

ДК 616.34-06:891-07 + 616
+ 612.13
ГРНТИ
DOI 10.47501/978-5-6044060-4-
5.251-261

В.П. Реутов¹, Н.В. Пасикова¹, Е.Г. Сорокина² Л.А. Давыдова³,
В.П. Дерягина⁴, З.В. Куроптева⁵

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН;
²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр» здоровья
детей Минздрава России
³Белорусский государственный медицинский университет;
⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
⁵ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля
Российской академии наук

ДИОКСИД АЗОТА ($\cdot\text{NO}_2$), ОБРАЗУЮЩИЙСЯ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ, УЧАСТВУЕТ В СОКРАЩЕНИИ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ

Уровень смертности с возрастом увеличивается в геометрической прогрессии. Быстрое прогрессирование возрастных заболеваний обусловлено образованием порочных циклов с участием активных форм азота и кислорода. Таких циклов, когда нарушаются нормальные регуляторные циклы оксида азота и супероксида, а токсичные продукты биохимических реакций, инициируют новый запуск реакций с участием $\cdot\text{NO}_2$, $\cdot\text{O}_2^-$, пероксинитритов на фоне нарушенных регуляторных циклов NO и $\cdot\text{O}_2^-$.

Ключевые слова: диоксид азота ($\cdot\text{NO}_2$), супероксид ($\cdot\text{O}_2^-$), циклы оксида азота и супероксида, продолжительность жизни

V.P. Reutov¹, Pasikova¹, E.G. Sorokina², L.A. Davydova³,
V.P. Deryagina⁴; Z.V. Kuropteva⁵

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of Russian Academy of Sciences;
²National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation;
³Belarusian State Medical University;
⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
⁵N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences.

NITRIC DIOXIDE ($\cdot\text{NO}_2$), FORMED IN LIVING ORGANISMS, IS PARTICIPATED IN THE DECREASE OF AVERAGE LIFESPAN OF THE POPULATION

The mortality rate increases exponentially with age. The rapid progression of age-related diseases is due to the formation of vicious cycles involving reactive forms of nitrogen and oxygen. Such cycles, when the normal regulatory cycles of nitric oxide and superoxide are disrupted, and the toxic products of biochemical reactions initiate a new restart of reactions, involving $\cdot\text{NO}_2$, $\cdot\text{O}_2^-$, peroxy nitrites against the background of disrupted regulatory cycles of NO and $\cdot\text{O}_2^-$
Key words: nitrogen dioxide ($\cdot\text{NO}_2$), superoxide ($\cdot\text{O}_2^-$), nitric oxide and superoxide cycles, life expectancy

Введение.

Тенденция старения населения во всем мире является серьезной социальной и медицинской проблемой. Уровень смертности с возрастом увеличивается в геометрической прогрессии. Быстрое прогрессирование возрастных заболеваний обусловлено образованием порочных циклов. Таких циклов, когда токсичные продукты биохимических реакций, инициируют новый запуск циклических реакций с участием активных форм азота и кислорода. Подобные процессы описываются функцией экспоненциального роста, когда скорость увеличения пропорциональна значению самой величины. Как правило, такие процессы включают разветвленную цепную реакцию и имеют механизм положительной обратной связи. Анализ динамики развития атеросклероза, геморрагических и ишемических инсультов, гипертонии, диабета, болезни Альцгеймера, Паркинсона и онкологические заболевания показывают, что они подчиняются динамике развития циклов

с положительной обратной связью [1, 2]. Авторы некоторых работ предлагают остановить прогрессирующее повышение уровня смертности от возрастных заболеваний, прерывая порочные циклы, когда токсичные продукты биохимических реакций инициируют запуск тех же самых реакций [1–3].

Снижение средней продолжительности жизни в СССР: причины и следствия. В 60–70-х годах XX века в СССР было отмечено снижение средней продолжительности жизни. Это явление, прежде всего, было связано с ростом социально значимых заболеваний. Известно, что заболевания этой нозологической группы представляют значительную угрозу здоровью и жизни населения. В первую очередь к этим заболеваниям относятся сердечно-сосудистые заболевания; заболевания, связанные с нарушением мозгового кровообращения; и, наконец, онкологические заболевания. Более 60% онкологических заболеваний выявляются после 60–65 лет на фоне развития гипоксии/ишемии, воспалительных процессов, развития иммунных и аутоиммунных реакций. Таким образом, все указанные выше социально значимые заболевания развиваются в одинаковых или сходных условиях с теми, которые характерны для сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, ишемических и геморрагических инсультов [4–6].

Долгое время причины снижения средней продолжительности жизни были неизвестны. Поэтому преодолеть снижение средней продолжительности жизни в СССР стремились именно за счет увеличения количества врачей, больниц и поликлиник. За 69 лет в СССР (1922–1991) количество докторов в стране выросло более чем в 60 раз, с 10,9 тыс. в 1921 г. до 667,3 тыс. в 1990 г. Перед Великой Отечественной войной на 10000 человек населения страны приходилось 7 врачей, перед развалом СССР – 45 [5]. В 70-х годах XX века, после того как число врачей на территории СССР стало составлять 20–25% мировых показателей, а проблема продолжала усугубляться, потребовались новые идеи.

