

Гомеостаз, вегетативная нервная система и циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала

¹Реутов Валентин Палладиевич, доктор биологических наук,

²Сорокина Елена Геннадьевна, кандидат биологических наук,

³Самосудова Нина Васильевна, кандидат биологических наук,

^{4,5}Сукманский Олег Иванович, доктор медицинских наук,

⁶Черток Виктор Михайлович, доктор медицинских наук,

⁷Швалев Вадим Николаевич, доктор медицинских наук,

⁸Лычкова Алла Эдуардовна, доктор медицинских наук

¹Свинов Михаил Михайлович, кандидат биологических наук,

¹Косицын Николай Степанович, доктор биологических наук

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, РФ

²ФГАУ Научно-практический центр здоровья детей Минздрава России, Москва, РФ

³Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН Москва, РФ;

⁴Одесский государственный аграрный университет;

⁵Институт стоматологии НАМН Украины, Одесса, Украина

⁶Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, РФ

⁷Научно-производственный комплекс Кардиологический научный центр Минздравсоцразвития; Москва, РФ

⁸Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения; Москва, РФ

В работе обосновывается концепция о взаимосвязи биохимических и физиологических структур в поддержании гомеостаза, в частности, о том, что защита клеток сосудов крови с участием медиаторов вегетативной нервной системы способна предотвращать развитие нервно-дистрофического процесса в сосудах крови, образование атеросклеротических бляшек и снижать вероятность развития инфарктов миокарда, ишемических и геморрагических инсультов. Эта концепция хорошо согласуется с современным пониманием «болезни», согласно которому молекулярные механизмы развития патологии заключены в самом организме, приводя в сочетании с факторами окружающей среды или самостоятельно к развитию заболевания. Эта концепция также хорошо согласуется со многими теориями патологии: теорией патологии клеток Р. Вирхова, теорией нервно-дистрофического процесса А.Д. Сперанского, теорией нарушения адаптации посредством общего адаптационного синдрома (ОАС) и развития дистресса (Г. Селье).

Ключевые слова: атеросклероз, атеросклеротические бляшки, гомеостаз, нервно-дистрофический процесс, цикл оксида азота, цикл супероксидного анион-радикала, нарушение циклов свободно-радикальных активных форм азота и кислорода, теория патологии клеток Р. Вирхова, теория нервно-дистрофического процесса А.Д. Сперанского, теория нарушения адаптации посредством общего адаптационного синдрома (ОАС) и развития дистресса Г. Селье.

«Мы нашли, что давно работали над изучением роли автономной системы в поддержании стабильности состояний, сами не зная, что мы делали именно это»

У. Кеннон (1871-1945)

«Не жизнь в ненормальных условиях, не нарушение как таковое вызывает болезнь, напротив, болезнь начинается с недостаточности регуляторного аппарата»

Р. Вирхов (1821-1902)

«Если филогенез — это анамнез всего живого, то онтогенез — индивидуальный анамнез индивидуума»

Э. Геккель (1834-1919)

Введение. Гомеостаз и адаптация организма к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды осуществляется благодаря взаимодействию вегетативной нервной системы (ВНС) с эндокринной и соматической нервной системой [1–4]. ВНС осуществляет регуляцию сосудистого тонуса, иннервацию желез внутренней секреции, трофическую иннервацию скелетной мускулатуры, рецепторов и стабильное существование всей нервной системы [5–8]. Кроме того, ВНС участвует в осуществлении адаптационно-трофических влияний, а также различных

форм физической и психической деятельности. ВНС известна, как *автономная*, ввиду ее некоторой, хотя и относительной, автономности. Ее также называют *висцеральной* в связи с тем, что через посредство ее осуществляется регуляция функций внутренних органов. Функция адаптации и приспособления к окружающей среде осуществляется за счет возникновения, проведения, восприятия и переработки информации в результате возбуждения рецепторов внутренних органов (интероцепция) [8-16]. Задачей настоящей работы является обоснование концепции, согласно которой вегетативная (симпатическая) нервная система, с ее медиаторами норадреналином и адреналином, обладающими антиоксидантными и антирадикальными свойствами, защищает клетки тканей млекопитающих от повреждений, вызванных нарушениями циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала и образованием высокотоксичного и реакционноспособного диоксида азота ($\cdot\text{NO}_2$) [17–37]. Такая защита клеток сосудов крови с участием медиаторов вегетативной нервной системы и циклов оксида азота, супероксидного анион-радикала способна предотвращать образование атеросклеротических бляшек и снижать вероятность повреждения сосудов крови, а также развития инфарктов миокарда, ишемических и геморрагических

инсультов [38–48]. Эта концепция хорошо согласуется с современным пониманием «болезни», согласно которому *молекулярные механизмы развития патологии заключены в самом организме, приводя в сочетании с факторами окружающей среды или самостоятельно к развитию заболевания*. Эта концепция также хорошо согласуется со многими теориями патологии, которые будут рассмотрены ниже. В связи с этим концепция о защитной роли ВНС в механизмах поддержания гомеостаза [49-51] может быть не только дополнением к существующим теориям образования атеросклеротических бляшек и повреждения сосудов при инфарктах, ишемических и геморрагических инсультах, но и послужить основанием для формирования элементов общей теории физиологических и патологических процессов [49-56].

Общая организация вегетативной нервной системы. Периферическая ВНС состоит в основном из *симпатического* и *парасимпатического* отделов. Эти отделы в большинстве случаев действуют независимо друг от друга. Вегетативные центры симпатического отдела расположены в грудном и поясничном отделах спинного мозга. Преганглионарные симпатические нейроны, начинающиеся в спинном мозге, могут заканчиваться в околопозвоночной ганглионарной цепи, в шейном или брюшном ганглии или в терминальных ганглиях [3, 13, 15, 16]. Стимуляция постганглионарными симпатическими волокнами всех эфферентных органов (кроме потовых желез) является *симпатической* и опосредована высвобождением норадреналина, который по своей природе является фенолом биологического происхождения, обладающим антирадикальными и антиоксидантными свойствами. Катехоламины (*адреналин*, *норадреналин*) и *адренорецепторы* участвуют в *адренергической* передаче, а *ацетилхолин*, *никотиновые* и *мускариновые* рецепторы участвуют в *холинергической* передаче.

