

ФАКУЛЬТЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Новое в структуре факультета.

Кафедру хирургии возглавил академик РАМН, директор института им. А.В.Вишневого – **Валерий Алексеевич Кубышкин**. Преподавание дисциплин с этого учебного года ведется на клинических базах института хирургии им. А.В.Вишневого и ГКБ №29.

Наука. В 2011 году продолжены исследования по основным научным направлениям, утвержденным Ученым советом факультета, а также – по приоритетному направлению развития МГУ «Комплексные исследования человека» (ПНР-4).

По теме «Рецепция и внутриклеточная сигнализация в прогениторных и мезенхимных клетках» (*руководитель темы – академик РАН и РАМН В.А.Ткачук*). В последнее время появляется все больше экспериментальных данных, подтверждаемых клиническими испытаниями, о значительной роли мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в регуляции воспалительных процессов. Было установлено, что в очаге воспаления МСК подавляют активацию лимфоцитов: блокируют пролиферацию активированных Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, супрессируют созревание дендритных клеток, индуцируют увеличение пропорции регуляторных Т-клеток (CD4+CD25+Foxp3), способствуют снижению секреции иммуноглобулинов В-клетками и др. Однако, несмотря на актуальность этой проблемы, до сих пор не известен детальный молекулярный механизм этой регуляции. Нами исследованы молекулярные механизмы иммуносупрессивного действия МСК жировой ткани на активированные иммунные клетки в условиях воспалительной реакции с определением условий и выявлением



факторов, приводящих к подавлению воспалительного процесса. Проведен анализ потенциальных механизмов, отвечающих за иммуносупрессивный потенциал МСК. Проанализировано участие растворимых факторов: циклооксигеназы 2 (COX-2), простагландина E2 (PGE-2), индоламин-2,3-диоксигеназы (IDO) в проявлении иммуносупрессивных свойств МСК по отношению к активированным лимфоцитам периферической крови (МПК). Установлено, что экспрессия этих факторов зависит от

способа активации МСК под действием IFN- γ или TNF- α , выделяемыми активированными лимфоцитами в очаге воспаления и *in vitro*. Исследовано участие нерастворимых факторов: взаимодействия рецептор/лиганд в проявлении иммуносупрессивных свойств МСК по отношению к активированным МПК. Установлено, что активация МСК с помощью IFN- γ и TNF- α приводит к увеличению экспрессии молекул адгезии ICAM и VCAM. Разработана лабораторная методика выделения и культивирования МСК жировой ткани *in vitro*, в соответствии с которой была получена культура клеток фибробластоподобной морфологии, способная к адгезии к пластиковой поверхности и обладающая способностью к экспансии. Разработана лабораторная методика выделения, культивирования и активации иммунных клеток *in vitro*, обоснован выбор клеток-мишеней периферической крови для анализа иммуносупрессивных свойств МСК жировой ткани, изучен механизм активации Т-клеток общей фракции МПК фитогемагглютинином. Разработана методика кокультивирования МСК жировой ткани и активированных МПК для изучения молекулярных механизмов их взаимодействия с участием клеточных контактов и с использованием полупроницаемых мембран. Разработана методика комплексной оценки иммуносупрессивных свойств МСК, выращенных в присутствии факторов воспаления и без них, включающая а) исследование способности мезенхимальных стромальных клеток угнетать пролиферацию активированных лимфоцитов, б) исследование способности мезенхимальных стромальных клеток снижать уровень маркеров активации на поверхности лейкоцитов, в) исследование способности мезенхимальных стромальных клеток подавлять секрецию провоспалительных цитокинов лейкоцитами.



В экспериментах с использованием методики кокультивирования МСК и активированных МПК, разделенных между собой полупроницаемой мембраной или находящихся в непосредственном физическом контакте друг с другом, было выявлено, что иммуносупрессивные свойства МСК зависят от соотношения МСК и лимфоцитов в совместной культуре. При кокультивировании МСК и активированных лимфоцитов в соотношении 1:100 в культуральной среде концентрации IFN- γ и TNF- α значительно повышались. Уровень этих цитокинов в 1,5 раза превышал суммарный уровень IFN- γ и TNF- α , детектируемый в супернатантах отдельных культур МСК и лимфоцитов. При этом концентрация IFN- γ увеличивалась в кокультуре МСК и лимфоцитов только при наличии межклеточных контактов, а концентрация TNF- α селективно повышалась в системе с использованием полупроницаемых мембран. В то же время, при кокультивировании МСК и активированных лимфоцитов в соотношении 1:10 концентрация TNF- α в культуральной среде снижалась в 3 раза, а концентрация IFN- γ снижалась в 1,5-2 раза по отношению к суммарным концентрациям IFN- γ и TNF- α , выделяемым каждой культурой по-отдельности, независимо от наличия или отсутствия межклеточных контактов.

Установлено, что кокультивирование МСК жировой ткани и активированных фитогемагглютинином МПК в соотношении 1:10 проводит к подавлению пролиферации Т-лимфоцитов. При этом эффект подавления пролиферации активированных лимфоцитов проявлялся более значительно в кокультуре при наличии клеточных контактов, чем при кокультивировании с использованием полупроницаемых мембран. В тех же экспериментах при соотношении клеток 1:100 эффект не проявлялся.

