

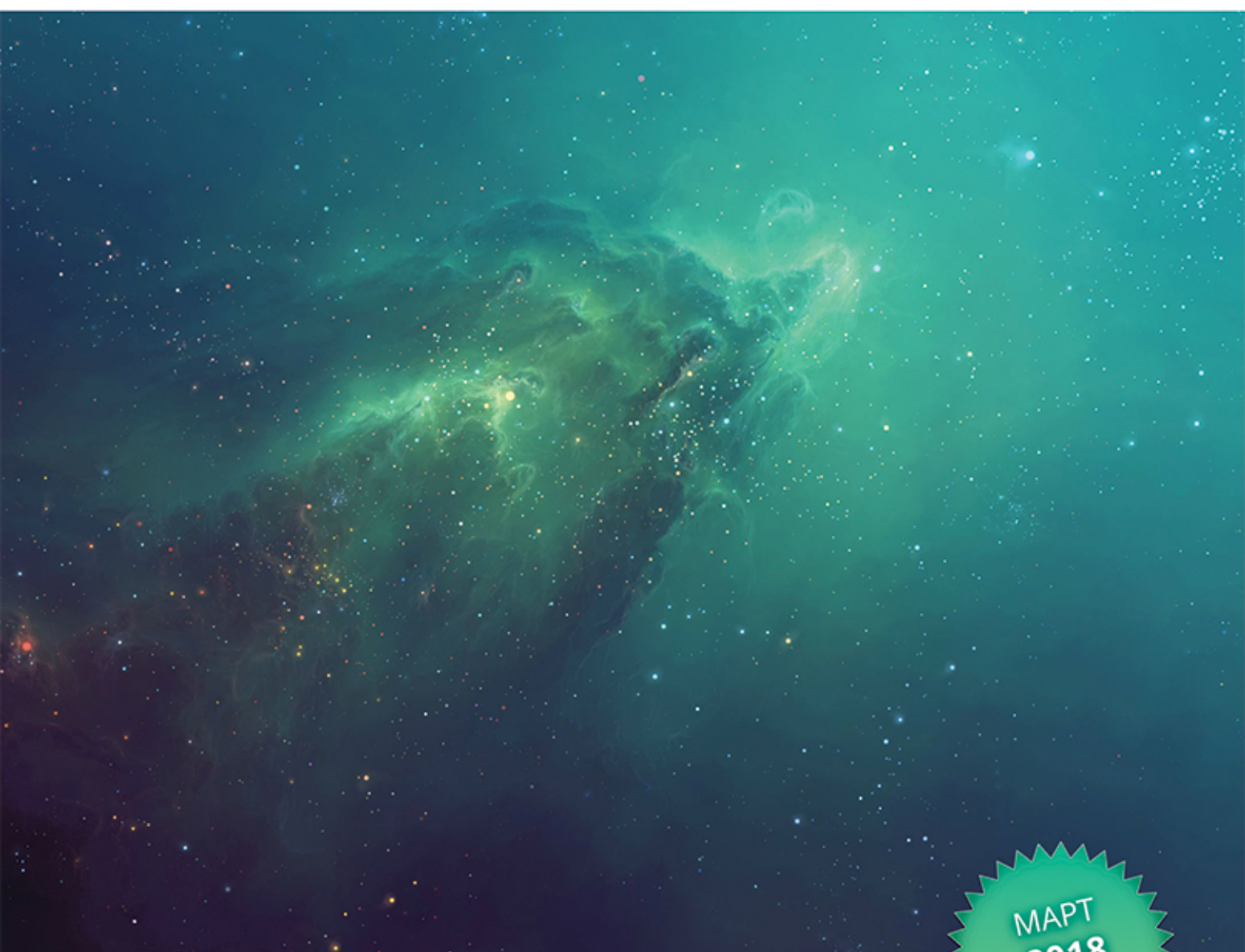
ISSN 2411-1899



ЕВРАЗИЙСКОЕ НАУЧНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ

# ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАЗВИТИЯ СОВРЕМЕННОЙ НАУКИ

XXXVII Международная научная конференция



МАРТ  
2018  
ЧАСТЬ 2

МОСКВА

## МЕДИЦИНСКИЕ НАУКИ

### Ганглиопексия: создание нового центра местной нейро-гуморальной регуляции, роль оксида азота и специфических факторов стимулирования ангиогенеза. Вклад эмбриолога-анатома академика Давида Моисеевича Голуба (1901 – 2001) в развитие метода ганглиопексии и современное состояние проблемы тканеинженерных конструкций (ТИК)

Давыдова Людмила Александровна, кандидат медицинских наук,  
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь  
Реутов Валентин Палладиевич, доктор биологических наук  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

*Одной из ключевых задач фундаментальной и регенеративной медицины является проблема ангиогенеза и восстановления функций органа, поврежденных в результате нарушения его связей с центральной нервной системой (ЦНС). Разрыв связи между органом и ЦНС может произойти в результате заболевания, травмы или при трансплантации органа. В статье анализируется один из методов создания нового центра местной нейрогуморальной регуляции (метод ганглиопексии), роль оксида азота (NO), специфических факторов стимулирования ангиогенеза, а также современное состояние проблемы тканеинженерных конструкций. Существенный вклад в развитие метода ганглиопексии внес эмбриолог-анатом академик Давид Моисеевич Голуб (1901 – 2001). Современник Д.М. Голуба – профессор Павел Александрович Мотавкин (1922 – 2012) и его ученик Виктор Михайлович Черток, исследуя онтогенез и ультраструктуру мозговых капилляров, а также механизмы управления мозговой гемодинамикой, предвосхитили открытие Фэрчотта и Завадского об участии эндотелия, эндотелиального фактора в релаксации сосудов. На основании анализа достижений Д.М. Голуба и П.А. Мотавкина, проблемы гемодинамики тканей и органов и результатов собственных исследований предложена новая концепция участия цикла оксида азота в регуляции кровообращения в живых организмах. Эта концепция не только отвечает на многие вопросы, но и может способствовать созданию новых методов и способов более эффективного регулирования содержания NO и процессов ангиогенеза путем одновременной активации NO-синтазной и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота на фоне применения специфических факторов стимулирования ангиогенеза. Практическое использование этих идей, концепций и теоретических построений может внести свой реальный вклад в решение ряда задач актуальной проблемы тканеинженерных конструкций.*

**Ключевые слова:** академик Д.М. Голуб, ангиогенез, ганглиопексия, клеточные технологии, обобщающие идеи, концепции и теоретические построения, способные изменить парадигму физиологии, патофизиологии и медицины в XXI в., фундаментальная медицина, регенеративная медицина, оксид азота, диоксид азота, цикл оксида азота, цикл супероксидного анион-радикала, новая концепция регуляции гемодинамики с участием цикла оксида азота, тканеинженерные конструкции, эмбриология, бионика и эмбриобионика

«Perhaps it is not important for you hear what I am going to say? But it is important to me to say this to you»

*J.-J. Rousseau (1712 – 1778),*

*Ж.-Ж. Руссо, французский философ и писатель*

«Лишь в той мере, в какой человеку удастся осуществить смысл, который он находит во внешнем мире, он осуществляет и себя».

*Виктор Франкл (1905-1997)  
австрийский психолог и философ*

**Введение.** Д.М. Голуб — выдающийся учёный-анатом XX столетия, один из основоположников нейроэмбриологии в СССР, академик Национальной Академии наук Беларуси, заслуженный деятель науки БССР (1971), лауреат Государственной премии СССР (1973), доктор медицинских наук, профессор, Первый Почётный доктор Белорусского государственного медицинского университета [1–5]. Научная деятельность Д.М. Голуба началась рано, его первые научные работы вышли в свет в 30-е годы. Идеи нервизма, развиваемые И.П. Павловым, А.Д. Сперанским, Б.И. Лаврентьевым в эти годы, оказали влияние на моло-

дого учёного и вызвали интерес к экспериментальной морфологии нервной системы. Учитель Д.М. Голуба, профессор С.И. Лебёдкин, привил своему ученику непреходящее увлечение эмбриологией, вооружил различными приемами эмбриологической исследовательской техники, сформировал мышление с позиций эмбриогенеза [6]. Эмбриология стала ведущей во всей последующей работе Д.М. Голуба и положила начало развитию нейроморфологических и особенно нейроэмбриологических исследований. Д.М. Голуб установил тесные взаимоотношения между развивающимися органами и растающими в них нервами, показал, что дифференцировка тканей и органов находится в связи с растающими в них нервами [7 – 15].

**Основные этапы научных исследований Д.М. Голуба.**  
1-й этап — эмбриологические исследования (1930 – 1970 гг.) [7]. 2-й этап — экспериментально-морфологические исследования (1960-2001гг.); 3-й этап — выход в медицинскую практику. Работы 1-го этапа посвящены эмбриогенезу периферической нервной системы (ПНС), особое внимание было уделено вегетативной нервной системе (ВНС) (рис. 1).

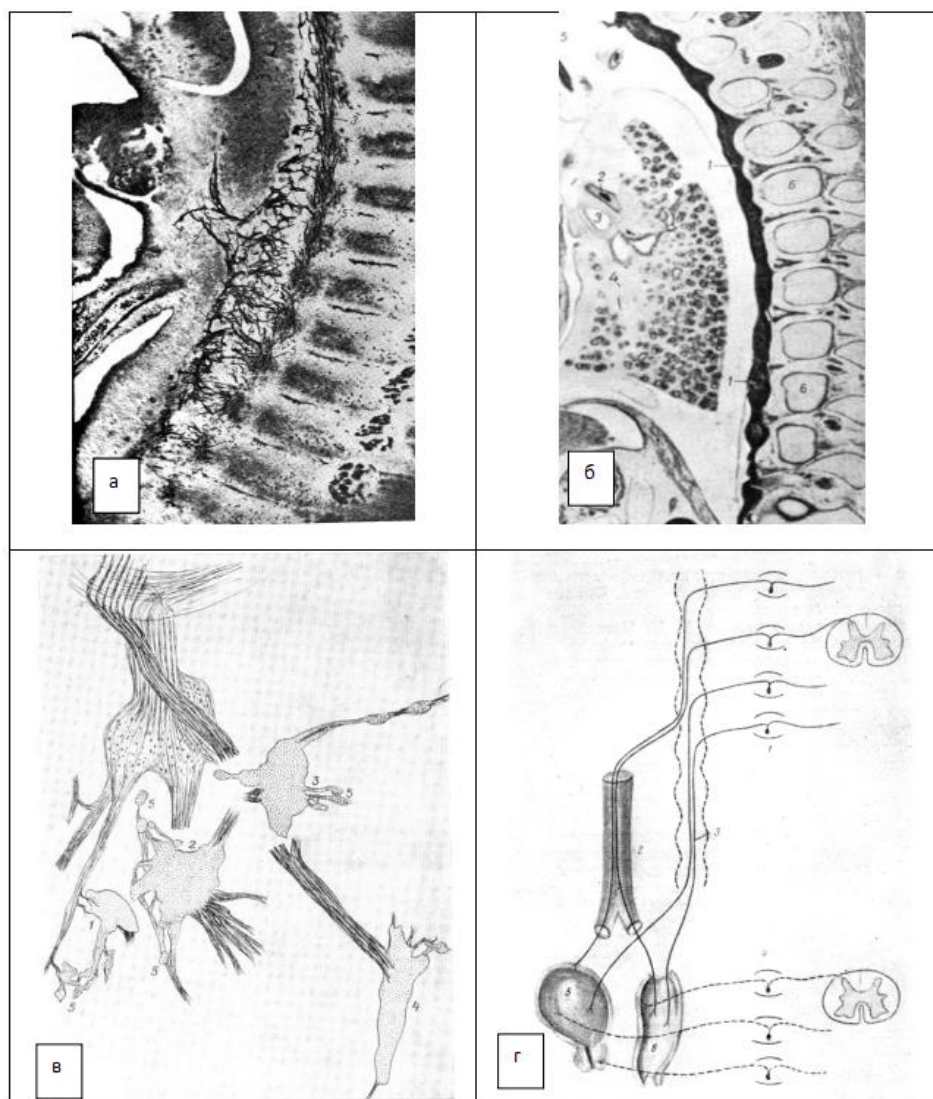


Рис. 1. Развитие вегетативной нервной системы.

**а – висцеральные ветви симпатического ствола, первичные симпатические узлы [16]**

1 – закладка брюшного аортального сплетения, 2 – нервно-волоконный компонент солнечного сплетения, 3 – продольные волокна в симпатическом стволе, 4 – висцеральные ветви грудного отдела симпатического ствола, 5 – первичные симпатические узлы. Сагиттальный срез зародыша человека 11 мм длины. Ув.Ч120.

**б– грудной отдел симпатического ствола [16]**

1 – грудной отдел симпатического ствола в виде сплошного клеточного тяжа, на уровне 11 и 12 грудных позвонков имеется два самостоятельных узла.

2 – левая легочная артерия, 3 – главный бронх, 4 – легочная вена, 5 – блуждающий нерв, 6 – тела грудных позвонков. Сагиттальный срез зародыша человека 50 мм длины. Ув.Ч20.

**в – 3-я стадия развития вегетативных узлов – дисперсия [10]**

1 – ресничный узел, 2 – крыловидноносовой узел, 3 – ушной узел, 4 – поднижнечелюстной узел, 5 – добавочные микроганглии, возникшие в результате выселения нейробластов из основных узлов. Графическая реконструкция (Дечко В.М.). Зародыш человека 33 мм длины.

**г – Схема строения окольных (дополнительных) афферентных путей органов малого таза [11]**

1 – грудные спинномозговые узлы, 2 – афферентные спинальные волокна в предпозвоночных сплетениях брюшной полости, 3 – афферентные волокна в симпатическом стволе, 4 – крестцовые спинномозговые узлы, 5 – мочевой пузырь, 6 – прямая кишка.

Итогом изучения эмбриогенеза ПНС явилось издание 3-х оригинальных атласов [10, 16, 17]. Собран большой фактический материал, согласно которому вегетативные сплетения, как экстра-, так и интраорганные, закладываются на ранних этапах эмбриогенеза на основе нервных волокон спинальной природы (рис. 1а) [18, 19]. По ходу нервных волокон скапливаются нервные клетки, формируя соответствующие ганглии. Во всех исследованиях Д.М. Голуба и сотрудников показано, что в процессе формиро-

вания ВНС спинальные клетки встречаются на всем протяжении от спинномозговых узлов до внутренних органов, что свидетельствует о создании в definitivoном организме многоступенчатого расположения афферентных нейронов [20, 21]. По-новому представлено развитие симпатических ганглиев, в их развитии выявлены 3 стадии [8,16, 22]. 1-я стадия – первичной сегментации. Симпатический ствол представлен узлами, которые соответствуют сегментам спинного мозга. 2-я стадия – происходит слияние первич-

ных узлов в сплошной нервно-клеточный тяж, в составе которого определяется большое количество волокон спинальной природы. Вдоль нервно-волокнистого тяжа происходит перемещение клеточных и волокнистых элементов в восходящем и нисходящем направлениях, что приводит к формированию многосегментарных дефинитивных узлов (рис. 1б). Д.М. Голуб интерпретирует эту стадию развития как механизм, который обеспечивает полисегментарность путей афферентной иннервации внутренних органов и сосудов. *3-я стадия* — происходит обособление дефинитивных узлов и дисперсия (рассеивание) части молодых нервных клеток из основного ганглия [10, 23, 24]. В результате этих процессов и стадий вблизи основного узла появляются микроганглии, которые связаны с основным узлом пучками нервных волокон (рис. 1в). Д.М. Голуб предположил, что микроганглии можно рассматривать как морфологическую основу для создания новых центров местной нервной регуляции внутренних органов. Д.М. Голуб обратил также внимание на широко представленный в ВНС перекрестный ход нервных волокон, что обеспечивает двустороннюю чувствительную и эффекторную иннервацию внутренних органов [25]. Анализируя все эти закономерности, Д.М. Голуб предположил возможность создания новых центров местной нервной регуляции внутренних органов путем трансплантации вегетативных ганглиев с сохранением нервно-сосудистых компонентов [9, 11, 12]. В этом направлении был проведен ряд экспериментов с пересадкой вегетативных узлов на различные органы (сердце, мочевой пузырь, предстательная железа и др.) и в толщу поперечнополосатой мышцы. На основании анализа данных литературы и результатов собственных исследований с соавторами, стало очевидным, что наиболее благоприятные результаты были получены при пересадке вегетативного ганглия с сохранением нервно-сосудистой ножки [13, 26, 27]. Рассмотрим более подробно основные 3 этапа в творческой биографии академика Д.М. Голуба.

