

**СОВЕТ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ И СПЕЦИАЛИСТОВ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ НАУКИ
ГОСУДАРСТВЕННОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТИТУТА МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОБЛЕМ РАН**



**XIII Конференция молодых учёных, специалистов и студентов,
посвящённая 50-летию полёта первого в мире
врача-космонавта Егорова Б.Б.**



23 апреля 2014, Москва

ХIII Конференция молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённая 50-летию полёта первого в мире врача-космонавта Егорова Б.Б.

Материалы конференции. — М.: Федеральное Государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр Российской Федерации - Институт медико-биологических проблем РАН, 2014. — 54 с.

Сборник материалов ХIII Конференции молодых учёных, специалистов и студентов, посвящённой 50-летию полёта первого в мире врача-космонавта Егорова Б.Б. (23 апреля 2014г., Москва), содержит результаты работ молодых учёных, аспирантов и студентов по медико-биологическим проблемам космических полётов, физиологии человека и животных, экологической и экстремальной медицине, психофизиологии, гравитационной физиологии, клеточной биологии, радиобиологии и спортивной медицине.

Все материалы размещены в сборнике в алфавитном порядке.

Сборник будет полезен широкому кругу специалистов, аспирантам и студентам.

© Федеральное Государственное бюджетное
учреждение науки Государственный научный центр
Российской Федерации – Институт медико-
биологических проблем РАН
ISBN 978-5-902119-30-2

Борис Борисович Егоров-первый в мире врач, совершивший суточный космический полёт на околоземной орбите.

Б.Б. Егоров родился 26 ноября 1937 года в семье выдающегося нейрохирурга, академика Бориса Григорьевича Егорова. Мать Б.Б. Егорова тоже была врачом. Следуя семейным традициям, Б.Б. Егоров поступил в 1-й Московский медицинский институт им. И.М. Сеченова, который окончил в 1961 году по специальности "Лечебное дело". Будучи студентом старших курсов, Б.Б. Егоров был приглашён работать в Государственном научно-исследовательском испытательном институте авиационной и космической медицины, где занимался исследованиями вестибулярного аппарата. В 1961 году Б.Б. Егоров вошёл в состав группы парашютистов, которые готовились к встрече экипажей космических кораблей "Восток", а весной 1964 года был зачислен в первую группу врачей, готовившихся совершить космический полёт.

12 октября 1964 года Б.Б. Егоров вместе с В.М. Комаровым и К.П. Феоктистовым (позывной экипажа - "Рубины") поднялся на орбиту на первом в мире многоместном космическом корабле "Восход", положив начало эре групповых космических полётов. Следует отметить, что этот полёт ознаменовался тем, что впервые все члены экипажа находились на борту корабля без скафандров. Во время полёта, длившегося 1 сутки 0 часов 17 минут, Б.Б. Егоров изучал действие на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды, связанных с космическим полётом. Вот что говорил сам Б.Б. Егоров по завершению своей одиссеи: "В космосе работы было много. Главная задача в полёте была научно-исследовательская. На корабле "Восход" мы изучали действие факторов космического полета на вестибулярный аппарат - орган чувств, реагирующий на изменения положения тела в пространстве. Все это пришлось на себе испытать. В результате - очень интересный большой фактический материал, помогающий расширить и уточнить выдвинутые ранее гипотезы".

Б.Б. Егоров внёс огромный вклад в развитие космической биологии и медицины, его теория о дисбалансе сенсорных элементов вестибулярного аппарата в условиях гипогравитации, лежащем в основе расстройств вестибулярной системы, явилась основой для разработки средств и методов противодействия развитию синдрома укачивания в условиях космических полётов. Работая в Институте медико-биологических проблем, Б.Б. Егоров возглавлял проект "Космос-110", создавший информационную базу для подготовки длительных космических полётов. Б.Б. Егоров принимал активное участие в организации медицинского обеспечения первых орбитальных станций "Салют", а в 1975 году был ответственным за программу медицинского обеспечения первого совместного советско-американского полёта "Союз-Аполлон". Под руководством и непосредственном участии Б.Б. Егорова был создан Центр управления медицинским обеспечением космических объектов (ЦУМОКО).

Б.Б. Егоров – автор более 120 научных работ, 18 авторских свидетельств. Под его руководством защищено 7 кандидатских диссертаций. Он являлся членом Научного совета по Государственной научно-технической программе "Новейшие методы биоинженерии" Госкомитета по науке и технике АН СССР, членом Совета по молекулярной биологии и медицинской биотехнологии АМН СССР, членом Межведомственного совета по молекулярной биологии и биотехнологии при Госкомитете по науке и технике и Президиуме АН СССР, членом Биотехнологического совета АН СССР и членом Совета по молекулярной биологии и биотехнологии Министерства здравоохранения СССР.

Б.Б. Егоров был удостоен звания лауреата Международной академии астронавтики, являлся заместителем председателя комитета биоастронавтики Международной астронавтической федерации, с 1973 года - действительным членом Международной академии астронавтики, Б.Б. Егорову присвоены звания Герой Труда Республики Вьетнам, степень доктора медицины Берлинского университета им. Гумбольдта. Он являлся Почетным гражданином городов Калуга, Клермон-Ферран (Франция) и Дебрецен (Венгрия), его именем названа одна из московских школ. Среди наград Б.Б. Егорова орден Ленина, орден Трудового Красного Знамени, 9 различных медалей. В честь Б.Б. Егорова назван астероид 8450. Его именем назван кратер на обратной стороне Луны. В честь Б.Б. Егорова названа улица в городе Камышине Волгоградской области, причём рядом находится улица, названная в честь партнёра Б.Б. Егорова по космическому полёту - К. П. Феоктистова.

19 октября 1964 года Указом Президиума Верховного Совета СССР врачу-космонавту Б. Б. Егорову было присвоено звание Героя Советского Союза и звание “летчик-космонавт” СССР.

Член-корреспондент РАМН, врач-космонавт, Б.В. Моруков.

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ

Председатель:

Ушаков И.Б., академик РАН

Заместитель председателя:

Орлов О.И., член-корреспондент РАН

Члены комитета:

Богомолов В.В., д.м.н.

Буравкова Л.Б., член-корреспондент РАН

Ильин Е.А., д.м.н., профессор.

Моруков Б.В., врач-космонавт, член-корреспондент РАМН

Суворов А.В., д.м.н.

Сычев В.Н., д.б.н.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ

Председатель:

Пономарёв С.А., к.м.н.

Заместитель председателя:

Берендеева Т.А., к.м.н.

Члены комитета:

Горностаева А.Н., к.б.н.

