

УДК 612.825 + 612.616.2

## ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ ГЛУТАМАТНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ: РОЛЬ АКТИВНЫХ ФОРМ АЗОТА И КИСЛОРОДА

© 2024 г. В.П. Реутов<sup>\*,#</sup>, Н.В. Пасикова<sup>\*,##</sup>, Е.Г. Сорокина<sup>\*\*,###</sup>

<sup>\*</sup>Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бутлерова, 5а, Москва, 117485, Россия

<sup>#</sup>E-mail: valentinreutov@mail.ru

<sup>##</sup>E-mail: natpas@mail.ru

<sup>\*\*</sup>Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, Ломоносовский просп., 2, Москва, 119991, Россия

<sup>###</sup>E-mail: sorokelena@mail.ru

Поступила в редакцию 26.03.2024 г.

После доработки 05.04.2024 г.

Принята к публикации 17.04.2024 г.

Нарушение основных регуляторных механизмов на уровне нервных клеток может приводить к явлению нейротоксичности/эксайтотоксичности глутамата. Такие явления чаще всего происходят на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов, активации иммунных и аутоиммунных реакций. Патологические изменения в мозге на ранних стадиях болезней носят неспецифический характер. Они мало отличаются от физиологической нормы. Такие типовые патологические процессы характерны для многочисленных заболеваний. Они также развиваются при ишемических и геморрагических инсультах. Основной задачей настоящей работы явился анализ некоторых физиологических и цитохимических процессов, которые связаны с нейромедиатором глутаматом, а также с высокореакционными и высокотоксичными соединениями — активными формами азота и кислорода. Активные формы азота ( $\cdot\text{NO}$ ) и кислорода ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) могут воздействовать практически на все основные компоненты клеток и субклеточных структур. В низких концентрациях они выполняют регуляторную функцию. Анализ механизмов токсического воздействия глутамата, активных форм азота и активных форм кислорода как модели инсульта позволил предложить новые способы защиты от повреждающего воздействия указанных выше веществ, которые можно использовать при лечении ишемических и геморрагических инсультов.

**Ключевые слова:** глутамат, оксид азота, цикл оксида азота, супероксидный анион-радикал, цикл супероксидного анион-радикала, диоксид азота,  $\cdot\text{OH}$ -радикалы, пероксинитриты.

DOI: 10.31857/S0006302924050122, EDN: MJPEXM

*«Болезнь — это драма в двух актах, из которых первый разыгрывается в наших тканях при потушенных свечах, в глубокой темноте, даже без намека на болевые ощущения. Лишь во втором акте возникает боль, зажигаются свечи — предвестники пожара, потушить который в одних случаях трудно, в других — невозможно».*

*Рене Леруш (1879–1955)*

Физиологические и патофизиологические явления в живом организме находятся между собой в динамическом равновесии при условии, если на различных структурно-функциональных уровнях не нарушены регуляторные механизмы. Нарушения регуляторных механизмов на уровне клеток, приводящие к их повреждению, являются одним из начальных звеньев в патогенезе болезни. В середине XIX века (1858 г.) Р. Вирхов обоб-

щил результаты анализа собственных исследований в книге «Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патофизиологической гистологии» [1]. «Всякое болезненное изменение в организме, — считал Вирхов, — связано с каким-то патологическим процессом в клетках, составляющих организм», — это основное положение позволило определить сам предмет «клеточная патология». Действительно, если

Сокращения: Glu — глутамат, АФА — активные формы азота, АФК — активные формы кислорода.

всякая клетка происходит из клетки, то ненормальная деятельность клеток является источником различных заболеваний для всего организма, поскольку организм — это совокупность здоровых и больных клеток. Самый известный вывод Вирхова состоит в следующем: «Не жизнь в ненормальных условиях, не нарушение как таковое вызывает болезнь, напротив, болезнь начинается с недостаточности регуляторного аппарата» [1]. Сохраняя преемственность связей между учеными разных поколений, Г.Н. Крыжановский сделал новое обобщение: любая болезнь представляет собой, прежде всего, «дизрегуляторную патологию» [2].

На протяжении XX века физиологи, патофизиологи и врачи пытались выявить специфические изменения клеток, субклеточных структур и мембран при нарушении кровообращения, развитии гипоксии/ишемии, активации воспалительных процессов, иммунных и аутоиммунных реакций [3, 4]. Однако патологические изменения органов и тканей на ранних стадиях болезни/болезней мало отличаются от физиологической нормы. Такие процессы и механизмы характерны для всех клеток, тканей и органов. В настоящее время структурные и цитохимические изменения, особенно в начальной стадии, позволяют говорить о существовании типовых неспецифических изменений и нарушений. В связи с этим можно отметить, что многие патологические процессы в начальной стадии отличаются от нормальных физиологических процессов лишь тем, что они развиваются не в том месте, не в то время, или протекают с другой интенсивностью [3].

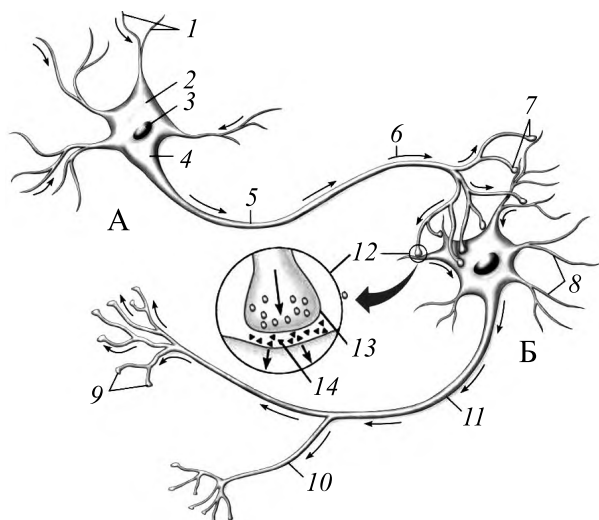
Задачей настоящей работы является анализ некоторых физиологических и биохимических процессов, которые связаны с нейромедиатором глутаматом (Glu) и высокореакционными и высокотоксичными соединениями — активными формами азота (АФА) и кислорода (АФК). Первичные нарушения с участием этих веществ могут привести к переходу от нормальных физиологических процессов к развитию *типового патологического процесса* в мозге. Некоторые типовые патологические процессы могут завершиться ишемическими и геморрагическими инсультами [5, 6]. Поэтому актуальным остается вопрос о том, что необходимо делать, чтобы избежать такого развития событий в организме, которые заканчиваются тяжелыми последствиями, в том числе инсультами и нейродегенеративными заболеваниями [7–15].

#### ГЛУТАМАТ — ОДИН ИЗ ОСНОВНЫХ НЕЙРОТРАНСМИТТЕРОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Важную роль в мозге, как известно, выполняет нейромедиатор Glu [16–19]. Медиаторная роль

Glu в центральной нервной системе млекопитающих была установлена более 50 лет тому назад [20–23]. В настоящее время общепризнано, что в норме функционирование нейронов и глиальных клеток в значительной степени связано с действием Glu [7, 9, 12]. Концентрация данного нейромедиатора возрастает в эволюционном ряду от кольчатых червей до иглокожих, моллюсков, членистоногих и вплоть до млекопитающих [24, 25]. Наибольшее распространение Glu получил в мозге млекопитающих. Известна его ведущая роль в регуляции нормальных физиологических процессов в мозге, включая процессы метаболической, биоэнергетической и нейрофизиологической регуляции [25]. На долю Glu в общей сложности приходится от 70 до 90% возбуждающих синаптических связей в мозге млекопитающих, в том числе и в мозжечке. Поэтому не удивительно, что, по мнению ряда ученых, Glu является одним из самых распространенных нейротрансмиттеров в мозге и мозжечке [24, 26–31]. Благодаря этому обстоятельству любое повреждение головного мозга — от инсультов до черепно-мозговых травм — будет приводить к Glu-нейротоксичности. Именно поэтому мозжечок и гранулярные (зернистые) клетки мозжечка стали излюбленным объектом исследований для ученых, изучающих механизмы развития Glu-нейротоксичности. Повышение концентрации Glu в мозге или в нервных клетках мозжечка выше физиологических показателей нарушает медиаторный баланс тормозных и возбуждающих веществ в мозге [2, 22, 23, 26–34]. Это приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^{+}$ , существенному снижению энергетических субстратов в нервных клетках в результате разобщения окислительного фосфорилирования, значительному падению трансмембранного потенциала внутренней мембраны митохондрий ( $\Delta\Psi_m$ ) и нарушению механизмов высвобождения Glu из пресинаптической мембраны в синаптическую щель.

Согласно современным данным, описанное выше явление лежит в основе эксайтотоксичности Glu [24, 35–39]. В настоящее время в системе PubMed представлено свыше 5500 экспериментальных и клинических работ и более 930 обзоров, посвященных токсикологии Glu [26–35, 40–71]. Примеров эксайтотоксичности или нейротоксичности Glu при различных заболеваниях можно привести множество [2, 3, 12, 26–35, 40–50, 72]. Так, например, сравнительный анализ содержания Glu в сыворотке крови у практически здоровых лиц и у пациентов с рассеянным склерозом в зависимости от типа, течения, стадии, длительности заболевания и инвалидизации показал достоверные различия в содержании этой возбуждающей аминокислоты [40].

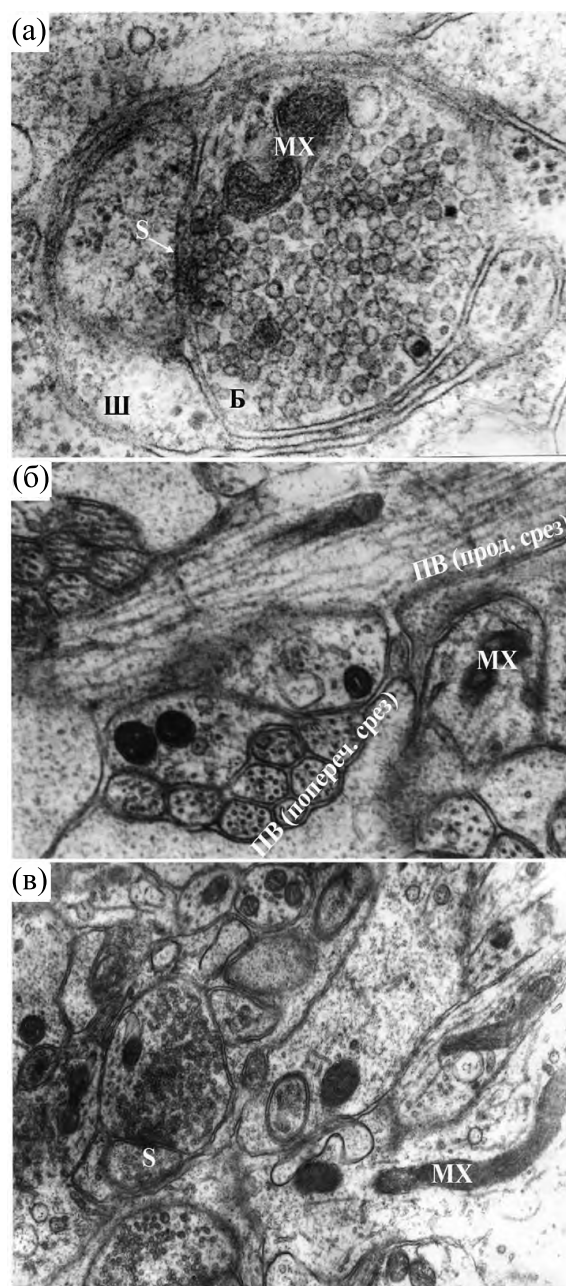


**Рис. 1.** Тело нейрона, аксон и дендрит — ключевые понятия в нейроморфологии и нейрофизиологии. Передача информации в мозге от пресинаптического (А) к постсинаптическому нейрону (Б) связана с работой синапсов и синаптических пузырьков за счет высвобождения из них медиаторов. Химический медиаторный тип связи между нейронами доминирует в центральной нервной системе, а синапсы являются той структурой, которая соединяет между собой пресинаптический и постсинаптический нейроны и позволяет им работать как единое целое. Цифрами обозначены: 1 — дендриты, 2 — тело нейрона, 3 — ядро нейрона, 4 — бугорок аксона, 5 — аксон, 6 — направление сигнала, 7 — терминали аксона пресинаптического нейрона, 8 — дендриты постсинаптического нейрона, 9 — терминали аксона, 10 — коллатеральный аксон, 11 — терминаль пресинаптического аксона, 12 — нейромедиатор после высвобождения (выброса) из пресинаптической терминали.

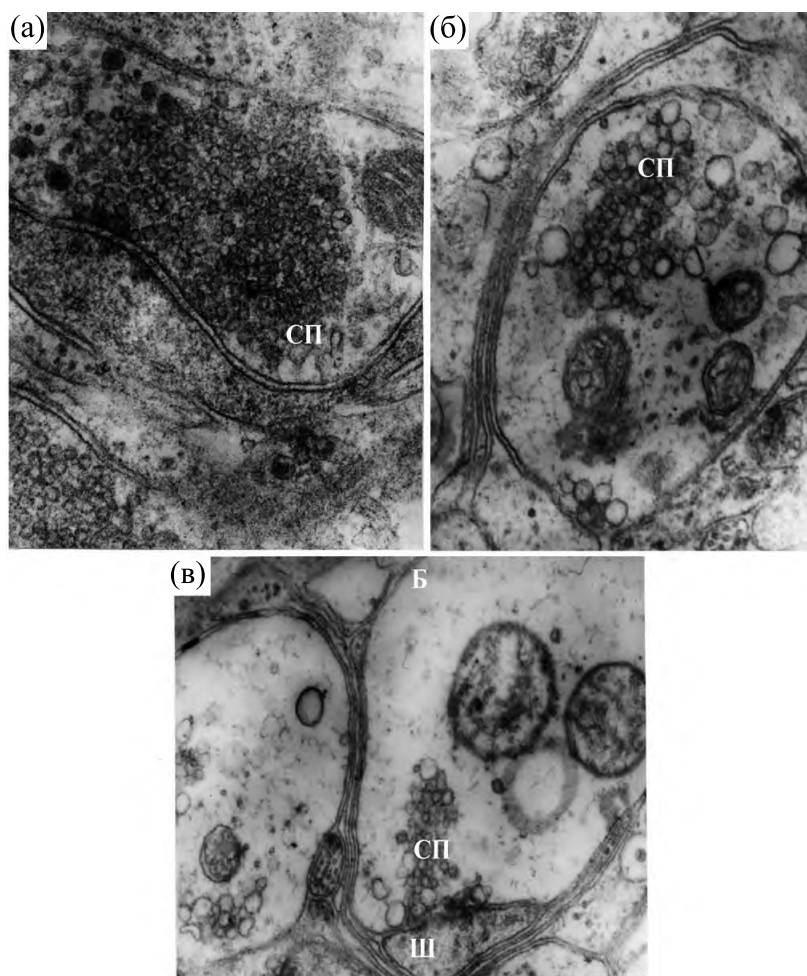
### GLU-ЭКСАЙТОТОКСИЧНОСТЬ: НЕКОТОРЫЕ ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Центральным звеном передачи сигнала в мозге, как известно, является синапс [73]. Нейромедиатор (например, Glu) выделяется из аксонального расширения пресинаптического нейрона (рис. 1, 2). Выделяется он, как правило, в виде одинаковых порций/«квантов», состоящих из довольно большого числа молекул нейромедиатора [26–29, 43–50].

Процесс секреции «квантов» нейромедиатора происходит как спонтанно, в виде редких событий, так и синхронно, вслед за приходом нервного импульса [73]. Число синаптических везикул может варьировать от одной терминали к другой терминали (рис. 2). Объем синаптических везикул также может изменяться (рис. 3), как и расстояние между отдельными везикулами [29–31, 42–54]. Сложность структурно-функциональной организации аппарата выделения нейромедиатора делает его зависимым от множества факторов



**Рис. 2.** (а) — В состав химического синапса, как правило, входят пресинаптический бутон, образованный варикозным расширением аксона пресинаптического нейрона с нейротрансмиттерами, и постсинаптическая область, представленная дендритным шипиком. В норме бутон равномерно заполнен синаптическими пузырьками и митохондриями (МХ). Составляющие двух частей синапса — бутон (Б) и шипик (Ш) — расположены почти параллельно, «лицом к лицу» (face to face) друг к другу. Бутон содержит синаптические пузырьки с нейромедиатором, равномерно расположенные по всему объему бутона, и митохондрии, шипик — активную зону синапса и цистерны гладкого эндоплазматического ретикула. (б) — Два рядом расположенных среза (продольный и поперечный) параллельных волокон (ПВ) — аксонов зернистых клеток, содержащих микротрубочки. (в) — Часть структуры мозжечка, на ней представлен синапс (S).

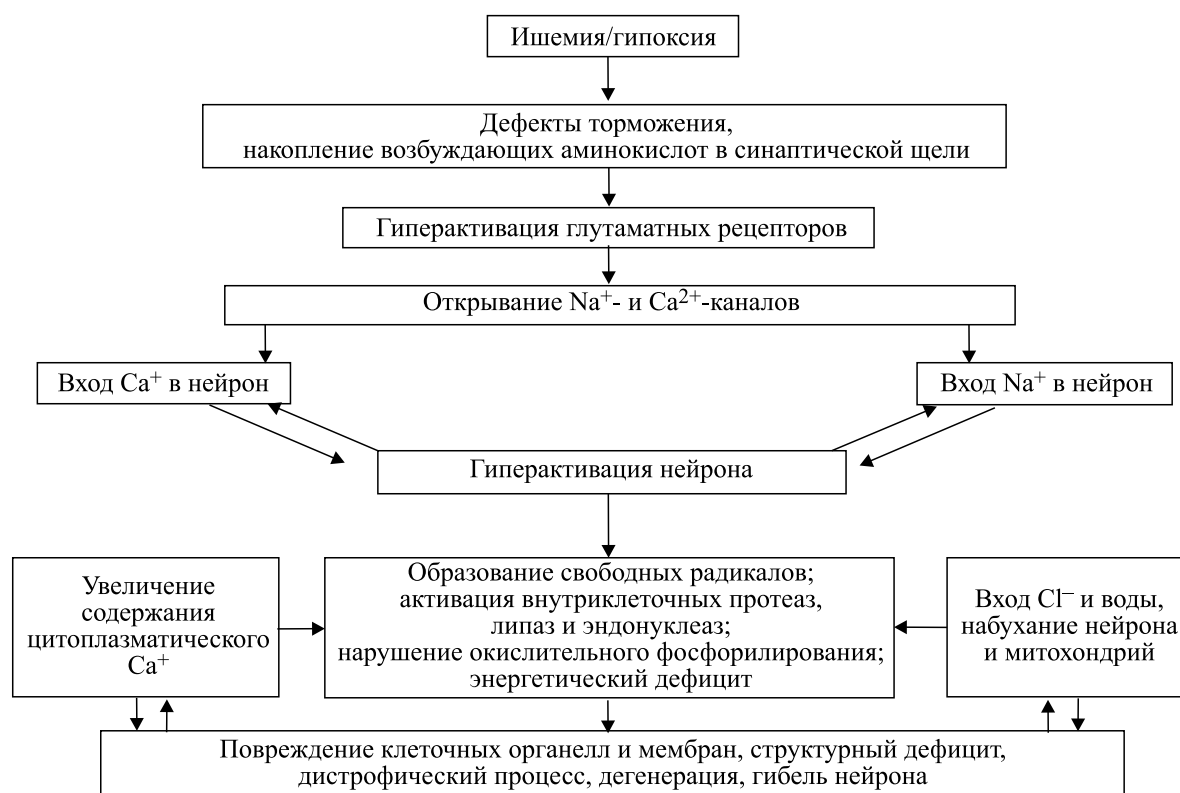


**Рис. 3.** Структура аксонального расширения пресинаптического нейрона (бутона) в присутствии NO-генерирующего соединения: (а) – в норме, размер синаптических пузырьков (СП) от 50 до 60 нм, равномерное распределение СП в бутоне; (б) и (в) – при воздействии NO-генерирующего соединения (1 мМ NaNO<sub>2</sub>) наблюдается отек и повреждение структуры бутонов (Б), в двух синапсах видны группы разбухших СП и митохондрий.

эндогенной и экзогенной природы. Механизмы, лежащие в основе синаптической пластичности, включают в себя факторы, изменяющие число квантов медиатора, синхронность их секреции или чувствительность постсинаптических рецепторов к агонистам, а также продолжительность действия нейромедиатора в синаптической щели [72–74]. При гипобарической гипоксии, нарушениях кровообращения, сосудистой патологии мозга, тромбообразованиях, анемиях или токсическом воздействии веществ, окисляющих гемоглобин в метгемоглобин, возникает состояние гипоксии или ишемии мозга [16, 19, 20, 22, 59, 75–79].

Состояние гипоксии или ишемии мозга характеризуется недостаточным поступлением к нейронам мозга кислорода и глюкозы, нарушениями синтеза АТФ, снижением мембранного потенциала митохондрий и уменьшением содержания высокоэнергетических субстратов в результате

ингибирования механизмов гликолиза, разобщения и ингибирования окислительного фосфорилирования, а также ряда других изменений, представленных на схеме (рис. 4) [3, 36]. Деполяризация нейронов и клеток глии, активация потенциалзависимых Ca<sup>2+</sup>-каналов и выделение во внеклеточное пространство избыточного количества Glu при инсультах происходит вследствие локального дефицита энергии [80, 81]. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов, снижения активности Ca<sup>2+</sup>- и Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-АТФаз, нарушения ионного гомеостаза, развития отеков, снижения активности ферментов антиоксидантной защиты, нарушения циклов оксида азота и супероксида, повышения содержания АФА и АФК, а вместе с ними – пероксинитритов и продуктов их распада (•NO<sub>2</sub>) и •ОН-радикалов. Эти весьма реакционные соединения участвуют в



**Рис. 4.** Схема основных процессов, развивающихся при гипоксии/ишемии: от образования и накопления Glu до нарушения регуляторных процессов, повреждения клеток и субклеточных структур, завершающихся нарушением метаболизма нейронов и гибелью нервных клеток.