Экспериментальные данные, позволившие обнаружить механизмы, лежащие в основе снижения средней продолжительности жизни. В середине 70-х годов XX века было установлено, что в условиях гипоксии ионы NO_2^- способны акцептировать электроны с гемсодержащих белков, находящихся в дезокси-форме [9]. Это позволило ответить на вопрос, почему при гипоксии/ишемии активируются процессы превращения нитритов в $\bullet\text{NO}/\bullet\text{NO}_2$. [7–9, 24]. С возрастом кроме развития гипоксии/ишемии, активируются воспалительные процессы, иммунные и аутоиммунные реакции. Эти процессы и реакции могут усиливать патологические циклы с участием $\bullet\text{NO}_2$, $\bullet\text{OH}$ -радикалов и пероксинитритов [4–9].

Как организм защищается от воздействия активных форм азота и кислорода? Еще в 70-х годах XX века мы обратили внимание на то, что нитраты и нитриты после их превращения в $\bullet\text{NO}$, окисляются в диоксид азота – $\bullet\text{NO}_2$. Окисление оксида азота может происходить относительно медленно при взаимодействии $\bullet\text{NO}$ с кислородом (O_2). Однако скорость окисления может возрасти в сотни тысяч раз при взаимодействии $\bullet\text{NO}$ с супероксидом ($\bullet\text{O}_2^-$) [4, 5]. Скорость этих процессов можно сравнить со скоростью микровзрывов, протекающих внутри клеток, субклеточных структур, и, в целом организме. Образование $\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{O}_2^-$ активируется при гипоксии/ишемии (активация нитроредуктазных систем), воспалительных процессах (активация индуцибельной NO-синтазы), активации иммунных и аутоиммунных реакций (активация NAD(P)H-оксидазных систем, генерирующих супероксид, и, активация индуцибельных NO-синтаз). Около 10 000 известных заболеваний протекают на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов, активации иммунных и аутоиммунных реакций. Это означает, что все известные заболевания содержат в себе *типовой патологический процесс* [4]. Такой типовой патологический процесс мы рассматриваем как своеобразный «общий знаменатель» практически всех известных заболеваний. Воздействуя на этот типовой патологический процесс можно снижать интенсивность протекания любых известных патологических процессов и заболеваний, в том числе социально-значимых, таких, как

сердечно-сосудистые заболевания, ишемические и геморрагические инсульты, онкологические заболевания. Для этого необходимо уменьшить интенсивность протекания свободно радикальных процессов, включая те, которые протекают на фоне нитрозативного и оксидативного стресса. Организм справляется с оксидативным и нитрозативным стрессом благодаря тому, что $\cdot\text{NO}$ и $\cdot\text{O}_2^-$ включены в циклы. Концепции этих циклов были предложены на основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований [4, 24, 25].

Циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала. Л.А. Орбели неоднократно отмечал: «мы мало считаемся с тем, что все процессы осуществляются циклически, и, каждый процесс имеет свою цикличность». В основе типового патологического процесса лежат неспецифические нарушения циклических регуляторных процессов, когда одновременно повышается содержание активных форм азота и кислорода. Выход концентраций активных форм азота и кислорода за пределы регуляторных возможностей биохимических антиоксидантных систем приводит к нарушению *циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала* (рис. 1) [4, 5, 24, 25].

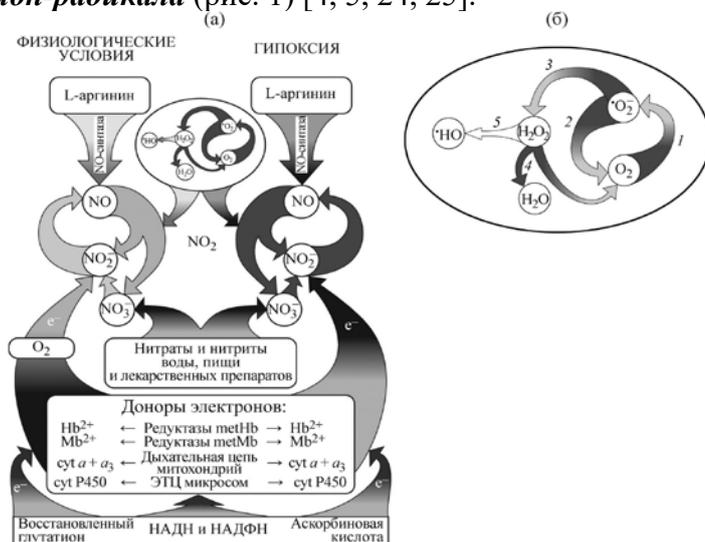


Рис. 1. Циклы оксида азота (а) и супероксидного анион-радикала (б) [4, 5].

