www.esa-conference.ru

Высокая чувствительность тканей мозга к ишемии/гипоксии: причины и следствия

[1]Реутов Валентин Палладиевич, доктор биологических наук
[2]Сорокина Елена Геннадьевна, кандидат биологических наук
[3]Самосудова Нина Васильевна, кандидат биологических наук
[4]Перфилова Валентина Николаевна, доктор биологических наук
[4]Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук
[5]Лычкова Алла Эдуардовна, доктор медицинских наук
[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение
Институт вышей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, РФ
[2]Научно-практический центр здоровья детей Минздрава РФ
[3]Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН Москва, РФ
[4]Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград
[5]Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения; Москва, РФ

Аннотация. *Известна высокая чувствительность тканей мозга к ишемии/гипоксии. Такая особенность тканей мозга обусловлена тем, что в нервных клетках отсутствуют значительные запасы энергетических ресурсов. В обзоре анализируются причины и следствия этого явления, а так же практическое их использование при развитии инсультов. Неврологические нарушения двигательной активности являются характерными особенностями при развитии инсультов. Пациенты и экспериментальные животные при развитии у них инсультов, как правило, находятся в состоянии повышенной двигательной активности. Снижение двигательной активности и артериального давления, перевод пациентов в спокойное состояние, близкое к физиологическому сну, являются оправданными в этих условиях. Эти лечебные мероприятия используют в клиниках: пациентов переводят в «искусственную» кому. При этом потребность в поступлении O_2 в их организм и его потребление митохондриями нейронов и глиальных клеток значительно снижаются, также снижается воздействие оксидативного и нитрозативного стресса*

Ключевые слова: *гипоксия/ишемия мозга, неврологические нарушения двигательной активности при ишемических и геморрагических инсультах, оксидативный и нитрозативный стрессы, циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала.*

Одной из наиболее важных физиологических функций живых организмов является дыхание и сопряженная с этим процессом энергетическая функция митохондрий клеток тканей живых организмов. Во второй половине XX в. исследователи выяснили, что высокая чувствительность тканей мозга к ишемии/гипоксии обусловлена тем, что в нервных клетках *отсутствуют значительные запасы энергетических ресурсов*, а те, которые имеются, способны поддержать жизнь нейронов приблизительно в течение 2-7 мин (в зависимости от индивидуальных особенностей и степени тренированности) [1-4]. Это связано с тем, что мозг человека в покое получает около 60 мл крови/мин, потребляет 3.30-3.35 мл/мин O_2 и 7 мг глюкозы на 100 г ткани [1, 3, 4]. По энергозатратам – это составляет приблизительно 3.5 кал/сек на мозг массой около 1300 – 1400 г. [1, 2, 3]. При нормальной двигательной активности потребление кислорода мозгом изменяется незначительно. Самое значительное потребление O_2 мозгом – на 60-70% – происходит только при очень сильных эмоциональных возбуждениях, сопряженных с высокой двигательной активностью [1, 3].

Эмоциональное возбуждение и высокая двигательная активность у крыс линии Крушинского-Молодкиной (К-М) под влиянием акустического стресса приводили к развитию геморрагического инсульта на фоне сильного отека [5], набуханию синапсов – терминалей мшистых волокон на дендритах зернистых клеток, а также повреждению нейронов и глиальных клеток [5-33]. Крысы линии К-М, переживавшие акустический стресс в условиях вынужденного покоя (обездвиженные животные в плексиглазовых пеналах) значительно легче переносили указанные выше воздействия [5]. Вынужденный покой также приводил к снижению у этих животных площадей внутримозговых, субдуральных и субарахноидальных кровоизлияний [5].

Неврологические нарушения двигательной активности являются характерными особенностями при развитии инсультов [34-36]. Пациенты и экспериментальные животные при развитии у них инсультов, как правило, находятся в состоянии повышенной двигательной активности. Снижение двигательной активности и артериального давления, перевод пациентов в спокойное состояние, близкое к физиологическому сну, являются оправданными в этих условиях. Эти лечебные мероприятия используют в клиниках: пациентов переводят в «искусственную» кому. При этом потребность в поступлении O_2 в их организм и его потребление митохондриями нейронов и глиальных клеток значительно снижаются, также снижается воздействие *оксидативного* и *нитрозативного* стресса [37-128].

Чем опасен нитрозативный и оксидативный стресс: причины и следствия?

