

УДК 616.34-06:891-07 + 616 +
612.13
ГРНТИ 31.15
DOI 10.47501/978-5-6044060-5-2.258-275

**В.П. Реутов¹, Н.В. Пасикова¹, Е.Г. Сорокина²,
Л.А. Давыдова³**

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и
нейрофизиологии РАН;

²ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский
центр» здоровья детей Минздрава России ³Белорусский
государственный медицинский университет.

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ АЗОТА И КИСЛОРОДА: ВОЗМОЖНОЕ ИХ ВЛИЯНИЕ НА СРЕДНЮЮ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЖИЗНИ

В настоящее время известно, что уровень смертности с возрастом увеличивается в геометрической прогрессии. Каковы причины этого явления, и, как можно ему противостоять с учетом достижений современной науки? В работе анализируется роль активных форм азота и кислорода, а также нитрозативного и оксидативного стресса в сокращении средней продолжительности жизни.

Ключевые слова: оксид азота (NO), диоксид азота (NO_2), супероксид (O_2^-), циклы оксида азота и супероксида, продолжительность жизни

V.P. Reutov¹, N.V. Pasikova¹, E.G. Sorokina², L.A. Davydova³

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.

REACTIVE FORMS OF NITROGEN AND OXYGEN: THEIR POSSIBLE INFLUENCE ON AVERAGE LIFE EXPECTANCY

It is now known that mortality rates increase exponentially with age. What are the causes of this phenomenon, and how can it be countered given the achievements of modern science? The paper analyzes the role of nitrosative and oxidative stress in reducing average life expectancy.

Key words: nitric oxide (NO), nitric dioxide (NO_2), superoxide (O_2^-), nitric oxide and superoxide cycles, life expectancy

Введение.

Активные формы азота (NO) и кислорода (O_2^-) могут воздействовать практически на все основные компоненты клеток и субклеточных структур [1–3]. В низких концентрациях они выполняют регуляторную функцию [4]. Однако повышение концентрации этих соединений выше определенных значений может приводить к непосредственному взаимодействию NO и O_2^- . В этих условиях возможно образование диоксида азота (NO_2), OH -радикалов и пероксинитритов, вновь распадающихся на NO_2 и OH -радикалы [5]. Таким образом, активные формы азота и кислорода, образующиеся в живых организмах, являются одними из тех факторов, которые могут окислять и повреждать биохимические компоненты, входящие в состав клеток и субклеточных структур [6]. Такие повреждения способны нарушать регуляторные процессы в живых организмах, ускорять процесс старения и развитие многочисленных заболеваний [5–7]. Мы стремились найти такие фундаментальные механизмы, которые предотвращают возможность образования повышенных концентраций активных форм азота и кислорода [8–10]. В наших обобщениях мы также стремились установить преемственную связь между идеями ученых разных поколений. Целью наших исследований было найти то недостающее звено, которое может объединить в единую систему многочисленные достижения физиологии, биохимии и патофизиологии [10–12].

Теории старения и свободные радикалы.

Старение – сложный биологический процесс, а возрастные заболевания населения

во всем мире являются серьезной социальной и медицинской проблемой. В настоящее время существуют более 300 теорий, объясняющих феномен старения. Многие из этих теорий возникают в результате изучения изменений, накапливающихся со временем в организме человека и животных. Среди всех теорий наиболее популярной является свободно радикальная теория старения. Впервые эта теория была постулирована американским геронтологом Денхамом Харманом (1916–2014) (**рис.1**) в 50-х гг. XX века (1954–1956). Первая серьезная публикация Д. Хармана появилась в журнале *The Journal of Gerontology* в 1956 году, когда он опубликовал ставшую знаменитой статью «Старение: теория, основанная на свободных радикалах и радиационной химии». В настоящее время эту статью трудно найти в оригинале, однако о ней можно прочитать, как у Денхама Хармана, так и у его коллег [13–20]. Свободно радикальная теория старения (Free Radical Theory of Aging) в момент своего возникновения казалась для многих невероятной и непонятной. Теперь она является классикой — около 6000 цитирований. Эта теория основана на повреждающем действии химически активных и агрессивных свободных радикалов. К подобным выводам приходили многие исследователи, которые разделяли *свободно радикальную теорию старения*.



Рис.1. Американский геронтолог Денхам Харман (1916–2014), «отец свободно радикальной теории старения». Сам Харман прожил 98 лет. Он не дождался 100-летнего юбилея 1 год и 3 мес.

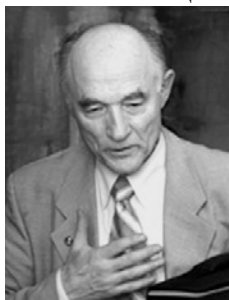
Механизмы воздействия ионизирующего излучения на живой организм, свободно радикальные механизмы повреждения мембран клеток, природные защитные молекулярные реакции клетки в норме и при гипотермии с 1950 г. изучал член-корреспондент АН СССР/РАН Кузин Александр Михайлович (**рис. 2**).



Рис.2. Кузин Александр Михайлович (1906–1999), прожил 93 года и 2 месяца, член-корреспондент АН СССР/РАН, лауреат Государственной премии СССР (1987) за исследования механизмов лучевой гибели лимфоидных клеток. Награжден орденами и медалями СССР/РАН.

Он был организатором и первым директором Института биологической физики АН СССР (1952–1957), затем заведующим отделом радиобиологии этого института. На основании экспериментальных данных и данных литературы он создал структурно-метаболическую теорию в радиобиологии (1970–1986). В основе этой теории лежит идея о том, что вслед за физическим поглощением энергии в клетке развиваются следующие процессы: 1) радиационно-химические и 2) биохимические механизмы, которые усиливают повреждения биологически важных молекул и макромолекул [21]. Свободно

радикальные продукты, образующиеся в ненасыщенных жирных кислотах фосфолипидов мембран клеток и субклеточных структур, на фоне нитрозативного стресса нашли свое отражение в публикациях [22, 23], а при радиационном воздействии – в публикациях сотрудника Отдела радиобиологии, которым руководил член-корреспондент АН СССР/РАН А.М. Кузин, профессора И.К. Коломийцевой (1928–2022) [24].



***Рис. 3.** Владимиров Юрий Андреевич (р. 1932), в настоящее время ему 92 года, академик АМН СССР (1988), РАМН (1992), РАН (2013), Лауреат государственной премии СССР, Заслуженный деятель науки РФ, внес значительный вклад в исследование люминесценции белков, ароматических аминокислот и механизма фотохимических процессов в белковых системах.*

С середины 50-х гг. XX века советский и российский ученый Владимиров Юрий Андреевич (**рис. 3**), а затем и Арчаков Александр Иванович (**рис. 4**) стали развивать основы теории патологии клетки как результат свободно радикального повреждения мембранных структур клеток и субклеточных структур активными формами кислорода. В своей книге Владимиров Ю.А. и Арчаков А.И. представили сведения о реакциях цепного окисления ненасыщенных жирных кислот липидов биологических мембранах, приводящих к нарушению проницаемости и повреждению мембранных структур [25].