Комиссарова Д.В.

Лысова Н.Ю.

Сальников А.В.

Смирнов Ю.И.

ПРОГРАММА КОНФЕРЕНЦИИ

23 апреля 2014 г.

	Регистрация участников Открытие конференции	9:00 – 10:00
	Вступительное слово – директор ГНЦ РФ-ИМБП РАН, академик <i>Ушаков И.Б.</i>	10:00 – 10:15
	Б.Б. Егоров – первый в мире врач-космонавт. Лекция. Гл.н.с., д.м.н., проф., <i>Ильин Е.А.</i> , зав. лаб., к.м.н. <i>Самарин Г.И.</i>	10:20 – 10:50
СЕКЦИЯ №1. Состояние физиологических систем в условиях микрогравитации.		
Психофизиология		
Председатели: д.б.н. Фомина Е.В., д.м.н., Суворов А.В., Лысова Н.Ю.		
1	Особенности физической работоспособности человека при пребывании в гипоксических условиях <i>Ружичко И.А.</i>	11:00 – 11:10
2	Роль Ca^{2+} в запуске кальпаин-опосредованного протеолиза в m.soleus при 3-дневной функциональной разгрузке <i>Белова С.П., Ломоносова Ю.Н.</i>	11:15 – 11:25
3	Кратковременное воздействие безопорности на NO-зависимые сигнальные пути <i>Вильчинская Н.А., Мирзоев Т.М.</i>	11:30 – 11:40
4	Формирование нейрофизиологических реакций человека в зависимости от его индивидуальных особенностей и параметров действующего фактора <i>Счастливец Д.В.</i>	11:45 – 11:55
5	Возбудимость спинальных мотонейронов в условиях иммерсионного воздействия <i>Закирова А.З.</i>	12:00 – 12:10
6	Особенности различения простых зрительных образов в условиях опорной разгрузки <i>Иванов О.Г.</i>	12:15 – 12:25
ПЕРЕРЫВ		12:30 – 13:00
7	Клетки-миосателлиты камбаловидной мышцы крысы на различных сроках реадaptации после 14-суточного вывешивания <i>Туртикова О.В., Алтаева Э.Г.</i>	13:00 – 13:10
8	Водный баланс, кровенаполнение легких и легочный сурфактант у мышей разных генетических линий при длительной моделированной невесомости и ее сочетании с гипергравитацией <i>Казарин Д.Д.</i>	13:15 – 13:25
9	Изучение скорости наполнения вен нижних конечностей космонавтов в длительных космических полетах <i>Сальников А.В.</i>	13:30 – 13:40
10	MuRF-1 вместе с MuRF-2 регулирует быстрый фенотип мышечного волокна <i>Ломоносова Ю.Н.</i>	13:45 – 13:55

11	Теоретическая и экспериментальная оценка влияния дыхания под отрицательным давлением на вдохе на центральное и церебральное кровообращение <i>Семенов Ю.С.</i>	14:00 – 14:10
12	Структура внесаркомерного цитоскелета кардиомиоцитов и волокон скелетных мышц мышей после 30-суточного космического полета биоспутника «БИОН-М №1» <i>Максимова М.В.</i>	14:15 – 14:25
ПЕРЕРЫВ		14:30 – 15:00
13	Сигнальные пути, регулирующие интенсивность синтеза белка в m. soleus крысы в период реадaptации после 14-суточной гравитационной разгрузки <i>Мирзоев Т.М.</i>	15:00 – 15:10
14	Характеристики активности двигательных единиц постуральных мышц голени в условиях опорной разгрузки <i>Шигуева Т.А.</i>	15:15 – 15:25
15	Гемодинамика человека при гемической гипоксии, моделирующей условия аномальной жары и горения торфяников лета 2010 г. <i>Петров Н.А.</i>	15:30– 15:40
16	Двигательная активность мышей в ходе восстановления после 30-суточного космического полета на биоспутнике «БИОН-М №1» <i>Попова А.С., Лагерева Е.А.</i>	15:45 – 15:55
17	Экспрессия изоформ гена <i>pgc-1alpha</i> в скелетной мышце спортсменов, тренирующих выносливость <i>Бачинин А.В., Лысенко Е.А., Миллер Т.Ф.</i>	16:00 – 16:10
18	О возможности индивидуализации профилактики негативных эффектов невесомости посредством физических упражнений <i>Лысова Н.Ю.</i>	16:15 – 16:25
СЕКЦИЯ №2. Молекулярно-клеточные механизмы действия экстремальных факторов Председатели: член-корр. РАН Буравкова Л.Б., к.б.н. Андреева Е.Р., к.б.н. Горностаева А.Н.		
1	Паракринные эффекты аллогенных ФГА-активированных мононуклеаров периферической крови на мультипотентные мезенхимные стромальные клетки при различной концентрации O ₂ <i>Бобылева П.И., Горностаева А.Н.</i>	11:00– 11:10
2	Иммуномодуляторные эффекты ММСК на популяцию Т-лимфоцитов в условиях атмосферной и пониженной концентрации кислорода в среде <i>Горностаева А.Н.</i>	11:15 – 11:25
3	Характеристика мононуклеаров костного мозга большеберцовой кости мышей линии С57В1 после длительного космического полета на биоспутнике «БИОН-М №1» <i>Гончарова Е. А., Горностаева А.Н., Рое М.П., Погодина М.В.</i>	11:30 – 11:40
4	Цитогенетические эффекты в клетках костного мозга мышей, экспонированных на биоспутнике «БИОН-М №1» <i>Дорожкина О.В.</i>	11:45 – 11:55
5	Изменение экспрессии компонентов Wnt-пути в линейных энтероцитах человека <i>Князев Е.Н., Максименко Д.Г.</i>	12:00 – 12:10

