

УДК 612.824.1:612.135: 616.8-091.81:546.172.6-31

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.3.37-45

Гемодинамика мозга: глутаматергическая система и цикл оксида азота в регуляции мозгового кровообращения. Новая концепция

В.П. Реутов¹, Е.Г. Сорокина², Н.В. Самосудова³, Н.В. Захарчук⁴

¹ Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (117485, г. Москва, ул. Бутлерова, 5а),

² Национальный научно-практический центр здоровья детей (119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 2/1),

³ Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (101447, Москва, Большой Каретный пер., 19),

⁴ Тихоокеанский государственный медицинский университет (690002, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

Описывается роль глутаматергической системы и цикла оксида азота в регуляции мозгового кровообращения. Согласно представлениям, развиваемым в статье, цикл оксида азота, обеспечивающий непрерывную поставку и регенерацию объемного нейротрансмиттера NO для осуществления механизмов глутаматергической и NO-ергической передачи, играет важную роль интегрирующего элемента в функциональной системе мозга, включающей нейроны, глию и капилляры. Эффективность этого механизма многократно увеличивается в условиях гипоксии/ишемии, когда гемосодержащие белки переходят в дезокси-форму и начинают активно восстанавливать ионы NO₂ в NO.

Ключевые слова: нейроны, капилляры, эндотелий, синтез оксида азота

Классический принцип «все нервное только в нейроне», предложенный Р. Кахалем, в настоящее время сменяется такой интерпретацией нейронной теории, в которой отражается функциональное единство нейронов, глии и кровеносных сосудов, включая капилляры мозга [22, 56, 67]. Активно работающие нейроны и глиа обеспечивают себя кислородом и глюкозой через кровеносные сосуды, в локальной дилатации которых непосредственное участие принимает оксид азота. Строение цереброваскулярной системы максимально приспособлено для своевременной доставки питательных веществ и удалению продуктов обмена [20, 21, 52]. Центральное место в реализации этой функции занимают капилляры, которые являются связующим звеном между артериальной и венозной системами, а их микроциркуляторная функция обеспечивает в нейронах и глии нормальный обмен веществ. Этот обмен на протяжении онтогенеза может протекать с разной интенсивностью в различных участках мозга, в том числе близко расположенных друг от друга [22, 50, 56].

В зависимости от интенсивности метаболизма в нейронах и глие будет меняться и кровоток. Чем лучше обмен веществ в ткани, тем гуще располагаются капилляры, что выражается в высокой плотности сосудистой сети и малых размерах ее петель [22, 56]. Именно неравномерностью кровотока в значительной степени объясняется многообразие сосудистого рисунка в рядом расположенных участках мозга. Чем ближе к нервной клетке лежит капилляр, тем лучше условия обмена. Наибольшее расстояние от нервной клетки до кровоснабжающих их капилляров составляет около 25 мкм, что в 2–2,5 раза больше радиуса эффективного действия оксида азота в этих условиях. В нейронах Пуркинью, например, время его эффективного действия составляет около 50 мс, однако в окружающем межклеточном веществе оно почти в пять раз меньше

[19, 47, 72]. В сферическом пространстве радиусом 10–15 мкм вокруг этих клеток содержится более 4000 аксошипиновых синаптических контактов параллельных волокон, которые оксид азота может модифицировать в течение 10 мс. За это время молекулы NO успевают заполнить все сферическое пространство нейропила клеток Пуркинью. Интересно отметить, что именно в пределах 25 мкм отмечается эффективное кровоснабжение структурных элементов и в таких далеких от мозга по строению и функции органах, как сердце, яичник, матка, скелетные мышцы [22, 23, 58, 61, 62]. Экспериментально установлено, что капилляры, находящиеся за пределами этого расстояния, к васкуляризации данной клетки отношения не имеют.

Есть основания предполагать, что увеличение радиуса эффективного действия NO как в мозге, так, по видимому, и в других органах, обусловлено работой цикла оксида азота [25–28]. В условиях функциональной нагрузки или при гипоксии/ишемии, когда гемосодержащие белки переходят в дезокси-форму и способны восстанавливать ионы NO₂ в NO, радиус эффективного действия NO за счет работы цикла оксида азота может возрастать в 2–2,5 раза, а это существенно увеличивает его эффекты. Благодаря этому цикл оксида азота может играть важную роль интегрирующего элемента в функциональной системе мозга, представляющей единство нейронов, глии и капилляров, оказывая влияние на дальнейшее распространение волны возбуждения и передачу импульсов в различных его отделах. Локальные изменения мозговой гемодинамики могут быть вызваны местным воздействием некоторых веществ, различными видами физической и психической деятельности [7, 22]. При постоянном и длительном воздействии указанных факторов наблюдается увеличение плотности сосудистой сети мозга, в том числе за счет новообразования капилляров (неоангиогенеза) [22, 59]. Специфическая работа нейронов, сопровождающаяся соответствующими перестройками сосудистой сети

и нейро-капиллярных отношений, гарантирует структурно-функциональное единство трофики и функции структурных элементов мозга.

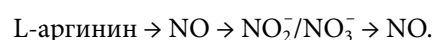
Взаимосвязь между нервной регуляцией кровообращения, глутаматергической системой мозга и циклическими превращениями оксида азота. Известно, что кровообращение влияет на деятельность центральной и периферической нервных систем [15, 53, 68–70]. С другой стороны, нервная регуляция сердечно-сосудистой системы является мощным и быстрым способом изменения кровообращения [20, 21]. Таким образом, нервная регуляция кровообращения вместе с глутаматергической системой мозга оказываются взаимосвязанными между собой. Воздействие глутамата на глутаматергические нейроны мозга приводит к повышению внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , которые активируют конститутивные NO-синтазы (нейрональную и эндотелиальную), увеличивают содержание эндогенно синтезируемых из L-аргинина нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-) [6, 8–10, 39]. Оксид азота, наряду с другими известными газотрансмиттерами (CO , H_2S) служит одним из наиболее эффективных регуляторов кровообращения [6, 16, 42, 43, 48, 51, 54, 57]. Соединения, образовавшиеся в результате активации глутаматергической системы, не только участвуют в регуляции гемодинамики мозга, но и в циклических превращениях с образованием свободнорадикальных соединений – оксида азота (NO) и диоксида азота (NO_2) [24–28, 37, 38]. NO участвует в расслаблении сосудов, а NO_2 , обладая высокой реакционной способностью, вызывает локальные повреждения оболочек клеток и субклеточных структур, сопровождающиеся выходом холестерина из мембран [41]. Этот холестерин вместе с белками и липидами участвует в формировании липопротеиновых комплексов, которые со временем становятся субстратом атеросклеротических бляшек. Таким образом, глутаматергическая система играет существенную роль не только в обучении [4–6, 8, 9], но и в регуляции нейронов мозга, сосудов и сердца [19, 24, 45, 62–66]. Нарушения регуляторных механизмов в глутаматергической системе могут приводить к развитию ишемических и геморрагических инсультов [8, 17, 18, 49]. Этому также могут способствовать экологические условия обитания современного человека, в частности, высокий нитратно-нитритный фон, хронически воздействующий практически на все живые организмы [2, 35].

