

Возрастные особенности роли оксида азота в механизмах адаптации животных к ритмическим холодовым воздействиям

Сообщение 2. Содержание конечных продуктов обмена NO в коре и гипоталамусе головного мозга молодых и старых животных после ритмических холодовых воздействий

UDC 612.015.3:615.014.41:57.084

V.G. BABIICHUK

Age Peculiarities of Nitrogen Oxide Role in Animal Adaptation Mechanisms to Rhythmic Cold Effects

Report 2. Content of NO Metabolism Final Products in Brain Cortex and Hypothalamus of Young and Aged Animals After Rhythmic Cold Effects

Представлены результаты экспериментов, касающихся изучения влияния ритмических холодовых воздействий (РХВ) на содержание конечных продуктов обмена NO (нитритов) в коре и гипоталамусе головного мозга молодых и старых крыс. Показано, что содержание нитритов в коре головного мозга молодых крыс выше, чем у старых. Применение блокаторов синтеза NO-синтаз подавляет их продукцию, а активатора L-аргинина увеличивает у крыс обеих возрастных групп. Ритмические холодовые воздействия способствуют увеличению содержания нитритов. Высказано предположение о важной роли гематоэнцефалического барьера в адаптации животных к РХВ, а также NO как внутриклеточного посредника, принимающего участие в регуляции вегетативных функций.

Ключевые слова: ритмические холодовые воздействия, конечные продукты обмена NO, нитриты, блокаторы, L-аргинин, гематоэнцефалический барьер.

Представлено результати експериментів, що стосуються вивчення дії ритмічних холодових впливів (РХВ) на вміст кінцевих продуктів обміну NO (нітритів) в корі і гіпоталамусі головного мозку молодих і старих щурів. Показано, що вміст нітритів у корі головного мозку молодих щурів вищий, ніж у старих. Використання блокаторів синтезу NO-синтаз пригнічує їх продукцію, а активатора L-аргініна підвищує у щурів обох вікових груп. Ритмічні холодові впливи сприяють підвищенню вмісту нітритів. Висловлено припущення про важливу роль гематоенцефалічного бар'єра в адаптації тварин до РХВ, а також NO як внутриклітинного посередника, що бере участь у регуляції вегетативних функцій.

Ключові слова: ритмічні холодові впливи, кінцеві продукти обміну NO, нітрити, блокатори, L-аргінін, гематоенцефалічний бар'єр.

The experimental results on studying the effect of rhythmical cold effects (RCEs) on the content of NO (nitrites) metabolism final products in brain cortex and hypothalamus of young and aged rats are presented. Nitrite content in brain cortex of young rats was shown to be higher than in aged ones. Applying the blockers of NO-synthase synthesis suppresses their production but L-arginine activator increases it in rats of both age groups. Rhythmical cold effects contribute to the nitrite content augmentation. There was assumed about an important role of blood-brain barrier in animal adaptation to RCEs as well as NO as intracellular mediator, participating in regulation of vegetative functions.

Key-words: rhythmical cold effects, NO metabolism final products, nitrites, blockers, L-arginine, blood-brain barrier.

Стресс и адаптация – две социально-биологические проблемы, сопровождающие человека на протяжении всей его жизни. В современных условиях стресс и соответствующие ему реакции организма неизбежны и могут быть причиной развития болезней, особенно у людей пожилого возраста.

В этих условиях важна способность к адекватным физиолого-морфологическим преобразованиям организма, в результате которых повышаются

Stress and adaptation are the two social and biological problems, accompanying human being within the whole life. Under present conditions stress and corresponding organism responses to it are inevitable and may cause the disease progress, especially in aged people.

Under these conditions of importance is the organism capability to adequate physiological and morphological rearrangements, resulting in an increase

Институт проблем криобиологии и криомедицины
НАН Украины, г. Харьков

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkov, Ukraine

* Адрес для корреспонденции: ул. Переяславская, 23, г. Харьков, Украина 61015; тел.: +38 (057) 373-30-07, факс: +38 (057) 373-30-84, электронная почта: cryo@online.kharkov.ua

* Address for correspondence: 23, Pereyaslavskaya str., Kharkov, Ukraine 61015; tel.: +380 57 373 3007, fax: +380 57 373 3084, e-mail: cryo@online.kharkov.ua

его структурно-энергетический потенциал и неспецифическая резистентность. Такие реакции больше характерны для молодого организма, в котором действуют незначительные по интенсивности и длительности факторы стресса, их принято называть “физиологическими”, потому что вызываемые ими энергетические затраты окупаются последующими энергетическими приобретениями. Подобный процесс самосохранения функционального уровня саморегулирующейся системы не характерен для старого организма, а условия среды в ряде случаев являются неадекватными для выбора функциональной стратегии и достижения конечной цели – адаптации. Поэтому реакции молодого и старого организмов будут разными и во многом зависят от индивидуальных особенностей регуляторных систем, диапазона их приспособительных возможностей.

С возрастом происходят количественные изменения и перестройка внутренней структуры ряда жизненно важных органов, что ведет к качественно иной реакции старого организма на многие внешние и внутренние влияния. Стремление к омоложению старого организма должно сопровождаться перестройкой связей и регуляторных влияний, что делает любые экспериментальные попытки вмешательства в процесс остановки или замедления старения, продления длительности биологического и календарного возраста чрезвычайно актуальными. Особенно перспективными для решения этих задач являются низкотемпературные воздействия на целостный организм.

Новая медицинская техника, предназначенная для воздействия сверхнизких температур на рецепторные поля поверхности тела человека, позволила создать уникальный физиотерапевтический метод, обладающий высокими лечебными свойствами. Для более широкого внедрения метода в медицинскую практику потребовались глубокие фундаментальные исследования действия низких температур на функциональные системы организма. Эксперименты проводили в специально сконструированной криокамере с 3 секциями. В первой секции камеры температура воздуха была на уровне -10°C ; во второй – -60°C , в третьей – -120°C . Пребывание животных в первой и второй секциях по 10-15 с дает возможность адаптироваться к низким температурам, что важно для старых организмов, так как регуляторные системы и органы-мишени у них менее лабильны, а быстрый переход в третью секцию (-120°C) может сопровождаться выраженным эмоциональным стрессом.

Цель данного исследования – изучение влияния ритмических холодовых воздействий (РХВ) на содержание конечных продуктов обмена NO

in its structural and energetic potential and inspecific resistance. These responses are mostly typical for young organism where slightly intensive and short-time stress factors are acting, they are commonly defined as “physiological” ones, because the metabolic costs caused by them are compensated with following energetic acquirement. The similar process of self-preservation of functional level of self-regulating system is not typical for aged organism, but the environmental conditions in some cases are non-adequate for selecting functional strategy and final aim: adaptation achieving. Therefore the responses of young and aged organisms will differ and mostly depend on individual peculiarities of regulatory systems, range of their adaptive possibilities.

With age the quantitative changes and rearrangement of internal structure in some vitally important organs occur, that results in a qualitatively different response of aged organism to many external and internal effects. The intention to aged organism rejuvenescence should be accompanied with the arrangement of bonds and regulatory effects, that makes extremely actual any experimental attempts of intervention into the process of either ageing stopping or retardation, extension of biological and calendar age duration. To solve these tasks of especially perspective are the low temperature effects on the whole organism. New medical equipment, designed for low temperature affecting the receptor fields of human body surface enables to develop the unique physiotherapeutic method with high therapeutic properties. There were needed profound fundamental researches of low temperature effect on organism functional systems for a wider introducing this method into medical practice. Experiments were performed in a specially designed cryochamber with 3 sections. In the 1st chamber section the air temperature was at the level of -10°C ; -60°C in the 2nd one and -120°C in the 3rd one. Animal staying in the 1st and 2nd sections for 10-15 sec enables the adaptation to low temperatures, that is important for aged organisms because their regulatory systems and target organs are less labile and a rapid transition into the 3rd section (-120°C) may be accompanied by a manifested emotional stress.

This research was targeted to study the effect of rhythmic cold effects (RCEs) on the content of NO (nitrite) metabolism final products in brain cortex and hypothalamus of young and aged rats.

Materials and methods

Research was carried out in Wistar white male rats of two age groups. The first group comprised the mature young animals (YA) of 6 months' old, the aged animals (AA) of 2-2.5 years were in the second one. Experiments were done according to the “General

(нитритов) в коре и гипоталамусе головного мозга молодых и старых крыс.