6	Сфинголипиды ткани печени мышей в условиях гипогравитации <i>Коршунова Д.В.</i>	12:15 – 12:25
	ПЕРЕРЫВ	12:30 – 13:00
7	Влияние факторов космического полета на гемопоэтические предшественники в костном мозге крыс при наземном моделировании <i>Маслова Е.В.</i>	13:00 – 13:10
8	Изменение содержания мелатонина в сыворотке крови космонавтов после завершения длительных космических полетов на МКС <i>Муранова А.В.</i>	13:15 – 13:25
9	Анализ стромального дифферона костного мозга большеберцовой кости после полета на биоспутнике «БИОН-М №1» <i>Рое М.П., Бобылева П.И., Гончарова Е.А., Рудимов Е.Г.</i>	13:30 – 13:40
10	Секреторная активность культивируемых эндотелиальных клеток человека в условиях моделируемой микрогравитации <i>Рудимов Е.Г.</i>	13:45 – 13:55
11	Влияние фетальной телячьей сыворотки на ангиогенез в хориоаллантоисной оболочке яиц перепела (<i>Coturnix coturnix japonica</i>) <i>Ездакова М.И.</i>	14:00 – 14:10
12	Чувствительность мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток к окислительному стрессу, вызванному эндогенными и экзогенными АФК <i>Ударцева О.О., Погодина М.В.</i>	14:15 – 14:25
	ПЕРЕРЫВ	14:30 – 15:00
13	Оценка биосовместимости наночастиц кремния и их модификаций бором, золотом, серебром и палладием на мезенхимальных стромальных клетках человека <i>in vitro</i> <i>Шубенков А.Н.</i>	15:00 – 15:10
14	Экспрессия генов, связанных с окислительным стрессом, в ММСК при культивировании в условиях различного процентного содержания кислорода <i>Погодина М.В.</i>	15:15 – 15:25
СЕКЦИЯ №3 Адаптация микро- и макроорганизмов к экстремальным факторам среды обитания. Действие ионизирующего и неионизирующего излучения, медицинское обеспечение космических полетов. Председатели: д.б.н. Штемберг А.С., д.б.н. Левинских М.А., к.б.н. Куссмауль А.Р.		
1	Влияние протонов с различным уровнем ЛПЭ на организм млекопитающих <i>Булынина Т.М.</i>	11:00– 11:10
2	Выявление геномных, транскриптомных, эпигеномных и микробиомных маркеров устойчивости человека к развитию патологий в условиях космического полета <i>Клабуков И.Д.</i>	11:15 – 11:25
3	Разработка методики оптимизации режимов светодиодного освещения растений в витаминной космической оранжерее <i>Коновалова И.О.</i>	11:30 – 11:40
4	Биомедицинские эффекты легкоизотопной воды (ЛВ) <i>Куликова Е.И.</i>	11:45 – 11:55

5	Воздействие электромагнитного излучения и аэроионов на гетеропереходы в полупроводниках <i>Лобанов А.В.</i>	12:00 – 12:10
6	Изменение поведения и обмена моноаминов в различных структурах мозга крыс в результате облучения протонами <i>Матвеева М.И., Кохан В.С.</i>	12:15 – 12:25
	ПЕРЕРЫВ	12:30 – 13:00
7	Моделирование исследования марсианской поверхности с помощью роботехнического средства <i>Моруков И.Б., Кузнецов А.Б.</i>	13:00 – 13:10
8	Автоматизация способов ориентирования экипажем РС МКС в средствах и методах оказания медицинской помощи на борту <i>Черногоров Р.В.</i>	13:15 – 13:25
9	Метод диагностики микроциркуляторных нарушений конечностей, вызванных неблагоприятными факторами космического полета <i>Жеребцова А.И.</i>	13:30 – 13:40
10	Особенности развития эмбрионов японского перепела (<i>Coturnix coturnix japonica dom.</i>) в условиях пониженной концентрации кислорода и острой гипоксии <i>Медникова О.А.</i>	13:45 – 13:55
11	Пробиотик для носа: применение непатогенных коринебактерий для профилактики и лечения назального носительства <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Кирюхина Н. В., Морозова Ю. А.</i>	14:00 – 14:10
12	Оценка риска формирования штаммов с признаками госпитализма в условиях космического полета в исследованиях <i>in vitro</i> <i>Морозова Ю.А.</i>	14:15 – 14:25
13	Применение комплекса «ЭКОСАН-ТМ2» в системе массовых профилактических обследований и для индивидуального донологического контроля <i>Исаева О.Н.</i>	14:30 – 14:40
	Подведение итогов конференции, награждение победителей	17:00 – 17:20
	Демонстрация фильма, посвящённого истории ГНЦ РФ-ИМБП РАН	17:30 – 18.00

ЭКСПРЕССИЯ ИЗОФОРМ ГЕНА PGC-1ALPHA В СКЕЛЕТНОЙ МЫШЦЕ СПОРТСМЕНОВ, ТРЕНИРУЮЩИХ ВЫНОСЛИВОСТЬ

Бачинин А.В., Лысенко Е.А., Миллер Т.Ф.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

e-mail: antonbachinin@gmail.com

Научный руководитель: Попов Д.В., к.б.н.

PGC-1alpha – это один из наиболее важных белков, регулирующих митохондриальный биогенез и адаптацию скелетных мышц к аэробным нагрузкам. Активированный белок PGC-1alpha инициирует экспрессию целого ряда митохондриальных и метаболических генов, а также может увеличивать экспрессию собственного гена. Увеличение экспрессии гена PGC-1alpha при аэробной нагрузке происходит из-за активации сигнальных киназ: АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК) и р38 митоген-активируемой протеинкиназы. Известно, что в скелетной мышце экспрессируются несколько изоформ гена PGC-1alpha содержащих 13 экзонов и начинающихся с канонического промотора (а) или с альтернативного проксимального промотора (b и c). При этом в результате альтернативного сплайсинга могут образовываться короткие изоформы (NT), содержащие стоп-кодон после экзона 6.

Цель данного исследования изучить влияние однократной аэробной нагрузки умеренной интенсивности на экспрессию гена PGC-1alpha с различных промоторов и оценить взаимосвязь между экспрессией PGC-1alpha и уровнем фосфорилирования АМПК и р38 в скелетной мышце человека.

Семь спортсменов ($V'O_{2max}=66$ (60-70) мл/кг/мин) выполнили 90 мин нагрузку на велоэргометре с интенсивностью 62% от $V'O_{2max}$. Содержание мРНК в биопсических пробах из *m.vastus lateralis* оценивали до упражнения и на 3 и 5 ч восстановления с помощью ПЦР в реальном времени. Уровень фосфорилирования киназ оценивали до и через 10 мин после окончания нагрузки с помощью иммуноблоттинга.

Было показано, что в покое в скелетной мышце человека преимущественно экспрессируются изоформы, берущие начало с канонического промотора (PGC-1alpha-a) и короткие изоформы (NT-PGC-1alpha). Уровень экспрессии транскриптов PGC-1alpha-b был в 20 раз ниже, чем транскриптов PGC-1alpha-a и NT-PGC-1alpha, а мРНК PGC-1alpha-c не детектировалось. Однократная аэробная нагрузка умеренной интенсивности не привела к увеличению экспрессии с канонического промотора (мРНК PGC-1alpha-a). Напротив, экспрессия PGC-1alpha-b увеличилась в 200 раз на 3 и 5 ч восстановления: мРНК PGC-1alpha-b составила примерно половину от тотального содержания мРНК PGC-1alpha. Экспрессия PGC-1alpha-c возросла, но содержание этих транскриптов было значительно меньше, по сравнению с остальными изоформами. Экспрессия NT-изоформ увеличилась в 6 раз в сравнении с покоем: содержание мРНК NT-PGC-1alpha составило около половины от содержания тотальной мРНК PGC-1alpha.