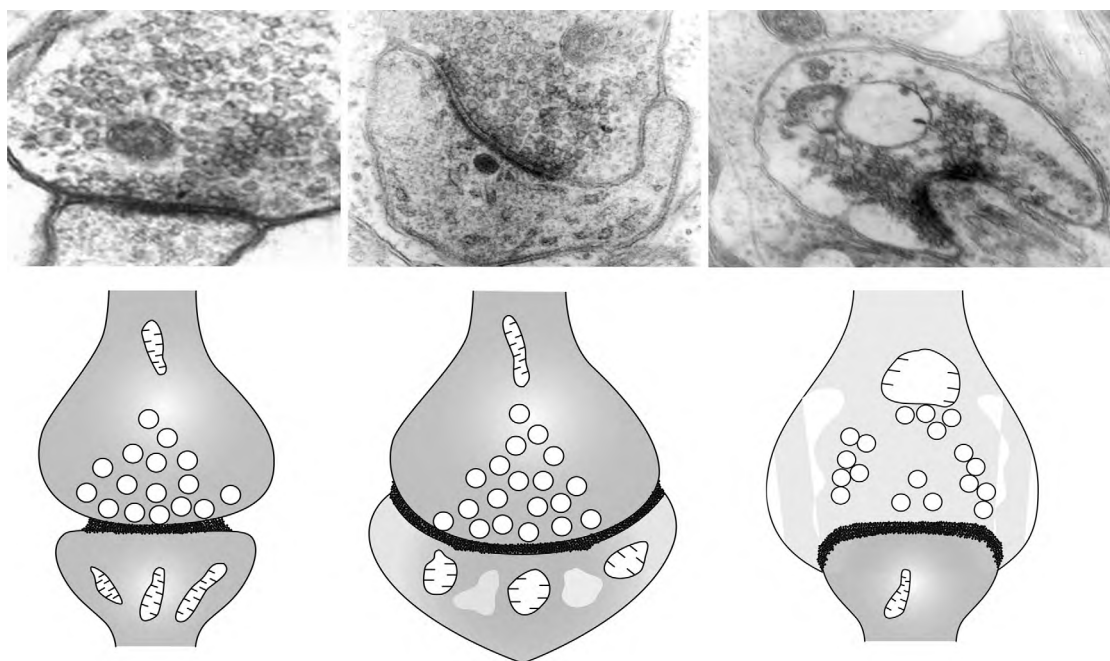
повреждении основных компонентов клеток и субклеточных структур, а также ферментных систем, участвующих в регуляции внутриклеточных процессов (рис. 4) [24, 35, 82–86].

Современное понимание патофизиологии Glu-нейротоксичности было достигнуто в модельных исследованиях на мозжечке лягушки [26–31, 42–54] и на культурах зернистых клеток мозжечка крыс при воздействии токсических концентраций Glu на нейроны [32–35, 41, 55–70]. В связи с этим обзор содержит обобщения и анализ данных литературы и результатов собственных исследований на модели Glu-нейротоксичности, позволивших говорить о существовании типовых нарушений нейронов и глиальных клеток [3, 26–35, 41–54, 67–70]. Особое внимание уделено изменениям формы и протяженности активных зон синапса (рис. 5), а также локальным повреждениям мембран клеток и субклеточных структур в мозжечке (рис. 6) [42, 89].

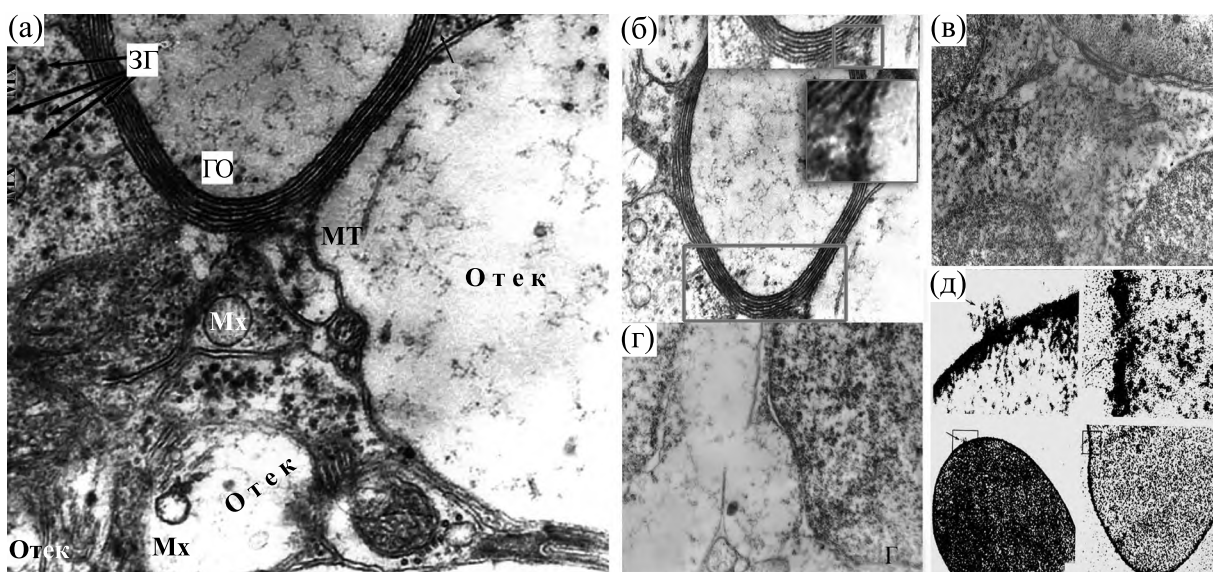
Ультраструктурный и морфометрический анализ возбуждающих синапсов параллельных волокон на клетках Пуркиньи мозжечка лягушки *Rana temporaria* (рис. 7) при Glu воздействии привел к следующим основным выводам [42–48]. Повышенная концентрация Glu вызывает значитель-

ные повреждения структуры молекулярного слоя мозжечка. При этом наблюдается уменьшение числа синапсов параллельных волокон по сравнению с нормой вследствие процесса десинаптации [35, 43, 69, 87, 88].

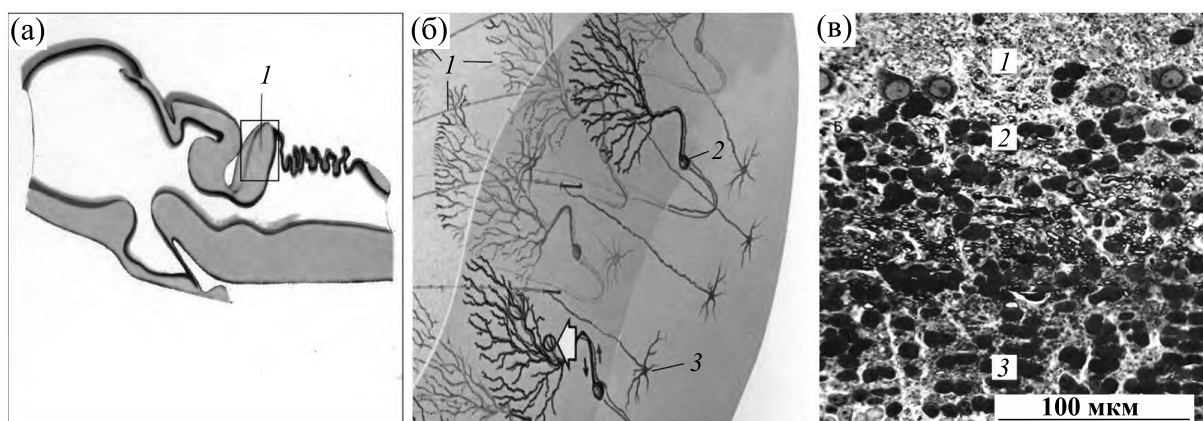
Отмечены два типа десинаптации. Первый – отрыв бутонов от шипиков и, как результат, появление свободных бутонов, второй – дегенерация шипиков по «черному» типу. Эти процессы напоминают те изменения клеток, которые наблюдали многие морфологи в XX веке, описывающие гибель нейронов по «светлому» (развитие отеков) и по «черному» типу (апоптоз). Второй процесс, по-видимому, является многоступенчатым, поскольку удалось проследить переходы от начальных стадий дегенерации шипиков до конечных стадий этого процесса [26–31, 87, 88]. В настоящее время общепризнано, что апоптоз, если он оказался запущенным, является многоступенчатым, многоходовым процессом, подчиняющимся программе клеточной гибели, которая присуща практически каждой клетке организма. Проведение сравнительного анализа локальных повреждений мембран нейронов и глиальных клеток мозжечка при Glu нейротоксичности (рис. 6а–г), а также при токсическом воздействии нитритов и



**Рис. 5.** Изменения формы и протяженности активных зон синапса: верхний ряд слева направо — контроль, в присутствии избытка Glu (1 мМ), в присутствии избытка NO-генерирующего вещества ( $\text{NaNO}_2$ , 1 мМ); нижний ряд слева направо — выделены наиболее характерные изменения, представленные в верхнем ряду. Протяженность активных зон синапса при этом, как правило, увеличивалась.



**Рис. 6.** Отек и локальные повреждения мембран нервных и глиальных клеток как проявления типового патологического процесса: (а) — отек; (б) — изменения глиальных клеток, которые образуют многослойные оболочки вокруг участков отека и повреждения нейронов (на вставках показаны участки повреждения); (в) и (г) — изменения слоя зернистых клеток мозжечка (от локальных поражений до слияний клеток); (д) — перераспределение белков из растворимого состояния в мембраносвязанное состояние в эритроцитах и локальное повреждение мембран эритроцитов при воздействии NO-генерирующего соединения —  $\text{NaNO}_2$  (1 мМ). Образование NO происходит в результате восстановления ионов  $\text{NO}_2^-$  при участии гемосодержащих белков, находящихся в дезокси-форме.



**Рис. 7.** Мозжечок лягушки *Rana temporaria* относится к простым моделям, которые, позволяют решать актуальные проблемы нейрофизиологии (а). Это преимущество, прежде всего, заключается в ограниченном числе типов нервных клеток и высокой пространственной упорядоченности мозжечковых связей (б) и (в). Показано, что структура коры мозжечка лягушки представлена следующими слоями: молекулярным (1), клетками Пуркинье (2) и зернистыми клетками (3). Молекулярный слой состоит из синапсов, образованных параллельными волокнами, — аксонами клеток-зерен и дендритами клеток Пуркинье. Ширина молекулярного слоя составляет около 300–400 мкм. В нем присутствуют звездчатые клетки, представляющие собой интернейроны молекулярного слоя коры мозжечка. Ниже молекулярного слоя находится слой, состоящий из тел клеток Пуркинье с диаметром от 20 до 30 мкм. Эти клетки ориентированы вертикально по отношению к поверхности коры мозжечка. Их дендриты ветвятся в молекулярном слое.

свободнорадикальных продуктов ( $\text{NO}/\text{NO}_2$ ), которые образуются при восстановлении ионов  $\text{NO}_2^-$  (нитрозативный стресс) (рис. 6д), позволили обнаружить, что нервные клетки хотя и функционируют по собственным законам, в условиях Glu- и NO-воздействия морфологически проявляют *единые неспецифические черты нарушений и повреждений, которые заключаются в локальных повреждениях мембран клеток и субклеточных структур и в развитии отеков* (рис. 6) [2, 41–53]. Это позволило провести сравнительный анализ повреждений в нервных клетках и эритроцитах при воздействии NO-генерирующих соединений. Благодаря такому анализу удалось показать, что в присутствии NO-генерирующего соединения повышается контрастность отдельных элементов цитоскелета и тем самым улучшается их визуализация [47]. Так, например, в глиальных клетках в присутствии NO-генерирующего соединения становятся четко видными сети глиальных нитей и примембранного белка, которые практически не видны в нормальных физиологических условиях [47]. Обнаружено также, что контрастность элементов цитоскелета зависит от концентрации NO-генерирующего соединения: усиливается при умеренных концентрациях и снижается при высоких концентрациях этого соединения. На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований сделано предположение, что *усиление контрастности элементов цитоскелета может быть связано с переходом белка из растворимого состояния в состояние мембранно-связанное* [47, 89]. Важную роль в этих про-

цессах могут играть белок-белковые и белок-липидные взаимодействия, возникающие после образования парамагнитных центров на ненасыщенных жирных кислотах липидов/фосфолипидов мембран и на белках (SH-группах серосодержащих белков и OH-группах тирозиновых аминокислотных остатков) [89]. Образующиеся парамагнитные центры как на цитоплазматических, так и на мембранных белках могут стать центрами полимеризации белков цитоплазмы с мембранно-связанными белками и липидами, входящими в состав мембран [89].

Локальным повреждениям мембран клеток и субклеточных структур (рис. 6) предшествуют *изменения мембран нервных клеток, которые заключаются в улучшении их визуализации* (рис. 5). Улучшение визуализации центрального звена передачи сигнала между нейронами — синапса — при обучении, функциональной гипоксии, а также при гипоксии/ишемии наблюдал Н.С. Косицын [72]. Нобелевский лауреат по физиологии и медицине (1998 г.) Р. Фёрчготт (1916–2009), открывший вместе с Л. Игнарро (1941 г.р.) и Ф. Мурадом (1936–2023) механизм расслабления/релаксации сосудов и увеличения их объема при участии NO, стал всемирно известным ученым. Советский/российский ученый Николай Степанович Косицын (1934–2020), открывший явление увеличения объема (улучшение визуализации) центрального звена передачи сигнала между нейронами [72] при гипоксии/ишемии, а затем и механизм этого явления при участии NO [74], так и остался «бойцом невидимого фронта». Механизм

улучшения визуализации шипиков дендритов, а также аксоно-дендритных связей и активной зоны синапса, связанный с увеличением объема центрального звена нейротрансдачи, является одним из составляющих компонентов механизма памяти, активация которого происходит при обучении, функциональной гипоксии, а также при гипоксии/ишемии [72, 74]. Почему столь разные процессы (обучение, функциональная гипоксия, гипоксия/ишемия) вызывают увеличение объема центрального звена нейротрансдачи?

В простейшем случае нервный импульс, поступающий в пресинаптическое окончание, вызывает высвобождение в синаптическую щель медиатора Glu (рис. 1). Молекулы медиаторов, выделяющиеся в виде «квантов», реагируют со специфическими рецепторными белками клеточной мембраны постсинаптического нейрона [73]. Именно это подразумевают нейробиологи, когда говорят, что нейротрансмиттер Glu принимает участие в передаче сигнала от одного нейрона к другому [97, 102, 106, 113, 116, 118]. Эта передача сигнала чрезвычайно важна для реализации механизма памяти и обучения.

Известно, что оксид азота (NO) является важным регулятором неврологических процессов в мозге/мозжечке [138–140]. Оксид азота вызывает изменения в синапсе как посредством различных каскадов, так и путем прямого нитрозилирования белков-мишеней [139, 140]. Он воздействует непосредственно на пресинаптический нейрон и усиливает высвобождение нейротрансмиттеров (Glu) в синаптическую щель.

Приток ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в постсинаптический нейрон активирует каскад биохимических реакций, влияющих на выработку NO с участием нейрональной NO-синтазы, в постсинаптическом нейроне [113, 115, 151–160, 164, 165]. В настоящее время считается общепризнанным, что NO, образующийся в постсинаптическом нейроне, воздействует на пресинаптический нейрон, выступая тем самым в качестве механизма отрицательной обратной связи между пресинаптическим и постсинаптическим нейронами [164, 165]. Оксид азота модулирует NMDA-рецептор по механизму отрицательной обратной связи и регулирует динамическое поведение постсинаптических компонентов [90–96, 99–101, 112, 137]. Получены данные, свидетельствующие о том, что биохимическая система демонстрирует колебания  $\text{Ca}^{2+}$ , а вместе с ионами  $\text{Ca}^{2+}$  в ограниченном диапазоне концентраций осциллируют и другие компоненты, включая  $\bullet\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  [98, 137, 167]. За осцилляциями, т.е. периодическими изменениями концентраций веществ, всегда стоят циклические регуляторные системы. Это может свидетельствовать о важной роли тех циклов, кото-

рые в норме регулируют содержание  $\bullet\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$ . Ранее мы указывали, что нарушение регуляторных механизмов на уровне клеток является одним из начальных звеньев в патогенезе болезни (Р. Вирхов, Г.Н. Крыжановский). Именно эти нарушения и повреждения могут стать своеобразным «общим знаменателем» многих патологических процессов, в том числе и причиной того, что Glu-нейротоксичность, а также ишемический и геморрагический инсульты развиваются как типовой патологический процесс на фоне гипоксии/ишемии, активации воспалительных процессов, иммунных и аутоиммунных реакций. Указанный выше фон поддерживает и усиливает синтез NO и  $\bullet\text{O}_2^-$ .

Возможность самоорганизации в окислительно-восстановительных модельных реакциях, выражающаяся в появлении осцилляций окислительно-восстановительного потенциала, была давно показана на примере реакций Белоусова–Жаботинского. Эти реакции представляют собой класс химических реакций, протекающих в колебательном режиме, при котором некоторые параметры реакции изменяются периодически, образуя сложную пространственно-временную структуру реакционной среды. В последние десятилетия осцилляторная динамика, как указывалось выше, была доказана для активных форм азота и кислорода [141–143], что еще раз свидетельствует о наличии циклической/периодической организации в системе этих соединений.

Вместе с выяснением циклической организации АФА и АФК появился громадный массив данных о том, что АФА и АФК абсолютно необходимы для процессов жизнедеятельности. Так, при пониженном содержании в атмосфере супероксидных радикалов животные и человек заболевают, а при длительном их отсутствии гибнут. На производство АФК в норме идет около 10–15% потребляемого организмом кислорода [141, 142]. При гипоксии/ишемии значительная часть молекул гемоглобина может переходить в дезокси-форму, в которой пигмент крови обладает нитритредуктазной способностью. Это обусловлено тем обстоятельством, что ионы  $\text{NO}_2^-$  могут акцептировать электроны с двухвалентного железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) гема, когда гемоглобин, функционирующий в осцилляторном режиме, переходит из окси-формы в дезокси-форму. Впервые это явление было обнаружено в ИВНД и НФ АН СССР в 1983 г. [146]. Через 20 лет нитритредуктазная активность гемосодержащих белков была подтверждена в США, а результаты этих исследований были опубликованы в Nature Medicine и Nature Chem. Biol. [147, 148]. В настоящее время нитритредуктазная активность гемосодержащих белков, находящихся в дезокси-форме, является тем явлением, которое открыло новое направление в

исследовании проблемы NO, нитритов и нитратов в биологических системах [148].

Вместе с тем как механизм увеличения объема (улучшение визуализации) центрального звена передачи сигнала между нейронами при гипоксии/ишемии, так и нитритредуктазная активность гемоглобина, когда дополнительное количество NO начинает продуцироваться за счет восстановления ионов  $\text{NO}_2^-$  в NO, остается известным лишь узкому кругу специалистов. Это явление всегда сопряжено с локальным увеличением кровотока в работающей области головного мозга при сохранении интенсивности общего кровотока практически в неизменном виде. Увеличение локального кровотока в рабочей области головного мозга связано с переходом гемоглобина в дезокси-форму, активацией нитритредуктазной способности пигмента крови и усилением синтеза NO как за счет NO-синтазной активности, так и за счет нитритредуктазной активности *цикла оксида азота* [89].

В настоящее время, как указывалось выше, становится все более очевидным, что определенный физиологический «фон» АФА и АФК необходим для реализации действия на клетки биорегуляторных молекул, а сами эти молекулы могут имитировать действие многих из них [141–143]. Однако перепроизводство АФК и АФА приводит к нарушению регуляторных циклических процессов и грозит живым организмам гибелью [113, 142, 143]. Это обусловлено тем, что взаимодействие NO с  $\bullet\text{O}_2^-$  приводит к образованию пероксинитритов,  $\bullet\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалов – чрезвычайно реакционных соединений, способных повреждать практически все низко- и высокомолекулярные компоненты, из которых состоят клетки живых организмов. Именно это явление реализуется при ишемическом и геморрагическом инсульте, когда на фоне реализации Glu-нейротоксичности, повышении концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$  увеличивается активность нейрональной NO-синтазы и возрастает концентрация NO. Особенно активно эти процессы могут протекать при воспалительных (иммунных/аутоиммунных) процессах и значительном увеличении активности индуцибельной NO-синтазы.

Другие механизмы участия NO в процессах функционирования мозга представлены в работах [151–162]. Главный вывод, который можно сделать в результате анализа этих исследований, заключается в том, что *NO необходим как для формирования памяти, так и для ее стирания* [153, 154]. Авторы указанных работ предположили, что важную роль в этом процессе играет нитрозилирование SH-групп цистеина и активация внутриклеточных сигнальных путей через воздействие на гуанилатциклазу и повышенный синтез бел-

ков, влияющих на память. Можно предположить, что такие процессы играют важную роль в процессах формирования долговременной памяти, поскольку синтез новых белков необходим для реализации механизмов *долговременной памяти* [166].

В процессах формирования *кратковременной памяти* могут включаться другие механизмы, например образование на белках и липидах парамагнитных центров, которые обеспечивают взаимодействие между собой растворимые и мембранно-связанные белки и возникновение белок-белковых и белок-липидных комплексов. Благодаря этому явлению может происходить перераспределение белков из растворимого состояния в мембранно-связанное состояние [74]. Такие процессы могут приводить к образованию белок-белковых и белок-липидных комплексов в примембранной области нейронов. При ишемии/гипоксии аналогичные процессы могут вызывать перераспределение белков. Это перераспределение может осуществляться из растворимого состояния в мембранно-связанное состояние [72, 74]. Ранее мы неоднократно высказывали предположение, что такие явления могут приводить к увеличению объема центрального звена передачи сигнала между нейронами и могут улучшать визуализацию шипиков дендритов, аксоно-дендритных связей и увеличивать протяженность активной зоны синапса [72, 74, 99]. Аналогичные явления можно обнаружить при инкубации мозжечка лягушки *Rana temporaria* в присутствии Glu и NO-генерирующего соединения ( $\text{NaNO}_2$ ) (рис. 5). Можно ожидать, что эти явления протекают однотипно у животных, стоящих на разных ступенях эволюционной лестницы, и носят универсальный характер. *Стирание памяти* может происходить тогда, когда появляется возможность для превращения NO в диоксид азота ( $\text{NO}_2$ ), пероксинитриты, которые распадаются с последующим образованием  $\bullet\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалов, способных вызывать нарушения и повреждения различных компонентов нервных клеток. Подобные явления могут вести к развитию различных нейродегенеративных процессов при транзиторных ишемических атаках, переходящих в ишемические и геморрагические инсульты [8–10, 115].