***Рис. 4.** Арчаков Александр Иванович (р. 1940), советский и российский врач-биохимик, академик АМН СССР (1991), РАН (2013), член Президиума РАН, лауреат премии имени А.Н. Баха (1982).*

Было показано, что центральная роль в реакциях перекисного окисления принадлежит ионам двухвалентного железа. Однако кроме ионов железа в регуляции процесса перекисного окисления липидов участвует целый ряд ферментативных и не ферментативных реакций. Установлено, что процесс перекисного окисления универсально распространен в живых клетках, а его усиление происходит практически всегда при патологических состояниях, завершающихся повреждением и гибелью клеток и субклеточных структур. При физиологических значениях биохимических показателей в нормальных клетках перекисное окисление может регулировать проницаемость мембран [25].

Многие отечественные ученые неоднократно обращались к теории Д. Хармана, сопоставляя результаты собственных исследований с ее основным выводом: старение и смерть наступают в результате накопления повреждений в клетках, нанесенных свободными радикалами в течение жизни. В 70-х годах XX века Д. Харман высказал предположение о том, что митохондрии играют ключевую роль в образовании свободных радикалов, повреждающих клетки [13–17]. Харман не детализировал природу свободных радикалов. Для Хармана свободные радикалы – это любые молекулы или атомы, содержащие один или несколько неспаренных электронов на внешнем электронном уровне. В силу своей природы свободные радикалы являются весьма активными соединениями.

Образуюсь в клетке в результате каких-либо биологических процессов, они могут приводить к повреждению биологических молекул (белков, липидов, нуклеиновых кислот и других, в том числе, низкомолекулярных, компонентов клеток). Накопление большого количества таких повреждений в клетках приводит к нарушению их нормальной работы, и, увеличивают вероятность необратимых изменений, приводящих к смерти [15–17]. В дальнейшем Харман связал *свободнорадикальную теорию старения* со свободными радикалами кислорода, такими как супероксид. Позднее теория Хармана была расширена на действие *супероксида и перекиси водорода/пероксида водорода* [14–17]. Современная теория связывает старение с *окислительным стрессом* в целом. В настоящее время окислительный/оксидативный стресс рассматривают как дисбаланс между образованием свободных радикалов как продуктов реакций метаболизма и антиоксидантными свойствами клеток. В СССР/России свободно радикальную теорию старения развивал физико-химик академик АН СССР Н.М. Эмануэль (**рис. 5**) [26]. Он также пришел к выводу, что свободно радикальные процессы играют важную роль в старении и развитии патологических состояний. При некоторых условиях активные формы кислорода могут увеличивать вероятность перерождения клеток нормальных тканей в злокачественные клетки [27, 28].



Рис. 5. Эмануэль Николай Маркович (1915–1984),
Член-корреспондент АН СССР (1958), академик АН СССР (1966)
советский физико-химик; один из ведущих в СССР специалистов в области кинетики и механизма химических реакций.

В экспериментах профессора А.Н. Саприна, долгое время работавшего в Отделе химической кинетики академика АН СССР Н.М. Эмануэля, было показано, что антиоксиданты малой токсичности, обладают антиканцерогенным действием [28, 29]. Имеются также данные сотрудников Н.М. Эмануэля о возможности использования антиоксидантов малой токсичности в качестве «геропротекторов» [26–29].

В XXI веке новый виток интереса к ингибиторам свободных радикалов возник благодаря труду большой группы ученых под руководством биохимика академика АН СССР/РАН В.П. Скулачёва (**рис. 6**).



Рис. 6. Скулачев Владимир Петрович (1935–2023),
академик АН СССР (1990), РАН (1991), лауреат Государственной премии СССР (1975), Премии имени А.Н. Баха АН СССР (1974), Ломоносовской премии (2014), Демидовской премии (2017). Он также награжден Орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2005).

Академик АН СССР/РАН В.П. Скулачёв посвятил всю творческую жизнь изучению функционирования митохондрий [30, 31]. Именно в этих субклеточных структурах протекает большинство окислительных реакций, сопряженных с образованием АТФ [31]. Важную роль в этих процессах играет кислород (O_2), который может восстанавливаться до супероксидного анион-радикала ($\cdot O_2^-$) во время переноса электрона по дыхательной цепи митохондрий в ходе одноэлектронного восстановления O_2 .

Э.К. Рууге (рис. 7) еще в 70-х гг. XX века установил, что при переносе электронов в дыхательной цепи митохондрий возникают свободно радикальные промежуточные продукты различных типов, а свободные радикалы коэнзима Q10 (рис. 8) ответственны за образование в митохондриях активных форм кислорода – $\cdot O_2^-$, $\cdot OH$ -радикалов и H_2O_2 [32]. В совместной статье с В.П. Скулачевым [33], которая называлась «Попытка предотвратить старение: митохондриальный подход», Э.К. Рууге использовал свои более ранние наработки [32].



Рис. 7. Профессор Энно Куставич Рууге (1935–2024)

Свободные радикалы кислорода (в относительно больших количествах) могут образовываться в митохондриях в нормальных физиологических условиях. Существует точка зрения, что свободные радикалы, образующиеся во время транспорта электронов по дыхательной цепи митохондрий, ответственны за повреждение этих субклеточных структур [34–37]. Естественно возникает вопрос, каким образом можно снизить концентрацию активных форм кислорода/азота в митохондриях/митохондриях [34].

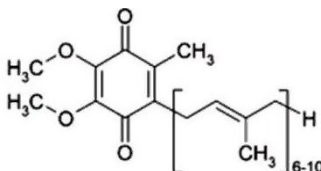


Рис. 8. Коэнзим Q10 – один из участников транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий. В настоящее время это соединение также используется в качестве вещества, обладающего антиоксидантным действием подобно жирорастворимым витаминам А и Е.

Окислительные процессы в митохондриях и последствия нарушений этих процессов являются крайне существенными для клеточной патофизиологии [32]. Супероксидные радикалы ($\cdot O_2^-$), H_2O_2 , гидроксильные радикалы ($\cdot OH$) являются нормальными продуктами клеточного метаболизма. Однако, если они производятся постоянно с большой скоростью как побочные продукты аэробного метаболизма, они могут быть вредными и вызывать повреждения различных компонентов клетки, таких как мембранные липиды, ДНК и белковые комплексы. Поэтому в аэробных клетках работает специальная система защиты, предназначенная для борьбы с активными формами кислорода. Обычные источники реакционноспособных свободных радикалов кислорода хорошо известны. Основным источником оксидантов в клетках являются митохондрии. Эти внутриклеточные органеллы присутствуют в большом количестве во всех клетках и их электрон-транспортная система потребляет 85% кислорода в клетке. Дефицит энергии в клетках, вызванный нарушениями митохондриальных функций, может нарушить нормальные активности клетки и повлиять на способность клеток адаптироваться к различным физиологическим

стрессам. Природные гидрофобные антиоксиданты – коэнзим Q и витамин E – обеспечивают в организме баланс оксидантов и антиоксидантов. Особенно это относится к коэнзиму Q, который локализован как электронный переносчик в митохондриальной дыхательной цепи и обеспечивает связь между комплексами I и III, II и III. В то же время в восстановленной форме коэнзим Q служит эффективным антиоксидантом, предотвращая перекисное окисление липидов в биологических мембранах и липопротеидных частицах, а дефицит его является важным фактором при развитии митохондриальных болезней [32, 33].