Материалы и методы

Исследования проводили на белых крысах-самцах линии Вистар двух возрастных групп. В первой группе были половозрелые молодые животные (МЖ), возраст 6 месяцев, во второй – старые животные (СЖ), возраст 2-2,5 года. Эксперименты проведены в соответствии с Общими принципами работы на животных, одобренными 1 Национальным конгрессом по биоэтике (Киев, 2001) и согласованными с положениями “Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей” (Страсбург, 1985). Экстремальные криовоздействия осуществляли в криокамере с температурой воздушной среды -120°C в течение 1,5-2 мин. Ректальную температуру тела животных контролировали температурным датчиком, она оставалась постоянной. Основная группа животных была разбита на четыре подгруппы (шесть животных в каждой подгруппе): первая – интактные животные, вторая – крысы, которые получили три сеанса РХВ, третья – шесть, четвертая – девять.

Базальную секрецию стабильных метаболитов NO в коре и гипоталамусе головного мозга оценивали фотометрическим методом по реакции Грисса. Функциональную активность NOS определяли по методике, описанной в [4].

Уровень проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для норадреналина определяли с помощью физиологического метода. При попадании норадреналина в головной мозг на фоне его сниженной резистентности ГЭБ наблюдается уменьшение частоты сердечных сокращений (ЧСС), что свидетельствует о центральном механизме действия медиатора, введенного внутривенно.

Статистическая обработка данных проведена методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA).

Результаты и обсуждение

Установлено, что гранулярные клетки мозжечка в ответ на воздействие агонистов глутамановых рецепторов *in vitro* продуцируют NO. Учитывая короткую продолжительность жизни NO в мозге млекопитающих (несколько секунд), определить его количество в различных тканях чрезвычайно трудно. В связи с этим внимание исследователей привлекли ферментативные системы, ответственные за синтез NO, в частности нейрональная NO-синтаза (nNOS), активация которой коррелирует с количеством NO в тканях. Источниками NO в центральной нервной системе являются глутамат-

ethical principles of experiments in animals”, approved by the 1st National Congress on Bioethics (Kiev, 2001) and agreed with the statements of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1985). Extreme cryoeffects were realised in cryochamber with -120°C ambient temperature within 1.5-2 min. Rectal temperature of animal body was controlled with temperature detector, it remained constant. Main animal group was divided in 4 subgroups (6 animals in each): the 1st one comprised the intact animals, the 2nd one consisted of rats with 3 RCEs sessions, the 3rd with 6 and 4th with 9 ones.

Basal secretion of NO stable metabolites in brain cortex and hypothalamus was photometrically estimated according to Griess reaction. NOS functional activity was determined by the method, described in [4].

Permeability level in blood-brain barrier (BBB) for norepinephrine was determined using physiological method. When norepinephrine entering into brain at the background of its reduced BBB resistance a decrease in cardiac rate (CR) is observed, that testifies to a central action mechanism of introduced intraperitoneally mediator.

Data were statistically processed with the method of one-factor dispersion analysis (ANOVA).

Results and discussion

Granular cerebellum cells in response to the agonist effect of glutamate receptors *in vitro* were established as NO producing. Taking into account a short-term life time of NO in mammalian brain (several seconds) it is extremely complicated to determine its amount in different tissues. Due to this fact the enzymatic systems, responsible for NO synthesis, in particular neuronal NO-synthase (nNOS) which activation correlates with NO amount in tissues was of attention of the investigators. NO sources in central nerve system are the glutamatergic granular cells and GABA-ergic cerebellum cells, brain cortex neurons [25], neuroglial astrocyte cells and other brain tissues [35].

NO effect on electrogenesis mechanism of nerve cells is manifested at many neurodegenerative brain diseases, especially inherent in aged people. In these cases nerve cells express actively NO-synthase and produce necessary NO volume. Death of neurons and other macroglial cells, in particular oligodendrocytes is associated with disorder in these functions.

It should be taken into account that an intracellular signalling as a more ancient type of information transition compared with intercellular one has remained one of the necessary conditions for human and animal life, but the hypothesis of existing nitrate/

эргические гранулярные клетки и ГАМК-энергические клетки мозжечка, нейроны коры головного мозга [25], нейроглиальные клетки-астроциты и другие ткани мозга [35].

Влияние NO на механизмы электрогенеза нервных клеток проявляется при многих нейродегенеративных заболеваниях мозга, особенно характерных для пожилых людей. В этих случаях нервные клетки активно экспрессируют NO-синтазу и продуцируют необходимый объем NO. С нарушением этих функций связывают гибель нейронов и других макроглиальных клеток, в частности олигодендроцитов.

Необходимо учитывать, что внутриклеточная сигнализация как более древний тип передачи информации по сравнению с межклеточной остается одним из необходимых условий жизни людей и животных, а гипотеза существования нитратно/нитритного дыхания и концепция цикла окиси азота рассматриваются как эволюционно древний механизм защиты клеток от многих факторов, неблагоприятно воздействующих на организм [26].

Очень важный аспект физиологической роли NO связан с его биологическим свойством нейротрансмиттера, что обусловлено способностью оказывать эффект на расстоянии до 100 мкм [41] от места синтеза. Специфически NO не связывается с рецепторами постсинаптической мембраны и не является классическим мессенджером, но, обладая свойством диффундировать в другие участки, в том числе и пресинаптические нейроны, действует как ретроградный мессенджер, нейромодулятор, способный активировать нейрорегуляторные системы мозга. Можно предположить, что NO играет чрезвычайно важную роль в развитии старости и возникновении различных патофизиологических состояний, характерных для этой возрастной группы. В этих процессах могут участвовать nNOS и eNOS, так как они широко представлены в мозге. Ферменты похожи по своим свойствам и отличаются только тем, что nNOS является цитозольным, а eNOS – мембранно-связанным ферментом.

Традиционные нейротрансмиттеры синтезируются специфическими ферментами и накапливаются в синаптических пузырьках нервных окончаний и при поляризации синаптической мембраны нервным импульсом высвобождаются в синаптическую щель, в дальнейшем оказывая воздействие на постсинаптические рецепторы с последующим обратным захватом. Нейромедиаторная функция NO реализуется после синтеза из предшественника L-аргинина NO-синтазой. Процесс управления синтезом является ключевым в регуляции функциональной активности самого

nitrite respiration and conception of nitrogen oxide cycle are considered as evolutionary ancient mechanism of cell protection against many factors, unfavourably affecting the organism [26].

Very important aspect of NO physiological role is associated to its biological property of neurotransmitter, that is stipulated by the capability to affect at a distance up to 100 μm [41] from the synthesis site. Specifically NO does not bind the receptors of post-synaptic membrane and is not a classic messenger, but with the feature to diffuse into other sites, including presynaptic neurons, it acts as a retrograde messenger, neuromodulator, capable to activate the neuroregulatory brain systems. It may be assumed that NO plays an extremely important role in aging development and different pathophysiological states appearance inherent in this age group. In these processes nNOS and eNOS may participate because they are widely presented in brain. Enzymes are similar by their properties and differ only by the fact that nNOS is a cytosol and eNOS is a membrane-bound enzyme.

Traditional neurotransmitters are synthesised by specific enzymes and accumulated in synaptic vesicles of nerve endings and during synaptic membrane polarisation by a nervous pulse they are released into synaptic gap by affecting the post-synaptic receptors in future with following back capture. NO neuromediator functions is realised after synthesis by NO-synthase from L-arginine precursor. Synthesis controlling process is a key one in regulating functional activity of a messenger itself. Possessing a high diffusive capability NO is not capable to be stocked, released or undergone a back capture by presynaptic endings of synaptic gap [25]. Its role as a universal modulator in maintaining homeostasis, immune status, gene expression, synaptic plasticity of nerve tissues, memory, neurotransmitter release is extremely important.

The role of BBB and a slow controlling brain system in cold stress development is noted in the paper [23]. In particular, when increasing the barrier permeability for para- and sympathomimetics there is a synchronisation in dynamic image of biocurrents in some brain structures (hypothalamus and sensorimotor cortex area), that results in a change of organism activity level, mostly its vegetative functions. Participation in these processes of some regulatory systems, among which an important role belongs to free-radical gases, being a mediator of many physiological processes has been shown [16, 35, 38]. Under organism cooling the retrograde mediators are of great importance during thermoregulation [8, 10, 21, 34] as a neurotransmitter, intercellular communicative systems, providing a long-term potentiation [35, 38, 40].

Under hypothermic RCEs the nitrogen oxide has been established [21] as contributing to an increase in BBB permeability for neuromediators. When NO has

мессенджера. Обладая высокой диффузионной способностью, NO не может резервироваться, высвобождаться или подвергаться обратному захвату пресинаптическими окончаниями синаптической щели [25]. Его роль как универсального модулятора в поддержании гомеостаза, иммунного статуса, экспрессии генов, синаптической пластичности нервных тканей, памяти, высвобождении нейротрансмиттеров чрезвычайно важна.

