

## ТКАНЕИНЖЕНЕРНЫЕ КОНСТРУКЦИИ В БИОФИЗИКЕ, НЕВРОЛОГИИ И ДРУГИХ ОБЛАСТЯХ, ОТРАСЛЯХ И РАЗДЕЛАХ МЕДИЦИНЫ

© 2022 г. В.П. Реутов\*, #, Л.А. Давыдова\*\*, ##, Е.Г. Сорокина\*\*\*, ###

\*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, ул. Бутлерова, 5а, Москва, 117485, Россия  
#E-mail: valentinreutov@mail.ru

\*\*Белорусский государственный медицинский университет, просп. Дзержинского, 83, Минск, 220116, Беларусь  
##E-mail: la-davydova@yandex.by

\*\*\*Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей Минздрава России, Ломоносовский просп., 2, Москва, 119991, Россия  
###E-mail: sorokelena@mail.ru

Поступила в редакцию 05.07.2022 г.

После доработки 05.07.2022 г.

Принята к публикации 15.07.2022 г.

Описан один из методов создания нового центра местной нейрогуморальной регуляции – метод ганглиопексии, основанный на образовании новых нервных и сосудистых связей. Анализируются перспективы развития этого метода. Обсуждаются также новые концепции о циклах оксида азота и супероксидного анион-радикала. Анализируется их возможная роль в защите клеток и организма в целом от оксидативного и нитрозативного стресса, развивающихся в тех случаях, когда (в 5–30% случаев) наблюдается появление деструктивных изменений в перемещенном ганглии, приводящих к сосудистым осложнениям и повышению риску летальности. Также анализируются механизмы, способные защитить нервные клетки, предотвратить развитие в них деструктивных изменений и снизить риск летальности.

*Ключевые слова:* ангиогенез, ганглиопексия, клеточные технологии, нитраты, нитриты, оксиды азота, циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала, принцип цикличности, голографический принцип.

DOI: 10.31857/S0006302922050209, EDN: JKPWNC

*Идея никогда не рождается в толпе; она зарождается обыкновенно в уме одного человека; если этот человек выделяется из толпы и увлекает ее за собой, то он вскоре находит других людей, которые имеют с ним родственность, и тогда составляется научная школа.*

*Георг Брандес (1842–1927)*

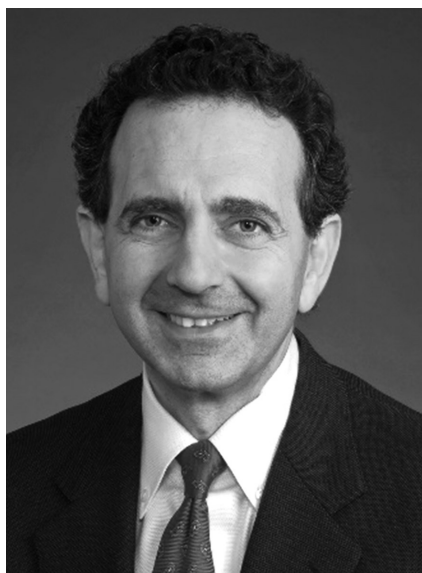
Одной из актуальных задач современной биологии и медицины является восстановление функции органа, нарушенной в результате разрыва его связей с центральной нервной системой (ЦНС) вследствие заболевания, травмы или трансплантации органа [1–10]. В настоящее время метод *tissue engineering* – это процветающая область исследований в тканевой инженерии кожи, печени, спинного мозга, сосудов и во многих других областях регенеративной медицины от кардиологии и невропатологии до урологии [3–15].

*Сокращение:* ЦНС – центральная нервная система.

Цель тканевой инженерии – конструирование и выращивание вне организма человека живых, функциональных тканей или органов для последующей трансплантации пациенту с целью замены или стимуляции регенерации, поврежденных органа или ткани [16–20, 21]. Иными словами, на месте дефекта должна быть восстановлена *трехмерная* структура ткани.

### КРАТКАЯ ИСТОРИЯ ВОПРОСА

**Изготовление живых структур с желаемой топологией, структурой и функциональными свойствами.** Изготовление живых структур с желаемой топологией, структурой и функциональными свойствами требует междисциплинарных подходов и усилий практиков в области физических/биофизических, биологических и технических наук [22–27]. Известны исследования Института регенеративной медицины в Северной Каролине (США) и его директора – профессора Дж.Э. Атала (рис. 1) [2, 16–19].



**Рис. 1.** Джон Энтони Атала (род. 1958, Перу). В настоящее время проф. Дж. Э. Атала – директор Института регенеративной медицины, Wake Forest in North Carolina (США), заведующий кафедрой урологии Медицинской школы, Wake Forest in North Carolina (США), профессор отделения передовых клеточных технологий Института регенеративной медицины 1-го Московского Государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Один из пионеров регенеративной медицины. В 2011 г. д-р Э. Атала был избран членом Института медицины Национальной академии наук и назван «Врачом года» (номинация журнала «Scientific American») за его вклад в изучение регенерации клеток, тканей и органов.

Известны также биологические инженерные подходы без применения каркасов, основанные на 3D-печати [21, 23, 25–30]. Авторы ряда работ описывают методы, в которых используют собирающиеся в структуры многоклеточные единицы, основанные на принципах морфогенеза раннего развития, такие как сортировка клеток и слияние тканей, использование плюропотентных стволовых клеток [31–36]. Нередко современные методы требуют подготовки структур тканей и органов *in vitro* с последующей их имплантацией [37–40]. Однако по мере развития метода тканевой инженерии становится очевидным, что в конечном итоге наилучший подход состоит в том, чтобы, основываясь на механизмах самосборки и самоорганизации клеток и используя врожденную способность тканей к регенерации внутри самого организма, предложить естественные или природные способы восстановления структуры и функции тканей. Основоположником таких подходов создания тканеинженерных конструкций и метода ганглиопексии является белорусский ученый академик Давид Моисеевич Голуб (1901–2001) (рис. 2) [41–57]. Его ученики и последовате-



**Рис. 2.** Академик НАН Беларуси Давид Моисеевич Голуб (1901–2001). Аналогов исследований, которые проводил Д.М. Голуб, долгое время не было ни в нашей стране, ни за рубежом. Для школы Д.М. Голуба характерен широкий комплекс эмбриологических, анатомических, гистологических, гистохимических методов с применением методов люминесцентной и электронной микроскопии. В 1998 г. Международный Биографический Центр (Кембридж, Великобритания) включил Д.М. Голуба в число 2000 выдающихся ученых XX столетия в связи с особым вкладом в области анатомии и эмбриологии.

ли в медицинской практике внедрили и реализовали достижения этого ученого [42, 43, 45, 48, 50, 52, 54–57].

**Достижения белорусских и российских ученых.** Идеи нервизма, трофической функции нервной системы и развития нервно-дистрофического процесса как основы развития любого патологического процесса, были весьма популярны в годы творческой активности Д.М. Голуба. Этими идеями были пронизаны труды известных физиологов – И.М. Сеченова, И.П. Павлова, Л.А. Орбели, А.Д. Сперанского. Достаточно вспомнить, что основной труд А.Д. Сперанского «Элементы построения теории медицины» восемь раз номинировался на соискание Нобелевской премии еще при жизни ученого и при поддержке первого русского Нобелевского лауреата по физиологии и медицине академика И.П. Павлова [58]. Ученики А.Д. Сперанского – Г.Н. Крыжановский и Я.И. Ажипа, создавшие труды, вошедшие в историю физиологии XX века, – были преемниками и продолжателями идей вышеназванных ученых-классиков физиологии. Настоящая работа включает, продолжает и развивает идеи указанных ученых. Она написана учениками Д.М. Голуба (Л.А.Д) и Я.И. Ажипы (В.П.Р.) [54, 59–61].

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ ОРГАНА, НАРУШЕННОЙ В РЕЗУЛЬТАТЕ РАЗРЫВА ЕГО СВЯЗЕЙ С ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ

Одной из актуальных задач современной медицины, как указывалось выше, является восстановление функции органа, нарушенной в результате разрыва его связей с центральной нервной системой вследствие заболевания, травмы или трансплантации органа. В этом направлении с 60-х годов прошлого столетия проводились научные исследования в лаборатории морфологии Института физиологии НАН Республики Беларусь под руководством выдающегося белорусского ученого — эмбриолога и нейроморфолога, академика, доктора медицинских наук, профессора, лауреата Государственной премии СССР Д.М. Голуба.

Эмбриогенез вегетативной (автономной) нервной системы и выявление закономерностей дифференцировки тканей и органов в связи с их иннервацией в различные периоды развития организма человека и животных показал, что предпозвоночные и органные вегетативные узлы формируются в результате дисперсии (рассеивания) молодых нервных клеток из основного вегетативного узла (ганглия) [41–57]. Микроганглии появляются вблизи основного ганглия. Такие структуры связаны с основным ганглием нервными волокнами. Оказалось, что микроганглии можно рассматривать как морфологическую основу для создания новых центров местной нервной регуляции внутренних органов путем трансплантации ганглиев с сохранением нервно-сосудистых компонентов. В исследованиях белорусских ученых были отработаны методики пересадки вегетативных узлов в стенку различных органов (сердце, мочевой пузырь, предстательная железа и др.), а также в толщу поперечнополосатой мышцы. На основе данных литературы и, главным образом, данных опытов сотрудников лаборатории морфологии, стало очевидным, что наиболее благоприятные результаты были получены при пересадке вегетативного ганглия с сохранением нервно-сосудистой ножки для быстрого восстановления его межнейронных/межнейронных связей и кровоснабжения [42, 46, 54]. Наличие основных и окольных (дополнительных) связей между внутренними органами и ЦНС — это еще и возможность создания новых нервных связей внутренних органов в случае полной или частичной утраты их связей с ЦНС. Наличие перекрестных связей обеспечивает двустороннюю иннервацию внутренних органов, которые могут сыграть компенсаторную роль. В процессе формирования вегетативной нервной системы афферентные нервы встречаются на всем протяжении от спинномозговых узлов до внутренних органов.

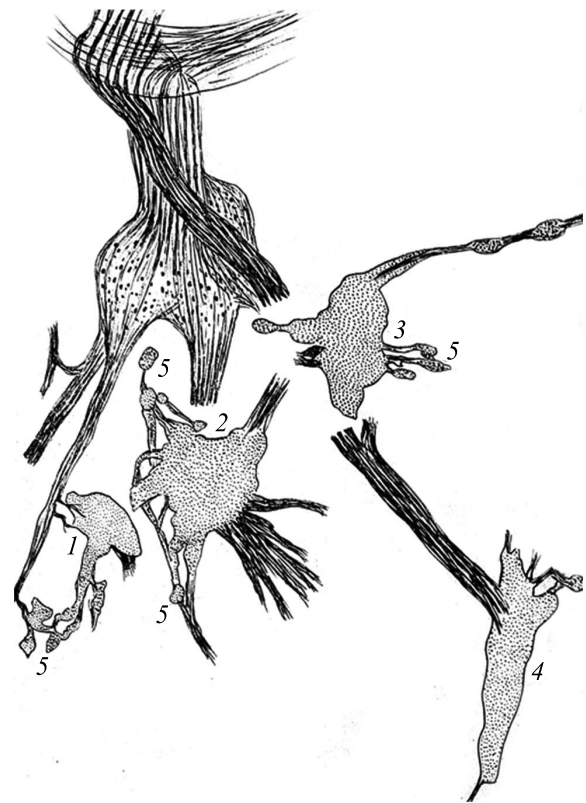
Они образуют «многоступенчатую» афферентную иннервацию внутренних органов [42–56].

Идеи о реиннервации внутренних органов путем создания для них дополнительных источников иннервации привели к разработке новых методических приемов в практике создания тканеинженерных конструкций на базе *органопексии*, когда в качестве донора используется богатый нервами и сосудами орган (например, тонкая кишка, сальник). При подшивании их к денервированному органу они являются источником новообразованных сосудов и нервов для органа реципиента. Этот метод был успешно внедрен в медицинскую практику [62, 63]. Например, известны многочисленные случаи, когда во время автокатастрофы после серьезной травмы позвоночника (перелом поясничного отдела позвоночника) пациенты становятся инвалидами даже после успешной операции по восстановлению позвоночника, потому что оказываются в состоянии недержания мочи. Это обусловлено тем обстоятельством, что в результате повреждения нервов при травме перестают работать сфинктеры мочевого пузыря. Применение метода органопексии с подшиванием тонкой кишки к стенке денервированного мочевого пузыря эффективно решало эту проблему: приводило к тому, что уже через неделю огромное количество нервов прорастали в стенку мочевого пузыря. Белорусские урологи академик Н.Е. Савченко и профессор В.А. Мохорт разработали клинический вариант операции восстановления функции мочевого пузыря при его нейрогенных расстройствах. Этот метод был успешно внедрен в медицинскую практику и получил название илеовезикопексии [62, 63]. Указанные операции (илеовезикопексии) обеспечивали реиннервацию мочевого пузыря подшитым участком тонкой (подвздошной) кишки. Благодаря применению этого метода у пациента уже через две недели, после восстановления вегетативной иннервации начинали работать сфинктеры мочевого пузыря [62, 63].