Не было обнаружено изменений уровня фосфорилирования киназ р38 и АМПК на 10 мин восстановления и статистически значимых корреляций между уровнем фосфорилирования этих киназ и экспрессией различных изоформ PGC-1alpha. По-видимому, в адаптированных к регулярным аэробным нагрузкам скелетных мышцах увеличение экспрессии гена PGC-1alpha после работы умеренной интенсивности связано с механизмами, не зависящими от активации р38 и АМПК.

Исследование проведено в рамках Программы фундаментальных исследований РАН по теме № РАН 6013/1 и при поддержке гранта РФФИ 12-04-01668-а. Работа выполнена с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского Университета.

РОЛЬ CA²⁺ В ЗАПУСКЕ КАЛЬПАИН-ОПОСРЕДОВАННОГО ПРОТЕОЛИЗА В M.SOLEUS ПРИ 3Х-ДНЕВНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ РАЗГРУЗКЕ

Белова С.П., Ломоносова Ю.Н.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: Swetbell@mail.ru

Научный руководитель: Немировская Т.Л., д.б.н.

Функциональная разгрузка скелетных мышц является причиной их атрофии и ведёт к разрушению цитоскелетных и сократительных белков. Немного известно о триггерах, или сигнальных событиях, лежащих в основе этого процесса. При функциональной разгрузке мышц существенный вклад в развитие процессов атрофии вносят кальпаиновая и убиквитин-протеасомная системы. Предполагается, что доступность толстых филаментов для убиквитирования с помощью E3-лигаз может обеспечить кальпаиновая система. Ранее в нашей лаборатории было обнаружено, что при функциональной разгрузке в мышце резко увеличивается концентрация кальция и остаётся на этом уровне длительное время, что может приводить к активации кальпаинов. Поступление кальция в цитоплазму может быть снижено блокированием дигидропиридиновых каналов. Целью работы было выявление белков m.soleus, подвергающихся деструкции на ранних этапах функциональной разгрузки и выявление протеолитических систем, которые могут запускать этот процесс.

Был проведен эксперимент с введением нифедипина (блокатор дигидропиридиновых кальциевых каналов) на фоне 3-суточного вывешивания. Самцы крыс Wistar (180-200 гр) были распределены на контрольных (К), вывешенных (В) и животных с внутрибрюшинным введением нифедипина в дозе 7мг/кг в сутки (ВН). Через 3-е суток у животных была извлечена m.soleus и немедленно заморожена в жидком азоте. Относительное содержание белков определялось методом электрофореза с последующим вестерн-блоттингом. Содержание мРНК определялось с помощью ПЦР в реальном времени.

Вес мышц soleus не различался между группами (как целой мышцы, так и её сухого веса). Содержание цитоскелетного белка десмина в m.soleus относительно контроля после 3-х дней вывешивания снизилось на 27% ($p < 0,05$) только в группе В. В группе ВН разрушения десмина не наблюдалось. Содержание белка ТЦМ не различалось между группами. Одновременно с разрушением десмина в группе В регистрировалось увеличение содержания белка мю-кальпаина на 94% по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Блокирование рианоидиновых каналов в группе ВН предотвратило это изменение. В то же время экспрессия гена мю-кальпаина в группах В и ВН повысилась относительно контроля на 70% и 95% соответственно ($p < 0,05$). Экспрессия E3-лигаз MAFbx в обеих вывешенных группах повысилась на 210% ($p < 0,05$), а уровень MuRF-1 (как белка, так и мРНК) вдвое превышал контрольный ($p < 0,05$). Уровень pAkt в обеих вывешенных группах В и ВН был снижен (на 49 и 46% соответственно, $p < 0,05$) относительно группы контроля. Тотальный уровень Akt не различался между группами крыс. Уровень мРНК тяжёлых цепей миозина (ТЦМ) I и II типов не отличался от группы контроля после 3х дней вывешивания у крыс групп В и ВН. В то же время содержание мРНК ТЦМ IIb и IIc типов в этих группах превышало контроль в 8 и 6 раз соответственно ($p < 0,05$). Полученные результаты позволяют сделать следующий вывод: регуляция уровня мю-кальпаина при разгрузке m.soleus осуществляется модуляцией содержания в ней ионов кальция. Разрушение цитоскелетного белка десмина происходит до начала заметного процесса атрофии мышцы и ассоциировано с содержанием белка мю-кальпаина. Регуляция уровня E3-лигаз MuRF1 и атрогена-1 (MAFbx) не связана с работой L-кальциевых каналов.

Работа поддержана грантами РФФИ 11-04-00787-а, 14-04-01632

**ПАРАКРИННЫЕ ЭФФЕКТЫ АЛЛОГЕННЫХ ФГА-АКТИВИРОВАННЫХ
МОНОНУКЛЕАРОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ НА МУЛЬТИПОТЕНТНЫЕ
МЕЗЕНХИМНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ
КОНЦЕНТРАЦИИ O₂**

Бобылёва П.И., Горностаева А.Н.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

e-mail: blastoblast@gmail.com

Научные руководители: д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Буравкова Л.Б.,
к.б.н. Андреева Е.Р.

Наличие у мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) иммуномодуляторных свойств позволяет рассматривать эти клетки как перспективный инструмент регенеративной медицины. В связи с этим необходимо исследовать, какое воздействие аллогенные иммунные клетки могут оказывать на ММСК. Взаимодействие введённых в организм стромальных клеток с иммунными может проходить в кровеносном русле и в тканях организма, где содержание O₂ имеет более низкие показатели. Как в кровеносном русле, так и в тканях значимую роль в регуляции функций клеток играют дистантные взаимодействия посредством паракринных факторов. Данная работа посвящена изучению паракринных эффектов активированных мононуклеаров периферической крови (МНК) на жизнеспособность, состояние внутриклеточных органелл, экспрессию генов и выделение цитокинов ММСК при атмосферной и пониженной концентрации O₂.