Согласно развиваемым нами представлениям поддержание концентрации активных форм азота и кислорода также обеспечивается функционированием *циклов оксида азота* (NO) и *супероксидного анион-радикала* ($\cdot\text{O}_2^-$). В *цикле оксида азота* можно выделить «NO-синтазную компоненту – «L-аргинин → NO», осуществляющую синтез NO в присутствии кислорода, и нитритредуктазную компоненту, активность которой резко возрастает в условиях дефицита кислорода (гипоксии или ишемии) [24, 25]. Ионы NO₂⁻, образующиеся из L-аргинина, могут вновь при участии нитритредуктазных систем, включающих в себя гемоглобин (Hb), миоглобин (Mb) и цитохромы (cyt a + a₃ и cyt P450), замыкать в цикл цепочку «L-аргинин → NO → NO₂⁻ /NO₃⁻». Кислород, связываясь с гемом, ингибирует нитритредуктазную активность этих белков. При гипоксии и функциональной нагрузке, когда гемсодержащие белки переходят в дезокси-форму, ионы NO₂⁻ начинают активно восстанавливаться, акцептируя электроны с этих гемсодержащих белков. В *цикле супероксидного анион-радикала* происходят: 1 – восстановление O₂ и образование супероксидного анион-радикала ($\cdot\text{O}_2^-$); 2 и 3 – реакции дисмутации супероксида, катализируемые супероксиддисмутазой; 4 – разложение пероксида водорода (H₂O₂) на воду (H₂O) и молекулярный кислород (O₂), осуществляемое ферментом каталазой; 5 – пероксид водорода (H₂O₂) также разлагается с образованием двух молекул $\cdot\text{OH}$ -радикала. Циклическая регуляция активных форм азота и кислорода обеспечивает превращение этих активных, высокореакционных соединений в менее активные вещества. При нарушении *циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала* появляются еще более активные молекулы диоксида азота и пероксинитритов, вновь

распадающихся на NO_2 и $\bullet\text{OH}$ -радикалы, которые повреждают основные биохимические компоненты живых организмов [24, 25].

Почему *циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала* играют ключевую роль в защите клеток, тканей и органов от повреждений при развитии различных патологических процессов? Анализ данных литературы о реакциях взаимодействия NO с O_2 и $\bullet\text{O}_2^-$ позволил сделать следующие выводы.

1. Скорость реакции убывания NO при взаимодействии с O_2 относительно невелика и соответствует скорости реакции первого порядка ($k = 0.124 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$) [4, 5].
2. С гемсодержащими белками NO может взаимодействовать, образуя нитрозильный комплекс с Fe^{2+} в активном центре. Константа скорости взаимодействия, как правило, варьирует в пределах 10^3 – $10^7 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$ в зависимости от состояния железа (Fe^{2+} или Fe^{3+}) и окружения гема [5].
3. Одновременное повышение содержания активных форм азота (NO и продуктов его превращения) с продуктами превращения кислорода ($\bullet\text{O}_2^-$) приводит к тому, что они начинают взаимодействовать друг с другом в общих местах их образования со скоростью в 100000 раз выше, чем с известными природными антиоксидантами, входящими в состав живых организмов. Скорость реакции NO с $\bullet\text{O}_2^-$ настолько высокая, что она ограничена только скоростью диффузии молекул друг к другу. Константы скоростей реакций для взаимодействия NO и $\bullet\text{O}_2^-$ $(6.7 \pm 0.9) \times 10^9 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$, что в 10^5 (или в 100000) раз выше, чем с известными природными фенольными антиоксидантами [4, 5].

Согласно данным, полученным в последние десятилетия, константы скорости взаимодействия фенольных природных антиоксидантов в реакциях с супероксидным анион-радикалом находятся в интервале $(6.8\text{--}11.0) \times 10^4 \text{ л} \times \text{моль}^{-1} \times \text{с}^{-1}$ [4, 5]. Учитывая тот факт, что NO и $\bullet\text{O}_2^-$ могут взаимодействовать друг с другом со скоростью в 100000 раз выше, чем с известными антиоксидантами можно сделать следующий вывод.

При одновременном появлении достаточного количества для непосредственного взаимодействия NO и $\bullet\text{O}_2^-$ практически все антиоксидантные системы живых организмов оказываются выключенными, и, открывается возможность для возникновения новых молекул $\bullet\text{NO}_2$, $\bullet\text{OH}$ -радикалов, пероксинитритов, которые, в свою очередь, могут образовывать патогенетический цикл, где эти же соединения начинают воспроизводить сами себя. С точки зрения этой концепции повреждение мембран клеток и субклеточных структур при различных патологических процессах является следствием образования диоксида азота ($\bullet\text{NO}_2$), способного участвовать в цепных свободно радикальных реакциях и окислять основные биохимические компоненты, входящие в состав живых организмов: ДНК/РНК (гуаниновые основания в первую очередь); жирные кислоты (ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов мембран), белки (SH-группы серосодержащих аминокислот и OH-группы тирозиновых остатков белков), с последующим образованием феноксильного радикала и нитрованием тирозина – образованием нитротирозина) [4, 5]. Эта концепция хорошо согласуется с представлениями о том, что «любая болезнь начинается с недостаточности регуляторных механизмов» (Р. Вирхов) и представляет собой, прежде всего, «дизрегуляторную патологию» (Г.Н. Крыжановский).