В настоящее время установлено, что в мозге NO может передавать сигналы как от одного нейрона к другому, так и от нейронов к астроцитам или кровеносным сосудам [163]. Считается, что в основе разнообразного поведения NO лежат различные режимы работы нейронной сети. В одних случаях сигнал может передаваться между синаптическими партнерами (в ортоградном или ретроградном направлении) [140, 164, 165]. В других случаях передача сигнала может быть объемного типа, при которой NO, синтезируемый

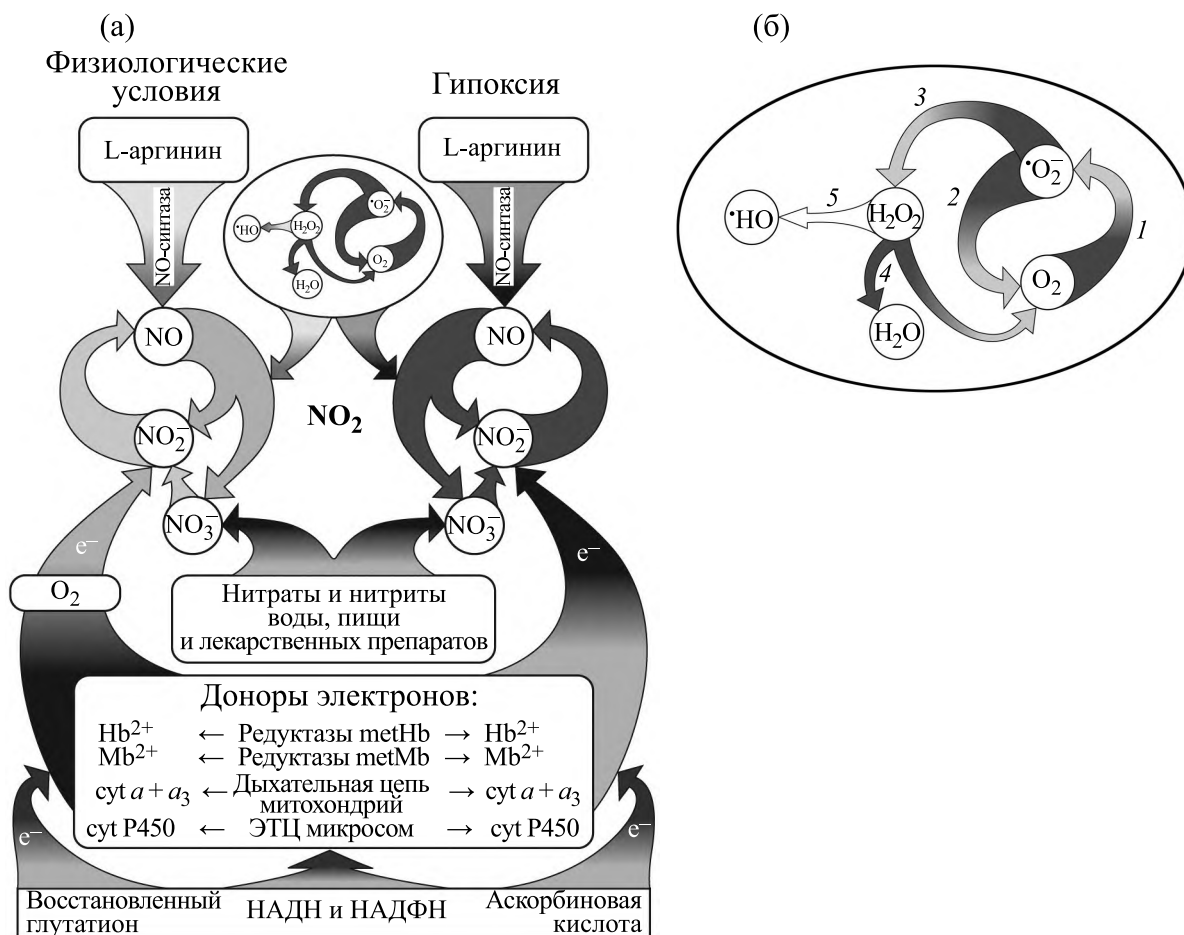


Рис. 8. Циклы оксида азота (а) и супероксидного анион-радикала (б).

несколькими синхронными источниками, суммируется в пространстве и времени, влияя на нейрональные и глиальные клетки [110, 161–165]. Образуясь в постсинаптическом нейроне, NO действует локально, вероятно, в основном в пределах того синапса, где он образуется. Тем не менее, соседние пресинаптические нейроны могут находиться в пределах досягаемости тех молекул NO, которые образуются в ближайшем постсинаптическом нейроне. Низкие концентрации NO способны стимулировать физиологическое (субмикромольное) увеличение концентрации cGMP в зависимости от активности растворимой гемсодержащей гуанилатциклазы, активности NO-синтаз и концентрации NO [111]. Если в определенной области ткани мозга одновременно активны многие нейроны или синапсы, выделяющие NO, то этот объемный вторичный посредник может действовать, влияя и координируя поведение клеток в этой области [107–109, 163–165, 167].

### ЦИКЛЫ ОКСИДА АЗОТА (NO) И СУПЕРОКСИДНОГО АНИОН-РАДИКАЛА ( $\cdot\text{O}_2^-$ )

Л.А. Орбели неоднократно отмечал: «Мы мало считаемся с тем, что все процессы осуществляются циклически и каждый процесс имеет свою цикличность». В основе типового патологического процесса лежат неспецифические нарушения циклических регуляторных процессов, когда одновременно повышается содержание активных форм азота и кислорода. Выход концентраций активных форм азота и кислорода за пределы регуляторных возможностей биохимических антиоксидантных систем приводит к нарушению циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала (рис. 8) [43–53].

Согласно развиваемым нами представлениям, поддержание концентрации активных форм азота и кислорода также обеспечивается функционированием циклов оксида азота (NO) и супероксидного анион-радикала ( $\cdot\text{O}_2^-$ ). В цикле оксида азота можно выделить NO-синтазную

компоненту — «L-аргинин → NO», осуществляющую синтез NO в присутствии кислорода, и нитритредуктазную компоненту, активность которой резко возрастает в условиях дефицита кислорода (гипоксии или ишемии) [50]. Ионы  $\text{NO}_2^-$ , образующиеся из L-аргинина, могут вновь при участии нитритредуктазных систем, включающих в себя гемоглобин (Hb), миоглобин (Mb) и цитохромы (сyt  $a + a_3$  и сyt P450), замыкать в цикл цепочку «L-аргинин → NO →  $\text{NO}_2^-$  /  $\text{NO}_3^-$ ». Кислород, связываясь с гемом, ингибирует нитритредуктазную активность этих белков. При гипоксии и функциональной нагрузке, когда гемсодержащие белки переходят в дезокси-форму, ионы  $\text{NO}_2^-$  начинают активно восстанавливаться, акцептируя электроны с этих гемсодержащих белков. В цикле супероксидного анион-радикала происходят: 1 — восстановление  $\text{O}_2$  и образование супероксидного анион-радикала ( $\cdot\text{O}_2^-$ ); 2 и 3 — реакции дисмутации супероксида, катализируемые супероксиддисмутазой; 4 — разложение пероксида водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) на воду ( $\text{H}_2\text{O}$ ) и молекулярный кислород ( $\text{O}_2$ ), осуществляемое ферментом каталазой; 5 — пероксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) также разлагается с образованием двух  $\cdot\text{OH}$ -радикалов. Циклическая регуляция активных форм азота и кислорода обеспечивает превращение этих активных, высокореакционных соединений в менее активные вещества. При нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала появляются еще более активные молекулы диоксида азота и пероксинитритов, вновь распадающихся на  $\text{NO}_2$  и  $\cdot\text{OH}$ -радикалы, которые повреждают основные биохимические компоненты живых организмов [43–53].

Почему циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала играют ключевую роль в защите клеток, тканей и органов от повреждений при глутаматной нейротоксичности и развитии инсультов? Анализ данных литературы о реакциях взаимодействия NO с  $\text{O}_2$  и  $\cdot\text{O}_2^-$  [3, 168, 169] позволил сделать следующие выводы.

1. Скорость реакции убывания NO при взаимодействии с  $\text{O}_2$  относительно невелика и соответствует скорости реакции первого порядка ( $k = 0.124 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{с}^{-1}$ ) [169].

2. С гемсодержащими белками NO может взаимодействовать, образуя нитрозильный комплекс с  $\text{Fe}^{2+}$  в активном центре. Константа скорости взаимодействия, как правило, варьирует в пределах  $10^3$ – $10^7 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{с}^{-1}$  в зависимости от состояния железа ( $\text{Fe}^{2+}$  или  $\text{Fe}^{3+}$ ) и окружения гема [168–170].

3. Одновременное повышение содержания активных форм азота (NO и продуктов его превращения) с продуктами превращения кислорода ( $\cdot\text{O}_2^-$ )

приводит к тому, что они начинают взаимодействовать друг с другом в общих местах их образования со скоростью в 100 000 раз выше, чем с известными природными антиоксидантами, входящими в состав живых организмов. Скорость реакции NO с  $\cdot\text{O}_2^-$  настолько высокая, что она ограничена только скоростью диффузии молекул друг к другу. Константы скоростей реакций для взаимодействия NO и  $\cdot\text{O}_2^-$   $(6.7 \pm 0.9) \cdot 10^9 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{с}^{-1}$ , что в  $10^5$  (или в 100 000) раз выше, чем с известными природными фенольными антиоксидантами [3, 168–170].

Согласно данным, полученным в последние десятилетия, константы скорости взаимодействия фенольных природных антиоксидантов в реакциях с супероксидным анион-радикалом находятся в интервале  $(6.8\text{--}11.0) \cdot 10^4 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \text{с}^{-1}$  [171–173]. Учитывая тот факт, что NO и  $\cdot\text{O}_2^-$  могут взаимодействовать друг с другом со скоростью в 100 000 раз выше, чем с известными антиоксидантами, можно сделать следующий вывод.

*При одновременном появлении достаточного количества для непосредственного взаимодействия NO и  $\cdot\text{O}_2^-$  практически все антиоксидантные системы живых организмов оказываются выключенными, и открывается возможность для возникновения новых молекул  $\cdot\text{NO}_2$ ,  $\cdot\text{OH}$ -радикалов, пероксинитритов, которые, в свою очередь, могут образовывать патогенетический цикл, где эти же соединения начинают воспроизводить сами себя. Именно поэтому инсульты развиваются стремительно в течение 1.5–3.0 час. В этот период необходимо предпринять экстренные меры по лечению пациентов. Поэтому этот временной отрезок получил название «терапевтическое окно».*

Подобные реакции могут протекать при токсическом воздействии избыточного Glu в случаях развития ишемических и геморрагических инсультов, а также при эпилепсии и кровоизлияниях, связанных с травмами головного мозга и сильными ушибами [75–78, 56–66, 174–181]. Эти реакции и процессы протекают особенно быстро в течение 60–90 мин, пока не произойдет истощение аминокислоты L-аргинина, которая является основным субстратом для функционирования конститутивных и индуцибельной NO-синтаз [89].

С точки зрения этой концепции повреждение мембран клеток и субклеточных структур при токсическом воздействии Glu является следствием образования при указанных выше нарушениях высокореакционного соединения — диоксида азота ( $\cdot\text{NO}_2$ ), способного участвовать в цепных свободно радикальных реакциях и окислять основные биохимические компоненты, входящие в состав живых организмов: ДНК/РНК (гуанино-



Рис. 9. Чл.-корр. АН СССР Николай Григорьевич Колосов (30.04.1897–01.03.1979).

вые основания в первую очередь), жирные кислоты (ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов мембран), белки (SH-группы серосодержащих аминокислот и OH-группы тирозиновых остатков белков), с последующим образованием феноксильного радикала и нитрованием тирозина — образованием нитротирозина [89]. Эта концепция хорошо согласуется с представлениями о том, что «любая болезнь начинается с недостаточности регуляторных механизмов» (Р. Вирхов) и представляет собой, прежде всего, «дизрегуляторную патологию» (Г.Н. Крыжановский).

### ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ ИДЕЙ И СВЯЗЕЙ В НЕЙРОБИОЛОГИИ МЕЖДУ УЧЕНЫМИ РАЗНЫХ ПОКОЛЕНИЙ

Изучая морфологию нервной системы, чл.-корр. АН СССР Н.Г. Колосов (рис. 9) обратил пристальное внимание на синапсы центральной и вегетативной нервной системы, а также их изменения (усиление окрашивания) при гипоксии. Механизмы этого явления были неизвестны. Более того, в 1968 г. Колосов отметил: «Микроморфология синапсов является не только не разработанной, но и почти не исследованной областью науки». Это показывает, как много осталось нерешенных вопросов и как эти последние умножились в процессе морфологического исследования. Н.Г. Колосов обращал внимание морфологов на необходимость внимательного отношения ко всем деталям, «которые кажутся второстепенными, но которые, в конце концов, найдут себе объяснение и могут быть применены для разъяснения биологических явлений» [226].

Действительно, спустя несколько лет Н.С. Косицын (рис. 10), ученик Н.Г. Колосова, методом электронной микроскопии установил изменения



Рис. 10. Заслуженный деятель науки РФ, профессор Николай Степанович Косицын (16.05.1934–19.08.2020).

*протяженности активных зон синапсов, аксоно-дендритных связей и количества шипиков дендритов (улучшение их визуализации) в условиях гипоксии/ишемии, вызванной частичным и кратковременным пережатием сонных артерий у крыс [72, 74, 182–184]. В это время механизм объемных изменений в центральном звене передачи сигнала от пресинаптического нейрона к шипикам дендритов и постсинаптическому нейрону был неизвестен. Вместе с тем было известно, что количество импульсов, пришедших к аксональной терминали нейрона (бутону), в конечном счете определяет количество выделяемого медиатора. Было высказано предположение, что изменения длины, ширины и объема шипиков дендритов, а также их формы, связаны с эффективностью синаптической передачи сигнала и зависят от количества медиатора, выделяемого в синаптическую щель [73, 166]. Однако было неизвестно, может ли основной причиной объемных изменений в центральном звене передачи сигнала в мозге быть увеличение количества выделяемого медиатора или эти морфологические изменения опосредованы другим/другими биохимическими факторами.*

Исследования показали, что ультраструктурные изменения в шипиках, как при гипоксии/ишемии, с одной стороны, наблюдаются у животных при обучении и выработке условных рефлексов. С другой стороны, животные, которые подвергались кратковременным воздействиям гипоксии/ишемии, были способны обучаться быстрее, чем контрольные животные. В связи с этим можно было ожидать, что дефицит кислорода, с одной стороны, регулирует системы внутри-



Рис. 11. Чл.-корр. РАН Левон Михайлович Чайлахян (21.06.1928–23.02.2009).

и межклеточной сигнализации, которые можно использовать для лечения когнитивной дисфункции и нейродегенеративных изменений в мозге у людей. С другой стороны, можно было думать, что *шипик* дендритов являются одними из структурных элементов хранения памяти [72, 74, 225]. Такие предположения можно было сделать в связи с тем, что все события (изменения длины, ширины и объема шипиков дендритов) проходят рядом с синапсом. Поэтому можно было ожидать, что изменения шипиков дендритов связаны с синаптической эффективностью передачи сигнала между нейронами. Вопрос заключался в том, какое вещество или соединение, а, возможно, и каскад реакций, может или могут претендовать на роль регулятора, изменяющего ультраструктуру шипиков дендритов (длину, ширину и их объем), аксо(но)-дендритических связей и ультраструктуру активной зоны синапса [72, 74, 225, 226].

Когда стало известно, что гемоглобин, находящийся в дезокси-форме, способен восстанавливать ионы  $\text{NO}_2^-$  [146], которые постоянно присутствуют в крови в концентрации  $10^{-5}$ – $10^{-6}$  М, возник новый вопрос: не может ли NO, образующийся при восстановлении ионов  $\text{NO}_2^-$ , быть тем фактором, который вызывает объемные изменения в центральном звене передачи сигнала в мозге? В дальнейшем учениками и коллегами Н.С. Косицына было показано, что NO, образуя парамагнитные центры на белках и ненасыщенных жирных кислотах, входящих в состав фосфолипидов мембран, может индуцировать образование белок-белковых и белок-липидных комплексов [74, 89]. Такие комплексы, образующиеся в центральном звене передачи сигнала нейрона — активных зонах синапса, способны вызывать перераспределение белков из растворимого со-

стояния в состояние мембранно-связанное. Поскольку в мембранно-связанном состоянии белки образуют надмолекулярные функционально активные ферментные комплексы — метаболон, катализирующие последовательные стадии метаболического пути в структурных элементах клеток, активация процессов в этих комплексах-метаболонах ни у кого не вызывала сомнений.

Ситуация в еще большей степени прояснилась, когда при поддержке чл.-корр. АН СССР Л.М. Чайлахяна (рис. 11) стали моделировать события, происходящие в мозжечке лягушки *Rana temporaria* в присутствии различных концентраций Glu и NO-генерирующего соединения [26–31, 43–54].

Было показано, что Glu способен изменять форму активных зон синапса таким образом, что за счет увеличения объема постсинаптического нейрона возникает структура, внешне напоминающая «улыбку» (рис. 5). Противоположная картина наблюдалась в присутствии NO-генерирующего соединения: форма активной зоны синапса уже не напоминала «улыбку». Скорее можно было подумать, что форма активной зоны синапса демонстрирует «анти-улыбку» или удрученный вид. Такие противоположные изменения формы активных зон синапса были обусловлены тем, что под влиянием Glu объем аксонального расширения пресинаптического нейрона (так называемый бутон) практически не менялся. В пресинаптическом нейроне содержатся синаптические везикулы/пузырьки с нейромедиатором Glu. Эта нейрональная часть активной зоны синапса адаптирована к изменяющимся концентрациям Glu. В то же время в постсинаптическом нейроне после того, как Glu вступил во взаимодействие с Glu-рецепторами, развиваются события, связанные с изменением концентраций ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^+$ . Известно, что ионы  $\text{Na}^+$  увеличивают содержание молекул  $\text{H}_2\text{O}$ , за счет которых увеличивается объем постсинаптического нейрона. При этом увеличивается длина активной зоны синапса, а центральная зона передачи сигнала внешне начинает напоминать «улыбку» (рис. 5). Оксид азота (NO) нейрофизиологи рассматривают как элемент отрицательной обратной связи, который образуется в постсинаптическом нейроне, а затем, диффузно распространяясь, влияет на ближайшее окружение нейронов. Недаром это соединение называют объемным нейромедиатором. NO может воздействовать на синаптические везикулы (рис. 3) и белковые структуры, которые служат направляющими для транспорта везикул/пузырьков. Сами везикулы содержат около 5000 молекул нейромедиатора.

К явлению *объемных изменений сосудов* при ускорении кровотока проф. П.А. Мотавкин (1922–2015) (рис. 12) и проф. В.М. Черток

(р. 1947) подошли через управление мозговой гемодинамикой — интимальный и нейро-эндокринный механизмы регуляции [114]. С.Г. Калинин и П.А. Мотавкин в своем фундаментальном труде, посвященном коре мозжечка, привели в единую систему современные достижения по структуре, функции и нейрохимии мозжечка [139]. На примере организации коры мозжечка они проанализировали и обсудили общие принципы организации и функционирования нервной системы. В наших совместных работах с сотрудниками П.А. Мотавкина и В.М. Чертока мы пришли к выводу о том, что *циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала* могут играть интегративную роль в реализации функционального единства нейронов, глии и кровеносных сосудов в глутаматергической системе мозжечка [149, 150]. В работах [149, 150] предложена новая концепция регуляции мозгового кровообращения, согласно которой цикл оксида азота, поставляющий и регенерирующий объемный нейротрансмиттер NO для осуществления механизмов глутаматергической и NO-ергической передачи, играет важную роль интегрирующего элемента в функциональной системе, представляющей единство нейронов, глии и кровеносных сосудов, включая капилляры мозга. В результате такого взаимодействия нейроны, глия, а также нервная, гуморальная, межклеточная и внутриклеточная регуляция мозга оказываются оптимально взаимосвязанными с системой кровообращения в радиусе 25 мкм [139, 149, 150]. В отсутствие механизма цикла оксида азота система кровообращения, включая капилляры мозга, работала бы менее эффективно при гипоксии/ишемии, более субстратно-дефицитна (по L-аргинину) и требовала бы более близкого расположения капилляров мозга от нейронов и глиальных клеток. Благодаря наличию механизма цикла оксида азота в функционально активных областях мозга, включающих глутаматергические и другие системы, при нормальных физиологических процессах на фоне повышения активности нейронов и глии происходит расширение сосудов, включая капилляры мозга [149, 150]. Кроме того, система доставки кислорода и глюкозы оказывается более адекватной тем запросам, которые испытывают нейроны и глиальные клетки в функционально активных отделах/участках мозга. Это связано с тем, что чем выше активность глутаматергической системы, тем больше NO и продуктов его превращения ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) образуется в нейронах и глии. Эти соединения могут сразу диффундировать за пределы тех клеток, где они образуются. Во многом благодаря циклу оксида азота NO оказывается эффективным регулятором нейронов, глии и сосудов, включая капилляры мозга, обеспечивая нормальную работу всех систем модульной нейроархитектоники мозга и их струк-



Рис. 12. Заслуженный деятель науки РСФСР Павел Александрович Мотавкин (28.07.1922–27.05.2015).