Открытия, предвосхитившие достижение Фэрчготта и Завадского об участии эндотелия и эндотелиального фактора в релаксации сосудов. В этом разделе мы рассмотрим два открытия: одно из них относится к достижениям Владивостокской морфологической школы [60]. Оно предвосхитило открытие Фэрчготта и Завадского об участии эндотелиального фактора в релаксации сосудов. Материалы этих исследований, полученные морфологическими (гистохимическими и электронномикроскопическими) методами, были обобщены в книге П.А. Мотавкина и В.М. Чертока,

которая вышла из печати в 1980 г. [20], т.е. в том же году, что и известная статья Фэрчготта и Завадского. П.А. Мотавкиным и его учениками была впервые установлена взаимосвязь между изменениями гемодинамики мозга и эндотелиальными нарушениями в его сосудах, в результате чего было создано учение о системе регуляции мозгового кровообращения, включающей эндотелиозависимый (интимальный), миогенный, местный эндокринный и нервный механизмы [20, 21, 52, 67].

Однако химическая природа фактора релаксации сосудов в то время была неизвестна, но было ясно, что эндотелий сосудов содержит это вещество и выделяет его при увеличении сдвигового напряжения. В дальнейшем было выяснено, что это вещество – оксид азота, образующийся из L-аргинина при участии конститутивных (нейрональной и эндотелиальной) и индуцибельной NO-синтаз.

Второе открытие, сделанное в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН (зарегистрировано Госкомитетом по делам открытий и изобретений под № 148), связано с образованием оксида азота при гипоксии и воздействии нитритов на организм млекопитающих. Оно получило свое развитие в работах В.П. Реутова и его коллег [1–3, 26–28, 31–34, 40, 41]. Однако еще до этих исследований в России было показано, что нитриты (NO_2^-) могут превращаться в оксид азота в крови [30, 31]. Установлено, что в этих процессах участвуют гемсодержащие белки, находящиеся в дезокси-форме [30], которые вместе с NO-синтазными системами образуют цикл оксида азота [25]. Механизм этого цикла обеспечивает экономное использование L-аргинина – основного источника для эндогенного синтеза оксида азота [26–28], а ионы NO_2^- и NO_3^- вновь регенерируют в NO [25–28, 39]:



Спустя 20 лет результаты российских исследователей были подтверждены в работах ученых из США [71], где было показано, что оксид азота, образующийся в крови в процессе нитритредуктазной реакции с участием дезоксигемоглобина, обладает свойствами эндотелиального фактора расслабления сосудов и участвует в вазодилатации [71, 73].

NO-синтазный и нитритредуктазный пути образования оксида азота в организме. В организме человека и животных оксид азота образуется двумя путями – NO-синтазным и нитритредуктазным, реакции которых образуют единый метаболический цикл оксида азота [25–28, 33, 34]. Первый путь обеспечивают гемопротеиновые ферменты NO-синтазы (NOS), под влиянием которых оксид азота синтезируют многие клетки из аминокислоты L-аргинина. Идентифицированы три изоформы NOS, названные по типу клеток, где они были впервые обнаружены. Две из них – NOS-I (нейрональная, nNOS) и NOS-III (эндотелиальная, eNOS) являются конститутивными (cNOS), кальций- и кальмодулин-зависимыми,

а третья, макрофагальная – NOS-II – индуцибельная и кальций-независимая (mNOS, iNOS). Важную роль в активации эндотелиальной NO-синтазы играет сдвиговое напряжение на эндотелии [39].

Образование оксида азота по нитритредуктазному пути происходит путем восстановления анионов нитрита (NO_2^-), которое происходит в крови и в клетках различных тканей при участии субклеточных структур – митохондрий и эндоплазматического ретикулула. Впервые нитритредуктазные реакции с участием дезоксигемоглобина были обнаружены в 1983 г. [30]. В дальнейшем было показано, что восстанавливать ионы NO_2^- в NO могут цитохром $a+a_3$ в митохондриях и цитохром P-450 в эндоплазматическом ретикулуле [25, 39]. Активность нитритредуктазного пути резко возрастает в условиях гипоксии [25–28], это дает основание говорить, что в условиях ишемии/гипоксии, а также при всех патологических процессах, связанных с ишемией, гипоксией и воспалительными реакциями активность цикла оксида азота возрастает [40, 41].

Цикл оксида азота. К тому моменту, когда стало известно, что оксид азота образуется из L-аргинина, возник новый вопрос: как можно объединить NO-синтазные и нитритредуктазные пути его синтеза? Была предложена концепция цикла оксида азота, объединяющая механизмы синтеза этого соединения с участием NO-синтазных и нитритредуктазных систем [25–28]. Суть указанной концепции сводится к тому, что ионы NO_2^- , образующиеся из L-аргинина могут вновь при участии нитритредуктазных систем, включающих в себя гемоглобин, миоглобин, цитохромы $a+a_3$ и P-450, замыкать цепочку «L-аргинин → NO → $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ » в цикл. Кислород, связываясь с гемом, ингибирует нитритредуктазную активность этих белков. Таким образом, при различных патологиях, связанных с недостаточным обеспечением организма кислородом, будет активироваться нитритредуктазная компонента цикла оксида азота (рис. 1) [25, 33, 34].

Цикл супероксидного анион-радикала. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований позволили выдвинуть гипотезу о том, что кроме цикла оксида азота должен существовать и цикл супероксидного анион-радикала. В пользу этой концепции свидетельствовали осцилляции в концентрациях активных форм кислорода в биологических системах. Поскольку за всеми циклическими процессами всегда стоят периодические колебания, можно было ожидать, что ранее рассматривавшиеся продукты реакций, связанные с нейтральной молекулой O_2 и ее активными формами – супероксидом, пероксидом, а также ферментами активации молекулярного кислорода (Fe^{2+} - и Cu^{2+} -содержащими белками), супероксиддисмутазой и каталазой могут быть замкнуты в цикл. Анализ многочисленных данных литературы позволил предложить схему циклической организации активных форм кислорода, которая была названа циклом супероксидного анион-радикала (рис. 2) [27].