**1-й этап — эмбриологические исследования.** В ходе 1-го этапа накоплен большой фактический материал, послуживший основанием для создания оригинальных представлений и выводов, которые Д.М. Голуб смог использовать в последующих исследованиях. Наиболее значительный вывод, полученный Д.М. Голубом в ходе эмбриологического исследования, состоит в установлении основных и окольных (дополнительных) связей между внутренними органами и ЦНС (рис. 1 г). Основные пути происходят из соответствующих органу сегментов спинного мозга и соединяют его с ЦНС кратчайшим путем. Окольные (дополнительные) чувствительные проводники проходят некоторый путь в составе симпатического ствола, а затем вступают в более отдаленные для данного органа сегменты спинного мозга. Окольные пути менее выражены, однако, по мнению Д.М. Голуба, в случае повреждения основных связей они способны восстановить иннервацию органа. Так, у Д.М. Голуба появились идеи о создании новых нервных связей внутренних органов в случае полной или частичной их утраты [11, 28]. Проводившиеся в последующем работы по реиннервации органов имели свою предысторию.

В годы Великой Отечественной войны перед клиническими неврологами возникла актуальная проблема реабилитации раненых с повреждениями периферической нервной системы. Д.М. Голуб стал изучать в эксперименте возможности восстановления функции периферических нервов (особенно седалищного нерва) при обширных их

дефектах. Наиболее эффективным оказался метод имплантации мышечной ветви нерва в периферический отрезок седалищного нерва [29]. Этот метод в последующих исследованиях Д.М. Голуба определил важную роль в разработке восстановления иннервации (реиннервации) органов и тканей.

**2-й этап экспериментально-морфологические исследования (1960-2001).** С конца 60-х годов на базе установленных закономерностей развития и строения ВНС Д.М. Голуб развивает идею о реиннервации внутренних органов путем создания для них дополнительных источников иннервации. С этой целью последовательно разрабатываются следующие методические приемы создания новых нервных путей: *органопексии* — в качестве донора используется богатый нервами и сосудами орган (тонкая кишка, сальник); *труктопексии* — в орган вживляется дистальный конец перерезанного нерва; *ганглиопексии* — трансплантация вегетативного ганглия на нервно-сосудистой ножке с целью создания новых центров местной нервно-гуморальной регуляции внутренних органов [11, 12, 30, 31].

**3-й этап — выход в медицинскую практику.** Результатами органопексий заинтересовались клиницисты. Белорусскими урологами академиком Н.Е. Савченко и профессором В.В. Мохортом был разработан клинический вариант операции восстановления функции мочевого пузыря при его нейрогенных расстройствах [32]. Эти операции (илеовезикопексии) способствовали восстановлению иннервации мочевого пузыря и излечивали пациентов. Результаты исследований с положительным эффектом были получены также в гинекологической практике (оментоовариопексии), что позволяет предотвратить дистрофические и дисгормональные процессы в женской половой железе [33]. Д.М. Голуб показал, что органосращения представляют собой тонкий методический прием, который запускает компенсаторно-приспособительные, адаптационные, нейротрофические, регенераторные и другие процессы [34, 35]. В 1973 году за цикл работ по развитию нервной системы, теоретическому и экспериментальному обоснованию метода создания новых нервных связей и центров иннервации органов Д.М. Голубу была присуждена Государственная премия СССР.

Новая серия научных исследований Д.М. Голуба и его сотрудников была связана с установленным ранее первоначальным возникновением в эмбриогенезе афферентной иннервации внутренних органов и кровеносных сосудов [21]. Для выяснения возможности коррекции нарушенной нервной регуляции сердечно-сосудистой системы, были начаты исследования по созданию новых дополнительных афферентных звеньев сосудистой иннервации. Прототипом для образования новых местных центров иннервации стали модели, полученные на различных внутренних органах [11, 26, 36]. Особое внимание было уделено разработке оригинальных методов, способствующих максимальной сохранности вегетативных ганглиев, перемещенных для этой цели в стенку органа (ганглиопексии). Аналогов исследований, которые проводил Д.М. Голуб, не было ни в нашей стране, ни за рубежом. Для школы Д.М. Голуба характерен широкий комплекс эмбриологических, анатомических, гистологических, гистохимических методов, а также методов люминесцентной и электронной микроскопии. 1998 году Международный Биографический Центр Кембриджа (Англия) включил Д.М. Голуба в 2000 выдающихся ученых 20-го столетия в связи с выдающимся вкладом в области *анатомии и эмбриологии*.

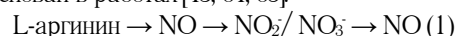
**Перспективы развития метода ганглиопексии: создание нового центра местной нейро-гуморальной регуляции на фоне формирования новых сосудов путем прорастания и перемещения эндотелиальных клеток.** Формирование и рост сосудов является самыми важными в работе любого органа. Это обусловлено тем, что для полноценного функционирования его необходимы постоянная доставка органу кислорода, питательных веществ и удаление продуктов обмена. Именно кровеносная система выполняет указанные выше задачи. Формирование новых сосудов реализуется из уже существующих кровеносных сосудов. Этот процесс называется ангиогенезом. Таким образом, согласно определению, ангиогенез — это процесс образования новых кровеносных сосудов в органах или тканях из ранее существующих путем миграции и пролиферации эндотелиальных клеток [37, 38]. В этом процессе участвуют два механизма: один из них — это прорастание кровеносных сосудов, второй — расщепление их (инвагинация). Ангиогенез может осуществляться путем врастания из сформированных сосудов при заживлении ран, инкапсуляции, при органной трансплантации, а также при формировании коллатерального кровотока [37-40]. Ангиогенез имеет место при инкапсуляции инородных тел и росте опухолей [37]. Во всех рассмотренных случаях эндотелиальные клетки и факторы, выделяемые ими, являются ключевыми участниками этого процесса. Прорастание кровеносных сосудов регулируется сложной совокупностью биомеханических и биохимических факторов, включающих биологически активные вещества и метаболиты [41]. Основным стимулирующим фактором образования новых сосудов при физиологических и патологических состояниях является сдвиговое напряжение на эндотелий сосудов и недостаток кислорода (гипоксия) [42, 75, 76, 81, 82]. При этих условиях, как известно, активируются NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота [43 — 47].

**Синтез оксида азота, цикл оксида азота: NO-синтазная и нитритредуктазная компоненты.** В организме человека и животных NO образуется двумя путями — NO-синтазным и нитритредуктазным, реакции которых образуют единый метаболический цикл оксида азота [47—51]. Первый путь обеспечивают гемопротеиновые ферменты NO-синтазы (NOS), под влиянием которых оксид азота синтезируют многие клетки из аминокислоты L-аргинина. Идентифицированы три изоформы NOS, названные по типу клеток, где они были впервые обнаружены. Две из них — NOS-I (нейрональная, nNOS) и NOS-III (эндотелиальная, eNOS) являются конститутивными (cNOS), кальций- и кальмодулин-зависимыми, а третья, макрофагальная — NOS-II — индуцибельна и кальций-независима (mNOS, iNOS) [47, 51]. Важную роль в активации эндотелиальной NO-синтазы играет сдвиговое напряжение на эндотелий [52].

Интерес к нитритредуктазным реакциям проявляют медики и биологи самых разных специальностей [53—60]. Образование NO по нитритредуктазному пути происходит путем восстановления анионов нитрита ( $\text{NO}_2^-$ ), которое осуществляется в крови, митохондриях и эндоплазматическом ретикулуме клеток [53—61]. Впервые нитритредуктазные реакции с участием дезоксигемоглобина были обнаружены в 1983 г. [62]. Через 20 лет нитритредуктазная активность дезоксигемоглобина была вновь перестроена [63]. Следует сказать, что активность нитритредуктазного пути резко возрастает в условиях гипоксии [54—61].

Оксид азота в крови и тканях млекопитающих легко превращается в ионы  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$ . Последние выводятся

из организма, а ионы  $\text{NO}_2^-$  вновь превращаются в NO, образуя замкнутый цикл NO, который впервые был описан и обоснован в работах [43, 64, 65].



В настоящее время концепция цикла NO получила широкое развитие и распространение (см. Google: Nitric Oxide Cycle in Mammals, Nitric Oxide Cycle in Biology and Medicine). Это связано с тем, что NO-синтазы присутствуют во многих органах и тканях, а нитритредуктазные реакции обусловлены действием гемосодержащих белков (гемоглобина, миоглобина, цитохромоксидазы и цитохрома P-450), находящихся в дезокси-форме, которые присутствуют практически во всех клетках живых организмов.

Действие NO в физиологических и патологических условиях является весьма разнообразным. NO является нейромедиатором, вазодилататором, антиагрегантом, фактором гемостаза, участвует в регуляции деятельности многих органов и систем организма. Вместе с тем следует учитывать, что повышение концентрации NO выше физиологических значений ( $10^7$ - $10^9$  M) может не активировать ангиогенез и пролиферативный потенциал клеток, а вызывать необратимые их повреждения [60]. Это связано с тем, что при высоких концентрациях NO могут нарушаться циклы оксида азота [43] и супероксидного анион-радикала [45], а NO может вступать во взаимодействие с супероксидными анион-радикалами и приводить к образованию пероксинитритов, диоксида азота  $\text{NO}_2$  и OH-радикалов [60, 66, 67]. Поэтому необходимо строго контролировать содержание NO-генерирующих соединений, используемых для активации ангиогенеза, повышения пролиферативного потенциала и ускорения процессов образования нового центра местной нейро-гуморальной регуляции.

**Применение других специфических факторов для стимулирования ангиогенеза.** Стимулирование ангиогенеза является ключевым направлением для повышения выживаемости тканеинженерных конструкций после их имплантации [129—131, 134, 135]. Клеточные технологии для стимулирования ангиогенеза ранее использовали у экспериментальных животных [68—70, 133]. Так, например, для формирования коллатеральных сосудов у крыс применяли моноуклеарные клетки периферической крови (PBMNS) и полиморфно-ядерные лейкоциты (PMN) [68, 71]. Для повышения индекса ангиогенеза [68, 72, 73], увеличения плотности капилляров у мышей [68, 74] использовали клетки, полученные из жировой ткани крыс и мышей (ASC) [68, 74—76, 136], и клетки, полученные из жировой ткани человека (hASC) [68, 75—82, 136]. Заживление трофических поражений и усиление роста сосудов наблюдали при использовании эндотелиальных клеток-предшественников [76]. Рост уровней bFGF и VEGF отмечали у мышей при использовании клеток костного мозга (BMC) [68, 75—77]. Усиление кровотока и плотности капилляров у мышей также наблюдали при применении клеток костного мозга (BMC). Наличие последних в 3-х мерной пористой коллагеновой матрице способно стимулировать ангиогенез [68, 75—80]. Процессы ангиогенеза и регенерации ткани требуют действия активирующего стимула в течение продолжительного времени (несколько недель, иногда месяцев). Некоторые авторы считают, что непрерывное поддержание повышенного уровня VEGF [68, 75—79] можно обеспечить использованием его в липосомальной форме [68, 75—80, 132]. Однако одним из основных факторов, осуществляющих непрерывную поддержку активного протекания ангиогенеза, является NO, который благодаря работе цикла

оксида азота обеспечивает относительную сохранность этого соединения и экономное использование предшественника NO — аминокислоты L-аргинина. Именно поэтому сдвиговое напряжение на эндотелий сосудов, гипоксия и активация синтеза NO являются основными факторами, запускающими ангиогенез [75–80].

**Гемодинамика тканей и органов: цикл оксида азота в регуляции кровообращения в живых организмах. Новая концепция [83].** Относительно недавно одним из авторов (В.П.Р.) статьи была предложена новая концепция, согласно которой цикл оксида азота, непрерывно поставляющий и регенерирующий объемный нейротрансмиттер NO для осуществления механизмов глутаматергической и NO-ергической передачи, играет важную роль интегрирующего элемента в функциональной системе, представляющей единство нейронов, глии и кровеносных сосудов, включая капилляры мозга [83]. Все, что мы предложили для мозга [83], с нашей точки зрения, вполне применимо практически для всех органов и тканей организма. Строение васкулярной системы максимально приспособлено для своевременной доставки питательных веществ и удалению продуктов их обмена [81, 82–84, 98]. Центральное место в реализации этой функции занимают капилляры, которые теснее, чем сосуды другого типа связаны с работой различных тканей и органов [84]. Именно капилляры являются связующим звеном между артериальной и венозной системами, а микроциркуляторная функция капилляров, выполняющая транспортировку крови из артериального русла в венозное русло, обеспечивает в клетках тканей и органов нормальный обмен веществ. Этот обмен веществ может протекать с разной интенсивностью в различных участках органов (иногда даже в участках, очень близко расположенных друг от друга).

В зависимости от интенсивности метаболизма в клетках будет меняться и кровоток. Чем интенсивнее обмен веществ в ткани, тем гуще располагаются капилляры, что выражается в высокой плотности сосудистой сети и малых размерах ее петель. Чем ближе к клеткам расположен капилляр, тем лучше условия обмена. Например, известно, что в мозге наибольшее расстояние от нервной клетки до кровоснабжающих их капилляров не превышает 25 мкм. Экспериментально установлено, что капилляры, находящиеся за пределами этого расстояния, к васкуляризации данной клетки отношения не имеют [84]. Локальные изменения мозговой гемодинамики могут быть вызваны местным воздействием некоторых веществ, различными видами физической и психической деятельности. При этом во всех случаях специфическая работа нейронов сопровождается соответствующими перестройками сосудистой сети и нейро-капиллярных отношений, что гарантирует структурно-функциональное единство трофики и многочисленных функций нейронной сети. Во многом именно неравномерностью кровотока объясняется многообразие сосудистого рисунка в рядом расположенных участках мозга. Интересно отметить, что именно в пределах 25 мкм отмечается эффективное кровоснабжение структурных элементов и в таких далеких от мозга по строению и функции органах, как сердце, яичник, матка и скелетные мышцы [84].

**Преемственность и взаимосвязь идей, концепций и теорий, созданных отечественными учеными разных поколений.** На протяжении последних десятилетий наши коллеги и мы неоднократно указывали, что идеи, объединяющие ученых разных поколений в России, Беларуси и Украине,

необходимы для дальнейшего развития науки в новых социально-экономических условиях [83–97]. Однако в настоящее время далеко не во всех статьях можно увидеть преемственность идей и взаимосвязь разных поколений ученых. В связи с этим мы рассмотрим не только достижения школы Д.М. Голуба [7–30], но и еще два открытия: одно из них является достижением школы П.А. Мотавкина (1922–2015) [96], которое предвосхитило открытие Фэрчотта и Завадского об участии эндотелия, эндотелиального фактора в релаксации сосудов [52]; второе открытие Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН, зарегистрированное Госкомитетом по делам открытий и изобретений под №148 [99], которое связано с образованием NO при гипоксии и воздействии нитритов на организм млекопитающих. Результаты этого открытия нашли свое развитие в исследованиях одного из авторов этой статьи (В.П.Р.) и его коллег [43–51, 54–62, 64–67].