турно-функциональное единство [139, 149, 150]. Без циклической организации в системах генерации  $\bullet\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  происходили бы взаимодействия между этими чрезвычайно активными соединениями с образованием пероксинитритов и продуктов их распада —  $\bullet\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ . Эти высокорективные продукты неминуемо вели бы к неконтролируемой гибели нейронов и увеличивали бы гибель пациентов при нарушениях мозгового кровообращения [132, 133, 149, 150].

*Объемные изменения в центральном звене передачи сигналов при гипоксии/ишемии* (Н.С. Косицын и соавторы) [72, 74, 89]; *Нитрипредуктазная активность гемоглобина, находящегося в дезоксиформе* [146]; *Объемные изменения в области синапса при токсическом воздействии Glu и NO-генерирующих соединений* (Л.М. Чайлахян и соавторы) [26–31, 43–54]; *Объемные изменения сосудов при ускорении кровотока* (П.А. Мотавкин и В.М. Черток) [114] — все перечисленные исследования существенно дополняли друг друга. Они отражали разные грани одного открытия — явления, которое в 1998 г. было отмечено Нобелевской премией по физиологии и медицине. Этой высокой наградой, как указывалось выше, были удостоены американские ученые Р. Фёрчготт (1916–2009), Ф. Мурад (1936–2023), Л. Игнарро (р. 1941). Как гласит официальное заключение Нобелевского комитета, американские ученые награждены за «открытие роли оксида азота как сигнальной молекулы в регуляции сердечно-сосудистой системы».

Отдавая дань достижениям зарубежных ученых, мы не можем не вспомнить академика П.Г. Костюка [185, 186]. Этот выдающийся ученый

впервые использовал микроэлектродную технику в изучении деятельности нервных клеток. Он впервые в мировой науке разработал методику внутриклеточного диализа сомы нервной клетки и применил ее для исследования мембранных и молекулярных механизмов нейронов [185, 186].

### ОТ МОРФОЛОГИИ К ЦИТОХИМИИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОЛОГИИ ПРОЦЕССА ВНУТРИ- И МЕЖКЛЕТОЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ СИГНАЛА

Внутриклеточный транспорт — это перемещение везикул/пузырьков и веществ внутри клеток. Внутриклеточный транспорт необходим для поддержания гомеостаза внутри клеток путем реагирования на физиологические сигналы. Белки, синтезируемые в цитозоле, распределяются по соответствующим органеллам в соответствии с последовательностью сортировки их конкретных аминокислот. Поскольку внутриклеточный транспорт в значительной степени зависит от движения микротрубочек, компоненты цитоскелета играют важную роль в перемещении везикул между органеллами и плазматической мембраной.

В 2013 г. трое американских ученых (Р. Шекман (Randy W. Schekman, родился в 1948 г. в США), Дж. Ротман (James E. Rothman, родился в 1950 г. в США) и Т. Зюдхоф (Thomas C. Südhof, родился в 1955 г. в Германии, но работал в США) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за раскрытие механизмов везикулярного транспорта — главной транспортной системы в клетках живых организмов.

О существовании внутриклеточного транспорта было известно с начала XX века. Однако с молекулярной точки зрения детали этого процесса начали проясняться только после выхода работ Р. Шекмана, опубликованных в журналах *PNAS* и *Cell* [255–257]. В совместных работах Дж. Ротмана и Р. Шекмана [258, 259] было установлено, что белки NSF и SNAP — продукты генов *sec17* и *sec18* — ассоциированы с везикулами, участвуют в везикулярном транспорте и способствуют узнаванию мест доставки везикул. Продолжая работу по выделению ассоциированных с везикулами белков, Ротман обнаружил еще три ключевых белка — синаптобrevин, SNAP-25 и синтаксин. Эти белки были ранее найдены другими учеными в синапсах, однако их функции оставались неизвестными. Ротман объединил их в группу SNARE (soluble NSF-attachment protein receptors). Синаптобrevин был ассоциирован с везикулами, а SNAP-25 и синтаксин — с клеточными мембранами. Это открытие позволило Дж. Ротману сформулировать SNARE-гипотезу — ключевую гипотезу, которая объясняет, почему

везикулы сливаются с клеточными мембранами именно в тех местах, где это необходимо [259]. Согласно этой модели, слияние регулируется двумя группами рецепторов — t-(target)-SNARE (синтаксины) и v-(vesicle)-SNARE (синаптобrevины), то есть молекулами, находящимися на мембране и на везикулах соответственно. Таким образом, SNARE-гипотеза — это гипотеза об универсальной «единице докирования и слияния». В настоящее время считают, что SNARE-белки представляют собой совокупность интегральных мембранных белков, снабженных мембранным (или иногда липидным) якорем, расположенным на С-концевом участке. N-терминальный домен этих белков открывается в цитоплазму. Существует большая группа белков SNARE (около 60 белков в клетках млекопитающих), осуществляющих слияние внутриклеточных транспортных везикул с клеточной мембраной или органеллой-мишенью (например, лизосомой). Таким образом, основная роль белков SNARE заключается в опосредовании слияния везикул с мембраной-мишенью [258, 259]. В чем же состоял вклад в решение проблемы Т. Зюдхофа?

Т. Зюдхоф по образованию и опыту работы нейрофизиолог. Он изучал, каким образом происходит передача сигнала в синапсах между нейронами. Его интересовал сам процесс выброса нейромедиатора в синаптическую щель. Он знал, что молекулы нейромедиатора упаковываются в везикулы и точно в определенное время должны выделиться в пространство между мембранами двух нейронов. Оказалось, что этот процесс зависит от колебаний внутриклеточной концентрации ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . Зюдхоф сосредоточил свое внимание на двух белках — комплексине и синаптотагмине [258]. Изучая мышей с нарушенной функцией генов, кодирующих комплексин или синаптотагмин, он определил, что эти два белка реагируют на концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  и являются своеобразными контролерами, предотвращающими постоянное неконтролируемое образование везикул. Оказалось, что синаптотагмин, с одной стороны, является сенсором  $\text{Ca}^{2+}$ , а с другой стороны, взаимодействует со SNARE-белками и запускает механизм формирования везикулы [260]. Зюдхоф также идентифицировал белок Munc18, мутация в котором соответствовала дрожжевому фенотипу *sec1-1*, описанному Шекманом. Этот белок и семейство, к которому он принадлежит, получили общее название SM-белков (от Sec/Munc). Оказалось, что вместе со SNARE-белками они участвуют в процессе формирования везикул [260, 261]. Таким образом, работы Шекмана, Ротмана и Зюдхофа стали частями одного большого достижения, которое описывало транспортную систему клетки с участием пузырьков-везикул [255–261]. Благодаря работам

этих ученых стало ясно, как пузырьки формируются, как они находят свое место доставки и каким образом регулируется их образование точно в определенном месте и в определенное время.

### ОТ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ТИПОВОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ К ИХ ЛЕЧЕНИЮ

Цереброваскулярные заболевания в XXI веке являются основной причиной смертности в развитых странах [187–195]. Именно на эти заболевания приходится более четверти зарегистрированных смертей во всем мире [196–201]. Нарушения мозгового кровообращения и инсульты существенно сокращают среднюю продолжительность жизни и, как ни одно другое заболевание, ухудшают ее качество [134, 202–204]. В связи с изменением возрастной структуры населения имеются основания предполагать, что по мере старения людей – жителей нашей планеты – количество случаев инсультов в мире будет возрастать. Знания о механизмах развития типового патологического процесса и умение их предотвратить в начальной стадии развития или затормозить тогда, когда процессы стали развиваться, могут в значительной степени снизить количество летальных исходов.

В настоящее время выявлено, что при инсультах различного генеза развивается каскад следующих основных реакций и механизмов:

а) прекращение или сокращение кровоснабжения;

б) повышение содержания глутамата (Глу-нейротоксичность);

в) нарушение энергетических механизмов участка ткани мозга и ионного гомеостаза, прежде всего, содержания ионов  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{Na}^{+}$ ; нитрозативного и оксидативного стресса (резкое повышение содержания активных форм азота и кислорода); состояние острого кислородного голодания (гипоксия/ишемия);

г) развитие воспалительных процессов (на фоне активации индуцибельной NO-синтазы и образования  $\bullet\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалов); интоксикация продуктами метаболизма, необратимые изменения в ядре инсульта/инфаркта, которые происходят в течение первых 15–30 мин или становятся настолько масштабными, что это всегда отражается на нейронах и глиальных клетках [87, 88]. Ведущая роль в защите нервных клеток принадлежит регуляторным механизмам, обеспечивающим поддержание активных форм азота и кислорода в пределах физиологической нормы [3].

Самые первые минуты и часы во время инсультов, как правило, остаются вне поля зрения исследователей и врачей. Однако именно в это время происходит необратимая гибель нервных клеток, которые будут влиять на функциональные исходы и определять выживаемость после инсульта. За последние десятилетия (1990–2020 гг.), как указывалось выше, абсолютное число случаев инсульта в мире увеличилось на 70%, число больных после перенесших инсультов повысилось на 85%, смертность от инсульта возросла на 43%, а DALY (Disability Adjusted Life Years) – интегральный медико-экономический показатель вследствие инсульта – поднялся на 32% [192, 193, 205, 206].

В течение XX века (особенно с 1990 по 2000 гг.) общее число смертей от инсультов снизилось среди населения, где была проведена предварительная работа по обучению людей выявлению признаков нарушения мозгового кровообращения (НМКО) [131, 136, 205–209]. Однако доля смертельных случаев, происходящих до того, как пациента доставят в больницы, увеличилась почти до 50% всех смертей от инсульта [204]. Одной из задач многих стран мира в области здравоохранения на 2010–2025 гг. явилось увеличение количества лиц, осведомленных о признаках инсульта при первых его симптомах [135, 136, 210, 211]. Чтобы оценить осведомленность общественности и знания о надлежащем реагировании на чрезвычайные ситуации, были созданы центры за контролем и предупреждением инсультов (Centers for Disease Control and Prevention (CDCP)), которые проанализировали данные из Системы наблюдения за поведенческими факторами риска в 17 штатах и Виргинских островах США [204, 212–214]. Анализ этих результатов показал, что осведомленность белого населения США о некоторых признаках нарушения мозгового кровообращения, которые предшествуют инсульту, достаточно высока. К таким признакам относятся сильная и стойкая головная боль, сонливость и апатия, резкая слабость. Острое нарушение мозгового кровообращения может протекать в виде *транзиторной ишемической атаки, микроинсульта или инсульта*.

Об инсульте говорят в том случае, если неврологическая симптоматика сохраняется более суток [215]. При наличии *преходящего нарушения мозгового кровообращения*, как и при *микроинсульте*, признаки расстройств функций организма проходят самостоятельно в течение 24 ч. После них не остается морфологических изменений в клетках головного мозга. В результате *микроинсульта* образуются очаги некроза вещества головного мозга. При инсульте наблюдаются а) нарушение речи (невнятная, слишком замедленная, бессмысленная); б) тошнота и рвота; в) сильная головная боль (возникает резко); г) нарушение

координации; д) проблемы со зрением (двоение в глазах, слепота на один или оба глаза); е) слабость в конечностях; ж) нарушение чувствительности одной половины тела. Возможны: з) потеря сознания; и) повышенная чувствительность вплоть до полного неприятия яркого света и громких звуков; к) парез конечностей с одной стороны тела и нарушение двигательной координации; л) появление асимметрии лица. Если эти симптомы сохраняются в течение 24 ч или нарастают, речь идет об *инсульте*. Иногда симптомы *микроинсульта* можно перепутать с реакцией на стресс или хронической усталостью [215]. Однако способность распознавать основные предупредительные признаки инсульта в среднем среди представителей разных стран мира низка [212, 215, 216]. В связи с этим необходимы образовательные кампании для повышения осведомленности общественности о признаках инсульта [210] и необходимости звонить в службу 103 в России [201, 216]. Номер круглосуточной службы скорой помощи, например, в Китае — 120 [219–221].

При необходимости можно также позвонить на номер спасательной службы 110 или в свой полицейский участок — оператор переведет вас на нужную линию. С целью повышения осведомленности общественности и знаний о распознавании признаков инсульта в Китае (Шанхае) была разработана специальная программа «Инсульт 1-2-0» — адаптированный инструмент распознавания «Face, Arm, Speech» для оперативного реагирования на начало инсульта [221–224]. С этой целью два сообщества с численностью населения не менее 100 000 человек были отобраны в одном и том же округе Шанхая. Они были включены в «Систему оценки государственной образовательной программы» на сокращение случаев инсульта среди взрослых по сравнению с обычным уходом [221–224]. Анализ результатов этой деятельности показал, что осведомленность пациентов о необходимости оперативного реагирования на начало инсульта сокращает смертность и инвалидизацию.

#### ОТ ЦИКЛОВ ОКСИДА АЗОТА И СУПЕРОКСИДНОГО АНИОН-РАДИКАЛА К ТИПОВОМУ ПАТОЛОГИЧЕСКОМУ ПРОЦЕССУ

Важную роль в поддержании гомеостаза играют циклические регуляторные процессы, о чем писали Р. Вирхов, Л.А. Орбели и Г.Н. Крыжановский. Согласно развиваемой нами концепции, *циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала* в существенной степени удерживают клетки тканей от начала развития *типового патологического процесса* при многих заболеваниях, характеризующихся гипоксией/ишемией, воспалитель-

ными процессами, иммунными и аутоиммунными реакциями. Молодые и здоровые люди обладают высокой стабильностью по отношению к развитию любого заболевания, поскольку возможность поддерживать гомеостаз (постоянство переменных показателей внутренней среды) — это свойство здорового организма [103–105]. Это положение хорошо согласуется с основным выводом Вирхова: «Не жизнь в ненормальных условиях, не нарушение как таковое вызывает болезнь, напротив, болезнь начинается с недостаточности регуляторного аппарата». Однако до наших исследований и обоснования *циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала* никто не задавался вопросом о том, *в чем суть того регуляторного аппарата, от недостаточности которого зависит, начнется ли развитие патологического процесса или заболевания*. После обоснования *принципа цикличности как фундаментального и универсального механизма живых и неживых систем* [227–229] появилась возможность предположить, что развитие типового патологического процесса подчиняется *всеобщему принципу цикличности*, а *циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала* являются неотъемлемыми компонентами, защищающими клетки и организм в целом от любых нарушений и повреждений [227–229, 234, 236].

Привело ли такое знание к существенным изменениям в лечении ишемических и геморрагических инсультов, а также нейродегенеративных заболеваний? Перевод пациентов в состояние медикаментозного сна, использование регуляторных пептидов, повышающих устойчивость мозговой ткани к ишемии/гипоксии, применение оксигенации крови и контроля температуры как нейропротекторной стратегии, снижающей содержание *активных форм азота* ( $\bullet\text{NO}/\bullet\text{NO}_2$ ) и *кислорода*, ( $\bullet\text{O}_2^-/\bullet\text{OH}$ -радикалы) не только подтвердили высказанные выше положения, но и стали стандартами лечения инсультов и cerebrovasкулярных заболеваний [9, 10, 86, 106, 145, 208, 209, 230]. По сути дела, это те инструменты лечащих врачей, которые способны влиять на содержание активных форм азота и кислорода, в том числе на содержание  $\bullet\text{NO}_2$ ,  $\bullet\text{O}_2^-$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалов [119–130]. Однако длительное время в качестве основной догоспитальной помощи при гипертоническом кризе, который часто является одной из существенных причин развития инсультов, использовали *димедрол, корвалол, валидол и сульфат магнезии*. Потом к схеме лечения был добавлен нифедипин, который увеличивает коронарный кровоток, уменьшает спазм и расширяет коронарные и периферические (главным образом артериальные) сосуды, снижая при этом артериальное давление и общее периферическое сосу-

дистое сопротивление. Указанные выше препараты также оказывали защитное действие при нарушениях мозгового кровообращения или при болезнях коронарных артерий [209, 217, 218]. Тем не менее, в течение XX века 13 из 15 президентов США (от Теодора Рузвельта до Рональда Рейгана) умерли именно от нарушения мозгового кровообращения или болезней коронарных артерий. В XXI веке военный, государственный и политический деятель, премьер-министр Израиля А. Шарон (1928–2014) умер в результате последствий нарушения мозгового кровообращения, вызванных несколькими инсультами, которые врачи Израиля не смогли предупредить, несмотря на высокие стандарты лечения в этой стране [132, 144, 145, 207, 231]. Анализируя жизнь известных государственных и политических деятелей, ученые и врачи едиными остаются во мнении: *необходима глобальная модификация существующего образа жизни людей.*

#### КАК СНИЖЕНИЕ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ В СССР СПОСОБСТВОВАЛО ВЫЯСНЕНИЮ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКИХ И ГЕМОМРАГИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТОВ?

В 60–70-х годах XX века в СССР было отмечено снижение средней продолжительности жизни. Это явление, прежде всего, было связано с ростом социально значимых заболеваний. Известно, что заболевания этой нозологической группы представляют значительную угрозу здоровью и жизни населения. В первую очередь к этим заболеваниям относятся сердечно-сосудистые заболевания; заболевания, связанные с нарушением мозгового кровообращения; и, наконец, онкологические заболевания. Более 60% онкологических заболеваний выявляются после 60–65 лет на фоне развития гипоксии/ишемии, воспалительных процессов, развития иммунных и аутоиммунных реакций. Таким образом, все указанные выше социально значимые заболевания развиваются в одинаковых или сходных условиях с теми, которые характерны для ишемических и геморрагических инсультов.

Долгое время причины снижения средней продолжительности жизни были неизвестны. Поэтому преодолеть снижение средней продолжительности жизни в СССР стремились именно за счет увеличения количества врачей, больниц и поликлиник. За 69 лет в СССР (1922–1991) количество докторов в стране выросло более чем в 60 раз, с 10,9 тыс. в 1921 г. до 667,3 тыс. в 1990 г. Перед Великой Отечественной войной на 10000 человек населения страны приходилось 7 врачей, перед развалом СССР – 45 [241]. В 70-х годах XX века, после того как число врачей на территории

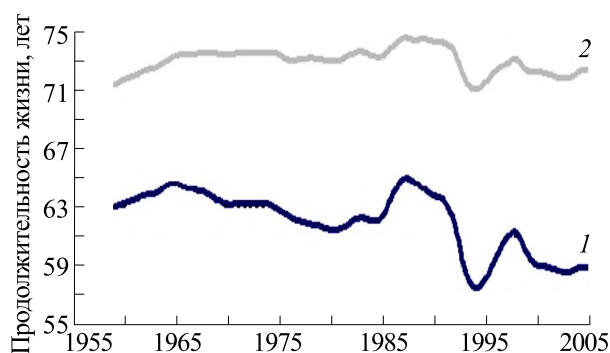


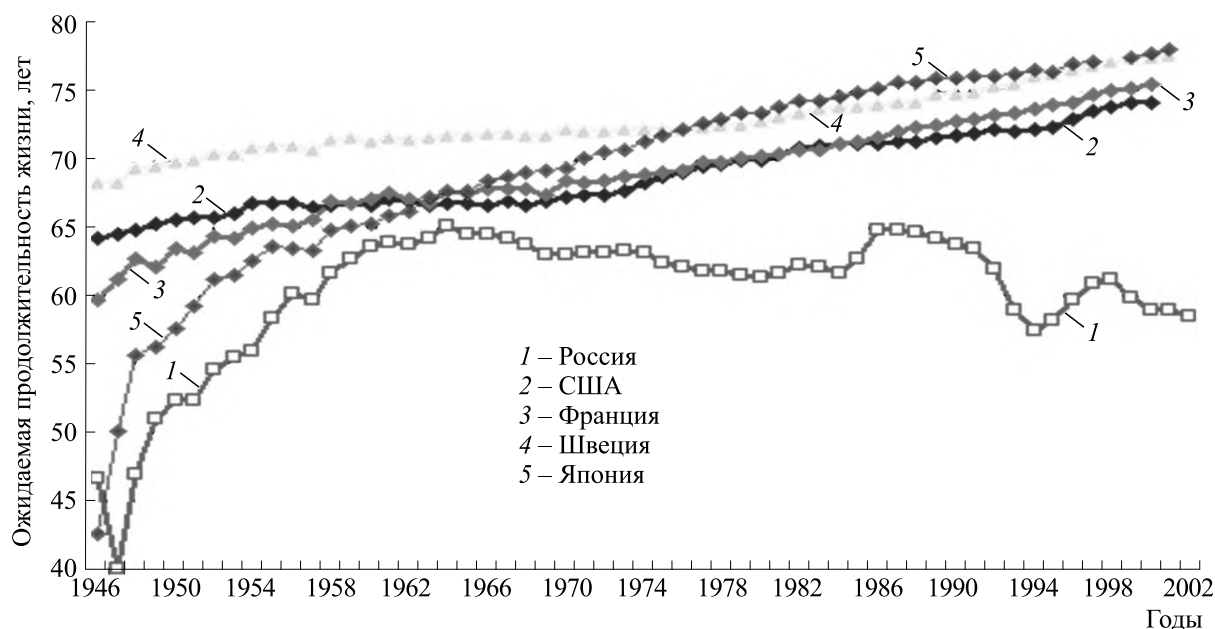
Рис. 13. Динамика продолжительности жизни в СССР и России с 1960 по 2002 гг.: кривая 1 – мужчины, кривая 2 – женщины.

СССР стало составлять 20–25% мировых показателей, а проблема продолжала усугубляться, потребовались новые идеи.

С 1974 по 1978 гг. были получены данные, которые позволили предположить, что восстановление нитратов и нитритов в NO и образование  $\bullet\text{NO}_2$  может стать причиной окисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран, которое может вести к гибели клеток [89, 150]. В связи с этим стало ясно, что нельзя допускать избыточного образования этих весьма активных соединений, способных повреждать практически все компоненты, входящие в состав клеток и субклеточных структур живых организмов. Высказанные идеи были доложены в присутствии вице-президента АН СССР, академика АН СССР Ю.А. Овчинникова, академика АН СССР Н.М. Эмануэля и академика АМН СССР В.В. Закусова. Положительная оценка ведущих ученых АН СССР и поддержка этих исследований вице-президентом АН СССР академиком Ю.А. Овчинниковым способствовали тому, что был остановлен 15–18-летний тренд снижения средней продолжительности жизни в СССР (рис. 13, 14).