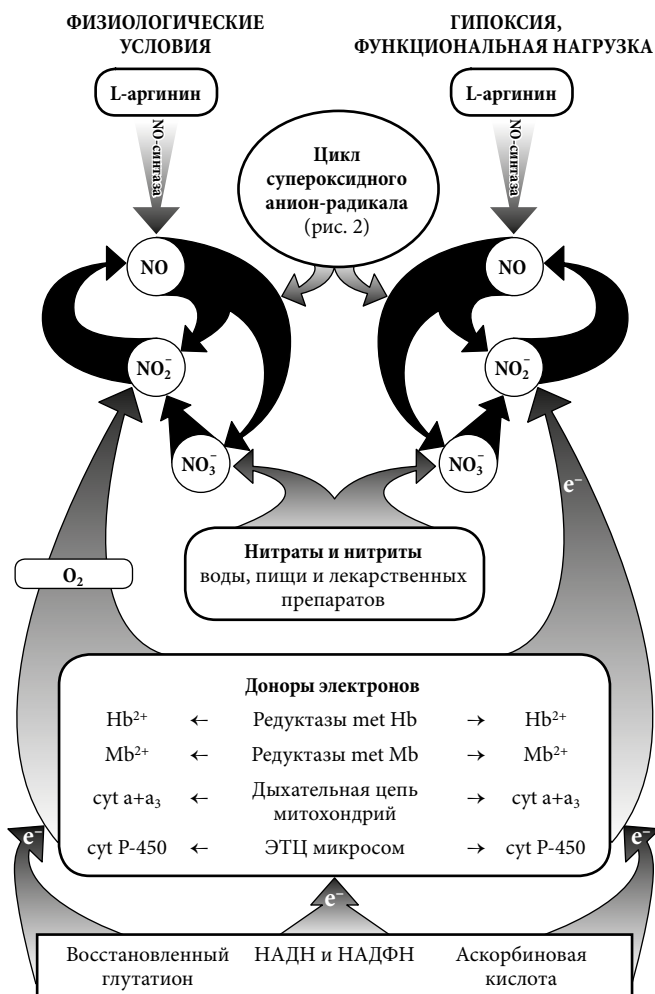


Рис. 1. Цикл оксида азота [25, 26, 28, 39]:

в цикле оксида азота можно выделить NO-синтазную компоненту: L-аргинин → NO, осуществляющую синтез оксида азота в присутствии кислорода, и нитритредуктазную компоненту, активность которой резко возрастает в условиях дефицита кислорода (гипоксии/ишемии). Ионы NO_2^- , образующиеся из L-аргинина могут вновь при участии нитритредуктазных систем, включающих в себя гемоглобин (Hb), миоглобин (Mb) и цитохромы (cyt $a+a_3$ и cyt P-450), замыкать цепочку «L-аргинин → NO → $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ » в цикл. Кислород, связываясь с гемом, ингибирует нитритредуктазную активность этих белков. При гипоксии и функциональной нагрузке, когда гемсодержащие белки переходят в дезокси-форму, ионы NO_2^- начинают активно восстанавливаться, акцентируя электроны с этих гемсодержащих белков.

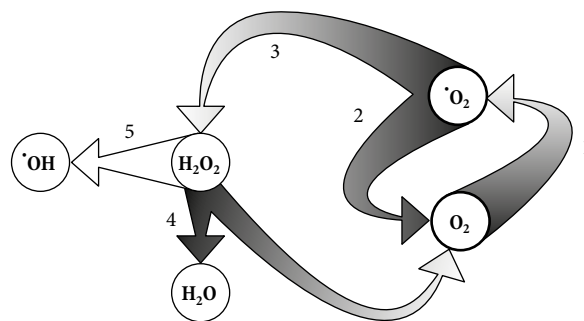


Рис. 2. Цикл супероксидного анион-радикала [27]:

1 – восстановление кислорода (O_2) и образование супероксидного анион-радикала (O_2^-); 2, 3 – реакции дисмутации супероксида, катализируемые супероксиддисмутазой; 4 – разложение пероксида водорода (H_2O_2) на воду (H_2O) и молекулярный кислород (O_2) осуществляет фермент каталаза; 5 – пероксид водорода также разлагается с образованием OH^- -радикала.

Глутаматергические системы и оксид азота в регуляции кровообращения: принцип цикличности. Анализируя проблемы глутаматергической системы и оксида азота в регуляции гемодинамики в мозге [8, 36, 47], а также рассматривая эти системы вместе с механизмами регуляции кровообращения с точки зрения общих принципов регуляции в живых системах, можно обнаружить очень простые циклические структуры, которые могут быть чрезвычайно важными для понимания жизни, как явления [29, 35, 38, 44]. Именно циклические структуры лежат в основе всех регуляторных механизмов с участием отрицательной обратной связи. С другой стороны, эти регуляторные механизмы обеспечивают гомеостаз, а, следовательно, обеспечивают поддержание биологических показателей, в том числе и биоритмов, в пределах физиологической нормы [38, 43, 44].

Циклическая организация свободнорадикальных процессов позволяет обеспечивать мощную систему самозащиты организма, организуя регуляцию метаболизма, связанного с оксидом азота и активными формами кислорода, в пределах физиологической нормы. Действительно, если циклические регуляторные механизмы не повреждаются, то NO и $\bullet\text{O}_2^-$ взаимодействуют между собой и не возникают чрезвычайно реакционноспособные пероксинитриты, $\bullet\text{NO}_2$ и $\bullet\text{OH}$ -радикалы [41]. Однако в тех случаях, когда содержание нитратов, нитритов и активных форм азота ($\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{NO}_2$) выходит за пределы физиологически допустимых норм, появляются чрезвычайно активные соединения (пероксинитриты, $\bullet\text{NO}_2$ и $\bullet\text{OH}$ -радикалы) и возникают условия для развития многочисленных патологий [29, 35].

Концепция циклического механизма антирадикальной защиты клеток. На основании анализа результатов данной литературы и собственных исследований сформулирована новая концепция, суть которой сводится к тому, что механизм антирадикальной защиты клеток и организма в целом, прежде всего, заложен в самой циклической организации тех метаболических процессов, которые сопряжены с образованием свободных радикалов [25–29, 41]. Нарушение этого циклического механизма может стать одной из причин многих заболеваний, в основе которых лежит активация свободнорадикальных процессов [29, 32, 35]. Согласно развиваемым представлениям концепции цикла оксида и супероксида азота [25–27] позволяют понять, каким образом в системе высокорекреационных соединений реализуются механизмы отрицательной обратной связи, обеспечивающие эффективную регуляцию содержания супероксида и оксида азота, а также продуктов их метаболизма. Благодаря наличию циклической связи между отдельными метаболитами, повышение концентрации продуктов, способных к регенерации, увеличивает скорость их превращения в цикле и не оказывает токсического действия на клетки вследствие накопления отдельных

продуктов [41]. Это особенно актуально в случае таких высокорекреационных соединений, какими являются NO, NO_2 , O_2^- , а также продукты их метаболизма. Для этих молекул, способных порождать цепные свободно-радикальные реакции, механизм цикла (или взаимосвязанных циклов) обеспечивает не только их эффективную наработку, но и достаточно быстрое выведение [25–28, 39]. Основным способом снижения токсического воздействия свободно-радикальных соединений является превращение их в менее активные вещества, например, в ионы NO_2^- и NO_3^- (в случае оксида азота), или, например, в H_2O и O_2 , когда в реакциях участвуют кислород и его активные формы (супероксидный анион-радикал, пероксид водорода и др.) [25–27].