В настоящее время не вызывает ни у кого сомнений в том, что митохондрии производят супероксид и перекись водорода/пероксид водорода в белковых комплексах на внутренней мембране между комплексами I и III, II и III, в митохондриальном матриксе и во внутренних мембраносвязанных дегидрогеназах. Однако существуют разногласия относительно того, какие именно участники электронно-транспортной цепи митохондрий вносят наибольший вклад в производство активных форм кислорода. Некоторые исследователи считают, что основной вклад в производство супероксида комплексом I вносят низкопотенциальные железо-серные кластеры. Другие предполагают, что основным производителем супероксида является флавин мононуклеотид, ответственный за генерацию перекиси водорода. Третьи считают, что основным местом производства АФК в нормально функционирующих митохондриях является матрикс. Кроме того, существуют споры относительно точных объемов производства АФК на разных участках дыхательной цепи. Некоторые исследования показывают, что производство наибольшего количества перекиси водорода в комплексе I, другие указывают на комплекс III. Практически все митохондриальные источники O_2^- / H_2O_2 , кроме комплекса III, являются флавинодержащими ферментами. Производство супероксида митохондриями может приводить к окислительному повреждению митохондриальных белков, мембран и ДНК. При этом нарушается способность митохондрий синтезировать АТФ, нарушается цикл трикарбоновых кислот, окисление жирных кислот, цикл мочевины, метаболизм аминокислот, синтез гема и сборка железо-серных кластеров, которые являются центральными для нормальной работы большинства клеток. Окислительное повреждение мембран митохондрий способствует выходу межмембранных белков, таких как цитохром c (cyt c) в цитоплазму и, тем самым, активирует апоптоз клетки [32, 35, 36]. Открытие РТР-поры (permeability transition pore) при окислительном стрессе делает внутреннюю мембрану проницаемой для малых молекул. Следовательно, неудивительно, что окислительное повреждение митохондрий способствует широкому спектру патологий, включая локальные повреждения мембран и отек клеток и субклеточных структур (митохондрий) (**рис. 9**). Кроме того, локальные повреждения митохондрий и повышение метаболизма арахидоновой кислоты вызывает дополнительное образование высокореакционных свободных радикалов, которые являются одним из основных факторов развития каскада свободно радикальных реакций, вторичного повреждения ненасыщенных жирных кислот и гибели митохондрий. Такие реакции составляют *типовой патологический процесс*, характерный для многих воспалительных заболеваний, гипоксии/ишемии и активации иммунных и аутоиммунных реакций [44].

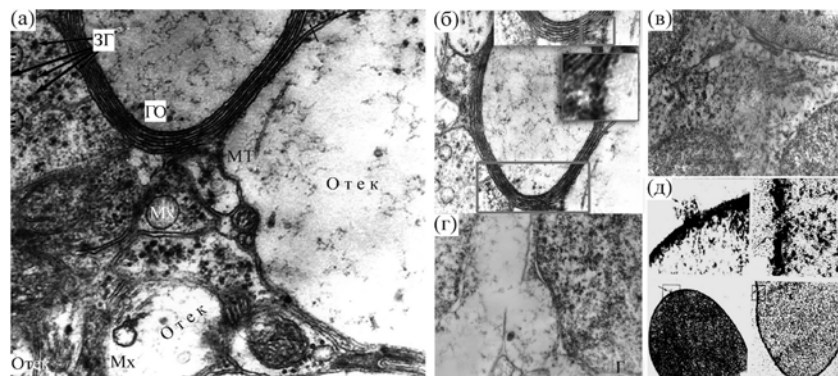


Рис. 9. Неспецифические нарушения и повреждения клеток и субклеточных структур (митохондрий) в условиях, моделирующих активацию оксидативного и нитрозативного стресса при развитии инсульта (глутаматная нейротоксичность) – отек (а) и локальные повреждения мембран (б–д): (б) – в глиальных клетках, образующих многоядные «обкрукки» вокруг зон отека и повреждения нейронов (на врезках – зоны повреждения); (в) и (г) – в слое зернистых клеток мозжечка (от локальных повреждений до слияния клеток); (д) – перераспределение белков из растворимого в мембранно-связанное состояние в эритроцитах и локальные повреждения эритроцитарных мембран [8]. DOI: 10.31857/S0006302924050122, EDN: MJPEXM

Известно, что антиоксиданты, как правило, с большим трудом проходят внутрь митохондрий. Особенно, в необходимых количествах. В 2005 году В.П. Скулачев предложил митохондриальный антиоксидант SkQ1 (ион Скулачёва), химическое название – пласто-хинонилдецилтрифенилфосфония бромида или бромид [10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфония] (рис. 9).

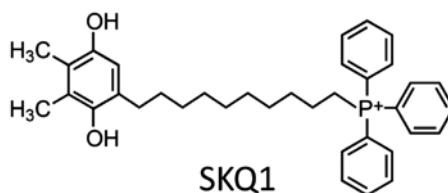


Рис. 10. Ион SkQ1 – класс митохондриально-направленных антиоксидантов, разработанных под руководством академика АН СССР/РАН В.П. Скулачева. В широком смысле слова SkQ представляет липофильный катион. Он состоит из двух основных частей: остатка пластохинона и трифенилфосфония. Полное химическое его название [10-(6'-пластохинонил) децилтрифенилфосфония]. Антиоксидант SkQ1 (ион Скулачева) обладает уникальной способностью проникать и накапливаться в митохондриях клеток https://skq.one/assets/images/skq/idea/ion/cell_674x450.png

История открытия иона SkQ1. В конце 60-х годов XX века В.П. Скулачев (1935–1992) и его коллеги в МГУ, совместно с группой профессора Е.А. Либермана (1925–2011) в Институте проблем передачи информации АН СССР, были заняты проверкой справедливости хемиосмотической гипотезы Питера Дениса Митчелла (1920–1992). Этот ученый получил за формулировку хемиосмотической гипотезы Нобелевскую премию по химии (1978). П. Митчелл постулировал отрицательный заряд внутри митохондрий и наличие разности электрических потенциалов на мембране митохондрий. В.П. Скулачев и Е.А. Либерман (**рис. 11**) для подтверждения гипотезы П. Митчелла применили необычные молекулы, которые имеют положительный электрический заряд. Однако в виду того, что эти молекулы имеют положительный заряд и липофильный жирнокислотный хвост, можно было ожидать, что они смогут проникать внутрь отрицательно заряженных митохондрий через биологические мембраны, образованные двойным слоем липидов.



