

МОДЕЛЬ ГЛУТАМАТНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТИПОВОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

© 2019 г. В.П. Реутов, Н.В. Самосудова*, Е.Г. Сорокина**

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, 117485, ул. Бутлерова, 5а

E-mail: valentinreutov@mail.ru

**Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, 127051, Москва, Б. Каретный пер., 19/1*

E-mail: nsamos@iitp.ru

***Научный центр здоровья детей МЗ РФ, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2/1*

E-mail: sorokelena@mail.ru

Поступила в редакцию 23.12.18 г.

После доработки 09.01.19 г.

Принята к публикации 29.01.19 г.

Глутаматная модель инсульта проанализирована с точки зрения развития типового патологического процесса, который, по мнению многих ученых, протекает на фоне нарушения основных регуляторных механизмов. Такой анализ позволяет выявить основные механизмы, ведущие к переходу от нормальных физиологических процессов к развитию общих патологических изменений. В работе анализируется обобщающая концепция развития патологических процессов, согласно которой 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. 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). Анализ механизмов токсического воздействия глутамат- и NO-генерирующих соединений как модели инсульта позволил предложить способы уменьшения повреждающего действия указанных веществ, которые можно использовать и которые частично уже используются в клинической практике при лечении ишемических и геморрагических инсультов, кровоизлияний и черепно-мозговых травм.

Ключевые слова: геморрагические и ишемические инсульты, мозжечок, зернистые клетки мозжечка, глиальные клетки, глутамат, оксид азота, диоксид азота, обобщающая концепция развития патологических процессов, типовой патологический процесс, цикл оксида азота, цикл супероксидного анион-радикала.

DOI: 10.1134/S000630291902011X

«Мы мало считаемся с тем, что все процессы осуществляются циклически и каждый процесс имеет свою цикличность»

Л.А. Орбели

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

Р. Вирхов

Известно, что *болезнь*, как и *жизнь*, не поддается исчерпывающему определению, потому что это особый вид жизненного процесса, ка-

чественно новый вид жизнедеятельности, возникающий под влиянием чрезвычайного раздражителя, проявляющийся нарушением меха-

низмов регуляции организма и снижением его приспособляемости. Ни один эксперимент не воспроизводит патологию полностью, а лишь одно или несколько ее звеньев. В связи с этим выявление регуляторных звеньев, анализ и обобщение механизмов, лежащих в основе перехода от нормальных физиологических процессов к процессам патофизиологическим, является актуальной проблемой современной медико-биологической науки.

На протяжении нескольких веков ученые и врачи пытались выявить специфические изменения клеток, субклеточных структур и мембран при каждом патологическом процессе и заболевании. Однако оказалось, что при многих патологических процессах наблюдаются, прежде всего, универсальные неспецифические изменения клеток, плазматических мембран и мембран субклеточных структур. Это позволило говорить о существовании типовых неспецифических нарушений разных клеточных и субклеточных структур. В настоящее время изученные механизмы нарушений в организме позволили ученым сделать вывод: при развитии многих патологических процессов (особенно в начальной их стадии) наблюдаются повреждения, которые являются следствием избыточного проявления нормальных процессов и реакций. Поэтому именно в начальной стадии многие патологические процессы отличаются от нормальных физиологических процессов лишь тем, что они развиваются не в том месте, не в то время или протекают с другой интенсивностью. Это хорошо согласуется с представлениями о том, что во многих случаях патология начинается с недостаточности или нарушения регуляторных механизмов. Если учитывать тот факт, что любая регуляция обеспечивается действием *циклических связей*, когда сигнал с выхода регуляторной системы поступает на ее вход, становится очевидной важная роль циклических регуляторных механизмов для жизнедеятельности практически всех клеток живого организма, в том числе нейронов и глиальных клеток. Несомненно, важнейшую роль в живых организмах играют циклические регуляторные механизмы, участвующие в поддержании содержания активных форм азота и кислорода на относительно безопасном уровне.

Всякое обобщение до известной степени предполагает веру в единство и простоту природы (А. Пуанкаре). Что касается единства, то ученые, как правило, не встречают каких-либо затруднений. Вопрос заключается в том, *каким образом природа является единой?* (А. Пуанкаре). Для теоретических обобщений и построения концепций в медицине, как указывалось выше,

необходимо выявление общих закономерностей при развитии разных по этиологии и патогенезу процессов. Другими словами, для построения концепций и теорий в медицине, обобщающих разные патологические процессы, необходимо выявить комплекс механизмов, последовательно включающихся в развитие типовых патологических процессов. Среди типовых патологических процессов, составляющих основу многих заболеваний, особый интерес представляет инсульт, протекающий на фоне оксидативного и нитрозативного стресса и характеризующийся каскадом последовательных реакций, возникающих в организме в ответ на воздействие внешнего и/или внутреннего фактора. Как правило, такие процессы развиваются на фоне ишемии/гипоксии, воспалительных реакций, активации процессов перекисного окисления липидов и сопровождаются локальными повреждениями мембран клеток и субклеточных структур.

Современное понимание патофизиологии инсульта основано, прежде всего, на экспериментальных моделях. В связи с этим статья посвящена обобщению и анализу литературных данных и результатов собственных исследований на модели глутаматной нейротоксичности, позволивших говорить о существовании типовых нарушений нейронов и глиальных клеток. Особое внимание уделяется локальным повреждениям мембран клеток и субклеточных структур в мозжечке. В обзоре проводится сравнительный анализ локальных повреждений мембран нейронов и глиальных клеток мозжечка при глутаматной нейротоксичности, при токсическом воздействии нитритов и свободнорадикальных продуктов (NO/NO_2), которые образуются при восстановлении ионов NO_2^- (нитрозативный стресс), а также сравниваются эти локальные повреждения мембран нейронов и глиальных клеток с локальными повреждениями мембран эритроцитов при аналогичном нитрозативном стрессе. Эти исследования позволили показать, что любая клеточная система, хотя и функционирует по собственным законам, в условиях патологии проявляет единые неспецифические черты нарушений и повреждений. Естественно, возникает вопрос, каким образом достигается это единство в каждом конкретном случае? Вопросы, анализируемые в данном обзоре, могут представлять интерес не только для биофизиков, биохимиков и молекулярных биологов, но и для широкого круга специалистов – медиков и биологов, в частности физиологов, морфологов, нейрехимиков и патофизиологов.



Рис. 1. Глутамат играет ведущую роль в регуляции нормальных физиологических процессов, включая процессы метаболической, биоэнергетической и нейрофизиологической регуляции [8].

МЕДИАТОРНАЯ РОЛЬ ГЛУТАМАТА В ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЕ

Медиаторная роль глутамата в центральной нервной системе была установлена более 50 лет тому назад [1–3]. В настоящее время общепризнано, что в норме функционирование нейронов и глиальных клеток в значительной степени связано с действием глутамата [4–8]. В центральной нервной системе глутамат присутствует как у беспозвоночных, так и у позвоночных животных. При этом концентрация данного нейромедиатора возрастает в эволюционном ряду от кольчатых червей, иглокожих и моллюсков до членистоногих и млекопитающих [8]. Наибольшее распространение глутамат получил в мозге млекопитающих. Известна его ведущая роль в регуляции нормальных физиологических процессов в мозге, включая процессы метаболической, биоэнергетической и нейрофизиологической регуляции (рис. 1) [8].

Глутамат считается ключевым возбуждающим медиатором большинства *сенсорных нейронов, пирамидных клеток коры, многих нейронов гиппокампа, мозжечка, ствола и спинного мозга* [5–9]. Нейроны делятся на возбуждающие (т.е. активирующие влияние других нейронов) и тормозные (препятствующие возбуждению других нейронов). Коммуникация между ней-

ронами осуществляется посредством синаптической передачи. Наиболее широко распространены аксоно-дендритные связи. Значительно реже встречаются аксоно-аксональные и дендро-дендритные связи. Основным звеном в работе мозга и мозжечка, в частности, является химический синапс (от греч. *sinapsis* – прерывать) [10]. Ширина синаптической щели химических синапсов достигает 20–30 нм. Передача информации в мозге от пресинаптического к постсинаптическому нейрону связана с работой синапсов и синаптических пузырьков за счет высвобождения из них медиаторов. Химический медиаторный тип связи между нейронами доминирует в центральной нервной системе, а синапсы являются той структурой, которая соединяет между собой пресинаптический и постсинаптический нейроны и позволяет им работать как единое целое (рис. 2). В состав химического синапса (рис. 3а и 3в), как правило, входят пресинаптический бутон, образованный варикозным расширением аксона пресинаптического нейрона с нейротрансмиттерами (например, глутаматом), и постсинаптическая область, представленная дендритным шипиком. Известны также электрические синапсы (рис. 3б и 3г). Основная область электрического синапса пред-

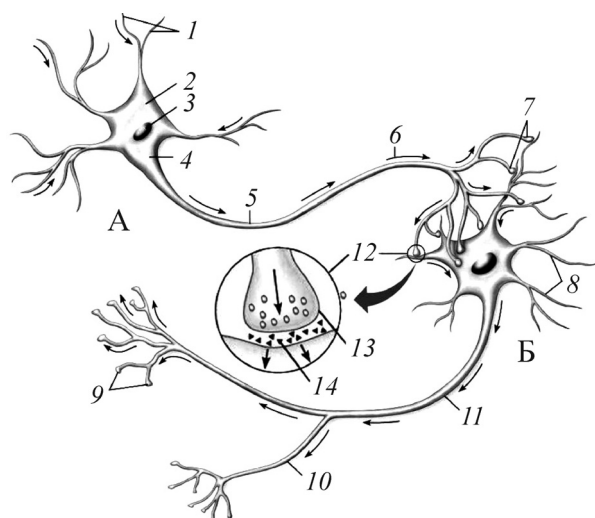


Рис. 2. Передача информации в мозге от пресинаптического (А) к постсинаптическому нейрону (Б) связана с работой синапсов и синаптических пузырьков за счет высвобождения из них медиаторов [11]. Химический медиаторный тип связи между нейронами доминирует в центральной нервной системе, а синапсы являются той структурой, которая соединяет между собой пресинаптический и постсинаптический нейроны и позволяет им работать как единое целое. Цифрами обозначены: 1 – дендриты, 2 – тело нейрона, 3 – ядро нейрона, 4 – бугорок аксона, 5 – аксон, 6 – направление сигнала, 7 – терминалы аксона пресинаптического нейрона, 8 – дендриты постсинаптического нейрона, 9 – терминалы аксона, 10 – коллатеральный аксон; 11 – аксон постсинаптического нейрона; 12 – зона синапса (слева увеличена) с варикозным расширением пресинаптического нейрона, синаптической щелью, в которой точками условно обозначены молекулы нейромедиатора (глутамата), ниже – часть шипика дендрита постсинаптического нейрона; 13 – терминаль пресинаптического аксона; 14 – нейромедиатор после высвобождения (выброса) из пресинаптической терминали.

ставляет собой «щелевой контакт» (gap junction), в котором мембраны клеток находятся на расстоянии 2–4 нм (рис. 3б и 3г) [11]. Каналы-коннексоны встроены в мембраны. Они расположены друг напротив друга. Каждый канал состоит из шести белков-коннексинов. Через коннексоны легко проникают любые (как положительно, так и отрицательно заряженные) ионы. Это позволяет потенциалу действия легко переходить с клетки (нейрона, глиальной клетки) на другую клетку (нейрон, глиальную клетку). Электрические синапсы встречаются у позвоночных животных. Однако такие синапсы более типичны для межнейронных связей в нервной системе низших позвоночных, а также для нейроглиальных клеток, формирующих сплетения из астроцитов и олигодендроцитов.