ММСК сокультивировали с отделёнными от них полупроницаемой мембраной ФГА-активированными МНК в течение 72 ч при 20% O₂ и 5% O₂. После сокультивирования методом проточной цитофлуориметрии (Epics XL, Beckman Coulter) определяли жизнеспособность ММСК (Annexin V – propidium iodide), состояние митохондрий и лизосомального компартмента (MitoTracker FM Red, LysoTracker DND26, Molecular Probes), продукцию АФК (H₂DCFDA, Molecular Probes), оценивали уровень растворимых медиаторов в кондиционированной среде (FlowCytomix Multiplex, eBioscience) и проводили анализ дифференциальной экспрессии генов с помощью набора Human-Ref-12 (Illumina).

При отсутствии прямых клеточных контактов ФГА-МНК не оказывали цитотоксического воздействия на ММСК, жизнеспособность которых поддерживалась на высоком уровне вне зависимости от концентрации O₂. Наблюдалось увеличение активности лизосомального компартмента при 20% O₂ в 1,8±0,4 раза, тогда как при обеих концентрациях O₂ практически не было изменений митохондриальной активности и уровня АФК. После взаимодействия с МНК в ММСК была изменена экспрессия широкого спектра генов (304 гена при 20% O₂ и 142 гена при 5% O₂), в том числе и кодирующих различные ферменты, компоненты сигнальных путей, регуляторы клеточного цикла, белки цитоскелета, внеклеточного матрикса, цитокины. В среде культивирования уменьшалось количество IL-6 из-за снижения выработки его МНК и ММСК, при этом экспрессия гена IL6 в последних не изменялась. Увеличение количества VEGF-α в среде также не сопровождалось изменением экспрессии в ММСК соответствующего гена. При 20% O₂ снижался уровень TNF-α и -β, по-видимому, вследствие уменьшения выработки МНК этого фактора. Уровень IL-1β, IL-2, IL-5, IL-8, IL-10 и IFN-γ в среде при 20% и 5% O₂ практически не изменялся, но одновременно наблюдалось повышение экспрессии в ММСК генов, кодирующих IL-8 и IL-1β.

Таким образом, паракринные взаимодействия с МНК не приводят к повреждению ММСК, что является ключевым фактором их дальнейшего функционирования после аллотрансплантации. Вместе с тем, активированные МНК модулируют паракринную активность ММСК и экспрессию генов, изменение которой зависит также от концентрации O₂. Такая регуляция, в свою очередь, может обуславливать изменение иммуносупрессивного действия ММСК.

Работа выполнена при поддержке Гранта РФФИ-А №13-04-00933 и Программы №7 Президиума РАН

ВЛИЯНИЕ ПРОТОНОВ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ЛПЭ НА ОРГАНИЗМ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Булынина Т.М.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: taisiabulinina@mail.ru

Научный руководитель: Иванов А.А., д.м.н., проф.

Протоны составляют 80% космического излучения, при этом, если средний уровень энергии протонов составляет 45 МэВ, то имеется протонный спектр, значительно различающийся по уровню ЛПЭ. В этой связи является актуальным исследование радиобиологических эффектов протонов с различным уровнем ЛПЭ.

На базе Фазотрона ОИЯИ, совместно с сотрудниками МТК ОИЯИ, было сконструировано специальное устройство, позволяющее облучать экспериментальных животных – мышей, протонами, различающимися более чем в 3 раза по уровню ЛПЭ. Эксперименты проводились на аутбредных самках мышей CD-1 и самцах C57Bl6. Тотальное облучение мышей проводили пучком протонов с энергией 171 МэВ в дозах 1,0; 2,5 и 5,0 Гр на фазотроне ОИЯИ, используемом для терапии пациентов. ЛПЭ протонов-171 МэВ составила 0,49 кэВ/мкм, мощность дозы 0,37 Гр/мин. Спектр энергии замедленных протонов – 0-30 МэВ. Мощность дозы 0,8 Гр/мин. Среднее значение ЛПЭ в пике Брэгга составляет 1,6 кэВ/мкм. В спектре ЛПЭ вклад в поглощенную дозу протонов с низкой ЛПЭ составил около 67%, с ЛПЭ 25-50 кэВ/мкм составил 23 % и с высокой ЛПЭ (50-100 кэВ/мкм) 10%. Животных облучали в двух точках глубинного дозного распределения – на входе пучка протонов в объект или в области модифицированного пика Брэгга, расширенного с помощью гребенчатого фильтра. Для сравнения было проведено облучение γ -квантами ^{60}Co на аппарате для дистанционной лучевой терапии РОКУС-М МТК ОИЯИ в тех же дозах. Средняя мощность дозы 1 Гр/мин. ЛПЭ γ -квантов ^{60}Co составила 0,3 кэВ/мкм.

Проведенные эксперименты показали, что через 24 часа после облучения, как протонами с высоким уровнем ЛПЭ, так и протонами на входе пучка протонов в объект, наблюдается отчетливое дозозависимое поражение костно-мозгового кровотока, при этом глубина поражения после облучения с высоким уровнем ЛПЭ увеличивается с показателя 1,14 раза до 1,36, с увеличением дозы облучения с 1,0 до 5,0 Гр. Восстановление клеточности костного мозга, к 8 суткам после облучения, также было сниженным у мышей, облученных в области пика Брэгга. После облучения в дозе 5,0 Гр в области пика Брэгга отмечено более глубокое поражение цитогенетического аппарата клеток костного мозга и замедленная элиминация хромосомных aberrаций по сравнению с протонами на входе в объект и γ -квантами ^{60}Co . Различия в поражении и восстановлении числа лейкоцитов в периферической крови, тимуса и селезенки носили более сложный характер.

Полученные результаты показали, что поражающий эффект протонов с высоким уровнем ЛПЭ достоверно выше в сравнении с остальными исследуемыми группами: мыши, облученные протонами с ЛПЭ 0,49 кэВ/мкм и γ -квантами ^{60}Co с ЛПЭ 0,3 кэВ/мкм.

КРАТКОВРЕМЕННОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ БЕЗОПОРНОСТИ НА NO-ЗАВИСИМЫЕ СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ

Вильчинская Н.А., Мирзоев Т.М.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

e-mail: Vilchinskaya2008@rambler.ru

Научный руководитель: Шенкман Б.С., д.б.н., проф.