Общепризнано, что первые живые организмы были автотрофами. Считают, что первые фотосинтезирующие организмы появились на Земле около четырех миллиардов лет назад [60, 129-131]. Несмотря на наличие связанного O_2 в воде и появление в результате деятельности сине-зеленых водорослей O_2 в атмосфере, биогенный O_2 быстро связывался недоокисленными компонентами литосферы – железом и другими металлами. Однако в результате исчерпания запасов доступных акцепторов электронов в земной коре и продолжавшейся деятельности фотосинтезирующих организмов, содержание O_2 в земной атмосфере достигло 1% [130]. Биосфера Земли стала преимущественно аэроб-

ЕВРАЗИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ EURASIAN SCIENTIFIC ASSOCIATION
www.esa-conference.ru

ной при сохранении мелких анаэробных зон и экологических ниш. Кислород, после достижения концентрации выше 1% оказался мощным фактором ускорения биологической эволюции [130]. Это событие получило название «кислородная катастрофа» или «экологический кризис» [60, 129-131]. При концентрации O_2 в атмосферном воздухе более 21% у животных, растений и микроорганизмов развивается *оксидативный стресс*. Таким образом, *оксидативный стресс* – это цена, которую приходится платить всем аэробным организмам за более эффективные биоэнергетические механизмы и связанные с ними высокую двигательную, эмоциональную и мыслительную активность [122, 133].

Нитрозативный стресс – это цена за сохранение эволюционно древнего *нитратно-нитритного дыхания* (присущего практически всем микроорганизмам и растениям) при наличии *кислородного дыхания* [60, 129-131]. Нитратно-нитритное дыхание сохранилось в процессе эволюции у позвоночных животных потому, что Природа никогда не отбрасывает однажды удачно найденные решения. NO-синтазы – это биохимические структуры, содержащие компоненты электронно-транспортных цепочек, которые в процессе эволюции появились позднее дыхательных (электронно-транспортных) цепочек митохондрий эукариотических клеток [60, 84, 88, 89]. В отличие от электронно-транспортных цепочек митохондрий, способных к синтезу ATP, NO-синтазы не выполняют энергетическую функцию и переносят электроны на O_2. Следовательно, они могли появиться лишь тогда, когда появился молекулярный O_2, который превращаясь в $^{\bullet}O_2^-$ на цитохроме P-450 NO-синтаз, окисляет при участии этих ферментов гуанидиновый азот NH_2-групп L-аргинина в NO для участия во внутри- и межклеточной сигнализации с участием растворимой гемсодержащей гуанилатциклазы и cGMP [108]. Этим участие NO во внутри- и межклеточной сигнализации не ограничивается, точно так же, как и состав газомедиаторов, участвующих в этой сигнализации, не ограничивается NO [43, 117, 134]. Однако роль NO и NO-генерирующих соединений, а также путь NO → растворимая гуанилатциклаза (sGC) → cGMP, являются доминирующими [108].

Наибольшим повреждающим действием обладает диоксид азота (NO_2) [67, 68]. Это соединение, взаимодействуя с молекулами H_2O, превращается в азотную и азотистую кислоту, а взаимодействуя с липидами мембран клеток, вызывает их окисление и локальные повреждения мембран [91, 135]. Эти повреждения вызывают выход протеаз и фосфолипаз, которые оказывают дополнительные нарушения и повреждения белков цитоплазмы и мембран клеток и субклеточных структур. Имеются данные, которые позволяют рассматривать NO_2, как фактор, вызывающий повышенную смертность от сердечно-сосудистых и раковых заболеваний [139-145]. Это негативное влияние NO_2 может также влиять на среднюю продолжительность жизни [145]. Именно поэтому *нитраты, нитриты и оксиды азота* были отнесены к тем соединениям, которые оказали и все еще продолжают оказывать значительно большее влияние на среднюю продолжительность жизни в СССР, России и в странах СНГ, чем атомные взрывы в Хиросиме и Нагасаки [145]. Эти выводы были подтверждены при выполнении программы по снижению использования азотных удобрений в сельском хозяйстве на основании рекомендаций, предложенных Институтом высшей нервной деятельности АН СССР и одним из авторов этой статьи (В.П.Р.). Таким образом, игнорировать действие NO-генерирующих соединений при анализе механизмов токсического действия глутамата и моделей инсульта в настоящее время нельзя [139-145].

В работах [5-21, 28-33, 74, 75] представлен анализ данных литературы и результаты собственных исследований, полученных на мозжечке при токсическом воздействии глутамата (Glu) и NO-генерирующего соединения. При гипоксии/ишемии мозга, геморрагических и ишемических инсультах, ведущими патогенетическими факторами повреждения нейронов являются гиперстимуляция Glu-рецепторов возбуждающей аминокислотой глутаматом, стойкое повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}, активация NO-синтаз, деэнергизация митохондрий, нарушение ионного гомеостаза, повреждение мембран нейронов, глиальных клеток и субклеточных структур [146-148]. Под влиянием избытка Glu и NO-генерирующего соединения структура мозжечка нарушается [7-21]. При этом наблюдаются: пластические изменения структуры синапсов и синаптических пузырьков [14] – главных поставщиков нейромедиатора в мозге; отек нейронов [79-81]; повреждения мембран нейронов, глиальных клеток и субклеточных структур; слияние нейронов на фоне нарушения целостности их мембран; активация астроцитов, образующих защитные спиралевидные структуры – «обкрутки» – вокруг активных зон, синапсов, бутонов и шипиков; формирование нейроглиальных контактов [7-9, 12, 13]. Предложена концепция, согласно которой повреждение мембран при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения, является следствием нарушения циклических регуляторных механизмов, связанных с циклами NO и $^{\bullet}O_2^-$, и появления высокореакционного соединения – NO_2 [84, 85, 90, 94].