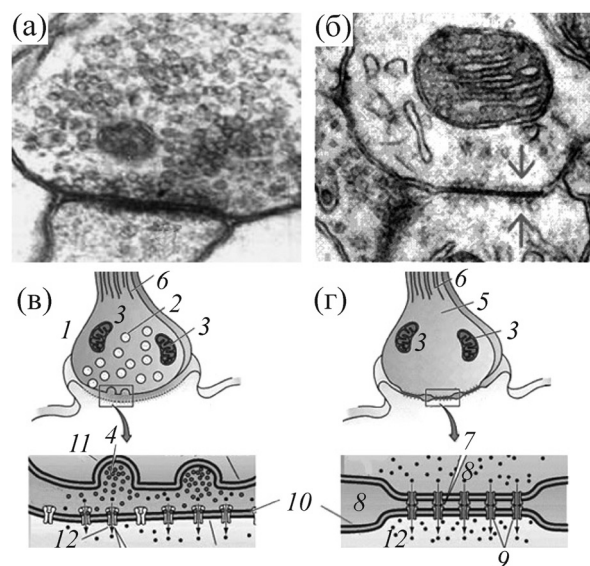


Рис. 3. Химический и электрический синапсы [92]: (а) – микрофотография химического синапса; (б) – микрофотография электрического синапса; (в) – строение химического синапса; (г) – строение электрического синапса. Цифрами обозначены: 1 – варикозное расширение (бугор) пресинаптического нейрона химического синапса, 2 – синаптические везикулы (пузырьки), 3 – митохондрии, 4 – активная зона химического синапса, 5 – варикозное расширение (бугор) пресинаптического нейрона электрического синапса, 6 – микротрубочки, 7 – синаптическая щель химического синапса (20–30 нм), 8 – щелевой контакт (gap junction – 2–4 нм), 9 – ионные каналы коннексоны, состоящие из шести молекул коннексинов, которые расположены друг против друга и участвуют в регуляции потока ионов через каналы gap junction, 10 – постсинаптическая мембрана, 11 – синаптические везикулы (пузырьки), содержащие нейротрансмиттер (например, глутамат), 12 – поток ионов через каналы химического синапса.

Дендритный шипик – это мембранный вырост на поверхности дендрита, способный образовывать синаптическое соединение. Дендритные шипики присутствуют на дендритах большинства основных типов нейронов мозга (рис. 4а). Шипики имеют тонкую дендритную шейку, оканчивающуюся шарообразной дендритной головкой, они могут менять объем, форму и свое расположение в пространстве (рис. 4б). В условиях гипоксии/ишемии происходит улучшение визуализации шипиков, что может быть связано с увеличением объема активной зоны синапса, варикозного расширения пресинаптического нейрона (бутона) и/или постсинаптического нейрона. Ниже, после описания эксайтотоксического воздействия глутамата, будут проанализированы условия изменения формы активных зон синапсов при воз-

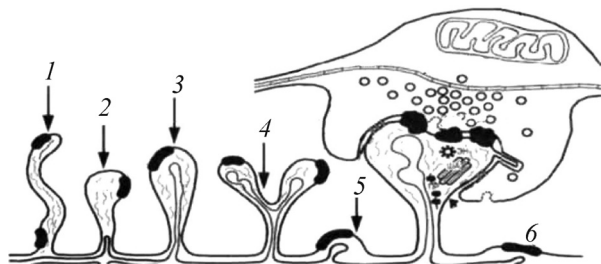


Рис. 4. Шипики дендритов и пресинаптический бутон, обволакивающий грибовидный шипик дендрита [4–11]. Шипики дендритов, участвующие в образовании синаптического соединения, могут иметь различную форму: 1 – филоподии, 2 – протошипики, 3 – тонкие шипики, 4 – разветвленные шипики, 5 – пеньковые шипики, 6 – грибовидные шипики. Шипики имеют тонкую дендритную шейку, оканчивающуюся шарообразной дендритной головкой, и могут менять объем, форму и свое расположение в пространстве. Дендритные шипики присутствуют на дендритах большинства основных типов нейронов мозга.

действии токсических доз глутамата и NO-генерирующего соединения.

ЭКСАЙТОТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ГЛУТАМАТА

При нарушении кровообращения, сосудистой патологии мозга, анемиях или токсическом воздействии метгемоглобинообразователей возникает состояние гипоксии/ишемии мозга. Это состояние характеризуется недостаточным поступлением к нейронам мозга кислорода и глюкозы (гипоксия/ишемия), нарушением синтеза АТФ, снижением мембранного потенциала митохондрий и уменьшением содержания высокоэнергетических субстратов в результате ингибирования механизмов гликолиза, ингибирования и разобщения окислительного фосфорилирования, а также ряда других изменений, представленных на схеме (рис. 5) [12–18].

Деполаризация нейронов и клеток глии, активация потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов и выделение во внеклеточное пространство избыточного количества глутамата при инсультах происходит вследствие локального дефицита энергии. Энергодефицит является причиной подавления синтетических восстановительных процессов, снижения активности Ca^{2+} - и Na^+/K^+ -АТФаз, нарушения ионного гомеостаза, развития отеков, снижения активности ферментов антиоксидантной защиты [12–20].

Современное понимание патофизиологии глутаматной нейротоксичности было достигнуто в модельных исследованиях при воздействии токсических концентраций глутамата. При этом

в условиях энергетического дефицита, интенсивного образования активных форм азота и кислорода развивается каскад реакций, связанных со стойким повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} . Эти изменения запускают новый каскад других динамически изменяющихся разрушительных биохимических процессов [12–24], характеризующихся, как указывалось выше, нарушением ионного гомеостаза, развитием отечных явлений, стойким повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} и Na^+ [18–29], активацией ионами Ca^{2+} конститутивных NO-синтаз, нарушением циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала (рис. 6), появлением диоксида азота (NO_2), пероксинитритов, вновь распадающихся на NO_2 и OH-радикалы [17–40]. Считается общепризнанным, что длительная активация глутаматных рецепторов токсическими дозами глутамата может приводить к некротическим и апоптотическим изменениям нейронов, аналогичным тем, которые наблюдаются в мозге при ишемии/гипоксии *in vivo* [4–8, 16–18, 35–37, 39–41]. Ниже будут описаны и проанализированы морфологические изменения в активной зоне синапса при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения.

ИЗМЕНЕНИЯ ФОРМЫ АКТИВНЫХ ЗОН СИНАПСОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ТОКСИЧЕСКИХ ДОЗ ГЛУТАМАТА И NO-ГЕНЕРИРУЮЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ

Синапсы, как указывалось выше, являются той структурой в нервной системе, которая позволяет ей работать как единое целое. Общепризнано, что химический, медиаторный тип связи между нейронами доминирует в центральной нервной системе высших животных, включая млекопитающих и человека. «Химический синапс» согласно определению означает область контакта «пресинаптического бутона» аксона, в котором находятся везикулы с нейротрансмиттером, с постсинапсом или шипиком дендрита. Таким образом, основным звеном в работе мозга является именно химический синапс. Все нормальные физиологические события, связанные с памятью и обучением, осуществляются при участии химического синапса. В состав такого синапса, как указывалось выше, входят пресинаптический бутон с нейротрансмиттерами (например, глутаматом) и постсинаптическая область, представленная дендритным шипиком. Все события, связанные с памятью и обучением при патологиях (например, при инсультах), также осуществляются с участием химического синапса на фоне высокой концентрации глутамата (глутаматная нейро-



Рис. 5. Схема основных процессов, развивающиеся при гипоксии/ишемии: от накопления возбуждающих аминокислот (например, глутамата) до повреждения мембран клеток и субклеточных структур и гибели нейронов [5–8,13–18]. В тексте статьи более подробно описываются основные процессы с участием глутамата.

токсичность). Оксид азота (NO) является сигнальной молекулой, осуществляющей обратную связь от постсинаптического нейрона к варикозному расширению (бутону) пресинаптического нейрона.

Изучая ультраструктурные изменения в области химического синапса в широком диапазоне концентраций глутамата и NO-генерирующего соединения, можно понять, как прямые (глутамат) и обратные (NO) биохимические сигналы в области синапса влияют на структурные изменения в этой центральной (узловой) области нейрональной сети в норме и при инсульте.

Ранее многочисленными исследованиями морфологов было установлено, что при различных экстремальных состояниях усиливается импрегнация нервных элементов. Повышение осмиофилии в примембранной области клеток и субклеточных структур является одним из основных признаков морфологических изменений нервных клеток при экстремальных воздействиях, связанных с развитием гипоксии/ишемии. Механизмы, участвующие в развитии и адаптации к экстремальным воздействиям (в том числе, и к гипоксии), а также нейробиологические механизмы, участвующие

в процессах обучения и памяти, имеют общую основу. В связи с этим анализируемые нами исследования являются обобщением и дальнейшей детализацией процессов, которые были в центре внимания отечественных и зарубежных ученых в течение последних 70 лет.

В норме активные зоны синапсов, как правило, имеют форму слегка выпуклую/вогнутую или близкую к прямолинейной (рис. 7а). Изменения, происходящие в области синапса при эксайтотоксическом воздействии глутамата (1 мМ), характеризуются значительными увеличениями объема шипиков дендритов (рис. 7б), а в присутствии избытка NO-генерирующего соединения (1 мМ NaNO_2) – значительными изменениями объема бутона (варикозного расширения терминального конца аксона пресинаптического нейрона), инкапсулирующего шипики (рис. 7в). Интересно отметить, что во всех случаях при воздействии токсических доз глутамата или NO-генерирующего соединения увеличивается протяженность активных зон синапса. Ранее было установлено, что NO является индуктором пространственного перераспределения белков из растворимого в мембранно-связанное состояние [23,24]. Поэтому мы полагаем, что изменения