Симпатические и парасимпатические волокна касаются эффекторных клеток, проходя мимо них в иннервируемых органах. Нервные терминалы, как правило, имеют расширения (варикозы, варикозности или бутоны). Именно в этих расширениях синтезируются и хранятся в везикулах медиаторы (например, ацетилхолин, адреналин, норадреналин и др.). Кроме того, в варикозах имеется большое количество митохондрий, поставляющих энергию в виде мембранного потенциала и высокоэнергетических молекул АТФ. При распространении потенциала действия вдоль нервных терминалов, деполяризация увеличивает проницаемость мембраны волокна для ионов Ca^{2+} , позволяя им диффундировать в терминаль, что вызывает секрецию медиатора [57-60]. ВНС участвует в регуляции деятельности органов и систем, не принимающих непосредственного участия в поддержании гомеостаза, а также способствует обеспечению субъективных ощущений и различных психических функций. Таким образом, ВНС — это комплекс центральных и периферических клеточных структур, регулирующий функциональный уровень внутренней жизни организма, необходимый для адекватной реакции всех его систем. Сложные или комплексные рефлексы проходят через контролирующие вегетативные центры в центральной нервной системе (ЦНС) в головном и спинном мозге. Эти центры контролируются *гипоталамусом*, активность которого связана с ВНС [2, 4]. Самым высокоорганизованным нервным центром, связывающим ВНС с другими системами, является *кора головного мозга* [3, 4].

Кроме *адренергической* и *холинергической* передачи существует *неадренергическая* и *нехолинергическая* нейротрансмиттерная и соответствующие этим передачам нейромедиаторы [61, 62]. К ним относят нейропептиды (НП) и аденозинтрифосфат (АТФ). Эти медиаторы вместе с соответствующими рецепторами участвуют в *пептидергической* и *пуринергической* передаче. Гастринвысвобождающий пептид (ГВП) и вазоактивный интестинальный (кишечный) пептид (ВИП) служат комедиаторами в *преганглионарных симпатических волокнах*, а нейропептид Y (НП-Y) и соматостатин — в *постганглионарных волокнах*. Постганглионарные *парасимпатические волокна* используют в качестве комедиаторов нейропептиды энкефалин, вещество P и/или НП-Y [12, 61, 62].

Вегетативные нейроны, иннервирующие почки, используют в качестве медиатора *дофамин* [12, 62]. Однако, этот медиатор используется, в основном, дофаминергическими нейронами ЦНС. В ЦНС кроме ацетилхолина, дофамина и некоторых других медиаторов, широкую известность получил медиатор *глутамат*, который вместе с *глутаматными* (NMDA, AMPA и метаботропными) рецепторами участвует в *глутаматергической* передаче. В последние десятилетия стали известны также *газомедиаторы* (NO , $\bullet O_2^-$, CO и H_2S) [58, 59, 60, 63, 64–75]. Эти медиаторы могут проникать (диффундировать) из одной клетки в другую. Благодаря этой способности газомедиаторы могут участвовать не только во внутриклеточной, но и в межклеточной сигнализации в ЦНС и ВНС [12, 59, 60, 62, 63–75].

Клетки интимы, потерявшие симпатическую иннервацию в результате развития патологического процесса (например, атеросклероза), могут активироваться при стрессовой реакции адреналином и норадреналином, высвобождаемым в кровь *мозговым веществом надпочечников* [3, 4, 76]. Известно, что около 95% всех клеток в мозговом веществе надпочечников секретирует в кровь адреналин, а другие 5% — норадреналин. Синтез норадреналина в мозговом веществе аналогичен синтезу этого гормона в норадренергических нейронах. Однако большая часть норадреналина покидает везикулы и превращается в цитоплазме в адреналин [1-4]. Секреция адреналина (и некоторого количества норадреналина) существенно возрастает в ответ на стресс. Основная задача, выполняемая адреналином, — мобилизовать хранящуюся химическую энергию при помощи липолиза или гликогенолиза. Адреналин увеличивает поглощение глюкозы в скелетных мышцах и активирует ферменты, которые ускоряют гликолиз и образование лактата. Чтобы увеличить кровоток в мышцах, организм увеличивает минутный сердечный выброс. Адреналин надпочечников и норадреналин нейронов начинают стимулировать секрецию гормонов, отвечающих за восполнение исчерпанных резервов энергии, пока продолжается реакция организма на стресс. Таким образом, клетки, не иннервированные симпатически при помощи ВНС, либо потерявшие такую иннервацию в процессе индивидуального развития или патологического процесса, активируются при стрессовой реакции адреналином, высвобождаемым *мозговым веществом надпочечников* [3, 4].

Преимственность в науке — это первая и определяющая предпосылка создания новых знаний. Обусловлено это тем, что научную теорию невозможно подвергнуть проверке, не связывая ее с другими теориями [77]. В связи с этим описание краткой истории исследований в определенной области является необходимым условием при формулировке и обосновании любой новой теории. Наша кон-