В настоящее время, функционирование внутриклеточных сигнальных систем в скелетных мышцах на ранних этапах гравитационной разгрузки является недостаточно изученной проблемой. Однако известно, что в начальный период гравитационной разгрузки в

скелетных мышцах наблюдается накопление ионов кальция, в результате чего активируются кальций-зависимых протеаз – кальпаинов (Ingalls et al., 1999; Shenkman., Nemirovskaya 2008). Эти ферменты играют ключевую роль в процессе деградации ряда цитоскелетных белков (Алтаева Э.Г. и др., 2010). В то же время известно, что скелетная мышца постоянно экспрессирует нейрональную NO-синтазу и продуцирует NO. Некоторыми авторами было показано, что NO способен ингибировать активность кальпаинов и предотвращать атрофию скелетных мышц (Tidball et al., 1999). Цель нашего исследования состояла в изучении механизмов, регулирующих запуск катаболических сигнальных путей в m.soleus человека на ранних сроках опорной разгрузки. Исследование было проведено на 13 испытуемых-добровольцев в возрасте 20-26 лет. В качестве модели опорной разгрузки использовалась наземная модель гипогравитации – «сухая» иммерсия. Длительность иммерсии составляла 3-е суток. После чего осуществлялось взятие проб мышечной ткани m.Soleus методом пункционной биопсии с местной анестезией. Содержание десмина, тотальной и фосфорилированной pNOS, фосфорилированной АМПК определяли методом гелелектрофореза с последующим иммуноблоттингом.

После 3-суточной сухой иммерсии в m.soleus наблюдалось достоверное снижение содержания цитоскелетного белка десмина на 10% ($p < 0,05$) относительно фонового значения. Так же наблюдалось значительное снижение фосфорилированной pNOS на 43% ($p < 0,05$) относительно доиммерсионных значений, при этом содержание тотальной pNOS снизилось на 26%. Нами также отмечено, что в результате 3-суточной сухой иммерсии, происходит значительное снижение фосфорилированной АМПК на 36% ($p < 0,05$) относительно доиммерсионного уровня.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что происходит более быстрое, чем предполагалось ранее развитие, кальпаин-зависимых процессов, вероятно в результате снижения уровня фосфорилирования АМПК, приводящего к снижению фосфорилирования pNOS и уменьшению продукции оксида азота. Мы предполагаем, что именно эти процессы позволяют активировать кальпаины.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-00888

Авторы признательны коллективу лаборатории под руководством И.Б.Козловской за проведение иммерсионного эксперимента и И.Рукавишникову за взятие биопроб.

ХАРАКТЕРИСТИКА МОНОНУКЛЕАРОВ КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ МЫШЕЙ ЛИНИИ C57BL ПОСЛЕ ДЛИТЕЛЬНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА БИОСПУТНИКЕ БИОН М-1.

Гончарова Е. А., Горностаева А.Н., Рое М.П., Погодина М.В.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

goncharova-tim@list.ru

Научный руководитель: Буравкова Л.Б., д.м.н., проф., член-корр. РАН

Уникальную возможность для изучения послеполетных изменений популяции мононуклеаров костного мозга, в состав которых входят как гемопоэтические, так и стромальные стволовые клетки, предоставила программа «Бион М-1». В рамках этого проекта были изучены мультипотентные стволовые клетки костного мозга мышей C57/Bl/6.

Из большеберцовой кости выделяли клетки костного мозга, в камере Небауэра определяли число ядродержащих клеток, далее клетки пулировали, иммунофенотипировали с помощью антител против CD45, CD34, CD90 и анализировали на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter). Часть клеток каждого пула замораживали для последующего определения гемопоэтических колониеобразующих единиц (КОЕ), способности к дифференцировке клеток стромального дифферона в индуктивных средах, а также для молекулярно-генетических исследований. Остальные клетки культивировали для оценки числа КОЕ-ф, пролиферативной активности и способности к

спонтанной дифференцировке в остео и адипо направлениях.

При осмотре большеберцовых костей, из которых выделялись клетки костного мозга, в экспериментальных группах космического полета и синхронного эксперимента были обнаружены признаки остеопороза (размягчение и повышенная ломкость костей), которые практически исчезали в группах восстановления. В контрольных группах состояние всех костей соответствовало возрастной норме.

При сравнении числа клеток достоверное отличие было обнаружено в полетной группе по сравнению с контролем. Количество выделенных из костного мозга клеток варьировало от $18,2 \pm 0,9$ до $26,9 \pm 1,3$ млн. клеток. Анализ на проточном цитофлуориметре позволил четко выделить две субпопуляции, отличающиеся по размеру клеток: 1 – мелкие, 2 – крупные клетки. Иммунофенотип первой субпопуляции CD45+(34,6–71,5%), CD90+(7,2–15,6%), CD34+ (0,5–3%). Иммунофенотип второй субпопуляции CD45+(80–97%), CD90+(0,9–4,5%), CD34+(0,6–2,4%). Таким образом, вторая субпопуляция отличалась большим содержанием клеток с панлейкоцитарным антигеном, а также меньшей долей CD90+ клеток по сравнению с первой популяцией. Число CD34+ недифференцированных гемопоэтических предшественников в обеих субпопуляциях было очень низким.

Анализ клеток в первичной культуре показал, что различия в количестве КОЕ-ф и приросте клеток между экспериментальными и контрольными группами были незначительными. Стромальные предшественники демонстрировали высокую активность щелочной фосфатазы – раннего маркера остеогенной дифференцировки во всех группах. Липидные включения наблюдали в разных типах клеток. Большинство клеток со стромальным фенотипом имели липидные включения в цитоплазме одновременно с высоким уровнем активности щелочной фосфатазы.

Полученные данные показывают, что факторы космического полета не оказали повреждающего влияния на число, иммунофенотип, пролиферативный и дифференцировочный потенциал ядродержащих клеток костного мозга большеберцовой кости мышей.

ИММУНОМОДУЛЯТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ ММСК НА ПОПУЛЯЦИЮ Т-ЛИМФОЦИТОВ В УСЛОВИЯХ АТМОСФЕРНОЙ И ПОНИЖЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КИСЛОРОДА В СРЕДЕ

Горностаева А.Н.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: HindIII@yandex.ru

Научный руководитель: Буравкова Л.Б., д.м.н., проф., член-корр. РАН

ММСК (мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки) обладают иммуномодуляторными свойствами, которые в настоящее время активно изучаются. Особый интерес представляет влияние ММСК на Т-лимфоциты, поскольку эти клетки играют важную роль в системе адаптивного иммунитета и принимают непосредственное участие в развитии реакции трансплантат против хозяина. Известно, что для ниши ММСК и предполагаемого места их взаимодействия с Т-клетками в тканях характерна пониженная концентрация кислорода. Кроме того, содержание O₂ является важным фактором микроокружения, оказывающим влияние на свойства как стромальных предшественников, так и лимфоцитов. Чтобы оценить, как изменяются иммуномодуляторные свойства ММСК в зависимости от уровня кислорода, мы провели сравнительную оценку эффектов сокультивирования с ММСК на Т-клетки при атмосферной концентрации O₂ и содержании близком к тканевому.