В эти годы (1980–1990) также приостановился рост социально значимых заболеваний, а средняя продолжительность жизни и численность населения СССР стали постепенно увеличиваться. В 1983 г. практическая реализация высказанных идей была признана одним из важнейших достижений Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН за 20-летний период деятельности Отделения физиологических наук АН СССР (рис. 15) [242]. Результаты работы неоднократно были представлены на выставках АН СССР/РАН (рис. 16). В чем же состояла суть этого достижения?

На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований было высказано предположение, что причиной снижения

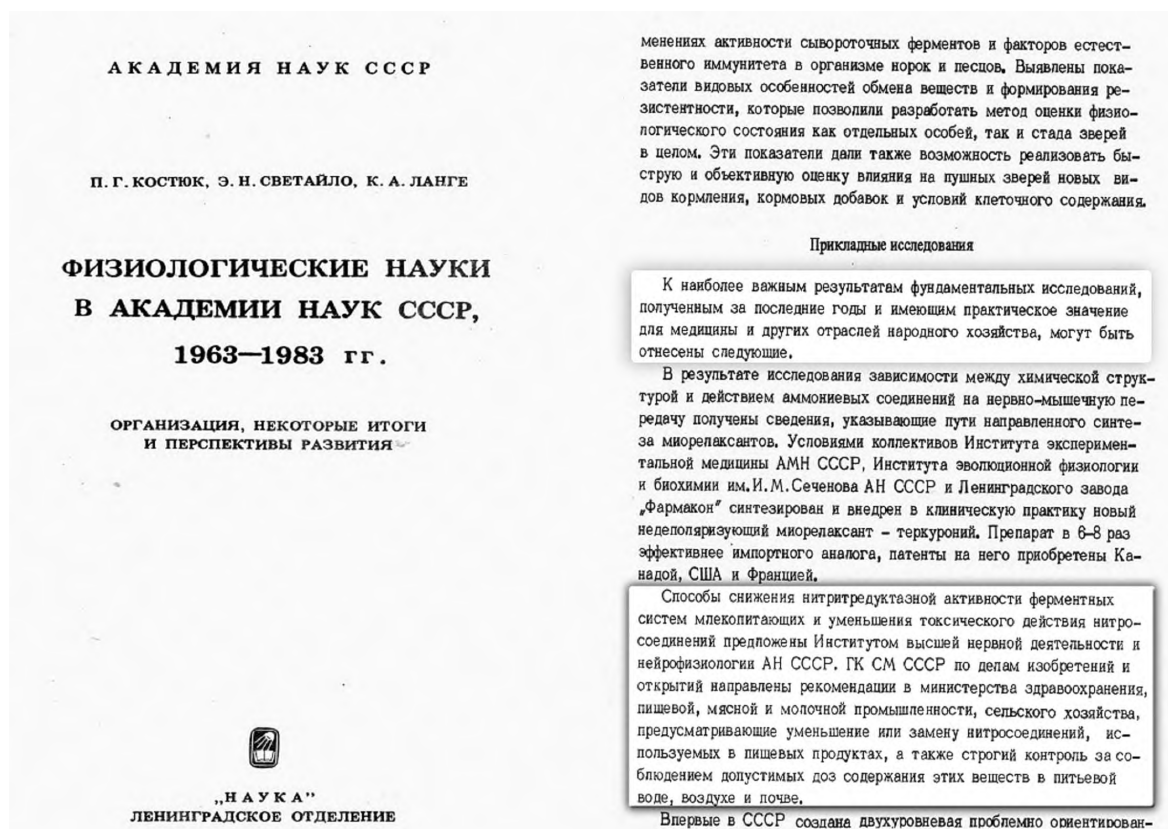


**Рис. 14.** Продолжительность жизни мужчин в СССР/России, США, Франции, Швеции и Японии (1946–2002 гг.).  
 Источник: Human Mortality Database, [http://c.avsim.su/i?u=http://www.demoscope.ru/weekly/2004/0169/img/t\\_graf01\\_1.gif](http://c.avsim.su/i?u=http://www.demoscope.ru/weekly/2004/0169/img/t_graf01_1.gif).

средней продолжительности жизни населения СССР в 60–80-х годах XX в. явилось решение руководителя государства Н.С. Хрущева повысить урожайность сельскохозяйственных культур — кормовой базы для мелкого, крупного рогатого скота и птиц — за счет химизации сельского хозяйства. Целью решений Н.С. Хрущева было догнать и обогнать Америку по производству мяса, масла и молока. Эту задачу лидер СССР решал с помощью минеральных удобрений, прежде всего за счет использования азотных удобрений. Однако в 60-х гг. XX века не обратили внимания на то, что азотные удобрения могут быть источником, как указывалось выше, весьма активных соединений —  $\bullet\text{NO}_2$ . Эти соединения, как известно, способны развивать цепные свободно радикальные реакции, которые участвуют в процессах, связанных с горением и взрывами. Недаром селитра (соли азотной кислоты) является одним из основных компонентов взрывчатых веществ. Поэтому дополнительное воздействие  $\bullet\text{NO}_2$  на организм людей в дозах, значительно превышающих физиологически допустимые концентрации этих веществ, на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов, иммунных/аутоиммунных заболеваний могло стать весьма неблагоприятным фактором для пожилых людей и людей с хроническими заболеваниями.

Поэтому проблема воздействия нитросоединений на организм человека по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем совре-

менной биологии и медицины. От решения этой проблемы зависит качество жизни, здоровье и продолжительность жизни населения. Особенно если учесть, что повышенный фон свободных радикалов — активных форм кислорода и азота в крови и тканях у пожилых пациентов и людей с хроническими формами заболеваний, могут быть причиной снижения их средней продолжительности жизни. Таким образом, суть этого достижения состояла в том, что предложенные меры по снижению нитратно-нитритного фона, активности нитритредуктазных систем, а вместе с ними и существенное уменьшение концентрации молекул  $\bullet\text{NO}_2$ , которые участвуют в процессах повреждения практически всех компонентов клеток в живых организмах, остановило снижение средней продолжительности жизни населения СССР. В дальнейшем наметилось повышение в разных регионах на 3–5 лет средней продолжительности жизни населения СССР. В конечном итоге научное достижение Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН (ИВНД и НФ АН СССР/РАН) способствовало тому, что в тяжелые годы перестройки численность населения за 10 лет (1980–1990) выросла на 24.1 млн. человек (с 264.5 в 1980 г. до 288.6 млн. в 1990 г.). К началу 1991 г. численность населения (по текущей оценке) возросла до 289.2 млн. человек. Это был самый высокий прирост численности населения за 69 лет существования СССР.



**Рис. 15.** Отчет по Отделению физиологии АН СССР (1963–1983 гг.) академиков АН СССР П.Г. Костюка, Э.Н. Светайло и К.А. Ланге. В этом отчете отмечено, что «к наиболее важным результатам фундаментальных исследований, полученным за последние годы и имеющим практическое значение для медицины и других отраслей народного хозяйства, могут быть отнесены способы снижения нитритредуктазной активности ферментных систем млекопитающих и уменьшения токсического действия нитросоединений, которые были предложены Институтом высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР. Государственным комитетом Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий направлены рекомендации в министерства здравоохранения, пищевой, мясной и молочной промышленности, сельского хозяйства, предусматривающие уменьшение или замену нитросоединений, используемых в пищевых продуктах, а также строгий контроль за соблюдением допустимых доз содержания этих веществ в питьевой воде, воздухе и почве».



**Рис. 16.** Работа, выполненная в ИВНДиНФ АН СССР/РАН, неоднократно была представлена на выставках АН СССР и РАН. Однако после смерти вице-президента АН СССР Ю.А. Овчинникова (1934–1988), несмотря на поддержку академика РАН П.В. Симонова (1926–2002) и академика РАМН и АН Беларуси В.Н. Гурина (1938–2007), достичь успеха 1983–1990 гг. не удалось.

Результаты, полученные в 70–90-х гг. XX в., мы неоднократно проверяли в работе с сотрудниками других НИИ. Всего за 45–50-летний период соавторами наших статей стали более 250 исследователей. Совместно с сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова Минздрава России были проведены исследования, которые позволили подойти к механизмам образования атеросклеротических бляшек при сердечно-сосудистых заболеваниях, предшествующих развитию инфарктов миокарда [243–252]. Известно, что образование атеросклеротических бляшек, как правило, наблюдается в местах бифуркации сосудов. Именно в этих местах сосудистой системы наиболее активно работает эндотелиальная NO-синтаза, продуцирующая повышенные количества NO [117]. Это необходимо для регуляции тонуса сосудов, чтобы обеспечить расслабление гладкомышечных элементов там, где крупный сосуд разветвляется на более мелкие сосуды. Активная работа эндотелиальных NO-синтаз создает предпосылки для появления весьма активных молекул  $\bullet\text{NO}_2$  и возникновения повреждений эндотелия и интимы сосудов. При этом также страдает симпатический отдел вегетативной нервной системы и возникает нервно-дистрофический процесс, предшествующий развитию кардиоваскулярной патологии [244–250]. Таким образом, нарушение нормальных регуляторных механизмов на фоне снижения медиаторов симпатической нервной системы – норадреналина и адреналина, обладающих антиоксидантными свойствами, наблюдаются изменения в интимах сосудов. Эти изменения усиливаются, если повреждается эндотелий кровеносных сосудов [117] и развиваются воспалительные процессы, на фоне которых активируется индуцибельная NO-синтаза [89, 243]. Образованию атеросклеротических бляшек предшествуют оксидативный и нитрозативный стресс и формирование в интимах сосудов липопротеиновых комплексов. Исследователи и врачи также отмечают важную роль нейрогенных факторов в возрастных изменениях интимы сосудов и в феномене ранней инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы при развитии кардиоваскулярной патологии [246–252]. Для того чтобы защитить человека от воздействия нитратов, нитритов и оксидов азота, содержащихся в пищевых продуктах, воде, лекарственных препаратах и в воздухе, необходима длительная и продуманная работа государственных медицинских служб. Сам человек может уменьшить воздействие указанных выше вредных факторов, если будет вести здоровый образ жизни, рационально и умеренно питаться, обеспечив себя полноценным сном, физическими упражнениями, закаливанием и максимально доброжелательным отношением к окружающим его людям.

Когда врачи говорят, что человек практически здоров, это не значит абсолютное отсутствие болезней. Здоровье – это, прежде всего, возможность организма поддерживать гомеостаз (постоянство переменных показателей внутренней среды) на протяжении всей жизни. Сохранение гомеостатической способности организма до глубокой старости позволяет организму достичь долголетия. Современная статистика демонстрирует, что для всех основных заболеваний характерен экспоненциальный рост смертности с возрастом. Причиной такого лавинообразного прогрессирования заболеваний являются повторяющиеся циклы реакций, многократно усиливающие вред первоначально не критичных изменений в организме. Предполагается, что увеличение продолжительности жизни не изменит сам принцип циклов с положительной обратной связью как основы экспоненциального прогрессирования заболеваний от возраста заболеваний [253]. Постепенное умирание организма – это та цена, которую человек платит за относительно долгие годы жизни.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Всякое обобщение до известной степени предполагает веру в единство и простоту природы. Что касается единства, то ученые, как правило, не встречают каких-либо затруднений. Неизвестным остается вопрос, каким образом природа является единой (А. Пуанкаре). Применительно к медицине всегда при развитии разных по этиологии патологических процессов необходимо выявление общих закономерностей. Это может послужить основой для теоретических обобщений и построения новых концепций. Патологические изменения органов и тканей *на ранних стадиях болезней*, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных, иммунных и аутоиммунных процессов, носят неспецифический характер. Они мало отличаются от физиологической нормы. Такие процессы могут осуществляться при различных заболеваниях. Некоторые исследователи относят такие патологические процессы к *типовым патологическим процессам*. Они как своеобразный «общий знаменатель» развития многих заболеваний. Влияя на механизмы развития такого *типового патологического процесса*, можно воздействовать и на основное заболевание. Задачей настоящей работы явился анализ некоторых физиологических и цитохимических процессов, которые связаны с нейромедиатором Glu, а также с высокореакционными и высокотоксичными соединениями – активными формами азота и кислорода. Активные формы азота ( $\bullet\text{NO}$ ) и кислорода ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) могут воздействовать практически на все основные компоненты клеток и субклеточных структур. В низких

концентрациях они выполняют регуляторную функцию. Однако превышение физиологических концентраций  $\bullet\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  приводит к образованию анионов пероксинитрита, которые после протонирования распадаются с образованием  $\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалов. Эти соединения вызывают повреждения практически всех компонентов клеток, в том числе мембран нервных клеток, которые завершаются их гибелью (некрозом). Уменьшение концентрации  $\bullet\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  может способствовать снижению образования пероксинитритов и продуктов их распада —  $\bullet\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалов. Благодаря этому будет уменьшаться или нивелироваться повреждающее воздействие высокореакционных соединений, и, вследствие этого, будет повышаться выживаемость пациентов при различных заболеваниях, в том числе связанных с Glu-нейротоксичностью, проявляющейся в виде активной и пассивной составляющих нейронального возбуждения и его глиального сопровождения [121–130, 254].

В наших исследованиях мы стремились установить преемственную связь между учеными разных поколений и найти то общее, что объединяло между собой очень известных и менее известных классиков биологии и медицины. Так, среди этих ученых оказались рядом имена Р. Вирхова, Л. Траубе и Р. Лериша, идеи которых перекликались с плодотворными высказываниями Л.А. Орбели и наших современников, которые были либо нашими учителями — Н.С. Косицын [72, 225], либо учителями наших учителей и руководителей — Н.Г. Колосов [226]. С некоторыми известными учеными нам удалось опубликовать совместные работы — с Л.М. Чайлахяном [28–31, 43, 50, 54] — или вместе обсудить и написать о них биографические статьи [232, 233] и воспоминания — о П.Г. Костюке [185] и П.А. Мотавкине [235]. Глубокая благодарность и признательность к трудам, идеям и памяти этих ученых лежит в основе как этой обобщающей статьи, так и других наших публикаций.

Благодаря работам этих ученых нам удалось показать, что важнейшую роль в поддержании циклических регуляторных механизмов играли и продолжают играть простейшие соединения — анионы нитритов ( $\text{NO}_2^-$ ) и кислород ( $\text{O}_2$ ) [89, 239]. Эти молекулы в процессе эволюции жизни на Земле выполняли функцию акцепторов электронов в электронно-транспортной цепи митохондрий. Следовательно, они были причастны к фундаментальным механизмам — дыханию и энергетике клеток. Многие организмы до сих пор используют нитраты и нитриты в качестве акцепторов электронов в условиях ограниченного доступа к кислороду. Переход от нитратно-нитрит-

ного к кислородному дыханию позволил повысить эффективность энергетических механизмов [237, 238]. Гипотеза о нитратно-нитритном дыхании как предшественнике кислородного дыхания и теория эндосимбиотического происхождения митохондрий рассматриваются всегда вместе [237, 238]. По мнению А. Ленинджера [262], исходный эндосимбионт мог возникнуть из внутриклеточного паразита с нитратным дыханием, который сумел избежать переваривания в ходе ускоренной эволюции жизни на Земле. Подобные случаи известны и среди современных организмов. Так, бактерии рода *Rhizobium* проникают в клетки корней бобовых и вступают с ними в симбиотические отношения, ассимилируя свободный азот.

Благодаря этому первые живые организмы, которые вели неподвижный/малоподвижный образ жизни (растения и микроорганизмы), получили возможность иметь более эффективные энергетические механизмы. Вместе с эволюцией энергетических механизмов появились виды животных, которые обладали огромной физической силой, и могли быстро передвигаться, т.е. могли *бегать, плавать и летать*, а продукты превращения нитритных ионов —  $\bullet\text{NO}/\bullet\text{NO}_2$  и кислорода —  $\bullet\text{O}_2^-$  стали играть регуляторную роль, участвуя в *циклах оксида азота и супероксидного анион-радикала* [228, 229, 239, 240].

Таким образом, история кислорода — это история жизни (Л. Траубе). Она позволяет более глубоко понять клеточную/целлюлярную патологию Р. Вирхова и то, что *ничто в эволюции жизни не исчезает бесследно*. Любое решение, удачно найденное в процессе эволюции жизни на нашей планете, никогда не исчезает. Оно адаптируется к новым условиям и используется по мере необходимости. «Поэтому мы должны стремиться к тому, чтобы каждую функцию рассмотреть с точки зрения истории ее формирования. Это есть вопрос об изучении эволюции функций. В одном случае мы просто прослеживаем исторический путь развития тех или иных функциональных отношений, а во втором случае, мы подходим к пониманию того, в чем заключается эволюционный процесс, почему именно так протекал эволюционный процесс на основе тех функциональных превращений, которые возникали в живых организмах» (Л.А. Орбели). Ведь любое биологическое исследование оправдано лишь тогда, когда оно имеет «более близкий или далекий, но обязательно эволюционный выход» (Н.В. Тимофеев-Ресовский).

# КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с изложенными в статье данными.

# СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит описания собственных исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Sudnoff K. Rudolf Virchow und Kie deutschen Naturvorscherver Sammlungen. *Leipzig: Akad. Verl.*, 93 (1922).
2. Kryzhanovskii G. N. Some general pathological and biological categories: health, disease, homeostasis, sanogenesis, adaptation, immunity. New approaches and definitions. *Patol. Fiziol. Eksp. Ter.*, № 3, 3–7 (2004). PMID: 15446411
3. Реутов В. П., Самосудова Н. В. и Сорокина Е. Г. Модель глутаматной нейротоксичности и механизмы развития типового патологического процесса. *Биофизика*, **64** (2), 316–336 (2019). DOI: 10.1134/S000630291902011X
4. Zeng J., Bao T., Yang K., Zhu X., Wang S., Xiang W., Ge A., Zeng L., and Ge J. The mechanism of microglia-mediated immune inflammation in ischemic stroke and the role of natural botanical components in regulating microglia. *Front. Immunol.*, **13**, 1047550 (2023). DOI: 10.3389/fimmu.2022.1047550
5. Kuzenkov V. S., Krushinskii A. L., and Reutov V. P. Effect of cation type and concentration of nitrates on neurological disorders during experimental cerebral ischemia. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **155** (6), 748–751 (2013).
6. Kuropteva Z. V., Reutov V. P., Baider L. M., and Krushinsky A. L. Complexes of nitric oxide with hemoglobin and paramagnetic metalloenzymes in the brain and blood of mammals after intermittent hypoxia. *Zh. Nevrol. Psikhiatr. im. S. S. Korsakova*, **116** (8, Pt. 2), 9–16 (2016). DOI: 10.17116/jnevro2016116829-16
7. Блинов Д. В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. *Акушерство, гинекология и репродукция*, **5** (2), 5–12 (2011).
8. Виленский Б. С. *Инсульт: профилактика, диагностика и лечение* (Фолиант, СПб., 2002.)
9. Ворлоу Ч. П., Денис М. С., Гейн Ж. Ван, Ханкий Г. Ж., Сандеркок П. А., Бамфорд Ж. М. и Вордлау Ж. *Инсульт. Практическое руководство для ведения больных* (Политехника, СПб., 1998).
10. Мокрушин А. А. и Павлинова Л. И. *Геморрагический инсульт. Механизмы повреждения нейронов и возможность восстановления их активности* (LAMBERT Acad. Publ., 2011).
11. Мысин И. Е., Попова И. Ю. и Осипов А. А. Математическая модель нарушения энергетического метаболизма в мозге при развитии нейродегенеративных заболеваний: новый предполагаемый механизм гибели клеток. *Математическая биология и биоинформатика*, **13** (2), 591–608 (2018). DOI: <https://doi.org/10.17537/2018.13.591>
12. Намазова-Баранова Л. С. *Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей* («ПедиатрЪ», М., 2016).
13. Hoffman H., Jalal M. S., and Chin L. S. Prediction of mortality after evacuation of supratentorial intracerebral hemorrhage using NSQIP data. *J. Clin. Neurosci.*, **77**, 148–156 (2020). DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.118
14. Sihvonen A. J., Leo V., Ripollés P., Lehtovaara T., Ylönen A., Rajanaro P., Laitinen S., Forsblom A., Sautavaara J., Autti T., Laine M., Rodríguez-Fornells A., Tervaniemi M., Soinila S., and Särkämö T. Vocal music enhances memory and language recovery after stroke: pooled results from two RCTs. *Ann. Clin. Transl. Neurol.*, **7** (11), 2272–2287 (2020). DOI: 10.1002/acn3.51217
15. Sihvonen A. J., Pitkäniemi A., Leo V., Soinila S., and Särkämö T. Resting-state language network neuroplasticity in post-stroke music listening: A randomized controlled trial. *Eur. J. Neurosci.*, **54** (11), 7886–7898 (2021). DOI: 10.1111/ejn.15524
16. Surin A. M., Gorbacheva L. R., Savinkova I. G., Shapirov R. R., Khodorov B. I., and Pinelis V. G. Study on ATP concentration changes in cytosol of individual cultured neurons during glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis. *Biochemistry (Moscow)*, **79** (2), 146–157 (2014). DOI: 10.1134/S0006297914020084
17. Maluly H. D. B., Ariseto-Bragotto A. P., and Reyes F. G. R. Monosodium glutamate as a tool to reduce sodium in foodstuffs: Technological and safety aspects. *Food Sci. Nutr.*, **5** (6), 1039–1048 (2017). DOI: 10.1002/fsn3.499
18. Brosnan J. T. and Brosnan M. E. Glutamate: a truly functional amino acid. *Amino Acids*, **45** (3), 413–418 (2013). DOI: 10.1007/s00726-012-1280-4
19. Reiner A. and Levitz J. Glutamatergic signaling in the central nervous system: ionotropic and metabotropic receptors in concert. *Neuron*, **98** (6), 1080–1098 (2018). DOI: 10.1016/j.neuron.2018.05.018
20. Curtis D. R. and Watkins J. C. The excitation and depression of spinal neurones by structurally related amino acids. *J. Neurochem.*, **6** (2), 117–141 (1960). DOI: 10.1111/j.1471-4159.1960.tb13458.x
21. Takagaki G. The dawn of excitatory amino acid research in Japan. The pioneering work by professor Takashi Hayashi. *Neurochem. Int.*, **29** (3), 225–229 (1996). DOI: 10.1016/0197-0186(95)00112-3
22. Olney J. W. and Sharpe L. G. Brain lesions in an infant rhesus monkey treated with monosodium glutamate. *Science*, **166** (3903), 386–388 (1969). DOI: 10.1126/science.166.3903.386