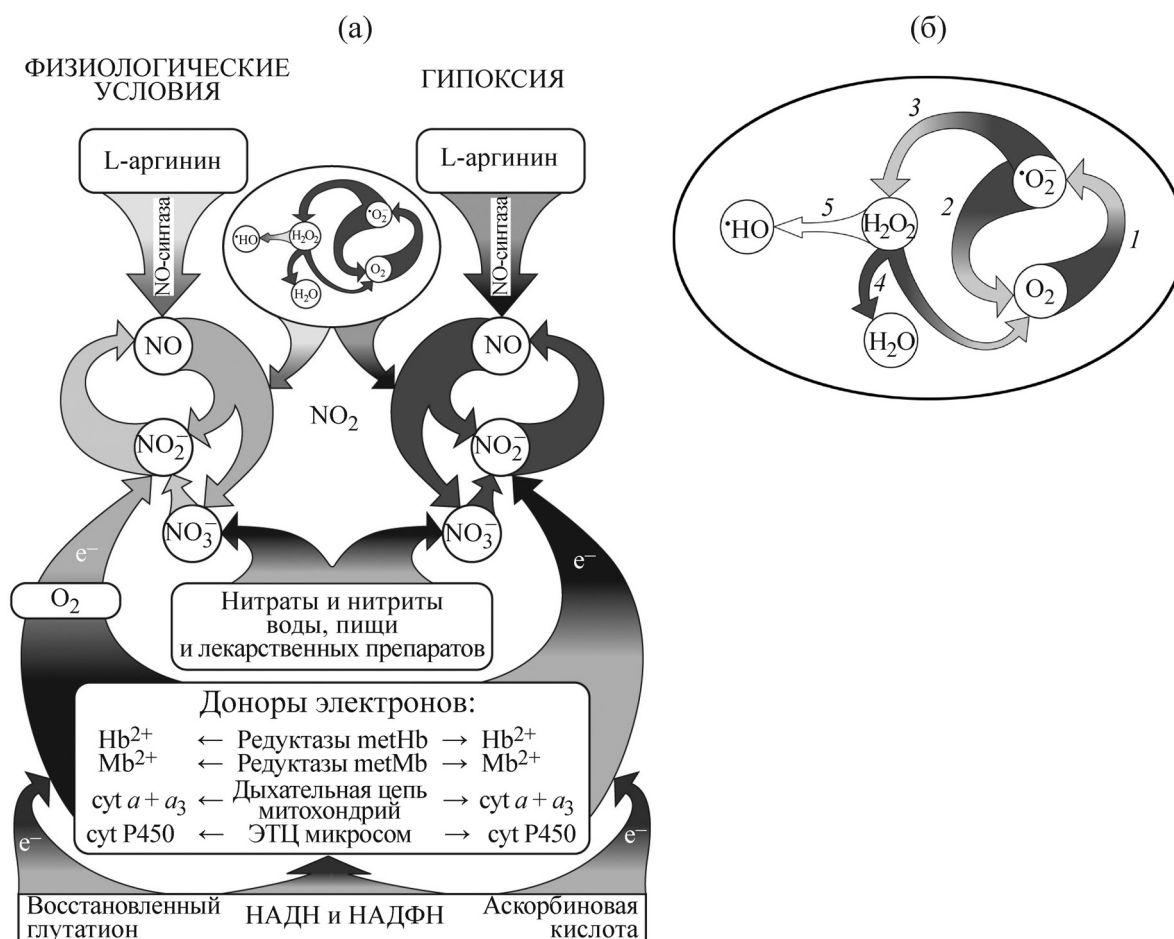


Рис. 6. Циклы оксида азота (а) и супероксидного анион-радикала (б) [32–35]. В цикле оксида азота можно выделить NO-синтазную компоненту «L-аргинин → NO», осуществляющую синтез NO в присутствии кислорода, и нитритредуктазную компоненту, активность которой резко возрастает в условиях дефицита кислорода (гипоксии/ишемии). 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 происходит: 1 – восстановление O₂ и образование супероксидного анион-радикала (O₂^{•-}); 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 •ОН-радикала. Циклическая регуляция активных форм азота и кислорода обеспечивает превращение этих активных, высоко-реакционных соединений в менее активные вещества. При нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала появляются еще более активные молекулы диоксида азота и пероксинитритов, вновь распа- дающихся на NO₂ и ОН-радикалы, которые повреждают основные биохимические компоненты живых орга- низмов.

протяженности и ширины активной зоны си- напса обусловлены, прежде всего, воздействием NO. Что же касается изменений объема преси- наптического или постсинаптического нейро- нов при воздействии глутамата или NO, то наиболее чувствительной является та часть ней- рона, которая наименее адаптирована к дан- ному соединению. Так, например, бутоны, со- держащие синаптические пузырьки с нейроме- диатором глутаматом, практически не меняют

свой объем при токсическом воздействии глу- тамата. Однако они очень чувствительны к воздействию NO-генерирующего соединения. Оксид азота, как указывалось выше, участвует в механизмах обратной связи. Это соединение не образуется в бутоне аксона пресинаптиче- ского нейрона. NO поступает в пресинаптиче- ский нейрон, как сигнал из постсинаптического нейрона, когда в последнем повышается внут- риклеточная концентрация ионов Ca²⁺ и акти-

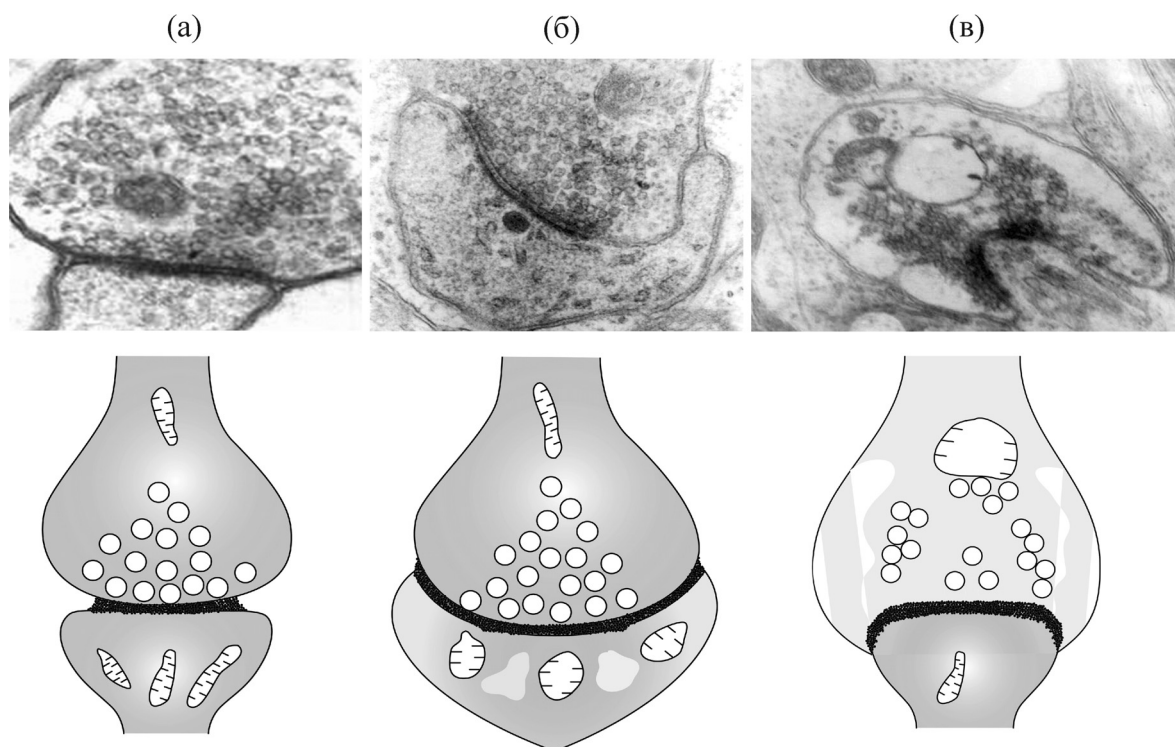


Рис. 7. Активные зоны синапса [51]: (а) – в норме *активные зоны синапсов*, как правило, имеют форму слегка выпуклую/вогнутую или близкую к прямолинейной; (б) – при токсическом воздействии глутамата (1 мМ) активные зоны синапсов претерпевают изменения, характеризующиеся значительными увеличениями объема шипиков дендритов; (в) – в присутствии избытка NO-генерирующего соединения (1 мМ NaNO₂) наблюдаются значительные изменения объема бутона, инкапсулирующего шипики.

вируются конститутивные NO-синтазы. Обратная картина наблюдается в шипиках дендритов.

Шипики дендритов, содержащие глутаматные рецепторы (NMDA-типа, AMPA-типа и метаботропные глутаматные рецепторы) и по своей природе являющиеся мишенью воздействия глутамата, при токсическом воздействии этого нейромедиатора отвечают значительным увеличением его объема (рис. 7б). При воздействии NO-генерирующего соединения в значительной степени увеличивается объем бутонов, инкапсулирующих шипики (рис. 7в). При этом бутоны могут «окутывать» шипики дендритов (рис. 7в). Предполагается, что увеличение объема шипиков и бутонов происходит вследствие дезэнергизации митохондрий (в некоторых случаях вследствие их отека и разрушения) и нарушения ионного гомеостаза, за счет снижения активности Ca²⁺- и Na⁺/K⁺-АТФаз в условиях энергетического дефицита, вызванного разобщением окислительного фосфорилирования в присутствии глутамата или ингибирования электронно-транспортной цепи митохондрий NO-генерирующим соединением.

Морфологические изменения нейронов (некротические и апоптотические) при токсическом

воздействии глутамата, аналогичные тем, которые наблюдаются в мозге при ишемии/гипоксии *in vivo*, стали характеризовать как результат эксайтотоксического действия глутамата [13–18]. Принципиальная разница между некрозом и апоптозом заключается в том, что некроз – это незапрограммированная, неконтролируемая, спонтанная смерть клеток, связанная с локальным повреждением мембран, а апоптоз – генетически запрограммированное саморазрушение клеток. В нормальной клетке ядро хорошо видно. При апоптозе происходит деградация ядра, причем вплоть до образования апоптотных телец и их фагоцитоза клеточная мембрана, как правило, сохраняет свою целостность [13–18,36–43]. При некротических изменениях плазматическая мембрана повреждается одной из первых [13–16]. Одним из наиболее ранних событий апоптоза является разрыхление мембраны и нарушение взаимосвязи между цитоскелетом и мембранным бислоем, в котором участвуют белки цитоскелета – аннексины [5–11,13–19,36–43].

Анализ механизмов токсического воздействия глутамата и NO-генерирующего соединения и формулировка обобщающей концепции раз-

вития патологических процессов [43,46] позволили не только объяснить ряд непонятных явлений, но и предложить способы уменьшения повреждающего действия указанных выше веществ, которые можно использовать в клинике при лечении ишемических и геморрагических инсультов, кровоизлияний и черепно-мозговых травм. Однако для того, чтобы понять механизмы развития инсультов и ответить на вопрос, в чем состоит эвристическая ценность предлагаемой обобщающей концепции [43], которая в данной работе получила дальнейшее развитие и дополнение, необходимо проанализировать причину возникновения и развития ишемических, геморрагических инсультов и субарахноидальных кровоизлияний в условиях энергетического дефицита на фоне ишемии/гипоксии, токсического воздействия глутамата, стойкого повышения внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , дезэнергизации митохондрий, нарушения ионного гомеостаза, развития отеков в условиях нитрозативного и оксидативного стресса – стойкого повышения в клетках концентрации активных форм азота и кислорода [4–8,10–18,20–29,41–51].

ВЫСОКАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ТКАНЕЙ МОЗГА К ИШЕМИИ/ГИПОКСИИ: ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ

Одной из наиболее важных физиологических функций живых организмов, как указывалось выше, является дыхание и сопряженная с этим процессом энергетическая функция митохондрий клеток тканей живых организмов. Во второй половине XX века исследователи выяснили, что значительная часть энергии нейронов расходуется на поддержание ионного гомеостаза и работу Ca^{2+} - и Na^+/K^+ -АТФаз [52], а высокая чувствительность тканей мозга к ишемии/гипоксии обусловлена тем, что в нервных клетках отсутствуют значительные запасы энергетических ресурсов. Те же энергетические ресурсы, которые имеются, способны поддерживать жизнь нейронов приблизительно в течение 2–7 мин (в зависимости от индивидуальных особенностей и степени тренированности) [12–20,52,53]. Это связано с тем, что мозг человека в покое получает около 60 мл крови/мин, потребляет 3,30–3,35 мл O_2 /мин и около 7 мг глюкозы на 100 г ткани [52,53]. По затратам энергии это составляет приблизительно 3,5 кал/с на мозг массой около 1300–1400 г [19,52,53]. При нормальной двигательной активности потребление кислорода мозгом изменяется незначительно [49]. Самое значительное увеличение потребления O_2 мозгом – на 60–70% – проис-

ходит только при очень сильных эмоциональных возбуждениях, сопряженных с высокой двигательной активностью [18–20,52,53].

Эмоциональное возбуждение и высокая двигательная активность у крыс линии Крушинского–Молодкиной под влиянием акустического стресса приводили к развитию геморрагического инсульта на фоне сильного отека, набуханию синапсов – терминалей мшистых волокон на дендритах зернистых клеток, а также повреждению нейронов и глиальных клеток [54–62]. Крысы линии Крушинского–Молодкиной, переживавшие акустический стресс в условиях вынужденного покоя (обездвиженные животные в плексигласовых пеналах) значительно легче переносили указанные выше воздействия. Вынужденный покой также приводил к снижению у этих животных площадей внутримозговых, субдуральных и субарахноидальных кровоизлияний [62]. Нитрит натрия в количестве 0,5 мг/100 г массы тела, введенный за 60 мин до акустического стресса, оказывал защитное действие. Однако введение раствора этого соединения за 30 мин и менее до акустического стресса не только не уменьшало площадь субдуральных и субарахноидальных кровоизлияний, но и вызывало увеличение смертности на фоне увеличения площадей этих кровоизлияний. Более высокие дозы нитрита натрия (5 мг/100 г массы тела) оказывали значительное повреждающее действие по сравнению с действием одного акустического стресса. Эти данные указывают на то, что продукты метаболизма ионов NO_2^- (свободнорадикальные соединения NO и особенно NO_2) могут отягощать развитие геморрагического инсульта у крыс линии Крушинского–Молодкиной [54–62].