Литература:

1. *Siesjo B.K.* Mechanisms of ischemic brain damage // Crit. Care Med. 1988. V.16. P.954-963.
2. *Siesjo B.K.* Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia // J. Neurosurg. 1992. V.77. P.337-354.
3. *Иванов К.П.* Жизнь при минимальных расходах энергии // Успехи физиологических наук. 2008. Т.39. №1. С 42-54.
4. *Иванов К.П.* Гипоксия мозга и роль активных форм кислорода и недостатка энергии в дегенерации нейронов // Успехи физиологических наук. 2012. Т.43. №1. С.95-110.
5. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др.* Влияние двигательной активности на ультраструктуру нейронов мозжечка, неврологические нарушения и выживаемость крыс линии Крушинского—Молодкиной при развитии у них геморрагического инсульта // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 6. С. 806–811.
6. *Кузенков В.С., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др.* Оксид азота вносит положительный вклад в протекторное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Вестник Московского университета. Биология. 2010. Т. 16. №1. С. 3–7.
7. *Самосудова Н.В., Ларионова Н.П., Реутов В.П., Чайлахян Л.М.* Изменение молекулярного слоя мозжечка лягушки *Rana temporaria* под влиянием NO-генерирующего соединения // Докл. РАН СССР. 1998. Т. 361. № 5. С. 704–708.

8. *Самосудова Н.В., Реутов В.П.* Аутотипические септальные контакты глиальных клеток мозжечка как компенсаторно-приспособительная реакция в условиях токсического воздействия глутамата и NO-генерирующего соединения // Биологические мембраны. 2013. Т.30. № 1. С.14-20.

9. *Самосудова Н.В., Реутов В.П.* Пластические перестройки ультраструктуры мозжечка при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения // Морфология. 2015. Т.148. №5. С. 32-37.

10. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др.* Влияние двигательной активности на ультраструктуру нейронов мозжечка, неврологические нарушения и выживаемость крыс линии Крушинского—Молодкиной при развитии у них геморрагического инсульта // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 6. С. 806–811.

11. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Оксид азота как модулятор контрастности основных элементов цитоскелета // Цитология. 2000. Т. 42. № 1. С. 72–78.

12. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Нейрон-глиальные взаимодействия в условиях повреждения нейронной сети мозжечка под влиянием глутамата и оксида азота // Известия ТГРУ. 2001. № 4. С. 369–370.

13. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Нейро-глиальные контакты в молекулярном слое мозжечка при стимуляции параллельных волокон в присутствии оксида азота (модель инсульта) // Морфология. 2006. Т. 129. № 2. С. 84.

14. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Изменение ультраструктуры синаптических пузырьков глутаматергических синапсов под воздействием NO-генерирующего соединения $NaNO_2$ // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2008. Т. 146. № 7. С. 13 – 17.

15. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Роль гликогена отростков глиальных клеток мозжечка в условиях его повреждения нитритом натрия // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 8. С. 212–215.

16. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Слияние клеток-зерен мозжечка лягушки при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения // Морфология. 2011. Т.140. № 4. С. 13–17.

17. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* Возможное участие оксида азота в межнейронном взаимодействии // Докл. РАН. 2001. Т. 378. № 3. С. 417–420.

18. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* О возможной защитной роли аутотипических контактов при повреждении нейронной сети мозжечка токсическими дозами NO-генерирующего соединения // Цитология. 2005. Т. 47. № 3. С. 214–219.

19. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.*
Нейро-глиальные контакты, образующиеся в мозжечке при электрической стимуляции в присутствии NO-генерирующего соединения // Морфология. 2007. Т. 131. № 2. С. 53–58.

20. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* Образование нейроглиальных контактов при электрической стимуляции и воздействии NO-генерирующего соединения // Актуальные вопросы транспортной медицины. 2007. Т. 9. № 3. С. 127–134.

21. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Слияние клеток-зерен мозжечка лягушки при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения // Морфология. 2011. Т.140. №4. С.13-17.

22. *Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Реутов В.П.* Снижение под влиянием ингибитора NO-синтазы защитного эффекта от барокамерной адаптации к гипоксии у крыс линии К–М // Новости медико-биологических наук. 2004. №1. С. 41–43.

23. *Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е. и др.* Влияние ингибиторов индуцибельной и нейрональной NO-синтаз на развитие аудиогенных стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 7. С. 38–41.