По теме «Разработка автоматизированных систем хемилюминесцентного анализа свободнорадикальных процессов в клетках, тканях и биологических жидкостях человека и животных» (*руководитель темы – академик РАМН Ю.А.Владимиров*). С целью разработки автоматизированных систем с дистанционным интерактивным управлением для анализа уровня оксидативного стресса у людей, в 2011 году был создан программно-аппаратный комплекс (ХЛК) для хемилюминесцентного анализа с возможностью дистанционного сбора данных и контроля за ходом экспериментов. В качестве измерительного прибора использовался разработанный нами ранее хемилуминометр SmartLum, выпускаемый в настоящее время инновационным предприятием МГУ ДИСофт. При использовании программы PowerGraph, также разработанной ДИСофт (<http://www.powergraph.ru>) прибор может управляться дистанционно через Internet с использованием программы TeamViewer (www.teamviewer.com). Комплекс планируется разместить на трех клинических базах ФФМ МГУ с управлением через центральный пульт, установленный на факультете. Разработаны 6 методов анализа уровня оксидативного стресса у людей, которые может осуществлять ХЛК: 1. Оценка общей антиоксидантной активности в биопробах. 2. Оценка супероксиддисмутазной активности в биопробах. 3. Оценка пероксидазной активности в биопробах. 4. Определение радикалообразующей активности клеток. 5. Определение радикалообразующей способности тканей. 6. Определение степени окисленности липопротеинов. Разработана компьютерная программа, позволяющая автоматически подбирать константы скоростей реакций путем сравнения экспериментальных и расчетных кривых кинетики хемилюминесценции. С ее помощью была доказана предложенная схема пероксидазных реакций комплекса цитохрома с с кардиолипином и были определены константы скоростей всех семи реакций в цикле работы этого комплекса. Программа может быть использована в работе диагностического оборудования на базе хемилуминометров.

По теме «Роль конститутивных и индуцибельных белков семейства HSP в эффекте адаптации к изменению уровня кислорода на физическую выносливость» (*руководитель темы – профессор Ю.В.Архипенко*). При функциональной разгрузке (или гипокинезии) белки скелетных мышц

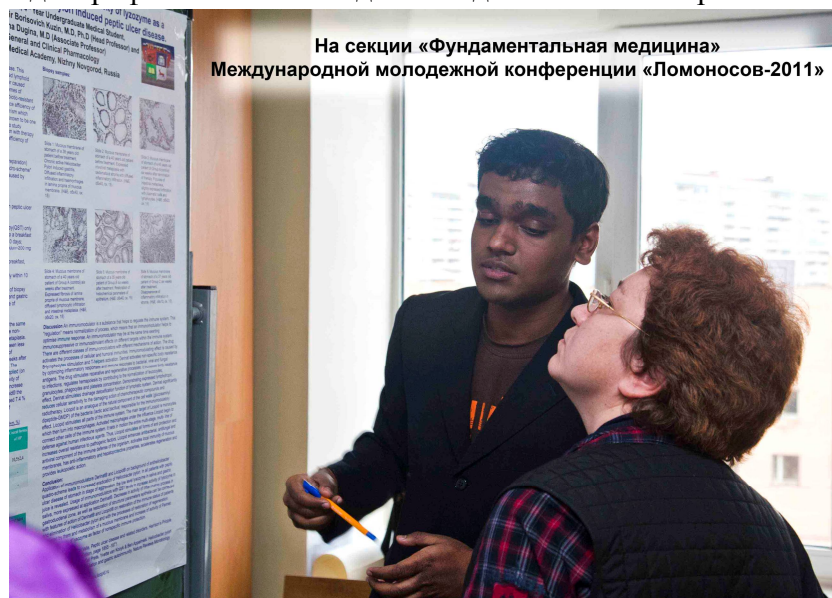


частично подвергаются распаду, а атрофия m. soleus через 2 недели достигает 40%. Деградацию сократительных белков может усиливать разрушение регуляторных белков NO-синтазы и белков теплового шока (Hsp) 90 и 70, концентрация которых очень высока в мышцах. Ранее было показано, что разрушение NOS и Hsp90 осуществляют кальпаины.

Мы проверили гипотезу, может ли быть связано падение концентрации Hsp90 и уровня nNOS при функциональной разгрузке мышц с активацией кальпаинов; можно ли, модулируя уровень Hsp(s) и работу nNOS при разгрузке мышцы, активировать сигнальный анаболический путь Akt-mTOR и блокировать работу убиквитин-протеасомной и кальпаиновой систем. Для ответа на эти вопросы мы активировали работу NOS введением L-аргинина, или блокировали работу АТФ-связывающего участка Hsp 90 введением препарата 17-ААГ при вывешивании животных. Подобный подход был применён впервые. Как при введении донора NO, так и активировании Hsp90 мы обнаружили снижение степени атрофии m.soleus, что связано с активацией киназы Akt, одной из функций которой является блокирование Foxo3 путем его фосфорилирования, что препятствует его входу в ядро. В обоих случаях уровень μ -кальпаина и конъюгированного убиквитина был снижен по сравнению с вывешенными животными, которым препараты не вводились. Впервые показано, что предотвращая падение Hsp90 и 70 при функциональной разгрузке мышц мы препятствуем увеличению концентрации кальпаина. Выявление сигнальных механизмов кальпаин-зависимых процессов в регуляции протеолиза скелетных мышц при их разгрузке раскрывает природу перестройки их структурных и функциональных характеристик и возможности их защиты от повреждающих воздействий, а также функциональной коррекции в заданном направлении. Впервые показано, что активирование NO-синтазы в мышце soleus при гипокинезии и предотвращение снижения концентрации NO препятствуют развитию атрофии мышцы, что происходит как за счёт поддержания анаболического сигнального пути pAkt/mTOR/p70S6k и концентрации pFOXO3, так и отсутствия повышения концентрации μ -кальпаина и увеличения активности убиквитин-протеасомного пути. Это означает, что имеется возможность на уровне метаболических модуляторов и клеточной сигнализации предотвратить дистрофические последствия длительного ограничения подвижности.

С другой стороны, острая истощающая физическая нагрузка, проведенная отдельно или в комплексе с токсикантами в малых дозах, обладает повреждающим действием, что проявляется в повышении уровня фактора транскрипции HIF-1 α и снижении физической выносливости животных. Адаптация к периодическому изменению уровня кислорода – как в модели гипоксия-

гипероксия, так и гипоксия-нормоксия – препятствует активации гипоксической компоненты комбинированного повреждающего воздействия, компенсируя повышение уровня HIF-1 α . Предварительная адаптация к интервальной гипоксии-гипероксии, в отличие от гипоксии-нормоксии, предупреждает снижение выносливости, индуцированное комплексом токсикантов, в результате чего выносливость животных достоверно возрастает на треть. Таким образом, прерывистая адаптация к гипоксии-гипероксии может быть рекомендована в качестве немедикаментозного пути реабилитации человека после длительных экстремальных изменений физической нагрузки (гипокинезии или интенсивной физической нагрузки).