Рис. 11. Либерман Ефим Арсентьевич советский и российский биофизик (1925–2011) (канд. физ.-мат. наук) и физиолог (доктор биологических наук), лауреат Государственной премии СССР (1975). В последние годы жизни разрабатывал концепцию молекулярного компьютера как одной из клеточных функций. В соответствии с идеей Либермана, работа молекулярного клеточного компьютера реализуется посредством программ, связанных с последовательностями нуклеотидов ДНК и РНК, и выполняется соответствующими ферментами, действующими как процессоры, которые работают с этими последовательностями нуклеотидов, представляющими адреса и команды.

В.П. Скулачев и Е.А. Либерман показали это в изящном эксперименте, а результаты своих исследований опубликовали в 3-х статьях в журнале Nature [38–40]. В 1974 г. такие соединения были названы «ионами Скулачева» известным американским биохимиком Дэвидом Е. Грином – директором Института энзимологии в Мэдисоне (США, административный центр штата Висконсин),

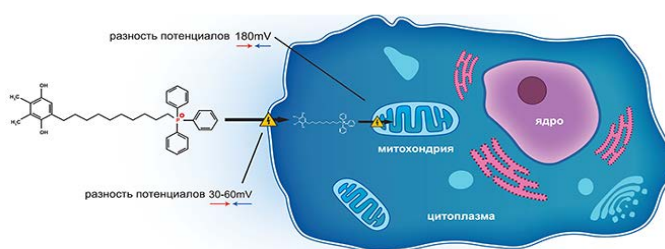


Рис.11. Проникновение иона SkQ1 внутрь митохондрии. Основное свойство иона SkQ1 состоит в том, что он блокирует апоптоз – самоликвидацию клетки, запускаемую свободными радикалами – активными формами кислорода и азота. Эти соединения образуются в различных тканях при воспалительных и дегенеративных процессах. https://skq.one/assets/images/skq/idea/iony/cell_674x450.png

Таким образом, с 2005 года В.П. Скулачев возглавил проект по созданию препарата – геропротектора на основе митохондриально-адресованного антиоксиданта, который способен, как мечтал Харман, проникать внутрь митохондрий, перехватывая радикалы в местах их массового образования [34–37]. В настоящее время этот антиоксидант продается в аптеках России как *Визомитин* — лекарственный препарат от возрастной катаракты. В последнее десятилетие ученики, коллеги и сын В.П. Скулачева – М.В. Скулачев, продолжают решать большую научную проблему. Они выясняют, можно ли доказать существование программы старения с помощью количественного анализа динамики смертности [37]. Возможно, впереди этих ученых ждет большое открытие: доказательство того, что существует программируемое старение млекопитающих и появятся новые перспективы для терапии процесса старения [35, 37].

Теломеры и старение. Согласно другой теории, учитывающей роль генетического аппарата в процессе старения, существует некий предел деления клетки, из-за которого и происходит старение организма. Автором этой теории является профессор анатомии Калифорнийского университета Леонард Хейфлик (**рис.12**). Л. Хейфлик экспериментально определил, что количество делений большинства клеток человеческого

организма не превышает 50–60 раз. Исчерпав лимит, клетки погибают, а организм стареет. Однако Хейфлик не объяснил, почему существует этот предел. Американские ученые Герман Джозеф Мёллер (1890–1967) и Барбара Мак-Клинтон (1902–1992) еще в тридцатые годы обратили внимание на концевые последовательности хромосом (рис. 9). Они назвали участки хромосом, состоящие в клетках позвоночных из шести повторов нуклеотидов (TTAGGG) ДНК, теломерами. В каждой теломере человека последовательность TTAGGG повторяется от 100 до 1000 раз. В настоящее время ученые считают, что человек рождается с длиной теломер 15–20 тыс. пар нуклеотидов, а умирает через 50–60 делений клеток с длиной около 5–7 тыс. пар нуклеотидов.



Рис. 12. Леонард Хейфлик (1928–2024), профессор анатомии Калифорнийского университета.

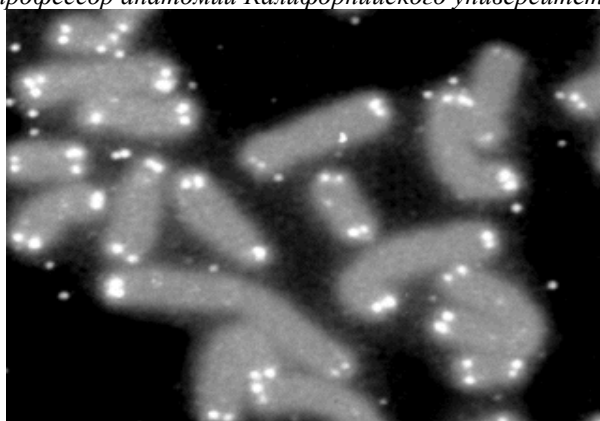


Рис. 13. Теломеры расположены на концах хромосом. В состав теломер позвоночных входит большое количество повторов (TTAGGG) нуклеотидов ДНК. Гуаниновые основания ДНК (GGG) особо чувствительны к воздействию активных форм азота и кислорода. Показано, что хромосомы чётко различимы в световом микроскопе только в период митотического или мейотического деления клеток. Используя специальные флуоресцентные метки, теломеры можно окрасить так, чтобы они были видимы в световой микроскоп, а по цвету отличались от центральных частей каждой хромосомы. Световые пятна на концах хромосом, представленные на рис. 13 – это и есть теломеры. [https:// trends.rbc.ru](https://trends.rbc.ru)

Герман Джозеф Мёллер (Рис. 14) – лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1946) «за открытие появления мутаций под влиянием рентгеновского облучения». Американский цитогенетик Барбара Мак-Клинтон (Рис. 15) была удостоена Нобелевской премией по физиологии и медицине значительно позднее (1983) «за открытие мобильных генетических элементов».



Рис.14. Герман Джозеф Мёллер (1890–1967) – лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине (1946) «за открытие появления мутаций под влиянием рентгеновского облучения».



Рис. 15. Барбара Мак-Клинток (1902–1992) – лауреат Нобелевской премии (1983) «за открытие мобильных генетических элементов».

В 1971 году советский и российский ученый Алексей Матвеевич Оловников (рис.17), объяснил старение клеток недорепликацией концевых участков хромосом – теломер.



Рис. 17. Алексей Матвеевич Оловников (1936–2022), ведущий научный сотрудник Института биохимической физики РАН, биолог-теоретик, специалист в области биологии старения, теоретической молекулярной и клеточной биологии, лауреат Демидовской премии РАН (февраль 2010).

А.М. Оловников предположил, что в соматических клетках при каждой репликации из-за особенностей работы ферментов репликации (ДНК-полимеразы) недореплицируются концевые участки хромосом – теломеры. Он же предсказал существование **теломеразы** – фермента, добавляющего особые повторяющиеся последовательности нуклеотидов ДНК (TTAGGG у позвоночных) к 3'-концу цепи ДНК на участках теломер, которые располагаются на концах хромосом в эукариотических клетках.