В настоящее время достижения белорусских ученых успешно реализуются в Национальных медицинских центрах здоровья детей [64–67]. Например, в детской урологии существует большая распространенность нарушений уродинамики. По данным эпидемиологических исследований каждый пятый ребенок 5–7 лет имеет расстройства мочеиспускания [65–67]. Среди нефрологических и урологических больных частота данной патологии составляет 50–60%. Одной из наиболее частых причин нарушения уродинамики является гиперактивный мочевой пузырь [64–66]. У детей он встречается значительно чаще, чем принято считать. Формирование дисфункций мочевого пузыря обусловлено задержкой созревания нервно-гуморальной регуляции акта мочеиспускания, сопровождаются гипокси-

ей/ишемией и нарушением биоэнергетики гиперактивного мочевого пузыря и систем его нервного контроля и гуморальной регуляции. Имеются многочисленные статьи, в которых рассматриваются механизмы развития первичного и вторичного ночного энуреза, который является медицинским термином для обозначения состояния недержания мочи после своего первого дня рождения. Ученые и врачи пришли к выводу: энурезы различного происхождения часто недооценивают с точки зрения страданий детей и их семей, тем не менее, существуют эффективные варианты их лечения после постановки правильного и полного диагноза. При этом в сложных и запущенных случаях применение достижения белорусских ученых является одним из наиболее эффективных методов восстановления вегетативной иннервации мочевого пузыря. Нередко в течение двух-трех недель после применения метода органопексии с подшиванием тонкой кишки к стенке денервированного мочевого пузыря начинали активно работать его сфинктеры, а дети-пациенты и их родители забывали о заболевании гиперактивного мочевого пузыря [62–67]. Таким образом, методы *ганглиопексии* – трансплантации вегетативных ганглиев на нервно-сосудистой ножке с целью создания новых центров местной нервно-гуморальной регуляции нейрогенно пораженных внутренних органов, *органопексии* с подшиванием тонкой кишки к стенке денервированного мочевого пузыря и *трункопексии*, когда в орган вживляют дистальный конец перерезанного нерва, стали революционными методами реабилитации пациентов разного возраста. Авторами и разработчиками этих методов были белорусские ученые.

Таким образом, изучение белорусскими учеными динамики эмбриогенеза нервной системы у зародышей человека позволило установить ряд важных закономерностей формирования симпатического ствола и вегетативных сплетений. Выявлены основные этапы развития вегетативных ганглиев. Основные этапы развития вегетативных ганглиев были описаны ранее [59]. Они состоят из трех стадий: первая стадия – первичная сегментация (симпатический ствол представлен узлами, которые соответствуют сегментам спинного мозга); вторая стадия – слияние первичных узлов в сплошной нервно-клеточный тяж, вдоль которого перемещаются клеточные элементы в восходящем и нисходящем направлениях, что приводит к формированию многосегментарных дефинитивных узлов. На третьей стадии развития вегетативных ганглиев происходит обособление дефинитивных узлов, а затем дисперсия (рассеивание) части молодых нейронов из основного ганглия. В результате этого вблизи основного ганглия возникают мелкие, дополнительные



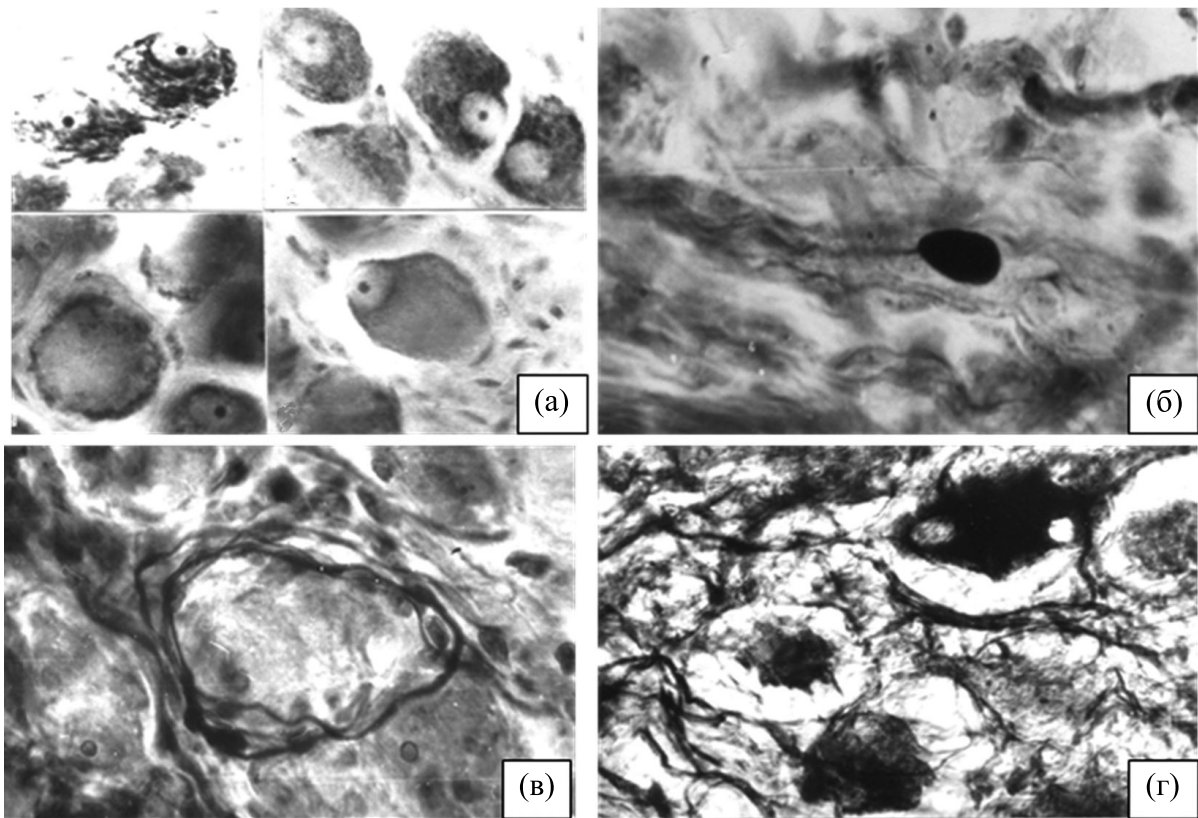
**Рис. 3.** Стадия дисперсии (стадия рассеивания) развития вегетативных узлов. 1 – Ресничный узел, 2 – крыловидноносовой узел, 3 – ушной узел, 4 – поднижнечелюстной узел, 5 – дополнительные микроганглии, возникшие в результате выселения нейронов из основных узлов. Графическая реконструкция (В.М. Дечко). Зародыш человека длиной 33 мм.

нервные узелки, которые связаны с основным ганглием пучками нервных волокон (рис. 3).

Быстрое восстановление кровоснабжения трансплантированного ганглия ведет к скорейшему восстановлению сохранившихся нейронов. По мере восстановления интраорганный капиллярной сети и установления контактов между рецепторными и эфферентными нейронами происходит восстановление сохранившихся нейронов [42, 68].

### РОЛЬ СОСУДИСТОГО ФАКТОРА В ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ

Трансплантацией вегетативных ганглиев занимались многие исследователи для решения разных задач. В литературе имеются материалы, указывающие на важную роль сосудистого фактора при трансплантации органов. Большинство исследователей рассматривают дегенерацию нейронов пересаженного ганглия, в первую очередь, нарушением его кровоснабжения и возникновением состояния гипоксии/ишемии. Первые по-



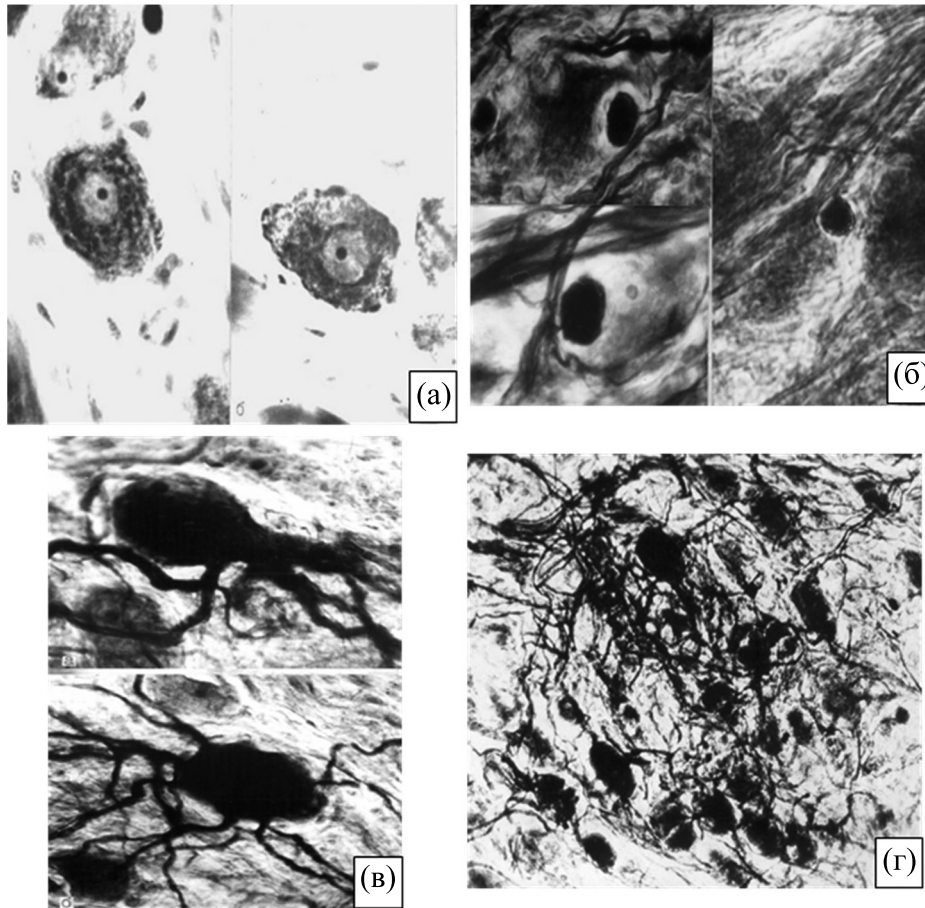
**Рис. 4.** Реакция нейронов и нервных волокон на трансплантацию ганглия. (а) – Нейроны каудального брыжеечного узла вторые сутки после операции в состоянии раздражения: смещение ядер на периферию, центральный, периферический и тотальный хроматолиз. Окраска по Нисслю. (б) – Колба роста, направленная в сторону мышцы. Срок наблюдения 1 месяц, импрегнация по Рассказовой. (в) – Перикапсулярное сплетение на эфферентном нейроне. Срок наблюдения 1 месяц. Импрегнация серебром по Рассказовой. (г) – Нейроны в состоянии перичеселлюлярного отека. Срок наблюдения 7 суток, импрегнация по Рассказовой.

пытки пересадки нервных ганглиев относятся к началу XX столетия [69–71]. Авторы проводили свободную трансплантацию чувствительных и симпатических ганглиев. Свободная пересадка каудального брыжеечного узла в стенку мочевого пузыря [42, 68] приводила к гибели почти всех нервных клеток. При пересадке того же узла в стенку мочевого пузыря или в толщу поперечно-полосатой мышцы с частичным сохранением его кровоснабжения по артериям, сопровождающим подчревные нервы, результат оказался наиболее оптимальным. Естественно было предположить, что нарушение при пересадке кровоснабжение ганглия компенсируется за счет ретроградного притока крови по артериям нервно-сосудистой ножки [68].

В дальнейшем операции по пересадке нервных ганглиев были усовершенствованы. Одна из таких реакций нейронов и нервных волокон на трансплантацию ганглия представлена на рис. 4. Однако при первых операциях положительного эффекта вообще не получали, так как вследствие анемии, нервные клетки погибали на шестые-де-

сятые сутки. Более устойчивыми оказывались отдельные чувствительные нейроны, расположенные по периферии узла. Успешной оказалась свободная трансплантация спинальных и симпатических ганглиев в богато васкуляризированные и иннервируемые ткани [42, 68]. Авторы, как правило, не находили серьезных деструктивных изменений в нейронах интрамуральных ганглиев трансплантата. Ряд исследователей отмечали, что лучшее приживание нейронов происходит при пересадке их в ткани, которые сами хорошо кровоснабжаются (мозг, мышца), а также в переднюю камеру глаза, жидкость которой является хорошей питательной средой.

