical mapping study of the effects of theanine. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30(1):25-38. <https://doi.org/10.1097/01.WNF.0000240940.13876.17>
- Owen GN, Parnell H, De Bruin EA, Rycroft JA. The combined effects of L-theanine and caffeine on cognitive performance and mood. *Nutr Neurosci*. 2008;11(4):193-198. <https://doi.org/10.1179/147683008X301513>
- Nobre AC, Rao A, Owen GN. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(suppl 1):167-168.
- Kakuda T, Nozawa A, Unno T, Okamura N, Okai O. Inhibiting effects of theanine on caffeine stimulation evaluated by EEG in the rat. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2000;64(2):287-293. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.287>
- Gomez-Ramirez M, Kelly SP, Montesi JL, Foxe JJ. The effects of L-theanine on alpha-band oscillatory brain activity during a visuo-spatial attention task. *Brain Topogr*. 2009;22(1):44-51. <https://doi.org/10.1007/s10548-008-0068-z>
- Abdou AM, Higashiguchi S, Horie K, Kim M, Hatta H, Yokogoshi H. Relaxation and immunity enhancement effects of gamma-aminobutyric acid (GABA) administration in humans. *Biofactors*. 2006;26(3):201-208. <https://doi.org/10.1002/biof.520260305>
- Yoto A, Murao S, Motoki M, Yokoyama Y, Horie N, Takeshima K, Masuda K, Kim M, Yokogoshi H. Oral intake of  $\gamma$ -aminobutyric acid affects mood and activities of central nervous system during stressed condition induced by mental tasks. *Amino Acids*. 2012;43(3):1331-1337. <https://doi.org/10.1007/s00726-011-1206-6>
- Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. The effects of L-theanine (Suntheanine) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Altern Med Rev*. 2011;16(4):348-354.
- Yamada T, Terashima T, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Effects of theanine,  $\gamma$ -glutamylethylamide, on neurotransmitter release and its relationship with glutamic acid neurotransmission. *Nutr Neurosci*. 2005;8(4):219-226. <https://doi.org/10.1080/10284150500170799>
- Schallier A, Vermoesen K, Loyens E, Van Lieffering J, Michotte Y, Smolders I, Massie A. L-Theanine intake increases threshold for limbic seizures but decreases threshold for generalized seizures. *Nutr Neurosci*. 2013;16(2):78-82. <https://doi.org/10.1179/1476830512Y.0000000033>
- Kakuda T, Hinoi E, Abe A, Nozawa A, Ogura M, Yoneda Y. Theanine, an ingredient of green tea, inhibits [3H]glutamine transport in neurons and astroglia in rat brain. *J Neurosci Res*. 2008;86(8):1846-1856. <https://doi.org/10.1002/jnr.21637>
- Kakuda T, Nozawa A, Sugimoto A, Niino H. Inhibition by theanine of binding of [3H]AMPA, [3H]kainate, and [3H]MDL 105,519 to glutamate receptors. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002;66(12):2683-2686. <https://doi.org/10.1271/bbb.66.2683>
- Sebih F, Rousset M, Bellahouel S, Rolland M, de Jesus Ferreira MC, Guirmand J, Cohen-Solal C, Barbanel G, Cens T, Abouazza M, Tassou A, Gratuze M, Meusnier C, Charnet P, Vignes M, Rolland V. Characterization of L-Theanine Excitatory Actions on Hippocampal Neurons: Toward the Generation of Novel N-Methyl-D-aspartate Receptor Modulators Based on Its Backbone. *ACS Chem Neurosci*. 2017;8(8):1724-1734. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00036>
- Shen H, Shen X, Wang R, Wu M. Effects of theanine on cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2011;40(6):684-687.