Неврологические нарушения двигательной активности являются характерными особенностями при развитии инсультов. Пациенты и экспериментальные животные при развитии у них инсультов, как правило, находятся в состоянии повышенной двигательной активности. Снижение двигательной активности и артериального давления, перевод пациентов в спокойное состояние, близкое к физиологическому сну, являются оправданными в этих условиях. При этом, чем раньше пациенты оказываются в состоянии покоя, близкого к физиологическому сну, тем выше вероятность их выживания. Эти лечебные мероприятия используют в клиниках: в тяжелых случаях пациентов переводят в «искусственную» кому. При этом потребность в поступлении O_2 в их организм и его потребление митохондриями нейронов и глиальных клеток значительно снижаются, также снижа-

ется воздействие оксидативного и нитрозативного стресса [5–7, 19–23, 30–35, 39–43, 46–50, 63–74].

ИШЕМИЧЕСКИЙ, ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТЫ И СУБАРАХНОИДАЛЬНЫЕ КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Различают ишемический, геморрагический инсульты и кровоизлияния (субарахноидальные, субдуральные, эпидуральные/экстрадуральные, долевые внутримозговые, внутрижелудочковые, глубинные внутримозговые, рис. 9 и 10) [5–7, 12, 20–22, 41–43, 61–69].

Ишемический инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения с повреждением ткани мозга [41], нарушением его функций вследствие полного прекращения или снижения поступления крови к тому или иному отделу мозга, который сопровождается размягчением участка мозговой ткани – инфарктом мозга [41–43]. Причиной ишемического инсульта могут быть атеросклеротические поражения сосудов мозга, тромбоз или эмболия, связанные с заболеваниями сосудов, сердца или крови. Геморрагический инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения с разрывом сосудов на фоне нарушения систем саморегуляции мозгового кровотока и кровоизлиянием в мозг [41–43]. Наиболее частая причина геморрагических инсультов – нарушение функционирования стенок сосудов – эндотелия, интимы – на фоне артериальной гипертензии, гипертонии, врожденных и приобретенных аневризм сосудов мозга. Внутримозговые кровоизлияния и геморрагический инсульт относятся к наиболее распространенному типу инсульта, который чаще всего возникает в среднем и пожилом возрасте, у лиц с гипертонией, церебральным атеросклерозом или сочетанием этих заболеваний. Геморрагический инсульт отличается от ишемического инсульта тем, что разрыв сосуда происходит при высоком артериальном давлении [42, 43]. При таком инсульте кровь под высоким давлением раздвигает ткани мозга и заполняет образовавшуюся полость (рис. 8 и 9). Субарахноидальное кровоизлияние – кровоизлияние в субарахноидальное пространство (полость между паутинной и мягкой мозговыми оболочками), которое может произойти вследствие разрыва артериальной аневризмы, геморрагического инсульта или в результате черепно-мозговой травмы [67–77]. Во всех рассмотренных случаях основным патогенным действием является повреждение мембран клеток, стенок сосудов, которые сопровождаются кровоизлияниями, контактом сывороточного альбумина с жирными кислотами, входящими в состав по-

врежденных мембран, связывание этих жирных кислот сывороточным альбумином и дальнейшее разрушение мембран нейронов, глиальных клеток и субклеточных структур (например, митохондрий) [78, 79]. Эти повреждения лежат в основе нарушения ионного гомеостаза, приводят к развитию отека и завершаются гибелью нейронов и глиальных клеток [89–94]. В основе таких повреждений лежит свободно радикальное окисление ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав липидов мембран, локальные повреждения мембран клеток и субклеточных структур, которые завершаются частичным некрозом отдельных структур мозга [78, 79].

При остром инсульте ишемия часто бывает неполной. Это связано с тем, что в пораженную часть мозга поступает коллатеральное кровоснабжение из неповрежденных артерий [5, 41–43]. Установлено, что необратимые изменения в нейронах и глиальных клетках происходят в центральной ишемизированной зоне с наиболее выраженным снижением кровотока (менее 10 мл/100 г в 1 мин) и нарушением метаболизма глюкозы и кислорода [41, 42]. В течение нескольких часов возникает центральный («точечный») инфаркт, который окружен ишемизированной, но живой тканью с уровнем кровотока выше 20 мл/100 г в 1 мин – зоной «ишемической полутени» [41–45]. При повреждениях мозга, вызванных ишемией/гипоксией, инсультами или травмами также образуется необратимо пораженное инфарктное ядро, характеризующееся крайне слабым кровообращением, а вокруг участков повреждения развиваются зоны с нарушенным метаболизмом, которые получили название «пенумбры» (рис. 10) [44, 45].

Понятие ишемической полутени (*penumbra* – лат.) впервые было предложено Дж. Аструпом с соавторами в 1981 г [44]. Согласно данному ими определению, ишемическая полутень представляет собой область сниженного мозгового кровотока, где отсутствуют спонтанные или вызванные электрические потенциалы при сохранении ионного гомеостаза и трансмембранного электрического потенциала. А.М. Хаким определил ишемическую полутень как «пораженную ишемией ткань, которую потенциально можно восстановить» [45]. Восстановление зоны «ишемической полутени» осуществляется путем перфузии ткани мозга и использования гипоксического preconditionирования, нейропротекторных средств, например, пептидных препаратов и ингибиторов NO-синтаз и др. [70–74]. Именно пенумбра является основной мишенью терапевтического действия при восстановлении нарушенного кровообращения и нейропротек-

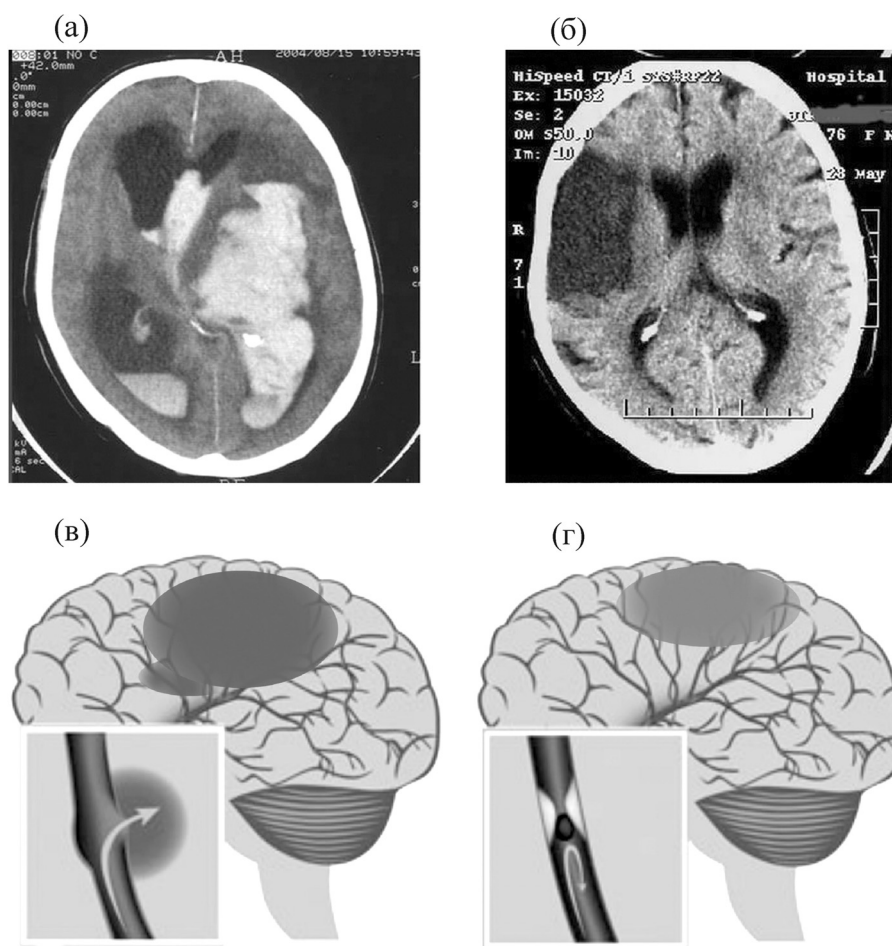


Рис. 8. Картины компьютерной томографии мозга при геморрагическом (а) и ишемическом инсультах (б). Схема развития геморрагического (в) и ишемического (г) инсульта [41–43]. Геморрагический инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения с разрывом сосудов и кровоизлиянием в мозг. Наиболее частая причина геморрагических инсультов – нарушение функционирования стенок сосудов – эндотелия, интимы – на фоне артериальной гипертензии, гипертонии, врожденных и приобретенных аневризм сосудов мозга. Ишемический инсульт – острое нарушение мозгового кровообращения с повреждением ткани мозга, нарушением его функций вследствие полного или частичного поступления крови к тому или иному отделу мозга. Причиной ишемического инсульта могут быть атеросклеротические поражение сосудов мозга, тромбоз или эмболия, связанные с заболеваниями сосудов, сердца или крови.

торных мероприятий в первые часы и дни после развития инсульта [64,65,70,73,74], когда осуществляется распространение повреждений мембран клеток, субклеточных структур и дезэнергизация митохондрий в направлении от ядерной зоны инфаркта к периферии [70–79]. В ядерной зоне инфаркта, как правило, наблюдается некроз или литическая форма клеточной смерти, когда происходят обширные повреждения мембран клеток на фоне осмотического лизиса. Клетки, избежавшие этой самой тяжелой формы повреждения и дезинтеграции, в ядре инфаркта отсутствуют. Однако их можно обнаружить в зоне пенумбры, где эксайтотоксическое действие возбуждающих аминокислот (в том числе и глутамата) инициирует молекулярные собы-

тия, ведущие к воспалению и апоптозу [65, 70–79].

В синапсах нейронов, находящихся в зоне пенумбры, происходит повышенное (часто неконтролируемое) высвобождение глутамата [44, 45,69,70]. Это связано с тем, что синаптические пузырьки в зоне пенумбры разрушаются так же, как и при токсическом воздействии глутамата, а глутамат в токсических дозах поступает на постсинаптическую мембрану. Таким образом, и в этом случае одной из первых повреждается мембрана синаптического пузырька, содержащая все те же ненасыщенные жирные кислоты. Избыточная стимуляция глутаматных рецепторов постсинаптической мембраны, прежде всего ионотропных рецепторов NMDA-типа, приводит к перегрузке нейронов ионами

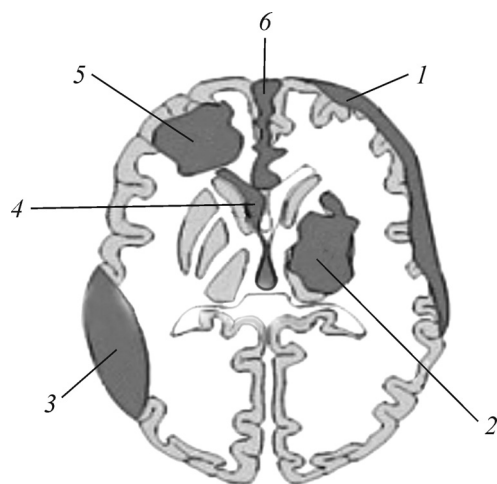


Рис. 9. Различные типы кровоизлияний в мозг [42]: 1 – эпидуральное (экстрадуральное) кровоизлияние, 2 – внутримозговое кровоизлияние, 3 – долевое внутримозговое кровоизлияние, 4 – субарахноидальное кровоизлияние, 5 – субдуральное кровоизлияние, 6 – глубинное внутримозговое кровоизлияние.