Часть нейронов подвергается ретроградной дегенерации вследствие повреждения аксонов: набухание клеток, резкое смещение ядра на периферию, развитие центрального хроматолиза. Описанные изменения обратимы. Максимально они выражены первые две недели, затем постепенно уменьшаются и к моменту восстановления аксона исчезают. На отдельных двигательных нейронах выявляются синаптические окончания,

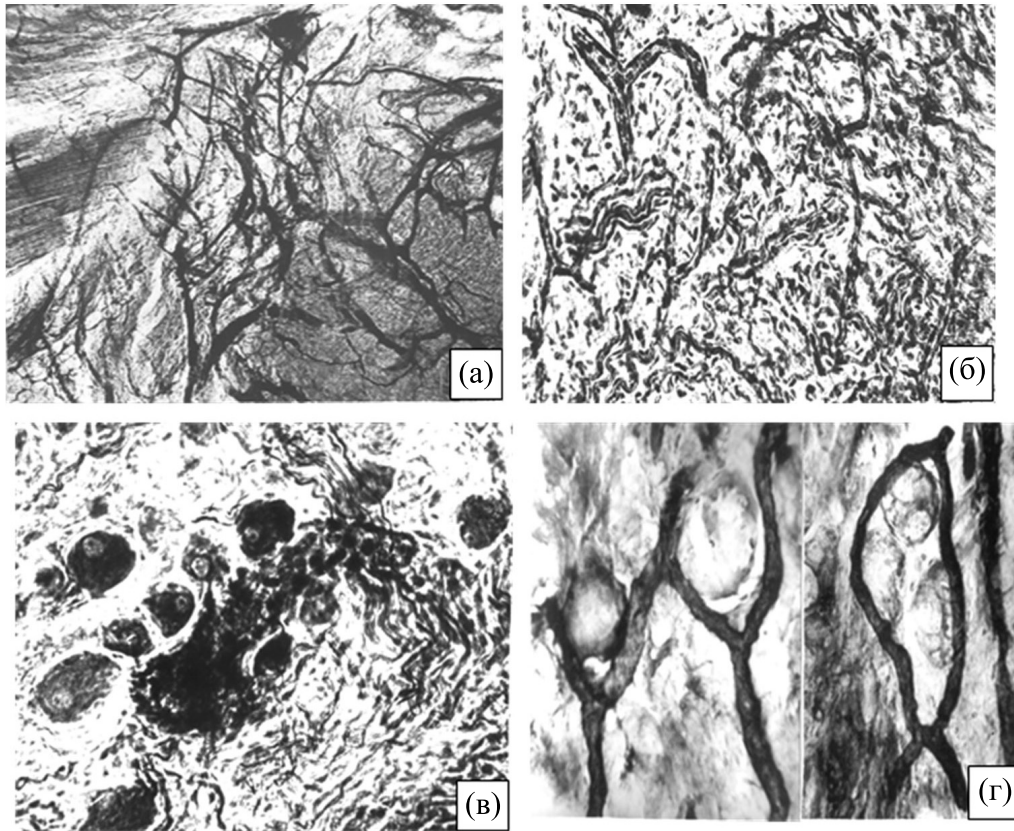


**Рис. 5.** Состояние нейронов трансплантированного ганглия (микрофотографии). (а) — Вещество Ниссля в нейронах трансплантированного ганглия в виде крупных глыбок и мелких зерен, заполняющих всю цитоплазму. Срок наблюдения пять с половиной месяцев. Окраска по Ниссля. (б) — Синаптические окончания на эфферентных нейронах каудального брыжеечного узла. Срок наблюдения 4 месяца. Импрегнация серебром по Рассказовой. (в) — Рецепторные нейроны пересаженного ганглия. Срок наблюдения 7 месяцев. Импрегнация серебром по Рассказовой. (г) — Многоклеточный дендритический гломерул. Срок наблюдения 4 месяца. Импрегнация серебром по Рассказовой.

имеющие вид темноимпрегнированных гипертрофированных бляшек. Вместе с тем уже в этом сроке в узле наблюдаются признаки регенерации, которые проявляются избыточным ростом нервных волокон и появлением колб роста (рис. 4б,в). Часть клеток изменяется позже вследствие утраты связи с преганглионарным волокном, подвергаясь транснейрональной дегенерации (нейроны сморщенные, атрофированные, теряют отростки, нарушаются ядерно-плазменные отношения, синаптические окончания деформированы). Эти изменения прогрессируют и приводят к гибели нейронов (рис. 4г).

Через 2.5–4 месяца среди сохранившихся клеток много двигательных нейронов, между которыми выделяются рецепторные клетки, которые называют также клетками Догеля II типа (рис. 5). К этим клеткам относят мультиполярные клетки с длинными дендритами. Клетками Догеля I типа называют эффекторные клетки, имеющие корот-

кие дендриты и длинный аксон. Клетки Догеля II типа не имеют синапсов. Другими словами, преганглионарные нейроны на них не оканчиваются. Поэтому Догель называл их чувствительными нейронами II типа. Эти клетки имеют разную форму — овальную, грушевидную, вытянутую. Выделяют также клетки Догеля III типа, которые представляют собой вставочные (ассоциативные) элементы, соединяющие своими отростками несколько клеток I и II типа. Их дендриты короткие, но более длинные, чем у клеток I типа. Однако они тоже не выходят за пределы данного ганглия, а образуют корзинчатые разветвления, оплетающие тела других клеток данного ганглия. Аксон клетки Догеля III типа идет в другой ганглий и там вступает в синаптическую связь с клетками I типа. Как правило, количество поврежденных нейронов заметно уменьшается к четырем месяцам после операции.



**Рис. 6.** Новообразованные кровеносные сосуды (капилляры) пересаженного ганглия. (а) – Новообразованные капилляры. Срок наблюдения 10 месяцев. Инъекция сосудов водным раствором туши. (б) – Новообразованные капилляры в соединительной ткани вокруг пересаженного узла. Срок наблюдения 4 месяца. Импрегнация по Рассказовой. (в) – Нейроны ганглия вокруг капилляра. Срок наблюдения пять с половиной месяцев. Импрегнация по Рассказовой. (г) – Капиллярные петли, окружающие нейроны; характеризуются высокой активностью щелочной фосфатазы. Срок наблюдения – 1 месяц. Метод Гомори.

Основное значение для сохранения нейронов каудального брыжеечного узла при трансплантации, как указывалось выше, имеет восстановление его кровоснабжения. В норме в каудальном брыжеечном узле основную массу (87%) составляют капилляры. Об их функциональной активности свидетельствует высокая концентрация щелочной фосфатазы эндотелия сосудов и хорошая окраска капилляров (рис. 6). Интенсивность кровоснабжения на периферии узла выше, чем в центре. В условиях пересадки нарушенное кровоснабжение ганглия быстро компенсируется за счет расширения сосудов, сопровождающих подчревные нервы (рис. 6а). Дополнительным источником кровоснабжения трансплантированного ганглия являются многочисленные капилляры, прорастающие из большой поясничной мышцы, по ходу которых наблюдается скопление нервных клеток (рис. 6б,в).

В каждой капиллярной петле ганглия содержится от одного до одиннадцати нейронов. Однако чаще всего встречаются один-два нейрона

(51,9%), как и в интактном ганглии. Из мышцы, на которую был трансплантирован узел, растет большое количество сосудов. Вначале это только капилляры диаметром от 1 до 3 мкм. К пяти месяцам появляются артериолы и венулы, а к семи-двенадцати месяцам – артерии и вены диаметром 45–48 мкм. Артерии, сопровождающие подчревные нервы, значительно расширяются, достигая в диаметре 114–115 мкм.

Наряду с новообразованными капиллярами отмечаются многочисленные новообразованные нервные волокна в соединительной ткани, окружающей трансплантированный узел (рис. 7а). Первые нервные волокна наблюдаются уже через семь суток после операции, они безмякотные, тонкие и извитые. Через год после трансплантации количество нервных волокон значительно возрастает. Можно предположить, что одним из источников новообразованных нервов являются регенерирующие ветви подчревных нервов. Они образуют пучки, которые прорастают в мышцу, обеспечивая ее реиннервацию (рис. 7б).

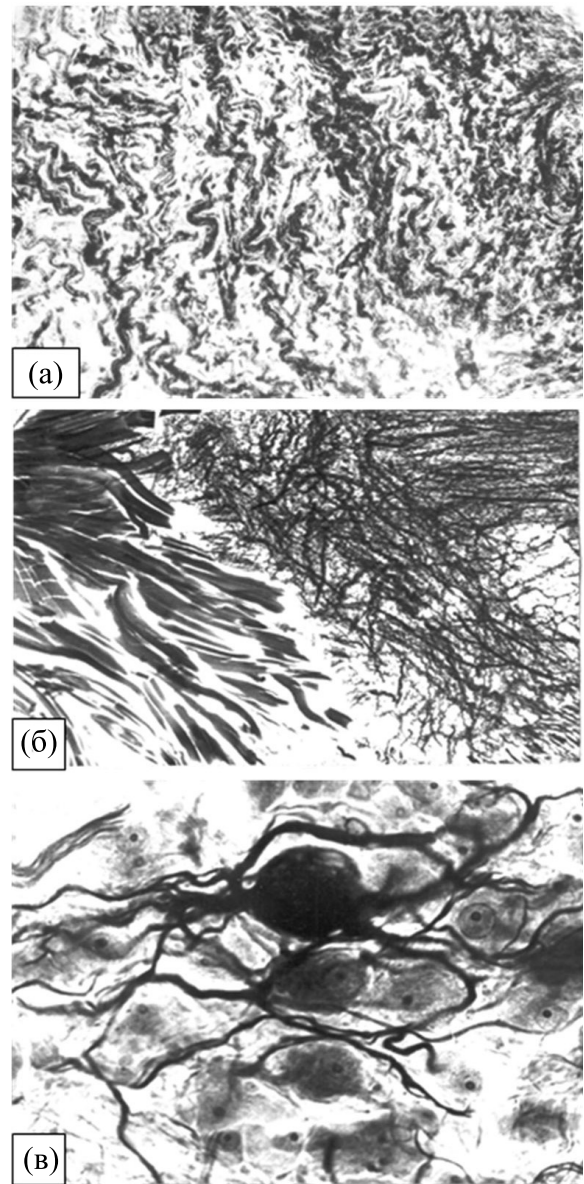
Сохранению и восстановлению двигательных нейронов способствуют чувствительные клетки Догеля II типа, которые своими многочисленными отростками охватывают большое количество эфферентных нейронов, контактируя с ними (рис. 7в). Возможно, такие контакты между рецепторными и эфферентными нейронами играют определенную роль в сохранении и восстановлении моторных нейронов при их децентрализации.

#### НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ В РАЗВИТИИ МЕТОДА ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ РЕГЕНЕРАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ

В данном подразделе мы хотели бы рассмотреть настоящее и будущее в развитии метода тканевой инженерии в различных областях регенеративной медицины. Во введении мы отмечали, что метод *tissue engineering* — это один из наиболее развивающихся методов, включающих различные подходы и приемы работы на самых разных структурно-функциональных уровнях организации живой материи [1–21, 72]. Он используется в тканевой инженерии кожи, сердца, сосудов, головного и спинного мозга. В настоящее время трудно назвать хотя бы одну область регенеративной медицины, где бы не использовали методы тканевой инженерии. Кратко назовем лишь некоторые области.

**Метод тканевой инженерии в кардиологии [72–82].** Кардиология — это один из наиболее обширных разделов медицины, занимающийся изучением сердечно-сосудистой системы человека. Основными задачами кардиологии являются исследования строения и развития сердца и сосудов, их функций, а также заболеваний, включая изучение причин их возникновения, механизмов развития, клинических проявлений, вопросов диагностики, а также разработку эффективных методов их лечения и профилактики. Одним из перспективных направлений в кардиологии является использование плюрипотентных стволовых клеток для решения задач тканевой инженерии в кардиологии.

Знания о биологии плюрипотентных стволовых клеток продвинулись до такой степени, что теперь ученые и медики могут генерировать большинство клеток человеческого тела в лаборатории. Кардиомиоциты, полученные из плюрипотентных стволовых клеток, могут быть использованы как при проведении операций, так и для разработки новых лекарственных препаратов. В настоящее время плюрипотентные стволовые клетки находятся в активной фазе клинических испытаний для лечения сердца [73–81].



**Рис. 7.** Нервные волокна и рецепторные нейроны пересаженного ганглия. (а) — Новообразованные нервные волокна в соединительной ткани, окружающей трансплантированный узел. Срок наблюдения 4 месяца. Импрегнация серебром по Рассказовой. (б) — Новообразованные нервные волокна в сращении между трансплантированным узлом и мышцей. Срок наблюдения 7 месяцев. Импрегнация серебром по Рассказовой. (в) — Рецепторная клетка Догеля II типа. Срок наблюдения 7 месяцев. Импрегнация серебром по Рассказовой.

**Метод тканевой инженерии в неврологии, невропатологии и психиатрии [83–90].** Неврология представляет собой обширную группу медико-биологических научных дисциплин, которая изучает нервную систему как в норме, так и в патологии. Согласно более развернутому определению неврология — это медико-биологическая наука,



изучающая строение и функции нервной системы в норме и патологии, закономерности ее фило- и онтогенеза, и, разрабатывающая методы распознавания, лечения и предупреждения ее заболеваний. Она включает анатомию, гистологию, эмбриологию и сравнительную анатомию нервной системы. Невропатология занимается изучением причин заболеваний нервной системы (этиология) и механизмов развития болезней (патогенез). Основная функция психиатрии состоит в диагностике и лечении психических расстройств. Она включает исследование различных нарушений адаптации, связанных с настроением, поведением, познанием и восприятием. Оказалось, что метод тканевой инженерии был успешно адаптирован для решения ряда актуальных задач этого направления медико-биологических наук. Рассмотрим лишь некоторые аспекты применения перспективного метода тканевой инженерии в неврологии, невропатологии и психиатрии.