Всякое обобщение до известной степени предполагает веру в единство и простоту природы. Что касается единства, то ученые, как правило, не встречают каких-либо затруднений. Неизвестным остается вопрос, каким образом природа является единой? (А. Пуанкаре). Применительно к медицине всегда при развитии разных по этиологии патологических процессов необходимо выявление общих закономерностей. Это может послужить основой для теоретических обобщений и построения новых концепций. Патологические изменения органов и тканей *на ранних стадиях болезней*, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных, иммунных и аутоиммунных процессов носят неспецифический характер. Они мало отличаются от физиологической нормы. Такие процессы могут осуществляться при различных заболеваниях. Именно поэтому такие

патологические процессы можно отнести к *типовым патологическим процессам*. Они как своеобразный «общий знаменатель» развития многих заболеваний. Влияя на механизмы развития такого *типового патологического процесса*, можно воздействовать и на основное заболевание. Активные формы азота ($\cdot\text{NO}$) и кислорода ($\cdot\text{O}_2^-$) могут воздействовать практически на все основные компоненты клеток и субклеточных структур. В низких концентрациях они выполняют регуляторную функцию. Однако превышение физиологических концентраций $\cdot\text{NO}$ и $\cdot\text{O}_2^-$ приводит к образованию анионов пероксинитрита, которые после протонирования распадаются с образованием $\cdot\text{NO}_2$ и $\cdot\text{OH}$ -радикалов. Эти соединения вызывают повреждения практически всех компонентов клеток, в том числе мембран нервных клеток, которые завершаются их гибелью (некрозом). Уменьшение концентрации $\cdot\text{NO}$ и $\cdot\text{O}_2^-$, может способствовать снижению образования пероксинитритов и продуктов их распада – $\cdot\text{NO}_2$ и $\cdot\text{OH}$ -радикалов. Благодаря этому будет уменьшаться или нивелироваться повреждающее воздействие высокореакционных соединений, и, вследствие этого, будет повышаться выживаемость пациентов при различных заболеваниях.

В процессе эволюции жизни на Земле ионы NO_2^- и кислород (O_2) выполняли функцию акцепторов электронов в электронно-транспортной цепи митохондрий. Именно поэтому они были причастны к фундаментальным механизмам – дыханию и энергетике клеток. Многие организмы до сих пор используют нитраты и нитриты в качестве акцепторов электронов в условиях ограниченного доступа к кислороду. Переход от нитратно-нитритного к кислородному дыханию позволил повысить эффективность энергетических механизмов. Гипотеза о нитратно-нитритном дыхании, как предшественнике кислородного дыхания, и, теория эндосимбиотического происхождения митохондрий, рассматриваются всегда вместе. По мнению Ленинджера [26], исходный эндосимбионт мог возникнуть из внутриклеточного паразита с нитратным дыханием, который сумел избежать переваривания в ходе ускоренной эволюции жизни на Земле. Подобные случаи известны и среди современных организмов. Так, бактерии рода *Rhizobium* проникают в клетки корней бобовых и вступают с ними в симбиотические отношения, ассимилируя свободный азот.

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

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

Одна из наиболее вероятных причин снижения средней продолжительности жизни в СССР в середине XX века. С 1974 по 1978 гг были получены данные, которые позволили предположить, что восстановление нитратов и нитритов в NO и образование

•NO₂ может стать причиной окисления ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран.

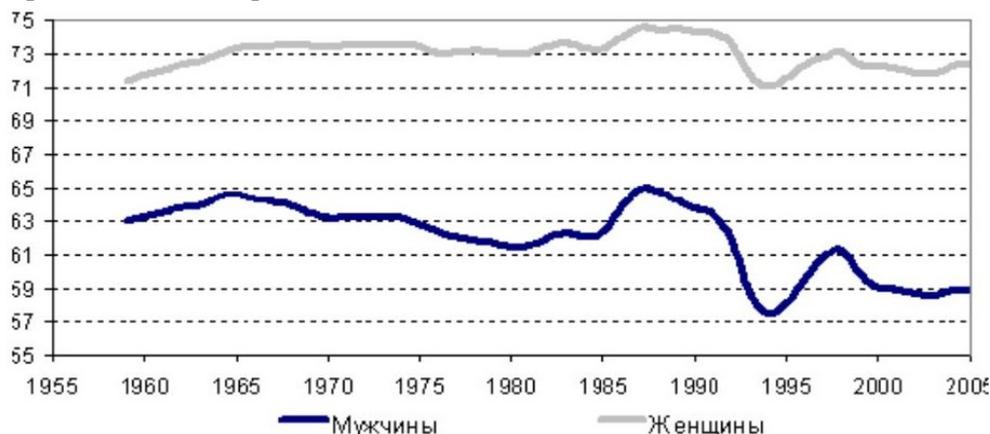


Рис. 2. Динамика продолжительность жизни в СССР и России с 1960 по 2002 гг.