цепция посвящена обоснованию *защитной, антиоксидантной и антирадикальной роли медиаторов ВНС – норадреналина и адреналина от действия высокотоксичного и реакционноспособного диоксида азота ($\bullet\text{NO}_2$), образующегося при нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала* [19]. По сути дела в этой концепции обосновываются и раскрываются *циклические молекулярные механизмы*, при помощи которых ВНС с ее медиаторами адреналином и норадреналином в норме организует свою собственную защиту и защиту окружающих клеток тканей от *молекулярных повреждений*, вызванных активными формами азота и кислорода. При нарушении этих циклических механизмов образуются высокореакционные и токсичные соединения $\bullet\text{OH}$ -радикалы и $\bullet\text{NO}_2$. Последнее соединение относится к стойким и долгоживущим радикалам, которые могут участвовать в повреждении симпатических нервных волокон, выделяющих медиаторы адреналин и норадреналин, обладающих антиоксидантной и антирадикальной активностью. В связи с этим *нарушение циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала, образование $\bullet\text{NO}_2$, снижение активности ВНС и уменьшение концентрации адреналина и норадреналина, обладающих антиоксидантной и антирадикальной активностью являются основными звеньями цепи, ведущей к развитию многих патологических процессов, в том числе к повреждению стенок сосудов и образованию атеросклеротических бляшек* [33, 34]. Важной особенностью $\bullet\text{NO}_2$ является его способность повреждать плазматические и внутриклеточные мембраны и способствовать выходу ферментов – протеаз и фосфолипаз. Последние способны активировать процессы выхода холестерина из мембран клеток и субклеточных структур и способствовать образованию липоидных структур в стенках сосудов новорожденных и детей первого года жизни [78].

Активные формы азота и кислорода являются продуктами превращения 2-х важнейших акцепторов электронов – ионов NO_2^- и O_2^- . *Эти акцепторы электронов были использованы Природой в процессе эволюции энергетических механизмов и переходу митохондрий клеток с нитратно/нитритного на кислородное дыхание. В дальнейшем активные формы азота ($\bullet\text{NO}$) и кислорода ($\bullet\text{O}_2^-$) стали использоваться в качестве вторичных посредников в системах внутри- и межклеточной регуляции* [79]. Развиваемая нами концепция хорошо согласуется практически со всеми медико-биологическими теориями и концепциями, в том числе с современным понятием «болезни», согласно которому молекулярные механизмы возникновения болезни заключены в самом организме, приводя в сочетании с факторами окружающей среды или самостоятельно к развитию заболевания [80].

В настоящее время считают, что физиологический гомеостаз поддерживается вегетативной и соматической нервной системой, комплексом гуморально-гормональных и ионных механизмов, составляющих физико-химическую систему организма, а также поведением, в котором велика роль как наследственных форм, так и приобретенного индивидуального опыта. Представление о ведущей роли вегетативной нервной системы, в особенности ее симпатoadrenalового отдела, развивалось в трудах Э. Гельгорна, Б.Р. Гесса, У. Кеннона, Л.А. Орбели, А.Г. Гинецинского и др. Организующая роль нервного аппарата (принцип нервизма) была проанализирована представителями отечественной физиологической школы – И.М. Сеченовым, И.П. Павловым, Л.А. Орбели, А.Д. Сперанским. Гумо-

рально-гормональные теории получили развитие за рубежом в работах Г. Дейла, О. Леви, Г. Селье, Ч. Шеррингтона и др. Большое внимание этой проблеме уделяли российские ученые И.П. Разенков и Л.С. Штерн [83]. Значительный вклад в исследование метасимпатической нервной системы как третьем отделе вегетативной нервной системы внес Александр Данилович Ноздрачев. Результаты его исследований позволили понять многие механизмы деятельности внутренних органов: висцеро-висцеральные и висцеро-моторные процессы, кортико-висцеральные взаимоотношения, включая осознанное управление деятельностью внутренних органов [157–160]. Работы А.Д. Ноздрачева и его сотрудников стали новым перспективным направлением научных исследований. Объединяющей теорией, которая смогла соединить все многообразные подходы к пониманию механизмов и проявлений гомеостаза стала *теория функциональных систем*, созданная Петром Кузьмичем Анохиным (1898-1974). Применение этой теории к эволюции функций дало возможность П.К. Анохину сформулировать понятие системогенеза, как общей закономерности эволюционного процесса [84].

Проанализировав историю исследования вегетативной нервной системы и ее роль в поддержании здоровья и развитии болезней [49], мы обнаружили, что, несмотря на огромную ценность клинического материала, лабораторных данных и теоретических обобщений, ни в одной из рассмотренных теорий или концепций вплоть до второй половины XX в. не были раскрыты *молекулярные механизмы*, при помощи которых ЦНС или ВНС способны организовать свою собственную защиту и защиту окружающих клеток тканей от *молекулярных повреждений*, ведущих к развитию патологических процессов. Осталась нераскрытой и сущность гомеостаза, т.е. не получен ответ на вопрос: почему существует гомеостаз и те механизмы, которые его поддерживают в живых организмах практически на всех структурно-функциональных уровнях. Ответ на последний вопрос мог бы позволить структурировать все теории и концепции о гомеостазе, «привести к общему знаменателю» теории о нормальных физиологических и патологических процессах, а также обобщить результаты исследований ВНС, участвующей в поддержании гомеостаза. Такое обобщение могло бы послужить основанием для формирования элементов общей теории физиологических и патологических процессов.

Возможные причины повреждения сосудов и нейронов мозга при геморрагических инсультах. Ранее нами было установлено, что $\bullet\text{NO}$, участвуя в циклических превращениях, может играть роль как фактора защиты, так и оказывать дополнительные повреждения у генетической линии крыс Крушинского-Молодкиной при развитии у них геморрагического инсульта [38-44, 85-91]. К защитным факторам можно отнести способность $\bullet\text{NO}$ и продуктов его превращения, например, ионов NO_2^- вызывать вазодилатацию и снижение артериального давления [92-97]. Конкретный характер действия $\bullet\text{NO}$ зависит от того, в каком месте и, в какое время до начала развития геморрагического инсульта, происходит активация или ингибирование образования $\bullet\text{NO}$ [38-44, 48-49, 56, 85, 86, 98-101]. В настоящее время считается установленным, что возбуждающая аминокислота глутамат и оксид азота ($\bullet\text{NO}$) с его продуктами превращений (например, $\bullet\text{NO}_2$, нитритные ионы – NO_2^-) играют важную роль не только при физиологических состояниях [102-107, 110-119], сопровождающихся активацией растворимой гемосодержащей гуанилатциклазы [120-