В [23] отмечена роль ГЭБ и медленной управляющей системы мозга в развитии холодового стресса. В частности, при повышении проницаемости барьера для пара- и симпатомиметиков синхронизируется динамический рисунок биотоков ряда структур мозга (гипоталамуса и сенсомоторной области коры), что приводит к изменению уровня активности организма, особенно его вегетативных функций. Было показано участие в этих процессах ряда регуляторных систем, среди которых важную роль играют свободнорадикальные газы, являющиеся посредником многих физиологических процессов [16, 35, 38]. При охлаждении организма ретроградные посредники имеют большое значение в процессе терморегуляции [8, 10, 21, 34] как нейротрансмиттерные межклеточные коммуникационные системы, обеспечивающие долговременную потенциацию [35, 38, 40].

Установлено [21], что при гипотермических РХВ оксид азота способствует повышению проницаемости ГЭБ для нейромедиаторов. Когда NO не имеет своего оптимального максимума, проницаемость ГЭБ не достигает высоких значений, в то же время стимуляция синтеза NO при внутрибрюшинном введении L-аргинина (1-2 мг/100 г) увеличивает проницаемость барьера до максимума, а блокада α - и β -адренорецепторов фенотанолом и пропранололом снижает проницаемость ГЭБ до уровня контроля.

Если учесть, что ГЭБ и медленная управляющая система мозга являются структурно-функциональной основой регуляции гомеостаза [13, 17], то возможно NO как фактор нейрональной пластичности способен опосредовать такие физиологические процессы, как долговременная потенциация при РХВ.

Как видно из рис. 1, содержание конечных продуктов обмена NO в коре головного мозга контрольных МЖ было выше, чем у СЖ. Применение специфических блокаторов конститутивной NO-синтазы (cNOS), включающей нейрональную и эндотелиальную синтазы, и индуцибельной (iNOS) подавляли активность ферментов, а агонист L-аргинин повышал их синтез.

В тканях гипоталамуса у контрольных групп крыс базальный уровень содержания нитритов был

no its optimal maximum the BBB permeability does not achieve high values, at the same time the NO synthesis stimulation under intraperitoneal L-arginine introduction (1-2 mg/100 g) augments the barrier permeability up to the maximum but the blockage of α - and β -adrenoreceptors with phenolamine and propranolol reduces BBB permeability down to the control level.

If taking into account that the BBB and slow controlling brain system are the structural and functional bases for homeostasis regulation [13, 17], NO as a factor of neuronal plasticity is possibly capable to mediate physiological processes of long-term potentiation type at RCEs.

The Fig. 1 shows that the content of final products of NO metabolism in brain cortex of control YA was higher than in AA. Applying specific blockers of constitutive NO-synthase (cNOS), composing neuronal and endothelial synthases and inducible (iNOS) suppress the enzyme activity, L-arginine augments their synthesis.

In hypothalamus tissues of control rat group a basal level of nitrite content was higher in YA, as well as synthesis activity after arginine application. Introducing specific blockers inhibited cNOS activity both in young and aged animals. After 6th RCEs session in YA brain cortex the level of content of NO metabolism final products was much higher than in the control (Fig. 2) and tended to decrease, that was testified by their content after 9th RCEs session. Administering cNOS and iNOS selective blockers in our experiments instead of the expected suppression of enzyme synthesis caused their augmentation after 6th and 9th RCEs sessions, and nitrite content after arginine introduction in these terms was unchanged (Fig. 3). In brain cortex of aged rats the nitrite level after the 6th and 9th RCEs sessions did not statistically and significantly differ from the control. No considerable changes in synthesis of corresponding selective blockers and activators were noted.

In research dynamics of hypothalamus tissues for the content of NO metabolism final products there was observed their reduction after the 6th RCEs session in respect of the control (Fig. 4) with following statistically significant increase after the 9th session in respect of the 6th one. An increased NO-synthase activity in aged rats after introducing blockers and L-arginine both in respect to the 6th RCEs session and to the control was noted. When interpreting the results obtained we should refer to our previous research [40]. RCEs with 1 sec duration and 0.1 Hz frequency was established as resulting in no change in body temperature, but a cardinal rearrangement of brain bioelectric activity (BEA), correlating with a complex dynamics in BBB permeability occurred. At rhythmic hypothermia stages there is an increase in slow controlling

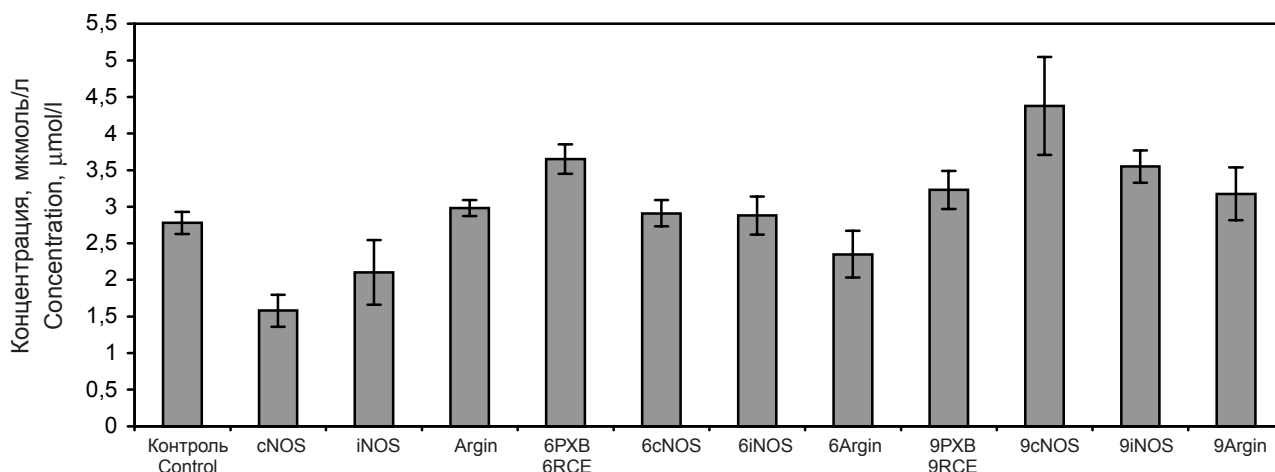


Рис. 1. Содержание конечных продуктов обмена NO в коре головного мозга молодых крыс: cNOS – после применения специфического блокатора констативной NOS; iNOS – после применения специфического блокатора индуцибельной NOS; Argin – после применения стимулятора NOS; 6PXB – шестое ритмическое холодовое воздействие; 9PXB – девятое ритмическое холодовое воздействие.

Fig. 1. Content of final products of NO exchange in brain cortex of young rats: cNOS – after application of specific blocker of constitutive NOS; iNOS – after application of specific blocker of inducible NOS; Argin – after application of NOS stimulator; 6RCE– 6th RCE; 9RCE– 9th RCE;

выше у МЖ, как и активность синтеза после применения аргинина. Введение специфических блокаторов замедляло активность cNOS как у молодых, так и у старых животных. После 6-го сеанса РХВ в коре головного мозга у МЖ уровень содержания конечных продуктов метаболизма NO был значительно выше, чем в контроле (рис. 2) и имел тенденцию к снижению, о чем свидетельствует их содержание после 9-го сеанса РХВ. Применение селективных блокаторов cNOS и iNOS в наших экспериментах вместо ожидаемого подавления синтеза ферментов вызывало повышение их после 6-го и 9-го сеансов РХВ, а содержание нитритов после введения аргинина в эти сроки не изменялось (рис. 3). В коре головного мозга старых крыс уровень нитритов после 6-го и 9-го сеансов РХВ достоверно не отличался от контроля. Не

brain system activity together with BBB permeability [2, 13, 14]. In a second frequency range the auto-correlation and coherence functions in brain cortex and hypothalamus vary from low to extremely high values of BEA spectrum power, BBB permeability in this period increases in 3-4 times, reduces down to 0 with a repeated significant augmentation. BEA oscillation rhythm in cortex and hypothalamus compartments is sinusoid. The relationship between these processes, having neurophysiological base has been shown with various methods [2, 16, 17]. The results obtained enabled assuming that the cause of the mentioned above processes might be a resonance excitation of thermoreceptors, contributing to synchronisation of organism vegetative status and in some cases complete sympatho-parasympathetic switches, achieving adequate ratio of sympathetic and parasymp-