В исследовании использовали ММСК жировой ткани человека и Т-лимфоциты, полученные из мононуклеарной фракции периферической крови человека методом магнитной сепарации. Для активации Т-клеток использовали фитогемагглютинин (ФГА). Так как влияние ММСК на иммунные клетки может осуществляться как за счет прямых

клеточных контактов, так и за счет растворимых факторов, проводили сравнительную оценку прямого и паракринного взаимодействия. Чтобы исключить контакт, между клетками помещали полупроницаемую мембрану-вставку трансвелл. В качестве контроля использовали монокультуру ФГА-стимулированных Т-лимфоцитов. Клетки сокультивировали 72 часа при 20 и 5% O₂. Сокультивирование с ММСК и гипоксические условия не оказывали влияния на жизнеспособность ФГА-стимулированных Т-лимфоцитов. После взаимодействия с ММСК существенным образом изменялась активация Т-клеток. Поздняя активация (выявляемая по маркеру HLA-DR) уменьшалась, при контактном взаимодействии снижение было одинаково выражено при 20 и 5% кислорода, а использование полупроницаемой мембраны несколько ослабляло этот эффект в гипоксии. Ранняя активация Т-лимфоцитов при взаимодействии с ММСК, напротив увеличивалась. Эффект не зависел от содержания кислорода в среде, но был более выражен при наличии клеточного контакта. Так доля CD3+/CD25+ и CD3+/CD69+ клеток возрастала на 70 и 100% соответственно при прямом взаимодействии, а при использовании мембраны увеличение составляло 40 и 70%. ММСК обладали выраженным антипролиферативным эффектом. Доля делящихся Т-лимфоцитов уменьшалась в среднем на 20%. При атмосферной концентрации кислорода снижение не зависело от наличия/отсутствия клеточного контакта, а пониженное содержание кислорода при прямом взаимодействии потенцировало эффект ММСК. После взаимодействия с ММСК изменялась продукция цитокинов. Концентрация провоспалительных ФНО- α и ИЛ-8 снижалась по сравнению с монокультурой Т-лимфоцитов в среднем в два раза. Эффект не зависел от содержания кислорода в среде и наличия/отсутствия контактов между клетками. Уровень противовоспалительного ИЛ-10 существенно возрастал. При прямом клеточном взаимодействии увеличение было более выражено (в 10 раз), чем при разделении клеток мембраной (в 2 раза). При отсутствии клеточного контакта пониженное содержание кислорода усиливало противовоспалительный сдвиг цитокинового профиля. Таким образом, ММСК обладают выраженными иммуномодуляторными свойствами в отношении Т-клеток. Пониженное содержание кислорода в среде способно потенцировать иммуносупрессивное воздействие ММСК. Для более полной реализации эффектов в некоторых случаях необходим прямой клеточный контакт.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 14-04-31362 мол_a.

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ В КЛЕТКАХ КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ, ЭКСПОНИРОВАННЫХ НА БИОСПУТНИКЕ «БИОН-М1»

Дорожкина О.В.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: dorozhkina88@mail.ru

Научный руководитель: Иванов А.А., д.м.н., проф.

В исследованиях цитогенетических нарушений в лимфоцитах крови космонавтов, проводившихся в последние годы, показано увеличение частоты хромосомных нарушений, связанное, как полагают, с влиянием на организм космонавтов космического излучения (Б.С. Федоренко, Г.П. Снигирева, 2004). Однако, за последние годы опубликованы данные, свидетельствующие о том, что как острый, так и хронический стресс индуцируют хромосомные aberrации и модифицируют чувствительность генома к мутагенам различной природы, в том числе и к ионизирующему излучению (Ф.И. Ингель и др., 2005). Этот вопрос особенно актуален для космической биологии и медицины из-за ряда специфических особенностей космических полетов, когда взаимодействие факторов выражено в большей степени, чем в обычных земных условиях.

В эксперименте «БИОН-М1» анафазным методом был определен уровень хромосомных aberrаций в клетках костного мозга малой берцовой кости мышей.

Длительность полета биоспутника «БИОН-М1» составила 30 суток на околоземной орбите. Забой экспериментальных животных осуществлялся методом цервикальной дислокации спустя 12 часов с момента посадки спутника. Интервал между забоями 15-20 минут.

Уровень хромосомных aberrаций у мышей виварного контроля составил $1,75 \pm 0,6\%$ и $1,8 \pm 0,45\%$, а митотический индекс $1,46 \pm 0,09\%$ и $1,53 \pm 0,05\%$. Различия не достоверны.

Содержание животных в эксперименте с бортовой аппаратурой (наземный) привело к некоторому увеличению aberrантных митозов ($2,3 \pm 0,4\%$) и снижению митотического индекса ($1,37 \pm 0,02\%$).

В полетном эксперименте «БИОН-М1» отмечено статистически достоверное повышение уровня хромосомных aberrаций ($29,7 \pm 4,18\%$) и снижение митотического индекса ($0,74 \pm 0,07\%$).

Поскольку мышь является удобной экспериментальной моделью, так же было проведено несколько наземных экспериментов на исследование совместного влияния облучения и других стрессорных факторов, характерных для космического полета, при этом отмечены тенденции к увеличению уровня aberrантных митозов при совместном действии облучения и стрессорного воздействия группового содержания мышей самцов. Статистически достоверных различий получено не было.

ВЛИЯНИЕ ФЕТАЛЬНОЙ ТЕЛЯЧЬЕЙ СЫВОРОТКИ НА АНГИОГЕНЕЗ В ХОРИОАЛЛАНТОИСНОЙ ОБОЛОЧКЕ ЯЙЦ ПЕРЕПЕЛА (COTURNIX COTURNIX JAPONICA)

Ездакова М.И.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

РУДН, экологический факультет, кафедра системной экологии, Москва

e-mail: ezdakova.mi@gmail.com

Научные руководители: к.б.н. Андреева Е.Р., д.б.н. Орлова В.С.

Ангиогенез - это сложный многостадийный процесс новообразования и роста сосудов. Изучение клеточных и молекулярных механизмов ангиогенеза представляется весьма актуальным. В настоящее время в силу своей простоты и доступности широко используется метод оценки ангиогенной активности с помощью хориоаллантамоисной (ХА) оболочки.