23. Olney J. W., Sharpe L. G., and Feigin R. D. Glutamate-induced brain damage in infant primates. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.*, **31** (3), 464–488 (1972). DOI: 10.1097/00005072-197207000-00006
24. Mosharova I. V., Sapetskii A. O., and Kositsin N. S. The general physiological mechanisms of glutamate influence on the central nervous system. *Usp. Fiziol. Nauk*, **35** (1), 20–42 (2004). PMID: 15027171
25. Zhou Y. and Danbolt N. C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J. Neural. Transm. (Vienna)*, **121** (8), 799–817 (2014). DOI: 10.1007/s00702-014-1180-8
26. Larionova N. P., Reutov V. P., Samosudova N. V., and Chailakhyan L. M. Comparative analysis of plasticity of neuro-neuronal and neuroglial encapsulating interactions of molecular layer of isolated frog cerebellum exposed to excess L-glutamate and NO-generating compound. *Dokl. Biol. Sci.*, **393** (5), 515–519 (2003). DOI: 10.1023/b:dobs.0000010311.04616.8d
27. Larionova N. P., Reutov V. P., Samosudova N. V., and Chailakhyan L. M. Two types of reactions of glial cells to the stimulation of parallel fibers in the presence of an NO-generating compound as a morphological expression of the physiological activity of two types of astrocytes in the frog cerebellum. *Dokl. Biol. Sci.*, **401**, 95–99 (2005). DOI: 10.1007/s10630-005-0054-5
28. Ларионова Н. П., Реутов В. П., Самосудова Н. В. и Чайлахян Л. М. Glu- и NO-комплементарность межклеточного взаимодействия в главных синапсах изолированного мозжечка лягушки. *Морфология*, **129** (2), 53–54 (2006). DOI: 10.1007/s10630-005-0054-5
29. Larionova N. P., Reutov V. P., Samosudova N. V., and Chailakhyan L. M. Neuroglial chemical synapses in the cerebellum of adult frog. *Dokl. Biol. Sci.*, **432**, 171–175 (2010). DOI: 10.1134/S0012496610030026
30. Ларионова Н. П., Самосудова Н. В., Реутов В. П. и Чайлахян Л. М. Сравнительное исследование изменения количественных характеристик структуры молекулярного слоя мозжечка лягушки *Rana temporaria* под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения. *Докл. РАН*, **369** (6), 836–839 (1999).
31. Ларионова Н. П., Самосудова Н. В., Реутов В. П. и Чайлахян Л. М. Сравнительное исследование изменений структуры нейрон-нейронного взаимодействия в молекулярном слое мозжечка под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения. *Докл. РАН*, **376** (5), 701–706 (2001).
32. Khodorov B. Glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis and mitochondrial dysfunction in mammalian central neurones. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, **86** (2), 279–351 (2004). DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2003.10.002
33. Khodorov B., Pinelis V., Storozhevskiy T., Yuravichus A., Khaspekhov L. Blockade of mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uptake by mitochondrial inhibitors amplifies the glutamate-induced calcium response in cultured cerebellar granule cells. *FEBS Lett.*, **458** (2), 162–166 (1999). DOI: 10.1016/S0014-5793(99)01130-8
34. Khodorov B., Pinelis V., Storozhevskiy T., Vergun O., and Vinskaya N. Dominant role of mitochondria in protection against a delayed neuronal  $\text{Ca}^{2+}$  overload induced by endogenous excitatory amino acids following a glutamate pulse. *FEBS Lett.*, **393** (1), 135–138 (1996). DOI: 10.1016/0014-5793(96)00873-3
35. Сурин А. М., Горбачева Л. Р., Савинкова И. Г., Шарипов Р. Р. и Пинелис В. Г. Изменения pH в матриксе митохондрий и цитозоле при индуцированной глутаматом дисрегуляции  $\text{Ca}^{2+}$ -гомеостаза в культивируемых нейронах гиппокампа крысы. *Биол. мембраны*, **39** (4), 307–318 (2022). DOI: 10.31857/S0233475522040089, EDN: FHFVZG
36. Arundine M. and Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent neurodegeneration in excitotoxicity. *Cell Calcium*, **34** (4–5), 325–337 (2003). DOI: 10.1016/S0143-4160(03)00141-6
37. Efremov Y. M., Grebenik E. A., Sharipov R. R., Krasilnikova I. A., Kotova S. L., Akovantseva A. A., Bakaeva Z. V., Pinelis V. G., Surin A. M., and Timashev P. S. Viscoelasticity and volume of cortical neurons under glutamate excitotoxicity and osmotic challenges. *Biophys. J.*, **119** (9), 1712–1723 (2020). DOI: 10.1016/j.bpj.2020.09.022
38. Iovino L., Tremblay M. E., and Civerio L. Glutamate-induced excitotoxicity in Parkinson's disease: the role of glial cells. *J. Pharmacol. Sci.*, **144** (3), 151–164 (2020). DOI: 10.1016/j.jphs.2020.07.011
39. Pramila B., Kalaivani P., Anita A., and Saravana Babu C. L-NAME combats excitotoxicity and recovers neurological deficits in MCAO/R rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **135**, 246–253 (2015). DOI: 10.1016/j.pbb.2015.06.006
40. Рязанцева А. А., Алифиров В. М., Иванова С. А., Бойко А. С. и Кротенко Н. М. Глутаматная эксайтотоксичность при рассеянном склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*, **7** (2), 16–19 (2013).
41. Salykina M. A., Sorokina E. G., Krasilnikova I. A., Reutov V. P., and Pinelis V. G. Effects of selective inhibitors of neuronal and inducible NO-synthase on ATP content and survival of cultured rat cerebellar neurons during hyperstimulation of glutamate receptors. *Bull. Exp. Biol. Med.*, **155** (1), 40–43 (2013). DOI: 10.1007/s10517-013-2075-7
42. Samosudova N. V. and Reutov V. P. Ultrastructural changes in the frog brain in the presence of high concentrations of glutamate and an NO-generating compound. *Biophysics*, **63** (3), 402–415 (2018). DOI: 10.1134/S0006350918030211
43. Самосудова Н. В., Ларионова Н. П., Реутов В. П. и Чайлахян Л. М., Изменение молекулярного слоя мозжечка лягушки *Rana temporaria* под влиянием NO-генерирующего соединения. *Докл. РАН*, **361** (5), 704–708 (1998).
44. Самосудова Н. В. и Реутов В. П. Аутиотипические септальные контакты глиальных клеток мозжечка как компенсаторно-приспособительная реакция в

- условиях токсического воздействия глутамата и NO-генерирующего соединения. *Биол. мембраны*, **30** (1), 14–20 (2013).
45. Самосудова Н. В. и Реутов В. П. Пластические перестройки ультраструктуры мозжечка при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения. *Морфология*, **148** (5), 32–37 (2015).
  46. Samosudova N. V., Reutov V. P., Krushinsky A. L., Kuzenkov V. S., and Sorokina E. G. Effect of locomotor activity on ultrastructure of cerebellar neurons, neurological disturbances, and survival of Krushinsky-Molodkina rats with hemorrhagic stroke. *Exp. Biol. Med.*, **153** (6), 831–835 (2012). DOI: 10.1007/s10517-012-1837-y
  47. Samosudova N. V., Reutov V. P., and Larionova N. P. Nitric oxide as a contrast modulator of basic elements of the cytoskeleton. *Tsitologiya*, **42** (1), 72–78 (2000). PMID: 10709256
  48. Самосудова Н. В., Реутов В. П. и Ларионова Н. П. Нейрон-нейронные взаимодействия в условиях повреждения нейронной сети мозжечка под влиянием глутамата и оксида азота. *Изв. ТГПУ*, № 4, 369–370 (2001).
  49. Самосудова Н. В., Реутов В. П. и Ларионова Н. П. Нейро-глиальные контакты в молекулярном слое мозжечка при стимуляции параллельных волокон в присутствии оксида азота (модель инсульта). *Морфология*, **129** (2), 84–88 (2006).
  50. Самосудова Н. В., Реутов В. П., Ларионова Н. П. и Чайлахян Л. М. Нейро-глиальные контакты, образующиеся в мозжечке при электрической стимуляции в присутствии NO-генерирующего соединения. *Морфология*, **131** (2), 53–58 (2007).
  51. Samosudova N. V., Reutov V. P., Larionova N. P., and Chailakhyan L. M. Neuron-glia contacts formed in the cerebellum during electrical stimulation in the presence of an NO-generating compound. *Neurosci. Behav. Physiol.*, **38** (4), 363–368 (2008). DOI: 10.1007/s11055-008-0051-x
  52. Самосудова Н. В., Реутов В. П. и Ларионова Н. П. Роль гликогена отростков глиальных клеток в условиях его повреждения нитритом натрия. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **150** (8), 212–215 (2010).
  53. Самосудова Н. В., Реутов В. П. и Ларионова Н. П. Слияние клеток-зерен мозжечка лягушки при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения. *Морфология*, **140** (4), 13–17 (2011).
  54. Самосудова Н. В., Ларионова Н. П. и Чайлахян Л. М. Изучение действия глутамата на структуру молекулярного слоя лягушки *in vitro*. *Докл. РАН*, **343** (5), 699–702 (1995).
  55. Сорокина Е. Г., Карасева О. В., Иванова Т. Ф., Семенова Ж. Б., Реутов В. П., Пинелис В. Г. и Рошаль Л. М. Содержание эритропоэтина в крови детей, перенесших черепно-мозговую травму. *Рос. нейрохирургич. журн. им. про. А.Л. Поленова*, **6** (4), 378–380 (2014).
  56. Сорокина Е. Г., Пинелис В. Г., Базарная Н. А., Семенова Ж. Б., Реутов В. П., Карасева О. В. и Рошаль Л. М. Нейроиммунологические аспекты острого и отдаленного периода черепно-мозговой травмы. *Нейроиммунология*, **3** (2), 152–153 (2005).
  57. Сорокина Е. Г., Реутов В. П., Винская Н. П. и Пинелис В. Г. Частичное ингибирование цитохромоксидазы митохондрий в нейронах мозжечка защищает их от повреждений при действии токсических доз глутамата и нитрита. *Вести нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед.-биол. наук*, № 2, 59–63 (2003).
  58. Сорокина Е. Г., Реутов В. П., Гранстрем О. К. и Пинелис В. Г. Возможная роль оксида азота в повреждении глутаматных рецепторов при эпилепсии. *Изв. нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед.-биол. наук*, № 1, 18–22 (2002).
  59. Сорокина Е. Г., Реутов В. П., Гранстрем О. К. и Пинелис В. Г. Изучение механизмов образования аутоантител при эпилепсии и гипоксии. *Нейроиммунология*, **1** (2), 137–138 (2003).
  60. Сорокина Е. Г., Реутов В. П., Пинелис В. Г. и Коршунова Т. С. Взаимосвязь между содержанием окиси азота, циклического гуанозинмонофосфата и эндотелина в крови при нитритной гипоксии. *Успехи физиол. наук*, **25** (4), 70–71 (1994).
  61. Сорокина Е. Г., Реутов В. П. и Пинелис В. Г. Роль оксида азота в образовании аутоантител к рецепторам глутамата. *Нейроиммунология*, **1** (1), 267–269 (2002).
  62. Сорокина Е. Г., Реутов В. П. и Пинелис В. Г. Механизм потенцирующего действия альбумина при токсическом воздействии глутамата: возможная роль окиси азота. *Биол. мембраны*, **16** (3), 318–323 (1999).
  63. Сорокина Е. Г., Реутов В. П. и Сенилова Я. Е. Изменение содержания АТФ в зернистых клетках мозжечка при гиперстимуляции глутаматных рецепторов: возможное участие NO и нитритных ионов. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, № 4, 419–422 (2007).
  64. Сорокина Е. Г., Семенова Ж. Б. и Гранстрем О. К. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговой травме у детей. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **110** (8), 25–30 (2010).
  65. Sorokina E. G., Semenova Z. B., Averianova N. S., Karaseva O. V., Arsenieva E. N., Luk'yanov V. I., Reutov V. P., Asanov A. Y., Roshal L. M., and Pinelis V. G. APOE gene polymorphism and markers of brain damage in the outcomes of severe traumatic brain injury in children. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S. S. Korsakova*, **120** (4), 72–80 (2020). DOI: 10.17116/jnevro202012004172
  66. Сорокина Е. Г., Черненко М. А., Красильникова И. А., Реутов В. П., Пинелис В. Г. и Сурин А. М. Влияние ингибирования поли (ADP-рибозо) полимеразы-1 на уровень внутриклеточного кальция, АТФ и выживаемость культивируемых нейронов мозжечка крысы при гиперстимуляции глутаматных рецепторов. *Патогенез*, **16** (4), 168–173 (2018).

67. Surin A. M., Gorbacheva L. R., Savinkova I. G., Sharipov R. R., Khodorov B. I., and Pinelis V. G. Study on ATP concentration changes in cytosol of individual cultured neurons during glutamate-induced deregulation of calcium homeostasis. *Biochemistry (Moscow)*, **79** (2), 146–157 (2014). DOI: 10.1134/S0006297914020084
68. Сурин А. М. В кн.: «Нейробиологические основы возникновения и восстановительного лечения перинатального поражения центральной нервной системы у детей». Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой («Педиатр», М., 2016), сс. 9–76.
69. Weidinger A., Milivojev N., Hosmann A., Duvigneau J. C., Szabo C., Törö G., Rauter L., Vaglio-Garro A., Mkrtchyan G. V., Trofimova L., Sharipov R. R., Surin A. M., Krasilnikova I. A., Pinelis V. G., Tretter L., Moldzio R., Bayır H., Kagan V. E., Bunik V. I., and Kozlov A. V. Oxoglutarate dehydrogenase complex controls glutamate-mediated neuronal death. *Redox Biol.*, **62**, 102669 (2023). DOI: 10.1016/j.redox.2023.102669
70. Сурин А. М., Красильникова И. А., Пинелис В. Г. и Ходоров Б. И. Исследование взаимосвязи между индуцированной глутаматом отсроченной  $Ca^{2+}$ -дисрегуляции и последующей гибелью нейронов. *Патогенез*, **12** (4), 40–46 (2014).
71. Dong X. X., Wang Y., and Qin Z. H. Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Acta Pharmacol. Sin.*, **30** (4), 379–387 (2009). DOI: 10.1038/aps.2009.24
72. Косицын Н. С. *Микроструктура дендритов и аксо-дендритических связей в центральной нервной системе.* (Наука, М., 1976).
73. Зефирова А. Л. и Петров А. М. *Синаптическая везикула и механизм освобождения медиатора (экзо-эндоцитозный везикулярный цикл)* (Казань, 2010).
74. Косицын Н. С., Реутов В. П., Свинов М. М., Ионкина Е. Г. и Сорокина Е. Г. Механизм морфо-функциональных изменений клеток тканей млекопитающих при гипоксии. *Молекуляр. биология*, **32** (2), 369–371 (1998).
75. Кошелев В. Б., Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Сорокина Е. Г. и Реутов В. П. Снижение под влиянием ингибитора NO-синтазы защитного эффекта от барокамерной адаптации к гипоксии у крыс линии К–М. *Новости мед.-биол. наук*, № 1, 41–43 (2004).
76. Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Дьяконова В. Е. и Реутов В. П. Ингибиторы нейрональной и индуцибельной NO-синтазы усиливают протекторный эффект кратковременной адаптации к гипоксии у крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Изв. РАН. Сер. биол.*, № 1, 77–85 (2015).
77. Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Кошелев В. Б. и Реутов В. П. Ингибиторы нейрональной и индуцибельной NO-синтазы усиливают протекторный эффект кратковременной адаптации к гипоксии у крыс линии КМ в условиях акустической экспозиции. *Патогенез*, № 3, 68–69 (2008).
78. Крушинский А. Л., Реутов В. П., Кузенков В. С., Сорокина Е. Г., Кошелев В. Б., Фадюкова О. Е., Байдер Л. М., Куроптева З. В., Жумабаева Т. Т., Комисарова Л. Х., Рясина Т. М., Косицын Н. С., Пинелис В. Г. Оксид азота участвует в защитном эффекте от акустического стресса при кратковременной адаптации крыс линии Крушинского–Молодкиной к гипоксии. *Изв. РАН. сер. биол.*, № 3, 329–335 (2007).
79. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Самосудова Н. В. и Захарчук Н. В. Гемодинамика мозга: глутаматергическая система и цикл оксида азота в регуляции мозгового кровообращения. Новая концепция. *Тихоокеанский мед. журн.*, № 3, 38–46 (2017). DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.00-00
80. Иванов К. П. Жизнь при минимальных расходах энергии. *Успехи физиол. наук.*, **39** (1), 42–54 (2008).
81. Сорокина Е. Г., Реутов В. П., Карасева О. В., Семенова Ж. Б., Пинелис В. Г. и Смирнов И. Е. Влияние NO-генерирующих соединений на содержание аденинтрифосфата в лимфоцитах и связи с уровнями аутоантител к рецепторам глутамата у детей, перенесших черепно-мозговую травму. *Рос. педиатрич. журн.*, **27** (3), 161–167 (2024). DOI: 10.46563/1560-9561-2024-27-3-161-167
82. Экклз Д. К. *Физиология синапсов* (Мир, М., 1966).
83. Аверочкин А. И., Аверьянов Ю. Н., Алексеев В. В., Артемьев Д. В., Белова А. Н., Вейн А. М., Голубев В. Л., Гусев Е. И., Дамулин И. В., Дюкова Г. М., Захаров В. В., Зенков Л. Р., Иванова-Смоленская И. А., Иллариошкин С. Н., Карахан В. Б., Кардашев Б. А., Карлов В. В., Корниенко В. А., Коршунов А. Г., Крылов В. В., Лебедев В. В., Левин Я. И., Мельничук П. В., Мальоев С. А., Мозолевский Ю. В., Парфенов В. А., Пирадов М. А., Попелянский Я. Ю., Пронин С. Н., Скоромец А. А., Смулевич А. Б., Шмидт Т. Е., Штульман Д. Р. и Яхно Н. Н. *Болезни нервной системы: руководство для врачей.* В 2-х т. Под ред. Н. Н. Яхно (Медицина, М., 2022), т. 2
84. Bowie D. Ionotropic glutamate receptors & CNS disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, **7**, 129 (2008). DOI: 10.2174/187152708784083821
85. Ratcliffe P. J., O'Rourke J. F., Maxwell P. H., and Pugh C. W. Oxygen sensing, hypoxia-inducible factor-1 and the regulation of mammalian gene expression. *J. Exp. Biol.*, **201** (Pt 8), 1153–1162 (1998). DOI: 10.1242/jeb.201.8.1153.
86. Хама-Мурад А. Х., Павлинова Л. И. и Мокрушин А. А. Геморрагический инсульт: молекулярные механизмы патогенеза и перспективные терапевтические мишени. *Успехи физиол. наук*, **39** (3), 45–65 (2008).
87. Самосудова Н. В., Ларионова Н. П. и Чайлахян Л. М. Патологическое слияние зернистых клеток мозжечка лягушки под влиянием L- глутамата *in vitro*. *Докл. РАН*, **336** (3), 406–409 (1994).
88. Larionova N. P., Samosudova N. V., and Reutov V. P. Comparative investigations of nitric oxide and L-gluta-