На секции «Фундаментальная медицина»
Международной молодежной конференции «Ломоносов-2011»

По теме «Анализ механизмов гипотензивного действия новых соединений из группы активаторов гуанилатциклазы и блокаторов переносчика серотонина» (руководитель темы – профессор О.С.Медведев). Доказана эффективность создания высокого градиента концентрации коэнзима Q₁₀ (CoQ₁₀) между плазмой и миокардом для защиты тканей сердца, подвергшегося необратимой региональной ишемии. Региональную ишемию стенки левого желудочка крысы моделировали окклюзией левой нисходящей ветви коронарной артерии. Инъекцию CoQ₁₀ (препарат «Кудесан», содержащий CoQ₁₀ 30 мг/мл, альфа-токоферол 4,5 мг/мл) проводили спустя 10 мин после окклюзии. Оценку состояния сердечно-сосудистой системы, степень повреждения и ремоделирования миокарда, уровни CoQ₁₀ и альфа-токоферола в плазме, печени и миокарде животных проводили на 21 сутки после операции. Показано, что однократное внутривенное введение CoQ₁₀ в дозе 30 мг/кг мгновенно создает и в дальнейшем на протяжении трех недель поддерживает достаточно высокий градиент концентраций CoQ₁₀ между плазмой и тканями, что обеспечивает преодоление гемато-гистологических барьеров и поступление CoQ₁₀ в миокард. Хроматографический анализ показал, что на 21 сутки повышено содержание CoQ₁₀ в плазме, миокарде, печени, а альфа-токоферола – в печени по сравнению с контрольными животными с перевязанными коронарными артериями, не получившими CoQ₁₀. У всех животных, не получивших инъекции CoQ₁₀, в бассейне кровоснабжения перевязанной коронарной артерии были обнаружены сформированные аневризмы, полностью заместившие мышечную стенку. У животных, получивших препарат, не было обнаружено сформированных аневризм, участки некроза были расположены в толще стенки левого желудочка. Введение препарата CoQ₁₀ привело к ограничению развития постинфарктной гипертрофии левого желудочка. Компенсаторная гипертрофия правого желудочка развивалась только в группе нелеченых животных. В



Факультет посетила молодежная делегация Саудовской Аравии

группе крыс, получивших препарат, сохранялись достоверно большие значения ударного объема, сердечного выброса, сократимости миокарда и фракции выброса ЛЖ относительно животных нелеченой группы. Таким образом, однократное внутривенное введение препарата CoQ₁₀ в первые минуты после возникновения ишемии приводит к быстрому повышению и долговременному поддержанию уровней CoQ₁₀ в плазме,

миокарде и печени, что обеспечивает снижение смертности, существенное ограничение развития систолической и диастолической дисфункции, зоны некроза, постинфарктной гипертрофии левого желудочка, и предупреждает развитие гипертрофии правого желудочка.

По теме «Исследование изменений, развивающихся в локомоторных и дыхательных мышцах и их сосудистой сети при длительной физической тренировке аэробной направленности» (*руководитель темы – академик РАН и РАМН А.И. Григорьев*). Проведены исследования экспрессии генов, задействованных в приспособлении метаболизма скелетной мышцы к различным типам аэробных физических нагрузок. В совместных исследованиях принимали участие сотрудники, аспиранты и студенты ФФМ, Биологического факультета МГУ и ГНЦ РФ – Институт медико-биологических проблем РАН. Была обследована группа из 12 спортсменов-любителей. Сравнивались протоколы тренировочных занятий с постоянной и интервальной нагрузкой (ПН и ИН) для развития аэробных возможностей. В биоптате *m. vastus lateralis* исследовали экспрессию генов сплайсинг вариантов PGC-1 α , ключевого регулятора митохондриального биогенеза, и митохондриальных транскрипционных факторов A и 2B. Обнаружено, что экспрессия генов, белковые продукты которых регулируют митохондриальный биогенез в мышечной ткани, зависит от режима мышечной работы, то есть от характера метаболических сдвигов в работающих мышцах. На уровне транскрипции ИН имеют больший потенциал для увеличения митохондриального биогенеза, чем ПН. По результатам работы подготовлена статья. В настоящее время работа продолжается с расширенным набором исследуемых показателей.

С использованием мультисистемы для регистрации сокращения образцов мышечной ткани в изометрическом режиме (Multi Wire Myograph 620M) проведена серия экспериментов с целью выявления сосудистого региона, в котором проявляется влияние сахарного диабета на сократительные характеристики гладкой мышцы артерий. Определены регуляторные характеристики

резистивных артерий четырех сосудистых регионов (кожи, почки, локомоторных и дыхательных мышц). Показано, что повышение адренореактивности при диабете характерно только для артерий почки. У крыс с диабетом также выявлена регионарная специфичность изменений регуляции сосудов на уровне эндотелия; впервые показано, что диабетическое нарушение секреторной функции эндотелия сопровождается уменьшением емкости депо NO в стенке артериальных сосудов. Впервые показано, что повышение сократимости гладкой мышцы артерий почки при сахарном диабете связано с увеличением активности сигнального пути протеинкиназы C. Кроме того, мультисистема Multi Wire Myograph 620M была использована для исследования механизмов формирования секреторного фенотипа сосудистого эндотелия в раннем постнатальном онтогенезе, а именно, выявления возможной роли эстрогенов в обеспечении антиконтрактильного влияния эндотелия в раннем постнатальном периоде. Показано, что введение крысам с 1 по 10 день жизни блокатора эстрогеновых рецепторов ICI 182,780



устраняет влияние эндотелия на сокращение сосудов при действии агониста α_1 -адренорецепторов метоксамина. Исходно чувствительность подкожной артерии к метоксамину у крысят, получавших инъекции ICI, была существенно выше, чем в контроле. Важно, что в группе «ICI» не наблюдалось увеличения сократительных ответов артерий в присутствии ингибитора eNOS L-NNA, тогда как у крысят контрольной группы сократительные ответы значительно увеличивались. Тоническая продукция оксида азота эндотелием 1–2-недельных крыс объясняется, в том числе, высоким, по сравнению со взрослыми, содержанием эндотелиальной NO-синтазы (eNOS); в артериях крысят группы «ICI» уровень экспрессии мРНК eNOS был несколько ниже, чем в контроле. Кроме того, уровень экспрессии мРНК ароматазы, ключевого фермента синтеза эстрадиола, в артериях крысят был значительно выше по сравнению со взрослыми, что может быть еще одной причиной повышенной концентрации эстрадиола в артериях крыс младшей возрастной группы. Полученные данные позволяют заключить, что влияние эстрогенов (как циркулирующих в крови, так и образующихся локально в сосудистой стенке) является необходимым условием формирования специфического секреторного фенотипа эндотелия подкожной артерии у крыс в раннем постнатальном периоде.