Na^+ и Ca^{2+} и нарушению энергетических процессов [95–106, 108–152]. При этом также нарушаются сигнальные и метаболические процессы, что ведет к активации образования активных форм азота и кислорода [50], нарушениям циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала [30–35], образованию диоксида азота и пероксинитритов [46], выходу протеаз и фосфолипаз из клеток и субклеточных структур и дальнейшему увеличению области поражения мозга в результате его отека и отсроченной гибели нейронов. Основные стадии повреждения нейронов, механизмы их смерти, а также время развития этих механизмов в зоне пенумбры представлены на рис. 11 [12].

Основными участниками этого процесса являются глутамат, активные формы азота (NO_2) и кислорода (O_2 , OH -радикалы), ионы Ca^{2+} и Na^+ , а мишенями – мембраны нейронов и глиальных клеток, в том числе мембраны митохондрий, а также гуаниновые основания ДНК/РНК, которые на фоне дезэнергизации митохондрий и развития отеков ведут к гибели нейронов и глиальных клеток по типу некроза и апоптоза. Это дает полное основание считать, что ведущими патогенетическими факторами повреждения нейронов являются гиперстимуляция глутаматных рецепторов возбуждающей аминокислотой глутаматом, стойкое повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , активация NO -синтаз и повышение содержания нитратов и нитритов и продуктов их метаболизма – NO и NO_2 в крови, мозге и ликворе

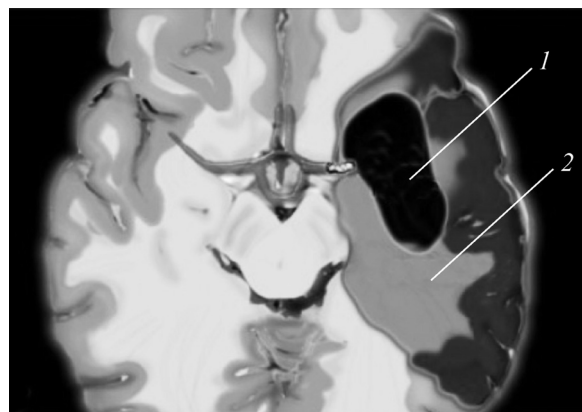


Рис. 10. Инфарктное ядро (1) и «пенумбра» (2) [41–45]. При повреждениях мозга, вызванных ишемией/гипоксией, инсультами или травмами, образуется необратимо пораженное инфарктное ядро, характеризующееся крайне слабым кровообращением, а вокруг участков повреждения развиваются зоны с нарушенным метаболизмом – «пенумбра» – ишемическая полутень, область сниженного мозгового кровотока, где отсутствуют спонтанные или вызванные электрические потенциалы при сохранении ионного гомеостаза и трансмембранного электрического потенциала [44, 45].

человека и животных. За этими процессами следует дезэнергизация митохондрий, нарушение ионного гомеостаза, повреждение мембран нейронов, глиальных клеток и субклеточных структур, входящих в их состав. Принципиальную роль в развитии этих процессов играет нарушение нормальных циклических регуляторных механизмов, которые сопровождаются нарушением циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала и ведут к появлению высоко-реакционных молекул NO_2 , способных повреждать основные биохимические соединения, входящие в состав структурных компонентов клеток и субклеточных структур. Ишемия/гипоксия, токсическое воздействие глутамата и NO -генерирующих соединений, ведущих к повышению образования диоксида азота и пероксинитритов, сопровождается увеличением вероятности перерождения нормальных тканей в злокачественные. Именно NO_2 является тем соединением, которое окисляет гуаниновые основания ДНК/РНК и способно приводить к дву-нитевым разрывам ДНК/РНК, хромосомным абберациям, к фиксации в геноме редуцированного метаболизма, переходу клеток в автономное состояние с потерей механизма контактного торможения [6–70, 72–90, 153, 154]. Предложенная нами концепция дополняет современные представления о механизмах инсульта, хорошо согласуется с данными литературы и дает новый обобщающий материал для концептуального

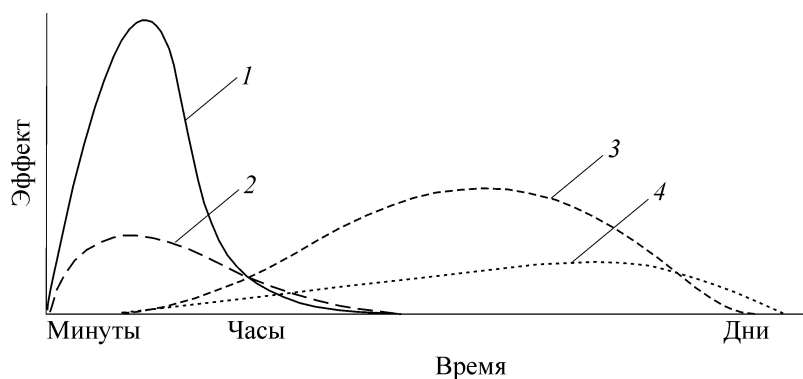


Рис. 11. Основные механизмы гибели нейронов в зоне пенумбры [12,44,45] и время (длительность) развития этих механизмов от момента возникновения инсульта [12]: 1 — глутаматная эксайтотоксичность, 2 — перифокальная деполяризация, 3 — воспаление, 4 — апоптоз.

подхода к изучению многих патологических процессов, развивающихся по механизму типового патологического процесса.

Нейропротекторная терапия направлена, как указывалось выше, на зону пенумбры, чтобы предотвратить последующие стадии развития нитрозативного и оксидативного стресса, нарушения мембран клеток и субклеточных структур, выход из субклеточных структур протеаз и фосфолипаз, приводящих вместе со свободными радикалами к повреждению гематоэнцефалического барьера, активации локальных реакций воспаления, некроза и/или апоптоза. Кроме ишемического и геморрагического инсульта стадии, на которые можно воздействовать в диапазоне «терапевтического окна», обнаруживают при черепно-мозговой травме, субарахноидальных кровоизлияниях, эпилепсии, а также других нейродегенеративных заболеваниях [54–60,79–123].

АПОПТОЗ И НЕКРОЗ ПРИ ТОКСИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГЛУТАМАТА И ПО-ГЕНЕРИРУЮЩЕГО СОЕДИНЕНИЯ

В нейробиологии долгое время существовал вопрос, который затем перерос в крупную медико-биологическую проблему: что именно вызывает постепенную гибель нейронов в областях головного мозга, где снабжение кислородом снижено, но не отсутствует полностью, и какие механизмы в этом процессе задействованы? В основе гибели нервных клеток при разных патологиях нередко лежат общие механизмы, характерные для воспалительных процессов и реакций. До 80-х годов XX века гибель нейронов при ишемических и геморрагических инсультах связывали лишь с некрозом ткани мозга, когда повреждаются мембраны клеток, выходят ци-

топлазматические белки и происходит просветление цитоплазмы («гибель нейронов по светлому типу»). В 1972 г. Керр с соавторами предложил для обозначения процесса разрушения клеток, характеризуемого их сжатием, агрегацией хроматина, фрагментацией генома и пикнозом ядра термин «апоптоз» («гибель нейронов по темному типу») [124]. В дальнейшем было показано, что апоптоз играет важную роль в поддержании нормального гомеостаза тканей [125,126]. При нарушении механизмов апоптоза возможна активация различных патологических состояний, включая опухолевые заболевания [126,154]. К апоптозу относят все процессы запрограммированной гибели клеток, которые запускаются внутренними или внешними сигналами, поступающими от поверхностных рецепторов клетки, осуществляются по строго определенному механизму, который контролируется специфичными внутриклеточными регуляторными системами [126–129]. В дальнейшем было установлено, что апоптоз в значительной степени находится под контролем каспаз, которые организуют программу гибели клеток [127–129,134]. Каспазы, представляющие собой группу протеаз, играют существенную роль в механизмах развития апоптоза. Они облегчают разрушение клетки, характеризующееся, как указывалось выше, как конденсацией ядра, так и клетки в целом. Другие морфологические показатели апоптоза — это разрыхление (вспенивание) мембраны, сжатие цитоплазмы при морфологически неповрежденных органеллах. При этом содержимое клетки/клеток разбивается на так называемые апоптотические тельца. Эндонуклеазы разрушают ядерную ДНК на отдельные нити [124–129].

В настоящее время считают, что процессы повреждения мембран клеток (некроз) и развитие апоптоза (обнаружение фрагментированной

интрануклеосомальной ДНК) происходят параллельно при ишемических и геморрагических инсультах, а также токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующих соединений [12,124–129]. Имеются данные о том, что ингибирование кальпаина и каспазы-3 предотвращает развитие апоптоза [128], а повышение внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} в процессе глутаматного каскада вызывает активацию Ca^{2+} -зависимой протеазы кальпаина [123–129]. Действие кальпаина приводит к разрушению адгезивных связей между актиновыми филаментами и мембраной, что, в свою очередь, может приводить к изменению формы клетки, а в дальнейшем – к развитию апоптоза [124–129]. В условиях *in vitro* низкие концентрации глутамата вызывали апоптоз нейронов, в то время как более высокие – некроз [12,128–130]. В условиях моделирования легкой транзиторной фокальной ишемии (30-минутная окклюзия средней мозговой артерии) инфаркт развивается в течение более чем через трех суток после начала инсульта. Морфологические исследования нейронов и чувствительность механизмов отсроченной гибели нейронов к ингибитору синтеза белков – циклогексимида – подтверждают ведущую роль апоптоза в гибели клеток [131].

Оксид азота (NO-генерирующее соединение) способен инициировать несколько независимых друг от друга программ гибели клеток. Установлено, что NO вызывает накопление в клетках фактора p53 [132], который играет важную роль в активации апоптоза, индуцируемым химическим повреждением ДНК (например, диоксидом азота) [132–134]. Существует мнение, что апоптоз контролируется уровнем АТФ [133], а одной из основных мишеней NO и NO-генерирующих соединений при развитии апоптоза являются митохондрии [132,133]. Однако имеются и противоположные данные, свидетельствующие о том, что NO, продуцируемый В-лимфоцитами человека, ингибирует апоптоз и реактивацию вируса Эпштейна–Барра, а ингибирование NO-синтазы В-лимфоцитов человека, напротив, усиливает апоптоз [134]. Можно предположить, что роль «двуликого Януса» у NO связана с тем, что он может легко превращаться в NO_2 и пероксинитриты, которые способны после протонирования распадаться вновь на NO_2 и OH-радикалы [135].

Воздействие NO_2 на ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов мембран, может приводить к локальному повреждению мембран [47,48,135,136]. Это было продемонстрировано нами при моделировании токсического воздействия нитритов (NO-генери-

рующего соединения) на эритроциты крови. В течение первых 30 мин, когда в крови преимущественно идет восстановительное превращение ионов NO_2^- в NO [135,136], наблюдается перераспределение белков из растворимого состояния в мембранно-связанное состояние [135,155,156]. Однако спустя полтора–два часа, когда NO, высвобождаясь из комплексов гемоглобин–NO, превращался в NO_2 и ионы NO_3^- , наблюдали локальное повреждение мембран эритроцитов. Показано, что NO_2 при взаимодействии с ненасыщенными жирными кислотами (например, олеиновой кислотой) образует парамагнитные центры, которые затем ведут к полимеризации окисленных молекул ненасыщенной жирной кислоты [47,48,135]. Если такие процессы происходят в клетках, то это приводит к локальному повреждению мембран и выходу цитоплазматических белков из клетки. В случае воздействия NO_2 на эритроциты наблюдается снижение содержания гемоглобина [135]. Простейшая модель, полученная при воздействии NaNO_2 на кровь (эритроциты), подтверждает данные, полученные в опытах с глутаматной нейротоксичностью и действием NO-генерирующих соединений на мозжечок [51,62,80–94]. Эти данные, как указывалось выше, позволили показать, что любая клеточная система – от нейронов и глиальных клеток мозга вплоть до эритроцитов – хотя и функционирует по собственным законам, в условиях патологии, развивающейся на фоне нитрозативного и оксидативного стресса, проявляет определенные единые неспецифические черты нарушений и повреждений. Эти нарушения и повреждения завершаются отеком и локальным повреждением мембран клеток и субклеточных структур (рис. 12а и 12б). Представленные обобщения и сформулированные выводы хорошо согласуются с многочисленными литературными данными [157–172]. Эти обобщения позволяют придти к заключению о наличии типового патологического процесса при развитии многочисленных заболеваний, которые могут быть обусловлены нарушениями циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала (рис. 6) [32–35,173], появлением высокореакционного NO_2 , способного участвовать в цепных свободно радикальных реакциях. Молекулы NO_2 могут повреждать/окислять практически все биохимические компоненты клеток, включая низкомолекулярные химические соединения.