- mate influence on cerebellum cellular communication. *Eur. J. Neurosci.*, **12** (Suppl. 11), 13–14 (2000).
89. Ларионова Н. П., Самосудова Н. В. и Чайлахян Л. М. Влияние L- глутамата на структуру зернистых клеток мозжечка лягушки. *Докл. РАН*, **333** (2), 127–130 (1993).
  90. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Охотин В. Е. и Косицын Н. С. *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих* (Наука, М., 1998).
  91. *Biology of the NMDA Receptor*. Ed. by A. M. Van Dongen (CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL), 2009).
  92. Cheng F., Du L., Kim J. J., Zhu F., He H., and Dai N. NMDA and AMPA receptor physiology and role in visceral hypersensitivity: a review. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, **34** (5), 471–477 (2022).
  93. Aoki C. and Sherpa A. D. Making of asynapse: recurrent roles of drebrin at excitatory synapses throughout life. *Adv. Exp. Med. Biol.*, **1006**, 119–139 (2017). DOI: 10.1007/978-4-431-56550-5
  94. Lau A. and Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflugers Arch.*, **460** (2), 525–542 (2010). DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1
  95. Nakagawa T. The biochemistry, ultrastructure, and subunit assembly mechanism of AMPA receptors. *Mol. Neurobiol.*, **42** (3), 161–184 (2010). DOI: 10.1007/s12035-010-8149-x
  96. Тихонов Д. Б. Каналоблокаторы ионотропных рецепторов глутамата. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, **107** (4–5), 403–416 (2021).
  97. Khodorov B. I. Mechanisms of destabilization of  $\text{Ca}^{2+}$ -homeostasis of brain neurons caused by toxic glutamate challenge. *Membr. Cell Biol.*, **14** (2), 149–162 (2000).
  98. Фонсова Н. А., Дубынин В. А. и Сергеев И. Ю. *Анатомия центральной нервной системы* (Изд-во «Юрайт», М., 2022).
  99. French E. D., Mura A., and Wang T. MK-801, phencyclidine (PCP), and PCP-like drugs increase burst firing in rat A10 dopamine neurons: comparison to competitive NMDA antagonists. *Synapse*, **13** (2), 108–116 (1993). DOI: 10.1002/syn.890130203
  100. Hatt H. Modification of glutamate receptor channels: molecular mechanisms and functional consequences. *Naturwissenschaften*, **86** (4), 177–186 (1999). DOI: 10.1007/s001140050593
  101. Selig D. K., Hjelmstad G. O., Herron C., Nicoll R. A., and Malenka R. C. Independent mechanisms for long-term depression of AMPA and NMDA responses. *Neuron*, **15** (2) 417–426 (1995). DOI: 10.1016/0896-6273(95)90045-4
  102. Siesjo B. K. *Brain energy metabolism* (Wiley & Sons, N.Y., 1978).
  103. Кузенков В. С., Крушинский А. Л. и Реутов В. П. Влияние нитрата натрия на развитие неврологического дефицита у крыс при неполной глобальной ишемии мозга. *Вестн. МГУ. Биология*, **16** (1), 3–6 (2011). DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2011-1-3-B
  104. Кузенков В. С., Крушинский А. Л., Реутов В. П. Нитрат натрия снижает развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной. *Вестн. МГУ. Биология*, **16** (4), 36–41 (2012). DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2012-1-3-B
  105. Кузенков В. С., Реутов В. П., Крушинский А. Л., Кошелев В. Б., Сорокина Е. Г., Байдер Л. М., Куроптева З. В. и Комиссарова Л. Х. Оксид азота вносит положительный вклад в протективное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессовых повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной. *Вестник МГУ. Биология*, **16** (1), 3–7, (2010). DOI: 10.1234/XXXX-XXXX-2010-1-3-B
  106. Ivanov K. P. Brain hypoxia and the role of active forms of oxygen and of energy deficit in the neuron degeneration. *Usp. Fiziol. Nauk*, **43** (1), 95–110 (2012). PMID: 22567831
  107. Gusakova S. V., Kovalev I. V., Smaglyi L. V., Birulina Y. G., Nosarevi A. V., Petrova I. V., Medvedev M. A., Orlov S. N., and Reutov V. P. Gas signalling in mammalian cells. *Usp. Fiziol. Nauk*, **46** (4), 53–73 (2015). PMID: 27183784
  108. Gusakova S. V., Smaglyi L. V., Birulina Y. G., Kovalev I. V., Nosarev A. V., Petrova I. V., and Reutov V. P. Molecular mechanisms of action of gas transmitters NO, CO and  $\text{H}_2\text{S}$  in smooth muscle cells and effect of NO-generating compounds (nitrates and nitrites) on average life expectancy. *Usp. Fiziol. Nauk*, **48** (1), 24–52 (2017). PMID: 29283238
  109. Сукманский О. И. и Реутов В. П. Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний. *Успехи физиол. наук*, **47** (3), 30 – 58 (2016).
  110. Dahlmanns M., Dahlmanns J. K., Savaskan N., Steiner H. H., and Yakubov E. Glial glutamate transporter-mediated plasticity: system  $\text{x}_c^-/\text{xCT}/\text{SLC7A11}$  and EAAT1/2 in brain diseases. *Front. Biosci.*, **28** (3), 57–69 (2023). DOI: 10.31083/j.fbl2803057.
  111. French E. D., Mura A., and Wang T. MK-801, phencyclidine (PCP), and PCP-like drugs increase burst firing in rat A10 dopamine neurons: comparison to competitive NMDA antagonists. *Synapse*, **13** (2), 108–116 (1993). DOI: 10.1002/syn.890130203. PMID: 8446919
  112. Kopysova I. L., Korogod S. M., Durand J., and Tyc-Dumont S. Local mechanisms of phase-dependent postsynaptic modifications of NMDA-induced oscillations in the abducens motoneurons: a simulation study. *J. Neurophysiol.*, **76** (2), 1015–1024 (1996). DOI: 10.1152/jn.1996.76.2.1015
  113. Дудылина А. Л., Иванова М. В., Калатанова А. В., Калеников Е. И., Макаров В. Г., Макарова М. Н., Шумаев К. Б. и Рууге Э. К. Генерация супероксидных радикалов митохондриями сердца и антиоксидантное действие водорастворимой формы убихинола-10. *Биофизика*, **64** (2), 282–289 (2019).
  114. Мотавкин П. А. и Черток В. М. *Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения* (Медицина, М., 1980).

115. Павлинова Л. И. и Мокрушин А. А. Регуляция активности мембранных рецепторов как механизм повышения устойчивости мозга для защиты от геморрагического инсульта. *Мол. медицина*, **4**, 18–24 (2012).
116. Мокрушин А. А. Улучшение кислотно-щелочного состава среды для длительного и обратимого криосохранения срезов мозга крыс. *Цитология*, **64** (1), 96–102 (2022).
117. Гайнуллина Д. К., Кирюхина О. О., Тарасова О. С. и Виноградова О. Л. Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия. *Успехи физиол. наук*, **44** (4), 88–102 (2013).
118. Afshari A. R., Fanoudi S., Rajabian A., Sadeghnia H. R., Mollazadeh H., and Hosseini A. Potential protective roles of phytochemicals on glutamate-induced neurotoxicity: a review. *Iran J. Basic. Med. Sci.*, **23** (9), 1113–1123 (2020). DOI: 10.22038/ijbms.2020.43687.10259
119. Qin S., Tang H., Li W., Gong Y., Li S., Huang J., Fang Y., Yuan W., Liu Y., Wang S., Guo Y., Guo Y., and Xu Z. AMPK and its activator berberine in the treatment of neurodegenerative diseases. *Curr. Pharm. Des.*, **26** (39), 5054–5066 (2020). DOI: 10.2174/1381612826666200523172334
120. Song J. H., Kang K. S., and Choi Y. K. Protective effect of casuarinin against glutamate-induced apoptosis in HT22 cells through inhibition of oxidative stress-mediated MAPK phosphorylation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **27** (23), 5109–5113 (2017). DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.10.075
121. Song J. H., Shin M. S., Hwang G. S., Oh S. T., Hwang J. J., and Kang K. S. Chebulinic acid attenuates glutamate-induced HT22 cell death by inhibiting oxidative stress, calcium influx and MAPKs phosphorylation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **28** (3), 249–253 (2018). DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.12.062
122. Song J. H., Kim S. Y., Hwang G. S., Kim Y. S., Kim H. Y., and Kang K. S. Sanguin H-11 from *Sanguisorbae radix* protects HT22 murine hippocampal cells against glutamate-induced death. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **29** (2), 252–256 (2019). DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.11.042
123. Phoraksa O., Chimkerd C., Thiyajai P., Judprasong K., Tuntipopipat S., Tencomnao T., Charoenkiatkul S., Muangnoi C., and Sukprasansap M. Neuroprotective effects of *Albizia lebbeck* (L.) Benth. leaf extract against glutamate-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human microglial cells. *Pharmaceuticals (Basel)*, **16** (7), 989–998 (2023). DOI: 10.3390/ph16070989
124. Arboix A., Oliveres M., Massons J., Pujades R., and Garcia-Eroles L. Early differentiation of cardioembolic from atherothrombotic cerebral infarction: a multivariate analysis. *Eur. J. Neurol.*, **6** (6), 677–683 (1999). DOI: 10.1046/j.1468-1331.1999.660677.x
125. Sanossian N., Ohanian A. G., Saver J. L., Kim L. I., and Ovbiagele B. Frequency and determinants of nonpublication of research in the stroke literature. *Stroke*, **37** (10), 2588–2592 (2006). DOI: 10.1161/01.STR.0000240509.05587.a2
126. Rosamond W., Flegal K., Furie K., Go A., Greenlund K., Haase N., Hailpern S.M., Ho M., Howard V., Kissela B., Kittner S., Lloyd-Jones D., McDermott M., Meigs J., Moy C., Nichol G., O'Donnell C., Roger V., Sorlie P., Steinberger J., Thom T., Wilson M., and Hong Y. Heart disease and stroke statistics — 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, **117** (4), e25–146 (2008). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998
127. Saver J. L. and Wasiak H. Stroke Council and American Stroke Association update. *Stroke*, **42** (3), 830–1001 (2011). DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.611335
128. Derdeyn C. P., Broderick J. P., and Furie K. Organizational Update: American Stroke Association Stroke Council Update. *Stroke*, **47** (1), e16–e17 (2016). DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.011517
129. Dichgans M., Sandset E.C., Kelly P. Organizational update from the European Stroke Organisation. *Stroke*, **52** (8), e517–e519 (2021). DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035358 PMID: 34310179
130. Fewel M. E., Thompson B. G. Jr., and Hoff J. T. Spontaneous intracerebral hemorrhage: a review. *Neurosurg. Focus*, **15** (4), E1 (2003). PMID: 15344894
131. Rudilosso S., Rodríguez-Vázquez A., Urrea X., and Arboix A. The potential impact of neuroimaging and translational research on the clinical management of lacunar stroke. *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (3), 1497–1506 (2022). DOI: 10.3390/ijms23031497S
132. Reutov V. P. and Sorokina E. G. Hemorrhagic stroke: why can a low-intensity stroke lead to extensive cerebral hemorrhage. *J. Surg.*, **3** (1), 1083 (2023).
133. Reutov V. P. and Sorokina E. G. General trends in the prevention and treatment of cerebrovascular disease in the XXI century. *Open J. Clin. Med. Case Reports*, **9** (17), 2043 (2023).
134. Сарибекян А. С. Хирургическое лечение геморрагического инсульта методом пункционной аспирации и локального фибринолиза (М., 2009).
135. Gállego J., Herrera M., Jericó I., Muñoz R., Aymerich N., and Martínez-Vila E. Stroke in the XXI century. Emergency care. *An Sist. Sanit. Navar.*, **31** (Suppl. 1), 15–29 (2008). PMID: 18528441
136. Weiss Y. G., Mor-Yosef S., Sprung C. L., Weissman C., and Weiss Y. Caring for a major government official: challenges and lessons learned. *Crit. Care Med.*, **35** (7), 1769–1772 (2007). DOI: 10.1097/01.CCM.0000269937.91957.44
137. Sharma B., Koren D. T., and Ghosh S. Nitric oxide modulates NMDA receptor through a negative feedback mechanism and regulates the dynamical behavior of neuronal postsynaptic components. *Biophys. Chem.*, **303**, 107114 (2023). DOI: 10.1016/j.bpc.2023.107114
138. Gainutdinov K. L., Andrianov V. V., Yafarova G. G., Bazan L. V., Bogodvid T. K., Pashkevich S. G., and Kulchitsky V. A. Changes in nitric oxide and copper con-

- tent in rat liver and hippocampus after brain ischemia modeling. *Technical Physics*, **65** (9), 1421–1426 (2020). DOI:10.1134/s1063784220090182
139. Калининченко С. Г. и Мотавкин П. А. *Кора мозжечка* (Наука, М., 2005).
  140. Саульская Н. Б., Бурмакина М. А. и Трофимова Н. А. Оксид азота тормозит функциональную активацию серотониновой системы медиальной префронтальной коры при формировании страха и уменьшает его генерализацию. *Нейрохимия*, **38** (3), 249 (2021).
  141. Воейков В. Л., Колдунов В. В. и Кононов Д. С. Длительные колебания хемилюминесценции в ходе аминно-карбонильной реакции в водных растворах. *Журн. физ. химии*, **75** (9), 1579–1585. (2001).
  142. Воейков В. Л. Активные формы кислорода – патогенны или целители? *Клинич. геронтология*, **9** (3), 27–40 (2003).
  143. Philippu A. Nitric oxide: a universal modulator of brain function. *Curr. Med. Chem.*, **23** (24), 2643–2652 (2016). DOI: 10.2174/0929867323666160627120408
  144. Dubler N. N. and Kalkut G. E. Caring for VIPs in the hospital: the ethical thicket. *Isr. Med. Assoc. J.*, **8** (11), 746–750 (2006). PMID: 17180823
  145. Naparstek Y. Ariel Sharon's illness: should we dedicate a medical journal issue to a single case study? *Isr. Med. Assoc. J.*, **8** (11), 739 (2006). PMID: 17180820
  146. Реутов В. П., Ажипа Я. И. и Каюшин Л. П. Кислород как ингибитор нитритредуктазной активности гемоглобина. *Изв. АН СССР. Сер. биол.*, № 3, 408–418 (1983).
  147. Cosby K., Partovi K. S., Crawford J. H., Patel R. P., Reiter C. D., Martyr S., Yang B. K., Wacławski M. A., Zalos G., Xu X., Huang K. T., Shields H., Kim-Shapiro D. B., Schechter A. N., Cannon R. O. 3rd, and Gladwin M. T. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation. *Nat. Med.*, **9** (12), 1498–1505 (2003). DOI: 10.1038/nm954
  148. Lundberg J. O., Gladwin M. T., Ahluwalia A., Benjamin N., Bryan N. S., Butler A., Cabrales P., Fago A., Feelisch M., Ford P. C., Freeman B. A., Frenneaux M., Friedman J., Kelm M., Kevil C. G., Kim-Shapiro D. B., Kozlov A. V., Lancaster J. R. Jr., Lefer D. J., McColl K., McCurry K., Patel R. P., Petersson J., Rassaf T., Reutov V. P., Richter-Addo G. B., Schechter A., Shiva S., Tsuchiya K., van Faassen E. E., Webb A. J., Zuckerbraun B. S., Zweier J. L., and Weitzberg E. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics. *Nat. Chem. Biol.*, **5** (12), 865–869 (2009). DOI: 10.1038/nchembio.260
  149. Реутов В. П. и Черток В. М. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга. *Тихоокеанский мед. журн.*, № 2, 10–20 (2016).
  150. Reutov V. P., Azhipa I. A., and Kaiushin L. P. Electron paramagnetic resonance study of the products of the reaction between nitrogen oxides and several organic compounds. *Bull. Eksp. Biol. Med.*, **86** (9), 299–301 (1978). PMID: 212136
  151. Malyshev A. Y. and Balaban P. M. Synaptic facilitation in *Helix* neurons depends upon postsynaptic calcium and nitric oxide. *Neurosci. Lett.*, **261** (1–2), 65–68 (1999). DOI: 10.1016/s0304-3940(98)01010-6
  152. Balaban P. M., Roshchin M. V., and Korshunova T. A. Two-faced nitric oxide is necessary for both erasure and consolidation of memory. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. im. I. P. Pavlova*, **61** (3), 274–280 (2011). PMID: 21861383
  153. Balaban P. M. and Korshunova T. A. Network, cellular and molecular mechanisms of plasticity in simple nervous systems. *Usp. Fiziol. Nauk*, **42** (4), 3–19 (2011). PMID: 22145308
  154. Korshunova T. A. and Balaban P. M. Nitric oxide is necessary for long-term facilitation of synaptic responses and for development of context memory in terrestrial snails. *Neuroscience*, **266**, 127–135 (2014). DOI: 10.1016/j.neuroscience.2014.02.004T
  155. Balaban P. M., Roshchin M., Timoshenko A. K., Gainutdinov K. L., Bogodvid T. K., Muranova L. N., Zuzina A. B., Korshunova T. A. Nitric oxide is necessary for labilization of a consolidated context memory during reconsolidation in terrestrial snails. *Eur J Neurosci.*, **40** (6), 2963–2970 (2014). DOI: 10.1111/ejn.12642
  156. Bal N. V., Rysakova M. P., Vinarskaya A. K., Ivanova V., Zuzina A. B., and Balaban P. M. Cued memory reconsolidation in rats requires nitric oxide. *Eur. J. Neurosci.*, **45** (5), 643–647. (2017) DOI: 10.1111/ejn.13503
  157. Maltsev A. V., Bal N. V., and Balaban P. M. LTP suppression by protein synthesis inhibitors is NO-dependent. *Neuropharmacology*, **146**, 276–288 (2019). DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.12.009A
  158. Ivanova V. O., Balaban P. M., and Bal N. V. Modulation of AMPA receptors by nitric oxide in nerve cells. *Int. J. Mol. Sci.*, **21** (3), 981 (2020). DOI: 10.3390/ijms21030981
  159. Maltsev A. V., Nikiforova A. B., Bal N. V., and Balaban P. M. Amyloid A $\beta_{25-35}$  aggregates say “NO” to long-term potentiation in the hippocampus through activation of stress-induced phosphatase 1 and mitochondrial Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> exchanger. *Int. J. Mol. Sci.*, **23** (19), 11848 (2022). DOI: 10.3390/ijms231911848
  160. Balaban P. M. Cellular mechanisms of behavioral plasticity in simple nervous systems. *Neurosci. Behav. Physiol.*, **38** (5), 453–459 (2008). DOI: 10.1007/s11055-008-9002-9
  161. Tishkina A., Rukhlenko A., Stepanichev M., Levshina I., Pasikova N., Onufriev M., Moiseeva Y., Piskunov A., and Gulyaeva N. Region-specific changes in activities of cell death-related proteases and nitric oxide metabolism in rat brain in a chronic unpredictable stress model. *Metab. Brain Dis.*, **27** (4), 431–441 (2012). DOI: 10.1007/s11011-012-9328-4
  162. Gulyaeva N. V., Onufriev M. V., and Stepanichev M. Yu. NO synthase and free radical generation in brain regions of old rats: correlations with individual behaviour. *Neurore-*

- port, **6** (1), 94–96 (1994). DOI: 10.1097/00001756-199412300-00025
163. Garthwaite G., Hampden-Smith K., Wilson G. W., Goodwin D. A., and Garthwaite J. Nitric oxide targets oligodendrocytes and promotes their morphological differentiation. *Glia*, **63** (3) 383–399 (2015). DOI: 10.1002/glia.22759
164. Garthwaite J. From synaptically localized to volume transmission by nitric oxide. *J. Physiol.*, **594** (1), 9–18 (2016). DOI: 10.1113/JP270297
165. Garthwaite J. NO as a multimodal transmitter in the brain: discovery and current status. *Br. J. Pharmacol.*, **176** (2), 197–211 (2019). DOI: 10.1111/bph.14532
166. Николс Дж. Г., Мартин А. Р., Валлас Б. Дж. и Фукс П. А. *От нейрона к мозгу* (Едиториал УРСС, М., 2003).
167. Сидоров А. В., Каравай Т. В. и Чумак А. Г. Вклад свободнорадикальных форм азота и кислорода в формирование активности нервных центров. *Вестник БГУ*, **2** (1), 61–66 (2009).
168. Osipov A. N., Borisenko G. G., and Vladimirov Y. A. Biological activity of hemoprotein nitrosyl complexes. *Biochemistry (Moscow)*, **72** (13), 1491–1504 (2007). DOI: 10.1134/s0006297907130068
169. *Справочник химика*, в 7 томах. Под ред. чл.-корр. АН СССР Б. П. Никольского (Химия, М., 1962–1966).
170. Осипов А. Н., Борисенко Г. Г. и Владимиров Ю. А. Биологическая роль нитрозильных гемопротеинов. *Успехи биол. химии*, **47**, 259–292 (2007).
171. Зиматкин С. М., Бонь Е. И. и Максимович Н. Е. Роль нейроглобина при церебральной ишемии/гипоксии и другой нейропатологии. *Журн. Гродненского гос. мед. ун-та*, **16** (6), 639–648 (2018). DOI: 10.25298/2221-8785-2018-16-6-643-647
172. Huie R. E. and Padmaja S. The reaction of NO with superoxide. *Free Radic. Res. Commun.*, **18** (4), 195–199 (1993). DOI: 10.3109/10715769309145868
173. Зиятдинова Г. К., Захарова С. П. и Будников Г. К. Реакции фенольных антиоксидантов с электрогенерированным супероксид анион-радикалом и их аналитическое применение. *Ученые записки Казанского ун-та*, **157** (2), 129–142 (2015).
174. Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Дьяконова В. Е. и Реутов В. П. Влияние ингибиторов индуцибельной и нейрональной NO-синтаз на развитие аудиогенных стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **150** (7), 38–41 (2010).
175. Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Дьяконова В. Е. и Реутов В. П. Влияние ингибиторов индуцибельной и нейрональной NO-синтаз на развитие геморрагического инсульта в эксперименте. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **114** (8-2), 21–27 (2014).
176. Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Дьяконова В. Е. и Реутов В. П. Ингибиторы индуцибельной и нейрональной NO-синтаз усиливают протекторный эффект кратковременной адаптации к гипоксии у крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Изв. РАН. Сер. биол.*, № 1, 77–85 (2015).
177. Крушинский А. Л., Реутов В. П. и Кузенков В. С. Оксид азота участвует в защитном эффекте от акустического стресса при кратковременной адаптации крыс линии Крушинского–Молодкиной к гипоксии. *Изв. РАН. Сер. биол.*, **3**, 329–335 (2007).
178. Крушинский А. Л., Реутов В. П. и Кузенков В. С. Влияние NO-генерирующего соединения и ингибитора NO-синтазы на реализацию механизмов кратковременной адаптации к гипоксии у крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Актуальные проблемы транспортной медицины*, **10** (4), 117–123. (2007).
179. Кошелев В. Б., Крушинский А. Л., Кузенков В. С., Сорокина Е. Г. и Реутов В. П. Снижение под влиянием ингибитора NO-синтазы защитного эффекта от барокамерной адаптации к гипоксии у крыс линии К–М. *Новости мед.-биол. наук*, № 1, 41–43 (2004).
180. Кузенков В. С., Реутов В. П. и Крушинский А. Л. Оксид азота вносит положительный вклад в протекторное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Вестн. МГУ, Сер. 16. Биология*, **16** (1), 3–7 (2010).
181. Фадюкова О. Е., Кузенков В. С., Реутов В. П., Крушинский А. Л., Буравков С. В. и Кошелев В. Б. Антистрессорное и ангиопротекторное влияние оксида азота на крыс линии Крушинского–Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии. *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, **90** (1), 89–96 (2005).
182. Kositsyn N. S. Axi-dendritic relations in the brain stem reticular formation. *The Journal of Comparative Neurology*, **122** (1), 9–17 (1964).
183. Kositsyn N. S. On the modes of distribution of the synaptic ends of a separate axon system on a single neuron. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **159**, 648–651 (1964).
184. Kositsyn N. S. and Eliseeva Z. V. Axi-dendritic association of the pyramidal neurons of the sensorimotor cortex in the cat. *Bull. Eksp. Biol. Med.*, **62** (8), 101–103 (1966).
185. Розенштраух Л. В. и Реутов В. П. Памяти выдающегося физиолога, нейрофизиолога и биофизика Платона Григорьевича Костюка (20.08.1924–10.05.2010). *Успехи физиол. наук*, **41** (4), 103–105 (2010).
186. *Механизмы памяти*. Под ред. П. Г. Костюка (Наука, М., 1987).
187. Gállego J., Herrera M., Jericó I., Muñoz R., Aymerich N., and Martínez-Vila E. Stroke in the XXI century. Emergency care. *An. Sist. Sanit. Navar.*, **31** (Suppl. 1), 15–29 (2008). PMID: 18528441
188. GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol.*, **20** (10), 795–820 (2021). DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0