По теме «Прогнозирование преждевременных родов: клинические, ультразвуковые, биохимические параллели» (руководители темы – академик РАМН Г.М.Савельева, профессор О.Б.Панина). Преждевременные роды остаются актуальной



Вручение стипендии Токио-Воёки

проблемой акушерства и перинатологии. В развитых странах преждевременные роды, частота которых варьирует от 6 до 15%, являются основной причиной перинатальной и младенческой смертности. Клиническая диагностика угрожающих преждевременных родов основана на выявлении повышенной сократительной деятельности матки и изменений шейки матки, однако эти критерии являются субъективными, а

их точность относительна. Гипердиагностика угрозы преждевременных родов приводит к необоснованной длительной госпитализации и назначению лекарственных препаратов, обладающих серьезными побочными эффектами. Целью исследования явилось повышение качества диагностики угрожающих преждевременных родов на основе объективных критериев. В проспективное исследование было включено 106 пациенток в сроке беременности 22–34 недель с симптомами угрожающих преждевременных родов (тянущие боли внизу живота, кровяные выделения из половых путей). При трансвагинальной эхографии измеряли длину шейки матки, оценивали состояние цервикального канала и внутреннего зева. Нами выявлены достоверные различия в длине шейки матки у пациенток, родивших преждевременно ($21,6 \pm 8,8$ мм) и своевременно ($33,8 \pm 9,7$ мм). По данным ROC-анализа оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (82 и 84% соответственно) диагностического теста отмечается при длине шейки матки 26 мм. При этом прогностическая ценность положительного результата составляет 52%, а прогностическая ценность отрицательного результата – 96%. Кроме того, нами установлено, что среди беременных с кровяными выделениями преждевременные роды произошли в 31,2% наблюдений, в то время как при отсутствии

данного симптома, – в 15,5%. Полученные данные свидетельствуют о том, что симптом кровяных выделений из половых путей может являться независимым прогностическим фактором преждевременных родов. Таким образом, пациенткам с длиной шейки матки менее 26 мм, пациенткам с кровяными выделениями из половых путей должна проводиться токолитическая терапия и профилактика респираторного дистресс-синдрома новорожденного. В то же время, пациентки с длиной шейки матки более 32 мм, не предъявляющие жалоб на кровяные выделения, не нуждаются в длительной госпитализации и терапии, учитывая высокую стоимость и серьезные побочные эффекты применяемых препаратов.



По теме «Изучение роли хронической ишемии в развитии тубуло-интерстициального фиброза в эксперименте и у человека при прогрессировании хронического гломерулонефрита» (*руководитель темы – академик РАМН Н.А.Мухин*). Проведено изучение взаимосвязей отдельных факторов риска, составляющих метаболический синдром в рамках ожирения (артериальная гипертензия, абдоминальная дислипидемия, инсулинорезистентность), а также генов эндотелиальной дисфункции с поражением почек. Выявлено, что ранние стадии хронической болезни почек, протекающие бессимптомно и регистрируемые только по уровню скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и определению экскреции альбумина с мочой, встречаются у 53% пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Среди метаболических факторов, наиболее информативно отражающих снижение СКФ, оказались лептинемия, урикемия и среднее АД, что свидетельствует о прямом влиянии ожирения на развитие повреждения почек. В то же время было показано, что альбуминурия ассоциирована с гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлептинемией, выраженностью артериальной гипертензии и абдоминального ожирения. При оценке взаимосвязей между поражением почек и другими органами-мишенями (печень, сосуды, сердце) в рамках метаболического синдрома было показано, что развитие их происходит одновременно, а определяющее значение среди повреждающих факторов принадлежит абдоминальному ожирению. Продемонстрировано, что при ожирении и метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени, часто развивается инсулинорезистентность. Впервые установлено, что у больных ожирением и повреждением почек повышение сывороточного уровня гиалуриновой кислоты – органного маркера фиброгенеза – достигает максимума при неалкогольном стеатогепатите и наличии нарушения толерантности к глюкозе или сахарного диабета 2 типа, что отражает индуцируемую избытком инсулина активацию фиброгенеза в ткани печени. Среди факторов, играющих

самостоятельную роль в нарастании выраженности хронической болезни почек, у обследованных нами больных ожирением особое место занимал синдром обструктивного апноэ во время сна. У страдавших им пациентов отмечались максимальные значения маркеров инсулинорезистентности и именно у них были зарегистрированы наибольшие величины альбуминурии и наименьшие величины расчетной СКФ. Продемонстрировано усугубление дисбаланса продукции антагонистичных адипокинов (лептин, адипонектин) в сторону преобладания лептина у лиц с ранними стадиями поражения почек и по мере нарастания числа признаков поражения других органов-мишеней у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом. Выявленная прямая достоверная корреляция между адипонектинемией и коэффициентом ДеРитиса и отрицательная корреляция этого показателя с величиной коэффициента инсулин/адипонектин свидетельствуют о том, что адипонектин может тормозить прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени и связанных с ней метаболических расстройств (дислипотеинемии), влияющих на ремоделирование сосудов и почек. Были отмечены достоверные прямые корреляции между плазменной концентрацией лептина, индексом массы тела, плазменной концентрацией инсулина и С-пептида, индексом НОМА, а также адипонектинемией и альбуминурией. Группа пациентов с хронической болезнью почек характеризовалась большими величинами уровня маркеров инсулинорезистентности, окружности талии,