Таким образом, оксид азота – один из эффективных регуляторов кровообращения. Он участвует в расслаблении сосудов, а диоксид азота, обладая высокой реакционной способностью, вызывает локальные повреждения мембран клеток и субклеточных структур, сопровождающиеся выходом холестерина из мембран [41, 55]. Подводя итоги, можно сказать, что глутаматергическая система играет существенную роль не только в регуляции нейронов мозга, сосудов и сердца. Нарушения регуляторных механизмов в глутаматергической системе могут приводить к развитию ишемических и геморрагических инсультов [8, 17, 18]. Этому также могут способствовать экологические условия, в частности, высокий нитратно-нитритный фон, хронически воздействующий практически на все живые организмы [2, 24, 35].

Нарушение нормальных физиологических процессов: переход от нормы к патологии. Регуляторные системы изменяются при различных патологиях, включая ишемические [8], геморрагические инсульты [17, 18, 74], черепно-мозговую травму [46, 74], аудиогенную эпилепсию [49, 75] и т.д. С нашей точки зрения именно нарушения циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала, возникающие вследствие конфликта между эволюционно древним нитратно-нитритным и более молодым кислородным дыханием, приводят к образованию диоксида азота [35, 37–39]. Именно в этих условиях оксид азота начинает напрямую взаимодействовать с супероксидными анион-радикалами с образованием диоксида (NO_2), участвующего в свободнорадикальном нитровании тирозина [31, 39], который можно измерить в экспериментальных и клинических условиях. Патология может начаться с нарушения циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала [25–27] и привести к повреждениям и нарушениям практически на всех структурно-функциональных уровнях [35, 37–39]. Это связано с тем, что высокорекреационные молекулы NO_2 способны воздействовать практически на все низко- и высокомолекулярные соединения, включая белки, нуклеиновые кислоты (гуаниновые основания ДНК/РНК) [11, 12] и липиды (ненасыщенные жирные

кислоты) [31, 39, 41]. Это может приводить к повреждению мембран клеток и субклеточных структур, выходу эндогенного холестерина из мембран, раннему возникновению липоидных образований в интиме сосудов, которые могут в дальнейшем превратиться в атеросклеротические бляшки [41, 63–66]. Диоксид азота может повреждать не только мембраны клеток и субклеточных структур. Он может послужить причиной нарушения гематоэнцефалического барьера, привести к повреждению артерий и аорты, к ишемическим и геморрагическим инсультам, инфарктам миокарда. Вероятность наступления этих событий повышается у жителей крупных промышленных городов, живущих на высоком нитратно-нитритном и диоксидазотном (NO_2) фоне. Особенно это характерно для лиц, страдающих вредными привычками (в первую очередь, хроническим табакокурением, в ходе которого образуются высокореакционные молекулы NO_2) [13, 14, 31, 41].

Нарушения в циклах оксида азота и супероксидного анион-радикала и активация образования атеросклеротических бляшек. В последние десятилетия было показано, что первые признаки изменений сосудов (появление липидных пятен) возникают в детстве и ранней юности, а затем с возрастом прогрессируют. Эти явления активируются при ишемии/гипоксии, воспалительных процессах, окислительных и нитрозативных стрессах [41, 63–66]. Повышение концентрации оксида азота или супероксидного анион-радикала приводит к нарушению их циклов (рис. 1, 2) [25, 27], а это, в свою очередь, – к активации образования диоксида азота [41]. Это соединение способно нитровать тирозиновые остатки белков по механизму свободно-радикального нитрования [31, 39]. Нитротирозин начинает появляться в сосудах в раннем детстве при первых признаках формирования липидных образований. По мере роста атеросклеротических бляшек концентрация нитротирозина резко возрастает, что свидетельствует о возможности нарушения циклов оксида азота и супероксидных анион-радикалов и появления NO_2 при атеросклеротических изменениях сосудов. Таким образом, нитротирозин можно рассматривать как «метку» ранних изменений в сосудах человека, ведущих к развитию атеросклероза. Атеросклеротические бляшки чаще возникают в областях турбулентного кровотока (бифуркация сосудов), характеризующихся пониженной концентрацией адренергических нервных сплетений [63–66]. Естественно возникает вопрос: каковы причины этих изменений и нарушений?

Турбулентность кровотока в местах разветвления сосудов приводит к увеличению напряжения сдвига эндотелия и активации синтеза фактора релаксации сосудов – оксида азота и продуктов его метаболизма. Циклический метаболизм NO , NO_2 , NO_2^- и продуктов их превращения с участием белков и ферментов может способствовать более экономному

использованию этих соединений, а нарушение данных процессов с участием химически активных свободно-радикальных соединений может вызывать локальные повреждения мембран клеток и нервных окончаний [25–28, 41]. Мишенями токсического действия NO_2 в тканях, как правило, служат ненасыщенные жирные кислоты [31, 39]. Это связано с тем, что NO_2 способен отрывать α -углеродный атом водорода, разрывать двойную связь в ненасыщенных жирных кислотах и образовывать на них парамагнитные центры. Кроме того, NO_2 способен взаимодействовать с ОН-группами, входящими в состав фенолов биологического происхождения, к которым относится не только тирозин, но и гормоны адренергической нервной системы адреналин и норадреналин. В связи с этим мембраны клеток и нервные окончания в участках сосудов, подверженных изменению скорости кровотока, будут испытывать воздействие нитрозативного стресса, связанного с повышенным образованием NO , NO_2 , NO_2^- и продуктов их превращения. Таким образом, в тех местах, где неравномерен ток крови и нарушается нервная трофика, предрасположенность сосудистой стенки к развитию атеросклероза может быть обусловлена нитрозативным и оксидативным стрессами, связанными с повышенным синтезом NO , NO_2 и продуктов их превращения [41, 63–66].