122], но и в гибели нейронов при поражениях головного мозга — инсульте, ишемии/гипоксии, черепно-мозговых травмах, а также при нейродегенеративных процессах [123-128]. Показано, что глутаматная нейротоксичность происходит, прежде всего, из-за того, что возникает нарушение ионного гомеостаза нейронов, активируются NO-синтазы, которые начинают продуцировать большое количество $\bullet\text{NO}$, при этом отмечается набухание и отек нейронов [108-119, 123-129, 131]. Доказано, что морфофункциональные изменения клеток тканей млекопитающих при гипоксии [130] обусловлены образованием в них повышенных концентраций $\bullet\text{NO}$ и продуктов их превращения [39-43, 132-137]. $\bullet\text{NO}$ также участвует в повреждении глутаматных рецепторов [138, 139] и образовании аутоантител при эпилепсии и гипоксии [139, 140, 141], изменении цитоскелета [110] и ультраструктуры нейронной сети мозжечка молекулярного и его зернистого слоя [102-107], а также активирует процессы образования нейроглиальных контактов [111, 112]. Исследования, в которых сопоставляли повреждающее воздействие глутамата и $\bullet\text{NO}$ -генерирующего соединения на нейроны мозжечка в культуре клеток [120, 125-128, 142-144], при инкубации мозжечка с этими соединениями *in vitro* [102-119], на возбудимость нейронов мозга виноградной улитки [145-147], а также в опытах на крысах линии Крушинского-Молодкиной при развитии геморрагического инсульта [39-44] показали, что $\bullet\text{NO}$ и продукты его превращения могут оказывать не только повреждающее действие, но и запускают развитие компенсаторно-приспособительных реакций [32, 136]. Полученные нами данные были использованы при анализе клинических данных у больных при черепно-мозговой травме [123, 124, 143, 144], а также помогли приблизиться к пониманию механизма действия некоторых лекарственных препаратов, одними из которых являются новые пептидные препараты [98, 149, 150].

Данные литературы и результаты собственных исследований позволяют сделать вывод: появление чрезвычайно активных соединений $\bullet\text{NO}_2$ и $\bullet\text{OH}$ -радикалов или только $\bullet\text{NO}_2$ может вызывать локальные повреждения мембран клеток сосудов в местах их разветвления. Это может быть связано с тем, что турбулентность кровотока приводит к увеличению напряжения сдвига эндотелия и активации синтеза фактора релаксации сосудов — оксида азота ($\bullet\text{NO}$) и ряда продуктов его превращения. Если циклы $\bullet\text{NO}$ и супероксидного анион-радикала не нарушены, то метаболизм $\bullet\text{NO}$, $\bullet\text{NO}_2$, NO_2^- , $\bullet\text{O}_2^-$ и продуктов их превращений с участием белков и ферментов может способствовать более экономному использованию этих соединений, а нарушение этих процессов с участием химически активных свободно-радикальных соединений может вызывать локальные повреждения мембран клеток и нервных окончаний.

Концепция о роли циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала в защите вегетативной нервной системы от повреждений активными формами азота и кислорода и в поддержании гомеостаза живых организмов. Известно, что одним из важнейших качеств исследователей в области биологии и медицины является способность видеть простое — в сложном, а в любой конструкции — ее принцип. Ранее мы указывали, что во многом концепция гомеостаза далека от своего завершения. Если с математической точки зрения гомеостаз уже давно хорошо описан, то его сущность для многих ученых продолжает оставаться неизвестной. По этому поводу А. Пуанкаре писал: "... вся-

кое обобщение до известной степени предполагает веру в единство и простоту природы. Что касается единства, то мы не сможем встретить здесь каких-либо затруднений... Нам нужно задать себе вопрос не о том, едина ли природа, но вопрос: каким образом она является единой?" В предыдущих работах мы обосновали положение о том, что за сущностью гомеостаза всегда стоит один из глобальных принципов — принцип цикличности, который подчиняет себе биологические системы на всех структурно-функциональных уровнях, принцип, способный по степени всеобщности стать в один ряд с атомарным принципом строения вещества [20, 33, 151]. Как это можно доказать или опровергнуть?

Физиологи и патофизиологи знают, для того, чтобы выяснить, насколько важна та или иная структура или функция в организме, достаточно ее выключить и посмотреть, что же при этом произойдет. Можно предложить всем нашим читателям провести мысленный эксперимент и представить, что же произойдет, если выключить все циклические (или периодические) процессы. Исчезнут при этом все биологические ритмы, в том числе периодические процессы в мозге и сердце. Гемоглобин при этом перестанет отдавать и присоединять кислород, остановится кровообращение, остановятся все насосы, осуществляющие откачку одних ионов и поступление других в клетки тканей, перестанет работать сердце. Естественно при этом перестанут работать все ферменты, работа которых осуществляется в циклическом режиме, а это значит, что остановятся все энергетические процессы. Если останавливаются и прекращаются все биологические ритмы, циклические и биохимические процессы, то это не только приведет к летальному исходу живых организмов, не будет жизни на планете Земля. Все это свидетельствует о том, что циклические процессы играют основополагающую роль в живых организмах, а их нарушение может быть причиной самых разных заболеваний. В работах последних 2-х десятилетий мы старались подчеркнуть, что циклическую организацию можно обнаружить на различных структурно-функциональных уровнях. В своих выступлениях и статьях мы указывали, что цикличность и есть то общезначимое, абсолютное, инвариантное, что заложено, как в каждой живой системе, так и в неживых объектах [20, 33, 151–153]. Согласно развиваемым нами представлениям принцип цикличности является одним из основополагающих принципов живой и неживой материи. По сути дела принцип цикличности является сущностью гомеостаза, поскольку подчиняет молекулярные, биохимические и физиологические системы на всех структурно-функциональных уровнях циклическим закономерностям, проявление которых можно обнаружить в виде периодических процессов во времени или спиралевидных структур в пространстве. Однако до сих пор степень глобальности, универсальности или всеобщности принципа цикличности остается до конца непонятой [20, 33, 151–153]. Важная роль ВНС в поддержании гомеостаза, а гомеостаза — в поддержании всех физиологических параметров в пределах нормы не вызывает сомнений. Однако принцип цикличности помогает осознать гомеостаз, стабилизирующую роль ВНС и циклы $\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{O}_2^-$, участвующие в поддержании гомеостаза, как проявление частных законов в этой общей и основополагающей закономерности [20, 33, 151–153].