24. *Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е. и др.* Влияние ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтаз на развитие геморрагического инсульта в эксперименте // Журн. неврол. и психиат. 2014. Т. 114. № 8. вып. 2. С. 21-27.

25. *Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Реутов В.П. и др.* Влияние L-аргинина на развитие стрессорных повреждений у крыс линии К–М // Новости медико-биол. наук. 2004. № 1. С. 61–64.

26. *Крушинский А.Л., Реутов В.П., Кузенков В.С. и др.* Оксид азота участвует в защитном эффекте от акустического стресса при кратковременной адаптации крыс линии Крушинского-Молодкиной к гипоксии // Изв. РАН. сер. биол. 2007. №3. С. 329–335.

27. *Крушинский А.Л., Реутов В.П., Кузенков В.С. и др.* Влияние NO-генерирующего соединения и ингибитора NO-синтазы на реализацию механизмов кратковременной адаптации к гипоксии у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2007. Т. 10. №4. С. 117 – 123.

28. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.В., Чайлахян Л.М.* Сравнительный анализ пластичности нейро-нейронных и нейро-глиальных инкапсулирующих взаимодействий молекулярного слоя изолированного мозжечка лягушки в условиях избытка L-глутамата и NO-генерирующего соединения // Докл. РАН. 2003. Т. 393. № 5. С. 698–702.

29. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.В., Чайлахян Л.М.* Два типа реакции глиальных клеток на стимуляцию параллельных волокон на фоне NO-генерирующего соединения как морфологическое проявление физиологической активности двух типов астроцитов в мозжечке лягушки // Докл. РАН. 2005. Т. 401. № 3. С. 419–423.

30. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.В., Чайлахян Л.М.* Glu- и NO-комплементарность межклеточного взаимодействия в главных синапсах изолированного мозжечка лягушки // Морфология. 2006. Т. 129. № 2. С. 53–54.

31. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.П., Чайлахян Л.М.* Нейроглиальный химический синапс в мозжечке взрослой лягушки // Докл. РАН. 2010. Т. 432. №2. С. 276–280.

32. *Ларионова Н.П., Самосудова Н.П., Реутов В.П., 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. 1999. Т. 369. № 6. С. 836 – 839.

33. *Ларионова Н.П., Самосудова Н.В., Реутов В.П., Чайлахян Л.М.* Сравнительное исследование изменений структуры нейрон-нейронного взаимодействия в молекулярном слое мозжечка под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения // Докл. РАН. 2001. Т. 376. № 5. С. 701–706.

34. *Бортник О.И.* Ишемический инсульт (инфаркт мозга) является наиболее частым типом стойкого нарушения мозгового кровообращения // Неврология и нейрохирургия в Беларуси. 2009. №4. С.11-15.

35. *Викторов И.В.* Морфогенез клеток Пуркинье in vivo, in situ // В кн.: Современные представления о функциях мозжечка. Ереван: Изд-во ...1984. С. 14-21.

36. *Викторов И.В.* Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. 2000. №4. С.5-10.

37. *Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П.* Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами // Физиология человека. 1990. Т. 20. №.3. С. 165 - 174.

38. *Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П., Никишкин Е.И.* Конформационные изомеры комплексов гемоглобина с окисью азота, возникающие в крови при действии нитрита натрия // Изв. АН СССР. сер. биол. 1983. №2. С. 240 - 250.

39. *Бердиев У.Б., Реутов В.П., Вишневский Е.И., Каюшин Л.П., Шекшеев Э.М.* Применение автоматизированного метода ЭПР спектроскопии для изучения влияния пестицидов и нитритов на парамагнитные свойства крови млекопитающих // Биофизика. 1990. Т.35. №2. С.382-383.

40. *Викторов И.В.* Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга // Вестник РАМН. 2000. №4. С.5-10.

41. *Гайнуллина Д.К., Кирюхина О.О., Тарасова О.С.* Оксид азота в эндотелии сосудов: регуляция продукции и механизмы действия // Успехи физиологических наук. 2013. Т.44. №4. С.88-102.

42. *Гурин А.В.* Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе // Успехи физиологических наук. 1997. Т.28. №1. С.53-60.

43. *Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В.и др.* Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 53-73.

44. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Глутаматная нейротрансмиссия и метаболизм кальция при церебральной ишемии и в нормальных условиях // Успехи физиологических наук. 2002. Т.33. № . С.80-93.

45. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина. 2001. 328 с.

46. *Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В.* Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2007. Т. 107. № 8. С.1-11.

47. *Доломатов С.И., Гоженко А.И., Москаленко Т.Я. и др.* Влияние аскорбиновой кислоты на почечный транспорт эндогенных нитратов и нитритов у человека // Экспер. и клин. фармакол. 2005. Т.68. №1. С.50-52.