индекса массы тела, а также степени лептинемии. Ультразвуковые признаки атеросклеротического поражения сонных артерий были сопряжены с достоверным увеличением плазменной концентрации С-пептида, снижением адипонектинемии, ростом соотношения тощаковая инсулинемия/адипонектинемия и уменьшением расчетной скорости клубочковой фильтрации. Полученные данные позволили заключить, что формирование ранних стадий хронической болезни почек при ожирении происходит параллельно с развитием атеросклеротического поражения сонных артерий и связано с нарастанием лептинемии, инсулинорезистентности с одновременным уменьшением выраженности органопротективных свойств адипонектина. Для уточнения механизмов

развития эндотелиальной дисфункции, как инициирующего этапа ремоделирования сердечно-сосудистой системы и почек у больных ожирением, впервые изучена роль асимметричного диметиларгинина – эндогенного ингибитора всех типов NO-синтазы и показано его опосредованное влияние через усиленную реализацию профиброгенных эффектов лептина и дислипотеинемии у больных с признаками поражения почек и сосудов. На группе больных ожирением и хроническим гломерулонефритом (IgA-нефропатия) показано влияние ожирения на клинические особенности течения болезни: практически у всех больных имеют место признаки стеатогепатита, по сравнению с группой без ожирения уровень IgA в сыворотке крови более высокий, протеинурия, артериальная гипертензия и дислипотеинемия более выражены. Выявленные особенности свидетельствуют о необходимости учета влияния ожирения и метаболических расстройств при выборе терапевтических стратегий хронических нефропатий. Полученные результаты имеют научно-практическое значение и вносят вклад в развитие нефропротективных стратегий, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

По теме «Анализ изменений реологических свойств крови, гемодинамики при ишемических повреждениях тканей и их коррекции» (*руководитель темы – профессор В.Б.Кошелев*). Обнаружено, что у крыс с неполной глобальной ишемией головного мозга формируется «синдром повышенной вязкости крови», который проявляется как совокупность гемореологических и последующих микроциркуляторных нарушений. На этой модели установлено, что пептидный препарат семакс уменьшал как неврологический дефицит, так и выраженность «синдрома повышенной вязкости крови». В опытах *in vitro* показано, что семакс увеличивает деформируемость эритроцитов у крыс с ишемией мозга, что вероятно является одним из механизмов его протекторного действия на микроциркуляцию. На модели фокальной ишемии спустя сутки после необратимой окклюзии средней мозговой артерии семакс практически вдвое уменьшал область некроза и увеличивал продукцию мозгового нейротрофического фактора. На модели острого



Школьники в нашем клубе
«Будущий доктор»

инфаркта миокарда, вызванного перевязкой левой коронарной артерии у крыс, семакс сдерживал развитие гипертрофии кардиомиоцитов, улучшал насосную функцию сердца, хотя и не влиял на размер некроза.

По теме «Применение транспортных носителей для адресной доставки лекарственных средств при заболеваниях переднего и заднего отделов глаз» (руководитель темы – профессор В.С.Акопян). По результатам обследования более 180 пациентов с рассеянным склерозом ремитирующего течения, болезнью Альцгеймера (слабой и легкой степени тяжести), различными нейроофтальмологическими заболеваниями (открытоугольная и нормотензивная глаукома, неартериитная передняя ишемическая оптическая нейропатия), а также группы здоровых добровольцев подготовлен стандарт клинично-инструментального обследования нейроофтальмологических больных с центральной и оптической нейродегенерацией. В перечень рекомендованных исследований помимо стандартных офтальмологических обследований входит оптическая когерентная томография, сканирующая лазерная поляриметрия и микропериметрия. Возможность *in vivo* оценить сохранность ганглиозных клеток позволяет судить о тяжести системного нейродегенеративного процесса. На основе дальнейших исследований планируется создание клинической классификации оптических нейропатий, а также рекомендации по разработке нейропротекторной терапии.

По теме «Биоспектральная томография» (руководитель темы – чл.-корр. РАН, академик РАН Ю.Н.Беленков). Разработаны новые методы клеточной и медикаментозной терапии ишемии головного мозга и онкологических болезней в экспериментах на малых животных с МРТ контролем в режиме молекулярной визуализации. Изучены средства и пути целевой доставки фармпрепарата с помощью биоконтейнеров типа липосом Чехонина, стволовых клеток, ионов Скулачева, магнито-управляемых нанокapsул. Проведена подготовка к исследованию влияния физиологически активных веществ на когнитивные характеристики малых животных. Выявлены морфологические признаки изменений в структуре головного мозга больных шизофренией и при заболеваниях с амилоидным преобразованием мозговой ткани (болезней Альцгеймера, рассеянного склероза, Паркинсона, коровьего бешенства и т.п.). Проведена разработка способов МРТ-измерения внутренних температурных полей *in vivo*.

По теме «Спектроскопия ЯМР твердых тел, биомолекул и органических жидкостей» (руководитель темы – чл.-корр. РАН, академик РАН Ю.Н.Беленков). На основании анализа рассчитанных ранее структур комплексов бактериальной (*L.casei*) дигидрофолатредуктазы установлено, что основными вкладками в положительное кооперативное взаимодействие лигандов при образовании тройного комплекса с этим бактериальным ферментом являются лиганд-индуцированные рефолдинг белка и изменение его конформации. С целью установления механизма устойчивости крыс к болезни Альцгеймера рассчитана структура металлсвязывающего домена 1-16 бета-амилоидного пептида крысы в растворе, как в отсутствие, так и в присутствии ионов цинка. Обнаружено протекание процесса цинк-индуцируемой димеризации пептида. Расчет структуры методом молекулярной динамики и квантовой химии проведен на