В последние десятилетия активно развиваются представления об «инграммах» и «инграммных клетках», как субстратах для хранения памяти [83–86]. Авторы ряда работ исследуют и анализируют новую роль микроглии в синаптической пластичности, познании и заболеваниях. Разветвленная микроглия, традиционно считавшаяся функционально покоящейся в нормальном мозге, на самом деле очень динамична и пластична. Ослабление или потеря синапсов приводит к забыванию связанных воспоминаний [86]. Новые методы тканевой инженерии в неврологии и психиатрии способны проникнуть в «банк данных памяти и воспоминаний» человека [84–86]. Согласно современным представлениям инграмма – это полная, вплоть до мельчайших подробностей, запись каждого ощущения, имевшегося в момент полной или частичной бессознательности, вызывающая в дальнейшем отключение от рационального мышления или поведения (абerrацию) у человека. Инграммы составляют основу многих психосоматических и психических заболеваний человека [85, 86]. Считается, что в подсознании человека может одновременно находиться множество инграмм. Они могут активироваться («всплывать») под влиянием ассоциативных образов или обстоятельств и вызывать болезненное состояние организма. Считается также, что синапсы между «инграммными клетками» являются субстратами для хранения памяти, а ослабление или потеря этих синапсов приводит к забыванию связанных воспоминаний [84–86]. Исследователи обнаружили, что поглощение синаптических компонентов микроглией в гиппокампе здоровых взрослых мышей приводит к деградации памяти. Истощение микроглии или ингибирование микроглиального фагоцитоза предотвращало забывание и диссоциацию клеток

инграммы. Ученые продемонстрировали, что микроглия регулирует забывание зависимым от комплемента и активности образом [84]. Это было доказано путем введения фактора ускорения распада комплемента CD55. Комплементом называется сложный комплекс белков, формирующий каскадные системы, способные к быстрому, многократно усиленному ответу на действие первичного сигнала или патогенного фактора. Многократное усиление каскадных систем происходит за счет того, что продукт одной реакции служит катализатором последующей реакции (каскадный процесс). Кроме того, оказалось, что микроглия вовлечена как в процесс, связанный с нейрогенезом, так и в процессы деградации памяти, не связанные с нейрогенезом [85–89]. Литературные данные [85–89] позволяют считать, что имеются основания, допускающие комплемент-зависимую элиминацию синапсов с участием микроглии. Не исключено, что этот механизм можно рассматривать как один из механизмов, участвующих в процессах забывания отделенных воспоминаний [85–89]. Нарушение функции микроглии может вызывать синаптическую дисфункцию и избыточную потерю синапсов на ранних стадиях заболевания, вызывая ряд последующих патологий. Авторы работы [90] пришли к выводу, что будущее исследований механизмов обучения и памяти будет включать использование сложных молекулярных, клеточных, физиологических и поведенческих подходов, которые позволят установить причинно-следственную связь между нейронами, микроглией, памятью и другими функциями мозга. Результаты этих исследований могут быть использованы для лечения заболеваний, включая болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также другие нервно-психические расстройства. Болезнь Альцгеймера (известна также как сенильная деменция альцгеймеровского типа) – это нейродегенеративное заболевание, впервые описанное в 1907 г. немецким психиатром А. Альцгеймером (1864–1915). Как правило, эта болезнь обнаруживается у людей старше 65 лет. Однако существуют и ранние формы болезни Альцгеймера. Общемировая заболеваемость на начало и первое десятилетие XXI века (2006 г.) оценивалась в 26.6 млн человек. Болезнь Альцгеймера активно прогрессирует. Ученые и врачи предполагают, что к 2050 г. число больных может вырасти до 100 млн человек. Болезнь Альцгеймера характеризуется синаптической дисфункцией, сопровождающейся микроскопически видимым накоплением внеклеточных патологических белковых отложений ( $\beta$ -амилоидных и тау-белковых отложений) и клеточной дистрофией с вовлечением, как нейронов, так и глии [90]. На поздних стадиях болезни Альцгеймера наблюдается выраженная потеря синапсов и нейронов в нескольких по-разному пораженных об-

ластях мозга. Недавние исследования прогрессирующей болезни Альцгеймера с использованием посмертных образцов мозга продемонстрировали прямое участие микроглии в синаптических изменениях. Варианты гена аполипопротеина Е и триггерных рецепторов, экспрессируемых на миелиоидных клетках, определяют активность микроглии, а также метаболизма липидов в клетках ЦНС. Авторы рассматривают данные, которые могут помочь объяснить аномальный метаболизм липидов, активацию микроглии и патофизиологию синапсов, которые взаимосвязаны при болезни Альцгеймера [90].

**Метод тканевой инженерии кровеносных сосудов** [91–93]. Сосудистый анастомоз – это соединение между двумя кровеносными сосудами, например между артериями (артерио-артериальный анастомоз), между венами (венозно-венозный анастомоз) или между артерией и веной (артерио-венозный анастомоз). Французский сосудистый хирург А. Каррель (1873–1944) считается изобретателем сосудистых анастомозов методом оригинального сосудистого шва «конец в конец» (1905–1906). После этого изобретения восстановление и замена кровеносных сосудов стали ключом к лечению острых травм, а также хронического атеросклеротического заболевания. Известно, что артерии выполняют различные механические и биологические функции, такие как проведение крови к тканям, взаимодействие с системой свертывания крови и модулирование сопротивления кровотоку. В ранних исследованиях по замене артерий использовались искусственные материалы. В последние десятилетия применяются полимерные ткани. Благодаря достижениям в инженерии соединительных тканей, в том числе артерий, регенеративная медицина достигла такого высокого уровня развития, что эти методы стали основой хирургического лечения сосудистых заболеваний человека [91–93].

## ПЕРСПЕКТИВЫ

Основная цель работы состояла не только в том, чтобы проанализировать перспективные методы тканевой инженерии, которая в настоящее время использует все современные методы физики и биофизики, неврологии и биологии, включая методы физиологии и медицины, описанные зарубежными учеными. Особое внимание в этом обзоре мы уделили исследованиям белорусских ученых, которые, опираясь на достижения российских ученых, создали новое направление в хирургии, трансплантологии/ трансплантации органов, неврологии и в других областях медицины. Однако при создании нового центра местной нейрогуморальной регуляции (метод ганглиопексии, основанный на образовании новых нервных и сосудистых связей) нередко (в 5–30% случаев)

наблюдается развитие деструктивных изменений в перемещенном ганглии, приводящих к сосудистым осложнениям, повышающих риск летальности. Причины этого явления до сих пор до конца неизвестны, механизмы не ясны, и, практически никто не знает, как можно предотвратить риск летального исхода после операций, связанных с трансплантацией вегетативных ганглиев с целью создания новых центров местной нейрогуморальной регуляции пораженных внутренних органов. В этой работе мы хотели бы обсудить механизмы, которые способны защитить нервные клетки и предотвратить развитие в них деструктивных изменений.

Эти механизмы исследовались и развивались независимо от белорусских коллег в совершенно другом медико-биологическом контексте. Еще в 70-х годах XX века один из авторов этой работы обратил внимание на циклические процессы с участием активных форм азота и кислорода. Циклические изменения концентрации NO и  $\bullet\text{O}_2$  в различных клетках тканей и в целом организме давали основания предполагать, что эти активные соединения управляются циклами NO и  $\bullet\text{O}_2^-$  и являются существенной частью регуляторных механизмов клеток тканей живых организмов, защищающих клетки и организм в целом от развития оксидативного и нитрозативного стресса [94, 95]. Анализ данных литературы и результатов собственных исследований привели к формулировке и обоснованию концепций *цикла оксида азота* и *супероксидного анион-радикала* [96–108]. Результаты этих исследований, их обобщения были доложены в Стокгольме в Каролинском институте и включены в работу, опубликованную в Nature Chemical Biology [109].

Важную роль в обосновании концепции *циклов оксида азота* и *супероксидного анион-радикала* сыграли обнаруженные многочисленные нитритредуктазные реакции с участием гемсодержащих белков – гемоглобина, миоглобина, цитохромоксидазы ( $\text{cyt } a + a_3$ ) и цитохрома P-450, которые в условиях гипоксии/ишемии способны восстанавливать ионы  $\text{NO}_2^-$  в NO. Вместе с NO-синтазными реакциями они дополнили цепочку нитритредуктазных реакций и привели к обоснованию концепции *цикла оксида азота* и *супероксидного анион-радикала* [96, 101–103]. В последние десятилетия ученые разных стран мира обнаружили множественные формы гемоглобинов, как в клетках тканей млекопитающих, так и в клетках других организмов, прошедших стадии адаптации к появлению кислорода в процессе эволюции жизни на нашей планете. Одним из таких глобинов является цитоглобин (нейроглобин) центральной и периферической нервной системы с молекулярной массой 17 кДа, содержащий около

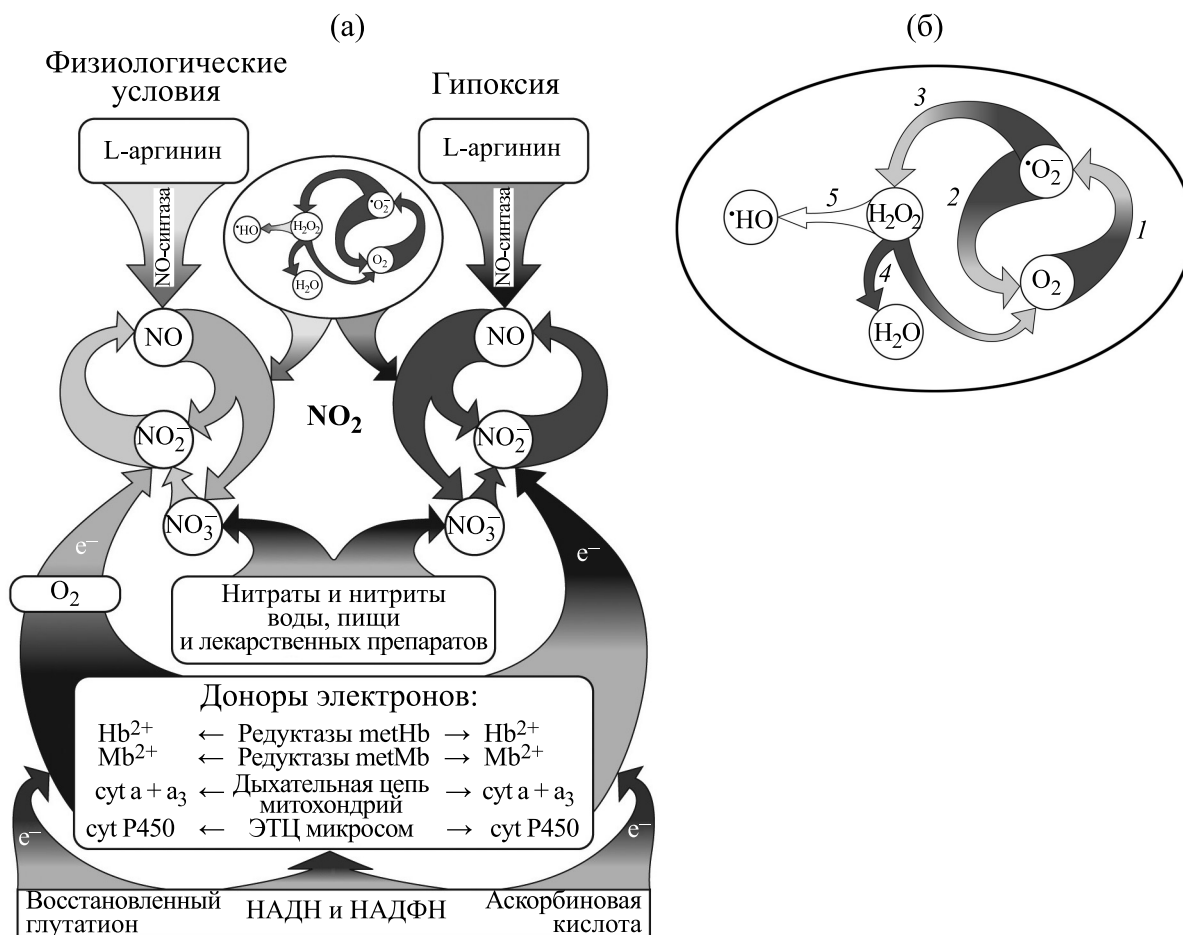


Рис. 8. Циклы оксида азота (а) и супероксидного анион-радикала (б).

150 аминокислотных остатков, последовательность которых приблизительно на 20% совпадает с таковой гемоглобина и миоглобина [110, 111]. Он также присутствует в сетчатке, эндокринных тканях и в спинномозговой жидкости. Этот белок получил второе название – нейроглобин. Первые нейроглобин был обнаружен в Германии в 2000 г., а результаты исследования были опубликованы в журнале Nature [112]. В указанных работах высказывается идея о защитной функции гемсодержащих белков от оксидативного и нитрозативного стресса (в результате связывания избытка NO и  $\text{O}_2^{\cdot-}$ ). Эти идеи мы высказывали еще в 1970–1990 гг., анализируя нитритредуктазную активность гемсодержащих белков и роль циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала в защите клеток от повреждающего воздействия активных форм азота и кислорода (рис. 8). Почему эти циклы оказались столь важными для защиты клеток живых организмов от повреждений?