48. *Дьяконова Т.Л., Реутов В.П.* Нитриты блокируют Ca^{2+}-зависимое привыкание нейронов на уровне электровозбудимой мембраны: возможная роль окиси азота // Вопр. мед. химии. 1994. Т.40. №.6. С. 20-25.

49. *Дьяконова Т.Л., Реутов В.П.* Влияние нитрита на возбудимость нейронов мозга виноградной улитки // Росс. Физиол. Журн. Им. И.М. Сеченова. 1998 . Т. 84. №11.С. 1264-1272.

50. *Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П.* NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. 2000. №4. С.30-34.

51. *Зоров Д.Б., Банникова С.Ю., Белоусов В.В. и др.* Друзья или враги. Активные формы кислорода и азота // Биохимия. 2005. Т.70. №2. С.265-272.

52. *Косицын Н.С., Реутов В.П., Свинов М.М. и др.* Механизм морфо-функциональных изменений клеток тканей млекопитающих при гипоксии // Мол. биол. 1998. Т. 32. № 2. С. 369–370.

53. *Марков Х.М.* Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиологических наук. 2001. Т.32. №3. С.49-65.

54. *Марков Х.М.* Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул // Успехи физиологических наук. 1996. Т.27. №4. С.30-43.

55. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П.* Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. 2000. Т.65. №4. С. 485–503.

56. *Пинелис В.Г., Сорокина Е.Г., Реутов В.П. и др.* Влияние токсического воздействия глутамата и нитрита на содержание циклического ГМФ в нейронах и их выживаемость // Докл. РАН. 1997. Т. 352. № 2. С. 259–261.

57. *Перфилова В.Н., Тюренков И.Н.* Глутаматные метаботропные рецепторы: структура, локализация, функции // Успехи физиологических наук. 2016. Т.47. №2. С.98-112.

58. *Плехова Н.Г., Сомова Л.М.* Физиологическая роль оксида азота при инфекционном процессе // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43. № 3. С. 62-81.

59. *Реутов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биологической химии. 1995. Т. 35. С. 189–228.

60. *Реутов В.П.* Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота // Биохимия. 1999. Т. 64. № 5. С. 634–651.

61. *Реутов В.П.* Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестн. РАМН. 2000. № 4. С. 35–41.

62. *Реутов В.П.* Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. 2002. Т. 67. № 3. С. 353–376.

63. *Реутов В.П.* О Л.А. Блюменфельде – ученом, педагоге, поэте и человеке и о проблеме оксида азота, начало которой было положено в его лаборатории // Успехи физиологических наук. 2003. Т.34.№2. С. 103-128.

64. *Реутов В.П.* Обобщающая концепция развития атеросклероза // В сборнике: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции: Весенняя сессия. Под ред. Е.Л. Глориозова 2015. С.133-135.

65. *Реутов В.П.* Симпатическая нервная система и антирадикальная защита клеток // В сборнике: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции: Весенняя сессия. Под ред. Е.Л. Глориозова 2015. С.144-159.

66. *Реутов В.П.* Роль гемсодержащих белков в системах внутриклеточной сигнализации в норме и при инсультах // Евразийское научное объединение. 2015. Т.1. №11. С.57-63.

67. *Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П.* Изучение методом электронного парамагнитного резонанса продуктов взаимодействия окислов азота с некоторыми органическими соединениями // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1978. № 9. С. 299–301.

68. *Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П.* Исследование парамагнитных центров, возникающих при взаимодействии двуокиси азота с олеиновой кислотой и тирозином // Докл. АН СССР. 1978. Т. 241. № 6. С. 1375–1377.

69. *Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П.* Кислород как ингибитор нитритредуктазной активности гемоглобина // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1983. № 3. С. 408-418.

70. *Реутов В.П., Байдер Л.М., Куроптева З.В. и др.* Экспериментальный геморрагический инсульт: влияние пептидного препарата кортексина на образование Hb-NO комплексов и других парамагнитных центров в крови // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 8. Вып. 2. С. 56–61.

71. *Реутов В.П., Гоженко Е.А., Охотин В.Е. и др.* Роль оксида азота в регуляции работы миокарда: цикл оксида азота и NO-синтазные системы в миокарде // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2007. Т. 10. №4. С. 89–112.

72. *Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г.* Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных // Физиология человека. 1994. Т.20. №.3. С.165-174.

73. *Реутов В.П., Л.П. Каюшин, Е.Г. Сорокина.* Цикл окиси азота как адаптационный механизм при гипоксии организма // Успехи физиологических наук. 1994. Т.25. №4. С.36.

74. *Реутов В.П., Кузенков В.С., Крушинский А.Л. и др.* Развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к судорожным припадкам, при действии NO-генерирующего соединения и блокатора NO-синтазы // Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук. 2002. № 1. С. 5–10.