Д.М. Голуб был одним из тех ученых, кто предложил использовать пересадку вегетативного ганглия с сохранением нервно-сосудистой ножки. Эта идея появилась у него благодаря тому, что на протяжении длительного времени Д.М. Голуб изучал на эмбрионах процесс возникновения связей между ЦНС и развивающимися органами. По сути дела Д.М. Голуб стоял у истоков бионики, эмбриобионики, проблемы и методы которых использовал для создания тканеинженерных конструкций. Благодаря последовательному и глубокому изучению эмбриогенеза вегетативной нервной системы, выделению общих закономерностей этого развития, экспериментальной проверке возникших представлений о строении нервной системы Д.М. Голубу и его ученикам (одной из которых является автор этой статьи Л.А.Д.) удалось в эксперименте создать новые нервные пути и нервные центры местной нервно-гуморальной регуляции [15, 31].

Современником Д.М. Голуба был профессор Павел Александрович Мотавкин (1922 – 2012) [93]. Сфера основных научных интересов П.А. Мотавкина — исследование механизмов управления мозговой гемодинамикой — интимальный и нейро-эндокринный механизмы регуляции [100–105]. Павел Александрович исследовал онтогенез и ультраструктуру мозговых капилляров, предложил новую концепцию, согласно которой механизмы констрикции и релаксации сосудов пространственно разобщены. Он установил прямое и обратное взаимодействие между капилляром и нейроном в реализации трофической функции нервной системы. Благодаря трудам П.А. Мотавкина и его учеников было создано учение о системе управления мозговой гемодинамикой, включая механизмы, связанные с оксидом азота и продуктами его превращений. Эти работы имеют большое значение для дальнейшего понимания того, как нормальная, физиологическая гемодинамика становится патологической. На одном из открытий П.А. Мотавкина (1922–2015) и его ученика Чертка В.М. [100] хотелось остановиться более подробно. Результаты этих исследований, полученные морфологическими (гистологическими и гистохимическими) методами, как указывалось выше, предвосхитили открытие Фэрчотта и Завадского об участии эндотелиального фактора в релаксации сосудов [52]. Химическая природа фактора релаксации сосудов в то время была неизвестна, но было ясно, что эндотелий сосудов его содержит и выделяет при увеличении сдвигового напряжения на внутреннюю выстилку кровеносного сосуда [52]. В дальнейшем было выяснено, что таким фактором является оксид азота (NO) [106, 107], образующийся из L-

аргинина при участии конститутивных (нейрональной и эндотелиальной) и индуцибельной NO-синтаз [106–108].

Однако еще до этих исследований в России было показано, что нитриты ( $\text{NO}_2$ ) могут превращаться в NO в крови. Установлено, что в этих процессах участвуют гемсодержащие белки, находящиеся в дезокси-форме [62], которые вместе с NO-синтазными системами образуют цикл оксида азота [43–51]. Спустя 20 лет результаты этих исследований были подтверждены в работе [63]. Механизм цикла оксида азота обеспечивает экономное использование L-аргинина — основного источника для эндогенного синтеза NO, а ионы  $\text{NO}_2^-$  и  $\text{NO}_3^-$  вновь регенерируют в NO [43–51]. На протяжении последних 40 лет результаты этого открытия и дальнейшие работы одного из авторов этой статьи (В.П.Р.) и его коллег [43–51, 54–62, 64–67, 109–113] привели к повышению средней продолжительности жизни [114, 115]. Хотелось бы надеяться, что и другие концепции [43–51] найдут своих продолжателей в XXI в., и окажут свое позитивное влияние в различных областях медицины и, особенно в тех, которые существенно влияют на среднюю продолжительность жизни [114, 115].

**Заключение.** Одной из ключевых задач фундаментальной и регенеративной медицины является проблема ангиогенеза и восстановления функций органов, нарушенных в результате повреждения его связей с центральной нервной системой (ЦНС). Разрыв связи между органом и ЦНС может произойти в результате заболевания, травмы или при трансплантации органа. В статье анализируется один из методов создания нового центра местной нейрогуморальной регуляции (метод ганглиопексии), роль оксида азота (NO) и специфических факторов стимулирования ангиогенеза. Существенный вклад в развитие метода ганглиопексии внес эмбриолог-анатом академик Давид Моисеевич Голуб (1901–2001). Благодаря последовательному и глубокому изучению эмбриогенеза вегетативной нервной системы, выделению общих закономерностей этого развития, экспериментальной проверки возникших представлений о строении нервной системы Д.М. Голубу и его ученикам удалось в эксперименте создать новые нервные пути и нервные центры местной нервно-гуморальной регуляции [7–31]. Современное состояние проблемы тканеинженерных конструкций в значительной степени связано с успехами в области ангиогенеза. Это обусловлено тем, что деструктивные изменения нейронов в перемещенном узле развиваются после нарушения гемодинамики узла и связаны с гибелью нейронов. Несмотря на совершенствование хирургической техники в настоящее время, сосудистые осложнения встречаются в 5–30% случаев и, по-прежнему, негативно влияют на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Это связано с тем, что ишемизация, возникающая при развитии артериальных осложнений трансплантата, связана с высоким риском летальности. Современник Д.М. Голуба — профессор Павел Александрович Мотавкин, исследуя онтогенез и ультраструктуру мозговых капилля-

ров, а также механизмы управления мозговой гемодинамикой, предвосхитил открытие Фэрчотта и Завадского об участии эндотелия, эндотелиального фактора в релаксации сосудов. На основании анализа достижений Д.М. Голуба и П.А. Мотавкина, проблемы гемодинамики тканей и органов и результатов собственных исследований предложена новая концепция участия *цикла оксида азота* в регуляции кровообращения в живых организмах [83]. Эта концепция может способствовать более глубокому пониманию самой проблемы. Кроме того, у нас имеются веские основания считать, что эта концепция будет способствовать созданию новых методов и способов более эффективной регуляции содержания NO и активации ангиогенеза путем одновременной активации NO-синтазной и нитритредуктазной компонент *цикла оксида азота* [43–51], а также использования специфических факторов стимулирования ангиогенеза [39–41, 71–80]. Указанные выше основания базируются на тех результатах, которые уже доказали свою эффективность [144–149] инсультов, черепно-мозговой травмы [150–158, 219], сердечно-сосудистых [159–163] и онкологических заболеваний [164–167]. В свою очередь, указанные выше модели были подкреплены исследованиями на более простых моделях, а именно, исследованиями на нейронах улитки [168, 169], зернистых клетках мозжечка крысы [170–174] и срезах мозжечка лягушки [175–196] с применением различных биофизических [62, 112, 124, 168, 169, 198–200], биохимических [150–158], молекулярно-биологических [206, 207], иммунологических [150–155] и морфологических/морфометрических [175–196] методов исследования. Благодаря этим результатам, опубликованным в разные годы, нам удалось сформулировать некоторые обобщающие идеи и концепции [43–51, 54–62, 64, 65, 112–123, 125–128, 208–218, 220–229], которые, возможно, уже в XXI в. позволят понять, как нормальные физиологические процессы переходят в процессы патологические [156–167, 201–205]. Такое понимание необходимо для того, чтобы создать новую парадигму физиологических и патологических процессов, основанную на совокупности принципов (*принцип атомарного строения вещества, принцип цикличности, голографический принцип и др.*) [43–51, 96, 110, 113, 171–174, 197], обобщающих концепциях [56–61], которые будут способствовать теоретическому обоснованию новых, более эффективных методов лечения, в числе которых будет ганглиопексия и тканеинженерные конструкции, как методы эмбрионики. Развиваемые нами представления согласуются с уже имеющимися современными клеточными технологиями [39, 40, 42, 68–73], которые в присутствии оксида азота, NO-генерирующих соединений и гипоксического прекондиционирования повышают эффективность клеточной терапии при многочисленных повреждениях органов и тканей, в том числе, при инфаркте миокарда и лечении артерий [131–135, 137, 138].

#### Литература:

1. Лобко П.И., Леонтьев А.С. Давид Моисеевич Голуб // Медицинские новости. 2001. №7. С.70-71.
2. Пивченко П.Г., Трушель Н.А., Давыдова Л.А., Ковалева Н.М. Академик Д.М. Голуб — патриарх отечественной нейроморфологии // Достижения и инновации в современной морфологии. Минск: БГМУ. 2016.Т.1. С.5-10.
3. Трушель Н.А., Давыдова Л.А., Ярошевич С.П., Конопелько Г.Е. Научно-педагогическая школа белорусских морфологов // Журнал Функциональная анатомия, спортивная морфология, интегративная антропология, и медико-социальная реабилитация им. Б.А. Никитюка. 2017.№1. С.80-86.

4. *Калита Т.Н., Леонтьук А.С., Петрова Р.М.* Давид Моисеевич Голуб (К 60-летию со дня рождения и 35-летию врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1961. Т.41.№12.С.118-121.
5. *Леонтьук А.С., Лобко П.И., Новиков И.И.* Давид Моисеевич Голуб (К 80-летию со дня рождения и 55-летию врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1981. Т.81.№8.С.122-126.
6. *Golub D.M., Lobko P.I.* Lebedkin and his contribution to the development of morphology (on the 100 th anniversary of the birth) // Arkh. Anat. Gistol. Embriol. 1987.V.92.№1.P.97 – 100.
7. *Голуб Д.М.* Развитие надпочечных желез и их иннервация у человека и некоторых животных. Минск. 1936. 148 с.
8. *Голуб Д.М.* Развитие пограничных симпатических стволов в эмбриогенезе человека // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1963. Т. 45. № 9. С. 3–16.
9. *Голуб Д.М.* Закономерности внутриутробного развития иннервационных связей внутренних органов и образование новых нервных путей и центров в эксперименте // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. 1969. Т 57. № 10. С. 3–12.
10. *Голуб Д.М.* Развитие черепных нервов: атлас. Минск: Наука и техника. 1977. 156 с.
11. *Голуб Д.М.* Образование новых нервных путей органов малого таза. Изд. «Наука и техника». Минск. 1964. 199 с.
12. *Голуб Д.М., Хейнман Ф.Б.* Опыт трансплантации каудальных брыжеечных узлов в стенку мочевого пузыря // Докл. АН БССР. 1967. Т.11. № 10. С. 938–941.
13. *Голуб Д.М., Хейнман Ф.Б.* Материалы к вопросу о пересадке каудального брыжеечного сплетения на стенку мочевого пузыря // Эмбриогенез и реиннервация внутренних органов: Сб. статей Ин-та физиологии АН БССР, Минского гос. мед. ин-та; под ред. Д.М. Голуба. Минск. 1971. С. 117–126.
14. *Golub D.M.* Embryological and experimental morphological substantiation for the reinnervation of internal organs and vessels // Folia Morphol. (Praha). 1982. V.30. №2. P.195-197.
15. *Golub D.M., Davydova L.A., Novikov I.I., Kheinman F.B.* Formation of the new centers o local nervous regulation of organs and tissues // Arkh. Anat. Gistol. Embriol. 1973. V.64. №5. P.5-16.
16. *Голуб Д. М.* Строение периферической нервной системы в эмбриогенезе человека: атлас. Минск: Наука и техника. 1962. 377 с.
17. *Голуб Д. М.* Развитие сплетений спинномозговых нервов: атлас. Минск: Наука и техника. 1982. 120 с.
18. *Голуб Д. М.* О строении симпатической нервной системы в эмбриогенезе человека и животных // Вопросы морфологии периферической нервной системы : сб. ст. ин-та физиологии АН БССР, Минского гос. мед. ин-та; под ред. Д. М. Голуба. Минск. 1958. Вып. 4. С. 6–19.
19. *Голуб Д. М.* К морфологии афферентных путей внутренних органов брюшной и паховой полостей // Вопросы морфологии периферической нервной системы : сб. ст. Ин-та физиологии АН БССР, Минского гос. мед. ин-та ; под ред. Д. М. Голуба. Минск. 1953. Вып. 2. С. 5–21.
20. *Голуб Д.М.* Многоступенчатая чувствительная иннервация внутренних органов // Докл. АН БССР. 1966. Т. 10, № 3. С. 222–224.
21. *Голуб Д.М.* Нервы внутренних органов (развитие и восстановление) Ин-т физиологии АН БССР. Минск: Наука и техника. 1978. 118 с.
22. *Голуб Д.М.* О развитии ганглиев вегетативной нервной системы // Морфогенез и структура органов человека и животных. Минск. 1970. С. 17-22.
23. *Голуб, Д.М.* О дисперсии клеточных элементов вегетативной нервной системы в эмбриогенезе млекопитающих и человека // Докл. АН БССР. 1967. Т. 11, № 5. С. 464–467.
24. *Голуб Д.М., Орлова Б.Л.* Топография дисперсных спинальных клеток и их кровоснабжение // Эмбриогенез и реиннервация внутренних органов. Минск. С. 49-61.
25. *Голуб Д.М.* Перекрестные связи брюшно-аортального и тазового сплетений человека // Вопросы морфологии периферической нервной системы: сб. ст. Ин-та физиологии АН БССР, Минского гос. мед. ин-та ; под ред. Д.М. Голуба. Минск, 1953. Вып. 2. С. 22–37.
26. *Давыдова Л.А.* Морфология каудального брыжеечного узла в условиях трансплантации на большую поясничную мышцу // Эмбриогенез и реиннервация внутренних органов : сб. ст. Ин-та физиологии АН БССР, Минского гос. мед. ин-та ; под ред. Д. М. Голуба. Минск. 1971. С. 137–149.
27. *Давыдова Л.А.* Внутриузловое кровоснабжение каудального брыжеечного ганглия в норме и при трансплантации // Здравоохранение Белоруссии. 1971. № 8. С.10-13.
28. *Голуб Д.М.* Формирование новых нервных связей на основе закономерностей эмбрионального развития // Эмбриогенез и реиннервация внутренних органов : сб. ст. Ин-т физиологии АН БССР, Минского гос. мед. ин-та ; под ред. Д.М. Голуба. Минск. 1971. – С. 3–10.
29. *Голуб Д.М.* Восстановление целостности седалищного нерва методом имплантации мышечной ветви // Мед. бюл. Иркут. мед. ин-та. 1944. № 7. С. 22–26.
30. *Голуб Д.М.* Новые данные по проблеме реиннервации и реваскуляризации внутренних органов // Вопросы анатомии сосудистой системы : тр. Таджик. гос. мед. ин-т им. Абу али Ибн-Сини, отв. ред. Я. А. Рахимов. Душанбе. 1977. Вып. 6. С. 19–25.
31. *Давыдова Л.А., Ковалева Н.М.* Разработка проблемы ганглиопексии учениками академика Д.М. Голуба // Современные аспекты фундаментальной и прикладной морфологии: сб. тр. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 110-летию со дня рождения акад. НАН Беларуси Д. М. Голуба ; под ред. П. И. Лобко, П. Г. Пивченко. Минск. 2011. С. 94–99.