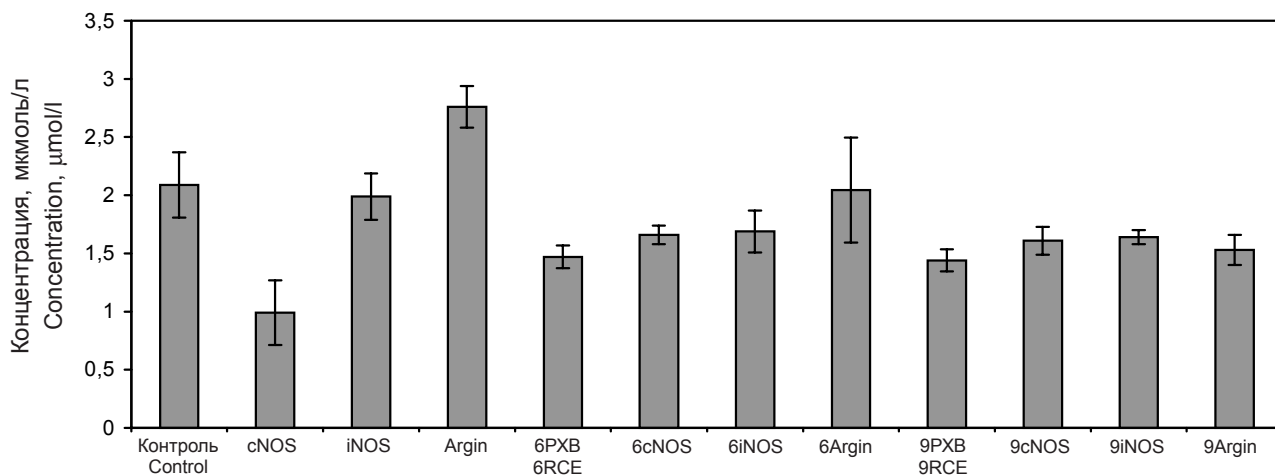


Рис. 2. Содержание конечных продуктов обмена NO в гипоталамусе головного мозга молодых крыс. Обозначения те же, что на рис. 1.

Fig. 2. Content of final products of NO exchange in brain hypothalamus of young rats. Legends are the same as in Fig. 1.

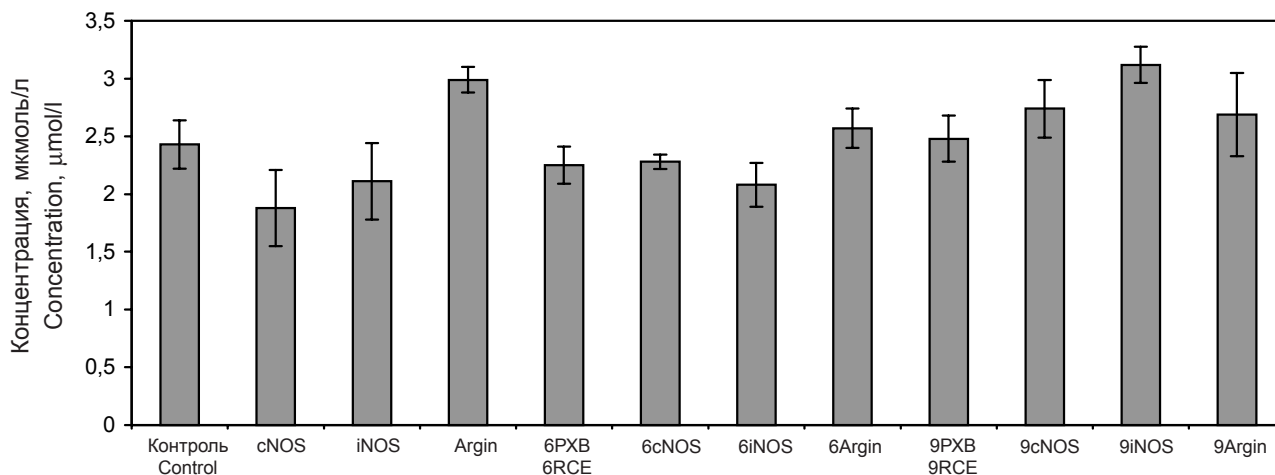


Рис. 3. Содержание конечных продуктов обмена NO в коре головного мозга старых крыс. Обозначения те же, что и на рис. 1.

Fig. 3. Content of final products of NO exchange in brain cortex of aged rats. Legends are the same as in Fig 1.

отмечено и существенных изменений синтеза конститутивной и индуцибельной синтаз после применения соответствующих селективных блокаторов и активаторов.

В динамике исследования тканей гипоталамуса на содержание конечных продуктов обмена NO наблюдалось их снижение после 6-го сеанса РХВ по отношению к контролю (рис. 4) с последующим достоверным увеличением после 9-го сеанса по отношению к 6-му. Отмечена повышенная активность NO-синтаз у старых крыс после введения блокаторов и L-аргинина как по отношению к 6-му сеансу РХВ, так и к контролю. Интерпретируя полученные результаты, следует сослаться на наши предыдущие исследования [40]. Было установлено, что РХВ длительностью 1 с с частотой 0,1 Гц не приводят к изменению температуры тела, но имеет место кардинальная перестройка биоэлектрической активности (БЭА) мозга, коррелирующая

pathetic effects on organ functions and sign change of cardiotropic effects. These significant changes in CNS activity and whole organism can be explained by RCEs effect on physiological processes, basing on high-organised functional system with a special neuromediation, providing its activity. Probably, BBB under certain conditions interacts with electrogenesis systems, immune, neurohumoral, thermoregulatory and other homeostasis-providing ones. These interactions are provided by traditional neuromediators, biogenic amines, aminoacids, neuropeptides. However under RCEs effect the BBB and BEA functioning as the systems with a slow physiological regulation is provided with a new class of signal molecules-mediators, among which NO has a special role. Nitrogen monoxide is an important physiological mediator, providing neurotransmitter processes [35, 42, 45], participates in biorhythm organisation of sleep-arousal cycle [31], plays an important role in

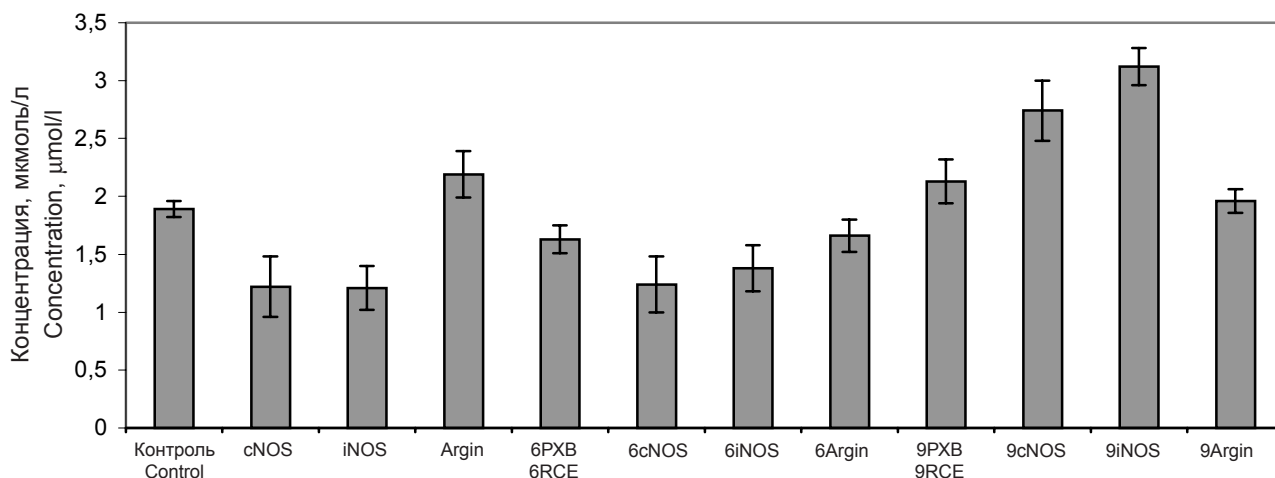


Рис. 4. Содержание конечных продуктов обмена NO в гипоталамусе головного мозга старых крыс. Обозначения те же, что на рис. 1.

Fig. 4. Content of final products of NO exchange in brain hypothalamus of aged rats. Legends are the same as in Fig 1.