Наиболее активный период изучения теломер пришелся на 80-е годы XX века и продолжился вплоть до начала XXI века. В 1985 году американские генетики Кэрл Грайдер (Carol Greider) и Джек Шостак (Jack Szostak) обнаружили в клетках фермент теломеразу, а в 1998 году им удалось «омолодить» культуру клеток с помощью этого фермента. В дальнейшем эти ученые пришли к такому же выводу, как и А.М. Оловников: **в соматических клетках при каждой репликации из-за особенностей работы ферментов репликации (ДНК-полимеразы) недореплицируются концевые участки хромосом – теломеры.**

В 2009 году «за открытие того, как теломеры и связанный с ними фермент теломераза защищают хромосомы» Элизабет Блэкберн (р. 1948), Кэрол Грейдер (р. 1961) и Джек Шостак (р. 1952) были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине.



Рис. 18. а) А.М. Оловников (1936–2022) – лауреат Демидовской премии (февраль 2010); б) Элизабет Блэкберн (р. 1948), в) Кэрол Грейдер (р. 1961); г) Джек Шостак (р. 1952) – лауреаты Нобелевской премии по физиологии и медицине (2009)

Как сказано в пресс-релизе Нобелевского комитета, лауреаты смогли решить «главную проблему в биологии – установить, как в процессе размножения клеток копируются хромосомы», что помогло понять сам механизм старения клеток. Бывший научный руководитель А.М. Оловникова академик РАН В.П. Скулачев вместе с другими учеными выдвигал в 2009 году кандидатуру Оловникова на соискание Нобелевской премии. Он считал «очень несправедливо, что российский ученый, предсказавший значительно раньше это явление, не получил Нобелевскую премию, а лауреаты, подтвердившие это явление, Нобелевскую премию получили». В.П. Скулачев и Е.А. Либерман, доказавшие экспериментально хемиосмотическую гипотезу П. Митчелла и опубликовавшие 3 статьи в журнале «Nature», остались без Нобелевской премии. Нобелевскую премию по химии (1978) тогда получил английский химик П. Митчелл, который сформулировал хемиосмотическую гипотезу.

Какое отношение имеют активные формы азота и кислорода к теломерным концам хромосом? Известно, что хромосомы укорачиваются с возрастом. Как это происходит и как их длина связана с продолжительностью жизни? Исследования показывают, что старение организма связано с укорачиванием теломер. Однако оно не сводится к нему. Старые клетки есть и в молодом организме. Разница в том, что с возрастом их становится все больше: накопление старых клеток приводит к дегенеративным процессам, которые, в свою очередь, приводят к возрастным заболеваниям.

Во время деления клетки длина теломерных концов хромосом сокращается на 30–200 пар оснований. Потери концевой ДНК делают невозможной бесконечную пролиферацию. При укорочении хромосом до определенного размера индуцируются процессы клеточного старения. Таким образом, длина теломерных повторов хромосом, согласно существующим представлениям, может служить мерой пролиферативного потенциала клеток. Теломерные повторы имеют большое количество остатков гуанина (повтор TTAGGG). Гуаниновые основания ДНК (в повторах TTAGGG) особенно чувствительны к воздействию активных форм азота и кислорода. Оксидативный и нитрозативный стресс являются одной из основных причин систематического повреждения ДНК. В результате воздействия оксидативного и нитрозативного стресса происходит накопление окисленного гуанина (8-оксигуанина) [41–43]. Это приводит к ингибированию активности теломеразы. В таких условиях проблема концевой недорепликации ДНК при участии теломеразы становится особенно острой. Таким образом, в условиях оксидативного и нитрозативного стресса активируются процессы старения, которые ведут к снижению продолжительности жизни. Накопление 8-оксигуанина в отсутствии адекватной репарации приводит к одно- и двухцепочечным разрывам ДНК, которые вызывают нестабильность

генома (рис. 19, 20).



Рис. 19. Хромосомы и ДНК. [https:// trends.rbc.ru](https://trends.rbc.ru)

У разных людей концевые участки хромосом – теломеры по мере старения становятся короче с разной скоростью. Ученые исследовали некоторые факторы, которые приводят к более быстрому, чем обычно, укорачиванию теломер и, вероятно, к преждевременному старению. Что укорачивает теломеры? Длительный психологический стресс, гипоксия/ишемия, проблемы с сердцем и сосудами, избыточный вес, воздействие вредных веществ и особенно, активных форм азота и кислорода. Что поддерживает длину теломер? Умеренная физическая нагрузка, умеренное и сбалансированное питание, кратковременное голодание, природные антиоксиданты и пища, богатая омега-3 жирными кислотами.

Некоторые ученые считают, что чем длиннее теломеры, тем больше у человека шансов прожить долгую жизнь. Однако обычная клетка не просто так ограничивает количество своих делений. Чем дольше она живет, тем больше в ней накапливается поломок и изменений, которые развиваются под влиянием вредных факторов внешней среды. Имеются основания предполагать, что чем длиннее теломеры, тем выше шанс дожить до развития онкологического заболевания.

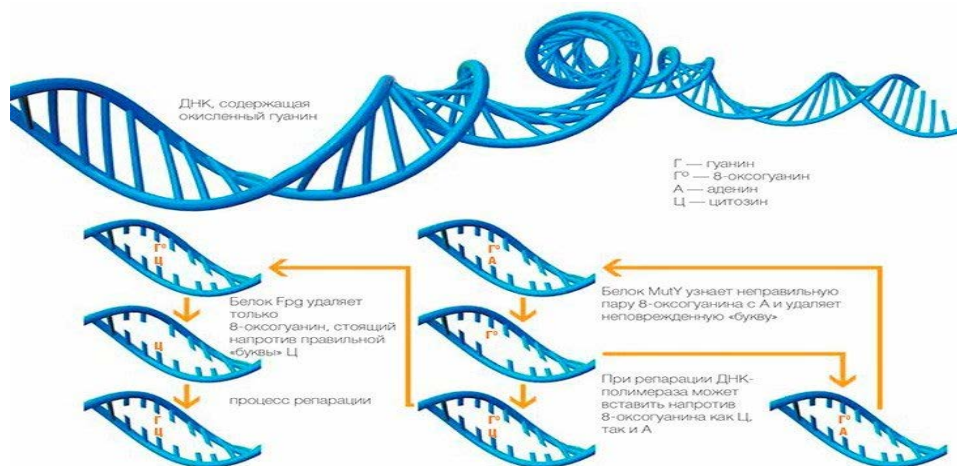


Рис. 20. Накопление 8-оксигуанина (8-гидроксигуанина, OH8Gua) – одного из наиболее распространенных продуктов окисления ДНК, в отсутствии адекватной репарации приводит к одно – и двухцепочечным разрывам ДНК, которые вызывают нестабильность генома. Известно также, что система репарации в районе теломерных концов ДНК работает значительно хуже, чем в геноме в целом. Все это приводит к концевой недорепликации теломерных участков ДНК. [https:// trends.rbc.ru](https://trends.rbc.ru)

Циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала. Выход концентраций активных форм азота и кислорода за пределы регуляторных возможностей биохимических антиоксидантных систем приводит к нарушению циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала [12, 44]. С точки зрения этой концепции повреждение мембран клеток и субклеточных структур при токсическом воздействии глутамата является следствием образования при указанных выше нарушениях высокореакционного

соединения – диоксида азота, 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 нитротирозина). 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). И, еще всегда необходимо помнить слова Л.А. Орбели: «Мы мало считаемся с тем, что все процессы осуществляются циклически и каждый процесс имеет свою цикличность».