Таким образом, механизмы некроза (повреждения мембран клеток и субклеточных структур), связанные с глутаматной нейротоксичностью и действием NO-генерирующих соединений, и программированная клеточная гибель,

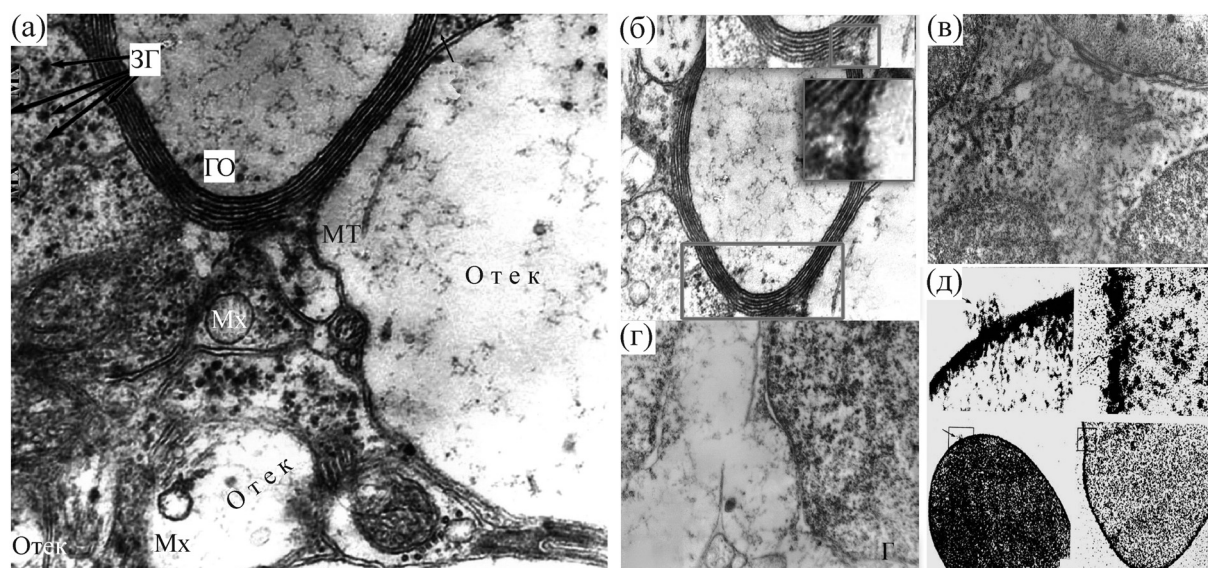


Рис. 12. Неспецифические нарушения и повреждения клеток и субклеточных структур – отек (а) и локальные повреждения мембран (б–д): (б) – в глиальных клетках, образующих многократные «обкрутки» вокруг зон отека и повреждения нейронов (на врезках – зоны повреждения); (в) и (г) – в слое зернистых клеток мозжечка (от локальных повреждений до слияния клеток); (д) – перераспределение белков из растворимого в мембранно-связанное состояние в эритроцитах и локальные повреждения эритроцитарных мембран [80–93,135].

хотя и развиваются с различной скоростью, но могут запускаться параллельно. В обоих случаях активным повреждающим фактором может быть диоксид азота NO_2 как наиболее активное свободно радикальное соединение, способное участвовать в цепных свободно радикальных процессах, которые протекают, например, при взрывах и горении, в том числе в ракетном топливе. Однако максимальное проявление эксайтотоксического действия глутамата, развитие некротических и апоптотических повреждений могут быть сдвинуты во времени (рис. 11) [12,134,170–172]. Поэтому разные сочетания их морфологических признаков и появление биохимических маркеров в течение длительного периода наблюдений вполне объяснимо и предсказуемо. В развитии механизмов апоптоза мишенью воздействия NO_2 в ядре могут быть гуаниновые основания ДНК и белки [137–139]. При развитии механизмов некроза мишенью воздействия NO_2 в мембранах клеток и субклеточных структур могут быть белки и ненасыщенные жирные кислоты, входящие в состав фосфолипидов мембран [46,135].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы о том, что такое жизнь, в чем состоит ее сущность, каковы механизмы и принципы, лежащие в основе жизнедеятельности живых организмов, до настоящего времени не получили исчерпывающих ответов и определе-

ний, которые удовлетворили бы всех ученых [174]. В настоящее время все, что мы можем – это перечислить те признаки живых систем, которые отличают их от неживых объектов. Таких признаков множество – от размножения до обучения [174–186]. Какой из них самый главный? Однозначного ответа на этот вопрос нет.

Не поддается однозначному и исчерпывающему определению понятие *болезнь*, потому что это особый вид жизненного процесса, возникающий под влиянием чрезвычайного раздражителя и проявляющийся нарушением механизмов регуляции организма и снижением его приспособляемости. Физиологи и патофизиологи на протяжении нескольких столетий были ориентированы на поиск структурно-функциональных изменений и нарушений разных клеточных систем при переходе от нормы к заболеваниям. Традиционным желанием ученых, как указывалось выше, было выявление специфических изменений клеток и плазматических мембран разных клеточных структур при каждом патологическом процессе и заболевании. Однако оказалось, как было отмечено во введении, что при различных патологических процессах наблюдаются, прежде всего, универсальные неспецифические изменения клеток, плазматических мембран и мембран субклеточных структур. Это позволило говорить о существовании типовых неспецифических нарушений клеток, субклеточных структур, а также мембран клеток

и субклеточных структур. В настоящее время понятие типовых неспецифических нарушений получило широкое распространение, а ученые устремились на поиски универсальных, стереотипных и полиэтиологических механизмов, лежащих в основе многочисленных патологических процессов. Постепенно стало выкристаллизовываться само понятие типового патологического процесса. Согласно современным представлениям, типовой патологический процесс – это каскад последовательных реакций, возникающих в организме в ответ на воздействие внешнего или внутреннего фактора. Среди типовых патологических процессов наиболее часто называют воспалительный процесс, который, с одной стороны, представляет местную реакцию организма, а с другой – отражает общую системную реакцию организма. Вместе с тем воспаление – это процесс, который всегда протекает на фоне нитрозативного и оксидативного стресса. Поэтому нитрозативный и оксидативный стрессы можно с полным основанием отнести к типовому патологическому процессу.

В обзоре анализируется концепция, согласно которой повреждение мембран клеток и субклеточных структур при токсическом воздействии глутамата, повышении концентрации Ca^{2+} , активных форм азота и кислорода является следствием нарушения циклических регуляторных механизмов, связанных с циклами оксида азота и супероксидного анион-радикала, и появления высокореакционного соединения – диоксида азота, способного к цепным свободнорадикальным реакциям, в ходе которых повреждаются ДНК/РНК (гуаниновые основания), окисляются и нитруются/нитрозилируются тирозиновые аминокислотные остатки, окисляются сульфгидрильные аминокислоты, окисляются и нитруются/нитрозилируются липиды, входящие в состав клеток и субклеточных структур (ненасыщенные жирные кислоты). Такие нарушения циклических регуляторных механизмов возникают при ишемии/гипоксии, воспалительных процессах, сердечно-сосудистых, опухолевых и других заболеваниях, на фоне повышения нитратно-нитритного фона, когда активно используются нитраты/нитриты и кислород в качестве акцепторов электронов. При этом образуются значительные количества молекул NO и свободно радикальных продуктов его превращения (NO_2) на фоне действия активных форм кислорода. При нарушениях нормальных циклических регуляторных процессов (циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала – рис. 6), развиваются цепные свободно радикальные реакции, похожие на те, которые

развиваются при взрывах и горении, и начинают одновременно действовать нитрозативный и оксидативные стрессы. Согласно развиваемым представлениям, эти процессы лежат в основе многих заболеваний, протекающих на фоне воспаления, и могут составлять биохимическую основу типового патологического процесса [157–167]. Активация процессов перекисного окисления липидов [158], локальные повреждения мембран клеток и субклеточных структур [135], развитие отеков на фоне нарушения энергетических механизмов и ионного гомеостаза [18,176] являются морфологическим выражением этих биохимических реакций [176–186]. Компенсаторно-приспособительные реакции и механизмы адаптации, которые сформировались в мозге в результате эволюции и развития [176], оказались вовлеченными также и в механизмы памяти и обучения [187–189]. Это хорошо согласуется с концепцией о том, что развитие и обучение имеют общую основу [187], а NO может участвовать как в активации процессов, связанных с памятью и обучением, так и в ингибировании этих процессов [188,189].

В качестве профилактических и лечебных средств при развитии инсультов можно было бы использовать те, которые ингибируют образование либо активных форм кислорода, либо активных форм азота, либо осуществляют одновременное ингибирование оксидативного и нитрозативного стресса. Такие способы защиты нейронов были продемонстрированы на культуре зернистых клеток мозжечка с использованием ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтаз [179], на крысах линии Крушинского–Молодкиной при развитии у них геморрагического инсульта [54–56], в модельных исследованиях на мозжечке лягушки [10,51,80–94,118–123]. Эти способы были апробированы в наших работах и показали свою высокую эффективность. Так, в частности, вещества, снижающие уровень нитрозативного стресса – ингибиторы нейрональной и индуцибельной NO-синтаз – защищали крыс линии Крушинского–Молодкиной от гибели при развитии у них геморрагического инсульта, вызванного действием акустического стресса [54–56]. Положительное действие при развитии геморрагического инсульта также оказывали гипоксическое preconditionирование [70–74] и пептидный препарат кортексин [180,181], который уменьшал концентрацию активных форм азота [180], снижал уровень окисленного гуанина/гуанозина (8-оксо-2-дезоксигуанозина) – показателя уровня оксидативного стресса [137–139] и уменьшал повреждающее действие нейронов мозжечка крыс линии Крушинского–Молодкиной (мор-