Общее содержание железа ( $\text{Fe}^{2+}$ ) в организме составляет примерно 3–4 г. Около 70% всего же-

леза включено в состав гемоглобина эритроцитов. Гемоглобин составляет примерно 98% массы всех белков эритроцита. За счет своей структуры гемоглобин участвует в переносе  $\text{O}_2$  и в связывании NO. Кроме того, гемоглобин переносит  $\text{CO}_2$  от тканей к легким. Остальные 25–30% железа хранятся в виде миоглобина, цитохромов, в том числе цитохрома c, цитохромоксидазы (cyt a + a<sub>3</sub>), цитохрома P-450, нейроглобинов, гуанилатциклазы, каталазы, пероксидазы. Кроме того,  $\text{Fe}^{2+}$  входит в состав белков, не содержащих гемогруппы – железосерных белков и флавопротеинов, содержащих железо. В связи с этим в настоящее время идея о том, что одна из основных функций всех  $\text{Fe}^{2+}$ -содержащих белков и низкомолекулярных соединений состоит не только в переносе кислорода на большие расстояния, но и в связывании и нейтрализации NO и  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , становятся все более популярными [111–117]. Без этой функции гемсодержащих белков жизнь в условиях наличия кислорода в атмосфере не могла бы развиваться, а живые организмы не смогли бы адаптироваться к

относительно новым условиям существования, возникших после появления кислорода на нашей планете. Недаром классики биологии в своих обобщениях приходили к выводу, что «история кислорода — это история жизни на Земле» (Л. Траубе). Выдающийся отечественный биофизик Н.В. Тимофеев-Ресовский неоднократно говорил в своих выступлениях: «любое биологическое исследование оказывается оправданным лишь в том случае, если оно имеет более близкий или далекий, но обязательно эволюционный выход». Он был солидарен с обобщающими выводами физиолога академика Л.А. Орбели: «мы должны стремиться к тому, чтобы каждую функцию ...рассмотреть с точки зрения истории ее формирования. Это есть вопрос об изучении эволюции функций. В одном случае мы просто прослеживаем исторический путь развития тех или иных функциональных отношений, а во втором случае мы подходим к пониманию того, в чем заключается эволюционный процесс, почему именно так протекал эволюционный процесс на основе тех функциональных превращений, которые возникали в живых организмах». На протяжении более 40 лет мы стремились установить преемственную связь развиваемых нами концепций с идеями классиков науки — Р. Вирхова, А. Пуанкаре, Л.А. Орбели, А.Д. Сперанского. Продолжая исследования и обобщение новых данных, полученных с коллективами современных ученых (Л.М. Чайлахяном, Н.В. Самосудовой, Н.П. Ларионовой) [118–131], Н.С. Косицыным [132], Л.М. Рошалем [133–135, 141, 142], В.Г. Пинелисом [136–142], Б.И. Ходоровым [139], В.М. Чертоком [144–146], В.Н. Гуриным [147] и В.Н. Швалевым [104, 145, 149–154], мы стремились связать их в единую логическую систему. Формулируя новые обобщения, мы видели, что они легко встраиваются в существующую систему знаний, и дополняют идеи неврвизма, развиваемые на протяжении последних 250 лет [155]. Это позволило нам выйти на теорию *типового патологического процесса*, активно развиваемую в последние десятилетия [106]. Оказалось, что концепции циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала [95–106], *принципы цикличности и голографический принцип* [101–103, 105], над которыми мы работали на протяжении последних десятилетий, хорошо дополняют теорию типового патологического процесса [106, 156–161].

Самым существенным моментом для современной биологии и медицины мы считаем следующие выводы: 1) патология начинается с нарушения *нормальных регуляторных циклов*, которые поддерживают основные биохимические и физиологические показатели в пределах нормы; 2) *циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала с их гемсодержащими белками и системами антиоксидантной защиты (ферментативной и не-*

*ферментативной)* не допускают прямого взаимодействия  $\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  и образования диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ) и  $\text{OH}$ -радикалов, способных разрушать практически все компоненты клеток и субклеточных структур. Именно эти циклы, в первую очередь, обеспечивают нормальное протекание энергетических процессов, сопряженных с процессами дыхания; 3) нарушение указанных выше циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала ведет к переходу от нормы к развитию различных патологических процессов. Патологический процесс, развивающийся при пандемии COVID-19, не стал исключением [162–164]. Он оказался зависимым от оксидативного и нитрозативного стресса, а вещества ивер(о)мектин (полициклическое соединение, содержащее  $\text{OH}$ -группы), и ловушка  $\text{NO}$  — диэтилдитиокарбомат — оказались способными снизить смертность от COVID-19 в сотни раз [162–164].

Циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала (рис. 8), выполняющие защитную функцию клеток и организма в целом, составили ядро концепции типового патологического процесса и обобщающей концепции развития патологических процессов [97–107]. Наши идеи о нитритредуктазных реакциях гемсодержащих белков, о которых мы писали еще в 70–80-х годах XX века [94], были поддержаны учеными США и Европы [109, 113–116]. Что же предшествовало развитию указанных выше концепций цикла оксида азота и супероксидного анион-радикала (рис. 8)?

В цикле оксида азота можно выделить  $\text{NO}$ -синтазную компоненту ( $\text{L}$ -аргинин  $\rightarrow \text{NO}$ ), осуществляющую синтез  $\text{NO}$  в присутствии кислорода, и нитритредуктазную компоненту, активность которой резко возрастает в отсутствие кислорода (гипоксия/ишемия). Ионы  $\text{NO}_2^-$ , образующиеся из  $\text{L}$ -аргинина, могут вновь при участии нитритредуктазных систем, включающих в себя гемоглобин, миоглобин и цитохромы ( $\text{cyt } a + a_3$ ,  $\text{cyt } P-450$ ), замыкать в цикл цепочку ( $\text{L}$ -аргинин  $\rightarrow \text{NO} \rightarrow \text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ). Кислород, связываясь с гемом, ингибирует нитритредуктазную активность этих белков. При гипоксии и функциональной нагрузке, когда гемсодержащие белки переходят в дезокси-форму, ионы  $\text{NO}_2^-$  начинают активно восстанавливаться, акцептируя электроны с этих гемсодержащих белков. В цикле супероксидного анион-радикала происходят: 1) — восстановление  $\text{O}_2$  и образование супероксидного анион-радикала; 2) и 3) — реакции дисмутации супероксида, катализируемые супероксиддисмутазой; 4) — разложение пероксида водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) на воду ( $\text{H}_2\text{O}$ ) и молекулярный кислород ( $\text{O}_2$ ), осуществляемое ферментом каталазой; пе-

роксид водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) также разлагается с образованием двух молекул  $\bullet\text{OH}$ -радикала. Циклическая регуляция активных форм азота и кислорода обеспечивает превращение этих активных, высокореакционных соединений в менее активные вещества. При нарушении циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала появляются еще более активные молекулы диоксида азота ( $\text{NO}_2$ ) и пероксинитритов, вновь распадающихся на  $\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалы, которые повреждают основные компоненты живых организмов.

Анализ данных литературы о химических реакциях взаимодействия  $\text{NO}$  с  $\text{O}_2$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  позволил нам сделать следующие выводы.

1. Скорость реакции убывания  $\text{NO}$  при взаимодействии с  $\text{O}_2$  относительно невелика и соответствует скорости реакции первого порядка ( $k = 0.124 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ ) [165].

2. С гемсодержащими белками  $\text{NO}$  может взаимодействовать, образуя нитрозильный комплекс с  $\text{Fe}^{2+}$  в активном центре. Константа скорости взаимодействия, как правило, варьирует в пределах  $10^3$ – $10^7 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$  в зависимости от состояния железа ( $\text{Fe}^{2+}$  или  $\text{Fe}^{3+}$ ) и окружения гема [166].

3. Одновременное повышение содержания активных форм азота ( $\text{NO}$  и продуктов его превращения) и кислорода ( $\bullet\text{O}_2^-$ ) приводит к тому, что они начинают взаимодействовать друг с другом в общих местах их образования со скоростью в 100000 раз выше, чем с известными природными антиоксидантами, входящими в состав живых организмов. Скорость реакции  $\text{NO}$  с  $\bullet\text{O}_2^-$  настолько высокая, что она ограничена только скоростью диффузии молекул друг к другу. Константы скоростей реакций для взаимодействия  $\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  ( $6.7 \pm 0.9$ ) $\cdot 10^9 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ , что в  $10^5$  (или в 100000) раз выше, чем с известными природными фенольными антиоксидантами.

Согласно последним данным константы скорости взаимодействия 19 фенольных природных антиоксидантов в реакциях с супероксидным анион-радикалом оказались сопоставимыми. Они находятся в интервале  $(6.8$ – $11.0)\cdot 10^4 \text{ л}\cdot\text{моль}^{-1}\cdot\text{с}^{-1}$ , что можно связать с небольшим влиянием структурных особенностей, в частности, с числом и положением гидроксильных групп, а также стерическими эффектами заместителей [167–169]. Поэтому при одновременном появлении достаточного количества для непосредственного взаимодействия  $\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  практически все антиоксидантные системы живых организмов оказываются

выключенными, а  $\text{NO}$  и  $\bullet\text{O}_2^-$  начинают активно продуцировать  $\bullet\text{NO}_2$ ,  $\bullet\text{OH}$ -радикалы и анионы пероксинитритов, которые после протонирования вновь превращаются в  $\bullet\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалы. Эти соединения могут участвовать в цепных свободно радикальных процессах и способны повреждать практически все компоненты клеток. Именно поэтому все патологические процессы, развивающиеся при гипоксии/ишемии, воспалительных процессах и развитии иммунных и аутоиммунных заболеваний, связанные с образованием  $\text{NO}$ ,  $\bullet\text{O}_2^-$ ,  $\bullet\text{NO}_2$  и  $\bullet\text{OH}$ -радикалов, оказались зависимыми от циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. Эта способность указанных циклов, содержащих систему гемсодержащих белков и антиоксидантных систем (ферментативных и неферментативных), обусловлена связыванием или переводом  $\text{NO}$ ,  $\bullet\text{O}_2^-$  в менее активное состояние.

Эти идеи, высказанные химику (по образованию), вице-президенту АН СССР, академику АН СССР Ю.А. Овчинникову, и идеи о защитной роли циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала (в самой простейшей форме) были поддержаны для дальнейшего их воплощения в решение практических задач здравоохранения. Дело в том, что на протяжении 18 лет в СССР (1962–1980 гг.) отмечалось снижение средней продолжительности жизни. Причины этого явления были неизвестны. Поэтому на первом этапе преодолеть снижение средней продолжительности жизни в СССР стремились именно за счет увеличения количества врачей, больниц и поликлиник. За 69 лет в СССР (1922–1991 гг.) количество докторов в стране выросло более чем в 60 раз, с 10.9 тыс. в 1921 г. до 667.3 тыс. в 1990 г. Перед Великой Отечественной войной на 10000 человек населения приходилось 7.4 врача, перед развалом СССР – 45. В 70-х годах XX века, после того, как число врачей на территории СССР (1/6 часть суши) стало превышать все мыслимые пределы (около 20–25% мировых показателей) (табл. 1), а проблема сокращения средней продолжительности жизни в СССР продолжала усугубляться, потребовались принципиально новые идеи, воплощение которых было отмечено как одно из наиболее ярких достижений Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР/РАН [170]. Суть этого достижения состояла в том, что снижение нитратно-нитритного фона, нитритредуктазной активности ферментативных систем млекопитающих, а вместе с ними и концентраций  $\text{NO}$  и  $\text{NO}_2$  в организме населения в СССР, привело к остановке катастрофического снижения средней продолжительности жизни населения СССР (рис. 9). В дальнейшем это положило нача-

**Таблица 1.** Количество врачей в СССР и других странах (обобщающий анализ по данным, представленным на сайтах Интернета)

	Годы	Численность врачей всех специальностей	
		Всего, тыс. человек	На 10000 человек населения
СССР	1966	577.7	24.6
РСФСР		328.3	25.8
Украинская ССР		114.0	24.8
Белорусская ССР		19.8	22.6
Узбекская ССР		19.5	17.9
Казахская ССР		23.4	18.9
Грузинская ССР		16.4	35.5.
Азербайджанская ССР		11.6	24.1
Литовская ССР		7.0	23.1
Молдавская ССР		6.3	18.5
Латвийская ССР		7.5	32.6
Киргизская ССР		5.3	19.4
Таджикская ССР		4.1	15.4
Армянская ССР		6.3	28.1
Туркменская ССР		4.2	21.4
Эстонская ССР	4.0	30.7	
Англия	1963	(79.1)	(14.7)
Индия	1961	83.3	1.9
Иран	1964	8.4	3.7
Италия	1961	81.2	16.3
Пакистан	1960	8.7	0.9
США	1964	360.3	18.6
Турция	1963	10.1	3.3
Федеративная Республика Германии	1965	110.4	19.3
Франция	1964	75.2	15.4
Япония	1964	139.6	14.3

лу роста данного показателя в период 1980–1990 гг. на 3–5 лет в разных регионах страны (рис. 9). После решения этой проблемы стало ясно, что решение Н.С. Хрущева в мае 1957 г. по-

высить урожайность сельскохозяйственных культур – кормовой базы для мелкого, крупного рогатого скота и птиц – с целью догнать и обогнать США по производству мяса, масла и молока с по-