32. Савченко Н.Е., Мохорт В.А. Экспериментальные и клинические данные о реиннервации//Реиннервация и реваскуляризация внутренних органов методом органопексии: Сб. статей Института физиологии АН БССР, Минского государственного медицинского института; под ред. академика Д.М. Голуба. Минск. 1969. С. 120–133.
33. Голуб Д.М., Леонтьев Л.А. Особенности регенерации и медиаторной активности вегетативных нервов овариоспащений//Проблемы орган- и ганглиопексии. Минск. 1974. С. 6-23.
34. Голуб, Д.М., Даниленко Р.В., Ковалева Н.М. // Ганглиопексия и реиннервация органов. Институт физиологии АН БССР. Минск: Наука и техника. 1986. 118 с.
35. Давыдова Л.А., Ковалева Н.М., Пивченко П.Г. Роль академика Д.М. Голуба в развитии реиннервации внутренних органов и тканей // Морфологические науки и клиническая медицина: материалы Всерос. научно-практической конференции с международным участием, посвященная 100-летию со дня рождения А.Н. Бриллиантовой. Чебоксары. 2015. С. 59–62.
36. Голуб Д.М., Новиков И.И. Эмбриологическое и экспериментальное обоснование создания новых нервных связей сосудистой системы//Докл. АН БССР. 1967. Т. 22. № 5. С.467-470.
37. Gullino P.M. Natural history of breast cancer. Progression from hyperplasia to neoplasia as predicted by angiogenesis // Cancer. 1977. V.39. N6 Suppl. P.2697-2703.
38. Bikfalvi A. History and conceptual developments in vascular biology and angiogenesis research: a personal view // Angiogenesis. 2017. V.20. N4.P.463-478.
39. Калинин Р.Е., Мнихович М.В., Сучков И.А. Ангиогенез: морфогенетические механизмы, роль межклеточных взаимодействий // Biomedical and biosocial anthropology.2013. V.20. С. 226 – 236.
40. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. С.246.
41. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиол. наук. 2015. Т.46. № 2. С. 72–96.
42. Sylven C. Angiogenetic gene therapy // Drugs of Today. 2002. V.38. P.819-827.
43. Реутов В.П. Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биологической химии. 1995. Т. 35. С. 189–228.
44. Реутов В.П. Биохимическое предопределение NO-синтазой и нитритредуктазной компонент цикла оксида азота // Биохимия. 1999. Т. 64. № 5. С. 634–651.
45. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Вестник РАМН. 2000. № 4. С. 35–41.
46. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. 2002. Т. 67. № 3. С. 353–376.
47. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. NO-Синтазная и нитритредуктазная компоненты цикла оксида азота // Биохимия. 1998. Т. 63. № 7. С.1029–1040.
48. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П. Цикл окиси азота и нитритредуктазная активность гемсодержащих белков в организме млекопитающих // Вопр. мед. химии. 1994. Т.40. № 6. С.31-35.
49. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине // Успехи современной биологии. 2005. №1. С. 41-65.
50. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С., Охотин В.Е. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности. М.: УРСС. 2003. 96 с.
51. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих. М.: Наука. 1997. 156 с.
52. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature. 1980. V. 288. №5789. P.373-376.
53. Гуринов А.В. Функциональная роль оксида азота в центральной нервной системе // Успехи физиологических наук. 1997. Т.28. №1. С.53-60.
54. Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б., Реутов В.П. NO-синтазы в норме и при патологии различного генеза // Вестник РАМН. 2000. №4. С.30-34.
55. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Реутов В.П. Оксид азота и NO-синтазы в организме млекопитающих при различных функциональных состояниях // Биохимия. 2000. Т.65. №4. С. 485–503.
56. Реутов В.П., Косицын Н.С., Свинов М.М. и др. Активация цикла окиси азота при гипоксии индуцирует перераспределение белков в клетках тканей млекопитающих из растворимого в мембранносвязанное состояние // Мол. биол. 1998. Т.32. №2. С.378-379.
57. Реутов В.П., Орлов С.Н. Физиологическое значение гуанилатциклазы и роль окиси азота и нитросоединений в регуляции активности этого фермента // Физиология человека. 1993. Т.19. №1. С.124–137.
58. Реутов В.П., Охотин В.Е., Шуклин А.В. и др. Оксид азота (NO) и цикл NO в миокарде: молекулярные, биохимические и физиологические аспекты // Успехи физиологических наук. 2007. Т.38. №4. С. 58-78.
59. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Цикл окиси азота – новый метаболический цикл, участвующий в регуляции внутриклеточной сигнализации // Мол. биол. 1998. Т. 32. № 2. С. 377–378.
60. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н.и др. Возможная роль диоксида азота, образующегося в местах бифуркации сосудов, в процессах их повреждения при геморрагических инсультах и образовании атеросклеротических бляшек // Успехи физиологических наук. 2012. Т. 43. № 4. С. 73–93.

61. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г.* Проблема оксида азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу оксида азота, принципу цикличности и механизмам, лежащих в основе многочисленных заболеваний // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.49-55.
62. *Реутов В.П., Ажица Я.И., Каюшин Л.П.* Кислород как ингибитор нитритредуктазной активности гемоглобина // Изв. АН СССР. сер. биол. 1983. №3. С.408-418.
63. *Cosby K., Partovi K.S., Crawford J.H., et al.* Nitrite reduction to nitric oxide by deoxyhemoglobin vasodilates the human circulation // Nat. Med. 2003. V. 9. №12. P. 1498-1505.
64. *Реутов В.П., Каюшин Л.П., Сорокина Е.Г.* Физиологическая роль цикла окиси азота в организме человека и животных // Физиология человека. 1994. Т.20. №3. С.165-174.
65. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Каюшин Л.П.* Цикл окиси азота и нитритредуктазная активность гемосодержащих белков в организме млекопитающих // Вопр. мед. химии. 1994. Т.40. №6. С.31-35.
66. *Реутов В.П., Ажица Я.И., Каюшин Л.П.* Изучение методом электронного парамагнитного резонанса продуктов взаимодействия окислов азота с некоторыми органическими соединениями // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1978. №9. С. 299–301.
67. *Реутов В.П., Ажица Я.И., Каюшин Л.П.* Исследование парамагнитных центров, возникающих при взаимодействии двуокиси азота с олеиновой кислотой и тирозином // Докл. АН СССР. 1978. Т. 241. № 6. С. 1375–1377.
68. *Накохов Р.З., Губарева Е.А., Куввада Е.В. и др.* Механизмы ангиогенеза при трансплантации тканеинженерных конструкций // Вестник транслантологии и искусственных органов. 2017. Т.19. №4. С. 141 – 145.
69. *Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н.* Факторы, регулирующие ангиогенез // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. С.246.
70. *Калинина Н.И., Сысоева В.Ю., Рубина К.А., Парфенова Е.В., Ткачук В.А.* Мезенхимальные стволовые клетки в процессе роста и репарации тканей // Acta Naturae. 2011. 3(4),32-39.
71. *Iba O., Matsubara H., Nozawa Y. et al.* Angiogenesis by implantation of peripheral blood mononuclear cells and platelets into ischemic limbs // Circulation. 2002. V.106. №15. P.2019 – 2025.
72. *Nakagami H., Maeda K., Morishita R. et al.* Novel autologous cell therapy in ischemic limb disease through growth factor secretion by cultured adipose tissue-derived stromal cells // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005. V.25.№12. P.2542-2547.
73. *Nakagami H., Nakagawa N., Takeya Y. et al.* Model of vasculogenesis from embryonic stem cells for vascular research and regenerative medicine //Hypertension. 2006. V.48.№1. P.112-119.
74. *Moon M.H., Kim S.H., Lee Y.H. et al.* Diagnostic potential of three-dimensional ultrasound virtual cytoscopy: an experimental study using pig bladders // Invest. Radiol. 2006. V.41. №12. P.883-889.
75. *Повещенко А.Ф., Коненков В.И.* Механизмы и факторы ангиогенеза // Успехи физиологических наук. 2010. Т.41. №2. С.68 – 82.
76. *Galie P.A., Nguyen D.H., Choi C.K. et al.* Fluid shear stress threshold regulates angiogenic sprouting // PNAS USA. 2014. V.111. №22. P.7968-7973.
77. *Awad O., Dedkov E.I., Jiao C. et al.* Differential healing activities of CD34+ and CD14+ endothelial cell progenitors // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. V.26. №4. P.758-764.
78. *Jeon O., Song S.J., Bhang S.H. et al.* Additive effect of endothelial progenitor cell mobilization and bone marrow mononuclear cell transplantation on angiogenesis in mouse ischemic limbs // J. Biomed. Sci. 2007. V.14. №3. P.323-330.
79. *Iwase T., Nagaya N., Fujii T. et al.* Comparison of angiogenic potency between mesenchymal stem cells and mononuclear cells in a rat model of hindlimb ischemia // Cardiovasc. Res. 2005. V.66. №3. P. 543-551.
80. *Jain R.K.* Normalization of the tumor vasculature: An emerging concept in anti-angiogenic therapy // Science.2005. V.307. P.58-62.
81. *Egginton S.* In vivo shear stress response // Biochem. Soc. Trans. 2011. V.38.№6. 1633-1638.
82. *Ando J., Yamamoto K.* Vascular mechanobiology: endothelial cell responses to fluid shear stress // Circ. J. 2009. V.73.№11. P.1983-1992.
83. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В., Захарчук Н.В.* Гемодинамика мозга: глутаматергическая система и цикл оксида азота в регуляции мозгового кровообращения // Тихоокеанский медицинский журнал. 2017. №3. С. 38 – 46.
84. *Черток В.М., Черток А.Г.* Регуляторный потенциал капилляров мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. №2. С.72-81.
85. *Базян А.С., Реутов В.П.* Памяти члена-корреспондента РАН Левона Михайловича Чайлахяна – ученого и мыслителя // Успехи физиологических наук. 2010. Т.41. №1. С.103-109.
86. *Реутов В.П.* О Л.А. Бломенельде – ученом, педагоге, поэте и человеке и о проблеме оксида азота, начало которой было положено в его лаборатории // Успехи физиологических наук. 2003. Т.34.№2. С. 103-128.
87. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С.* Лев Петрович Каюшин. К 80-летию со дня рождения // Успехи физиологических наук. 2005. №4. С. 44-50.
88. *Реутов В.П.* Учение А.А. Ухтомского о доминанте и современность // Успехи физиологических наук. 2006. Т. 37. №2. С.84-88.
89. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Портниченко В.И., Портниченко А.Г., Косицын Н.С.* Ася Зеликовна Колчинская (к 90-летию со дня рождения) // Успехи физиологических наук. 2009. Т.40. №3. С. 105-106.
90. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С.* П.В. Симонов и его концепция об “альтруистах” и “эгоистах”. К 80-летию со дня рождения П.В. Симонова // Успехи физиол. наук. 2007. Т.38. №1. С.86-91.
91. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С.* Валерий Николаевич Гурин (к 70-летию со дня рождения) // Успехи физиол. наук. 2008. Т.39. №4. С.124-125.

92. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Свинов М.М. Николай Степанович Косицын (к 75-летию со дня рождения) // Успехи физиологических наук. 2009. Т.40. №4. С. 106-107.
93. Розенштраух Л.В., Реутов В.П. Памяти выдающегося физиолога, нейрофизиолога и биофизика Платона Григорьевича Костюка (20.08.1924 – 10.05.2010) // Успехи физиологических наук. 2010. Т.41. №4. С.
94. Реутов В.П. Физиолог Евгений Борисович Бабский // Успехи физиологических наук. 2012. Т.43. №2. С.
95. Черток В.М., Реутов В.П., Охотин В.Е. Павел Александрович Мотавкин – человек, педагог, ученый // Тихоокеанский Медицинский Журнал. 2012. №2. С.7-8.
96. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С., Охотин В.Е. Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности. М.:URSS. 2003. 96 с/
97. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Охотин В.Е., Косицын Н.С. Павел Васильевич Симонов и его концепция об «альтрустах» и «эгоистах». М.:URSS. 2007. 96 с.
98. Мотавкин П.А., Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. М.: Медицина. 1980. 200 с.
99. Ажица Я.И. Медико-биологические аспекты применения метода электронного парамагнитного резонанса. М.: Наука. 1983. 528 с.
100. Мотавкин П.А., Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. М.: Медицина. 1980. 200 с.
101. Мотавкин П.А., Черток В.М. Борьба с нарушениями мозгового кровообращения. М.: Знание. 1986. №9. 64 с.
102. Мотавкин П.А., Черток В.М. Иннервация мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2008. №3. С. 11-24.
103. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М. Капилляры головного мозга. Владивосток: Изд-во ДВНЦ АН СССР. 1983. 140 с.
104. Мотавкин П.А., Маркина Л.Д., Божко Г.Г. Сравнительная морфология сосудистых механизмов мозгового кровообращения у позвоночных. М.: Наука. 1981. 206 с.
105. Мотавкин П.А., Шуматова Т.А., Андреева Н.А., Баранов В.Ф. Нитроксидсинтетаза поврежденного чувствительного нейрона // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1999. Т.128. №10. С.463-465.
106. Palmer R.M., Ferrige A.G., Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor // Nature. 1987. V.327. №6122. P.524-526.
107. Ignarro L.J., Buga G.M., Wood K.S. et al. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide // Proc Natl Acad Sci U S A. 1987. V.84. №24. P.9265-9269.
108. Стокле Ж.К., Мюлле Б., Андрианцитохайна Р., Клещев А. Гиперпродукция оксида азота в патофизиологии кровеносных сосудов. // Биохимия. 1998; 63(7):976-983.
109. Реутов В.П., Черток В.М. Новые представления о роли вегетативной нервной системы и систем генерации оксида азота в сосудах мозга // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 50–59.
110. Сукманский О.И., Реутов В.П. Газотрансмиттеры: физиологическая роль и участие в патогенезе заболеваний // Успехи физиологических наук. 2016. Т.47. №3. С.30-58.
111. Ажица Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами // Физиология человека. 1990. Т. 20. №3. С. 165 - 174.
112. Ажица Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П., Никишкин Е.И. Конформационные изомеры комплексов гемоглобина с окисью азота, возникающие в крови при действии нитрита натрия // Изв. АН СССР. сер. биол. 1983. №2. С. 240 - 250.
113. Гусакова С.В., Ковалев И.В., Смаглий Л.В. и др. Газовая сигнализация в клетках млекопитающих // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46. № 4. С. 53-73.
114. Реутов В.П. Средняя продолжительность жизни в России и перспективная программа "сохранения населения и сбережения народа" // Евразийское научное объединение. 2017. Т.1. №1(23). С.56-70/
115. Реутов В.П. Сохранение населения и сбережение народа: социальные аспекты // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.2. №8 (30). С.126 – 134.
116. Реутов В.П. Эволюция, рекапитуляция, диссолюция // Евразийское научное объединение. 2017. Т.1. №7(29). С.33 – 41.
117. Реутов В.П. Физиологический и клинический нервизм: от классиков науки до наших дней // Евразийское Научное Объединение. 2017. №9 (31). С.34 - 47.
118. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В. и др. Гомеостаз, вегетативная нервная система и циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. №7 (29). С.41–51.
119. Реутов В.П. На пути к созданию теории влияния космической погоды на организм человека: новая концепция. Мишени для гелио- и геомагнитных вариаций: возможная роль Fe<sup>2+</sup>-содержащих белков и SH-содержащих низкомолекулярных соединений и белков/ферментов, участвующих в процессах дыхания, образования АТФ, циклических превращениях газотрансмиттеров // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. №8 (30). С.42–53.
120. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В. и др. Высокая чувствительность тканей мозга к гипоксии/ишемии: причины и следствия // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. № 3(25). С.46–53.
121. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В. Оксид азота и цикл оксида азота в системе нейронов, глии и кровеносных сосудов мозга в норме и при инсультах // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. №4 (26). С.73–81.
122. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Проблема оксида азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу оксида азота, принципу цикличности и механизмам, лежащим в основе многочисленных заболеваний // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.49-55.
123. Гусакова С.В., Смаглий Л.В., Бирулина Ю.Г., Ковалев И.В., Носарев А.В., Петрова И.В., Реутов В.П. Молекулярные механизмы действия газотрансмиттеров NO, CO и H<sub>2</sub>S в гладкомышечных клетках и влияние NO-генерирующих

соединений (нитратов и нитритов) на среднюю продолжительность жизни // Успехи физиологических наук. 2017. Т.48. №1. С.24 – 52.

124. Куроптева З.В., Реутов В.П., Байдер Л.К., Крушинский А.Л. Комплексы оксида азота с гемоглобином и парамагнитные металлоферменты в мозге млекопитающих после кратковременной гипоксии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. Т.116. №8. вып.2 –Инсульт. С.8-15.

125. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Проблема оксида азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу оксида азота, принципу цикличности и механизмам, лежащих в основе многочисленных заболеваний // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.49-55.

126. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Может ли низкий уровень метаболизма и энергетических процессов в нейронах защищать их при гипоксических состояниях мозга и токсическом воздействии глутамата // Евразийское научное объединение. 2016. Т.2. №4(16). 82-91.

127. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Гоженко А.И. и др. Цикл оксида азота как механизм стабилизации содержания NO и продуктов его превращения в организме млекопитающих // Актуальные проблемы транспортной медицины. 2008. Т.11. №8. С.22-28.