Заключение

Предложена новая концепция регуляции мозгового кровообращения, согласно которой цикл, поставляющий и регенерирующий объемный нейротрансмиттер оксид азота для осуществления механизмов глутаматергической и NO -ергической передачи, играет роль интегрирующего элемента в функциональной системе, представляющей единство нейронов, глии и кровеносных сосудов, включая капилляры мозга. В результате такого взаимодействия нейроны, глия, а также нервная, гуморальная, межклеточная и внутриклеточная регуляция мозга оказываются оптимально взаимосвязанными с системой кровообращения в радиусе 25 мкм. В отсутствие механизма цикла оксида азота система работала бы менее эффективно при гипоксии/ишемии, более субстратно-дефицитной (по L-аргинину) и потребовала бы более близкого расположения капилляров мозга к нейронам и глиальным клеткам. Благодаря механизму цикла оксида азота в функционально активных областях мозга, включающих глутаматергические и другие системы, при нормальных физиологических процессах на фоне повышения активности нейронов и глии происходит расширение сосудов, включая капилляры. Кроме того, система доставки кислорода и глюкозы оказывается более адекватной тем запросам, которые испытывают нейроны и глиальные клетки в функционально активных отделах/участках мозга. Это связано с тем, что чем выше активность глутаматергической системы,

тем больше оксида азота и продуктов его превращения ($\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$) образуется в нейронах и глие. Эти соединения могут сразу диффундировать за пределы тех клеток, где они образуются (NO), либо после превращения их в цикле оксида азота ($\text{NO} \rightarrow \text{NO}_2^-/\text{NO}_3^- \rightarrow \text{NO}$). Таким образом, благодаря этому циклу оксид азота оказывается эффективным регулятором нейронов, глии и сосудов, включая капилляры мозга, обеспечивая нормальную работу всех систем модульной нейроархитектоники мозга и их структурно-функциональное единство.