75. *Реутов В.П., Кузенков В.С., Крушинский А.Л. и др.* Кортексин оказывает защитное действие на крыс линии Крушинского-Молодкиной, снижая смертность, площадь кровоизлияний и уменьшает уровень аутоантител к AMPA- и NMDA-рецепторам глутамата // Аллергология и иммунология. 2009. Т.10. №2. С. 178.

76. *Реутов В.П., Куроптева З.В., Байдер и др.* Образование Hb-NO комплексов в крови и мозге крыс после гипобарической гипоксии // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1 №1(13). С.55-60.

77. *Реутов В.П., Орлов С.Н.* Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента // Физиол. человека. 1993. Т.19. №1. С.124–137.

78. *Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. и др.* Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиологических наук. 2007. Т.38. № 4. С. 39–58.

79. *Реутов В.П., Самосудова Н.В., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* Влияние глутамата и NO-генерирующего соединения на ультраструктурные характеристики нейронной сети мозжечка // Новости медико-биологических наук. 2004. №1. С.57- 60.

80. *Реутов В.П., Самосудова Н.В., Филиппова Н.А. и др.* Кортексин и нитрит в сочетании с кортексином уменьшают отек и разрушение нейронов мозжечка при геморрагическом инсульте // Докл. РАН. 2009. Т.426. №3. С.410-413.

81. *Реутов В.П., Самосудова Н.В., Филиппова Н.А. и др.* Нитрит в сочетании с кортексином и кортексин уменьшают отек и разрушение нейронов мозжечка при геморрагическом инсульте // Нейроиммунология. 2009. Т.7. №1. С.88-89.

82. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* Цикл окиси азота – новый метаболический цикл, участвующий в регуляции внутриклеточной сигнализации // Мол. биол 1998. Т. 32. № 2. С. 377–378.

83. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* NO-Синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. 1998. Т. 63. № 7. С.1029–1040.

84. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* Проблема оксида азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу оксида азота, принципу цикличности и механизмам, лежащих в основе многочисленных заболеваний // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.49-55.

85. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* Может ли низкий уровень метаболизма и энергетических процессов в нейронах защищать их при гипоксических состояниях мозга и токсическом воздействии глутамата // Евразийское научное объединение. 2016. Т.2. №4(16). 82-91.

86. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Гоженко А.И. и др.* Цикл оксида азота как механизм стабилизации содержания NO и продуктов его превращения в организме млекопитающих // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008. Т.11. №8. С.22-28.

87. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П.* Цикл окиси азота и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков в организме млекопитающих // Вопр. мед. химии. 1994. Т.40. № 6. С.31-35.

88. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С.* Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине // Успехи современной биологии. 2005. №1. С. 41-65.

89. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С., Охотин В.Е.* Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности. М.: УРСС. 2003 *б.* 94 с.

90. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Кузнецова Л.В. и др.* Механизмы нарушения гемато-энцефалического барьера и поступления фрагментов рецепторов нейромедиаторов и их метаболитов в кровь при гипоксии/ишемии, развитии геморрагического инсульта, черепно-мозговой травме и эпилепсии: роль оксида азота (NO) и диоксида азота (NO_2) // Евразийское научное объединение. 2016. Т.2. №4(16). С.74-81.

91. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1997. 156 с.

92. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. и др.* Компенсаторно-приспособительные механизмы при нитритной гипоксии у крыс // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1993. № 11. С.506-508.

93. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. и др.* Резистентность нервных клеток к действию токсических доз соединений нитрита натрия у теплокровных и холоднокровных животных // Вести национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук. 2003. №1. С.75-78.

94. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В.* Повреждение мембран клеток и субклеточных структур при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения – следствие нарушения циклических регуляторных механизмов, связанных с циклами оксида азота и супероксидного анион-радикала // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1. №6(18). С.20-29.

95. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н. и др.* Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек // Успехи физиологических наук. 2012. Т.43. № 4. С. 73–93.

96. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Черненко М.А., Семенова Ж.Б.* Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1. №5(17). С.39-46.

97. *Реутов В.П., Черток В.М.* Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. №2. С. 10-20.

98. *Реутов В.П., Черток В.М., Швалев В.Н. и др.* Симпатический отдел вегетативной нервной системы сосудов крови мозга и медиаторы норадреналин и адреналин защищают эндотелий и клетки интимы от повреждающего воздействия диоксида азота (NO_2), образующегося в местах бифуркации сосудов при нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1. №1 (18). С.36-42.

99. *Салыкина М.А., Сорокина Е.Г., Красильникова И.А. и др.* Влияние селективных ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтаз на содержание АТФ и выживаемость культивируемых нейронов мозжечка крысы при гиперстимуляции глутаматных рецепторов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2013. Т.155. №1. С.47-50.

100. *Сорокина Е.Г., Вольпина О.М., Семенова Ж.Б. и др.* Аутоантитела к α7-субъединицам нейронального ацетилхолинового рецептора при черепно-мозговой травме у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 4. С. 56–60.