128. Реутов В.П., Черток В.М., Швалев В.Н. и др. Симпатический отдел вегетативной нервной системы сосудов крови мозга и медиаторы норадреналин и адреналин защищают эндотелий и клетки интимы от повреждающего воздействия диоксида азота (NO<sub>2</sub>), образующегося в местах бифуркации сосудов при нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1. №1 (18). С.36-42.

129. Куприянов В.В., Миронов В.А., Миронов А.А., Гурина О.Ю. Ангиогенез: образование, рост и развитие кровеносных сосудов. М.: Медицина. 1993. 152 с.

130. Леонтьев А.С. Развитие кровеносных сосудов грудного отдела спинного мозга и спинномозговых узлов в эмбриогенезе // В сб. статей Реиннервация и ревакуляризация внутренних органов методом органопексии, Ин-т физиологии АН БССР, Минский гос. мед. ин-т. под ред. Д. М. Голуба. Минск. 1969. С. 46–59.

131. Васильев А.В., Батин М. «Дорожная карта» регенеративной медицины // Гены и клетки. 2010. Т.5. №2. С.89 – 90.

132. Великанова Е.А., Головкин А.С., Мухамадияров Р.А. Влияние сосудисто-эндотелиального ростового фактора в свободной и липосомальной формах на ангиогенез в условиях экспериментального инфаркта миокарда // Фундаментальные исследования. 2014. Т.10. С.482 – 486.

133. Шойхет Я.Н., Хорев Н.Г. Клеточные технологии в лечении заболеваний периферических артерий // Гены и клетки. 2011. Т.3. №6. С.15-23.

134. Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Фактор роста фибробластов как стимулятор ангиогенеза при инфаркте миокарда // Сибирский научный медицинский журнал. 2010. Т.30. №6. С.89-92.

135. Куртукова М.О., Бугаева И.О., Иванов А.Н. Факторы, регулирующие ангиогенез // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5. С.246.

136. Макаревич П.И., Болдырева М.А., Дергилев К.В. и др. Трансплантация клеточных пластов из мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани эффективно индуцирует ангиогенез в ишемизированных скелетных мышцах // Гены и клетки. 2015. 10 (3). 67 – 68.

137. Маслов Л.Н., Подоксенов Ю.К., Портниченко А.Г., Наумова А.В. Гипоксическое preconditioning стволовых клеток как новый подход к повышению эффективности клеточной терапии инфаркта миокарда // Вестник Российской Академии Медицинских Наук. 2013. №12. С.16–25.

138. Накохов Р.З., Губарева Е.А., Кувельда Е.В. и др. Механизмы ангиогенеза при трансплантации тканеинженерных конструкций // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2017. Т.19. №4. С. 141 – 145.

139. Kuzenkov V.S., Reutov V.P., Krushinsky A.L., Koshelev V.B., Sorokina E.G., Baider L.M., Kuropteva Z.V., Komissarova L.Kh. Nitric Oxide Plays a Role in the Protective Effects of Short-Term Adaptation to Hypoxia on the Stress-Induced Disorders in Rats of the Krushinsky-Molodkina Strain // Moscow University Biological Sciences Bulletin. 2010. V.65. №1. P. 1-4.

140. Кузенков В.С., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др. Оксид азота вносит положительный вклад в протекторное действие кратковременной адаптации к гипоксии на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Вестник Московского университета. 2010. Серия 16. Биология. №1. С.3-7.

141. Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Реутов В.П. Влияние нитрата калия на неврологические нарушения при экспериментальной ишемии мозга // Вестн. Моск. Ун-та. 2012. Сер.16. Биология. №4. С. 3-6.

142. Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Реутов В.П. Влияние типа катиона и концентрации нитратов на неврологические нарушения, вызванные экспериментальной ишемией мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. №6. С.710-713.

143. Кузенков В.С., Крушинский А.Л., Реутов В.П. Влияние нитратов на исход острого экспериментального ишемического инсульта // Журнал неврологии и психиатрии. Инсульт. 2012. №12. С.35-39.

144. Кошелев В.Б., Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Реутов В.П. Снижение под влиянием ингибитора NO-синтазы защитного эффекта от барокамерной адаптации к гипоксии у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Новости медико-биологических наук. 2004. №1. С.41.

145. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Реутов В.П. Влияние L-аргинина на развитие стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Новости медико-биологических наук. 2004. №1. С.61.

146. Крушинский А.Л., Реутов В.П., Кузенков В.С. и др. Оксид азота участвует в защитном эффекте от акустического стресса при кратковременной адаптации крыс линии Крушинского-Молодкиной к гипоксии // Изв. РАН. сер. биол. 2007. №3. С.329-335.

147. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е., Реутов В.П. Влияние ингибиторов индуцибельной и нейрональной NO-синтазы на развитие аудиогенных стрессорных повреждений у крыс линии Крушинского-Молодкиной // Бюлл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т.150. №7. С.38-41.
148. Крушинский А.Л., Кузенков В.С., Дьяконова В.Е., Реутов В.П. Влияние ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтазы на развитие геморрагического инсульта в эксперименте // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014. Т.114. №8. Вып.2. С.21-27.
149. Фадюкова О.Е., Кузенков В.С., Реутов В.П. и др. Антистрессорное и ангиопротекторное влияние оксида азота на крыс линии Крушинского-Молодкиной, генетически предрасположенных к аудиогенной эпилепсии // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2005. Т. 90. № 1. С. 89–96.
150. Сорокина Е.Г., Вольпина О.М., Семенова Ж.Б. и др. Аутоантитела к  $\alpha 7$ -субъединицам нейронального ацетилхолинового рецептора при черепно-мозговой травме у детей // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 4. С. 56–60.
151. Sorokina E., Semenova J., Karaseva O. et al. Markers of brain injury and reparation under different severity and outcomes of brain trauma in children // Brain Injury. 2016. V.30. №5-6. P.562.
152. Сорокина Е.Г., Пинелис В.Г., Базарная Н.А. и др. Нейроиммунологические аспекты острого и отдаленного периода черепно-мозговой травмы // Нейроиммунология. 2005. Т. 3. № 2. С. 152–153.
153. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Алатырцев В.В. и др. Нейромаркеры и аутоантитела к нейрофункциональным белкам в оценке тяжести и прогноза черепно-мозговой травмы у детей // Аллергология и иммунология. 2009. Т. 10. № 2. С. 280–281.
154. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Базарная Н.А. и др. Аутоантитела к рецепторам глутамата и продукты метаболизма оксида азота в сыворотке крови детей в остром периоде черепно-мозговой травмы // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2008. Т.108. №3. С.67-72.
155. Сорокина Е.Г., Семенова Ж.Б., Гранстрем О.К. и др. Белок S100B и аутоантитела к нему в диагностике повреждений мозга при черепно-мозговой травме у детей // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010. Т. 110. № 8. С. 25–30.
156. Reutov V., Sorokina E. Experimental model of neurotrauma: neuroprotective effects of neuropeptides // Brain Injury. 2016. V.30. №5-6. P.565.
157. Reutov V.P., Krushinsky A.L., Kuzenkov V.S., Koshelev V.B. Protective Effect of Hypoxic Preconditioning on Stress Resistance of Krushinsky-Molodkina Rats Genetically Prone to Audiogenic Epilepsy // Hypoxia Med. J. 2004. V. 12. № 3-4. P.51-54.
158. Сорокина Е.Г., Черненко М.А., Реутов В.П., Семенова Ж.Б. Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1.№5(17). С.55-60.
159. Швалева В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Анализ возрастных изменений нервной трофики сердечно-сосудистой системы в норме и в условиях патологии // Морфологические ведомости. 2012. №3. С.6-11.
160. Швалева В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. Нервная трофика и механизмы ее нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях: возможная роль оксида и диоксида азота // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №3(15). С.77-82.
161. Швалева В.Н., Рогоза А.Н., Реутов В.П. и др. Развитие традиций казанской медицинской школы – изучение морфологических основ нервной трофики // Казанский медицинский журнал. 2014. Т.95. №2. С. 175-180.
162. Швалева В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Анализ возрастных изменений нервной трофики сердечно-сосудистой системы в норме и в условиях патологии // Морфологические ведомости. 2012. №3. С.6-11.
163. Швалева В.Н., Реутов В.П., Рогоза А.Н. и др. Развитие современных представлений о нейрогенной природе кардиологических заболеваний // Тихоокеанский медицинский журнал. 2014. №1. С. 11-15.
164. Deryagina V.P., Ryzhova N.I., Krivosheva L.V. et al. Functional activity of effector cells of innate immunity in tumor-bearing mice // Modern Science. 2016. №11. P.69-76.
165. Ilnitky A.P., Ryzhova N.I., Kolpakova A.S., et al. Urethane-induced pulmonary adenoma and Rausher's leukemia modified by sodium nitrite in mice: a possible role for nitric oxide and nitric dioxide // Experimental Oncology. 1997. V.19. №2. P. 101-109.
166. Ильницкий А.П., Реутов В.П., Рыжова Н.И. и др. Модифицирующее действие нитритов на легочный бластомогенез и вирусный лейкогенез у мышей: возможная роль окиси и двуокиси азота // Вестник Российской академии медицинских наук. 2000. №4. С.30-34.
167. Кондакова И.В., Загребельная Г.В., Реутов В.П. Влияние пероксидных радикалов и оксида азота на пролиферирующую активность опухолевых клеток // Известия национальной академии наук Беларуси. Сер. мед.-биол. наук. 2003. №1. С. 78-82.
168. Дьяконова Т.Л., Реутов В.П. Нитриты блокируют  $Ca^{2+}$ -зависимое привыкание нейронов на уровне электровозбудимой мембраны: возможная роль окиси азота // Вопр. мед. химии. 1994. Т.40. №6. С. 20-25.
169. Дьяконова Т.Л., Реутов В.П. Влияние нитрита на возбудимость нейронов мозга виноградной улитки // Росс. Физиол. Журн. Им. И.М. Сеченова. 1998. Т. 84. №11. С. 1264-1272.
170. Салькина М.А., Сорокина Е.Г., Красильникова И.А. и др. Влияние селективных ингибиторов нейрональной и индуцибельной NO-синтазы на содержание АТФ и выживаемость культивируемых нейронов мозжечка крысы при гиперстимуляции глутаматных рецепторов // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2013. Т.155. №1. С.47-50.
171. Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Винская Н.П. и др. Частичное ингибирование цитохромоксидазы митохондрий в нейронах мозжечка защищает их от повреждений при действии токсических доз глутамата и нитрита // Вести национальной академии наук Беларуси. Серия медико-биологических наук. 2003. №2. С.59-63.

172. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г. и др.* Оксид азота и нитритные ионы в энергетике нейронов мозжечка // Актуальные вопросы транспортной медицины. 2007. Т.10. №4. С.133-136.
173. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Пинелис В.Г. и др.* Механизм потенцирующего действия альбумина при токсическом воздействии глутамата: возможная роль окиси азота // Биологические мембраны 1999. Т. 16. № 3. С. 318–323.
174. *Сорокина Е.Г., Реутов В.П., Сенилова Я.Е. и др.* Изменение содержания АТФ в зернистых клетках мозжечка при гиперстимуляции глутаматных рецепторов: возможное участие NO и нитритных ионов // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2007. №4. С. 419-422.
175. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.В., Чайлахян Л.М.* Сравнительный анализ пластичности нейро-нейронных и нейро-глиальных инкапсулирующих взаимодействий молекулярного слоя изолированного мозжечка лягушки в условиях избытка L-глутамата и NO-генерирующего соединения // Докл. РАН. 2003. Т. 393. № 5. С. 698–702.
176. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.В., Чайлахян Л.М.* Два типа реакции глиальных клеток на стимуляцию параллельных волокон на фоне NO-генерирующего соединения как морфологическое проявление физиологической активности двух типов астроцитов в мозжечке лягушки // Докл. РАН. 2005. Т. 401. № 3. С. 419–423.
177. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.В., Чайлахян Л.М.* Glu- и NO-комплементарность межклеточного взаимодействия в главных синапсах изолированного мозжечка лягушки // Морфология. 2006. Т. 129. № 2. С. 53–54.
178. *Ларионова Н.П., Реутов В.П., Самосудова Н.П., Чайлахян Л.М.* Нейроглиальный химический синапс в мозжечке взрослой лягушки // Докл. РАН. 2010. Т. 432. №2. С. 276–280.
179. *Ларионова Н.П., Самосудова Н.П., Реутов В.П., Чайлахян Л.М.* Сравнительное исследование изменения количественных характеристик структуры молекулярного слоя мозжечка лягушки *Rana temporaria* под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения // Докл. РАН. 1999. Т. 369. № 6. С. 836 – 839.
180. *Ларионова Н.П., Самосудова Н.В., Реутов В.П., Чайлахян Л.М.* Сравнительное исследование изменений структуры нейрон-нейронного взаимодействия в молекулярном слое мозжечка под влиянием L-глутамата и NO-генерирующего соединения // Докл. РАН. 2001. Т. 376. № 5. С. 701–706.
181. *Самосудова Н.В., Ларионова Н.П., Реутов В.П., Чайлахян Л.М.* Изменение молекулярного слоя мозжечка лягушки *Rana temporaria* под влиянием NO-генерирующего соединения // Докл. РАН СССР. 1998. Т. 361. № 5. С. 704–708.
182. *Самосудова Н.В., Реутов В.П.* Аутотипические септальные контакты глиальных клеток мозжечка как компенсаторно-приспособительная реакция в условиях токсического воздействия глутамата и NO-генерирующего соединения // Биологические мембраны. 2013. Т.30. № 1. С.14-20.
183. *Самосудова Н.В., Реутов В.П.* Пластические перестройки ультраструктуры мозжечка при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения // Морфология. 2015. Т.148. №5. С. 32-37.
184. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др.* Влияние двигательной активности на ультраструктуру нейронов мозжечка, неврологические нарушения и выживаемость крыс линии Крушинского—Молодкиной при развитии у них геморрагического инсульта // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 6. С. 806–811.
185. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Оксид азота как модулятор контрастности основных элементов цитоскелета // Цитология. 2000. Т. 42. № 1. С. 72–78.
186. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Нейрон-глиальные взаимодействия в условиях повреждения нейронной сети мозжечка под влиянием глутамата и оксида азота // Известия ТГРУ. 2001. № 4. С. 369–370.
187. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Нейро-глиальные контакты в молекулярном слое мозжечка при стимуляции параллельных волокон в присутствии оксида азота (модель инсульта) // Морфология. 2006. Т. 129. № 2. С. 84.
188. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Изменение ультраструктуры синаптических пузырьков глутаматергических синапсов под воздействием NO-генерирующего соединения  $\text{NaNO}_2$  // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2008. Т. 146. № 7. С. 13 – 17.
189. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Роль гликогена отростков глиальных клеток мозжечка в условиях его повреждения нитритом натрия // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2010. Т. 150. № 8. С. 212–215.
190. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Слияние клеток-зерен мозжечка лягушки при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения // Морфология. 2011. Т.140. № 4. С. 13–17.
191. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* Возможное участие оксида азота в межнейронном взаимодействии // Докл. РАН. 2001. Т. 378. № 3. С. 417–420.
192. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* О возможной защитной роли аутотипических контактов при повреждении нейронной сети мозжечка токсическими дозами NO-генерирующего соединения // Цитология. 2005. Т. 47. № 3. С. 214–219.
193. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* Нейро-глиальные контакты, образующиеся в мозжечке при электрической стимуляции в присутствии NO-генерирующего соединения // Морфология. 2007. Т. 131. № 2. С. 53–58.
194. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П., Чайлахян Л.М.* Образование нейроглиальных контактов при электрической стимуляции и воздействии NO-генерирующего соединения // Актуальные вопросы транспортной медицины. 2007. Т. 9. № 3. С. 127–134.
195. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П.* Слияние клеток-зерен мозжечка лягушки при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения // Морфология. 2011. Т.140. №4. С.13-17.
196. *Самосудова Н.В., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др.* Влияние двигательной активности на ультраструктуру нейронов мозжечка, неврологические нарушения и выживаемость крыс линии Крушинского—Молодкиной при развитии у них геморрагического инсульта // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 153. № 6. С. 806–811.
197. *Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Черненко М.А., Семенова Ж.Б.* Оксид азота и аутоиммунные процессы при черепно-мозговой травме // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1. №5(17). С.39-46.