Литература / References

1. Ажипа Я.И. Медико-биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса. М.: Наука. 1983. 528 с. (Azhipa Ya.I. Biomedical aspects of application of the method of electron paramagnetic resonance. Moscow: Nauka. 1983. 528 p.)
2. 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. (Azhipa Ya.I., Reutov V.P., Kaiushin L.P. The ecological and biomedical aspects of the problem of environmental pollution by nitrates and nitrites // Fiziol. Cheloveka. 1990. Vol. 16, No. 3. P. 131–149.)
3. Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П. [и др.]. Конформационные изомеры комплексов гемоглобина с окисью азота, возникающие в крови при действии нитрита натрия // Изв. АН СССР. Сер. биол. 1983. № 2. С. 240–250. (Azhipa Ya.I., Reutov V.P., Kaiushin L.P. [et al.]. Conformational isomers of hemoglobin complexes with nitric oxide appearing in the blood after the action of sodium nitrite // Izv. Akad. Nauk SSSR. Biol. 1983. No. 2. P. 240–250.)
4. Балабан П.М., Захаров И.С. Обучение и развитие: общая основа двух явлений. М.: Наука. 1992. 150 с. (Balaban P.M., Zaharov I.S. Training and development: common basis of two phenomena. Moscow: Nauka. 1992. 150 p.)
5. 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. (Balaban P.M., Korshunova T.A. Network, cellular and molecular mechanisms of plasticity in simple nervous systems // Usp. Fiziol. Nauk. 2011. Vol. 42, No. 4. P. 3–19.)
6. Гурин А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе // Успехи физиологических наук. 1997. Т. 28, № 1. С. 53–60. (Gurin A.V. The functional role of nitric oxide in the central nervous system // Usp. Fiziol. Nauk. 1997. Vol. 28, No. 1. P. 53–60.)
7. 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. (Gusakova S.V., Kovalev I.V., Smaglyi L.V. [et al.]. Gas signalling in mammalian cells // Usp. Fiziol. Nauk. 2015. Vol. 46, No. 4. P. 53–73.)
8. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Глутаматная нейротрансмиссия и метаболизм кальция при церебральной ишемии и в нормальных условиях // Успехи физиологических наук. 2002. Т. 33, № 4. С. 80–93. (Gusev E.I., Skvortsova V.I. Glutamate neurotransmission and calcium metabolism in cerebral ischaemia and under normal conditions // Usp. Fiziol. Nauk. 2002. Vol. 33, No. 4. P. 80–93.)
9. 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. (D'iaikonova T.L., Reutov V.P. Nitrites block the Ca^{2+} -dependent habituation of neurons at the level of an electroexcitable membrane: a possible role for nitric oxide // Vopr. Med. Khim. 1994. Vol. 40, No. 6. P. 20–25.)
10. 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. (D'iaikonova T.L., Reutov V.P. Effect of nitrite on the excitability of brain neurons in helix // Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova. 1998. Vol. 84, No. 11. P. 1264–1272.)
11. 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. (Esipov D.C., Esipova O.V., Zinevich T.V. [et al.]. Analysis of the content of 8-oxo-2'-deoxyguanosine in DNA of brain cells of rats in the study of the protective effect of Cortexin // Bull. MITHT. 2012. Vol. 7, No. 1. P. 59–63.)
12. 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. (Esipov D.C., Sidorenko E.V., Esipova O.V. [et al.]. Determination of the ratio of 8-oxo-2'-deoxyguanosine 2'-deoxyguanosine in DNA by reversed-phase HPLC in combination with amperometric detection // Bull. MITHT. 2012. Vol. 7, No. 1. P. 59–63.)
13. Захарчук Н.В., Невзорова В.А., Черток В.М. [и др.]. Влияние хронического табакокурения на церебральную гемодинамику // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017. Т. 117, № 2. С. 124–129. (Zakharchuk N.V., Nevzorova V.A., Chertok V.M. [et al.]. Effects of chronic tobacco smoking on the cerebral blood flow // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2017. T. 117, No. 2. P. 124–129.)
14. Захарчук Н.В., Черток В.М., Невзорова В.А. [и др.]. Влияние хронического табакокурения на распределение тахикининовых рецепторов в пияльных артериях крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2017. № 3. С. 290–293. (Zakharchuk N.V., Chertok V.M., Nevzorova V.A. [et al.]. Effects of chronic tobacco smoking on the distribution of tachykinin receptors in rat pial arteries // Bull. Exp. Biol. Med. 2017. Vol. 163, No. 3. P. 290–293.)
15. Коцюба А.Е., Старцева М.С., Черток В.М. Топохимия межъядерных интернейронов в стволе мозга человека при артериальной гипертензии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 15–20. (Kotsyuba A.E., Startseva M.S., Chertok V.M. Topochemistry of internuclear interneurons in the human brain stem in arterial hypertension // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2015. Vol. 115, No. 11. P. 15–20.)
16. Коцюба А.Е., Черток В.М., Черток А.Г. Возрастные особенности СО-опосредованной реакции пияльных артерий разного диаметра у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2016. Т. 162, № 11. С. 612–617. (Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Chertok A.G. Age-specific characteristics of CO-mediated reaction of the pial arteries of various diameters in rats // Bull. Exp. Biol. Med. 2016. Vol. 162, No. 11. P. 612–617.)
17. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е. [и др.]. 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. (Krushinskii A.L., Kuzenkov V.S., D'yakonova V.E. [et al.]. Effect of inhibitors of inducible and neuronal NO synthases on the development of audiogenic stress-induced damage in Krushinskii–Molodkina rats // Bull. Exp. Biol. Med. 2010. Vol. 150, No. 7. P. 38–41.)
18. 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. (Krushinskii A.L., Reutov V.P., Kuzenkov V.S. [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 // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol.* 2007. No. 3. P. 329–335.)
19. Ларионова Н.П., Самосудова Н.П., Реутов В.П. [и др.]. 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. (Larionova N.P., Samosudova N.V., Reutov V.I. [et al.]. Comparative study of changes in the quantitative characteristics of the frog *Rana temporaria* cerebellar molecular layer structure when exposed to L-glutamate and NO-generating compounds // *Dokl. Akad. Nauk.* 1999. Vol. 369, No. 6. P. 836–840.)
 20. Мотавкин П.А., Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. М.: Медицина. 1980. 200 с. (Motavkin P.A., Chertok V.M. Histophysiology of the vessels mechanisms of brain circulation. Moscow: Medicine. 1980. 200 p.)
 21. Мотавкин П.А., Черток В.М., Пиголкин Ю.И. Морфологические исследования регуляторных механизмов внутричерепного кровообращения // Морфология. 1982. Т. 82, № 6. С. 42–49. (Motavkin P.A., Chertok V.M., Pigolkin Yu.I. Morphological studies of the regulatory mechanisms of intracerebral blood circulation // *Morfologija.* 1982. Vol. 82, No. 6. P. 42–49.)
 22. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М. Капилляры головного мозга. Владивосток: Изд-во Дальневосточного научного центра АН СССР. 1983. 140 с. (Motavkin P.A., Lomakin A.V., Chertok V.M. The capillaries of the brain. Vladivostok, 1983. 140 p.)
 23. Немков Ю.К., Черток А.Г., Черток В.М. Изменения капиллярного русла эндометрия матки крыс в течение эстрального цикла (гистохимическое исследование) // Морфология. 1992. Т. 102, № 4. С. 56–59. (Nemkov Yu.K., Chertok A.G., Chertok V.M. Changes in the capillary bed of the endometrium of the uterus of rats during estrous cycle (histochemical study) // *Morfologija.* 1992. Vol. 102, No. 4. P. 56–59.)
 24. 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. (Pinelis V.G., Sorokina E.G., Reutov V.P. [et al.]. The toxic effect of glutamate and nitrite on the cyclic GMP level in neurons and their viability // *Dokl. Akad. Nauk.* 1997. Vol. 352, No. 2. P. 259–261.)
 25. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биологической химии. 1995. Т. 35. С. 189–228. (Reutov V.P. Nitric oxide cycle in mammals // *Usp. Biol. Khimii.* 1995. Vol. 35. P. 189–228.)
 26. Реутов В.П. Биохимическое предопределение NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла окиси азота // Биохимия. 1999. Т. 64, № 5. С. 634–651. (Reutov V.P. Biochemical predetermination of the NO synthase and nitrite reductase components of the nitric oxide cycle // *Biochemistry.* 1999. Vol. 64, No. 5. P. 528–542.)
 27. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов окиси азота и супероксидного анион-радикала // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. № 4. С. 35–41. (Reutov V.P. The biomedical aspects of nitric oxide cycles and of the superoxide anion radical // *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* 2000. No. 4. P. 35–41.)
 28. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. 2002. Т. 67, № 3. С. 353–376. (Reutov V.P. Nitric oxide cycle in mammals // *Biochemistry. Special issue. Biological chemistry reviews.* 1995. Vol. 35. P. 189–228.)
 29. Реутов В.П. К общей теории физиологических и патологических процессов. Общая концепция // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: материалы Международной конференции. Весенняя сессия / под ред. Е.Л. Глориезова. М., 2016. С. 113–126. (Reutov V.P. The general theory of physiological and pathological processes a new concept // *New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology: Materials of the International Conference. Spring session / E.L. Glorizov (ed.). Moscow, 2016. P. 113–126.)*
 30. 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. (Reutov V.P., Azhipa Ya.I., Kaiushin L.P. Oxygen as an inhibitor of hemoglobin nitrite reductase activity // *Izv. Akad. Nauk SSSR: Biol.* 1983. No. 3. P. 408–418.)
 31. Реутов В.П., Ажипа Я.И., Каюшин Л.П. Исследование парамагнитных центров, возникающих при взаимодействии двуокиси азота с олеиновой кислотой и тирозином // Бюл. эксперим. биол. мед. 1978. Т. 241, № 6. С. 1375–1377. (Reutov V.P., Azhipa Ya.I., Kaiushin L.P. Research of the paramagnetic centers arising at interaction of nitrogen dioxide with oleic acid and tyrosine // *Bull. Eksp. Biol. Med.* 1978. Vol. 241, No. 6. P. 1375–1377.)
 32. 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. (Reutov V.P., Okhotin V.E., Shuklin A.V. [et al.]. Nitric Oxide (NO) and NO cycle in myocardium: Molecular, biochemical and physiological aspects // *Usp. Physiol. Sci.* 2007. Vol. 38, No. 4. P. 39–58.)
 33. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Цикл окиси азота – новый метаболический цикл, участвующий в регуляции внутриклеточной сигнализации // Молекулярная биология. 1998. Т. 32, № 2. С. 377–378. (Reutov V.P., Sorokina E.G. Nitric oxide cycle – the new metabolic cycle participating in regulation of an intracellular signaling // *Molekularnaya Biologiya.* 1998. Vol. 32, No. 2. P. 377–378.)
 34. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла окиси азота // Биохимия. 1998. Т. 63, № 7. С. 1029–1040. (Reutov V.P., Sorokina E.G. NO-synthase and nitrite-reductase components of nitric oxide cycle // *Biochemistry.* 1998. Vol. 63, No. 7. P. 874–884.)
 35. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Проблема окиси азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу окиси азота, принципу цикличности и механизмам, лежащим в основе многочисленных заболеваний // Евразийское научное объединение. 2016. Т. 1, № 1. С. 49–55. (Reutov V.P., Sorokina E.G. Nitric oxide problem in biological systems: from NO-synthase and the nitrite-reductase systems in mammals to a nitric oxide cycle, the principle of recurrence and mechanisms who are the cornerstone of numerous diseases // *Eurasian Scientific Association.* 2016. Vol. 1, No. 1. P. 49–55.)
 36. 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. С. 82–91. (Reutov V.P., Sorokina E.G. Whether can protect the low level of metabolism and energetic processes in neurons them at hypoxemic conditions in a brain and toxic action of a glutamate // *Eurasian Scientific Association.* 2016. Vol. 2, No. 4. P. 82–91.)
 37. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы окиси азота и цикличности в биологии и медицине // Успехи современной биологии. 2005. № 1. С. 41–65. (Reutov V.P., Sorokina E.G., Kositzyn N.S. Problems of nitric oxide and cyclic recurrence in biology and medicine // *Adv. Current Biol.* 2005. No. 1. P. 41–65.)

38. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. [и др.]. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности. М.: УРСС. 2003. 94 с. (Reutov V.P., Sorokina E.G., Kositsyn N.S. [et al.]. Problems of nitric oxide in biology and medicine and cyclic recurrence. Moscow: URSS. 2003. 94 p.)
39. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охогин В.Е. [и др.]. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1997. 156 с. (Reutov V.P., Sorokina E.G., Okhotin V.E. [et al.]. Cyclic transformations of nitric oxide in mammals. Moscow: Nauka. 1997. 156 p.)
40. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г. [и др.]. Компенсаторно-приспособительные механизмы при нитритной гипоксии у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1993. № 11. С. 506–508. (Reutov V.P., Sorokina E.G., Pinelis V.G. [et al.]. The compensatory-adaptive mechanisms in nitrite-induced hypoxia in rats // Bull. Exp. Biol. Med. 1993. No. 11. P. 506–508.)
41. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалева 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. (Reutov V.P., Sorokina E.G., Shvalev V.N. [et al.]. The possible role of nitrogen dioxide produced in the field of bifurcation of vessels, in the processes of their damage in hemorrhagic strokes, and the formation of atherosclerotic plaques // Usp. Fiziol. Sci. 2012. Vol. 43, No. 4. P. 73–93.)
42. 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. 10–19. (Reutov V.P., Chertok V.M. The new understanding of the autonomic nervous system role and the nitric oxide generating system in the brain vessels // Pacific Medical Journal. 2016. No. 2. P. 10–19.)
43. Реутов В.П., Черток В.М., Швалева 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, образующегося в местах бифуркации сосудов при нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Евразийское научное объединение. 2016. Т. 1, № 1. С. 36–42. (Reutov V.P., Chertok V.M., Shvalev V.N. [et al.]. The sympathetic division of the autonomic nervous system of brain vessels and mediators noradrenaline and adrenaline protect endothelium and intimal cells from the damaging impact of dioxide of the nitrogen which is formed in places of bifurcation of vessels in case of violation of cycles of nitrogen oxide and superoxidic radical anion // Eurasian Scientific Association. 2016. Vol. 1, No. 1. P. 36–42.)
44. 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. (Reutov V.P., Schechter A.N. How in the 20th century physicists, chemists and biologists answered the question: what is life? // Usp. Fiziol. Sci. 2010. Vol. 180, No. 4. P. 393–414.)
45. 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. (Samosudova N.V., Reutov V.P., Larionova N.P. Fusion of frog cerebellar granule cells induced by toxic effects of glutamate and NO-generating compound // Morfologija. 2011. Vol. 140, No. 4. P. 13–17.)
46. 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. (Sorokina E.G., Semenova Zh.B., Granstrem O.K. [et al.]. S100B protein and autoantibodies to S100B protein in diagnostics of brain damage in craniocerebral trauma in children // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2010. Vol. 110, No. 8. P. 25–30.)
47. 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. (Sorokina E.G., Reutov V.P., Vinskaya N.P. [et al.]. The partial inhibition of mitochondrial cytochrome oxidase in neurons of a cerebellum protects them from damages at action of toxic doses of a glutamate and nitrite // Dokl. Nat. Acad. Sci. Belarus. Ser. Med. Biol. Sci. 2003. No. 2. P. 59–63.)
48. Сукманский О.И., Реутов В.П. Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний // Успехи физиологических наук. 2016. Т. 47, № 3. С. 30–58. (Sukmansky O.I., Reutov V.P. Gasotransmitters: physiological role and involvement in the pathogenesis of the diseases // Adv. Physiol. Sci. 2016. Vol. 47. P. 30–58.)
49. 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. (Fadiukova O.E., Kuzenkov V.S., Reutov V.P. [et al.]. Antistress and angioprotective influence of nitric oxide in epilepsy-prone rats of Krushinskiĭ–Molodkina strain // Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova. 2005. Vol. 90, No. 1. P. 89–96.)
50. Черток В.М. Возрастные изменения капилляров головного мозга человека (гистохимическое исследование) // Морфология. 1985. Т. 88, № 2. С. 28–35. (Chertok V.M. Age and changes in human brain capillaries (histochemical study) // Morfologija. 1985. Vol. 88, No. 2. P. 28–35.)
51. Черток В.М., Коцюба А.Е. Особенности распределения ферментов синтеза H₂S в стенке церебральных артерий у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 7. С. 116–120. (Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Distribution of H₂S synthesis enzymes in the walls of cerebral arteries in rats // Bull. Exp. Biol. Med. 2012. Vol. 154, No. 7. P. 116–120.)
52. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // Тихоокеанский медицинский журнал. 2012. № 2. С. 17–26. (Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Endothelial (intimal) mechanism of cerebral hemodynamics regulation: changing views // Pacific Medical Journal. 2012. No. 2. P. 17–26.)
53. Черток В.М., Коцюба А.Е. Новые нейротрансмиттеры и их роль в центральных механизмах регуляции кровообращения // Тихоокеанский медицинский журнал. 2013. № 4. С. 27–38. (Chertok V.M., Kotsyuba A.E. New neurotransmitters and their role in central mechanisms of local blood flow regulation // Pacific Medical Journal. 2013. No. 4. P. 27–38.)
54. Черток В.М., Коцюба А.Е. Иммунолокализация гемоксигеназ в стенке мозговых артерий разного диаметра у крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2017. Т. 163, № 2. С. 246–250. (Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Immunolocalization of heme oxygenases in the walls of cerebral arteries of various diameters in rats // Bull. Exp. Biol. Med. 2017. Vol. 163, No. 2. P. 246–250.)
55. Черток В.М., Мирошниченко Н.В. Гистохимическая характеристика сосудисто-капиллярного русла головного мозга при старении и атеросклерозе // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1984. Т. 84, № 7. С. 997–1000. (Chertok V.M., Miroshnichenko N.V. Histochemical characteristics of the vascular-capillary bed of the brain during aging and in