со сложной динамикой проницаемости ГЭБ. На этапах ритмической гипотермии повышается активность медленной управляющей системы мозга параллельно с повышением проницаемости ГЭБ [2, 13, 14]. В секундном диапазоне частот функция автокорреляции и когерентности в коре и гипоталамусе головного мозга варьирует от низких до предельно высоких значений мощности спектра БЭА, проницаемость ГЭБ в этот период повышается в 3-4 раза, снижается до нуля и снова значительно возрастает. Ритм колебаний БЭА в отделах коры и гипоталамуса имеет синусоидальную форму. Различными методами была показана связь [2, 16, 17] между этими процессами, имеющими нейрофизиологическую основу. Полученные результаты позволили предположить, что причиной вышеописанных процессов может быть резонансное раздражение терморепрепторов, что способствует синхронизации вегетативного статуса организма и в ряде случаев полным симпатопарасимпатическим переключениям, достижению адекватного соотношения симпатических и парасимпатических влияний на функцию органов и смену знака кардиотропных эффектов. Такие значительные изменения активности ЦНС и организма в целом можно объяснить влиянием РХВ на физиологические процессы, в основе которых находится высокоорганизованная функциональная система с особой нейромедиацией, обеспечивающей ее деятельность. Очевидно, ГЭБ при определенных условиях взаимодействует с системами электрогенеза, иммунной, нейрогуморальной, терморегуляторной и другими системами, обеспечивающими гомеостаз. Такого рода взаимоотношения обеспечиваются традиционными нейромедиаторами, биогенными аминами, аминокислотами, нейропептидами. Вместе с тем при действии РХВ функционирование ГЭБ и БЭА как систем медленной физиологической регуляции обеспечивается и новым классом сигнальных молекул-посредников, среди которых NO отводится особая роль. Моноксид азота является важным физиологическим посредником, обеспечивающим нейротрансмиттерные процессы [35, 42, 45], принимает участие в организации биоритма цикла сон-бодрствование [31], играет важную роль в центральных механизмах терморегуляции [10, 34], регулирует проницаемость ГЭБ [30, 31, 37-39]. Было показано, что проницаемость ГЭБ для H^3 -норадреналина, H^3 -ацетилхолина и H^3 -серотонина в зависимости от способа охлаждения неодинакова. Повторная краниocereбральная гипотермия увеличивает проницаемость ГЭБ для нейромедиаторов в 2 раза, а РХВ каудальных терморепрепторов крысы с частотой в 1 с – в 3-4 раза по сравнению с повторной гипотермией.

central thermoregulation mechanisms [10, 34], regulates BBB permeability [30, 31, 37-39]. BBB permeability for H^3 -norepinephrine, H^3 -acetylcholine and H^3 -serotone-nine depending on cooling way was shown to be unequal. Repeated craniocerebral hypothermia augments twice the BBB permeability for neuromediators but RCEs of rat caudal thermoreceptors with 1 sec frequency do it in 3-4 times compared with a repeated hypothermia.

Periodic cold effects on organism [5] were established to augment a non-specific animal resistance to the effect of other extreme factors, there was an increase in resistance to hypoxia [9, 11, 12, 32, 36], related to BBB activation [17-20, 22, 23] and its regulatory function, based on genetically substantiated mechanism of selective permeability for substances, providing metabolism and neurohumoral regulation processes equally to a changing functional state [44].

Catecholamine are believed as not passing through BBB due to peculiarities of their polar structure, low solubility in lipids and enzyme barrier presence [7, 27]. However high BBB selectivity for neuromediators is not constant and depends in a certain extent on functional state of an organism.

Either epinephrine or norpeinephrine administering into hypothalamus area causes the responses, being opposite to their peripheric introduction into a vascular channel or intraperitoneally [7, 27] that was confirmed in CR reduction in contrast to cardiac rate acceleration during introduction into blood channel. This enabled assuming about the BBB participation in neuro-humoral regulation of some vegetative functions [2, 3] and their effect on BBB state. Consequently, RCEs are capable to change BBB permeability that is important under adaptation conditions within the frames of physiological processes.

Proceeding from these premises (Fig. 5) the effect of norepinephrine under its intraperitoneal administering in RCEs dynamics on CR has been studied in young and aged rats.

CR in young animals was established to be higher than in aged ones. Intraperitoneal introduction of norepinephrine statistically and significantly increased CR both in young and aged rats.

After the 3rd rhythmic cold effect CR significantly decreased in YA, higher RC inhibition was observed after 6 sessions of RCE, but following 9 cooling sessions in young animals CR augmented and achieved its values in intact animals.

Similar dynamics of cardiac rhythm transformation was observed in aged rats as well. Fig. 5 shows that after the 3rd RCE there was a reduction in CR in respect to the intact animals after administering norepinephrine, it was much more manifested following the

Установлено, что при периодических холодовых влияниях на организм повышается неспецифическая устойчивость животных к действию других экстремальных факторов [5], повышается устойчивость к гипоксии [9, 11, 12, 32, 36], что связано с активацией ГЭБ [17-20, 22, 23] и его регуляторной функцией, в основе которой генетически обусловленный механизм селективной проницаемости для веществ, обеспечивающих процессы метаболизма и нейрогуморальной регуляции адекватно изменяющемуся функциональному состоянию [44].

Считается, что катехоламины не проходят через ГЭБ в связи с особенностями их полярной структуры, малой растворимостью в липидах и наличием ферментного барьера [7, 27]. Однако высокая избирательность ГЭБ для нейромедиаторов не постоянна и в определенной степени зависит от функционального состояния организма.

Введение адреналина или норадреналина в область гипоталамуса вызывает реакции, противоположные их периферическому введению в сосудистое русло или внутривенно [7, 27], что подтверждается снижением ЧСС, в отличие от учащения сердечных сокращений при введении в кровеносное русло. Это позволяет сделать предположение об участии ГЭБ в нейрогуморальной регуляции ряда вегетативных функций [2, 3] и их влиянии на состояние ГЭБ. Следовательно, РХВ способны изменять проницаемость ГЭБ, что важно в условиях адаптации в рамках физиологических процессов.

Исходя из этих предпосылок (рис. 5), у молодых и старых крыс изучали эффект действия норадреналина при его внутривенном введении в динамике РХВ на ЧСС.

Установлено, что ЧСС у молодых животных выше, чем у старых. Введение внутривенно норадреналина достоверно увеличивало ЧСС как у молодых, так и старых крыс.

После 3-го ритмического холодового воздействия ЧСС значительно снижалась у МЖ, еще больше – после шести РХВ, однако после 9 сеансов охлаждения у молодых животных ЧСС возрастала и достигала значений интактных животных.

Аналогичная динамика трансформации ритма сердца наблюдалась и у старых крыс. После 3-го РХВ отмечается снижение ЧСС по отношению к интактным животным после введения норадреналина, еще в большей степени оно было выражено после 6-го холодового воздействия и продолжало снижаться в динамике охлаждения, в отличие от наблюдаемого роста в эти сроки у МЖ. Увеличение ЧСС у СЖ наблюдалось лишь на 7-й день после начала охлаждения, т. е. нами отмечено запаздывание восстановления ЧСС у старых животных по отношению к молодым.

6th cooling effect and kept reducing in cooling dynamics, in contrast to the observed growth within these terms in YA. CR augmentation in AA was observed only to the 7th day after cooling beginning, i. e. we observed a delay in CR recovery in aged animals in respect to the young ones.

Similar phenomena on mechanism of RCEs effect on CR may be explained from the point of high BBB resistance to the transport to nerve cells of neuromediators, catecholamines, plasm proteins, hormones [15, 24, 27-29]. High BBB sensitivity for these substances, namely neuromediators is not constant and mostly depend on functional state of an organism. We assumed about BBB participation and role in regulation mechanisms in CNS and cardiovascular system. RCEs probably result in BBB opening for neuromediators, stimulate function of vegetative system and its principal integrator: hypothalamus, that confirmed the CR decrease.

In our experiments the maximum BBB permeability evidently corresponds to the highest decrease peak of CR, for YA this is the 6th RCE but the 6th and 9th ones for AA, because an acceleration of cardiac rhythm after intraperitoneal norepinephrine injection was observed to the 4th day in young and to the 7th in aged ones since cooling beginning, i.e. a peripheric effect was observed.