198. Ажипа Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П., Никишкин Е.И. Конформационные изомеры комплексов гемоглобина с окисью азота, возникающие в крови при действии нитрита натрия // Изв. АН СССР. сер. биол. 1983. №2. С. 240 - 250.
199. Байдер Л.М., Реутов В.П., Крушинский А.Л. и др. Исследование методом ЭПР влияния гипоксии на образование оксида азота (NO) в крови крыс линии Крушинского-Молодкиной // Биофизика. 2009. Т.54. №5. С. 894-900.
200. Бердиев У.Б., Реутов В.П., Вишневецкий Е.И., Каюшин Л.П., Шекшеев Э.М. Применение автоматизированного метода ЭПР спектроскопии для изучения влияния пестицидов и нитритов на парамагнитные свойства крови млекопитающих // Биофизика. 1990. Т.35. №2. С.382-383.
201. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н., Охотин В.Е. Обобщающая концепция развития атеросклероза: патологические механизмы формирования сосудистой недостаточности // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2014. Т.114. №8. С.55-56.
202. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Швалев В.Н. Обобщающая концепция развития атеросклероза // 10-я Юбилейная Международная Конференция Окислительный стресс и свободнорадикальные патологии. 1-10 октября. 2014. Пицунда, Абхазия, С. 36.
203. Реутов В.П. К общей теории физиологических и патологических процессов. Общая концепция // В сборнике: Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии. Материалы Международной конференции: Весенняя сессия. Под ред. Е.Л. Глориозова 2016. С.113-126.
204. Реутов В.П., Шехтер А.Н. Как в XX в. физики, химии и биологи отвечали на вопрос: что есть жизнь? // Успехи физических наук. 2010. Т.180. №4. С. 393-413.
205. Lundberg J.O., Gladwin M.T., Ahluwalia A., et al. Nitrate and nitrite in biology, nutrition and therapeutics // Nat Chem Biol. 2009. V.5. №12. P.865-869.
206. Есипов Д.С., Есипова О.В., Зиневич Т.В. и др. Анализ содержания 8-оксо-2'-дезоксигуанозина в ДНК клеток мозга крыс при изучении защитного действия кортексина // Вестник МИТХТ. 2012. Т.7. № 1. С. 59-63.
207. Есипов Д.С., Сидоренко Е.В., Есипова О.В. и др. Определение отношения 8-оксо-2'-дезоксигуанозина к 2'-дезоксигуанозину в ДНК с помощью обращено-фазовой ВЭЖХ в сочетании с амперометрической детекцией // Вестник МИТХТ. 2010. Т.5. №3. С.69-74.
208. Реутов В.П. Нитратно-нитритный фон существования человека и продолжительность жизни // Евразийское научное объединение. 2016. №3 (15). С.68-76.
209. Реутов В.П. Роль гемосодержащих белков в системах внутриклеточной сигнализации в норме и при инсультах // Евразийское научное объединение. 2015. Т.1. №11. С.57-63.
210. Реутов В.П., Охотин В.Е., Маркова-Гурская Е.Г. и др. Повреждение NOS-позитивных (NO-ергических) тормозных интер-нейронов в первичных и зеркальных эпилептических очагах новой коры крыс Крушинского-Молодкиной // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.2. №4 (16). С.69 – 74.
211. Реутов В.П., Самосудова Н.В., Сорокина Е.Г. и др. Токсическое воздействие глутамата и NO-генерирующих соединений на мозжечок: основные нерешенные проблемы, имеющие общебиологическое и общепатологическое значение // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №10 (22). С.65 – 74.
212. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Проблема оксида азота в биологических системах: от NO-синтазных и нитритредуктазных систем в организме млекопитающих к циклу оксида азота, принципу цикличности и механизмам, лежащих в основе многочисленных заболеваний // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.49-55.
213. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В. и др. Гомеостаз, вегетативная нервная система и циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. №7 (29). С.41 – 51.
214. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В. Повреждение мембран клеток и субклеточных структур при токсическом воздействии глутамата и NO-генерирующего соединения – следствие нарушения циклических регуляторных механизмов, связанных с циклами оксида азота и супероксидного анион-радикала // Евразийское Научное Объединение. 2016. Т.1. №6 (18). С.20 – 29.
215. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Самосудова Н.В. Оксид азота и цикл оксида азота в системе нейронов, глии и кровеносных сосудов мозга в норме и при инсультах // Евразийское Научное Объединение. 2017. Т.1. №4 (26). С.73 – 81.
216. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Может ли низкий уровень метаболизма и энергетических процессов в нейронах защищать их при гипоксических состояниях мозга и токсическом воздействии глутамата // Евразийское научное объединение. 2016. №4(16). С.82-91.
217. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Кузнецова Л.В. и др. Механизмы нарушения гемато-энцефалического барьера и поступления фрагментов рецепторов нейромедиаторов и их метаболитов в кровь при гипоксии/ишемии, развитии геморрагического инсульта, черепно-мозговой травме и эпилепсии: роль оксида азота (NO) и диоксида азота (NO<sub>2</sub>) // Евразийское научное объединение. 2016. №4(16). С.74-81.
218. Швалев В.Н., Реутов В.П., Порога А.Н. Нервная трофика и механизмы ее нарушения при сердечно-сосудистых заболеваниях: возможная роль оксида и диоксида азота // Евразийское научное объединение. 2016. Т.1. №1(13). С.77-82.
219. Sorokina E., Semenova J., Karaseva O., Arsenieva E., Reutov V., Pinelis V., Roshal L. Markers of brain injury and reparation under different severity and outcomes of brain trauma in children // Brain Injury. 2016. V.30. №5-6. P.562. DOI:10.3109/02699052.2016.1162060. <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2016.1162060>
220. Sorokina E., Salykina M., Storozhevyykh T., Pinelis V., Reutov V. The role of NO and nitrites in glutamate-induced changes of ATP in cerebellar granular cells // Nitric Oxide. 2009. V.20. Supplement. P. S43.
221. Samosudova N.V., Reutov V.P. Plastic Rearrangements of Synapse Ultrastructure in the Cerebellum in Toxicity due to glutamate and NO-Generating Compounds // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2016. V. 46. №7. P.843-848.
222. Samosudova N., Reutov V. Neuron-glia interaction under NO-injury in the frog cerebellum // Nitric Oxide. 2009. V.20. Supplement. P. S42-S43.

223. *Menshikova E.B., Zenkov N.K., Reutov V.P.* Nitric oxide and NO-synthase in mammals in different functional states // *Biochemistry (Moscow)*. 2000. V.65. №4. P.409-426.
224. *Reutov V.P.* Biochemical predetermination of the NO synthase and nitrite reductase components of the nitric oxide cycle // *Biochemistry (Moscow)*. 1999. V.64. №5. P.528-542.
225. *Reutov V.P.* Nitric oxide cycle in mammals and the cyclicity principle // *Biochemistry (Moscow)*. 2002. V.67. №3. P.293-311.
226. *Reutov V.P., Kayushin L.P., Sorokina E.G.* Physiological role of nitric oxide cycle in human and animal organism // *Human Physiology*. 1994. V.20. P. 219-229.
227. *Reutov V.P., Krushinsky A.L., Kuzenkov V.S., Koshelev V.B.* Protective Effect of Hypoxic Preconditioning on Stress Resistance of Krushinsky-Molodkina Rats Genetically Prone to Audiogenic Epilepsy // *Hypoxia Med. J.* 2004. V. 12. № 3-4. P.51-54.
228. *Reutov V.P., Sorokina E.G.* NO-synthase and nitrite-reductase components of nitric oxide cycle // *Biochemistry (Moscow)*. 1998. V.63. №7. P. 874-884.
229. *Reutov V., Sorokina E.* The nitric oxide cycle: role of heme-containing proteins in the reduction of nitrite ions // *Nitric Oxide*. 2009. V.20. Supplement. P. S42.

## Новое исследование причины возникновения рака

Ермошкин Владимир Иванович  
Российский Новый Университет (РосНОУ), Москва

### Введение.

В этом сообщении рассмотрены новые данные по механизму возникновения рака. Фактически эти материалы принимают за основу старую теорию рака, провозглашенную немецким учёным Отто Варбургом около 100 лет назад. В 1931 году теория, согласно которой рак возникает в результате нарушения энергетического метаболизма, принесла ученому из Германии Нобелевскую премию. Еще в 1924 году Варбург выяснил, что здоровые клетки генерируют энергию благодаря окислительному распаду органических кислот в митохондриях, а опухолевые и раковые клетки, напротив, получают энергию через неокислительный распад глюкозы. Переход на бескислородный способ энергетике, согласно Варбургу, приводит к автономному неконтрольному существованию клетки: она начинает вести себя как самостоятельный организм, стремящийся к воспроизведению. На основании этого открытия ученый предположил, что рак можно рассматривать как митохондриальное заболевание. Однако ясное и подробное биохимическое обоснование теории около 80 лет отсутствовало. Поэтому в течении многих лет не все исследователи следовали этой теории, были другие мнения по механизму и этиологии рака. И вот в 2008 году сотрудники из Бостонского колледжа (Boston College) и Медицинской школы при Вашингтонском университете (Washington University School of Medicine), США, получили новые доказательства в поддержку теории Отто Варбурга (Otto Warburg) о происхождении рака [1-6]. Итак, биохимическое обоснование появилось, но всё равно, официальная медицина в последние 10 лет не считала эту теорию ясной и законченной. Проблема казалась более сложной. Врачи-онкологи, по-прежнему, не руководствовались этой теорией как основной и единственной.

Не хватало следующих звеньев.

- Что конкретно является первичным в заболевании?
- Какой механизм вызывает нарушения энергетического метаболизма?
- Почему возникает повышение кислотности организма в уязвимых для рака зонах?
- Какова роль иммунитета?
- Какая связь между ССЗ и некоторыми видами рака?

### Результаты

В 2011-2018 годах группа физиков из России сделала предположение [7-25], что на причины и механизм возникновения многих ССЗ и рака активно влияют крупные артериовенозные анастомозы (АВА). (Подчеркнём, что врожденные патологии сердечно сосудистой системы в данной статье не рассматриваются). АВА должны существовать и открываться из-за стрессов, длительных тревожных состояний. Открытые АВА могут приводить к замедлению или даже остановке капиллярного кровообращения в некоторых группах клеток различных органов. При гиподинамии эти замедления кровообращения могут быть длительными. Причина блокировок лежит на макро уровне. Наблюдаемые изменения на микро уровне (нарушение энергетического метаболизма, повышение кислотности, биохимические микро процессы, гормональные регуляции) являются в первую очередь патологическим следствием макро воздействий на организм, таких как воздействие гравитации и атмосферного давления на весь организм, в том числе на сердечно-сосудистую систему человека. Подчеркнём, что чаще всего на начальных этапах развития ишемии и гипоксии бывает так, что не все органы одновременно и не весь конкретный орган испытывает недостаток кислорода и питания, а только отдельные, рассеянные по органу, самые «удалённые» клетки или группы клеток, где градиент давлений между артериолами и венами критически мал из-за высокого венозного давления.

Развивая Новую Теорию ССЗ, наша группа исследователей показала, что наличие крупных артериовенозных анастомозов (AVA) в сосудистой системе человека и их не оптимальное функционирование могут приводить к возникновению многих заболеваний: к аритмии, сердечной недостаточности, диабету, к капиллярному застою, фиброзу печени, атеросклерозу сосудов, некоторых видов рака, к системному воспалению и другим. Именно поэтому многие ССЗ и различные виды рака на практике являются попарно коррелированными.

Выяснилось, что необходимость открытия АВА, по видимому, обуславливается резкими подъемами системного артериального давления (АП) в периоды стресса, при больших физических или психологических нагрузках. После того, как часть крови перетекает в вены, АД уменьша-



ется. Открытие\закрытие крупных АВА приводит к скачкам артериального давления, это синдром "Ермошкина-Лукиянченко" [8]. Можно предположить, что АВА-шунт у здорового человека, находящегося в спокойном состоянии, должен быть плотно закрыт, потому что энергия сердечного насоса должна использоваться экономно. Очевидно, при длительном открытом АВА, миокард работает с перегрузкой, т.к. он частично выполняет дополнительную бесполезную работу.

При открытых АВА в связи со снижением объема артериальной крови наблюдается дисбаланс в объемах артериальной и венозной крови в сторону увеличения объема венозной крови. Повышение давления в венозной системе может привести к пульсациям печени, к переполнению крови и в дальнейшем к пульсациям столба венозной крови в полых венах. Эти пульсации во время сердечных приступов (инфарктов) можно наблюдать на шейных венах. Пульсирующий объем венозной крови оказывает механическое воздействие на правое предсердие, генерирует механическую волну, перемещающуюся вдоль миокарда, что приводит к механическим индуцированным аритмиям, включая пароксизмальные предсердные и желудочковые тахикардии. Колебания столба венозной крови соответствуют резонансным частотам сердечно-сосудистой системы (главным образом, полых вены), поэтому частота сердечных сокращений при тахикардии достаточно стабильна, и при этом частота сердечных сокращений не зависит от фазы дыхательных движений. Этот тип возбуждения миокарда предполагает, что синусовый узел на период атаки тахикардии находится в пассивном режиме и ждет первой возможности, чтобы взять под контроль запуск возбуждения кардиомиоцитов. В дополнение к механическому запуску аритмии из-за открытого АВА, есть еще более важное предполагаемое научное открытие. Через некоторое время после открытия просвета АВА давление возрастает не только в полых венах, но и в некоторых группах мелких вен и венул. Таким образом, от точки впадения АВА в вены избыточное давление распространяется не только вверх в полую вену к правому предсердию и шейным венам, но и вниз, распространяясь, по мере повреждения венозных клапанов, всё более ниже и ниже, к самым маленьким венам.

Имеются данные, что АВА может существовать между брыжеечной артерией и воротной веной [26]. На начальной стадии гемостаза отмечаются отеки, при этом биохимические и механические свойства венозной крови изменяются, она становится плотной и грязной в зонах застоя, снижается текучесть крови. Но у нормального, физически неактивного человека изо дня в день градиент давления между некоторыми артериолами и венулами остается критически маленьким, что приводит к отсутствию необходимой перфузии органов, к микроскопическим блокировкам капиллярного кровообращения, рассеянного по тканям, к ишемии, к абдоминальному ожирению, к окислительному стрессу. На самом деле, в критических случаях, кровь замедляет своё движение или останавливается и в артериолах, и в венулах. Наблюдаются отеки из-за утечек крови через тонкие стенки кровеносных сосудов. Эта патология может в конечном итоге привести к микротромбозу мелких сосудов, а затем к тромбозу более крупных сосудов, главным образом - вен.

В зонах, где капиллярное кровообращение длительное время блокировано открытыми АВА, возникает застой жидкостей, ацидоз, рН межклеточной жидкости уменьша-

ется до критических уровней, начинается некроз клеток. Активируется иммунный и нервно-гуморальный ответы на эту патологию, и такое состояние может длиться годами. Кислая среда — это когда  $pH < 6.9$ , это состояние гниения и брожения. Неадекватная «работа» АВА и конкретный образ жизни человека определяют те «закисленные» органы человека, в которых со временем могут возникать злокачественные опухоли. По-видимому, таков основной механизм возникновения раковых опухолей. Напомним, что при  $pH < 6.9$  биохимики говорят о закислении, а при  $pH > 7.3-7.4$  говорят о защелачивании организма.

Вот, что говорят некоторые исследователи из разных стран о кислых средах.

1) Доктор Джордж Криле, из Кливленда, один из ведущих хирургов мира, открыто заявляет: «Все смерти от болезней не что иное как конечный пункт перенасыщения организма кислотой. И наоборот, совершенно невозможно представить образование раковых клеток в организме человека, очистившего тело от кислоты, питающегося продуктами, инициирующими щелочные реакции и потребляющего достаточное количество чистой воды и избегающего токсичных продуктов и продуктов, вызывающих кислую реакцию. В целом рак не заразен и не передается по наследству... что наследуется, так это традиции питания, экология и образ жизни, со всеми вытекающими последствиями».