фологические исследования ультраструктуры нейронов мозжечка) при развитии у них геморрагического инсульта, вызванного действием акустического стресса [182,183]. Таким же действием обладало и ограничение движений во время развития геморрагического инсульта [62]. Снижение физической нагрузки, принудительное уменьшение двигательной активности (пробывание животных в плексигласовых пеналах) приводило этих животных в состояние вынужденного покоя. Это состояние снижало расход энергии (АТФ), важной для поддержания в этих условиях ионного гомеостаза [18]. Снижение двигательной активности и артериального давления, перевод пациентов в спокойное состояние, близкое к физиологическому сну, являются целесообразными в этих условиях. При этом, чем раньше пациенты оказываются в состоянии покоя, близкого к физиологическому сну, тем больше вероятность их выживания. Эти лечебные мероприятия, как указывалось выше, используют в клиниках, когда в тяжелых случаях пациентов переводят в «искусственную» кому. При этом потребность в поступлении O_2 в их организм и его потребление митохондриями нейронов и глиальных клеток значительно снижается, также снижается воздействие оксидативного стресса. Ограничение поступления избыточного количества нитратов и нитритов вместе с водой, пищей и лекарственными препаратами [184,185], применение ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтаз также может быть целесообразным в условиях повреждения нейронов и глиальных клеток мозга [176–179]. Таким образом, анализ механизмов токсического воздействия глутамата и NO-генерирующего соединения как модели инсульта [176–178,186] позволил предложить способы уменьшения повреждающего действия указанных выше веществ, которые можно использовать и которые частично уже используются в клинике при лечении ишемических и геморрагических инсультов, кровоизлияний и черепно-мозговых травм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. G. Takagaki, *Neurochem. Int.* **29** (3), 225 (1996).
2. D. R. Curtis and J. C. Watkins, *J. Neurochem.* **6** (1), 117 (1960).
3. J. W. Olney and L. G. Sharpe, *Science* **166** (3903), 386 (1969).
4. J. W. Olney, R. G. Sharpe, and R. D. Fergin, *J. Neuropathol. Ex. Neurol.* **31** (3), 464 (1972).
5. Е. И. Гусев и В. И. Скворцова, *Ишемия головного мозга* (М., 2001).
6. Е. И. Гусев и В. И. Скворцова, *Успехи физиол. наук* **33** (4), 80 (2002).
7. Е. И. Гусев, В. И. Скворцова и Л. В. Стаховская, *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* **107** (8), 1 (2007).
8. И. В. Мошарова, А. О. Сапецкий и Н. С. Косицын, *Успехи физиол. наук* **35** (1), 20 (2004).
9. В. Н. Перфилова и И. Н. Тюренков, *Успехи физиол. наук* **49** (3), 82 (2018).
10. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН* **432** (2), 276 (2010).
11. Д. К. Экклз, *Физиология синапсов* (М., 1966).
12. U. Dirnagl, C. Iadecola, and M. A. Moskowitz, *Trends Neurosci.* **22** (9), 391 (1999).
13. S. L. Budd and D. G. Nicholls, *J. Neurochem.* **67** (6), 2282 (1996).
14. D. W. Choi, *J. Neurosci.* **7** (2), 369 (1987).
15. D. W. Choi, *Neuron* **1** (8), 623 (1988).
16. D. W. Choi, *J. Neurobiol.* **23** (9), 1261 (1992).
17. D. W. Choi, *Curr. Opin. Neurobiol.* **6** (5), 667 (1996).
18. А. М. Сурин, Л. Р. Горбачева и И. Г. Савинкова, *Биохимия* **79**, 196 (2014).
19. И. В. Викторов, *Вестн. РАМН*, № 4, 5 (2000).
20. В. И. Ершов, *Неврологич. вестн. (Журн. им. В.М. Бехтерева)*. **16** (3), 14 (2009).
21. К. П. Иванов, *Успехи физиол. наук* **43** (1), 95 (2012).
22. М. А. Луцкий, В. М. Фролов и Н. М. Бочарникова, *Системный анализ и управление в биомедицинских системах* **10** (3), 652 (2011).
23. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Л. П. Каюшин и А. А. Родионов, *Успехи физиол. наук* **25** (4), 36 (1994).
24. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, № 1 (29), 33 (2017).
25. M. R. Duchon, *Biochem. J.* **283** (Pt 1), 41 (1992).
26. M. R. Duchon, *Cardiovasc. Res.* **27** (10) 1790 (1993).
27. M. R. Duchon, *J. Physiol.* **516** (Pt. 1), 1 (1999).
28. M. R. Duchon, *Pflugers Arch.* **464** (1) 111 (2012).
29. M. R. Duchon, M. Valdeolmillos, S. C. O'Neill, and D. A. Eisner, *J. Physiol.* **424**, 411 (1990).
30. Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков и В. П. Реутов, *Биохимия* **65** (4), 485 (2000).
31. Н. К. Зенков, Е. Б. Меньщикова и В. П. Реутов, *Вестн. РАМН*, № 4, 30 (2000).
32. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, *Биохимия* **63** (7), 1029 (1998).
33. В. П. Реутов, *Биохимия* **64** (5), 634 (1999).
34. В.П. Реутов, *Вестн. РАМН*, № 4, 35 (2000).
35. В.П. Реутов, *Биохимия* **67** (3), 353 (2002).
36. L. Kiedrowski, E. Costa, *Mol. Pharmacol.* **47** (1) 140 (1995).
37. B. Khodorov, *Progr. Biophys. Mol. Biol.* **86** (2) 279(2004).
38. B. Khodorov, V. Pinelis, and T. Storozhevskiy, *FEBS Lett.* **458** (2) 162 (1999).
39. B. Khodorov, O. Vergun, and N. Vinskaya, *FEBS Lett.* **393** (1) 135 (1996).

40. B. Khodorov, O. Vergun, and V. Pinelis, *FEBS Lett.* **397** (2–3) 230 (1996).
41. Ч. П. Ворлоу, М. С. Денис и Ж. Ван Гейн, *Инсульт. Практическое руководство для ведения больных* (С.-Пб., 1998).
42. А. Х. Хама-Мурад, Л. М. Павлинова и А. А. Мокрушин, *Успехи физиол. наук* **39**, 45 (2008).
43. В. П. Реутов, В сб. *Мат-лы междунар. конф. «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Весенняя сессия*, под ред. Е. Л. Глориозова (2016), сс. 113–126.
44. J. Astrup, B. K. Siesjö, and L. Symon, *Stroke* **12** (6) 723 (1981).
45. A. M. Hakim, *Can. J. Neurol. Sci.* **14** (4) 557 (1987).
46. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и В. Н. Швалев, *Успехи физиол. наук* **43** (4), 73 (2012).
47. В. П. Реутов, Я. И. Ажипа и Л. П. Каюшин, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **86** (9), 299 (1978).
48. В. П. Реутов, Я. И. Ажипа и Л. П. Каюшин, *Докл. АН СССР* **241** (6), 1375 (1978).
49. А. Г. Дубинин, В. П. Реутов, М. М. Свинов и др., *Успехи физиол. наук* **46** (2), 24 (2015).
50. Д. Б. Зоров, С. Ю. Банникова и В. В. Белоусов, *Биохимия* **70** (2), 265 (2005).
51. Н. В. Самосудова и В. П. Реутов, *Морфология* **148** (5), 32 (2015).
52. B. K. Siesjö, *Brain energy metabolism* (J. Willey and Sons, N.Y., 1978).
53. К.П. Иванов, *Успехи физиол. наук* **39** (1), 42 (2008).
54. А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Е. Дьяконова и В. П. Реутов, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **150** (7), 38 (2010).
55. А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Е. Дьяконова и В. П. Реутов, *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* **114** (8), 2, 21 (2014).
56. А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Е. Дьяконова и В. П. Реутов, *Изв. РАН. Сер. биол.*, № 1, 77 (2015).
57. А. Л. Крушинский, В. П. Реутов и В. С. Кузенков, *Изв. РАН. Сер. биол.*, № 3, 329 (2007).
58. А. Л. Крушинский, В. П. Реутов и В. С. Кузенков, *Актуальные проблемы транспортной медицины* **10** (4), 117 (2007).
59. В. Б. Кошелев, А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков и В. П. Реутов, *Новости мед.-биол. наук*, № 1, 41 (2004).
60. В. С. Кузенков, В. П. Реутов и А. Л. Крушинский, *Вестн. МГУ, Сер. 16, Биология* **16** (1), 3 (2010).
61. З. В. Куроптева, В. П. Реутов и Л. М. Байдер, *Докл. РАН* **441** (3), 406 (2011).
62. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и А. Л. Крушинский, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **153** (6), 806 (2012).
63. Л. М. Байдер, В. П. Реутов и А. Л. Крушинский, *Биофизика* **54** (5), 894 (2009).
64. О. И. Бортник, *Неврология и нейрохирургия в Беларуси*, № 4, 11 (2009).
65. N. G. Wahlgren and N. Ahmed, *Cerebrovasc. Dis.* **17** (Suppl. 1), 153 (2004).
66. Z. C. Ye and H. Sontheimer, *Glia* **22**, 3237 (1998).
67. A. R. Young, C. Ali, A. Duretete, and D. Vivien, *J. Neurochem.* **103** (4), 1302 (2007).
68. J. A. Zivin and D. W. Choi, *Scientific American*, **265** (1), 56 (1991).
69. B. K. Siesjö, *Crit. Care Med.* **16** (10), 954 (1988).
70. B. K. Siesjö, *J. Neurosurg.* **77** (3), 337 (1992).
71. J. van Gijn, R. S. Kerr, and G. J. Rinkel, *Lancet* **369** (9558), 306 (2007).
72. J. P. Broderick, C. M. Viscoli, T. Brott, et al., *Stroke* **34** (6), 1375 (2003).
73. M. D. Ginsberg and W. A. Pulsinelli, *Ann. Neurol.* **36** (4), 553 (1994).
74. О. К. Гранстрем, Е. Г. Сорокина и М. А. Салыкина, *Нейроиммунология* **8** (1–2), 40 (2010).
75. Е. Г. Сорокина, О. М. Вольпина и Ж. Б. Семенова, *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* **111** (4), 56 (2011).
76. Е. Г. Сорокина, О. В. Карасева и Т. Ф. Иванова, *Росс. нейрохирургический журн. им. проф. А. Л. Поленова* **6** (4), 378 (2014).
77. Е. Г. Сорокина, В. Г. Пинелис и Н. А. Базарная, *Нейроиммунология* **3** (2), 152 (2005).
78. В. Г. Пинелис, Е. Г. Сорокина и В. П. Реутов, *Докл. РАН* **352** (2), 259 (1997).
79. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов и В. Г. Пинелис, *Биол. мембраны* **16** (3), 318 (1999).
80. Н. В. Самосудова, Н. П. Ларионова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН* **361** (5), 704 (1998).
81. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Цитология* **42** (1), 72 (2000).
82. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН* **378** (3), 417 (2001).
83. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, *Цитология* **47** (3), 214 (2005).
84. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Морфология* **129** (2), 84 (2006).
85. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, *Морфология* **131** (2), 53 (2007).
86. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **146** (7), 13 (2008).
87. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **150** (8), 212 (2010).
88. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Морфология* **140** (4), 13 (2011).
89. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН* **393** (5), 698 (2003).
90. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН* **401** (3), 419 (2005).
91. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Морфология* **129** (2), 53 (2006).
92. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. П. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН* **432** (2), 276 (2010).