In tissues under study an increase in final products content of NO metabolism was noted in the same terms as for CR change both in aged and young animals in response to norepinephrine intraperitoneal introduction. nNOS activation possibly results in augmentation of NO formation, that in its turn gives a rise to an increase of cGMP and Ca²⁺ intracellular concentration, contributing to phosphorylation of cytosol and cytoskeletal proteins, be creating conditions for endocytosis processes of mediators, affecting BBB permeability. BBB activation stimulates neurohormonal mechanism in AA thereby not only stabilising homeostasis but “rejuvenating” it as well. We assumed that BBB functioning as the base of a slow controlling system of brain adaptation might be realised by a principally new class of signal molecules-mediators, where special role belongs to NO. Nitrogen oxide activates synthesis of cyclic guanosine monophosphate, which as an intracellular mediator regulates activity of membrane ion channels, thereby contributing to synaptic process activation, including intracellular accumulation of neuromediators in vesicles and their active transport. Nitrogen oxide having the properties of lipophil molecule diffuses freely through cellular membranes and having no need in receptors penetrates into neighbour cells, for example into endothelial vascular cells, by causing brain vessel vasodilatation. It is not excluded that changes after RCEs lead to reduction of the arterial pressure level, being determined by the balance of vasoconstrictor

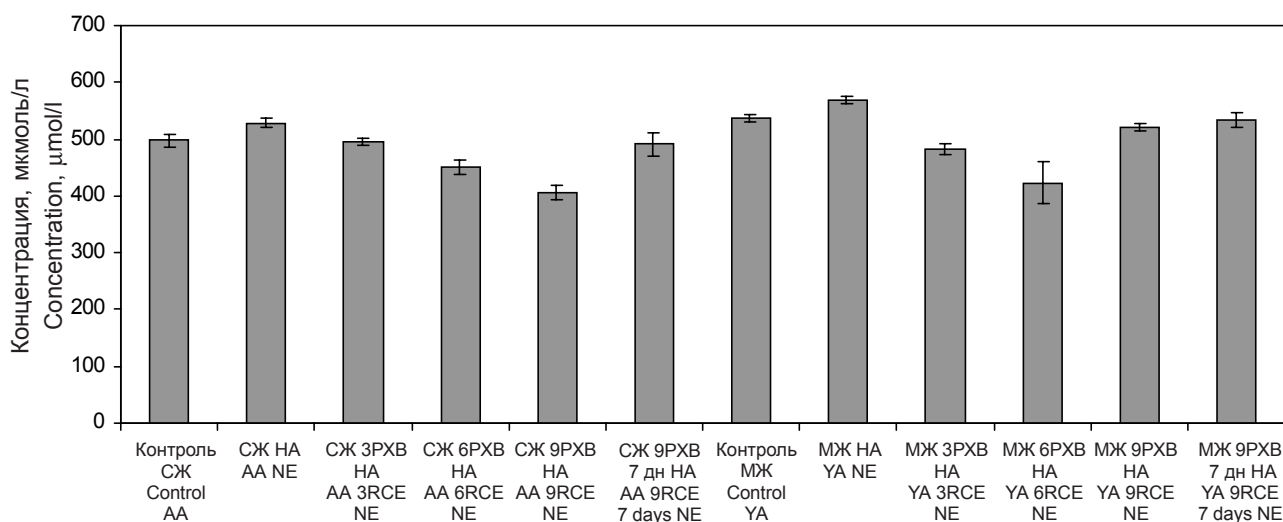


Рис. 5. Частота сердечных сокращений у старых и молодых животных после ритмических холодовых воздействий: НА – введение норадреналина; РХВ – сеансы ритмических холодовых воздействий (цифра указывает на количество сеансов); 7 дн – измерения проведены на 7-й день после последнего сеанса РХВ.

Fig. 5. Cardiac rate in aged and young animals after rhythmic cold effect: NE – introduction of norepinephrine; RCE – rhythmic cold effect session (number shows the quantity of sessions); 7 days – the measurements are performed on the 7th day after the last session of RCE.

Подобные явления по механизму действия РХВ на ЧСС возможно объяснить с позиций высокой резистентности ГЭБ к транспорту к нервным клеткам нейромедиаторов, катехоламинов, белков плазмы, гормонов [15, 24, 27-29]. Высокая чувствительность ГЭБ для этих веществ, особенно нейромедиаторов, непостоянна и во многом зависит от функционального состояния организма. Мы предполагаем участие ГЭБ в механизмах регуляции физиологических процессов в ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Вероятно, РХВ приводят к открытию ГЭБ для нейромедиаторов, стимулируют функцию вегетативной системы и ее главный интегратор – гипоталамус, что косвенно подтверждает снижение ЧСС у крыс.

В наших экспериментах, очевидно, наивысшему пику снижения ЧСС соответствует максимальная проницаемость ГЭБ, для МЖ это 6-е РХВ, а для СЖ – 6-е и 9-е, так как у молодых на 4-е сутки, а у старых на 7-е сутки с момента начала охлаждения наблюдалось учащение сердечного ритма после внутрибрюшинного введения норадреналина, т.е. наблюдался периферический эффект.

В исследуемых тканях отмечено повышение содержания конечных продуктов обмена NO в те же сроки, что и смена ЧСС как у старых, так и у молодых животных на введение внутрибрюшинно норадреналина. Активация nNOS, возможно, приводит к увеличению синтеза NO, который, в свою очередь, увеличивает внутриклеточную концентрацию цГМФ и Ca²⁺, что способствует фосфорелированию цитозольных и цитоскелетных белков, создавая условия для процессов эндоци-

and vasodilator effects on smooth muscular fibres of vascular wall [33, 43].

Conclusions

Content of NO metabolism final products in brain cortex of young animals was higher than in aged ones. Application of specific blockers of NO-synthase synthesis suppressed but L-arginine ligand stimulated their activity in young and aged animals.

Rhythmic cold effects contributed to the nitrite content rise in studied tissue samples. We suggested about an important BBB role in animal adaptation to RCEs, as well as about NO as an intracellular mediator, participating in vegetative function regulation.

References

1. Babijchuk V.G. Effect of extreme cryotherapy on morpho-functional state of central nerve and cardiovascular systems // *Problems of Cryobiology.*– 2005.– Vol. 15, N3.– P. 458-464.
2. Babijchuk G.A., Marchenko V.S., Shilo A.V. et al. On the mechanisms of regulation of BBB permeability of the cooled brain. Report II. Rhythmic cold exposures increase BBB permeability to thermo regulatory neuromediators // *Problems of Cryobiology.*– 1995.– N2.– P. 3-9.
3. Babijchuk G.A., Shifman M.I. Neurochemical processes in central nerve system under hypothermia.– Kiev: Naukova dumka, 1989.– 152 p.
4. Babijchuk V.G. Age peculiarities of nitrogen oxide role in adaptation mechanisms of animals to rhythmic cold effects. Report 1. Content of final products of NO exchange in blood and myocardium of young and aged animals after rhythmic cold effects // *Problems of Cryobiology.*– 2006.– Vol. 16, N4.– P. 377-390.
5. Barabash N.A., Dvurechenskaya G.Ya. Cold adaptation. Physiology and adaptation processes.– Moscow: Nauka, 1986.– P. 283-293.
6. Bashkatova V.G., Vitskova Yu.G., Narkevich V.B. et al. Possible role of nitrogen oxide in pathogenesis of model

тоза медиаторов, влияющих на проницаемость ГЭБ. Активация ГЭБ стимулирует нервно-гормональные механизмы у СЖ и таким образом не только стабилизирует гомеостаз, но и “омолаживает” его. Мы считаем, что функционирование ГЭБ как основы медленной управляющей системы адаптации мозга может осуществлять принципиально новый класс сигнальных молекул-посредников, в которых особая роль отводится NO. Оксид азота активирует синтез циклического гуанозина монофосфата, который как внутриклеточный посредник регулирует работу мембранных ионных каналов, таким образом способствуя активации синаптических процессов, в том числе внутриклеточному накоплению нейромедиаторов в везикулах и их активному транспорту. Оксид азота, обладая свойствами липофильной молекулы, свободно диффундирует через клеточные мембраны и, не нуждаясь в рецепторах, проникает в соседние клетки, например, в эндотелиальные клетки сосудов, вызывая вазодилатацию сосудов мозга. Не исключено, что изменения, наступившие в тканях и клетках после РХВ, приводят к понижению уровня артериального давления, который определяется балансом вазоконстрикторных и вазодилаторных влияний на гладкомышечные волокна сосудистой стенки [33, 43].

Выводы

Содержание конечных продуктов обмена NO в коре головного мозга у молодых животных было выше, чем у старых. Применение специфических блокаторов синтеза NO-синтаз подавляло, а лиганд L-аргинина стимулировало их активность у молодых и старых животных.

Ритмические холодовые воздействия способствовали увеличению содержания нитритов в исследуемых образцах тканей. Высказано предположение о важной роли ГЭБ в адаптации животных к РХВ, а также NO как внутриклеточного посредника, принимающего участие в регуляции вегетативных функций.