189. Gibson E., Koh C. L., Eames S., Bennett S., Scott A. M., and Hoffmann T.C. Occupational therapy for cognitive impairment in stroke patients. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **3** (3), CD006430 (2022). DOI: 10.1002/14651858.CD006430.pub3
190. Go A. S., Mozaffarian D., Roger V. L., Benjamin E. J., Berry J. D., Borden W. B., Bravata D. M., Dai S., Ford E. S., Fox C. S., Franco S., Fullerton H. J., Gillespie C., Hailpern S. M., Heit J. A., Howard V. J., Huffman M. D., Kissela B. M., Kittner S. J., Lackland D. T., Lichtman J. H., Lisabeth L. D., Magid D., Marcus G. M., Marelli A., Matchar D. B., McGuire D. K., Mohler E. R., Moy C. S., Mussolino M. E., Nichol G., Paynter N. P., Schreiner P. J., Sorlie P. D., Stein J., Turan T. N., Virani S. S., Wong N. D., Woo D., and Turner M. B. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, **127** (1), 143–152 (2013). DOI: 10.1161/CIR.0b013e318282ab8f
191. Groc L., Choquet D., Stephenson F. A., Verrier D., Manzoni O. J., Chavis P. NMDA receptor surface trafficking and synaptic subunit composition are developmentally regulated by the extracellular matrix protein Reelin. *J. Neurosci.*, **27** (38), 10165–10175 (2007). DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1772-07.2007
192. Lees K. R., Caso V., and Michel P. Organizational update: European stroke organisation. *Stroke*, **46** (3), e67–e68 (2015). DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.007734
193. Lees K. R., Caso V., and Fischer U. Organizational update: report from the european stroke organisation. *Stroke*, **46** (9), e214–e215 (2015). DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009631
194. Gusev E. I. and Skvortsova V. I. *Brain Ischemia* (Springer Science & Business Media, 2003).
195. Han Y. and Lin N. Systemic inflammatory response index and the short-term functional outcome of patients with acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurol. Ther.*, (2024). Online ahead of print. DOI: 10.1007/s40120-024-00645-2
196. Benjamin E. J., Muntner P., Alonso A., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., Chamberlain A. M., Chang A. R., Cheng S., Das S. R., Delling F. N., Djousse L., Elkind M. S. V., Ferguson J. F., Fornage M., Jordan L. C., Khan S. S., Kissela B. M., Knutson K. L., Kwan T. W., Lackland D. T., Lewis T. T., Lichtman J. H., Longenecker C. T., Loop M. S., Lutsey P. L., Martin S. S., Matsushita K., Moran A. E., Mussolino M. E., O'Flaherty M., Pandey A., Perak A. M., Rosamond W. D., Roth G. A., Sampson U. K. A., Satou G. M., Schroeder E. B., Shah S. H., Spartano N. L., Stokes A., Tirschwell D. L., Tsao C. W., Turakhia M. P., VanWagner L. B., Wilkins J. T., Wong S. S., and Virani S. S. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, **139** (10), e56–e528 (2019). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000659
197. Martin S. S., Aday A. W., Almarzooq Z. I., Anderson C. A. M., Arora P., Avery C. L., Baker-Smith C. M., Barone Gibbs B., Beaton A. Z., Boehme A. K., Commodore-Mensah Y., Currie M. E., Elkind M. S. V., Evenson K. R., Generoso G., Heard D. G., Hiremath S., Johansen M. C., Kalani R., Kazi D. S., Ko D., Liu J., Magnani J. W., Michos E. D., Mussolino M. E., Naveedhan S. D., Parikh N. I., Perman S. M., Poudel R., Rezk-Hanna M., Roth G. A., Shah N. S., St-Onge M. P., Thacker E. L., Tsao C. W., Urrut S. M., Van Spall H. G. C., Voeks J. H., Wang N. Y., Wong N. D., Wong S. S., Yaffe K., and Palaniappan L. P. 2024 Heart disease and stroke statistics: A report of US and global data from the American Heart Association. *Circulation*, **149** (8), e347–e913 (2024). DOI: 10.1161/CIR.0000000000001209
198. Johnston S. C., Easton J. D., Farrant M., Barsan W., Conwit R. A., Elm J. J., Kim A. S., and Palesch Y. Y. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA. *N. Engl. J. Med.*, **379** (3), 215–225 (2018). DOI: 10.1056/nejmoa1800410
199. Klochikhina O. A. and Stakhovskaya L. V. An analysis of epidemiological indices of stroke based on the data of a regional population register from 2009 to 2012. *Zhurn. Nevrologii i Psikiatrii im. S.S. Korsakova*, **114** (6), 63–69 (2014).
200. Knight-Greenfield A., Nario J. J. Q., and Gupta A. Causes of acute stroke: a patterned approach. *Radiol. Clin. North Am.*, **57** (6), 1093–1108 (2019). DOI: 10.1016/j.rcl.2019.07.007
201. Vereshchagin N. V. and Piradov M. A. Stroke: assessment of the problem. *Neurolog. J.*, N 5, 4–7 (1999).
202. Montaña A., Hanley D. F., and Hemphill J. C. 3rd. Hemorrhagic stroke. *Handb. Clin. Neurol.*, **176**, 229–248 (2021). DOI: 10.1016/B978-0-444-64034-5.00019-5.A
203. Shamalov N. A., Stakhovskaya L. V., Klochikhina O. A., Polunina O. S., and Polunina E. A. An analysis of the dynamics of the main types of stroke and pathogenetic variants of ischemic stroke. *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova*, **119** (3–2), 5–10 (2019). DOI: 10.17116/jnevro20191190325
204. Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V. J., Rumsfeld J., Manolio T., Zheng Z. J., Flegal K., O'Donnell C., Kittner S., Lloyd-Jones D., Goff D. C. Jr., Hong Y., Adams R., Friday G., Furie K., Gorelick P., Kissela B., Marler J., Meigs J., Roger V., Sidney S., Sorlie P., Steinberger J., Wasserthiel-Smoller S., Wilson M., and Wolf P. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*, **113** (6), e85–e151 (2006). DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600
205. Clark B., Whittall J., Kwakkel G., Mehrholz J., Ewings S., and Burridge J. The effect of time spent in rehabilitation on activity limitation and impairment after stroke. *Cochrane Database Syst. Rev.*, **10** (10), CD012612 (2021). DOI: 10.1002/14651858.CD012612.pub2

206. Gállego J., Herrera M., Jericó I., Muñoz R., Aymerich N., and Martínez-Vila E. Stroke in the XXI century. Emergency care. *An. Sist. Sanit. Navar.*, **31** (Suppl. 1), 15–29 (2008).
207. Blachar Y. and Borow M. The health of leaders: information, interpretation and the media. *Isr. Med. Assoc. J.*, **8** (11), 741–743 (2006).
208. Caprio F. Z. and Sorond F. A. Cerebrovascular disease: primary and secondary stroke prevention. *Med. Clin. North. Am.*, **103** (2), 295–308 (2019). DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.001
209. Sarikaya H. and Ferro J., Arnold M. Stroke prevention – medical and lifestyle measures. *Eur Neurol.*, **73** (3–4), 150–157 (2015). DOI: 10.1159/000367652
210. Ravenell J., Leighton-Herrmann E., Abel-Bey A., De-Sorbo A., Teresi J., Valdez L., Gordillo M., Gerin W., Hecht M., Ramirez M., Noble J., Cohn E., Jean-Louis G., Spruill T., Waddy S., Ogedegbe G., and Williams O. Tailored approaches to stroke health education (TASHE): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, **19** (16), 176 (2015). DOI: 10.1186/s13063-015-0703-4
211. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., and Cushman M. (2016) Heart Disease and Stroke Statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, **133**, e38–e360 (2016), DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
212. Yaghi S., Willey J. Z., Cucchiara B., Goldstein J. N., Gonzales N. R., Khatri P., Kim L. J., Mayer S. A., Sheth K. N., and Schwamm L. H. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **48**, (12), e343–e361 (2017). DOI: 10.1161/STR.0000000000000152
213. Schwamm L., Fayad P., Acker J. E. 3rd, Duncan P., Fonarow G. C., Girgus M., Goldstein L. B., Gregory T., Kelly-Hayes M., Sacco R. L., Saver J. L., Segrest W., Solis P., and Yancy C. W. Translating evidence into practice: a decade of efforts by the American Heart Association/American Stroke Association to reduce death and disability due to stroke: a presidential advisory from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **41** (5), 1051–1065 (2010). DOI: 10.1161/STR.0b013e3181d2da7d
214. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S., Arnett D. K., Blaha M. J., Cushman M., de Ferranti S., Despres J. P., Fullerton H. J., and Howard V. J. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, **131** (4), e29–322 (2015). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152
215. Tobaldini E., Proserpio P., Oppo V., Figorilli M., Fiorelli E. M., Manconi M., Agostoni E. C., Nobili L., Montano N., Horvath T., and Bassetti C. L. Cardiac autonomic dynamics during sleep are lost in patients with TIA and stroke. *J. Sleep. Res.*, **29** (3), e12878 (2020). DOI: 10.1111/jsr.12878
216. Stakhovskaia L. V., Klochikhina O. A., Bogatyreva M. D., and Kovalenko V. V. Epidemiology of stroke in the Russian Federation: results of territory's population registry (2009–2010). *Zh. Nevrol. Psikiatr. im. S.S. Korsakova*, **113** (5), 4–10 (2013).
217. Virani S. S., Alonso A., Benjamin E. J., Bittencourt M. S., Callaway C. W., Carson A. P., Chamberlain A. M., Chang A. R., Cheng S., Delling F. N., Djousse L., Elkind M. S. V., Ferguson J. F., Fornage M., Khan S. S., Kissela B. M., Knutson K. L., Kwan T. W., Lackland D. T., Lewis T. T., Lichtman J. H., Longenecker C. T., Loop M. S., Lutsey P. L., Martin S. S., Matsushita K., Moran A. E., Mussolino M. E., Perak A. M., Rosamond W. D., Roth G. A., Sampson U. K. A., Satou G. M., Schroeder E. B., Shah S. H., Shay D. C., Spartano N. L., Stokes A., Tirschwell D. L., VanWagner L. B., and Tsao C. W. Heart Disease and Stroke Statistics – 2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, **141** (9), e139–e596 (2020). DOI: 10.1161/CIR.0000000000000757
218. Yaghi S., Willey J. Z., Cucchiara B., Goldstein J. N., Gonzales N. R., Khatri P., Kim L. J., Mayer S. A., Sheth K. N., and Schwamm L. H. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **48** (12), e343–e361 (2017). DOI: 10.1161/STR.0000000000000152
219. Liu S., Li Y., Zeng X., Wang H., Yin P., Wang L., Liu Y., Liu J., Qi J., Ran S., Yang S., and Zhou M. Burden of cardiovascular diseases in China, 1990–2016: findings from the 2016 global burden of disease study. *JAMA Cardiol.*, **4** (4), 342–352 (2019). DOI: 10.1001/jamacardio.2019.0295
220. Wang Y. J., Li Z. X., and Gu H. Q. Chronic and non-communicable disease control and prevention. *Stroke Vasc. Neurol.*, **5** (3), 211–239 (2020). DOI: 10.1136/svn-2020-000457
221. Wang Y., Liu Y., Liu R., and Zhao J. Cluster-randomised controlled trial of Stroke 1-2-0 education programme to reduce stroke prehospital delay in China: a study protocol. *BMJ Open*, **11** (5), e048064 (2021). DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048064, PMID: 34035108
222. Wu S., Wu B., Liu M., Chen Z., Wang W., Anderson C. S., and Zhang S. Stroke in China: advances and challenges in epidemiology, prevention, and management. *Lancet Neurol.*, **18**, 394–405 (2019). DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30500-3
223. Zhao J. and Liu R. Stroke 1-2-0: a rapid response programme for stroke in China. *Lancet Neurol.*, **16** (1), 27–28 (2017). DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30283-6.
224. Zhou M., Wang H., and Zeng X. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990–2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*, **394**, 1145–1158 (2019).
225. Косицын Н. С. *Нервная клетка здоровая и больная* (М., 1987).

226. Колосов Н. Г. *Морфология межнейронных связей. К морфологии межнейронных связей* (М.–Л., 1961).
227. Реутов В. П. и Шехтер А. Н. Как в XX веке физики, химики и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? *Успехи физ. наук*, **180** (4), 393–414 (2010). DOI: 10.3367/UFNr.0180.201004d.0393
228. Реутов В. П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота. *Биохимия*, **64** (5), 634–651 (1999).
229. Реутов В. П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности. *Биохимия*, **67** (3), 353–376 (2002).
230. Li J., Wang J., Shen Y., Dai C., Chen B., Huang Y., Xu S., Wu Y., and Li Y. Hyperoxygenation with cardiopulmonary resuscitation and targeted temperature management improves post-cardiac arrest outcomes in rats. *J. Am. Heart Assoc.*, **9** (19), e016730 (2020). DOI: 10.1161/JAHA.120.016730
231. Dasenbrock H. H., Smith T. R., Rudy R. F., Gormley W. B., Aziz-Sultan M. A., and Du R. Reoperation and readmission after clipping of an unruptured intracranial aneurysm: a National Surgical Quality Improvement Program analysis. *J. Neurosurg.*, **128** (3), 756–767 (2018). DOI: 10.3171/2016.10.JNS161810
232. Базян А. С., Реутов В. П. Физиолог, биофизик и эмбриолог Левон Михайлович Чайлахян. *Биофизика*, **55** (3), 554–556 (2010).
233. Базян А. С. и Реутов В. П. Памяти члена-корреспондента РАН Левона Михайловича Чайлахяна – ученого и мыслителя. *Успехи физиол. наук*, **41** (1), 103–109 (2010).
234. Реутов В. П. К вопросу о механизме ультраструктурных изменений в центральном звене передачи сигнала между нейронами – синапсе – при обучении, функциональной гипоксии, а также при ишемии/гипоксии. Восстанавливая традиции посмертной славы: памяти Н.С. Косицына (16.05.1934–19.08.2020) – неординарного ученого, человека, педагога и популяризатора науки. *Евразийское научное объединение*, **10** (68), 183–214 (2020). DOI: 10.5281/zenodo.4287468
235. Черток В. М., Реутов В. П. и Охотин В. Е. Павел Александрович Мотавкин – человек, педагог, ученый. *Тихоокеанский мед. журн.*, **2**, 7–8 (2012).
236. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Охотин В. Е. и Свинов М. М., Николай Степанович Косицын (К 75-летию со дня рождения). *Успехи физиол. наук*, **40** (4), 94–95 (2009).
237. Брода Э. *Эволюция биоэнергетических процессов* (Мир, М., 1978).
238. Маргелис Л. *Роль симбиоза в эволюции клетки* (Мир, М., 1983).
239. Реутов В. П. Цикл окиси взота. *Успехи биол. химии*, **35**, 189–228 (1995).
240. Реутов В. П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. *Вестн. Рос. акад. мед. наук*, № 4, 35–41 (2000).
241. Реутов В. П., Давыдова Л. А. и Сорокина Е. Г. Тканеинженерные конструкции в биофизике, неврологии, и других областях, отраслях и разделах биофизики. *Биофизика*, **67** (5), 1009–1029 (2022). DOI: 10.31857/S0006302922050209
242. Костюк П. Г., Светайло Э. Н. и Ланге К. А. *Физиологические науки в Академии наук СССР (1963–1983)* (М.–Л., 1983).
243. Реутов В. П., Охотин В. Е., Шуклин А. В., Сорокина Е. Г., Косицын Н. С. и Гурин В. Н. Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты. *Успехи физиол. наук*, **38** (4), 39–58 (2007).
244. Реутов В. П., Сорокина Е. Г., Швалев В. Н., Космачевская О. В., Свинов М. М., Крушинский А. Л., Кузенков В. С. и Косицын Н. С. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек. *Успехи физиол. наук*, **43** (4), 73–93 (2012).
245. Швалев В. Н., Реутов В. П., Рогоза А. Н., Сергиенко В. Б., Аншелес А. А. и Ковалев В. П. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний. *Тихоокеанский мед. журн.*, № 1, 10–14 (2014).
246. Швалев В. Н., Рогоза А. Н., Реутов В. П., Ковалев В. П., Зюзина Н. Е. и Конишев И. М. Особенности нейрогенной регуляции сердечно-сосудистой системы и ее нарушение в онтогенезе. *Морфология*, № 5, 133–134 (2013).
247. Швалев В. Н., Реутов В. П. и Рогоза А. Н. Анализ возрастных изменений трофики сердечно-сосудистой системы в норме и в условиях патологии. *Морфологические ведомости*, № 3, 6–11 (2012).
248. Швалев В. Н., Реутов В. П., Рогоза А. Н., Сергиенко В. Б., Сосунов А. А. и Ковалев В. П. Морфофункциональные исследования нейрогенной природы заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Морфологические ведомости*, № 1, 6–20 (2014). DOI: 10.17750/KMJ2015-598
249. Швалев В. Н., Рогоза А. Н. и Реутов В. П. Развитие традиций казанской медицинской школы – изучение морфологических основ нервной трофики. *Казанский мед. журн.*, **95** (2), 175–180 (2014).
250. Швалев В. Н., Рогоза А. Н., Тарский Н. А., Сергиенко В. Б., Аншелес А. А., Реутов В. П., и Юдаев А. А. Внезапная сердечная смерть и морфофункциональная диагностика предшествующих возрастных нейродистрофических изменений организма. *Тихоокеанский мед. журн.*, № 1, 42 (2017).
251. Швалев В. Н., Реутов В. П., Сергиенко В. Б., Рогоза А. Н., Масенко В. П. и Аншелес А. А. Механизмы развития кардиологических заболеваний при

- возрастных нарушениях состояния нервной системы. *Казанский мед. журн.*, **97** (4), 598–606 (2016).
252. Реутов В. П., Швалев В. Н., Розина В. Н., Сорокина Е. Г. и Самосудова Н. В. Нитратно-нитритный фон существования человека и сердечно-сосудистые заболевания. *Евразийский кардиологич. журн.*, № 3, 108 (2016).
  253. Новосельцев В. Н. и Новосельцева Ж. А. Здоровье, гомеостаз и долголетие. *Успехи геронтологии*, **24** (4), 553–562 (2011).
  254. Медникова Ю. С., Воронков Д. Н., Худоерков Р. М., Пасикова Н. В. и Захарова Н. М. Активная и пассивная составляющие нейронального возбуждения и его глиальное сопровождение. *Биофизика*, **66** (4), 756–773 (2021). DOI: 10.31857/s0006302921040165
  255. Schekman R. and Singer S. J. Clustering and endocytosis of membrane receptors can be induced in mature erythrocytes of neonatal but not adult humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73** (11), 4075–4079 (1976). DOI: 10.1073/pnas.73.11.4075
  256. Novick P. and Schekman R. Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **76** (4), 1858–1862 (1979). DOI: 10.1073/pnas.76.4.1858
  257. Novick P., Field C., and Schekman R. Identification of 23 complementation groups required for post-translational events in the yeast secretory pathway. *Cell*, **21** (1), 205–215 (1980). DOI: 10.1016/0092-8674(80)90128-2
  258. Südhof T. C. and Rothman J. E. Membrane fusion: grappling with SNARE and SM proteins. *Science*, **323** (5913), 474–477 (2009). DOI: 10.1126/science.1161748
  259. Rothman J. E. and Schekman R. Molecular mechanism of protein folding in the cell. *Cell*, **146** (6), 851–854 (2011). DOI: 10.1016/j.cell.2011.08.041
  260. Südhof T. C. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron*, **80** (3), 675–690 (2013). DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.022
  261. Südhof T. C. The molecular machinery of neurotransmitter release (Nobel lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **53** (47), 12696–12717 (2014). DOI: 10.1002/anie.201406359
  262. Lehninger A. L. *The mitochondrion; molecular basis of structure and function* (N.-Y., 1964).

## Typical Pathological Process in Glutamate Neurotoxicity: the Role of Reactive Nitrogen and Oxygen Species

V.P. Reutov\*, N.V. Pasikova\*, and E.G. Sorokina\*\*

\*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,  
ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia

\*\*National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation,  
Lomonosovsky prosp. 2, Moscow, 119991 Russia

The disruption of major regulatory mechanisms of nerve cells can lead to glutamate neurotoxicity/excitotoxicity. This phenomenon most often occurs in hypoxia/ischemia, during inflammatory processes, activation of immune and autoimmune responses. Pathological changes in the brain in the early stages of diseases are nonspecific. The distinction between pathological change and physiological norm is small. These typical pathological processes are common with a variety of diseases. They may also occur in ischemic and hemorrhagic strokes. The main objective of this work was to analyze some physiological and cytochemical processes that are associated with the neurotransmitter glutamate, as well as with highly reactive and highly toxic compounds such as reactive nitrogen and oxygen species. Reactive nitrogen ( $\bullet\text{NO}$ ) and oxygen ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) species can affect almost all major components of cells and subcellular structures. At low concentrations, they perform a regulatory function. Mechanism analysis of toxic effects of glutamate, reactive nitrogen and oxygen species was essential for the development of new methods of protection against the damaging effects of the said substances thereby using these methods in treatment of ischemic and hemorrhagic strokes.

*Keywords: glutamate, nitric oxide, nitric oxide cycle, superoxide anion radical, superoxide anion radical cycle, nitrogen dioxide,  $\bullet\text{OH}$  radicals, peroxynitrites*