В цикле оксида азота (рис.21 а) можно выделить NO-синтазную компоненту: L-аргинин $\rightarrow$ NO $\rightarrow$ NO₂/NO₃⁻ (1), в ходе которой происходит образование NO в присутствии кислорода [9]. Эти реакции были установлены в 80-х годах XX века.

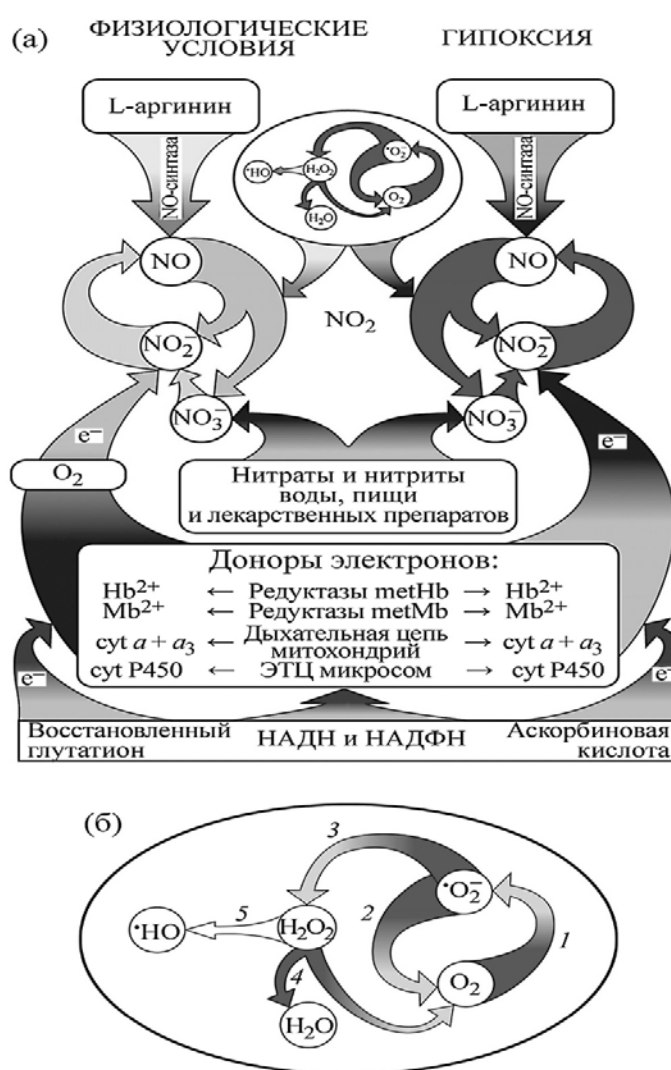


Рис. 21. Циклы оксида азота (а) и супероксидного анион-радикала (б)

Ионы NO₂⁻, образующиеся из L-аргинина или поступающие в организм, 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 $\rightarrow$ NO $\rightarrow$ NO₂⁻ /NO₃⁻». 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 в NO , акцептируя электроны с этих гемсодержащих белков. Вместе с тем необходимо отметить, что активная утилизация L-аргинина при гипоксии/ишемии может происходить лишь в течение относительно короткого промежутка времени (около часа). Это обусловлено тем, что количество этой условно-незаменимой аминокислоты в крови и тканях весьма ограничено. Один из многочисленных смыслов *цикла оксида азота* состоит так же и в том, чтобы минимизировать безвозвратные потери дефицитного для организма L-аргинина.

В *цикле супероксидного анион-радикала* (рис. 21 б) происходят: 1 — восстановление O_2 и образование супероксидного анион-радикала (O_2^-); 2 и 3 — реакции дисмутации супероксида, катализируемые супероксид-дисмутазой; 4 — разложение пероксида водорода (H_2O_2) на воду (H_2O) и молекулярный кислород (O_2), осуществляемое ферментом каталазой; 5 — пероксид водорода (H_2O_2) также разлагается с образованием двух молекул $\text{OH}^\bullet$ -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 $\text{NO}_2^\bullet$ и $\text{OH}^\bullet$ -радикалы, которые повреждают основные биохимические компоненты живых организмов.

Согласно развиваемым нами представлениям *циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала* (рис. 21 а, б) являются теми регуляторными механизмами, которые не допускают взаимодействия $\text{NO}^\bullet$ с O_2^- и образования $\text{NO}_2^\bullet$, анионов пероксинитритов [49] и после протонирования вновь распадаются с выделением $\text{NO}_2^\bullet$ и $\text{OH}^\bullet$ -радикалов, порождая тем самым, патогенетические циклы [44]. *Цикл оксида азота* вместе с гемсодержащими белками, связывающими избыток $\text{NO}^\bullet$, а также *цикл супероксидного анион-радикала* (O_2^-) вместе с супероксиддисмутазами (СОД-1, СОД-2, СОД-3), каталазами и пероксидазами, нейтрализующими и разлагающими O_2^- и H_2O_2 , можно сравнить с графитовыми стержнями в системе регулирования цепных реакций в ядерном реакторе. Таким образом, регуляторные *циклы оксида азота и супероксида* обеспечивают протекание физиологических реакций, завершающихся образованием ионов NO_3^- (цикл $\text{NO}^\bullet$) и молекул H_2O (цикл O_2^-), а избыточное образование $\text{NO}_2^\bullet$ и $\text{OH}^\bullet$ -радикалов запускает развитие патогенетических циклов реакций с участием диоксида азота ($\text{NO}_2^\bullet$) и $\text{OH}^\bullet$ -радикалов, усиливающих вред первоначально незначительных и некритичных изменений в организме.

Важную роль для формулировки концепции цикла оксида азота сыграли механизмы нитритредуктазной реакции в крови и тканях млекопитающих, которые были обнаружены в нашей работе (рис. 22) и подтверждены через 20 лет в работе зарубежных коллег (рис. 23).