Утверждена новая форма Диплома МГУ

суперкомпьютере МГУ СКИФ Чебышев. Совместно с ИМБ РАН и Институтом биомедицинских наук Тайваня начато исследование строения в растворе полноразмерного фактора терминации трансляции eRF1 человека (белок размером ~50 кДа). Тайваньскими коллегами проведено измерение спектров ЯМР на спектрометре Bruker AVANCE 850 МГц. В рамках договора с НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф.Гаузе измерены и проанализированы спектры ЯМР трех продуктов превращения макроциклического антибиотика олигомицина А с целью установления их структуры. В поддержку МРТ-исследований новых контрастеров методом ЯМР-спектроскопии на приборе AVANCE-600 были измерены параметры релаксивности синтезированных контрастных препаратов на основе Mn, фуллеренов с гадолиниевым вкраплением, нанокапсулированных декстран-ферритовых частиц. На твердотельном спектрометре AVANCE-400 выполнен цикл исследований эффективности связывания органических и биомолекул с внутренними стенками кремниевых и карбоновых нанотрубок – прототипами бионаноконтейнеров для целевой доставки лекарственных веществ. Другая не менее важная цель такого исследования – определение оптимальной процедуры химического катализа и преобразования углеводов, пропускаемых через кремниевые или карбоновые наночастицы. Совместно с электрохимическими лабораториями физического и химического факультетов проведено изучение структуры синтезированных литиевых соединений с оценкой их энергоемкости для малогабаритных электроаккумуляторов.

По Программе МГУ «Постгеномные медицинские исследования и технологии. Продление жизни и улучшение здоровья человека» выполнялось две темы:

«Создание генно-терапевтических лекарственных препаратов для лечения заболеваний, обусловленных недостаточным кровоснабжением тканей и органов» (*руководитель темы – академик РАН и РАМН В.А.Ткачук*). На основе ранее созданной экспериментальной плазмиды, кодирующей мозговой нейротрофический фактор роста (BDNF), создан инновационный лекарственный препарат с использованием терапевтического вектора, содержащего оптимизированную последовательность гена BDNF человека. В отличие от существующих препаратов на основе BDNF, созданный вектор обеспечивает длительную продукцию нейротрофического фактора, что создает благоприятные условия для эффективной посттравматической регенерации периферических нервов и направленной миграции клеток глии. Проведена комплексная оценка биологической активности созданного лекарственного препарата на моделях *in vivo*, *ex vivo* и *in vitro*, включающая: методику определения функционального состояния мышц-разгибателей пальцев стопы, электрофизиологическую методику оценки электропроводимости нерва, а также методику оценки влияния BDNF на дифференцировку клеток нейробластомы Neuro2A в нейральном направлении. Подана заявка на патент для регистрации генного препарата, предназначенного для восстановления периферической иннервации, как лекарственного препарата, а также для проведения клинических испытаний его эффективности и безопасности. Создана предсказательная модель развития инфаркта миокарда у лиц без клинических проявлений ишемической болезни сердца, которая обладает высокой степенью надежности, основываясь на изучении небольшого числа взаимосвязанных генетических полиморфизмов. Предложена модель, основанная на анализе комбинации названных полиморфизмов, позволяющая выделить среди практически здоровых лиц группу высокого риска развития инфаркта миокарда с целью принятия мер первичной профилактики. Для разработки генно-терапевтических лекарственных препаратов сформированы фенотипически охарактеризованные коллекции образцов ДНК здоровых индивидуумов, представляющих Российскую популяцию, а также пациентов, страдающих наследственными формами кардиомиопатии. Разработаны критерии включения в группу

пациентов, страдающих наследственными формами кардиомиопатии. Определены генотипы пациентов, страдающих наследственными формами кардиомиопатии.

«Развитие методов обработки изображений в магнитно-резонансной томографии. Разработка новых моделей» (руководитель темы – чл.-корр. РАН, академик РАМН Ю.Н.Беленков). Проведена разработка способов МРТ-измерения внутренних температурных полей *in vivo*. С помощью МРТ-наблюдений установлено эффективное действие основанных на соединениях Mn новых отечественных контрастных препаратов как заменителей дорогих и в определенной степени токсичных зарубежных аналогов. Изучение новых контрастных материалов для МРТ, диагностика заболеваний методом ЯМР-спектроскопии на тяжелых ядрах C^{13} , F и P.

По Программе развития МГУ факультетом приобретен крупный комплекс учебно-научного оборудования, в том числе: Роботизированная хирургическая система Da Vinci Si 1200, Комплекс аппаратно-программных средств управления и обработки медицинской информации в учебной и научной деятельности, Конфокальный анализатор для высокопроизводительного многопараметрического анализа образцов в планшетах, Совмещенный с четырехлазерным проточным цитометром сортировщик клеток, Проточный цитометр с 5 лазерами для анализа редких популяций клеток и многопараметрического FACS-анализа.

Доктора и кандидаты наук за 2011 год. Успешно защищена диссертация на соискание ученой степени доктора физико-математических наук на тему «Селекция тканей по временам релаксации в магнитно-резонансной томографии» старшим научным сотрудником лаборатории магнитной томографии и спектроскопии Николаем Викторовичем Анисимовым. Степени кандидатов медицинских наук были присуждены: Ефименко Анастасии Юрьевне, ординатору кафедры внутренних болезней («Влияние возраста на ангиогенные свойства мезенхимальных стволовых клеток жировой ткани») и Лимончикову Сергею Викторовичу, ассистенту кафедры хирургии («Современные методы диагностики и миниинвазивное хирургическое лечение при синдроме механической желтухи»). Степени кандидатов биологических наук были присуждены: Кудряшовой Татьяне Владимировне, ассистенту кафедры биохимии и молекулярной медицины («Роль кальдесмона в миграции немышечных клеток») и Тюрину-Кузьмину Петру Алексеевичу, младшему научному сотруднику лаборатории генных и клеточных технологий («Роль пероксида водорода в регуляции поляризации и миграции фибробластов»).

Инновации в организации учебной работы.

В 2011 году по направлению «Лечебное дело»:

- Начато преподавание элективного курса «Ревматология» (заведующий ревматологическим кабинетом МОНИКИ Елонаков Александр Викторович).
- Организован новый элективный курс лекций «Гибель клеток: теория и практика» (профессор Животовский Борис Давидович).