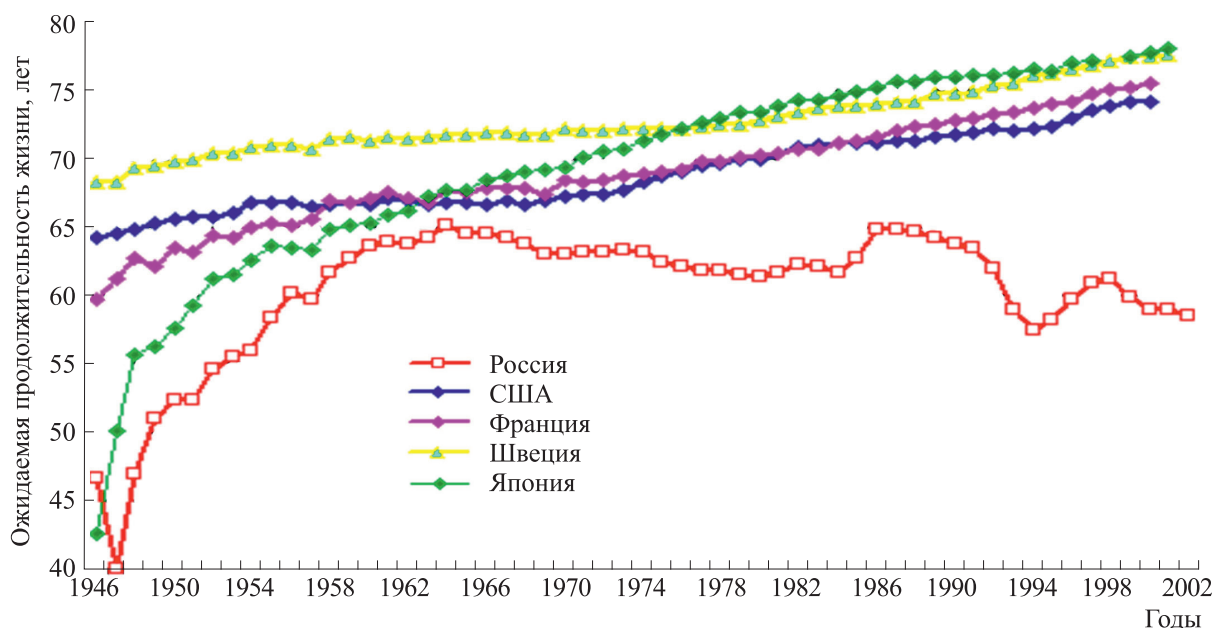


Рис. 9. Продолжительность жизни в СССР/России, США, Франции, Швеции и Японии (1946–2002 гг.). Источник: Human Mortality Database, [http://c.avsim.su/i?u=http://www.demoscope.ru/weekly/2004/0169/img/t\\_graf01\\_1.gif](http://c.avsim.su/i?u=http://www.demoscope.ru/weekly/2004/0169/img/t_graf01_1.gif).

мощью химизации сельского хозяйства (азотных удобрений), стало основной причиной снижения средней продолжительности жизни в СССР. Эта причина в виде повышенного химического фона нитратов и нитритов в воде и пищевых продуктах, а также окислов азота в воздухе воздействовала на здоровье, продолжительность жизни и демографические показатели на протяжении по крайней мере 18 лет (с латентным периодом в 5 лет). После выяснения причины снижения средней продолжительности жизни в СССР (1983) о нитратах и нитритах узнали практически все жители страны. Начиная с 1985 г. эту проблему стали активно решать в НИИ канцерогенеза АМН СССР/РАМН, Онкологическом научном центре АМН СССР/РАМН (ныне НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России), а спустя 6 лет (1989–1992 гг.) – в Институте питания АМН СССР/РАМН и других институтах РАН и РАМН.

В конечном итоге высказанные идеи и обнаруженные одним из соавторов статьи механизмы способствовали тому, что в тяжелые годы перестройки, низких цен на нефть, пустых прилавков в магазинах СССР, численность населения за 10 лет (1980–1990) выросла на 24.1 млн человек (с 264.5 млн человек в 1980 г. до 288.6 млн человек в 1990 г.). К началу 1991 г. численность населения (по текущей оценке) возросла до 289.2 млн человек. Независимо от того, в каком бы качестве нашу страну или наши страны не рассматривать – СССР, одну или две страны из содружества стран СНГ (Беларусь или Россию) – за последние 100 лет (1922–2022) это был самый высокий прирост

численности населения, а выполнение этого проекта оказалось самым дешевым проектом за все годы существования АН СССР/РАН (оплата стипендии одному аспиранту – В.П. Реутову).

Указанные выше механизмы не потеряли своей актуальности в настоящее время применительно практически ко всем патологическим процессам, которые развиваются на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов, активации иммунных и аутоиммунных процессов [98, 99, 104, 109, 132–143, 149–154, 171–178]. Эти же механизмы развиваются при решении задач тканеинженерных конструкций, связанных с созданием нового центра местной нейрогуморальной регуляции, основанного на образовании новых нервных и сосудистых связей [59]. Поэтому у нас есть все реальные основания для того, чтобы показать, что те 5–30% случаев при решении указанных выше задач тканеинженерных конструкций, когда наблюдается развитие деструктивных изменений в перемещенном ганглии, приводящих к сосудистым осложнениям и повышению летальности обусловлены общими обсуждаемыми нами механизмами. Хотя, как указывалось выше, до сих пор причины этого явления не были известны, механизмы не ясны, и практически никто не знал, как можно предотвратить риск летального исхода после операций, связанных с трансплантацией вегетативных ганглиев с целью создания новых центров местной нервно-гуморальной регуляции пораженных внутренних органов. Мы предполагаем, что в результате объединения усилий бело-

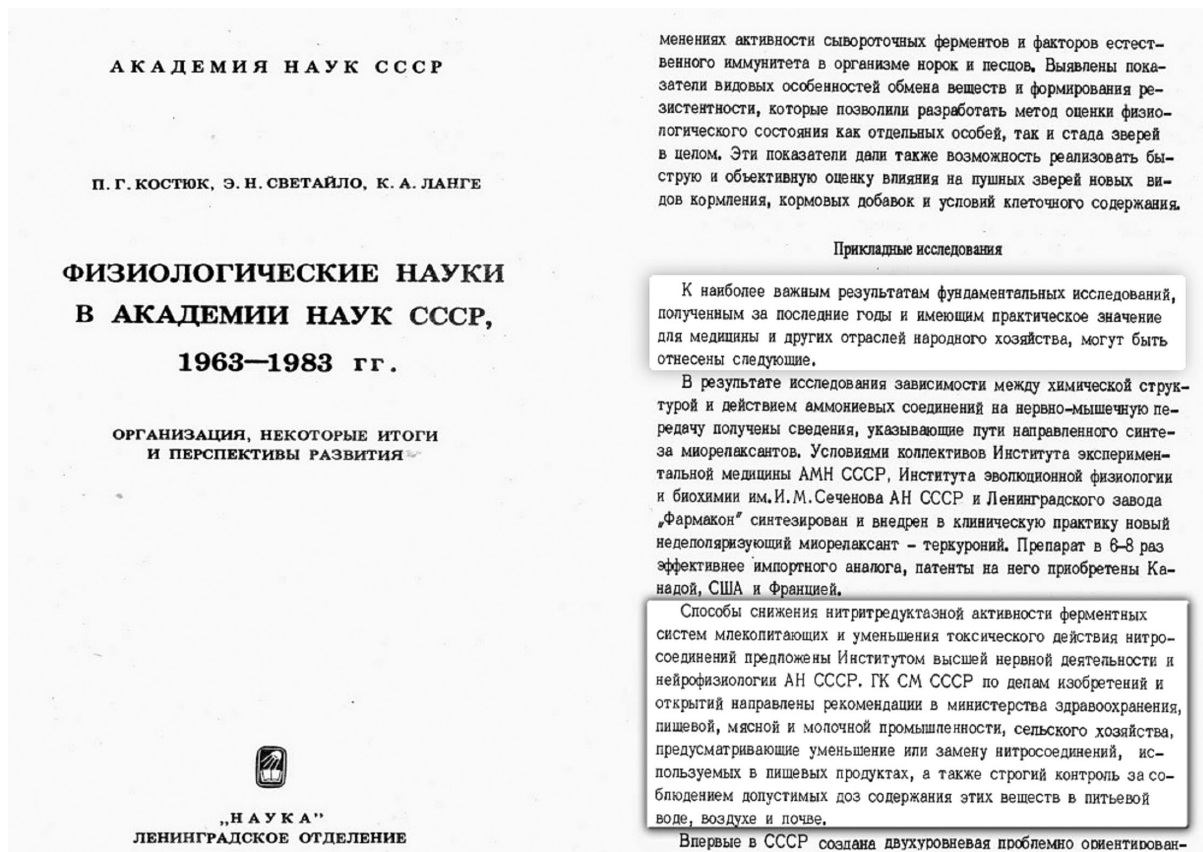


Рис. 10. Отчет по Отделению физиологии АН СССР (1963–1983 гг.) акад. АН СССР П.Г. Костюка, Э.Н. Светайло и К.А. Ланге [170].

русских ученых и авторов этой статьи удастся решить указанную выше актуальную задачу.

В завершение нашего обзора хотелось бы отметить тот незаметный, но существенный вклад ученых, возглавлявших АН СССР/РАН, которые смогли предвидеть долговременные последствия некоторых открытий. Еще раз подчеркнем, что достижение Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии АН СССР было поддержано вице-президентом АН СССР академиком АН СССР Ю.А. Овчинниковым, а другим ученым — академиком-секретарем Отделения физиологии АН СССР академиком АН СССР П.Г. Костюком — это достижение было отнесено к научным достижениям, имеющим наибольшее практическое значение для физиологии, медицины и народного хозяйства (рис. 10) [170]. Несомненно, что без поддержки директора ИВНД и НФ АН СССР/РАН академика РАН П.В. Симонова эта работа также не могла бы развиваться и выполняться в те годы, когда о роли НО в реализации проблем памяти и обучения никто еще не думал и не обсуждал ее в контексте нейрофизиологии не только в нашей стране, но и в мире. Эти ученые заботились о результатах, спо-

собных изменить медико-биологические перспективы науки в своей стране. О некоторых ученых, оказывавших поддержку практически всем нашим исследованиям, мы написали в статьях и книгах [148, 171–180].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдавая должное перспективным методам тканевой инженерии, развиваемым и описанным зарубежными учеными, особое внимание в этом обзоре мы уделили исследованиям белорусских ученых, которые, опираясь на достижения российских ученых, создали новое направление в биофизике, неврологии и медицине. Именно они стояли у истоков развития этого метода — метода создания нового центра местной нейрогуморальной регуляции, основанного на образовании новых нервных и сосудистых связей.

Анализируя литературные данные и результаты собственных исследований, мы пришли к важному выводу. Он состоит в том, что при многих патологических процессах, протекающих на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов и активации иммунных/аутоиммунных



процессов наблюдается химический или свободнорадикальный резонанс. В ходе этого свободно-радикального резонанса в течение короткого времени повышенные концентрации NO и  $\bullet\text{O}_2^-$  взаимодействуют друг с другом с очень высокими скоростями и завершаются образованием высокотоксичных и высокореакционных соединений — NO<sub>2</sub>, OH-радикалов, пероксинитритов, которые вновь превращаются в NO, NO<sub>2</sub> и OH-радикалы, замыкая, тем самым, патогенетический цикл. Это такие реакции, которые способны к *цепным свободнорадикальным процессам*, разрушающим практически все компоненты клеток и субклеточных структур. Однако если снизить концентрацию NO или  $\bullet\text{O}_2^-$  при помощи ингибиторов NO-синтаз, ловушек NO (например, диэтилдитиокарбамата — дисульфирама) и/или ингибиторов свободно радикальных процессов с участием NO или  $\bullet\text{O}_2^-$ , то можно влиять практически на все патологические процессы, протекающие на фоне гипоксии/ишемии, воспалительных процессов и активации иммунных/аутоиммунных процессов. У нас есть все основания предполагать, что эти же процессы и механизмы развиваются при решении как задач, связанных с геморрагическим, ишемическим инсультами [181–187], а также задач тканеинженерных конструкций, которые включают создание нового центра местной нейрогуморальной регуляции, основанного на образовании новых нервных и сосудистых связей [41–57]. Поэтому мы полагаем, что, используя ингибиторы NO-синтаз, ловушки NO (типа диэтилдитиокарбамата) и/или ингибиторы свободно радикальных процессов с участием NO или  $\bullet\text{O}_2^-$  можно снизить количество летальных исходов в тех 5–30 % случаев, когда наблюдается развитие деструктивных изменений в перемещенном ганглии.