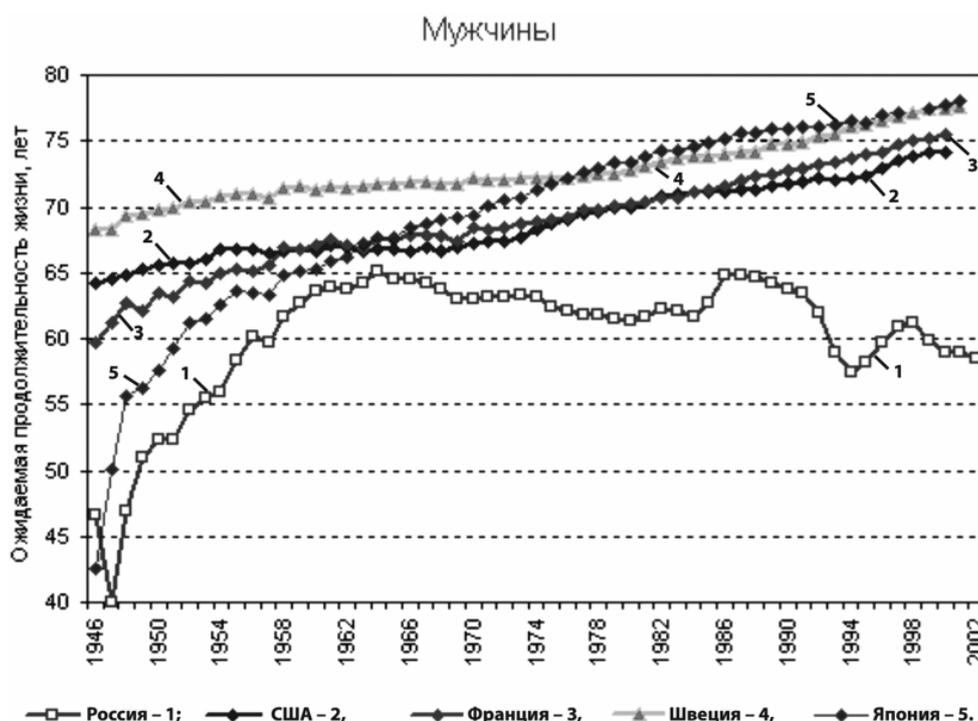


Рис. 3. Продолжительность жизни в СССР/России, США, Франции, Швеции и Японии (1946–2002 гг.). Источник: Human Mortality Database, http://c.avsimsu/i?u=http://www.demoscope.ru/weekly/2004/0169/img/t_graf01_1.gif [10].

Такое окисление и повреждение ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов, может вести к гибели клеток, окислению и повреждению гуаниновых оснований ДНК [7–9]. В связи с этим стало ясно, что нельзя допускать избыточного образования весьма активных свободно радикальных соединений, способных повреждать практически все компоненты, входящие в состав клеток и субклеточных структур живых организмов. Высказанные идеи были доложены в присутствии вице-президента АН СССР академика АН СССР Ю.А. Овчинникова, академика АН СССР Н.М. Эмануэля и академика АМН СССР В.В. Закусова. Положительная оценка ведущих ученых АН СССР и поддержка этих исследований вице-президентом АН СССР академиком Ю.А. Овчинниковым способствовало тому, что был остановлен 15–18-летний тренд снижения средней продолжительности жизни в СССР (Рис. 1, 2) [10].

В эти годы (1980–1990) также приостановился рост социально значимых заболеваний, а средняя продолжительность жизни и численность населения СССР стали

постепенно увеличиваться. В 1983 году практическая реализация высказанных идей была признана одним из важнейших достижений Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН за 20-летний период деятельности Отделения физиологических наук АН СССР (рис. 4) [11]. Результаты работы неоднократно были представлены на выставках АН СССР/РАН (рис. 5). В чем же состояла суть этого достижения?

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

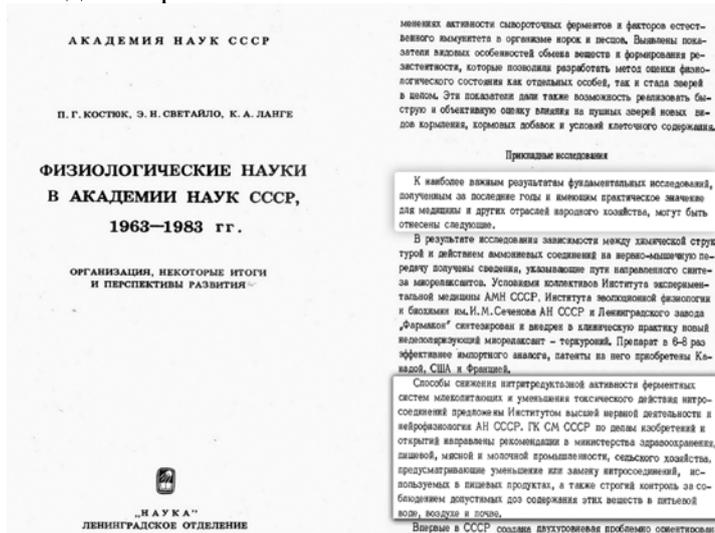


Рис. 4. Отчет по Отделению физиологии АН СССР (1963–1983 гг.) акад. АН СССР П.Г. Костюка, Э.Н. Светайло и К.А. Ланге [11]. В этом отчете отмечено, что «к наиболее важным результатам фундаментальных исследований за последние годы и имеющим практическое значение для медицины и других отраслей народного хозяйства могут быть способы снижения нитритредуктазной активности ферментных систем млекопитающих и уменьшение токсического действия нитросоединений, которые были предложены Институтом высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР. Государственным комитетом Совета Министров СССР по делам изобретений и открытий направлены рекомендации в министерства здравоохранения, пищевой, мясной и молочной промышленности, сельского хозяйства, предусматривающие уменьшение или замену нитросоединений, используемых в пищевых продуктах, а также строгий контроль соблюдения допустимых доз содержания этих веществ в питьевой воде, воздухе и почве».