Согласно развиваемым нами представлениям в основе развития многих патологических процессов лежат нарушения в циклах оксида азота и супероксидного анион-

радикала [154-156], которые приводят к образованию повышенного содержания диоксида азота (NO_2) — сильнейшего окислителя, обладающего высокой реакционной способностью. Повышенное образование NO_2 происходит при любых гипоксических/ишемических процессах, в том числе при внутриутробной гипоксии/ишемии с последующей реоксигенацией, когда организм переходит с кислородного дыхания на более древнее нитратно-нитритное дыхание с последующим возвратом на кислородное дыхание. Другими словами, нарушения в циклах оксида азота и супероксидного анион-радикала происходят тогда, когда наступает «конфликт» между эволюционно-древним нитратно-нитритным и относительно «молодым» кислородным дыханием. Активация образования NO_2 имеет место практически при всех аутоиммунных заболеваниях, воспалительных процессах, травматических повреждениях, при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопровождающихся образованием атеросклеротических бляшек и локальным повреждением кровеносных сосудов, приводящих к инфартам, ишемическим и геморрагическим инсультам. Повышенное образование NO_2 имеет место при онкологических заболеваниях и травматических повреждениях, в том числе при черепно-мозговых травмах. Практически трудно назвать хотя бы одно из имеющихся 10 000 нозологических форм в современной номенклатуре и классификации болезней, травм и причин смерти, которые бы не сопровождалось повышенным образованием NO_2 , возникающим в результате нарушения циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. Одним из наиболее ярких проявлений этих процессов при развитии многочисленных патологических процессов является свободно-радикальное нитрование тирозина и образование нитротирозина. Можно сказать, что многочисленные патологические процессы в качестве общего знаменателя содержат общую составляющую — повышенное образование NO_2 , в результате нарушения циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала, возникающих при сбое механизмов кислородного и нитратно-нитритного дыхания. Таким образом, онтогенез по-

вторяет филогенез, а индивидуальный анамнез больного организма является отражением филогенеза — анамнеза всего живого, связанного с переходом с кислородного дыхания на нитратно-нитритное дыхание с последующим возвратом на кислородное дыхание или гибелью организма.

Заключение. Имеющиеся в настоящее время экспериментальные и клинические данные позволяют сделать вывод: защита клеток сосудов крови с участием медиаторов вегетативной нервной системы способна предотвращать развитие нервно-дистрофического процесса в сосудах крови, образование атеросклеротических бляшек и снижать вероятность развития инфарктов миокарда, ишемических и геморрагических инсультов. Эта концепция хорошо согласуется с современным пониманием «болезни», согласно которому молекулярные механизмы развития патологии заключены в самом организме, приводя в сочетании с факторами окружающей среды или самостоятельно к развитию заболевания. Эта концепция также хорошо согласуется со многими теориями патологии: теорией патологии клеток Р. Вирхова, теорией нервно-дистрофического процесса А.Д. Сперанского, теорией нарушения адаптации посредством общего адаптационного синдрома (ОАС) и развития дистресса (Г. Селье) и др. И, наконец, эта концепция хорошо дополняет имеющиеся представления об образовании атеросклеротических бляшек, поскольку механизм формирования липоидных образований у новорожденных и детей первого года жизни без этой концепции оставался не ясным. В связи с этим предлагаемая концепция может быть не только дополнением к существующим теориям образования атеросклеротических бляшек и повреждения сосудов при инфарктах, ишемических и геморрагических инсультах, но и служить основанием для формирования элементов общей теории физиологических и патологических процессов, которые были опубликованы в ряде последних статей в журнале Евразийское Научное Объединение (ЕНО) [48, 161-170].

Литература:

1. Авакян О.М. Фармакологическая регуляция функции адrenoрецепторов. М.: Медицина. 1988. 256 с.
2. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология. М.: Мед. Инф. Агентство. 2009. 519 с.
3. Ажица Я.И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. М.: Наука. 1981. 503 с.
4. Ажица Я.И. Трофическая функция нервной системы. М., 1990. 672 с.
5. Базян А.С. Роль адrenoрецепторов в регуляции эффективности адренергической синаптической передачи // Успехи современной биологии. 1981. Т.92. №1. С.115-126.
6. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. Л.: Медицина. 1980.???. С.
7. Борискина Г.М. Особенности β -адренергического рецептора при гипертонической болезни и спонтанной гипертензии у крыс // Кардиология. 1982. Т.22. №3. С.120-125.
8. Бульгин И.А., Солтанов В.В. Электрофизиологический анализ висцеральных афферентных систем. Минск.1973. 332 с.
9. Ackerknecht E.H. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system // Med Hist. 1974. V.18. №1. P.1-8.
10. *Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение.* М.: Мед. информ. агентство. 2003. 779 с.
11. Волкова О.В. Нейродистрофический процесс (морфологические аспекты) М.: Изд-во «Медицина». 1978. 258 с.
12. Гайтон А.К., Холл Д.Э. Медицинская физиология М.: Логосфера. 2008. 1256 с.
13. Гурин В.Н., Дмитриев А.С., Голуб Д.М. и др. Вегетативная нервная система в регуляции функций. Минск: Наука и техника. 1989. 269 с.
14. Aquilonius S.M. Role of acetylcholine in the central nervous system // Handbook of clinical Neurology / ed. P.J. Vinken, G.W. Bruyn. Amsterdam - New York - Oxford, 1977. Vol. 29. P. 435-458.
15. Лычкова А.Э. Взаимодействие симпатического, парасимпатического и серотонинергического отделов автономной нервной системы у кроликов // Бюлл. экспер. биол. и мед. 2005. Т.140. №5. С.486-488.
16. Лычкова А.Э. Механизмы синергизма отделов вегетативной нервной системы // Успехи физиологических наук. 2006. Т.37. №1. С.50-67.

17. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биол. химии. 1995. Т. 35. С. 189–228.
18. Реутов В.П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота // Биохимия. 1999. Т. 64. № 5. С. 634–651.
19. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестн. РАМН. 2000. № 4. С. 35–41.
20. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. 2002. Т. 67. № 3. С. 353–376.
21. 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.
22. Реутов В.П. Исследование механизмов регуляторного и токсического действия нитритов и NO-генерирующих веществ в биологических системах: Автореф. дис. докт. биол. наук. М.: Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. 2004. 79 с.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-Синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. 1998. Т. 63. № 7. С.1029–1040.
27. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Гоженко А.И., Косицын Н.С., Гурин В.Н. Цикл оксида азота как механизм стабилизации содержания NO и продуктов его превращения в организме млекопитающих // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008. Т. 11. №1. С. 22–28.
28. 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.
29. 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.
30. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1997. 156 с.
31. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. и др. Компенсаторно-приспособительные механизмы при нитритной гипоксии у крыс // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1993. № 11. С.506-508.
32. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. и др. Участвуют ли нитритные ионы в регуляции систем внутри- и межклеточной сигнализации? // Вопр. мед. химии. 1994. Т.40. №6. С.27-30.
33. 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.
34. 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.
35. 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.
36. Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г. Цикл окиси азота как адаптационный механизм при гипоксии организма // Успехи физиологических наук. 1994. Т.25. №4. С.36.
37. Реутов В.П., Косицын Н.С., Свинов М.М. и др. Активация цикла окиси азота при гипоксии индуцирует перераспределение белков в клетках тканей млекопитающих из растворимого в мембранносвязанное состояние // Мол. биол. 1998. Т.32. №2. С.378.
38. 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-биол. наук. 2004. №1. С. 41–43.
39. 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.
40. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е., Реутов В.П. Влияние ингибиторов индуцибельной и нейрональной NO-синтазы на развитие аудиогенных стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 7. С. 38–41.
41. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Кошелев В.Б., 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. 2008. № 3. С. 68–69.
42. 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.
43. 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.

44. *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 // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 90. № 1. С. 89–96.
45. *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.
46. *Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Реутов В.П.* Влияние нитрата натрия на развитие неврологического дефицита у крыс при неполной глобальной ишемии мозга // Вестн. Моск. Ун-та. Биология. 2011. Т.16. № 1. С. 3–6.
47. *Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Реутов В.П.* Влияние нитрата калия на неврологические нарушения при экспериментальной ишемии мозга // Вестн. Моск. Ун-та. Биология. 2012. Т. 16. № 4. С. 3–6.
48. *Реутов В.П.* Роль гемосодержащих белков в системах внутриклеточной сигнализации в норме и при инсультах // Евразийское научное объединение. 2015. Т.1. №11. С.57-63.
49. *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.
50. *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.
51. *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.
52. *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.
53. *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.
54. *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.
55. *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.
56. *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.
57. *Case R.M., Eisner D., Gurney A., Jones O. Muallern Shmuel, Verkhatsky A.* Evolution of calcium homeostasis: from birth of the first cell to an omnipresent signaling system // Cell Calcium. 2007. V.42. P.345-350.
58. *Баскаков М.Б., Гусакова С.В., Желудева А.С. и др.* Ионные механизмы действия газотрансмиттеров на сократительную активность сосудистых гладких мышц // Известия высших учебных заведений. Физика. 2013. Т. 56. № 4-2. С. 73-78.
59. *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.
60. *Сукманский О.И., Реутов В.П.* Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний // Успехи физиологических наук. 2016. Т.47.№3. С.30-58.
61. *Bennett M.R.* Non-adrenergic non-cholinergic (NANC) transmission to smooth muscle: 35 years on. // Prog Neurobiol. 1997. V.52. №3. P.159-195.
62. *Зильбергагль С., Деспопулос А.* Наглядная физиология. М.: Бином. Лаборатория знаний. 2013. 408 с.
63. *Сукманский О.И., Сукманский И.О.* Газотрансмиттеры – новый вид биорегуляторов // Журн. НАМН Украины. 2014. Т. 20. № 2. С. 153-159.
64. *Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г. и др.* Молекулярные механизмы действия газотрансмиттеров NO, CO и H₂S 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.
65. *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.
66. *Ковалев И.В., Баскаков М.Б., Капилевич Л.В., Медведев М.А.* Механизмы регуляции оксидом азота электрической и сократительной активности гладких мышц // Успехи физиологических наук. 2004. Т.35. №3.С. 20-36.
67. *Куроптева З.В., Реутов В.П., Байдер Л.М. и др.* Влияние гипоксии на образование оксида азота в тканях сердца животных // Докл. РАН. 2011. Т.441. №3. С.406-410.
68. *Лабас Ю.А., Гордеева А.В., Дерябина Ю.И. и др.* Регуляторная роль активных форм кислорода: от бактерий до человека // Успехи современной биологии. 2010. Т.130. №4. С.323-335.
69. *Марков Х.М.* Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиологических наук. 2001. Т.32. №3. С.49-65.
70. *Марков Х.М.* Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул // Успехи физиологических наук. 1996. Т.27. №4. С.30-43.
71. *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.
72. *Мойбенко А.А., Павлюченко В.Б., Даценко В.В., Майский В.А.* Роль оксида азота в механизмах формирования рефлекторных вазомоторных реакций // Успехи физиологических наук. 2005. Т.36. №4. С.3-12.