В завершение статьи мы хотели бы обратить внимание на механизмы, которые действуют с реализацией *принципов голографии и цикличности* практически на всех структурно-функциональных уровнях живых систем. Именно это обстоятельство создает условия для существования своеобразного общего знаменателя практически для всех патологических процессов при нарушении регуляторных циклических механизмов. Известно, что всякое обобщение до известной степени предполагает веру в единство и простоту природы (А. Пуанкаре). Что касается единства, то ученые, как правило, не встречают каких-либо затруднений. Вопрос заключается в том, *каким образом природа является единой* (А. Пуанкаре). На протяжении более 45 лет мы стремились раскрыть это единство. Анализируя многочисленные данные литературы и результаты наших экспериментов, мы неоднократно писали, что ука-

занное выше единство обусловлено тем обстоятельством, что кроме *атомарного принципа существования материи*, который безоговорочно принимается всеми учеными, действуют еще *принцип цикличности* и *голографический принцип* [100–103]. Осознание этих принципов в XXI веке позволит понять, почему «все процессы осуществляются циклически, и, каждый процесс имеет свою цикличность» (Л.А. Орбели)? Почему любая патология — это, прежде всего, дисрегуляторная патология (Г.Н. Крыжановский)? Почему «не жизнь в ненормальных, условиях, не нарушение как таковое вызывает болезнь, напротив, болезнь начинается с недостаточности регуляторного аппарата (Р. Вирхов). Почему о физиологии и патологии целого организма можно судить по целостности/интактности циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала? И, наконец, почему клеточная патология или патология клетки (по Р. Вирхову), в конечном счете, зависит от наличия или отсутствия оксидативного и нитрозативного стресса? Этот свободно радикальный стресс зависит от нормальной работы указанных выше регуляторных циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала с их многочисленными гемсодержащими белками, способными связывать или нейтрализовать активные формы азота и кислорода. Благодаря этим реакциям в условиях нормального функционирования циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала NO и  $\bullet\text{O}_2^-$  не могут взаимодействовать между собой, минуя гемсодержащие белки указанных выше циклов, которые, тем самым, не допускают образования высокореакционных молекул NO<sub>2</sub> и OH-радикалов, способных разрушать практически все компоненты клеток и субклеточных структур. Учитывая константы скоростей реакции взаимодействия NO и  $\bullet\text{O}_2^-$  между собой ( $(6.7 \pm 0.9) \cdot 10^9$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>), с гемсодержащими белками ( $10^3$ – $10^7$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) и этих же соединений с фенольными антиоксидантами ( $6.8$ – $11.0$ )· $10^4$  л·моль<sup>-1</sup>·с<sup>-1</sup>) становится очевидной более важная роль гемсодержащих белков, входящих в циклы оксида азота и супероксидного анион-радикала, по сравнению с антиоксидантными системами.

О цикличности естествоиспытатели говорят приблизительно столько же, сколько и об атомах. Впервые понятие атом было сформулировано в V–IV веках до нашей эры древнегреческим ученым Демокритом. Понятие голографии, принципа голографии возникло значительно позже — в середине XX века, поскольку первая голограмма была получена в 1947 г. Осознание триединства *принципа цикличности, голографического принципа и атомарного принципа строения живой и неживой материи* может позволить подойти к созданию

новой парадигмы биологии и медицины XXI века, в которой *обобщающая концепция развития патологических процессов* станет составной частью элементов построения теории медицины. Об этих элементах построения теории медицины писал академик АН СССР А.Д. Сперанский [188, 189]. Он рассматривал *нервно-дистрофический процесс* как основной элемент построения теории медицины, а его основной труд на эту тему, как уже было сказано выше, восемь раз номинировался на Нобелевскую премию по физиологии и медицине при поддержке академика АН СССР И.П. Павлова [189]. Если учесть все эти обстоятельства, все вышесказанное может позволить по-новому осознать значение изложенных выше идей и представлений о переходе от нормы к патологии, включая представления об активной и пассивной составляющих нейронального возбуждения и его глиального сопровождения [190].

### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов исследований.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. F. Berthiaume, T. J. Maguire, and M. L. Yarmush, *Annu Rev Chem Biomol Eng.*, **2**, 403 (2011).
2. G. Orlando, K. J. Wood, R. J. Stratta, et al., *Transplantation*, **91**(12), 1310 (2011).
3. N. J. Turner, T. J. Keane, and S. F. Badylak, *Birth Defects Res. C Embryo Today*, **99** (3), 149 (2013).
4. C. T. Laurencin and Y. Khan, *Sci. Transl. Med.*, **4**, 160 (2012).
5. M. D. Kwan and M. T. Longaker, *Transplantation*, **86** (2), 206 (2008).
6. R. Langer and J. Vacanti, *J. Pediatr. Surg.*, **51** (1), 8 (2016).
7. G. Banfi and M. M. Corsi, *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*, **25** (Suppl. 2), S1 (2011).
8. J. L. Gilbert, *J. Biomed. Mater. Res. A*, **96** (2), 273 (2011).
9. J. F. Stoltz, J. Magdalou, P. Netter, and N. de Isla, *Biomed. Mater. Eng.*, **19** (4–5), 269 (2009).
10. K.V. Hellman and R.M Nerem, *Tissue Eng.*, **13** (12), 2823 (2007).
11. K. Jakab, C. Norotte, F. Marga, et al., *Biofabrication*, **2** (2), 022001 (2010).
12. K. E Andersson and G. J. Christ, *Mol. Interv.*, **7** (2), 79 (2007).
13. D. J. Williams and I. M. Sebastine, *IEE Proc. Nanobiotechnol.*, **152**(6), 207 (2005).
14. D. M. Olszewska-Słonica and T. A. Drewna, *Wiad Lek.*, **59** (7–8), 585 (2006).
15. S. N. Jayasinghe, *Biomed Mater.*, **3** (3), 030201 (2008).
16. A. Atala, *Curr. Urol. Rep.*, **2** (1), 83 (2001).
17. S. V. Murphy and A. Atala, *Nat. Biotechnol.*, **32** (8), 773 (2014).
18. M. N. Patel and A. Atala, *Sci. World J.*, **11**, 2567 (2011).
19. Z. Wang, S. J. Lee, H. J. Cheng, et al., *Acta Biomater.*, **70**, 48 (2018).
20. H. Budharaju, A. Subramanian, and S. Sethuraman, *Biomater. Sci.*, **9** (6), 1974. (2021).
21. S. Heid and A. R. Boccaccini, *Acta Biomater.*, **113**, 1, (2020).
22. A. Chakraborty, A. Roy, S. P. Ravi, and A. Paul, *Biomater. Sci.*, **9** (19), 6337. (2021).
23. X. Cui, J. Li, Y. Hartanto, et al., *Adv. Health. Mater.*, **9** (15), e1901648. (2020).
24. S. Piluso, G. A. Skvortsov, M. Altunbek, et al., *Biofabrication*, **13** (4), (2021).
25. S. Kyle, Z. M. Jessop, A. Al-Sabah, and I. S. Whitaker, *Adv. Healthc. Mater.*, **6** (16) (2017).
26. Y. Zhao, Y. Li., S. Mao, et al., *Biofabrication*, **7** (4), 045002. (2015).
27. A. Malekpour and X. Chen, *J. Funct. Biomater.*, **13** (2), 40 (2022).
28. S. Strauß, B. Schroth, and J. Hubbuch, *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **10**, 831350 (2022).
29. Y. Gu, A. Forget, and V. P. Shastri, *Adv. Sci. (Weinh)*, **9** (3), e2103469 (2022).
30. J. Lin, A. R. Sun, J. Li, et al., *Front. Bioeng. Biotechnol.*, **9**, 764212 (2021).
31. Z. T. Olmsted and J. L. Paluh, *Nat. Commun.*, **12** (1), 3020 (2021).
32. S. Müntz, P. Koch, J. Kesavan, et al., *Methods*, **133**, 65 (2018).
33. F. Serrano, W. G. Bernard, A. Granata, et al., *Stem Cells Dev.*, **28** (2), 81 (2019).
34. P. Hofbauer, S. M. Jahnel, N. Papai, et al., *Cell*, **184** (12), 3299 (2021).
35. M. Zhu and M. Zernicka-Goetz, *Cell*, **183** (6), 1467. (2020).
36. K. Klimczewska, A. Kasperczyk, and A. Suwińska, *Curr. Top Dev. Biol.*, **128**, 105 (2018).
37. K. Muguruma, A. Nishiyama, H. Kawakami, et al., *Cell Rep.*, **10** (4), 537 (2015).
38. K. Muguruma, *Methods Mol. Biol.*, **1597**, 31 (2017).
39. G. A. Higuera, G. Iaffaldano, M. Bedar, et al., *Sci. Rep.*, **7** (1), 8863 (2017).
40. C. J. Alexander and J. A. Hammer, *Cerebellum*, **18** (3), 406 (2019).
41. D. M. Golub, *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.*, **45**, 3 (1963).
42. D. M. Golub, F. B. Kheĭnman, I. I. Novikov, et al., *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.*, **76** (3), 5 (1979).
43. D. M. Golub and G. M. Bronovitskaia, *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.*, **80** (5), 47 (1981).
44. D. M. Golub, *Anat. Gistol. Embriol.*, **57** (10), 3 (1969).
45. D. M. Golub, R. M. Loyko, and I. I. Novikov, *Anat. Anz.*, **145** (5), 474 (1979).
46. D. M. Golub, *Folia Morphol. (Praha)*, **30** (2), 195 (1982).
47. D. M. Golub, *Arkh. Anat. Gistol. Embriol.*, **38**, 85 (1960).
48. D. M. Golub, L. A. Lentiuk, I. I. Novikov, et al., *Arkh Anat Gistol Embriol.*, **83** (12), 36 (1982).

49. D. M. Golub, Verh. Anat. Ges., **63**, 317 (1969).
50. D. M. Golub, and P. I. Lobko, Arkh. Anat. Gistol. Embriol., **63** (10), 5 (1972).
51. D. M. Golub, Arkh. Anat. Gistol. Embriol., **44**, 34 (1963).
52. D. M. Golub, L. A. Leontiuk, V. A. Mokhort, et al., Vestn. Akad. Med. Nauk SSSR, **12**, 19 (1987).
53. D. M. Golub, Arkh. Anat. Gistol. Embriol., **40**, 62 (1961).
54. D. M. Golub, L. A. Davydova, I. I. Novikov, and F. V. Kheinman, Arkh. Anat. Gistol. Embriol., **64** (5), 5 (1973).
55. D. M. Golub and R. V. Danilenko, Arkh. Anat. Gistol. Embriol., **89** (9), 28 (1985).
56. D. M. Golub, V. M. Dechko, and S. A. Kozey, *Development of the cranial nerves: Atlas*, Ed. by D. M. Golub (Minsk, 1977).
57. Д. М. Голуб, Докл. АН БССР, **11** (5), 464 (1967).
58. В. П. Реутов, Евразийское научное объединение, № 12 (82), 166 (2021).
59. Л. А. Давыдова и В. П. Реутов, Евразийское научное объединение, № 3-2 (37), 82 (2018).
60. В. П. Реутов и Л. А. Давыдова, Евразийское научное объединение, № 3-3 (49), 155 (2019).
61. Ia. I. Azhipa, G. A. Filiashina, V. P. Reutov, and I. N. Emel'ianenko, Izv. Akad. Nauk. SSSR. Biol. Ser., **6**, 819 (1982).
62. N. E. Savchenko and V. A. Mokhort, Urol. Nefrol. (Moscow), **38** (5), 38 (1973).
63. N. E. Savchenko, Urol. Nefrol. (Moscow), **3** (3), 7 (1985).
64. B. Haid and S. Tekgül, Eur. Urol. Focus., **2-3**, 198 (2017).
65. S. Ramsay, É. Lapointe, and S. Bolduc, Expert Opin. Pharmacother., **6**, 1 (2022).
66. G. Jang, Y. J. Im, J. Suh, and K. Park, Investig. Clin. Urol., **61** (2), 207 (2020).
67. M. Shim, W. J. Bang, C. Y. Oh, et al., Investig. Clin. Urol., **62** (3), 331 (2021).
68. Д. М. Голуб и Ф. В. Хейнман, Докл. АН БССР, **11** (10), 938 (1967).
69. G. Marinesco, Rev. Neurol., **15**, 241 (1907).
70. V. Nageotte, Rev. Neurolog., **17**, 933 (1907).
71. S. R. Cajal, Nature, **125**, 230 (1930).
72. E. Karbassi, A. Fenix, S. Marchiano, et al., Nat. Rev. Cardiol., **17**(6), 341 (2020).
73. H. G. Song, R. T. Rumma, C. K. Ozaki, et al., Cell, **22**(3), 340. (2018).
74. C. Chen, Y. Xi, and Y. Weng, Materials (Basel), **15** (6), 2164 (2022).
75. S. Han, J. Sun, S. He, et al., Am. J. Transl. Res., **11** (6), 3246 (2019).
76. E. Querdel, M. Reinsch, L. Castro, et al., Circulation, **143** (20), 1991 (2021).
77. C. von Bibra, A. Shibamiya, B. Geertz, et al., J. Mol. Cell Cardiol., **166**, 1 (2022).
78. K. Andrysiak, J. Stepniewski, and J. Dulak, Pflugers Arch., **473** (7), 1061 (2021).
79. F. Zhang and K. B. Pasumarthi, BioDrugs, **22** (6), 361 (2008).
80. F. Weinberger, K. Breckwoldt, S. Pecha, et al., Sci. Transl. Med., **8** (363), 363148 (2016).
81. L. Gao, Z. R. Gregorich, W. Zhu, et al., Circulation, **137** (16), 1712 (2018).
82. N. Rogozinski, A. Yanez, R. Bhoi, et al., Science, **25** (5), 104330 (2022).
83. J. H. Choi, S. E. Sim, J. I. Kim, et al., Science, **360** (6387), 430 (2018).
84. C. Wang, H. Yue, Z. Hu, et al., Science, **367** (6478), 688 (2020).
85. G. P. Morris, I. A. Clark, R. Zinn, and B. Vissel, Neurobiol. Learn. Mem., **105**, 40 (2013).
86. J. Cornell, S. Salinas, H. Y. Huang, and M. Zhou, Neural. Regen. Res., **17** (4), 705 (2022).
87. G. Piccioni, D. Mango, A. Saidi, et al., Int. J. Mol. Sci., **22** (5), 2342 (2021).
88. A. Mishra, R. Bandopadhyay, P. K. Singh, et al., Metab. Brain Dis., **36** (7), 1591 (2021).
89. P. J. Paasila, J. A. Aramideh, G. T. Sutherland, and M. B. Graeber, Front. Neurosci., **15**, 778822 (2022).
90. L. E. Niklason and J. H. Lawson, Science, **370** (6513), 8662 (2020).
91. D. G. Seifu, A. Purnama, K. Mequanint, and D. Mantovani, Nat. Rev. Cardiol., **10** (7), 410 (2013).
92. M. X. Li, L. Li, S. Y. Zhou, et al., RSC Adv., **11** (50), 31783 (2021).
93. V. P. Reutov, Ia. I. Azhipa, and L. P. Kaiushin, Bull. Eksp. Biol. Med., **86** (9), 299 (1978).
94. V. P. Reutov, Ya. I. Azhipa, and L. P. Kayushin, Proc. Acad. Sci. USSR. Ser. Biol., No 3, 408 (1983).
95. В. П. Реутов, Успехи биол. химии, **35** 189, (1995).
96. V.P. Reutov and E. G. Sorokina, Biochemistry (Moscow), **63** (7), 874 (1998).
97. В.П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин и Н.С. Косицын, *Циклические превращения оксида азота в организме млекопитающих* (М., 1997).
98. Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков и В. П. Реутов, Биохимия, **65** (4), 485 (2000).
99. Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова и В. П. Реутов, Вестн. РАМН, № 4, 30 (2000).
100. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, Биохимия, **63** (7), 1029 (1998).
101. В. П. Реутов, Биохимия, **64** (5), 634 (1999).
102. В. П. Реутов, Вестн. РАМН, № 4, 35 (2000).
103. В. П. Реутов, Биохимия, **67** (3), 353 (2002).
104. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и В. Н. Швалев, Успехи физиол. наук, **43** (4), 73 (2012).
105. V. P. Reutov, E. G. Sorokina, and O. I. Sukmanskyy, Curr. Res. Biopolymers, **2**, 112. DOI: 10.29011/CRBP-112.000012
106. V. P. Reutov, N. V. Samosudova, and E. G. Sorokina, Biophysics, **64** (2), 233 (2019).
107. V. P. Reutov, Ia. I. Azhipa, and L. P. Kayushin, Izv. AN SSSR, Ser. Biol., No 3, 408 (1983).
108. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, Молекуляр. биология, **32** (2), 377 (1998).
109. J. O. Lundberg, M. T. Gladwin, A. Ahluwalia, et al., Nat. Chem. Biol., **5** (12), 865 (2009).
110. T. Burmester, B. Weich, S. Reinhardt, and T. Hankeln, Nature, **407** (6803), 520 (2000).
111. T. Burmester and T. Hankeln, J. Exp. Biol., **212** (Pt 10), 1423 (2009).
112. L. Moens and S. Dewilde, Nature, **407** (6803), 461 (2000).