- Yokogoshi H, Terashima T. Effect of theanine,  $\gamma$ -glutamylethylamide, on brain monoamines, striatal dopamine release and some kinds of behavior in rats. *Nutrition*. 2000;16(9):776-777. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00384-1](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00384-1)
- Yamada T, Terashima T, Honma H, Nagata S, Okubo T, Juneja LR, Yokogoshi H. Effects of theanine, a unique amino acid in tea leaves, on memory in a rat behavioral test. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2008;72(5):1356-1359. <https://doi.org/10.1271/bbb.70669>
- Walton HS, Dodd PR. Glutamate-glutamine cycling in Alzheimer's disease. *Neurochem Int*. 2007;50(7-8):1052-1066. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2006.10.007>
- Egashira N, Hayakawa K, Mishima K, Kimura H, Iwasaki K, Fujiwara M. Neuroprotective effect of gamma-glutamylethylamide (theanine) on cerebral infarction in mice. *Neurosci Lett*. 2004;363(1):58-61. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.03.046>
- Egashira N, Hayakawa K, Osajima M, Mishima K, Iwasaki K, Oishi R, Fujiwara M. Involvement of GABA(A) receptors in the neuroprotective effect of theanine on focal cerebral ischemia in mice. *J Pharmacol Sci*. 2007;105(2):211-214. <https://doi.org/10.1254/jphs.scz070901>
- Kakuda T. Neuroprotective effects of the green tea components theanine and catechins. *Biol Pharm Bull*. 2002;25(12):1513-1518. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.1513>
- Nagasawa K, Aoki H, Yasuda E, Nagai K, Shimohama S, Fujimoto S. Possible involvement of group I mGluRs in neuroprotective effect of theanine. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;320(1):116-122. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.05.143>
- Zukhurova M, Prosvirina M, Daineko A, Simanenkova A, Petrishchev N, Sonin D, Galagudza M, Shamsyan M, Juneja LR, Vlasov T. L-theanine administration results in neuroprotection and prevents glutamate receptor agonist-mediated injury in the rat model of cerebral ischemia-reperfusion. *Phytother Res*. 2013;27(9):1282-1287. <https://doi.org/10.1002/ptr.4868>
- Kim TI, Lee YK, Park SG, Choi IS, Ban JO, Park HK, Nam SY, Yun YW, Han SB, Oh KW, Hong JT. L-Theanine, an amino acid in green tea, attenuates beta-amyloid-induced cognitive dysfunction and neurotoxicity: reduction in oxidative damage and inactivation of ERK/p38 kinase and NF-kappaB pathways. *Free Radic Biol Med*. 2009;47(11):1601-1610. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2009.09.008>
- Di X, Yan J, Zhao Y, Zhang J, Shi Z, Chang Y, Zhao B. L-theanine protects the APP (Swedish mutation) transgenic SH-SY5Y cell against glutamate-induced excitotoxicity via inhibition of the NMDA receptor pathway. *Neuroscience*. 2010;168(3):778-786. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.04.019>
- Wu Z, Zhu Y, Cao X, Sun S, Zhao B. Mitochondrial toxic effects of A $\beta$  through mitofusins in the early pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2014;50(3):986-996. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-8675-z>
- Asanuma M, Miyazaki I, Ogawa N. Dopamine- or L-DOPA-induced neurotoxicity: the role of dopamine quinone formation and tyrosinase in a model of Parkinson's disease. *Neurotox Res*. 2003;5(3):165-176. <https://doi.org/10.1007/BF03033137>
- Takeshima M, Miyazaki I, Murakami S, Kita T, Asanuma M. L-Theanine protects against excess dopamine-induced neurotoxicity in the presence of astrocytes. *J Clin Biochem Nutr*. 2016;59(2):93-99. <https://doi.org/10.3164/jcbn.16-15>
- Ben P, Zhang Z, Xuan C, Sun S, Shen L, Gao Y, Cao X, Zhou Y, Lan L, Yin Z, Luo L. Protective Effect of L-Theanine on Cadmium-Induced Apoptosis in PC12 Cells by Inhibiting the Mitochondria-Mediated Pathway. *Neurochem Res*. 2015;40(8):1661-1670. <https://doi.org/10.1007/s11064-015-1648-4>

38. Ben P, Zhang Z, Zhu Y, Xiong A, Gao Y, Mu J, Yin Z, Luo L. L-Theanine attenuates cadmium-induced neurotoxicity through the inhibition of oxidative damage and tau hyperphosphorylation. *Neurotoxicology*. 2016;57:95-103. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.09.010>
39. Sumathi T, Shobana C, Thangarajeswari M, Usha R. Protective effect of L-Theanine against aluminium induced neurotoxicity in cerebral cortex, hippocampus and cerebellum of rat brain — histopathological, and biochemical approach. *Drug Chem Toxicol*. 2015;38(1):22-31. <https://doi.org/10.3109/01480545.2014.900068>
40. Cho HS, Kim S, Lee SY, Park JA, Kim SJ, Chun HS. Protective effect of the green tea component, L-theanine on environmental toxins-induced neuronal cell death. *Neurotoxicology*. 2008;29(4):656-662. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2008.03.004>
41. Takeda A, Sakamoto K, Tamano H, Fukura K, Inui N, Suh SW, Won SJ, Yokogoshi H. Facilitated neurogenesis in the developing hippocampus after intake of theanine, an amino acid in tea leaves, and object recognition memory. *Cell Mol Neurobiol*. 2011;31(7):1079-1088. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9707-0>
42. Wakabayashi C, Numakawa T, Ninomiya M, Chiba S, Kunugi H. Behavioral and molecular evidence for psychotropic effects in L-theanine. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;219(4):1099-1109. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2440-z>
43. Tian X, Sun L, Gou L, Ling X, Feng Y, Wang L, Yin X, Liu Y. Protective effect of L-theanine on chronic restraint stress-induced cognitive impairments in mice. *Brain Res*. 2013;1503:24-32. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.01.048>