Поэтому проблема воздействия нитросоединений на организм человека по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной биологии и медицины. От решения этой проблемы зависит качество жизни, здоровье и

продолжительность жизни населения. Особенно, если учесть, что повышенный фон свободных радикалов – активных форм кислорода и азота в крови и тканях у пожилых пациентов и людей с хроническими формами заболеваний, могут быть причиной снижения их средней продолжительности жизни. Таким образом, суть этого достижения состояла в том, что предложенные меры по снижению нитратно-нитритного фона, активности нитритредуктазных систем, а вместе с ними, и, существенное уменьшение концентрации молекул $\bullet\text{NO}_2$, которые участвуют в процессах повреждения практически всех компонентов клеток в живых организмах, остановило снижения средней продолжительности жизни населения СССР.



Рис. 5. Работа, выполненная в ИВНД и НФ АН СССР/РАН, неоднократно была представлена на выставках АН СССР и РАН. Однако после смерти вице-президента АН СССР Ю.А. Овчинникова (1934–1988), несмотря на поддержку академика РАН П.В. Симонова (1926–2002) и академика РАМН и АН Беларуси В.Н. Гурина (1938–2007) достичь успеха 1983–1990 гг. не удалось.

В дальнейшем наметилось повышение в разных регионах на 3–5 лет средней продолжительности жизни населения СССР. В конечном итоге научное достижение Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН (ИВНД и НФ АН СССР/РАН) способствовало тому, что в тяжелые годы перестройки, численность населения за 10 лет (1980–1990) выросла на 24.1 млн. человек (с 264.5 в 1980 г. до 288.6 млн. в 1990 г.). К началу 1991 г. численность населения (по текущей оценке) возросла до 289.2 млн. человек. Это был самый высокий прирост численности населения за 69 лет существования СССР [5].

Результаты, полученные в 70–90-х гг. XX в., мы неоднократно проверяли в работе с сотрудниками других НИИ. Всего за 45–50-летний период соавторами наших статей стали более 250 исследователей. Совместно с сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра кардиологии имени академика Е.И. Чазова Минздрава России были проведены исследования, которые позволили подойти к механизмам образования атеросклеротических бляшек при сердечно-сосудистых заболеваниях, предшествующих развитию инфарктов миокарда [12–20]. Известно, что образование атеросклеротических бляшек, как правило, наблюдается в местах бифуркации сосудов. Именно в этих местах сосудистой системы наиболее активно работает эндотелиальная NO-синтаза, продуцирующая повышенные количества NO [21]. Это необходимо для регуляции тонуса сосудов, чтобы обеспечить расслабление гладкомышечных элементов там, где крупный сосуд разветвляется на более мелкие сосуды. Активная работа эндотелиальных NO-синтаз создает предпосылки для появления весьма активных молекул $\bullet\text{NO}_2$ и возникновения повреждений эндотелия и интимы сосудов. При этом также страдает симпатический отдел вегетативной нервной системы и возникает нервно-дистрофический процесс, предшествующий развитию кардиоваскулярной патологии [12–20]. Таким образом, нарушение нормальных регуляторных механизмов на фоне снижения медиаторов симпатической нервной системы – норадреналина и адреналина, обладающих антиоксидантными свойствами, наблюдаются изменения в интиме сосудов. Эти изменения

усиливаются, если повреждаются эндотелий кровеносных сосудов [21] и развиваются воспалительные процессы, на фоне которых активируется индуцибельная NO-синтаза [9, 22]. Образованию атеросклеротических бляшек предшествуют оксидативный и нитрозативный стресс и формирование в интиме сосудов липопротеиновых комплексов. Исследователи и врачи также отмечают важную роль нейрогенных факторов в возрастных изменениях интимы сосудов и в феномене ранней инволюции симпатического отдела вегетативной нервной системы при развитии кардиоваскулярной патологии [14–20]. Для того чтобы защитить человека от воздействия нитратов, нитритов и оксидов азота, содержащихся в пищевых продуктах, воде, лекарственных препаратах и в воздухе, необходима длительная и продуманная работа государственных медицинских служб. Сам человек может уменьшить воздействие указанных выше вредных факторов, если будет вести здоровый образ жизни, рационально и умеренно питаться, обеспечив себя полноценным сном, физическими упражнениями, закаливанием и максимально доброжелательным отношением к окружающим его людям.

Когда врачи говорят, что человек практически здоров, – это не значит абсолютное отсутствие болезней. Здоровье – это, прежде всего, возможность организма поддерживать гомеостаз (постоянство переменных показателей внутренней среды) на протяжении всей жизни. Сохранение гомеостатической способности организма до глубокой старости позволяет организму достичь долголетия. Современная статистика демонстрирует, что для всех основных заболеваний характерен экспоненциальный рост смертности с возрастом. Причиной такого лавинообразного прогрессирования заболеваний являются повторяющиеся циклы реакций, многократно усиливающие вред первоначально некритичных изменений в организме. Предполагается, что увеличение продолжительности жизни не изменит сам принцип циклов с положительной обратной связью как основы экспоненциального прогрессирования зависимых от возраста заболеваний [23]. Постепенное угасание организма – это та цена, которую человек платит за относительно долгие годы жизни. Авторы некоторых работ предлагают остановить прогрессирование уровня смертности от возрастных заболеваний, прерывая порочные циклы, когда токсичные продукты биохимических реакций инициируют запуск тех же самых реакций [1–3]. Таким образом, развиваемые нами представления о защитной роли регуляторных циклов NO и $\bullet\text{O}_2^-$, участвующих в предотвращении гипоксии/ишемии, воспалительных, иммунных и аутоиммунных процессов [4, 5, 9, 12, 20, 22], нашли свое подтверждение и дальнейшее развитие в этих работах.