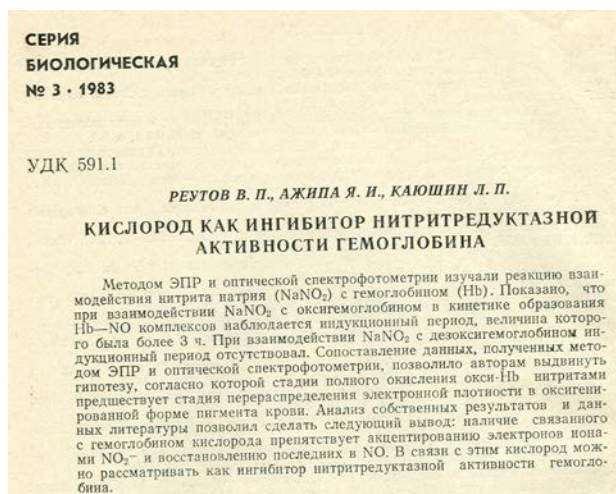


Рис. 22. Статья сотрудников Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР (Ажипа Я.И., Реутов В.П.) и сотрудника Института химической физики АН СССР (Каюшин Л.П.), опубликованная в журнале «Известия АН СССР, сер. биологическая», 1983, №3, с.408–418. Эти данные открыли новое направление в проблеме NO в биологии и медицине. Они легли в основу концепции цикла оксида азота и позволили внести их в Отчет академика-секретаря Отделения физиологии АН СССР (1963–1983), академика АН СССР П.Г. Костюка. В этой статье была показана нитритредуктазная активность дезоксигемоглобина и способность кислорода выполнять функцию ингибитора восстановления ионов NO_2^- в $\bullet\text{NO}$ при участии пигмента (Hb) крови. В зависимости от концентрации нитритов и содержания кислорода количество высокореакционных свободно радикальных молекул $\bullet\text{NO}$ и $\bullet\text{NO}_2$ может существенно изменяться, что, в свою очередь, влияет на повреждающие/токсические свойства этих молекул (особенно, $\bullet\text{NO}_2$), способных окислять/повреждать ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов мембран клеток, митохондрий и других субклеточных структур.

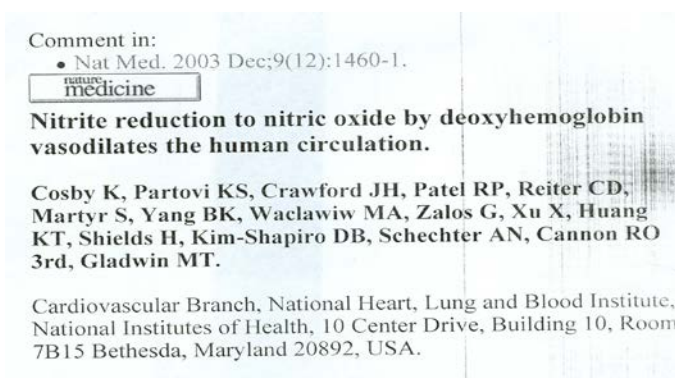


Рис. 23. Большая группа ученых, состоящая из 16 специалистов из Национального Центра Здоровья (Bethesda, USA), через 20 лет (2003) опубликовала статью в престижном журнале Nature Medicine, в которой в ходе независимых исследований, по сути дела, подтвердила результаты исследований указанных выше российских авторов. Они смогли внимательно отнестись к экспериментальным данным, опубликованным в Изв. АН СССР, сер. биол. 1983, №3, с.408–418. В 2009 году один из авторов (В.П.Р.) был приглашен в качестве докладчика (invited special guest) на Конференцию в Стокгольм (Nitrite-2009), которая завершилась публикацией статьи в журнале Nature Chemical Biology, 2009, 5 (12) P.865–869 [45]. Зарубежные ученые более 3000 раз процитировали статьи российских исследователей (В.П.Р., Е.Г.С.) в своих работах, опубликованных в журналах с высоким значением импакт-фактора. Цитирование не прекратилось и в последние годы. За короткое время статья, опубликованная в Nature Chem. Biol.,–2009,–V.5,№12.–P.865–869 [45], была процитирована свыше 800 раз.

Некоторые ученые «за открытие роли оксида азота в функционировании сердечно-сосудистой системы человека» были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Роберт Ф. Ферчготт (1916–2009), Луис Дж. Игнаро (р. 1941) и Ферид Мурад (1936–2023) (**рис. 24**, слева направо) стали Нобелевскими лауреатами по физиологии и медицине (1998).



Рис. 24. Нобелевские лауреаты по физиологии и медицине (1998) Роберт Ф. Ферчготт (1916–2009), Луис Дж. Игнаarro (р. 1941) и Ферид Мурад (1936–2023).

Заключение. Уровень смертности с возрастом увеличивается в геометрической прогрессии [44]. Для того чтобы ответить на вопрос о причинах этого явления, был проведен анализ достижений современной науки о роли активных форм азота и кислорода в механизмах повреждения клеток, субклеточных структур (митохондрий) и концевых участков хромосом – теломер, которые содержат половину (50%) весьма чувствительных к окислению гуаниновых оснований в повторах TTAGGG ДНК. Проведенный анализ позволяет сделать вывод: активные формы азота и кислорода, а также нитрозативный и оксидативный стресс могут быть основной причиной сокращения средней продолжительности жизни населения. Среди всех активных форм азота и кислорода наиболее реакционноспособными и потенциально опасными являются диоксид азота ($\cdot\text{NO}_2$) и $\cdot\text{OH}$ -радикалы [44–50]. Именно эти соединения начинают активно продуцироваться при гипоксии/ишемии, воспалительных процессах, активации иммунных и аутоиммунных реакций, при которых нарушаются регуляторные физиологические циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала (рис. 21) и активируются патогенетические циклы реакций с участием диоксида азота ($\cdot\text{NO}_2$) и $\cdot\text{OH}$ -радикалов, усиливающие вред первоначально незначительных и некритичных изменений в организме.

Работа выполнена при поддержке РАН

Литература

1. Hassan H.A., Ahmed H.S., Hassan D.F. Hum. Antibodies. – 2024. – V. 32, №4. – P.151–167.
2. Zaric B.L., Macvanin M.T., Isenovic E.R. Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2023. –V.154.–P. 106346.
3. Kehrer J.P., Klotz L.O. Crit. Rev. Toxicol. – 2015. – 45, №9. – 765–798.
4. Dröge W. Physiol Rev. – 2002. – V.82, №1. –P.47-95.
5. Lakshmi S.V., Padmaja G., Kuppusamy P., Kutala V.K. Indian J. Biochem. Biophys. – 2009. – V.46, №6. – P.421 – 440.
6. Misra M.K., Sarwat M., Bhakuni P., Tuteja R., Tuteja N. Med. Sci. Monit. – 2009. – V.15, №10. – P.209–219.
7. Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S. Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.–2005.–V.25, №1.–P.29–38.
8. Самосудова Н.В., Реутов В.П. Морфология. –2015. –Т.148, №5.–С.32–37.
9. Reutov V.P., Sorokina E.G. Biochemistry (Mosc). – 1998. – V.63, №7. – С.874–884.
10. Reutov V.P. Biochemistry (Mosc). – 1999. – V.64, №5. – P.528 – 542.
11. Reutov V.P., Schechter A.N. –Physics-Uspekhi. – 2010. – V.53, №4. –P.377–396.
12. Reutov V.P., Davydova L.A., Sorokina E.G. Biophysics (Oxf). –2022. –V.67, №5. –P. 816–834.
13. Harman D. Mutat Res. – 1992. – V.275, №3-6. P.257–266.
14. Harman D. Drugs Aging. – 1993. – V.3, №1. – P.60–80.