По направлению «Фармация»:

- Начато преподавание элективного курса «Биофлавоноиды: от молекулярной структуры к аспектам биологического действия» (профессор кафедры органической химии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова, заслуженный деятель науки РФ Тюкавкина Нонна Арсеньевна).
- Начато преподавание элективного курса «Физико-химические методы исследования органических соединений» (профессор кафедры органической химии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова Белобородов Владимир Леонидович).
- Начато преподавание курса Управление и экономика фармации.
- Создана научно-методическая база для преподавания курсов Медицинское и фармацевтическое товароведение и Токсикологическая химия.

Разработаны новые образовательные стандарты МГУ по специальностям «лечебное дело» и «фармация», со сроком обучения по обеим специальностям – 6 лет.

Студенты 4 курса фармацевтического отделения (1 набор) приступили к выполнению выпускных дипломных работ на факультете фундаментальной медицины и химическом факультете МГУ по направлениям: аналитическая химия/фармацевтическая химия, биохимия, физиология, ботаника/фармакогнозия, управление и экономика фармации, фармацевтическая технология, фармацевтический маркетинг.

По Программе развития Московского университета на факультете установлен хирургический робот "Да Винчи" с возможностями моделирования и обучения сложным лапароскопическим операциям. Получено современное оборудование для проведения исследований на клеточных культурах, по физиологическим, биохимическим, биофизическим методам, медицинской информатике. Большая часть приборов будет использована и для студенческого практикума.

Конференции

24 - 27 октября в Медицинском центре МГУ прошла IV Всероссийская научная конференция "Стволовые клетки и регенеративная медицина".

01 - 02 ноября проведена VIII Всероссийская научная конференция "Актуальные вопросы герниологии".

24 ноября состоялась ежегодная научная конференция МГУ "Ломоносовские чтения. Секция фундаментальной медицины." С докладами выступили профессор Б.Д. Животовский «Программируемая гибель клеток и ее медико-биологическое значение», профессор В.Б.Кошелев «Защитные эффекты ишемического и гипоксического прекондиционирования» и профессор В.А.Логинов, Е.Н.Каширская «Михаил Васильевич Ломоносов и медицина».

В рамках Международного молодежного научного форума "Ломоносов-2011" 12 – 13 апреля на факультете проходила секция "Фундаментальная медицина". В конкурсе на лучшую работу 1 место заняла Ломоносова Ю.Н. из ГНЦ Институт медико-биологических проблем РАН. Второе место поделили Долгих Н.В. из Иркутского государственного университета и Шатурова А.С. из Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН. Третье место досталось Цысарь М.А. (ФФМ МГУ), Майоровой М.В. (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова) и Петрову А.А. (Читинская государственная медицинская академия).



3 ноября в Учебном корпусе Медицинского центра МГУ с лекцией "Хирургия телероботами в экстремальных условиях среды" перед студентами ФФМ выступил профессор Университета Цинциннати Charles R. DOARN.

Факультет принял активное участие в проведении Фестиваля науки (7 - 9 октября): ведущие ученые прочитали лекции, провели ряд семинаров, мастер-классов, на фестивальной выставке работал стенд факультета, демонстрирующий новые методы обучения приемам медицинской помощи в экстремальных ситуациях.

Декан факультета фундаментальной медицины Всеволод Арсеньевич Ткачук избран в состав Президиума Российской академии медицинских наук.

В Российской академии наук организовано отделение физиологии и фундаментальной медицины. Академиком-секретарем избран Ю.В. Наточин, а заместителем академика-секретаря В.А. Ткачук.

Академиком РАН избран академик РАМН Николай Алексеевич Мухин, заведующий кафедрой внутренних болезней. Членом-корреспондентом РАН избрана Людмила Борисовна Буравкова, профессор кафедры экологической и экстремальной медицины. Членом-корреспондентом РАМН избран Армаис Альбертович Камалов, заведующий кафедрой урологии и андрологии.

Международной стипендиаткой ЮНЕСКО впервые стала россиянка – младший научный сотрудник ФФМ МГУ Татьяна Лопатина.

Впервые в рамках Европейского конгресса радиологов в Вене (один из крупнейших международных форумов - более 20 000 участников) проводилась студенческая секция "Восходящие звезды". В ней приняли участие и студенты из России. Все пятеро - учащиеся ФФМ МГУ! Всего 20 работ, присланных студентами из разных стран, были приняты как устные доклады. В их числе - 2 работы, представленные нашими студентами Марией Глазковой и Евгением Загвоздкиным.

По решению Ученого совета ФФМ от 28 сентября 2011 г. стипендия Токио Боеки за успехи в учебе и научной деятельности присуждена: П.И.Макаревичу (ординатору кафедры терапии), О.Н.Садековой (аспиранту кафедры биохимии и молекулярной медицины), А.О.Аверковой и А.А.Четверухину (студентам 4 курса) и Т.А.Ефремовой (студентке 3 курса).

Материалы о мероприятиях, посвященных 300-летию со дня рождения М.В.Ломоносова.

К юбилейным дням на факультете были оформлены выставка «М.В.Ломоносов и медицина», фотостенд «Москва с именем М.В.Ломоносова», проведена юбилейная студенческая научная конференция, на которой с научными докладами выступили 36 студентов шестого курса. К Ломоносовским чтениям был подготовлен доклад «Ломоносов и медицина», который прочитал профессор В.А.Логинов. В предъюбилейные месяцы сайт факультета был украшен портретом М.В.Ломоносова с датой его рождения.

Список монографий, глав в монографиях, учебников и учебных пособий за 2011 год, написанных сотрудниками факультета:

1. Buzdin A., Suntsova M., Bantysh O. et al. Recent inserts of transposable elements affect structure and functions of human genome, Ch.23 // In: Radiobiology and Environmental Security Ed. by Carmel E. Mothersill, Victoria Korogodina and Colin B. Seymour., Springer Sci., p. 269-296.

2. Sazontova T.G., Bolotova A.V., Bedareva I.V., Kostina N.V., Arkhipenko Yu.V. Adaptation to Intermittent Hypoxia/Hyperoxia Enhances Efficiency of Exercise Training, Ch.16 // In: "Intermittent Hypoxia and Human Diseases"; Springer, N.-Y., p.181-195.