101. *Сорокина Е.Г., Карасева О.В., Иванова Т.Ф. и др.* Содержание эритропоэтина в крови детей, перенесших черепно-мозговую травму // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. 2014. Т.6. №4. С.378-380.

102. *Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г., Базарная Н.А. и др.* Нейроиммунологические аспекты острого и отдаленного периода черепно-мозговой травмы // Нейроиммунология. 2005. Т. 3.№ 2. С. 152–153.

103. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Винская Н.П. и др.* Частичное ингибирование цитохромоксидазы митохондрий в нейронах мозжечка защищает их от повреждений при действии токсических доз глутамата и нитрита // Вести национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук. 2003. №2. С.59-63.

104. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Гранстрем О.К. и др.* Возможная роль оксида азота в повреждении глутаматных рецепторов при эпилепсии // Известия национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук. 2002. № 1. С.18–22.

105. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Гранстрем О.К. и др.* Изучение механизмов образования аутоантител при эпилепсии и гипоксии // Нейроиммунология. 2003. Т. 1. № 2. С.137–138.

106. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г., Коршунова Т.С.* Взаимосвязь между содержанием окиси азота, циклического гуанозинмонофосфата и эндотелина в крови при нитритной гипоксии // Успехи физиологических наук. 1994. Т.25. №4. С.70-71.

107. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г. и др.* Роль оксида азота в образовании аутоантител к рецепторам глутамата // Нейроиммунология. 2002. Т.1. №1. С.267–269.

108. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г. и др.* Оксид азота и нитритные ионы в энергетике нейронов мозжечка // Актуальные вопросы транспортной медицины. 2007. Т.10. №4. С.133-136.

109. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г. и др.* Механизм потенцирующего действия альбумина при токсическом воздействии глутамата: возможная роль окиси азота // Биологические мембраны 1999. Т. 16. № 3. С. 318–323.

110. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г., Коршунова Т.С.* Взаимосвязь между содержанием окиси азота, циклического гуанозинмонофосфата и эндотелина в крови при нитритной гипоксии // Успехи физиологических наук. 1994. Т.25. №4. С.70-71.

111. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Сенилова Я.Е. и др.* Изменение содержания АТФ в зернистых клетках мозжечка при гиперстимуляции глутаматных рецепторов: возможное участие NO и нитритных ионов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2007. №4. С. 419-422.

112. *Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Алатырцев В.В. и др.* Нейромаркеры и аутоантитела к нейрофункциональным белкам в оценке тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы у детей // Аллергология и иммунология. 2009. Т. 10. № 2. С. 280–281.

113. *Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.А. и др.* Аутоантитела к рецепторам глутамата и продукты метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т.108. №3. С.67-72.

114. *Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Гранстрем О.К. и др.* Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговой травме у детей // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 8. С. 25–30.

115. *Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Карасева О.В. и др.* Повреждение и регенерация мозга при легкой и тяжелой черепно-мозговой травме у детей // В сборнике: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции: Весенняя сессия. Под ред. Е.Л. Глориозова 2015. С.139-144.

116. *Сорокина Е.Г., Черненко М.А., Реутов В.П., Семенова Ж.Б.* Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1.№5(17). С.55-60.

117. *Сукманский О.И., Реутов В.П.* Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний // Успехи физиологических наук. 2016. Т.47.№3. С.30-58.

118. *Фадюкова О.Е., Кузенков В.С., Реутов В.П. и др.* Антистрессорное и ангиопротекторное влияние оксида азота на крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 90. № 1. С. 89–96.

119. *Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др.* Анализ возрастных изменений нервной трофики сердечно сосудистой системы в норме и в условиях патологии // Морфологические ведомости. 2012. №3. С.6-11.

120. *Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н.* Нервная трофика и механизмы ее нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях: возможная роль оксида и диоксида азота // Евразийское Научное Объединение.2016.Т.1.№3(15). С.77-82.

121. *Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др.* Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. №1. С. 11-15.

122. *Швалев В.Н., Рогоза А.Н., Реутов В.П. и др.* Развитие традиций казанской медицинской школы – изучение морфологических основ нервной трофики // Казанский медицинский журнал. 2014. Т.95. №2. С. 175-180.

123. *Reutov V.P., Krushinsky A.L., Kuzenkov V.S., Koshelev V.B.* Protective Effect of Hypoxic Preconditioning on Stress Resistence of Krushinsky-Molodkina Rats Genetically Prone to Audiogenic Epilepsy // Hypoxia Med. J. 2004. V. 12. № 3-4. P.51-54.

124. *Reutov V.P., Sorokina E.G.* NO-synhase and nitrite-reductase components of nitric oxide cycle // Biochemistry (Moscow). 1998. V.63. №7. P. 874-884.

125. *Reutov V., Sorokina E.* Experimental model of neurotrauma: neuroprotective effects of neuropeptides // Brain Injury. 2016. V.30. №5-6. P.565.