2) Менкен писал: «Борьба за жизнь — это борьба против кислоты. Старение, отсутствие энергии, плохое настроение и головные боли, болезни сердца, аллергии, экзема, крапивница, астма, атеросклероз не что иное как накопление кислот».

3) Доктор Теодор А. Баруди говорит в своей книге «Щелочь или смерть»: «В действительности не имеет значения бесчисленные названия болезней. Важно то, что все они происходят по одной причине: загрязнение организма кислотой».

4) Доктор Роберт О. Янг говорил: «Повышение кислотности организма - причина всех дегенеративных заболеваний. Когда баланс нарушается, и организм начинает производить и хранить больше кислоты и токсичных отходов, чем может переработать, он заявляет об этом различными недугами».

5) Американские ученые Онкологического центра Моффит (Moffitt Cancer Center) и школы медицины Университета Уэйна (Wayne State University) исследовали уровень кислотности в солидных опухолях, чтобы определить, имеет ли значение уровень рН на распространение раковых клеток в окружающие ткани. Они обнаружили, что кислая микросреда способна управлять процессом роста раковых клеток и предположили, что увеличение уровня рН будет препятствовать дальнейшему распространению опухоли, обеспечивая терапевтические возможности для замедления прогрессирования рака.

6) Автор исследования д-р Роберт Дж. Гиллис (Robert J. Gillies) сказал: «Кислотность в солидных опухолях является результатом повышенного ферментативного обмена в сочетании с плохой доставкой крови к тканям. Мы долгое время наблюдали в микроскоп за подопытными животными и обнаружили, что инвазия опухоли не возникает в органах с нормальным или почти нормальным уровнем рН. Кроме того, когда мы нейтрализовали кислотность с помощью бикарбоната натрия, распространение опухоли было остановлено».

7) Доктор, профессор Неумывакин И.П. из России: «От кислотно-щелочного равновесия зависит наше здоровье, наша жизнь, наше долголетие... От рака лечиться надо с помощью соды, перекиси водорода, кальция, кремния».

Итак, в борьбе с раком наступает «момент истины»: пазл сложился.

Большинство причинно-следственных связей цепочки макро и микро клинических событий стал проявляться. Конечно, возможны углубления наших познаний в некоторые биохимические, биофизические взаимодействия и генетические особенности заболеваний. Эти подробности ждут своих исследователей в будущем.

Что ещё надо домысливать и доказывать в механизме возникновения рака в части макро процессов, предшествующих заболеванию? По-видимому, благодаря Новой Теории круг доказательств замкнулся: сначала стрессовые ситуации и тревоги, резкие повышения артериального давления, неправильный образ жизни, далее из-за открытых и длительно не закрывающихся АВА блокировки капиллярного кровообращения в некоторых органах, затем венозные полнокровия, тканевые отёки, застои с недостатком кислорода, сердечные недостаточности, потом увеличение кислотности ткани по причине некроза некоторых групп клеток, застой лимфы, потери кальция и патологические биохимические процессы и, наконец, возникновение раковых клеток и опухолей. Народная пословица «Все болезни от нервов!» оказалась очень правильной, и теперь не вызывает никаких сомнений.

Как защитить себя, как лечиться? Это отдельный и очень важный вопрос.

Конечно, переход на щелочные продукты питания и умеренное защелачивание организма полезны. Эти мероприятия, по-видимому, будут тормозить развитие патологии, но полностью профилактики и излечение от рака не обеспечат. Лучшая профилактика — это умеренные ежедневные физические нагрузки, плавание, правильное питание, специальные дыхательные упражнения, очищения и посты, лекарства, помогающие осуществлять доставку кислорода к уязвимым органам, лекарства от ацидоза. Цель всех процедур должна быть одна - восстановление

нормального кровообращения во всех органах, для всех клеток. «Лечить» в основном надо анастомозы АВА, т.к. открытые АВА приводят к блокировкам кровообращения, к некрозу и к увеличению кислотности жидкостей!

Напомним также, что открытые АВА являются причиной переполнения полых вен и механо индуцированных видов аритмии. Исследования продолжаются.

### Выводы

1) Новая Теория ССЗ и рака, начиная с 2011 года, продолжает продуктивно развиваться.

2) Благодаря Новой Теории ССЗ и рака, старая от 1931 года теория Нобелевского лауреата Отто Варбурга о причинах возникновения раковых клеток теперь выглядит логически обоснованной и практически завершённой. Доктор Отто Варбург 100 лет назад сделал только первый шаг в понимании механизма рака.

3) Открытые АВА-анастомозы иногда закрываются с большими задержками, чем необходимо, либо патологически зияют. Повреждающие эффекты повышенного венозного давления приводит к застоям жидкости в нижней половине тела, к аритмии сердца, многим другим сердечно-сосудистым заболеваниям и раку.

4) Что делать прямо сейчас? Моё мнение. Надо создать более чувствительную медицинскую аппаратуру для поиска патологически открытых АВА в организме человека, возможно заменять их на искусственные, более чувствительные, с электронной начинкой. Ведь клапаны миокарда врачи заменяют на искусственные, а патологические анастомозы АВА пока упускают из виду. Разработать аппаратуру для подавления механических импульсов, пробегающих по полым венам и приводящих к преждевременным возбуждениям миокарда.

5) Профилактика от ССЗ и рака должна включать: ежедневную физическую активность, правильное питание, дыхательные упражнения, увлекательную работу и счастливую жизнь.

6) Необходимо провести некоторые эксперименты, чтобы подтвердить универсальность Новой Теории.

### References:

- 1) Warburg, O. 1931. The Metabolism of Tumours. Richard R. Smith, Inc., New York.
- 2) Warburg, O. 1956. On the origin of cancer cells. *Science*. 123: 309–314.
- 3) Veech, R. L. 2004. The therapeutic implications of ketone bodies: the effects of ketone bodies in pathological conditions: ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 70: 309–319.
- 4) Michael A. Kiebish, etc. Cardiolipin and electron transport chain abnormalities in mouse brain tumor mitochondria: lipidomic evidence supporting the Warburg theory of cancer. December 2008. The Journal of Lipid Research, 49, 2545-2556. <http://www.jlr.org/content/49/12/2545.full>
- 5) Brand, Richard A. "Biographical Sketch: Otto Heinrich Warburg, PhD, MD." *Clinical Orthopaedics and Related Research* 468.11 (2010): 2831–2832. *PMC*. Web. 23 Feb. 2018.
- 6) Weisz, George M. "Dr. Otto Heinrich Warburg—Survivor of Ethical Storms." *Rambam Maimonides Medical Journal* 6.1 (2015): e0008. *PMC*. Web. 23 Feb. 2018.
- 7) Ermoshkin V.I. The new theory of heart failure. London, 15-17.03.2017. <http://heartcongress.conferenceseries.com/europe/abstract/2017/the-new-theory-of-heart-failure>
- 8) Ermoshkin VI. New theory of arrhythmia. Substantiation of conceptual arrhythmia mechanisms. *Cardiometry*; Issue 8; May 2016; p. 6-17; DOI: 10.12710/cardiometry.2016.8.617. <http://www.cardiometry.net/issues/no8-may-2016/new-theory-of-arrhythmia>
- 9) Ermoshkin VI. The mechanism of bronchial asthma. Why do the most serious asthma attacks occur at night? *EC Cardiometry*, Volume 2 Issue 4 November 2016 <https://www.econicon.com/ecey/pdf/ECCY-02-000030.pdf>
- 10) Ermoshkin VI. Arteriovenous anastomoses and cardiovascular diseases. 8th Cardiovascular Nursing and Nurse Practitioners Meeting. August 08-09 2016, Las Vegas, USA, DOI: 10.4172/2155-9880. (C) 1,045 <http://www.omicsonline.org/proceedings/arteriovenous-anastomoses-and-cardiovascular-diseases-48866.html>

- 11) Ermoshkin VI. A New Theory of Certain Cardiovascular Diseases. EC Cardiology, Volume 2 Issue 5 November 2016 <https://www.econicon.com/eccy/pdf/ECCY-02-000034.pdf>
- 12) Ermoshkin VI. Venous congestion due to large arteriovenous anastomoses. 566 Chiswick High Road, London, Greater London, W4 5YA, United Kingdom, DOI: 10.15761/HCCT.1000101 <https://oatext.com/Venous-congestion-due-to-large-arteriovenous-anastomoses.php>
- 13) Ermoshkin V (2017) The Cause of Some Cancers because of the Open Arteriovenous Anastomoses. J Gastrointest Cancer Stromal Tumor 2:1000111. <https://www.omicsonline.org/open-access/the-cause-of-some-cancers-because-of-the-open-arteriovenous-anastomoses.pdf>
- 14) Ermoshkin (VI) Problems of heart failure. Unexpected outcome. London, 15-17.03.2017. <http://heartdiseases.conferenceseries.com/abstract/2017/problems-heart-failure-unexpected-outcome>
- 15) Ermoshkin VI. Arrhythmia and Cardiac Surgery. July 2016, 14-16, Brisbane, Australia. <https://www.omicsonline.org/speaker/vladimir-i-ermoshkin-russian-new-university-russia/>
- 16) Ermoshkin V.i. NEW HYPOTHESIS of HEART ARRHYTHMIA in man page 73. «Kardioestim-2016», Saint-Petersburg, 18-20 February 2016 [http://medicine.sportedu.ru/sites/medicine.sportedu.ru/files/cardiostim\\_thesis\\_2016.PDF](http://medicine.sportedu.ru/sites/medicine.sportedu.ru/files/cardiostim_thesis_2016.PDF)
- 17) Ermoshkin V.I. 2017. The new theory of the ancient Chinese Qigong complements cancer therapy. DOI: 10.15761/HCCT.1000106 <https://oatext.com/The-new-theory-of-cancer-complements-ancient-Chinese-Qigong-therapy.php>
- 18) Ermoshkin VI. Heart transplantation mysteriously eliminates arrhythmia. Cardiometry, Issue 8; May 2016; p. 18-21; DOI: 10.12710/cardiometry.2016.8.1821. <http://www.cardiometry.net/issues/no8-may-2016/heart-transplantation>
- 19) Ermoshkin Vladimir. Commercial offer for cardiac centers and potential investors. 2017, DOI: 10.15761/BEM.1000116 <https://oatext.com/Commercial-offer-for-cardiac-centers-and-potential-investors.php>
- 20) Ermoshkin v. Pathological Role of the "Invisible" Anastomoses. (2016) J Bioengineer & Biomedical Sci 6:209. DOI: 10.4172/9538.1000209-2155. <https://www.omicsonline.org/open-access/pathological-role-of-the-invisible-anastomoses-2155-9538-1000209.php?aid=82749>
- 21) Vladimir Ermoshkin (2017). Numerous studies show: not an excess of cholesterol, but first of all a systemic inflammation is the real reason of many cardiovascular diseases and of sudden death. Int J Car And Hear Heal. 1:2, 22-24. <https://biocoreopen.org/ijch/Numerous-Studies-Show-Not-an-Excess-of-Cholesterol-but-First-of-all-a-Systemic-Inflammation-is-The-Real-Reason-of-Many-Cardiovascular-Diseases-and-of-Sudden-Death.php>
- 22) Vladimir Ermoshkin (2017). The pathological mechanism of systemic inflammation in humans has opened. The reason is the uncontrolled leakage of arterial blood through arteriovenous anastomoses. Int J Car And Hear Heal. 1:2, 12-14. <https://biocoreopen.org/ijch/The-Pathological-Mechanism-of-Systemic-Inflammation-in-Humans-Has-Opened-The-Reason-is-Uncontrolled-Leakage-of-Arterial-Blood-Through-Arteriovenous-Anastomoses.php>
- 23) Vladimir Ermoshkin. The Cause of Endometriosis and Venous Because of the Plethora of Open Arteriovenous Anastomoses. Invest Gynecol Res women's Health. 1 (2) IGRWH. 000507:2017. <http://crimsonpublishers.com/igrwh/fulltext/IGRWH.000507.php>
- 24) Vladimir Ermoshkin. New mechanism of acute kidney injury. Pathological role of arteriovenous anastomoses. Abstract. 21st International Conference on Clinical and Experimental Cardiology. November 06-07, 2017 | Las Vegas, Nevada, USA. <https://cardiology.conferenceseries.com/scientific-program>
- 25) Ermoshkin V (2017) Acute kidney failure. Suspicion Falls on Arteriovenous Anastomoses (AVA). J Interv Cardiol Gen. 1:102.
- 26) Internet resource. Clinical case. Russian. <http://valsalva.ru/viewtopic.php?t=1101&sid=137874936ec435e6be6626bf749f6a0f>

## Аспекты безопасности использования генной инженерии в медицине

Коменкова Татьяна Сергеевна, аспирант

Зайцева Елена Александровна, д.м.н., доцент, вед.н.с. ЦНИЛ

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России  
(г. Владивосток)

*Ритм научных исследований все время увеличивается, и современная наука открывает новые пути для терапии заболеваний, на сегодняшний день считающихся неизлечимыми. Сегодня, благодаря методам генной инженерии, уже широко используются новые методы производства лекарственных, диагностических и профилактических препаратов. Однако не стоит забывать и о потенциальной опасности, которые данные препараты могут нести.*

**Ключевые слова:** генная инженерия, медицина, рекомбинантные препараты.

Генная инженерия - это область биотехнологий, производящая перестройку генотипов. «Суть методов генной инженерии в том, что из генотипа организма исключаются или встраиваются в него отдельные гены или целые группы генов, благодаря чему, производится контроль над деятельностью перестраиваемых организмов» [7, с. 2]. Помимо этого, генная инженерия способна переносить различные генетические конструкции в геном другого организма, в

том числе организмы другого вида. Благодаря таким манипуляциям мы можем получить генетически измененные формы микроорганизмов, которые расширят наши возможности в промышленном производстве, сельском хозяйстве, а также в медицине. С помощью генной инженерии возможно создание культур клеток и бактериальных штаммов, продуцирующих «ростовые вещества, ферменты, антибиотики, белки, витамины и другие продукты» [11, с.

6], а также трансгенные «растения и животные, содержащие и производящие чужеродную генетическую информацию» [8, с. 424].

Несмотря на свой достаточно короткий период развития, генная инженерия не только добилась огромных успехов во многих сферах и областях научной и практической деятельности, но и почти четверть века является объектом острейших дискуссий, в области которого выпущено довольно много книг и статей. У авторов этих трудов много разногласий, но есть и общие точки зрения по поводу безопасности использования способов лечения и лекарственных препаратов, полученных благодаря генной инженерии.

Стремительное развитие бактериологии, вирусологии, молекулярной биологии, и других биологических наук привели к появлению в конце XX века новой отрасли — биотехнологии, имеющей множество направлений, среди них — создание новых, эффективных лекарственных средств. Сегодня уже появилась большая группа препаратов, созданных методами генной инженерии: инсулин, эритропоэтин, гормон роста, урокиназа, факторы свёртывания крови, моноклональные антитела, а также ферменты, соответствующие ферментам человека. По мнению ученого Иванова А.В. «трансгенные ферменты по сравнению с ферментами, которые получают из природного сырья, обладают рядом преимуществ: низкой антигенностью и высокой специфичностью фармакологического действия» [6, с. 4].

Для создания лекарственных препаратов методами генной инженерии необходимо «распознать участок ДНК человека, ответственный за синтез нужного белка; вырезать этот участок ДНК и встроить в клеточную линию (тканей животных, бактерий, дрожжей); пересаженный участок ДНК человека в клеточной линии начинает синтезировать нужные белковые молекулы. Препараты, полученные таким способом, называют рекомбинантными» [1, с. 32].