Литература

1. *Бабийчук В.Г.* Влияние экстремальной криотерапии на морфофункциональное состояние центральной нервной и сердечно-сосудистой систем // Пробл. криобиологии.– 2005.– Т. 15, №3.– С. 458-464.
2. *Бабийчук Г.А., Марченко В.С., Шило А.В. и др.* К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 2. Ритмические холодовые воздействия повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера для терморегуляторных нейромедиаторов // Пробл. криобиологии.– 1995.– №2.– С. 3-9.
3. *Бабийчук Г.А., Шифман М.И.* Нейрохимические процессы в центральной нервной системе при гипотермии.– Киев: Наук. думка, 1989.– 152 с.
4. *spastic states of different origin // Bull. Eksperim. Biol. Med.– 1998.– Vol. 125, N1.– P. 26-29.*
5. *Bredberi M.* Conception of blood-brain barrier.– Moscow: Meditsina, 1983.– 480 p.
6. *Buldakova S.L., Dutova E.A., Ivlev S.V.* Temperature-caused long-term potentiation in hippocamp sections // Zhurn. Evoluts. Biokhimii i Fiziologii.– 1993.– Vol. 29, N4.– P. 364-370.
7. *Vasilevsky N.N., Suvorov N.B., Sidorov Yu.A., Zueva N.G.* Neurophysiological mechanisms of ecological resistance: forecasting and biorhythmic correction // Vestnik RAMN.– 1994.– N2.– P. 40-43.
8. *Gurin V.N., Gurin A.V.* Role of processes of pacemaker disinhibition in reflector activity of nerve centers // Fiziologiya Cheloveka.– 1997.– Vol. 23, N2.– P. 147-149.
9. *Ignatiev A.D., Kolayeva S.G., Sukhova G.S.* Studying physiological effects of neokotrophine (NKT) on hibernating and non-hibernating animals: Physiological and clinical value of regulatory peptides.– Puschino, 1990.– P.112.
10. *Ivanov E.M., Potapov V.N., Luchaninova V.N.* Medical aspects of migration processes in Far East region // Vestnik RAMN.– 1993.– N8.– P. 35-37.
11. *Ilyukhina V.A.* Physiology of functional states of human brain in the norm and under pathology. Mechanisms of human brain activity. Part I. Human neurophysiology.– Leningrad: Nauka, 1988.– P. 358-425.
12. *Livanov M.N., Rusinov V.S., Simonov P.V. et al.* Diagnostics and forecasting of human brain functional state.– Moscow: Nauka, 1998.– 206 p.
13. *Majzelis M.Ya.* Modern notions about blood-brain barrier and its regulation.– Moscow: Meditsina, 1973.– 183p.
14. *Markov Kh.M.* Nitrogen and carbon oxides: new class of signal molecules // Uspekhi Fiziol. Nauk.– 1996.– Vol. 27, N4.– P. 30-43.
15. *Marchenko V.S.* On the concept of the existoencephalic system of cooled barrier. Part 1 // Problems of Cryobiology.– 1997.– N4.– P. 14-20.
16. *Marchenko V.S.* Existoencephalic mechanisms of the increasest organism's resistance to hypo- and hyperthermia // Problems of Cryobiology.– 1998.– N1.– P. 64-65.
17. *Marchenko V.S., Babijchuk V.G.* Cardioregulatory function of blood brain barrier at resonance hypothermia // Problems of Cryobiology.– 2001.– N4.– P. 17-29.
18. *Marchenko L.N., Babijchuk G.A., Marchenko V.S. et al.* On the mechanisms of regulation of permeability of blood-brain barrier of the cooled brain. Report 4. Ultrastructural peculiarities of functional activity of blood-brain barrier during rhythmic cold exposures // Problems of Cryobiology.– 1995.– N4.– P.3-12.
19. *Marchenko V.S., Babijchuk G.A., Marchenko L.N., Polischuk L.V.* To the conception of existo-encephalic system of cooled brain. Part 3. Neuronal gases (NO, CO) as neurotransmitters system of homeostasis “kindling” // Problems of Cryobiology.– 2000.– N4.– P. 27-36.
20. *Marchenko V.S., Polischuk L.V., Babijchuk V.G.* Action of rhythmic cooling on permeability of blood-brain barrier to exogenous norepinephrine // Problems of Cryobiology.– 2000.– N1.– P. 36-40.
21. *Marchenko V.S., Babijchuk G.A., Shilo A.V. et al.* On the mechanisms of regulation of permeability of blood-brain barrier of the cooled brain. Report 3. Is nitric oxide one of the triggers of BBB permeability in the structure of the supraslow controlling system of the brain? // Problems of Cryobiology.– 1995.– N3.– P. 10-19.
22. *Marianovich A.T., Polyakov E.L.* Neuropeptides and blood-brain barrier // Uspekhi Fiziol. Nauk.– 1991.– Vol. 22, N2.– P. 33-51.
23. *Rayevsky K.S.* Nitrogen oxide is a new physiologic messenger: a possible role at central nerve system pathology // Bull. Eksperim. Biol. Med.– 1997.– Vol. 123, N5.– P. 484-490.
24. *Reutov V.P.* Cycle of nitrogen oxide in mammalian organism // Uspekhi Biol. Khimii.– 1995.– Vol. 35.– P.189-228.
25. *Physiology and blood-brain barrier: Manual on physiology / Ed.: A.Ya. Rosin.– Moscow: Nauka, 1977.– 575 p.*
26. *Banks W.A., Kastin A.J.* Permeability of the blood-brain barrier to neuropeptides: the case for penetration // Psychoneuroendocrinology.– 1985.– Vol. 10, N4.– P. 385-399.

4. *Бабийчук В.Г.* Возрастные особенности роли оксида азота в механизмах адаптации животных к ритмическим холодовым воздействиям. Сообщение 1. Содержание конечных продуктов обмена NO в сыворотке крови и миокарде молодых и старых животных после ритмических холодовых воздействий // Пробл. криобиологии.– 2006.– Т. 16, №4.– С. 377-390.
5. *Барабаш Н.А., Двуреченская Г.Я.* Адаптация к холоду // Физиология адаптационных процессов.– М.: Наука, 1986.– С. 283-293.
6. *Башкатова В.Г., Вицкова Ю.Г., Наркевич В.Б. и др.* Возможная роль оксида азота в патогенезе модельных судорожных состояний различной природы // Бюл. эксперимент. биологии и медицины.–1998.– Т. 125, №1.– С. 26-29.
7. *Бредбери М.* Концепция гематоэнцефалического барьера.– М.: Медицина, 1983.– 480 с.
8. *Булдакова С.Л., Дутова Е.А., Ивлеев С.В.* Вызванная температурой длительная потенция в срезах гиппокампа // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 1993. – Т. 29, №4.– С. 364-370.
9. *Василевский Н.Н., Суворов Н.Б., Сидоров Ю.А., Зуева Н.Г.* Нейрофизиологические механизмы экологической устойчивости: прогнозирование и биоритмологическая коррекция // Вестник РАМН.– 1994.– №2.– С. 40-43.
10. *Гурин В.Н., Гурин А.В.* Роль процессов растормаживания пейсмекеров в рефлекторной деятельности нервных центров // Физиология человека.– 1997.– Т. 23, №2.– С. 147-149.
11. *Игнатъев А.Д., Колаева С.Г., Сухова Г.С.* Изучение физиологических эффектов неокоторфина (НКТ) на зимоспящих и незимоспящих животных // Физиологическое и клиническое значение регуляторных пептидов.– Пушкино, 1990.– С. 112.
12. *Иванов Е.М., Потапов В.Н., Лучанинова В.Н.* Медицинские аспекты миграционных процессов в дальневосточном районе // Вестник РАМН.– 1993.– №8.– С. 35-37.
13. *Илюхина В.А.* Физиология функциональных состояний головного мозга человека в норме и при патологии. Механизмы деятельности мозга человека. Часть 1. Нейрофизиология человека.– Л.: Наука, 1988.– С.358-425.
14. *Ливанов М.Н., Русинов В.С., Симонов П.В. и др.* Диагностика и прогнозирование функционального состояния мозга человека.– М.: Наука, 1988.– 206 с.
15. *Майзелс М.Я.* Современные представления о гематоэнцефалическом барьере и его регуляция.– М.: Медицина, 1973.– 183 с.
16. *Марков Х.М.* Окись азота и окись углерода – новый класс сигнальных молекул // Успехи физиолог. наук.– 1996.– Т. 27, №4.– С. 30-43.
17. *Марченко В.С.* К концепции экзистенцефалической системы охлажденного мозга. Часть 1 // Пробл. криобиологии.– 1997.– №4.– С. 14-20.
18. *Марченко В.С.* Экзистенцефалические механизмы повышения устойчивости организма к гипо- и гипертермии // Пробл. криобиологии.– 1998.– №1.– С. 64-65.
19. *Марченко В.С., Бабийчук В.Г.* Кардиорегуляторная функция гематоэнцефалического барьера при резонансной гипотермии // Пробл. криобиологии.– 2001.– №4.– С. 17-29.
20. *Марченко Л.Н., Бабийчук Г.А., Марченко В.С. и др.* К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 4. Ультраструктурные особенности и функциональная активность гематоэнцефалического барьера при ритмических холодовых воздействиях // Пробл. криобиологии.– 1995.– №4.– С. 3-12.
21. *Марченко В.С., Бабийчук Г.А., Марченко Л.Н., Полищук Л.В.* К концентрации экзистенцефалической системы охлажденного мозга. Часть 3. Нейрональные газы (NO,CO) как нейротрансмиттерная система “раскачки” гомеостаза // Пробл. криобиологии.– 2000.– №4.– С. 27-36.
22. *Марченко В.С., Полищук Л.В., Бабийчук В.Г.* Влияние ритмического охлаждения на проницаемость гематоэнцефалического барьера для экзогенного норадреналина // Пробл. криобиологии.– 2000.– №1.– С. 36-40.
23. *Марченко В.С., Бабийчук Г.А., Шило А.В. и др.* К механизмам регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера охлажденного мозга. Сообщение 3.
29. *Banks W.A., Kastin A.J.* Saturable transport of peptides across the blood-brain barrier // Life Sci.–1987.– Vol.41, N11.– P. 1319-1338.
30. *Boje K.M.* Inhibition of nitric oxide synthase attenuates blood-brain barrier disruption during experimental meningitis // Brain Res.– 1996.– Vol. 720, N1-2.– P. 75-83.
31. *Cespuglio R., Burlet S., Marinesco S. et al.* Détection voltamétrique du NO cérébral chez le rat. Variations du signal à travers le cycle veille-sommeil // C. R. Acad. Sci. III. – 1996.– Vol. 319, N3.– P. 191-200.
32. *Chaffee R.R., Roberts J.C.* Temperature acclimation in birds and mammals // Annu. Rev. Physiol.– 1971.– Vol. 33.– P. 155-202.
33. *Charbit M., Blazy I., Gogusev J. et al.* Nitric oxide and the renin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat // Pediatr. Nephrol.–1997.– Vol.11, N5.– P. 617-622.
34. *Gourine A.V.* Pharmacological evidence that nitric oxide cfn act as an endogenous antipyretic factor in endotoxin-induced fever in rabbits // Gen. Pharmac.– 1995.– Vol. 26, N4.– P. 835.
35. *Ingi T., Ronnett G.V.* Direct demonstration of a physiological role for carbon monoxide in olfactory receptor neurons // J. Neuroscience.– 1995.– Vol.15, N12.– P. 8214-8222.
36. *Leblanc J.* Stress and interstress adaptation // Fed.Proc. – 1969. –Vol. 28, N3. –P. 996-101.
37. *Mayhew W.G.* Role of nitric oxide in the blood-brain barrier during acute hypertension // Brain Res.– 1995.– Vol. 686, N1.– P. 99-103.
38. *Mayhew W.G., Didion S.P.* Glutamate-induced disruption of the blood-brain barrier in rats. Role of nitric oxide // Stroke.– 1996.– Vol. 27, N5.– P. 965-970.
39. *Miller R.D., Monsul N.T., Vender J.R., Lehmann J.C.* NMDA and endothelin-1-induced increases in blood-brain barrier permeability quantitated with Lucifer yellow // J. Neurol. Sci.– 1996.– Vol. 136, N1-2.– P. 37-40.
40. *Motterlini R., Vandergriff K.D., Winslow R.M.* Hemoglobin-nitric oxide interaction and its implications // Trans. Med. Rev.– 1996.– Vol. 10, N2.– P. 77-84.
41. *Rand M.J., Li C.G.* Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission // Ann. Rev. Physiol.– 1995.– Vol. 57.– P. 659-682.
42. *Stevens C.F., Wang Y.* Reversal of long-term potentiation by inhibitors of haem oxygenase // Nature.– 1993.– Vol. 364.– P. 147-148.
43. *Umans J.G., Levi R.* Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // Annu. Rev. Physiol.– 1985.– Vol. 57.– P. 771-790.
44. *Weindl A.* The blood-brain barrier and its role in the control of circulating hormone effects on the brain // Central cardiovascular control. Basis and clinical aspects / Eds: D. Ganten, D. Pfaff.– Berlin: Springer, 1983.– P. 150-186.
45. *Zhuo M., Small S.A., Kandel E.R., Hawkins R.D.* Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus // Science.– 1993.– Vol. 260.– P. 1946-1950.