3. Tonevitsky A.G., Malushenko N.V., Shchegolkova J.V., Kulikova M.A., Timofeeva V.A., Sysoeva O.V., Shleptsova V.A., Grigoriev A.I. Molecular mechanisms of adaptation: stress and aggression. Molecular polymorphism of Man. S.D. Varfolomeev and G.E. Zaikov, eds., Nova Science Publisher, p1,0. 281-297.

4. Zhivotovsky B., Barillot E. Systems biology analysis of cell death pathways in cancer: how collaborative and interdisciplinary research helps. In: Cesario A and Marcus F B (eds) Cancer systems biology: Bioinformatics and medicine: Research and clinical applications. Springer Dordrecht Heidelberg London New York, p. 267-296.

5. Балацкий А.В., Андреев Е.Ю., Самоходская Л.М., Бойцов С.А. Генодиагностика заболеваний человека. Гл.6 // В кн.: Молекулярно-генетический анализ

предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям: Монография / Ред. В.А.Ткачук. – М.: Изд. МГУ, с. 259 – 388.

6. Балацкий А.В., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Молекулярно-генетические аспекты образования и деградации межклеточного матрикса в процессе атерогенеза // Постгеномные исследования и технологии: коллективная монография / Изд. МГУ - М., с. 509-529.

7. Гаврилова С.А. Инфаркт миокарда. // Актуальные проблемы биологии. –М.:Дрофа, с. 4-19.

8. Григорьев А.И., Егоров А.Д. Этапы становления и развития космической медицины в СССР/России. Человек в космосе: первые 50 лет. М. Фирма «Слово», с.135-174.

9. Давыдова М.П. Легочная гипертензия // Актуальные проблемы биологии. – М.:Дрофа, с.20-33.

10. Зайратьянц О.В. (ред.). Патологическая анатомия: Атлас / Для студентов лечебных факультетов медицинских ВУЗов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 472 с.

11. Кошелев В.Б. Регуляция артериального давления в норме и при гипертонической болезни // Актуальные проблемы биологии. –М.: Дрофа, с. 50-74.

12. Лопаткин Н.А., Камалов А.А., Аполихин О.И. Урология. ГЭОТАР-Медиа, М., 816 с.

13. Мальков П.Г., Франк Г.А. (ред.). Основы обеспечения качества в гистологической лабораторной технике. Руководство. / – М., 108 с.

14. Нетреба А.И., Виноградова О.Л., Орлов О.И. Эволюция тренажерных устройств. Наука о спорте. Энциклопедия систем жизнеобеспечения. ООО «Издательский дом МАГИСТР-ПРЕСС», Издательство ЮНЕСКО, Издательство EOLSS, с.413-421.

15. Пальцев М.А., Мальков П.Г., Франк Г.А. Стандартные технологические процедуры при морфологическом исследовании биопсийного и операционного материала // Архив патологии – №3. – Приложение. – 113 с.

16. Попов Д.В., Нетреба А.И., Орлов О.И., Виноградова О.Л., Григорьев А.И. Оценка функционального состояния организма человека при решении задач массового спорта и спорта высоких достижений. Наука о спорте. Энциклопедия систем жизнеобеспечения, Россия, ООО «Издательский дом МАГИСТР-ПРЕСС», Издательство ЮНЕСКО, Издательство EOLSS, с.320-354.

17. Пухальская В.Г., Быликин С.Ю., Довгий А.И. English-Russian learner's dictionary of chemistry, pharmacy and pharmacology. Под редакцией проф. Медведева О.С., Москва, Издательство ООО «Галлея-Принт», 150 с.

18. Савельева Г.М., Конопляников А.Г., Курцер М.А., Панина О.Б. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного.-М.: ГЭОТАР-Медиа,144 с.

19. Савельева Г.М., Курцер М.А., Панина О.Б. и др. Профилактика гемолитической болезни плода. Новая медицинская технология.-М., 15 с.

20. Садекова О.Н., Князева И.П., Никитина Л.А., Демидова Е.М., Радзинский В.Е., Самоходская Л.М., Ткачук В.А. Нарушение процессов имплантации как ключевое патогенетическое звено гестационных осложнений. // Постгеномные исследования и технологии: коллективная монография. - М.: Изд. МГУ, с. 319-346.

21. Самоходская Л.М., Абдуллаев С.М., Андреев Е.Ю., Балацкий А.В., Ершова А.И., Колотвин А.В., Макаревич П.И., Садекова О.Н., Таратина О.В. Исследуемые гены. Гл.4 // В кн.: Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям: Монография / Ред. В.А.Ткачук. – М.: Изд. МГУ, с. 199 – 229.

22. Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Мозговая М.Н., Садекова О.Н., Таратина О.В. Методы исследования генетической предрасположенности к различным заболеваниям. Гл.5 // В кн.: Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям: Монография / Ред. В.А.Ткачук. – М.: Изд. МГУ, с. 230 – 258.

23. Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Садекова О.Н., Таратина О.В. и др. Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям: Монография / Ред. В.А.Ткачук. – М.: Изд. МГУ, 388 с.

24. Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Садекова О.Н., Таратина О.В. Роль генетических факторов в патогенезе мультифакторных заболеваний. Гл.2 // В кн.: Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям: Монография / Ред. В.А.Ткачук. – М.: Изд. МГУ, с. 16 – 28.

25. Самоходская Л.М., Балацкий А.В., Садекова О.Н., Таратина О.В. Физиологические и патофизиологические основы мультифакторных заболеваний. Гл.3 // В кн.: Молекулярно-генетический анализ предрасположенности человека к мультифакторным заболеваниям: Монография / Ред. В.А.Ткачук. – М.: Изд. МГУ, с. 29 – 198.

26. Таратина О.В., Краснова Т.Н., Самоходская Л.М., Сагинова Е.А., Мухин Н.А., Ткачук В.А. Роль структурного полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной дисфункции в прогрессировании фиброза печени при хроническом гепатите С В кн.: Постгеномные исследования и технологии. Монография. – М.: Изд. МГУ, с.347-376.

27. Успенская Е.В., Каленикова Е.И., Плетенева Т.В. Фармацевтическая химия//Учебное пособие для студентов 5 курса заочного отделения медицинского факультета, обучающихся по специальности «Фармация» – Москва, РУДН, 128 с.