Заключение. *Авторы считают, что принципиально новыми являются обобщающие идеи о том, что NO₂, образующийся в живых организмах, участвует в разрушении клеток, субклеточных структур и нормальных регуляторных циклов NO и $\bullet\text{O}_2^-$, которые не позволяют запустить патогенетические циклы с участием $\bullet\text{NO}_2$, $\bullet\text{O}_2^-$ и пероксинитритов. Прерывая подобные повторяющиеся патогенетические циклы реакций, многократно усиливающие вред первоначально некритичных изменений в организме, можно остановить прогрессирование уровня смертности от возрастных заболеваний.*

Литература.

1. A.V. Belikov. Ageing Res Rev. **1**. 11–26. (2019).
2. A.V. Belikov, B. Schraven, L. Simeoni. J. Biomed. Sci. **22**. 85. (2015).
3. A.V. Belikov, S.V. Leonov. Peer J.. **10**. 2672. (2022)
4. В. П. Реутов, Н. В. Самосудова, Е. Г. Сорокина. Биофизика **64** (2). 316 (2019).
5. В. П. Реутов, Давыдова Л. А., Е. Г. Сорокина. Биофизика. **67** (5) 109 (2022).
6. Я.И. Ажица, В.П. Реутов, Л.П. Каюшин. Физиология человека. Т.20. №3. С.165. (1990).
7. V. P. Reutov, Ia. I. Azhipa, L. P. Kaiushin. Biull. Eksp. Biol. Med. **86** (9), 299 (1978).

8. В.П. Реутов, Я.И. Ажипа, Л.П. Каюшин. Доклады Академии наук. **241**. (6), 1375. (1978).
9. В.П. Реутов, Я.И. Ажипа, Л.П. Каюшин. Известия АН СССР, сер.биол. **3**, 408, (1983).
10. http://c.avsim.su/i?u=http://www.demoscope.ru/weekly/2004/0169/img/t_graf01_1.gif
11. П. Г. Костюк, Э. Н. Светайло и К. А. Ланге, *Физиологические науки в Академии наук СССР* (1963–1983), (1983).
12. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Н. Швалев, и др. Успехи физиол. наук. **43** (4), 72 (2012).
13. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза, В. Б. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. П. Ковалев. Тихоокеанский медицинский журнал. (1), 10 (2014).
14. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза. Евразийское научное объединение. **1** (13). 77 (2016).
15. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза. Морфологические ведомости. (3), 6 (2012)
16. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, В. Б. Сергиенко. Казанский медицинский журнал. **95** (2), 175 (2014).
17. В. Н. Швалев, А. Н. Рогоза, В. П. Реутов. Казанский медицинский журнал. **97** (4), 598 (2016).
18. В. Н. Швалев, А. Н. Рогоза, Н. А. Тарский, В. Б. Сергиенко, А. А. Аншелес, В. П. Реутов, А. А. Юдаев. Тихоокеанский медицинский журнал. (1), 42 (2017).
19. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза, В. Б. Сергиенко, А. А. Сосунов, В. П. Ковалев. Морфологические ведомости. (1), 6 (2014)
20. В. П. Реутов, В. Н. Швалев, В. Н. Розина, Е. Г. Сорокина, Н. В. Самосудова. Евразийский Кардиологический Журнал. (3), 108 (2016).
21. Д. К. Гайнуллина, О. О. Кирюхина, О. С. Тарасова, Успехи физиол. наук. **44** (4), 88 (2013).
22. В. П. Реутов, В. Е. Охотин, А. В. Шуклин, и др. Успехи физиол. наук. **38** (4), 39 (2007).
23. В. Н. Новосельцев, Ж. А. Новосельцева. Успехи геронтологии. **24** (4) 553 (1911).
24. В. П. Реутов. Успехи биологической химии. **35**, 189, (1995).
25. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин, Н. С. Косицын, *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих*. (М. 1998).
26. A. L. Lehninger, *The mitochondrion; molecular basis of structure and function*. (N.-Y. 1964).

Сведения об авторах

Валентин Палладиевич Реутов

докт. биол. наук, ведущий научный сотрудник

Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии РАН

Москва, Россия

Эл. почта: valentinreutov@mail.ru

Наталья Викторовна Пасикова

канд. биол. наук, главный научный сотрудник

Институт высшей нервной деятельности
и нейрофизиологии РАН

Москва, Россия

Эл. почта: natpas@mail.ru

Information about author

Valentin Palladievich Reutov

Doctor of Biol. Science, Leading Researcher

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of
Russian Academy of Sciences, Moscow

Moscow, Russian Federation

E-mail: valentinreutov@mail.ru

Nataliya Victorovna Pasikova

PhD., Leading Researcher

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of
Russian Academy of Sciences, Moscow

Moscow, Russian Federation

E-mail: natpas@mail.ru

Секция 7. ОКСИД АЗОТА И ПРОДУКТЫ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ

Елена Геннадьевна Сорокина

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник

Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России

Москва, Россия

Эл. почта: sorokelena@mail.ru

Людмила Александровна Давыдова

канд. мед. наук, доцент

Белорусский государственный медицинский университет

Минск, Белоруссия

Эл. почта: la-davydova@yandex.by

Валентина Петровна Дерягина,

канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник

ФГБУН «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии

им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;

Москва, Россия;

Эл. почта: derygina@inbox.ru

Зоя Вениаминовна Куроптева,

докт. биол. наук, ведущий научный сотрудник

ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук

Эл. почта: zv.kuropteva@gmail.com

Elena Gennad'evna Sorokina

PhD., Leading Researcher

National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation

Moscow, Russian Federation

E-mail: sorokelena@mail.ru

Lyudmila Alexandrovna Davydova

Ph.D., Associate Professor

Belarusian State Medical University

Minsk, Belorussia

E-mail: la-davydova@yandex.by

Valentina Petrovna Deryagina,

PhD, Leading Researcher

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; Moscow, Russia;

E-mail: derygina@inbox.ru

Zoya Veniaminovna Kuropteva

Doctor of Biol. Science, Leading Researcher

N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences.

E-mail: zv.kuropteva@gmail.com



**НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ,
БИОЛОГИИ, ФАРМАКОЛОГИИ И ЭКОЛОГИИ
NOVEL TECHNOLOGIES IN MEDICINE, BIOLOGY, PHARMACOLOGY
AND ECOLOGY**

материалы Международной конференции

NT+ME `24

Крым, Ялта-Гурзуф, с 2 июня по 9 июня 2024 года

ISBN 978-5-6044060-4-5



9 785604 406045

СОДЕРЖАНИЕ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ LACTOVACILLUS MULIERIS В ВАГИНАЛЬНОЙ МИКРОБИОТЕ ЖЕНЩИН Вершинина Е.А., Маряшкина Т.В., Казаков А.А., Демкин В.В.	196-199
ГАПЛОГРУППЫ Y-ХРОМОСОМЫ У СТАРШЕГО ПОКОЛЕНИЯ МОСКВЫ И НОВОСИБИРСКА Удина И.Г., Грачева А.С., Губина М.А., Васильев Ю.А., Курбатова О.Л.	199-204
<u>Секция 5. ПРОБЛЕМЫ, МЕТОДЫ И ПРОДУКТЫ СОВРЕМЕННОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ</u>	
РОЛЬ ГЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ В АНГИОГЕНЕЗЕ Гринчевская Л.Р. Д.И. Салихова, Т.Х.Фатхудинов, Д.В. Гольдштейн	205-209
ПРЕИМУЩЕСТВА И ОГРАНИЧЕНИЯ ИНСТРУМЕНТОВ IN SILICO ПРИ АНАЛИЗЕ ХАРАКТЕРИСТИК ПРОТЕГРИНА-1 Полищук Е.К.	210-216
АНАЛИЗ МЕТОДИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ОЦЕНКИ РИСКОВ БЕЛКОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ МИКРООРГАНИЗМОВ Багрянцева О.В., Гурзу З.Г.	216-222
ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ СБОРКА ВЫСОКОМОЛОГИЧНОЙ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ГЕНА ADF-4 И. Мохаммад, А. Мохамед, Н. Диб, Г.Д. Отинов, Е.И. Кошель	222-225
ИНТЕНСИФИКАЦИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ САМООЧИСТКИ В УСЛОВИЯХ ЗАЛПОВОГО СБРОСА Саванина Я.В.	225-229
<u>Секция 6. ГЕНОМИКА. ГЕНЫ И БОЛЕЗНИ</u>	
К ОБСУЖДЕНИЮ ГИПОТЕЗ О ПРОИСХОЖДЕНИИ ЖИЗНИ Шестаков С.В., Карбышева Е.А.	230-234
ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИАЦИИ АЛЛЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ IFNL3 И IFNL4 С ТЕЧЕНИЕМ COVID-19 Николаева Л.И., Стучинская М.Д., Шевченко Н.Г., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Трушакова С.В., Бурцева Е.И	235-239
<u>Секция 7. ОКСИД АЗОТА И ПРОДУКТЫ ЕГО МЕТАБОЛИЗМА В БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМАХ</u>	
МИМЕТИКИ НИТРОЗИЛЬНЫХ ФЕРРЕДОКСИНОВ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ В РЕАКЦИЯХ С МОДЕЛЬНЫМИ БИОЛОГИЧЕСКИМИ СИСТЕМАМИ Н.А. Санина	240-245
НОВОЕ СЕМЕЙСТВО ДОНОРОВ ОКСИДА АЗОТА (NO) С ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ Санина Н.А.	245-250
ДИОКСИД АЗОТА (\bulletNO₂), ОБРАЗУЮЩИЙСЯ В ЖИВЫХ ОРГАНИЗМАХ, УЧАСТВУЕТ В СОКРАЩЕНИИ СРЕДНЕЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ НАСЕЛЕНИЯ Реутов В.П. Н.В. Пасикова, Е.Г. Сорокина Л.А. Давыдова, В.П. Дерягина, З.В. Куроптева	251-261