15. Harman D. *Mol Cell Biochem.* – 1988. – V.84, №2. – P.155–161
16. Harman D. *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1981. – V.78, №11. – P.7124–7128.
17. Harman D. *J Am Coll Nutr.* – 1982. – V.1, №1. – P.27–34.
18. Kozina L.S., Arutjunyan A.V. *Curr Aging Sci.* – 2017. – V.10, №1. – P.:2.
19. de Grey A.D. *Rejuvenation Res.* – 2014. – V.17, №6. – P.479–480.
20. Ashok B.T., Ali R. *Exp Gerontol.* – 1999. – V.34, №3. – P.293–303.
21. Kuzin A.M. *Radiobiologiya.* – 1967. – V.7, №5. – P.744–750.
22. Реутов В. П., Ажипа Я. И., Каюшин Л. П. Докл. АН СССР, сер. биол. –1978. –Т. 241, №6. –С. 1375–1377.
23. Реутов В. П., Ажипа Я. И., Каюшин Л. П. Бюлл. эксперим. биол. и медицины. –1978. №9. –С.299–301.
24. Коломийцева И. К. Радиационная биохимия мембранных липидов. М.: Наука, 1989.
25. Владимиров Ю. А., Арчаков А. И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах, М.: Наука, 1972.
26. Emanuel N.M. *Q Rev Biophys.* – 1976. – V.9, №2. – P.283–308.
27. Emanuel N.M. *Izv Akad Nauk SSSR Biol.* – 1974. №6. – P. 773–784..
28. Saprin A.N., Klochko E.V., Chibrikov V.M., Krugliakova K.E., Emanuel' N.M. *Biofizika.* – 1966. –V.11, №3. –P.443–452. Russian. PMID: 4299235.
29. Saprin A.N., Kalinina E.V., Shuliakovskaia T.S. *Farmakol. Toksikol.* – 1987. – V.50, №3. – P.81–84. Russian. PMID: 3111882.
30. Skulachev V.P. *Eur. J. Biochem.* – 1992. –V.208, №2. – P.203–209.
31. Skulachev V.P. *J. Membr. Biol.* – 1990. – V.114, №2. – P.97–112.
32. Kashkarov K.P., Vasil'eva E.V., Ruuge E.K. *Biokhimiya.* 1994. – V.59, №6. – P.813–818.
33. Skulachev V.P., Anisimov V.N., Antonenko Y.N., Bakeeva L.E., Chernyak B.V., Erichev V.P., Filenko O.F., Kalinina N.I., Kapelko V.I., Kolosova N.G., Kopnin B.P., Korshunova G.A., Lichinitser M.R., Obukhova L.A., Pasyukova E.G., Pisarenko O.I., Roginsky V.A., Ruuge E.K., Senin I.I., Severina I.I., Skulachev M.V., Spivak I.M., Tashlitsky V.N., Tkachuk V.A., Vyssokikh M.Y., Yaguzhinsky L.S., Zorov D.B. *Biochim Biophys Acta.* – 2009. – V.1787, №5. – P.437–461.
34. Skulachev V.P. *Russ. J. Gen. Chem.* – 2010. – V. 80. – P.1523–1541.
35. Skulachev M.V., Skulachev V.P. *Biochemistry (Mosc).* – 2017. – V.82, №12. – P.1403–1422.
36. Skulachev V.P. SkQ1 treatment and food restriction--two ways to retard an aging program of organisms. *Aging (Albany NY).* 2011 Nov;3(11):1045-50. doi: 10.18632/aging.100410. PMID: 22170754; PMCID: PMC3249450.
37. Shilovsky G.A., Putyatina T.S., Lysenkov S.N., Ashapkin V.V., Luchkina O.S., Markov A.V., Skulachev V.P. *Biochemistry (Mosc).* –2016. V.81, №12. – P.1461–1476.
38. Skulachev V.P., Sharaf A.A., Liberman E.A. *Nature.* –1967. –V.216, №5116. – P.718–719.
39. Liberman E.A., Topaly V.P., Tsofin L.M., Jasaitis A.A., Skulachev V.P. *Nature.* –1969. – V. 222, №5198. –P.1076–1078.
40. Drachev L.A., Jasaitis A.A., Kaulen A.D., Kondrashin A.A., Liberman E.A., Nemecek I.B., Ostroumov S.A., Semenov A.Yu., Skulachev V.P. *Nature.* –1974. –V.249, №455. – P.321–324.
41. Есипов Д.С., Горбачева Т.А., Реутов В.П. *Физиологический журнал (Киев).* –2008. – Т.54, №4. –С.68.
42. Есипов Д.С., Есипова О.В., Зиневич Т.В. и др. *Вестник МИТХТ.* –2012. –Т.7, №1. –С. 59–63.
43. Есипов Д.С., Сидоренко Е.В., Зиневич Т.В. и др. *Вестник МИТХТ.* –2010. – Т.5, №3. –С. 69–74.
44. Реутов В.П., Пасикова Н.В., Сорокина Е.Г. *Биофизика.* –2024. –Т.69, №5. –С.1044–1077.
45. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Ahluwalia A., et al. *Nature Chem. Biol.* –2009. –V.5, №12, – P865–869.
46. Reutov V.P., Sorokina E.G., Shvalev V.N., *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* –2012. –V.43, №4. – P.30–58.
47. Reutov V.P., Okhotin V.E., Shuklin A.V., *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* –2007. –V.38, №4. – P.39–58.
48. Sukmansky O.I., Reutov V.P., *Uspekhi fiziologicheskikh nauk.* –2016. –V.47, №3. –P.73–93.
49. Reutov V.P., Samosudova N.V., Sorokina E.G. *Biophysics.* –2019. –V.64, №2. –P.233–25

50. Menshikova E.B., Zenkov N.K., Reutov V.P. *Biochemistry (Moscow)*.–2000.–V.65, №4.– P.409–426

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

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

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 Viktorovna Pasikova

PhD, канд. биол. наук, chief researcher

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

Moscow, Russian Federation

Москва, Россия

E-mail: natpas@mail.ru

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

УДК 616.062

ГРНТИ 31.15

DOI 10.47501/978-5-6044060-5-2.275-
282

Е.Г. Сорокина¹, В.П. Реутов², Ж.Б. Семенова³, О.В. Глоба¹,
О.В. Карасева³, В.Г. Пинелис¹, И.Е. Смирнов¹

¹ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здо-
ровья детей» Минздрава России,

²ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии
РАН

³НИИ неотложной детской хирургии и травматологии Департамента
здравоохранения города Москвы

ГЛУТАМИНОВАЯ КИСЛОТА, ГЛУТАМАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ОКСИД АЗОТА

В статье представлены клинко-экспериментальные данные исследований на протяжении длительного времени (1980–2020). Начало положили исследования содержания глутаминовой кислоты (Glu) в крови и спинномозговой жидкости (СМЖ) у детей при различных патологиях, сопровождающихся гипоксией головного мозга (перинатальная гипоксия, нарушение мозгового кровообращения, гидроцефалия и нейрорлейкоз). С начала



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

материалы Международной конференции

NT+ME `25

Крым, Ялта-Гурзуф, с 1 июня по 8 июня 2025 года

ISBN 978-5-6044060-5-2