73. Ситдикова Г.Ф., Яковлев А.В., Зефиоров А.Л. Газомедиаторы: от токсических эффектов к регуляции клеточных функций и использованию в клинике // Бюл. сибирской медицины. 2014. Т.13.№6. С.185-200.
74. 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 // Российский Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 90. № 1. С. 89–96.
75. Fadyukova O., Kuzenkov V., Reutov V., Krushinsky A., Buravkov S., Koshelev V., Baider L., Kuropteva Z. Antistress and angioprotective influence of nitric oxide and nitrite in epilepsy-prone rats of Krushinsky–Molodkina strain // Nitric Oxide. 2011. V.24. №5. P.29-30.
76. Brand K., Page S., Rogler G. et al. Activated transcription factor nuclear factor-kappa B is present in the atherosclerotic lesion // J. Clin. Invest. 1996. V.97. №7. P.1715-1722.
77. Бунге М. Философия физики. М.: Прогресс. 1975. 346 с.
78. Жданов В.С., Вихерт А.М., Стернби Н.Г. Эволюция и патология атеросклероза у человека. М.: Триада-Х. 2002. 144 с.
79. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1998. 156 с.
80. Маршалл В.Дж. Клиническая биохимия. СПб.: Бином. 2002. С.25-68; 218-250.
81. Никифоров А.С., Гусев Е.И. Общая неврология. М.: 2007. 720 с.
82. Ackerknecht E.H. The history of the discovery of the vegetative (autonomic) nervous system // Med Hist. 1974. V.18. №1. P.1-8.
83. Лисицын Ю.П. Теории медицины XX в. М.: Медицина. 1999. 176 с.
84. Анохин П.К. Теория функциональной системы. М.: Наука. 1980. 460 с.
85. 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 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 8. Вып. 2. С. 56–61.
86. 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.
87. 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 // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 6. С. 806–811.
88. Fadyukova O., Kuzenkov V., Reutov V., Krushinsky A., Buravkov S., Koshelev V., Baider L., Kuropteva Z. Antistress and angioprotective influence of nitric oxide and nitrite in epilepsy-prone rats of Krushinsky–Molodkina strain // Nitric Oxide. 2011. V.24. №5. P.29-30.
89. Krushinsky A.L., Kuzenkov V.S., Reutov V.P. et al. Nitric oxide is involved in the protective effects of short-term adaptation to hypoxia in the course of stress-induced disorders in Krushinsky-Molodkina rats // Biology Bulletin. 2007. V.34. N3. P.271-276.
90. Menshikova E.B., Zenkov N.K., Reutov V.P. Nitric oxide and NO-synthase in mammals in different functional states // Biochemistry (Moscow). 2000. V.65. №4. P.409-426.
91. Reutov V.P., Krushinsky A.L., Kuzenkov V.S., Koshelev V.B. Protective Effect of Hypoxic Preconditioning on Stress Resistance of Krushinsky-Molodkina Rats Genetically Prone to Audiogenic Epilepsy // Hypoxia Med. J. 2004. V. 12. № 3-4. P.51-54.
92. Ганнушкина И.В. Физиология мозгового кровообращения // В кн.: Сосудистые заболевания нервной системы. Под ред. Е.В. Шмидта. М.: Изд-во «Медицина», 1975, с. 65-106.
93. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Изд-во «Медицина». 1987. 224 с.
94. Ганнушкина И.В., Шафранова В.П. К анализу причин преимущественной локализации пятнистого повреждения сосудов и ткани мозга при остром подъеме артериального давления // Журн. невропатол. и психиатр. 1977. № 2. С. 214-221.
95. Isbell T.S., Patel R.P., Gladwin M.T. Hemoglobin oxygen fractional saturation regulates nitrite-dependent vasodilation of aortic ring bioassays // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. 2007. Т. 293. № 4. H2565-2572.
96. Martin M.J., Jimenez M.D., Motilva V. New issues about nitric oxide and its effects on the gastrointestinal tract // Current Pharmaceutical Design. 2001. Т. 7. № 10. С. 881-908.
97. Nagababu E., Rifkind J.M. Measurement of plasma nitrite by chemiluminescence without interference of S-, N-nitroso- and nitrated species // Free Radical Biology & Medicine. 2007. Т. 42. № 8. С. 1146-1154.
98. Гранстрем О.К., Сорокина Е.Г., Салыкина М.А. и др. Кортексин (нейропротекция на молекулярном уровне) // Нейроиммунология. 2010. Т.8. №1-2.С. 34-40.
99. Салыкина М.А., Сорокина Е.Г., Красильникова И.А. и др. Влияние селективных ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтазы 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. Kim-Shapiro D.B., Gladwin M.T., Patel R.P., Hogg N. The reaction between nitrite and hemoglobin: The role of nitrite in hemoglobin-mediated hypoxic vasodilation // Journal of Inorganic Biochemistry. 2005. Т. 99. № 1. С. 237-246.
101. Kim-Shapiro D.B., Schechter A.N., Gladwin M.T. Unraveling the reactions of nitric oxide, nitrite, and hemoglobin in physiology and therapeutics // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2006. Т. 26. № 4. С. 697-705.

102. *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.
103. *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.
104. *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.
105. *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.
106. *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.
107. *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.
108. *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.
109. *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—Моладкиной при развитии у них геморагического инсульта // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 6. С. 806–811.
110. *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.
111. *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. 2001а. № 4. С. 369–370.
112. *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.
113. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Изменение ультраструктуры синаптических пузырьков глутаматергических синапсов под воздействием NO-генерирующего соединения NaNO_2 // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2008. Т. 146. № 7. С. 13 – 17.
114. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Роль гликогена отростков глиальных клеток мозжечка в условиях его повреждения нитритом натрия // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 8. С. 212–215.
115. *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.
116. *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.
117. *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.
118. *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.
119. *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.
120. *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.
121. *Реутов В.П.* Исследование механизмов регуляторного и токсического действия нитритов и NO-генерирующих веществ в биологических системах: Автореф. дис. докт. биол. наук. М.: Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. 2004. 79 с.
122. *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.
123. *Сорокина Е.Г., Вольпина О.М., Семенова Ж.Б. и др.* Аутоантитела к $\alpha 7$ -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.
124. *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.
125. *Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г., Реутов В.П., Юрвичус А.И., Сенилова Я.Е.* Оксид азота и нитритные ионы в энергетике нейронов мозжечка // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2007. Т.10. №4. С. 133-136.
126. *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.
127. *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.