На сегодняшний день дискутируется вопрос о возможностях использования таких рекомбинантных препаратов. По мнению американского врача отделения педиатрии и инфекционных заболеваний, Мичиган - Pipe S.W.: «Благодаря научным разработкам и их внедрению стало возможно получать не просто качественные продукты, а продукты, полностью идентичные тем, которые вырабатывает сам организм. Продукты биотехнологий — мощные по эффекту и природные по воздействию — открывают новые возможности в лечении заболеваний, ранее считавшихся фатальными» [20, с. 1692].

Схожего мнения придерживается заведующая Республиканским центром по лечению гемофилии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии, к.м.н. Андреева Т.А.: «Генетическая, физическая и химическая структура рекомбинантных и плазматических препаратов практически идентична, поскольку оба типа препаратов производят на основе белков, синтез которых контролируется соответствующими генами человека. При производстве рекомбинантных препаратов не используется донорская кровь, которая может служить источником инфекционных агентов. Рекомбинантные препараты не содержат посторонних биологически активных веществ, поэтому вызывают меньше нежелательных реакций, их специфическая фармакологическая активность выше, чем аналогичных природных препаратов» [1, с. 32].

По данным PhRMA (Pharmaceutical Research And Manufacturers Of America), в 2008 году было выпущено

633 лекарственных препарата, произведенных биотехнологически, для лечения более 100 различных нозологий. Эти препараты теперь используются ежедневно для лечения хронических и редких заболеваний, для которых традиционные методы лечения неэффективны [19].

Антибиотики являются самой большой группой препаратов, получаемых биотехнологически. «Методами генной инженерии можно усиливать способность микроорганизмов производить антибиотики, например: пенициллин из *Penicillium notatum*; цефалоспорины из бактерий рода *Streptomyces*; хлорамфеникол из *Streptomyces venezuelae*, и др.» [13, с. 200], а также можно создавать новые антибактериальные препараты с уникальной структурой, обладающие минимальными побочными эффектами и оказывающие более мощное воздействие на определенные микроорганизмы. «На сегодняшний день нам доступна вся требуемая информация для проведения направленного синтеза таких высокоспецифичных веществ с антибактериальным действием путем генно-инженерных манипуляций с генами, кодирующими ферменты, производящие уже известные антибиотики» [5, с. 5].

Российские врачи и пациенты уже достаточно долго используют плоды генной инженерии — гормоны. Эндокринологи первыми столкнулись с препаратами, полученными благодаря генной инженерии, — это гормон роста и инсулин. «В 1982 году управление по контролю за продуктами и лекарствами (США) одобрило первую лекарственную форму, полученную с помощью биотехнологических процессов — человеческий рекомбинантный инсулин. Для его получения использовали методы введения рекомбинантной ДНК в геном бактерии *Escherichia coli*. Изучение синтезированного гормона показало практически полную его идентичность натуральному инсулину человека» [13, с. 202]. Он дешевле препаратов животного инсулина и не вызывает побочных эффектов. «Сегодня человеческий рекомбинантный инсулин доступен в разных концентрациях, формах и способах введения» [13, с. 202].

По аналогичной методике ген, кодирующий образование гормона роста человека, был искусственно синтезирован и встроен в геном *E. coli*. Данная технология решила проблему производства безопасного и качественного соматотропина, используя при этом минимальные затраты. Помимо соматотропина, с помощью технологии рекомбинантных ДНК, сегодня уже получены штаммы микроорганизмов, синтезирующие и другие факторы роста человеческого организма [13, с. 202].

Цитокины — это молекулы, которые активируют иммунную систему клеток, регулируют рост и их дифференциацию, участвуют в межклеточной передаче сигналов. Иммуноцитокينات можно получить путем культивирования клеток иммунной системы (лимфоцитов, макрофагов и др.) на искусственных питательных средах. Однако этот процесс достаточно сложен и выход иммуноцитокинов незначителен. Поэтому сейчас для их получения так же применяют метод генетической инженерии. Уже созданы «рекомбинантные штаммы *E. coli*, синтезирующие фактор некроза опухолей, интерлейкины, фактор роста фибробластов и др.» [13, с. 202].

Рекомбинантный интерлейкин ИЛ-2, продуцируемый *E. coli*, отличается от естественного интерлейкина отсутствием аланина и заменой серина на цистеин на N-конце. Этот препарат используется для лечения «рака почки и злокачественной меланомы кожи» [14, с. 618]. Есть другие препараты, которые блокируют интерлейкин, например,

Argalyst<sup>®</sup>, используемый для лечения CAPS — *Криопирин*-ассоциированных *периодических синдромов*. Данный препарат блокирует интерлейкин-1-бета и интерлейкин-альфа. Рекомбинантные интерфероны существуют в трех формах: альфа, бета и гамма, и имеют широкий спектр приложений. « $\alpha$ -рекомбинантный интерферон используется у пациентов с саркомой Капоши, гепатитом В, гепатита С и рака почек.  $\beta$ -рекомбинантный интерферон применяется для лечения пациентов со вторичным прогрессирующим склерозом» [18, с. 10]. « $\gamma$ -рекомбинантный интерферон используется для лечения хронических гранулематозных заболеваний» [17, с. 182].

Первая в XXI веке пандемия подтолкнула к созданию специфических вакцин, произведенных в рекордные сроки с помощью технологии рекомбинантных ДНК (Focetria<sup>®</sup>, Pandemrix<sup>®</sup>, Celvapan<sup>®</sup>). С данными вакцинами последствия этой пандемии были резко сокращены. «Производство безопасной и эффективной моновалентной вакцины для борьбы с H1N1, стало важной вехой для фармацевтической промышленности и глобального общественного здравоохранения» [16, с.71]. Такие вакцины получают путем модификации генома патогенных микроорганизмов, удаляя гены, кодирующие вирулентность, однако способность вызывать иммунный ответ сохраняется. Примером такой вакцины служит «противохолерная вакцина (Dukoral<sup>®</sup>), созданная на основе штаммов *Vibrio cholerae*, из ДНК которых удален ген энтеротоксина» [21, с. 54].

Другой способ получения современных вакцин заключается в удалении из хромосомной ДНК патогенного микроорганизма генов, ответственных за жизненно важные функции, например, ген *rig*, кодирующий биосинтез пуринов, ген *ago*, ответственный за синтез ароматических соединений. Такие штаммы не способны пролиферировать, вызывают легкую форму инфекции и стойкий иммунитет. Таким методом была создана вакцина против сальмонеллеза на основе бактерий рода *Salmonella*.

Несмотря на все вышеописанные преимущества использования биоинженерных лекарственных препаратов, существует и другая точка зрения на безопасность их использования. Сотрудник испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств (Москва) Неугодова Н.П. считает, что: «многообразие условий получения рекомбинантных лекарственных препаратов, способствуют возникновению риска их возможной токсичности» [10, с. 99]. «Причины неблагоприятных эффектов, возникающих при применении рекомбинантных препаратов, можно разделить на две группы: — связанные с недостаточной безопасностью самого рекомбинантного белка, или аномальной токсичностью, вызванной примесями различной природы, которые связаны с получением продукта по технологии рекомбинантных ДНК. Более 10% серьезных побочных эффектов данных лекарственных препаратов невозможно выявить, несмотря на тщательное тестирование на безопасность» [10, с. 99].

Кроме того, есть опасения, что использование лекарственных препаратов, изготовленных технологией рекомбинантных ДНК, которая предполагает использование микробных клеток в качестве продуцентов, может вызвать побочные эффекты из-за остаточных компонентов микроорганизмов. В статье «Методы обнаружения бактериальных эндотоксинов в препаратах рекомбинантных белков» ученые отмечают, что «основные структурные элементы клеточной стенки грамотрицательных бактерий - бактериальные эндотоксины, являющиеся одними из примесных

компонентов инъекционных лекарственных препаратов, подлежащих строгой регламентации» [2, с.73]. Эндотоксин устойчив к химическим и физическим воздействиям, поскольку по своему физиологическому назначению обеспечивает бактериям высокую стабильность в условиях организма и во внешней среде. «В зависимости от вводимой дозы эндотоксины могут вызывать лихорадку, изменение метаболизма липидов и углеводов, усиление активации системы комплемента и факторов свертывания крови, что может заканчиваться таким грозным осложнением, как диссеминированное внутрисосудистое свертывание, эндотоксический шок» [2, с. 73].

По мнению к.б.н., начальника отдела исследований научно-технической и инновационной деятельности в области биотехнологий, медицины и здравоохранения (Москва) Мякинковой Л.Л. «при использовании ДНК-вакцин существует много неясных моментов: неизвестны сроки, в течение которых клетки организма будут вырабатывать антигенный белок, неизвестно, может ли вводимая ДНК встраиваться в геном клетки человека. Кроме того, есть опасения по поводу развития онкологических заболеваний, иммуносупрессии, иммунопатологии, аутоагрессии и других патологических явлений» [9, с. 33].

По нашему мнению, опасения данных ученых не напрасны. Стоит обратиться к истории и вспомнить о последствиях использования аминокислоты L-триптофан. В США в конце 80-х гг. XX века для производства данной аминокислоты генетическим методом была изменена бактерия *Bacillus amyloliquefaciens*. В результате использования в пищу такого L-триптофана у нескольких тысяч человек был обнаружен синдром эозинофилии-миалгии. Умерли 37 человек, и более тысячи людей стали инвалидами. Оказалось, что «в результате генетических манипуляций эта бактерия приобрела способность образовывать в небольших количествах этилен-бис-триптофан, который и явился причиной развития заболевания и гибели людей» [15, с. 356].

Помимо лекарственных препаратов, созданных методами инженерии, возникает новое направление в медицине — генная терапия. Еще в конце прошлого века появились программы по изучению генома человека, в том числе и для определения генетических детерминант, ответственных за наследственные заболевания. На современном этапе «существует возможность генетической коррекции» [3, с. 864] «наследственных и ненаследственных (инфекционных) заболеваний, путем введения определенных генов» [4, с. 2]. «способных восстановить нормальную жизнедеятельность клетки на молекулярном уровне» [3, с. 864].

Проведение генетических манипуляций с организмом человека требует еще большей осторожности, ведь любое введение в клетки чужеродного генетического материала может иметь отрицательные последствия. В своей статье «Генная терапия. Лечим: наследственное и приобретенное» авторы высказывают мнение что «встраивание «новых» генов в участки генома человека может привести к нарушению функции «собственных» генов, что может привести к нежелательным последствиям, в частности образованию опухолевых заболеваний. Негативные изменения могут возникнуть как в соматических, так и в половых клетках. И если такие изменения произойдут в половых клетках, то есть вероятность их передачи будущему поколению» [12, с. 3]. И здесь уже поднимается не только медицинские вопросы и вопросы безопасности, но и вопросы биоэтичности таких манипуляций.

**Литература:**

1. Андреева Т.А., Селиванов Е.А. Рекомбинантные препараты и их роль в современном лечении гемофилии // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2010. Т. 9. № 1. С. 32–41.
2. Афиногенова Г.Н., Пустошилова Н.М., Смолина М.П., Рябченко А.В. Методы обнаружения бактериальных эндотоксинов в препаратах рекомбинантных белков // Бюллетень СО РАМН. 2007. №5(127). С. 73-77.
3. Замятнин А.А. Специальный выпуск: редактирование геномов и генная терапия // Биохимия. 2016. Т. 81(7). С. 867–869.
4. Засыпкина А.А. Метод генной терапии / Международная студенческая научная конференция «Студенческий научный форум» - 2018 / Международный студенческий научный вестник. 2018. С. 1-4. [Электронный ресурс] URL: <https://www.scienceforum.ru/2018/pdf/617.pdf> (дата обращения 09.03.2018).
5. Зубов П.В., Новикова В.В. Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы / Современные проблемы науки и образования. 2015. № 5. [Электронный ресурс] URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=22672> (дата обращения: 09.03.2018).
6. Иванов А.В. Трансгенные микроорганизмы и растения: способы получения и их роль в жизни человека / [Электронный ресурс] URL: <http://www.eco.nw.ru/lib/data/14/2/070214.pdf> (дата обращения 31.01.2018).
7. Исаева М.А. Перспективы применения генной инженерии / Международная студенческая электронная научная конференция «Студенческий научный форум» - 2016 / Международный студенческий научный вестник. 2016. С. 1-4. [Электронный ресурс] URL: <https://www.scienceforum.ru/2016/1570/20003> (дата обращения 09.03.2018).
8. Лобов В.П., Томилин М.В., Веселов А.П. Генетически модифицированные растения: достижения перспективы и ограничения // Вестник Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского. 2010. № 2. С. 423–429.
9. Мьякиньюкова Л.Л., Губченко Л.Н., Маклецкая А.В. Биотехнология для медицины: Вакцины нового поколения (Обзор) // Инноватика и Экспертиза: Научные Труды. 2012. №: 1. С. 27-39.
10. Неугодова Н.П., Долгова Г.В., Гавриков А.В. Некоторые вопросы оценки токсичности генно-инженерных лекарственных // Биомедицина. 2011. № 3. С. 98-100.
11. Романова П.Р. Исследование пищевой продукции, содержащей ГМО / Международная студенческая электронная научная конференция «Студенческий научный форум» - 2017 / Международный студенческий научный вестник. 2017. С. 1-35. [Электронный ресурс] URL: <https://www.scienceforum.ru/2017/pdf/30143.pdf> (дата обращения 30.03.2018).
12. Ткаченко Т.В., Демецкая А.А. Генная терапия. Лечим: наследственное и приобретенное // Фармацевт практик. – 2007. - № 7. – С. 1-4. [Электронный ресурс] URL: <http://www.med-practic.com/rus/93/138/article.more.html> (дата обращения 28.03.2018).
13. Almeida H., Lobro P. Drugs obtained by biotechnology processing // Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences. 2011. Т. 47. №2. P. 199-207.
14. Bhopale, G.M., Nanda R.K. Recombinant DNA expression products for human therapeutic use // Curr. Sci. 2005. №4. P. 614-622.
15. Castot A., Bidault I., Bournerias I., Carlier P., Efthymiou M.L. "Eosinophilia-myalgia" syndrome due to L-tryptophan containing products. Cooperative evaluation of French Regional Centers of Pharmacovigilance. Analysis of 24 cases // Therapie. 1991. № 46(5). P. 355–365.
16. Kotlyarov R.Y., Kuprianov V.V., Migunov A.I., Stepanova L.A. *et al.*/Development of Recombinant Vaccine against A(H1N1) 2009 Influenza Based on Virus-like Nanoparticles Carrying the Extracellular Domain of M2 Protein // Acta naturae. 2010. V. 2. № 2 (5). P. 71-76.
17. Maslhi K.N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections // Int. J. Antimicrob. Agents. 2000. № 14(3). P. 181-191.
18. McCoy L., Tsunoda I., Fujinami R.S. Multiple sclerosis and virus induced immune responses: Autoimmunity can be primed by molecular mimicry and augmented by bystander activation // Autoimmunity. 2006. № 39(1). P. 9-19.
19. Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. PhRMA. Medicines in development – Biotechnology. [Электронный ресурс] URL: <http://www.phrma.org/images/110308%20biotech%202008.pdf>. (дата обращения 12.02.2018).
20. Pipe S.W. The promise and challenges of bioengineered recombinant clotting factors // J Thromb Haemost. 2005. № 3(8). P. 1692–701.
21. Steinberg F.M., Raso J. Biotech pharmaceuticals and biotherapy: an overview // J. Pharm. Pharmaceut. Sci. 1998. № 1(2). P.48-59.

## Совместная трансплантация мезенхимальных и гематopoэтических стволовых клеток для восстановления гемопоэза у мышей, нарушенного вследствие воздействия ионизирующей радиации

Павлова Л.Н., Жаворонков Л.П., Павлов В.В.,  
 Чибисова О.Ф., Иванов В.Л., Панфилова В.В.  
 Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф.Цыба – филиал  
 ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, г. Обнинск

В последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях для более полноценного и быстрого восстановления кроветворения после интенсивной цитостатиче-

ской химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей предпринимаются попытки сочетанного использования стволовых кроветворных клеток (СКК) и мезенхимальных