44. White DJ, de Klerk S, Woods W, Gondalia S, Noonan C, Scholey AB. Anti-Stress, Behavioural and Magnetoencephalography Effects of an L-Theanine-Based Nutrient Drink: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *Nutrients*. 2016;19:8(1):53. <https://doi.org/10.3390/nu8010053>
45. Takeda A, Tamano H, Suzuki M, Sakamoto K, Oku N, Yokogoshi H. Unique induction of CA1 LTP components after intake of theanine, an amino acid in tea leaves and its effect on stress response. *Cell Mol Neurobiol*. 2012;32(1):41-48. <https://doi.org/10.1007/s10571-011-9732-z>
46. Yamin G. NMDA receptor-dependent signaling pathways that underlie amyloid beta-protein disruption of LTP in the hippocampus. *J Neurosci Res*. 2009;87(8):1729-1736. <https://doi.org/10.1002/jnr.21998>
47. Song J, Xu H, Liu F, Feng L. Tea and cognitive health in late life: current evidence and future directions. *J Nutr Health Aging*. 2011;16(1):31-34. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0139-9>
48. Park SK, Jung IC, Lee WK, Lee YS, Park HK, Go HJ, Kim K, Lim NK, Hong JT, Ly SY, Rho SS. A combination of green tea extract and L-theanine improves memory and attention in subjects with mild cognitive impairment: a double-blind placebo-controlled study. *J Med Food*. 2011;14(4):334-343. <https://doi.org/10.1089/jmf.2009.1374>
49. Kakuda T. Neuroprotective effects of theanine and its preventive effects on cognitive dysfunction. *Pharmacol Res*. 2011;64(2):162-168. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.03.010>
50. Autry AE, Monteggia LM. Brain-derived neurotrophic factor and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol Rev*. 2012;64(2):238-258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>
51. Singal A, Tirkey N, Muragundla A, Chopra K. Green tea [Camellia sinensis (L.) O. Kuntze] extract reverses the despair behaviour in reserpinised and diabetic mice. *Indian J Exp Biol*. 2006;44(11):913-917.
52. Di Lorenzo A, Nabavi SF, Sureda A, Moghaddam AH, Khanjani S, Arcidiaco P, Nabavi SM, Daglia M. Antidepressive-like effects and antioxidant activity of green tea and GABA green tea in a mouse model of post-stroke depression. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(3):566-579. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500567>
53. Yin C, Gou L, Liu Y, Yin X, Zhang L, Jia G, Zhuang X. Antidepressant-like effects of L-theanine in the forced swim and tail suspension tests in mice. *Phytother Res*. 2011;25(11):1636-1639. <https://doi.org/10.1002/ptr.3456>
54. Unno K, Fujitani K, Takamori N, Takabayashi F, Maeda K, Miyazaki H, Tanida N, Iguchi K, Shimoi K, Hoshino M. Theanine intake improves the shortened lifespan, cognitive dysfunction and behavioural depression that are induced by chronic psychosocial stress in mice. *Free Radic Res*. 2011;45(8):966-974. <https://doi.org/10.3109/10715762.2011.566869>
55. Dimpfel W, Kler A, Kriegl E, Lehnfeld R. Theogallin and L-theanine as active ingredients in decaffeinated green tea extract: I. electrophysiological characterization in the rat hippocampus in-vitro. *J Pharm Pharmacol*. 2007;59(8):1131-1136. <https://doi.org/10.1211/jpp.59.8.0011>
56. Hidese S, Ota M, Wakabayashi C, Noda T, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H. Effects of chronic L-theanine administration in patients with major depressive disorder: an open-label study. *Acta Neuropsychiatr*. 2017;29(2):72-79. <https://doi.org/10.1017/neu.2016.33>
57. Shim SS, Hammonds MD, Kee BS. Potentiation of the NMDA receptor in the treatment of schizophrenia: focus on the glycine site. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(1):16-27. <https://doi.org/10.1007/s00406-007-0757-8>
58. Ritsner MS, Miodownik C, Ratner Y, Shleifer T, Mar M, Pintov L, Lerner V. L-theanine relieves positive, activation, and anxiety symptoms in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-center study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(1):34-42. <https://doi.org/10.4088/JCP.09m05324gre>
59. Miodownik C, Maayan R, Ratner Y, Lerner V, Pintov L, Mar M, Weizman A, Ritsner MS. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor and cortisol to sulfate of dehydroepiandrosterone molar ratio associated with clinical response to L-theanine as augmentation of antipsychotic therapy in schizophrenia and schizoaffective disorder patients. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(4):155-160. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318220d8c6>
60. Ota M, Wakabayashi C, Sato N, Hori H, Hattori K, Teraishi T, Ozawa H, Okubo T, Kunugi H. Effect of L-theanine on glutamatergic function in patients with schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(5):291-296. <https://doi.org/10.1017/neu.2015.22>
61. Kardashev A, Ratner Y, Ritsner MS. Add-On Pregnenolone with L-Theanine to Antipsychotic Therapy Relieves Negative and Anxiety Symptoms of Schizophrenia: An 8-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2018;12(1):31-41. <https://doi.org/10.3371/CSRP.KARA.070415>
62. Martinowich K, Manji H, Lu B. New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nat Neurosci*. 2007;10(9):1089-1093. <https://doi.org/10.1038/nn197>
63. Kim J, Lee S, Kang S, Kim SH, Kim JC, Yang M, Moon C. Brain-derived neurotrophic factor and GABAergic transmission in neurodegeneration and neuroregeneration. *Neural Regen Res*. 2017;12(10):1733-1741. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.217353>