Accepted in 26.12.2006

- Оксид азота (II) – один из триггеров проницаемости гематоэнцефалического барьера в структуре сверхмедленной управляющей системы организма? // Пробл. криобиологии.– 1995.– №3.– С. 10-19.
24. *Марьянович А.Т., Поляков Е.Л.* Нейропептиды и гематоэнцефалический барьер // Успехи физиол. наук.–1991.– Т. 22, №2.– С. 33-51.
 25. *Раевский К.С.* Оксид азота – новый физиологический мессенджер: возможная роль при патологии центральной нервной системы // Бюл. эксперимент. биологии и медицины.– 1997.– Т. 123.– №5.– С. 484-490.
 26. *Реутов В.П.* Цикл окиси азота в организме млекопитающих // Успехи биол. химии.– 1995.– Т. 35.– С. 189-228.
 27. Физиология гистогематических барьеров: Руководство по физиологии / Под ред. А.Я. Росина.– М.: Наука, 1977.– 575 с.
 28. *Banks W.A., Kastin A.J.* Permeability of the blood-brain barrier to neuropeptides: the case for penetration // Psychoneuroendocrinology.– 1985.– Vol. 10, N4.– P. 385-399.
 29. *Banks W.A., Kastin A.J.* Saturable transport of peptides across the blood-brain barrier // Life Sci.–1987.– Vol.41, N11.– P. 1319-1338.
 30. *Boje K.M.* Inhibition of nitric oxide synthase attenuates blood-brain barrier disruption during experimental meningitis // Brain Res.– 1996.– Vol. 720, N1-2.– P. 75-83.
 31. *Cesuglio R., Bulet S., Marinesco S. et al.* Détection voltamétrique du NO cérébral chez le rat. Variations du signal à travers le cycle veille-sommeil // C. R. Acad. Sci. III. – 1996.– Vol. 319, N3.– P. 191-200.
 32. *Chaffee R.R., Roberts J.C.* Temperature acclimation in birds and mammals // Annu. Rev. Physiol.– 1971.– Vol. 33.– P. 155-202.
 33. *Charbit M., Blazy I., Gogusev J. et al.* Nitric oxide and the renin angiotensin system: contributions to blood pressure in the young rat // Pediatr. Nephrol.–1997.– Vol.11, N5.– P. 617-622.
 34. *Gourine A.V.* Pharmacological evidence that nitric oxide can act as an endogenous antipyretic factor in endotoxin-induced fever in rabbits // Gen. Pharmacol.– 1995.– Vol. 26, N4.– P. 835-841.
 35. *Ingi T., Ronnett G.V.* Direct demonstration of a physiological role for carbon monoxide in olfactory receptor neurons // J. Neuroscience.– 1995.– Vol.15, N12.– P. 8214-8222.
 36. *Leblanc J.* Stress and interstress adaptation // Fed.Proc. – 1969.–Vol. 28, N3. –P. 996-101.
 37. *Mayhan W.G.* Role of nitric oxide in disruption of the blood-brain barrier during acute hypertension // Brain Res.– 1995.– Vol. 686, N1.–P. 99-103.
 38. *Mayhan W.G., Didion S.P.* Glutamate-induced disruption of the blood-brain barrier in rats. Role of nitric oxide // Stroke.– 1996.– Vol. 27, N5.– P. 965-970.
 39. *Miller R.D., Monsul N.T., Vender J.R., Lehmann J.C.* NMDA- and endothelin-1-induced increases in blood-brain barrier permeability quantitated with Lucifer yellow // J. Neurol. Sci.– 1996.– Vol. 136, N1-2.– P. 37-40.
 40. *Motterlini R., Vandegriff K.D., Winslow R.M.* Hemoglobin-nitric oxide interaction and its implications // Trans. Med. Rev.– 1996.– Vol. 10, N2.– P. 77-84.
 41. *Rand M.J., Li C.G.* Nitric oxide as a neurotransmitter in peripheral nerves: nature of transmitter and mechanism of transmission // Ann. Rev. Physiol.– 1995.– Vol. 57.– P. 659-682.
 42. *Stevens C.F., Wang Y.* Reversal of long-term potentiation by inhibitors of haem oxygenase // Nature.– 1993.– Vol. 364, N6433.– P. 147-149.
 43. *Umans J.G., Levi R.* Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // Annu. Rev. Physiol.– 1995.– Vol. 57.– P. 771-790.
 44. *Weindl A.* The blood-brain barrier and its role in the control of circulating hormone effects on the brain // Central cardiovascular control. Basis and clinical aspects / Eds: D. Ganten, D. Pfaf.– Berlin: Springer, 1983.– P. 150-186.
 45. *Zhuo M., Small S.A., Kandel E.R., Hawkins R.D.* Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus // Science.– 1993.– Vol. 260, N5116.– P. 1946-1950.

Поступила 26.12.2006