93. Н. П. Ларионова, Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН **369** (6), 836 (1999).
94. Н. П. Ларионова, Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН **376** (5), 701 (2001).
95. A. K. Stout, H. M. Raphael, and B. I. Kanterewicz, *Nature Neurosci.* **50** (5), 366 (1998).
96. Y. Ueda, T. Doi, and N. Tsuru, *Brain Res.* **104** (26), 120 (2002).
97. M. Takahashi and M. Hashimoto, *Brain Res.* **735** (1), 1 (1996).
98. A. F. Schinder, E. C. Olson, N. S. Spitzer, and M. Montal, *J. Neurosci.* **16** (19), 6125 (1996).
99. B. Sengpiel, E. Preis, J. Kriegstein, and J. H. Prehn, *Eur. J. Neurosci.* **10** (5), 1903 (1998).
100. S. M. Rothman, *J. Neurosci.* **4** (7), 1884 (1984).
101. S. M. Rothman and J. W. Olney, *Ann. Neurol.* **19** (2), 105 (1986).
102. S. M. Rothman and J. W. Olney, *Trends Neurosci.* **18** (2), 57 (1995).
103. V. P. Reutov, A. L. Krushinsky, V. S. Kuzenkov, and V. B. Koshelev, *Hypoxia Med. J.* **12** (3–4), 51 (2004).
104. V. P. Reutov and E. G. Sorokina, *Biochemistry (Moscow)* **63** (7), 874 (1998).
105. V. Reutov and E. Sorokina, *Brain Injury* **30** (5–6), 565 (2016).
106. Е. Г. Сорокина, О. М. Вольпина и Ж. Б. Семенова, *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* **111** (4), 56 (2011).
107. В. П. Реутов и С. Н. Орлов, *Физиология человека* **19** (1), 124 (1993).
108. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов и В. Г. Пинелис, *Нейроиммунология* **1** (1), 267 (2002).
109. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов и В. Г. Пинелис, *Актуальные вопросы транспортной медицины* **10** (4), 133 (2007).
110. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов и В. Г. Пинелис, *Биол. мембраны* **16** (3), 318 (1999).
111. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов, В. Г. Пинелис и Т. С. Коршунова, *Успехи физиол. наук* **25** (4), 70 (1994).
112. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов и Я. Е. Сенилова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **143** (4), 419 (2007).
113. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова и В. В. Алатырцев, *Аллергология и иммунология* **10** (2), 280 (2009).
114. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова и Н. А. Базарная, *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* **108** (3), 67 (2008).
115. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова и О. К. Гранстрем, *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* **110** (8), 25 (2010).
116. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова и О. В. Карасева, в сб. *Мат-лы Междунар. конф., Весенняя сессия*, под ред. Е. Л. Глориозова (2015), с. 139.
117. Е. Г. Сорокина, М. А. Черненко, В. П. Реутов и Ж. Б. Семенова, *Евразийское научное объединение* **1** (5), 55 (2016).
118. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН **393** (5), 698 (2003).
119. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН **401** (3), 19 (2005).
120. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Морфология* **129** (2), 53 (2006).
121. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. П. Самосудова и Л. М. Чайлахян, Докл. РАН **432** (2), 276 (2010).
122. Н. П. Ларионова, Н. П. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян Докл. РАН **369** (6), 836 (1999).
123. Н. П. Ларионова, Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян Докл. РАН **376** (5), 701 (2001).
124. J. F. Kerr, A. H. Wyllie, and A. R. Currie, *Br. J. Cancer* **26** (4), 239 (1972).
125. A. Eastman, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **121** (1), 160 (1993).
126. A. Diamantis, E. Magiorkinis, G. H. Sakorafas, and G. Androutsos, *Onkologie* **31** (12), 702 (2008). DOI: 10.1159/000165071.
127. J. P. MacManus and M. D. Linnik, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **17** (8), 815 (1997).
128. T. S. Nowak Jr., O. C. Osborn, and S. Suga, in *Progress in Brain Research*, Ed. by K. Kogure, K.-A. Hossmann, and B.-K. Siesjo (Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1993), Vol. 96, p. 195.
129. A. Danese, S. Patergnani, and M. Bonora, *Biochim. Biophys. Acta* **1858** (8), 615 (2017).
130. M. R. Moradi, S. M. Hassanian, and N. Ghabodi, *J. Cell Physiol.* **233** (10), 6538 (2018). DOI: 10.1002/jcp.26640.
131. M. van Lookeren Campagne and R. Gill, *Neurosci Lett.* **213** (2), 111 (1996).
132. D. P. Martin, R. E. Schmidt, and P. S. DiStefano, *J. Cell Biol.* **106** (3), 829 (1988).
133. J. M. Lee, G. J. Zipfel, and D. W. Choi, *Nature* **399** (6738), A7 (1999).
134. S. K. Ray, S. Karmakar, M. W. Nowak, and N. L. Banik, *Neuroscience* **139** (2), 577 (2006).
135. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин и Н. С. Косицын, *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих* (М., 1997).
136. В. П. Реутов, Я. И. Ажипа и Л. П. Каюшин, *Изв. АН СССР. Сер. биол.*, № 3, 408 (1983).
137. Д. С. Есипов, Т. А. Горбачева и В. П. Реутов, *Физиол. журн. (Киев)* **54** (4), 68 (2008).
138. Д. С. Есипов, О. В. Есипова и Т. В. Зиневич, *Вестн. МИТХТ* **7** (1), 59 (2012).
139. Д. С. Есипов, Е. В. Сидоренко и О. В. Есипова, *Вестн. МИТХТ* **5** (3), 69 (2010).
140. *Нейропротекция: модели, механизмы, терапия*, под ред. М. Бэра (М., 2017).
141. Y. Hirashima, M. Kurimoto, and K. Nogami, *Brain Res.* **849** (1–2), 109 (1999).
142. E. Bonfoco, D. Krainc, and M. Ankarcrona, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (16), 7162 (1995).
143. C. Du, R. Hu, C. A. Csernansky, et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* **16** (2), 195 (1996).

144. U. K. Messmer, M. Ankarcrona, P. Nicotera, and B. Brune, *FEBS Lett.* **355** (1), 23 (1994).
145. C. Richter, M. Schweizer, A. Cossarizza, and C. Franceschi, *FEBS Lett.* **378** (2), 107 (1996).
146. J. B. Mannick, K. Asano, K. Izumi, et al., *Cell* **79** (7), 1137 (1994).
147. P. G. Gunasekar, A. G. Kanthasamy, J. L. Borowitz, and G. E. Isom, *J. Neurochem.* **65** (5), 2016 (1995).
148. T. E. Gunter, K. K. Gunter, S.-S. Sheu, and C. E. Gavin, *Am. J. Physiol.* **267** (2, Pt 1), C313 (1994).
149. B. J. Gwag, D. Lobner, and J. Y. Koh, *Neuroscience* **68** (3), 615 (1995).
150. A. J. Hansen, *Physiol. Rev.* **65** (1), 101 (1985).
151. M. P. Mattson, *Aging Cell* **6** (3), 337 (2007).
152. J. Masson, S. Sagne, M. Hamon, and S. E. Mestikawy, *Pharmacol. Rev.* **51** (3), 439 (1999).
153. W. G. Tatton and C. W. Olanow, *Biochim. Biophys. Acta* **1410** (2), 195 (1999).
154. И. Г. Акоев, *Биофизика познает рак* (М., 1987).
155. L. P. Kayushin, V.P. Reutov, E.G. Sorokina, N.A. Filippova, in *Abstr. of FEBS Spec. Meet. on Biological Membranes* (1994), p. 300.
156. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Л. П. Каюшин и А. А. Родионов, *Успехи физиол. наук.* **25** (4), 36 (1994).
157. Н. В. Рязанцева и В. В. Новицкий, *Успехи физиол. наук.* **35** (1), 53 (2004).
158. Ю. А. Владимиров и А. И. Арчаков, *Перекисное окисление липидов в биологических мембранах* (М., 1972).
159. Ю. А. Владимиров, *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*, № 4, 7 (1989).
160. Ю. Н. Кожевников, *Вопросы мед. химии*, № 5, 2 (1985).
161. С. В. Конев, *Структурная лабильность биологических мембран и регуляторные процессы* (Минск, 1987).
162. Г. Н. Крыжановский, *Дизрегуляторная патология* (М., Медицина, 2002).
163. Г. Н. Крыжановский, *Архив патологии*, № 6, 44 (2001).
164. В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и Е. А. Степовая, *Физиология и патофизиология эритроцита* (Томск, 2004).
165. В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и Е. А. Степовая, *Клинический патоморфоз эритроцита. Атлас* (Томск, 2003).
166. В. В. Новицкий, Е. А. Степовая и И. Г. Баженова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **126** (8), 204 (1998).
167. В. В. Новицкий, Е. А. Степовая и В. Е. Гольдберг, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **127** (6), 680 (1999).
168. J. E. Smith, *Vet. Pathol.* **24** (6) 471 (1987).
169. C. R. Kiefer and L. M. Snyder, *Curr. Opin. Hematol.* **7** (2), 113 (2000).
170. Е. Ф. Лушников, В.М. Загребин, *Арх. патологии* **49** (1), 84 (1987).
171. А. Н. Маянский, Н. А. Маянский, М. А. Абаджиди и М. И. Заславская, *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*, № 2, 88 (1997).
172. С. Р. Уманский, *Молекуляр. биология* **30** (3), 487 (1996).
173. В. П. Реутов, *Успехи биол. химии* **35**, 189 (1995).
174. В. П. Реутов, А.Н. Шехтер, *Успехи физ. наук* **180** (4), 393 (2010).
175. Г. Р. Иваницкий, *Успехи физ. наук* **180** (4), 337 (2010).
176. Н. В. Самосудова и В. П. Реутов, *Биофизика* **63** (3), 528 (2018).
177. Н. В. Самосудова и В. П. Реутов, *Биол. мембраны* **30** (1), 14 (2013).
178. Н. В. Самосудова и В. П. Реутов, *Морфология* **148** (5), 32 (2015).
179. М. А. Салыкина, Е. Г. Сорокина и И. А. Красильникова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **155** (1), 47 (2013).
180. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и Н. В. Самосудова, В сб. *Мат-лы междунар. конф. «Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии», Весенняя сессия*, под ред. Е. Л. Глориозова (2016), сс. 127–130.
181. О. К. Гранстрем, Е. Г. Сорокина и М. А. Салыкина, *Нейроиммунология* **8** (1–2), 34 (2010).
182. В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Н. А. Филиппова, *Докл. РАН* **426** (3), 410 (2009).
183. В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Н. А. Филиппова, *Нейроиммунология* **7** (1), 88 (2009).
184. Я. И. Ажипа, В. П. Реутов и Л. П. Каюшин, *Физиология человека* **20** (3), 165 (1990).
185. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение* **1** (23), 56 (2017).
186. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и Н. В. Самосудова, *Евразийское научное объединение* **2** (23), 85 (2018). DOI: 10.5281/zenodo.1423704.
187. П. М. Балабан и И. С. Захаров, *Обучение и развитие: общая основа двух явлений* (М., 1992).
188. П. М. Балабан, Т. А. Коршунова, *Успехи физиол. наук* **42** (4), 3 (2011).
189. П. М. Балабан, М. В. Рощин и Т. А. Коршунова, *Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова* **61** (3), 274 (2011).

A Model of Glutamate Neurotoxicity and Mechanisms of Development of the Typical Pathological Process

V.P. Reutov*, N.V. Samosudova, and E.G. Sorokina*****

**Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences,
ul. Butlerova 5a, Moscow, 117485 Russia*

***Kharkevich Institute for Information Transmission Problems, Russian Academy of Sciences,
B. Karetny per. 19/1, Moscow, 127051 Russia*

****Scientific Center of Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation,
Lomonosovsky prosp. 2/1, Moscow 119991 Russia*

The glutamate model of stroke is analyzed from the point of view of the development of a typical pathological process, which, in the opinion of many scientists, takes place against the background of a violation of the main regulatory mechanisms. Due to this analysis it is possible to identify the main mechanisms that underlie the transition from normal physiological processes to the development of common pathological changes. This paper aims to analyze the generalizing concept of the development of pathological processes, according to which the typical pathological process is based on nonspecific disruptions of cyclic regulatory processes when the levels of active forms of nitrogen and oxygen simultaneously increase. When concentrations of active forms of nitrogen and oxygen are beyond the regulatory capabilities of biochemical antioxidant systems, it leads to disruption of the cycles of nitric oxide and superoxide anion radical. From a conceptual point of view, damage to the cell membranes and subcellular structures under the toxic effects of glutamate is a result of the formation of a highly reactive compound, nitrogen dioxide, with the above violations, which can participate in free radical chain reactions and oxidize the main biochemical components that make up living organisms: DNA/RNA (guanine bases first); fatty acids (unsaturated fatty acids that are part of phospholipid membranes); proteins (SH-groups of sulfur-containing amino acids and OH groups of tyrosine residues of proteins, with the subsequent formation of nitrotyrosine). This concept is in good agreement with the ideas that any "disease is associated with a failure of regulatory mechanisms" (R. Virkhov), the basis of which is laid by "dysregulatory pathology". (G.N. Kryzhanovsky). Analysis of mechanisms of the toxic effects of glutamate- and NO-generating compounds, as a model of stroke, made it possible to suggest methods of reducing the damaging effects of the above substances, which can be used and have already been partially used in clinical trials for therapy in ischemic and hemorrhagic strokes, hemorrhages and head injuries.

Keywords: hemorrhagic and ischemic strokes, cerebellum, cerebellar granule cells, glial cells, glutamate, nitric oxide, nitrogen dioxide, generalizing concept of the development of pathological processes, typical pathological process, cycle of nitric oxide, cycle of superoxide anion radical