128. *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.
129. *Lundberg J.O., Gladwin M.T., Ahluwalia A. et al.* Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics // *Nat Chem Biol*. 2009. V. 5. № 12. P. 865-869.
130. *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.
131. *Сурип А.М.* «Механизмы дисфункции митохондрий и нарушений ионного состава при глутаматной нейротоксичности» // Автореф. дис. докт. биол. наук. М.:ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН. М: 2013. 52 с.
132. *Байдер Л.М., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др.* Исследование методом ЭПР влияния гипоксии на образование оксида азота (NO) в крови крыс линии Крушинского-Молодкиной // *Биофизика*. 2009. Т.54. №5. С. 894-899.
133. *Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г.* Цикл окиси азота как адаптационный механизм при гипоксии организма // *Успехи физиологических наук*. 1994. Т.25. №4. С.36.
134. *Реутов В.П., Косицын Н.С., Свинов М.М. и др.* Активация цикла окиси азота при гипоксии индуцирует перераспределение белков в клетках тканей млекопитающих из растворимого в мембранносвязанное состояние // *Мол. биол.* 1998. Т.32. №2. С.378-379.
135. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1997. 156 с.
136. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. и др.* Компенсаторно-приспособительные механизмы при нитритной гипоксии у крыс // *Бюлл. эксперим. биол. и медицины*. 1993. № 11. С.506-508.
137. *Ilnitsky A.P., Reutov V.P., Ryzhova N.I. et al.* Urethan-induced pulmonary adenoma and rausher's leukemia modified by sodium nitrite in mice: a possible role for nitric oxide and nitric dioxide // *Exp. Oncol*. 1997. V.19. N.2. P.101-109.
138. *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.
139. *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.
140. *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.
141. *Sorokina E.G., Semenova Zh.B. Bazarnaya N.A et al.* Autoantibodies to glutamate receptors and products of nitric oxide metabolism in serum in children in the acute phase of craniocerebral trauma // *Neurosci. Behav. Physiol*. 2009. V.39. N4. P.329-334.
142. *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.
143. *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.
144. *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.
145. *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.
146. *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.
147. *D'Yakonova T., Reutov V.* Nitrite hyperactivation of identified snail neurons // *Nitric Oxide*. 2011. V. 24. №5. P.28-29.
148. *Реутов В.П., Кузнецов 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.
149. *Есипов Д.С., Сидоренко Е.В., Есипова О.В. и др.* Определение отношения 8-оксо-2'-дезоксигуанозина к 2'-дезоксигуанозину в ДНК с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ в сочетании с амперометрической детекцией // *Вестник МИТХТ*. 2010. Т.5. №3. С.69-74.
150. *Есипов Д.С., Есипова О.В., Зиневич Т.В. и др.* // Анализ содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК клеток мозга крыс при изучении защитного действия кортексина // *Вестник МИТХТ*, 2012, т.7, № 1 с. 59-63.
151. *Реутов В.П., Шехтер А.Н.* Как в XX в. физики, химики и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? // *Успехи физических наук*. 2010. Т.180. №4. С. 393-414.
152. *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.
153. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С.* Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1998. 156 с.
154. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Охотин В.Е.* Обобщающая концепция развития атеросклероза: патологические механизмы формирования сосудистой недостаточности // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014. Т.114. №8. Материалы Конгресса. С.55-56.

155. *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. Глориезова. 2016. С.113-126
156. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* От химических соединений, биохимических реакций к общей теории нормальных физиологических и патологических процессов // V Съезд физиологов СНГ, V Съезд биохимиков России. Под ред. А.И. Григорьева, Ю.В. Наточина, Р.И. Сепиашвили и др. Сочи-Дагомыс, Россия 4-8 октября 2016. Acta Naturae. 2016. Спецвыпуск Т.2. С. 182.
157. *Ноздрачев А.Д.* Физиология вегетативной нервной системы. Л.: Медицина. 1983. 290 с.
158. *Ноздрачев А.Д., Чернышева М.П.* Висцеральные рефлексы. Л.: Изд-во ЛГУ. 1989. 166 с.
159. *Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И.* Периферическая нервная система. СПб.: Наука. 1999. 281 с.
160. *Ноздрачев А.Д.* Автономная нервная система: некоторые дополнения к основному курсу. В кн.: Избранные лекции по современной физиологии с приложением на DVD. Под ред. М.А. Островского и А.Л. Зефирова. Казань: Арт-Кафе. 2010. С.52-82.
161. *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.
162. *Куроптева З.В., Реутов В.П., Байдер Л.М., Крушинский А.Л., Палтаева И.И.* Образование Nb-NO комплексов в крови и мозге крыс после гипобарической гипоксии // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.55-60.
163. *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.
164. *Реутов В.П.* Средняя продолжительность жизни в России и перспективная программа «сохранения населения и сбережения народа» // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. № 1(23). С.56 -70.
165. *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. №4(16). С.82-91.
166. *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 (NO₂) // Евразийское научное объединение. 2016. №4(16). С.74-81.
167. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В. и др.* Высокая чувствительность тканей мозга к ишемии/гипоксии: причины и следствия // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. №3(25). С.46 -53.
168. *Реутов В.П.* Нитратно-нитритный фон существования современного человека и продолжительность жизни // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №3(15). С.68 -76.
169. *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.39-46.
170. *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.