126. *Samosudova N.V., Larionova N.P., Reutov V.P.* Fusion of frog cerebellar granule cells induced by the toxic effects of glutamate and an NO-generating compound // Neuroscience and Behavioral Physiology.2012. V.42. №8. P.797-801.

127. *Samosudova N.V., Reutov V.P., Krushinsky A.L.,* et al. Effect of locomotar Activity on ultrastruture of cerebellar neurons, neurological disturbances, and survival of Krushinsky- Molodkina rats with Hemorrhagic Stroke // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012. V. 153. № 6. P. 831-835.

128. *Sorokina E., Semenova J., Karaseva O. et al.* Markers of brain injury and reparation under different severity and outcomes of brain trauma in children // Brain Injury. 2016. V.30. №5-6. P.562.

129. *Бернал Дж.* Возникновение жизни. М.: Мир. 1969. 356 с

130. *Брода Э.* Эволюция биоэнергетических процессов. М.: Мир. 1978. 304 с.

131. *Маргелис Л. (Маргулис Л.)* Роль симбиоза в эволюции клетки. М.: Мир. 1983. 352 с.

132. *Балабан П.М., Захаров И.С.* Обучение и развитие: общая основа двух явлений. М.: Наука. 1992. 150 с.

133. *Балабан П.М., Коршунова Т.А.* Сетевые, клеточные и молекулярные механизмы пластичности в простых нервных системах // Успехи физиологических наук. 2011. Т.42. №4. С.3-19.

134. *Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г. и др.* Молекулярные механизмы действия газотрансмиттеров NO, CO и H_2S в гладкомышечных клетках и влияние NO-генерирующих соединений (нитратов и нитритов) на среднюю продолжительность жизни // Успехи физиологических наук. 2017. Т.48. №1. С.24-52.

135. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1998. 156 с.

136. *Реутов В.П., Черток В.М.* Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. №2. С. 10-20.

137. *Швалев В.Н., Реутов В.П., Сергиенко В.Б. и др.* Механизмы развития кардиологических заболеваний при возрастных нарушениях состояния нервной системы // Казанский медицинский журнал. 2016. Т.97. №4. С.598-606.

138. *Самосудова Н.В., Реутов В.П.* Пластические перестройки ультраструктуры мозжечка при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения // Морфология. 2015. Т.148. №5. С. 32-37.

139. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* Проблема оксида азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу оксида азота, принципу цикличности и механизмам, лежащих в основе многочисленных заболеваний // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.49-55.

140. *Реутов В.П., Дерягина В.П., Рыжова Н.И., Голубева И.С.* Активность нейтрофилов крови и перитонеальных макрофагов в процессе развития опухолей у мышей: возможная роль активных форм кислорода и оксида азота // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.64 -69.

141. *Реутов В.П.* К общей теории физиологических и патологических процессов. Новая концепция // В сб.: «Новые информационные технологии в медицине, биологии и экологии. Труды межд. конф. IT+M&Ec 2016» (Гурзуф 02.06.-12.06.2016) под ред. проф. Е.Л. Глориозова. 2016. С.113-126.

142. *Сорокина Е.Г., Черненко М.А., Реутов В.П., Семенова Ж.Б.* Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1.№5(17). С.55-60.

143. *Reutov V., Sorokina E.* Experimental model of neurotrauma: neuroprotective effects of neuropeptides // Brain Injury. 2016. V.30. №5-6. P.565. DOI:10.3109/02699052.2016.1162060.

144. *Sorokina E., Semenova J., Karaseva O., Arsenieva E., Reutov V., Pinelis V., Roshal L.* №0226. Markers of brain injury and reparation under different severity and outcomes of brain trauma in children // Brain Injury. 2016. V.30. №5-6. P.562. DOI: 10.3109/02699052.2016.1162060.

145. *Реутов В.П.* Средняя продолжительность жизни в России и перспективная программа «сохранения населения и сбережения народа» // Евразийское научное объединение. 2017. №1(23) С. 56-70.

146. *Сурин А.М., Горбачева Л.Р., Савинкова И.Г. и др.* Исследование изменений [АТФ] в цитозоле при развитии глутамат-индуцированной дизрегуляции кальциевого гомеостаза // Биохимия. 2014. Т.79. №2. С.196-208.

147. *Хама-Мурад А.Х., Павлинова Л.И., Мокрушин А.А.* Геморрагический инсульт: молекулярные механизмы патогенеза и перспективные терапевтические мишени // Успехи физиологических наук. 2008. Т.39. №3. С.45-65.

148. *Ходоров Б.И., Сторожевых Т.П., Сурин А.М. и др.* Митохондриальная деполяризация играет доминирующую роль в механизме нарушения нейронального кальциевого гомеостаза, вызванного глутаматом // Биологические мембраны. Журнал мембранной и клеточной биологии. 2001. Т.18. С.421.