- arteriosclerosis // Zh. Nevropatol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 1984. Vol. 84, No. 7. P. 997–1000.)
56. Черток В.М., Черток А.Г. Регуляторный потенциал капилляров мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 72–81. (Chertok V.M., Chertok A.G. Regulatory capacity of the brain capillaries // Pacific Medical Journal. 2016. No. 2. P. 72–81.)
57. Черток В.М., Коцюба А.Е., Черток А.Г. Распределение гемоксигеназ в стенке артерий мягкой оболочки головного мозга крыс // Морфология. 2017. Т. 151, № 1. С. 33–38. (Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Chertok A.G. Distribution of heme-oxygenases in the walls of the pia mater arteries in rat brain // Morfologija. 2017. Vol. 151, No. 1. P. 33–38.)
58. Черток В.М., Зенкина В.Г., Каргалова Е.П. Функциональная морфология яичника. Владивосток: Медицина ДВ, 2015. 152 с. (Chertok V.M., Zenkina V.G. Functional morphology of the ovary. Vladivostok: Medicina DV, 2015. 152 p.)
59. Черток В.М., Черток А.Г., Зенкина В.Г. Эндотелиозависимая регуляция ангиогенеза // Цитология. 2017. Т. 59, № 4. С. 243–258. (Chertok V.M., Chertok A.G., Zenkina V.G. Endothelial-dependent of the regulation of angiogenesis // Cytologija. 2017. Vol. 59, No. 4. P. 243–258.)
60. Черток В.М., Швалев В.Н., Пиголкин Ю.И. «Чем больше ты сделал, тем дольше ты жил». К 95-летию со дня рождения П.А. Мотавкина // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. № 1. С. 98–100. (Chertok V.M., Shvaley V.N., Pigolkin Yu.I. The more you have done the more you lived: By the 95th anniversary of the birth of P.A. Motavkin // Pacific Medical Journal. 2017. No. 1. P. 98–100.)
61. Черток В.М., Каргалова Е.П., Момот Л.М. [и др.]. Морфофункциональная характеристика капиллярного русла яичника крыс при воздействии низкоинтенсивного лазерного облучения // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1998. Т. 126, № 7. С. 110–112. (Chertok V.M., Momot L.M., Kargalova E.P. [et al.]. Morphofunctional characteristics of rat ovarian capillaries during irradiation with low-intensity laser // Bull. Exp. Biol. Med. 1998. Vol. 126, No. 7. P. 110–112.)
62. Черток А.Г., Немков Ю.К., Недобыльская Ю.П. [и др.]. Гистохимическая характеристика капилляров эндометрия млекопитающих // Морфология. 1996. Т. 110, № 5. С. 64–68. (Chertok A.G., Nemkov Ju.K., Nedobyl'skaia Yu.P. [et al.]. The histochemical characteristics of the capillaries in the mammalian endometrium // Morfologija. 1996. Vol. 110, No. 5. P. 64–68.)
63. Швалев В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. [и др.]. Нервная трофика и механизмы ее нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях: возможная роль оксида и диоксида азота // Евразийское научное объединение. 2016. Т. 1, № 3. С. 77–82. (Shvaley V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. [et al.]. Nerve trophism of the cardio-vascular systems tissues in terms of age and during certain cardiologic diseases: possible role of nitric oxide and nitrogen dioxide // Eurasian Scientific Association. 2016. Vol. 1, No. 3. P. 77–82.)
64. 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. (Shvaley V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. [et al.]. Nerve trophism of the cardio-vascular systems tissues in terms of age and during certain cardiologic diseases // Morphological Newsletter. 2012. No. 3. P. 6–11.)
65. 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. (Shvaley V.N., Reutov V.P., Rogoza A.N. [et al.]. Development of modern concepts of the neurogenic nature of cardiac diseases // Pacific Medical Journal. 2014. No. 1. P. 11–15.)
66. 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. (Shvaley V.N., Reutov V.P., Sergienko V.B. [et al.]. Mechanisms of development of cardiovascular diseases in age-related disorders of the nervous system // Kazan Medical J. 2016. Vol. 97, No. 4. P. 598–606.)
67. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Age-associated characteristics of vasomotor regulation of the pia mater arteries in rats // Bull. Exp. Biol. Med. 2010. Vol. 149, No. 3. P. 364–368.
68. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. The neurochemical features of intranuclear neurons of the medulla oblongata in normo- and hypertensive rats // Neurochemical Journal. 2016. Vol. 10, No. 3. P. 232–239.
69. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. [et al.]. // Two pools of interneurons in the bulbar region of the cardiovascular center of rats // Dokl. Biolog. Sciences. 2015. Vol. 463, No. 1. P. 178–182.
70. Chertok V.M., Kotsyuba A.E., Startseva M.S. Topochemistry of internuclear and intranuclear interneurons of the vasomotor area in the medulla oblongata of hypertensive rats // Bull. Exp. Biol. Med. 2016. Vol. 160, No. 3. P. 386–389.
71. Cosby K., Partovi K.S., Crawford J.H. [et al.]. Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation // Nat. Med. 2003. Vol. 9, No. 12. P. 1498–1505.
72. Ito M. Cerebellar circuitry as a neuronal machine // Prog. Neurobiol. 2006. Vol. 78. P. 272–303.
73. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Ahluwalia A. [et al.]. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics // Nat. Chem. Biol. 2009. Vol. 5, No. 12. P. 865–869.
74. Reutov V., Sorokina E. Experimental model of neurotrauma: neuroprotective effects of neuropeptides // Brain Injury. 2016. Vol. 30, No. 5–6. P. 565.
75. Reutov V.P., Krushinsky A.L., Kuzenkov V.S. [et al.]. Protective effect of hypoxic preconditioning on stress resistance of Krushinsky–Molodkina rats genetically prone to audiogenic epilepsy // Hypoxia Medical Journal. 2004. Vol. 12, No. 3–4. P. 51–54.

Поступила в редакцию 04.09.2017.

HEMODYNAMICS OF THE BRAIN: GLUTAMATERGIC SYSTEM AND THE CYCLE OF NITRIC OXIDE IN THE REGULATION OF CEREBRAL CIRCULATION. NEW CONCEPT

V.P. Reutov¹, E.G. Sorokina², N.V. Samosudova³, N.V. Zakharchuk⁴
¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology Russian Academy of Sciences (5a Butlerova St. Moscow 117485 Russian Federation), ² National Scientific and Practical Center of Children's Health (2/1 Lomonosovsky Ave. Moscow 119991 Russian Federation), ³ A.A. Kharkevich Institute for Information Transmission Problems of the Russian Academy of Sciences (19 Bolshoy Karetny Per. Moscow 101447 Russian Federation), ⁴ Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladovostok 690002 Russian Federation)

Summary. Described the role of the glutamatergic system and the cycle of nitric oxide in the regulation of cerebral circulation. According to the ideas developed in the article, the cycle of nitric oxide, which ensures the continuous supply and regeneration of the bulk neurotransmitter of NO for the mechanisms of glutamatergic and NO-ergic transmission, plays an important role of the integrating element in the functional brain system including neurons, glia and capillaries. The effectiveness of this mechanism repeatedly increases under conditions of hypoxia / ischemia, when the heme-containing proteins pass into the deoxy form and begin to restore NO₂⁻ ions into NO.

Keywords: neurons, capillaries, endothelium, synthesis of nitric oxide