113. K. Cosby, K. S. Partovi, et al., *Nat. Med.*, **9** (12), 1498 (2003).
114. M. T. Gladwin and D. B. Kim-Shapiro, *Blood*, **112** (7), 2636 (2008).
115. S. Shiva, Z. Huang, R. Grubina, et al., *Circ. Res.*, **100** (5), 654 (2007).
116. J. H. Crawford, T. S. Isbell, Z. Huang, et al., *Blood*, **107** (2), 566 (2006).
117. T. Dalsgaard, U. Simonsen, and A. Fago, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **292** (6), H3072 (2007).
118. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Цитология*, **42** (1), 72 (2000).
119. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН*, **378** (3), 417 (2001).
120. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, *Цитология*, **47** (3), 214 (2005).
121. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Морфология*, **129** (2), 84 (2006).
122. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов, Н. П. Ларионова и Л. М. Чайлахян, *Морфология*, **131** (2), 53 (2007).
123. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **146** (7), 13 (2008).
124. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **150** (8), 212 (2010).
125. Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Н. П. Ларионова, *Морфология*, **140** (4), 13 (2011).
126. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН*, **393** (5), 698 (2003).
127. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН*, **401** (3), 419 (2005).
128. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. В. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Морфология*, **129** (2), 53 (2006).
129. Н. П. Ларионова, В. П. Реутов, Н. П. Самосудова и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН*, **432** (2), 276 (2010).
130. Н. П. Ларионова, Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН*, **369** (6), 836 (1999).
131. Н. П. Ларионова, Н. В. Самосудова, В. П. Реутов и Л. М. Чайлахян, *Докл. РАН*, **376** (5), 701 (2001).
132. Н. С. Косицын, В. П. Реутов и М. М. Свинов, *Молекуляр. биология*, **32** (2), 369 (1998).
133. Ж. Б. Семенова, Е. Г. Сорокина, Н. В. Базарная и др., *Физиол. журн.* **54** (4), 89 (2008).
134. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, О. В. Карасева, и др., *Нейроиммунология*, **14** (1–2), 60 (2017).
135. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, Н. А. Мамонтова и др., *Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **108** (3), 67 (2008).
136. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, В. П. Реутов и В. Г. Пинелис, *Нейроиммунология*, **1** (1), 267 (2002).
137. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов и В. Г. Пинелис, *Актуальные вопросы транспортной медицины*, **10** (133), (2007).
138. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов и В. Г. Пинелис, *Биол. мембраны*, **16** (3), 318 (1999).
139. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов, В. Г. Пинелис и Т. С. Коршунова, *Успехи физиол. наук* **25** (4), 70 (1994).
140. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов, Я. Е. Сенилова, и В. Г. Пинелис, *Бюл. эксперим. биологии и медицины* **143** (4), 419 (2007).
141. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, В. В. Алатырцев и др., *Аллергология и иммунология*, **10** (2), 280 (2009).
142. Е. Г. Сорокина, Ж. Б. Семенова, Н. А. Базарная и др., *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **108** (3), 67 (2008).
143. Е. Г. Сорокина, В. П. Реутов, Я. Е. Сенилова, et al., *Bull. Experim. Biol. Med.*, **143** (4), 442 (2007).
144. В. П. Реутов и В. М. Черток, *Тихоокеанский мед. журн.*, № 2, 10 (2016).
145. В. П. Реутов, В. М. Черток и В. Н. Швалев, *Евразийское научное объединение*, № 1 (18), 36 (2016).
146. В. М. Черток, В. П. Реутов и В. Е. Охотин, *Тихоокеанский мед. журн.*, № 2, 7 (2012).
147. В. П. Реутов, В. Е. Охотин, А. В. Шуклин и др., *Успехи физиол. наук*, **38** (4), 39 (2007).
148. Л. В. Розенштраух и В. П. Реутов, *Успехи физиол. наук*, **41** (4), 93 (2010).
149. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза и др., *Тихоокеанский мед. журн.*, № 1 (55), 10 (2014).
150. В. Н. Швалев, А. Н. Рогоза, В. П. Реутов и др., *Казанский мед. журн.*, **95** (2) 175 (2014).
151. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза и др., *Морфологич. ведомости*, № 3, 6 (2012).
152. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, А. Н. Рогоза и др., *Морфологич. ведомости*, № 1, 6 (2014).
153. В. Н. Швалев, В. П. Реутов, В. Б. Сергиенко и др., *Казанский мед. журн.*, **97** (4) 598 (2016).
154. В. Н. Швалев, А. Н. Рогоза, Н. А. Тарский и др., *Тихоокеанский мед. журн.*, № 1 (67), 42 (2017).
155. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, № 9 (31), 34 (2017).
156. В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и Е. А. Степовая, *Физиология и патофизиология эритроцита* (Томск, 2004).
157. В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева и Е. А. Степовая, *Клинический патоморфоз эритроцита. Атлас* (Томск, 2003).
158. В. В. Новицкий, Е. А. Степовая и И. Г. Баженова, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **126** (8), 204 (1998).
159. В. В. Новицкий, Е. А. Степовая и В. Е. Гольдберг, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **127** (6), 680 (1999).
160. Н. В. Рязанцева и В. В. Новицкий, *Успехи физиол. наук*, **35** (1) 53 (2004).
161. *Типовые патологические процессы*, под ред. Ф.И. Висмонта и др. (Минск, 2013).
162. V. P. Reutov, E. G. Sorokina, N. V. Samosudova, and V. E. Okhotin, *Int. J. Psychiatry*, **6** (2), 33 (2021).
163. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, № 10 (80), 117 (2021).
164. В. П. Реутов и Е. Г. Сорокина, *Евразийское научное объединение*, № 12 (82), 117 (2021).
165. *Справочник химика*, в 7 томах, под ред. чл.-корр. АН СССР Б.П. Никольского (Химия, М., 1962–1966).
166. А. Н. Осипов, Г. Г. Борисенко и Ю. А. Владимиров, *Успехи биол. химии*, **47**, 259 (2007).
167. С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь и Н. Е. Максимович, *Журн. Гродненского гос. мед. университета*, **16** (6), 639 (2018).

168. R. E Huie and S. Padmaja, *Free Radic. Res. Commun.*, **18** (4), 195 (1993).
169. Г. К. Зиятдинова, С. П. Захарова и Г. К. Будников, *Ученые записки Казанского университета*, **157** (2), 129 (2015).
170. П. Г. Костюк, Э. Н. Светайло и К. А. Ланге, *Физиологические науки в Академии наук СССР (1963–1983)*, (1983).
171. А. С. Базян и В. П. Реутов, *Биофизика*, **55** (3), 554 (2010).
172. А. С. Базян и В. П. Реутов, *Успехи физиол. наук*, **41** (1), 103 (2010).
173. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, Н. С. Косицын и В. Е. Охотин, *Проблема оксида азота в биологии и медицине и принцип цикличности. Ретроспективный анализ идей, принципов и концепций* (М., 2003).
174. В. П. Реутов, *Биохимия*, **68** (3), 445 (2003).
175. В. П. Реутов, *Успехи физиол. наук*, **34** (2) 103 (2003).
176. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и Н. С. Косицын, *Успехи физиологических наук* **36** (4), 84 (2005).
177. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин и Н. С. Косицын, *Павел Васильевич Симонов и его концепция об «альтруистах» и «эгоистах». Воспоминания и эссе на современные темы* (М., 2007).
178. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина и Н. С. Косицын, *Успехи физиол. наук*, **38** (1), 86 (2007).
179. В. П. Реутов, Е. Г. Сорокина, В. Е. Охотин и М. М. Свинов, *Успехи физиол. наук*, **40** (4), 94 (2009).
180. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, № 10 (68), 183 (2020).
181. А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Е. Дьяконова и В. П. Реутов, *Бюл. эксперим. биологии и медицины*, **150** (7), 38 (2010).
182. А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Е. Дьяконова и В. П. Реутов, *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, **114** (8), 21 (2014).
183. А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков, В. Е. Дьяконова и В. П. Реутов, *Изв. РАН. Сер. биол.*, **1**, 77 (2015).
184. А. Л. Крушинский, В. П. Реутов и В. С. Кузенков, *Изв. РАН. Сер. биол.*, **3**, 329 (2007).
185. А. Л. Крушинский, В. П. Реутов и В. С. Кузенков, *Актуальные проблемы транспортной медицины*, **10** (4), 117 (2007).
186. В. Б. Кошелев, А. Л. Крушинский, В. С. Кузенков и В. П. Реутов, *Новости мед.-биол. наук*, **1**, 41 (2004).
187. В. С. Кузенков, В. П. Реутов и А. Л. Крушинский, *Вестн. МГУ, Сер. 16. Биология*, **16** (1), 3 (2010).
188. А. Д. Сперанский, *Элементы построения теории медицины* (М. 1955).
189. В. П. Реутов, *Евразийское научное объединение*, № 12 (82), 166 (1921).
190. Ю. С. Медникова, Д. Н. Воронков, Р. М. Худоерков и др., *Биофизика*, **66** (4) 756 (2021).

## Tissue-Engineered Constructions in Biophysics, Neurology and Other Fields and Branches of Medicine

V.P. Reutov\*, L.A. Davydova\*\*, and E.G. Sorokina\*\*\*

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

\*\**Belarusian State Medical University, prosp. Dzerzhinskogo 83, Minsk, 220116 Belarus*

\*\*\**National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Lomonosovsky prosp. 2, Moscow, 119991 Russia*

This paper describes the ganglioplexy method, one of the methods for creating a new center of local neurohumoral regulation, based on the formation of new connections discovered between the nervous system and the vascular system. The prospects for the development of this method are studied. At the same time, novel concepts about the cycles of nitric oxide and superoxide anion radical are introduced. A possible role of these cycles is examined as a protection of cells and the body as a whole against oxidative and nitrosative stress, which reveal from (5–30% of cases) destructive changes in the displaced ganglion, leading to vascular complications and an increased risk of mortality. Mechanisms that can protect nerve cells, prevent the development of destructive changes in these cells and reduce the risk of mortality are also investigated.

*Keywords: angiogenesis, ganglioplexy, cellular technologies, nitrates, nitrites, nitric oxide, nitric oxide and superoxide anion radical cycles, cyclicity principle and holographic principle*