Фетальная телячья сыворотка (ФТС) традиционно является компонентом, входящим в состав большинства культуральных сред, используемых в биологической практике, что может повлиять на результаты по изучению влияния кондиционированных сред от различных типов клеток на ангиогенез. В связи с этим необходимо было изучить влияние самой ФТС на этот процесс, применяя ранее отработанные *in ovo* и *ex ovo* методики с использованием ХА оболочки. Была проведена сравнительная оценка влияния среды для культивирования клеток а-МЕМ до и после добавления к ней 10% ФТС. В *in ovo* и *ex ovo* моделях к ХА на 6-сутки добавляли 30 мкл а-МЕМ или а-МЕМ+10% ФТС. Контролем служил фосфатный буфер. Для *in ovo* методики в стерильных условиях в тупой конец яйца 6 суточной инкубации, с помощью шприца вводили исследуемый препарат. После операции отверстие в скорлупе яйца заклеивали. Яйца возвращали в инкубатор на 24 часа, затем с помощью пинцета отделяли ХА и монтировали его на предметном стекле для дальнейшего морфометрического анализа. Для *ex ovo* методики в стерильных условиях в ламинарном шкафу переносили содержимое яйца 3-х суточной инкубации в чашки Петри \square 60мм. Затем, чашки Петри помещали в CO_2 инкубатор (20% O_2 , 5% CO_2 , $37 \pm 0,5^\circ C$, влажность – 100%, Sanyo, Japan) на 72 часа. На 6 сутки развития эмбриона на ХА наносили каплей исследуемый образец и возвращали в CO_2 инкубатор. Через 24 часа визуально оценивали состояние эмбриона и всех внезародышевых оболочек и с помощью пинцета отделяли ХА и монтировали его на предметном стекле для дальнейшего морфометрического анализа. Препараты ХА изучали и

фотографировали на стереомикроскопе Zeiss Stemi 2000-C с камерой для захвата изображения Canon G9 (Zeiss, Германия), микроскопе Leica DC 500 (Leica, Германия). Макроизображения получали с помощью фотокамеры Canon G9 (Canon, Япония). Морфометрический анализ проводили с помощью программы AngioQuant (Antti Niemistö, et al., 2005, www.cs.tut.fi), измеряя количество ветвей и количество сосудов, от которых отходят ветви. Общее количество сосудов всех порядков рассчитывалось путем суммирования предыдущих показателей.

Как на макро - так и на микропрепаратах было видно, что все эмбрионы в контрольной группе соответствовали своему сроку развития. После добавления а-МЕМ состояние эмбрионов и ХА не отличалось от контроля (зародыш развит без патологий, кровенаполнение сосудов в норме). После добавления а-МЕМ+10% ФТС, на микропрепаратах видно, что ХА по сравнению с контролем, был более развит: наблюдалось увеличение количества ветвей, количества сосудов, от которых отходят ветви (в 2 раза), а так же суммарного количества ветвей (в 3 раза). На макропрепаратах все эмбрионы были гиперимированные, отечные и отставали в своем развитии. При прижизненном осмотре наблюдался учащенный сердечный ритм. Также можно было отметить сильное кровенаполнение основных сосудов.

Полученные результаты указывают на то, что присутствующая в среде культивирования 10% ФТС приводит к стимуляции ангиогенеза что, по-видимому, обусловлено содержанием в ней факторов роста. Это необходимо учитывать при разработке экспериментальных протоколов по изучению влияния кондиционированных сред от различных типов клеток на ангиогенез.

МЕТОД ДИАГНОСТИКИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ КОНЕЧНОСТЕЙ, ВЫЗВАННЫХ НЕБЛАГОПРИЯТНЫМИ ФАКТОРАМИ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Жеребцова А.И.

ФГБОУ ВПО «Госунiversитет-УНПК», Орел

e-mail: angelok1100@rambler.ru

Научный руководитель: Дунаев А.В., к.т.н., доцент

Среди основных аспектов безопасности пилотируемых космических полетов медицинский аспект занимает особое место. В современных космических летательных аппаратах на организм человека влияние оказывает лишь ограниченный комплекс факторов, к наиболее значимым из которых можно отнести галактическое космическое излучение, невесомость, гиподинамию, гипокинезию, нервно-эмоциональное напряжение. В условиях космического полета адаптационные структурные и функциональные изменения в той или иной степени затрагивают большинство органов и систем организма, в том числе сердечно-сосудистую систему и систему микроциркуляции крови в частности. Имеются сведения о направленных фазных изменениях микроциркуляции и тканевого газообмена конечностей, вызванных адаптационной перестройкой деятельности сердечно-сосудистой системы в условиях невесомости и при гипокинезии. В частности известно, что под влиянием гипокинезии в капиллярах стоп развиваются резко выраженные и долго длящиеся состояния спазма, а на капиллярах кисти наряду со спазмом отмечаются также признаки атонии. При этом необходимо отметить, что схожая клиническая картина наблюдается при вибрационной болезни (ВБ) – хроническом профессиональном заболевании, развивающемся при действии вибрации.

В сотрудничестве с лабораторией медико-физических исследований ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (г. Москва) были проведены тестовые эксперименты с целью исследования возможностей совместного использования метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ), регистрирующего перфузию кровотока в виде показателя

микроциркуляции крови (ПМ), и метода термографии, регистрирующего температуру биоткани, в оценке тяжести ВБ. Эксперименты проводились на 6-ти добровольцах: 2-х условно здоровых, 2-х с первой (легкой) стадией заболевания и 2-х со второй (более тяжелой) стадией. Оценка состояния кровотока в микрососудах подушечки дистальной фаланги третьего пальца правой руки велась с помощью канала ЛДФ многофункционального лазерного диагностического комплекса «ЛАКК-М» (ООО НПП «ЛАЗМА», Россия), а панорамные наблюдения изменения температуры – с использованием инфракрасного медицинского термографа «ИРТИС-2000 МЕ» (ООО «ИРТИС», Россия). С целью выявления адаптационных резервов микроциркуляторного русла во время исследования проводилась окклюзионная проба, которая заключалась в искусственной окклюзии плечевой артерии в течение 2-3 мин с помощью манжеты тонометра (с давлением не менее 220 мм рт. ст.). По результатам проведенных экспериментов было установлено, что резерв капиллярного кровотока (РКК – отношение максимальной амплитуды ПМ после снятия окклюзии к среднему значению до окклюзии) у пациентов с ВБ выше установленной в 140-145 % нормы, что может быть связано со спазмом приносящих сосудов. Для интерпретации полученных температурных зависимостей был предложен параметр инерционности биоткани τ , определяемый как время, за которое прирост температуры в постокклюзионный период составит 63,2% своего максимального значения. В группе больных τ принимало значения более 30-40 с, что скорее всего свидетельствует о гиперкератозе, часто сопровождающем ВБ.

На основании анализа полученных данных были сформулированы диагностические критерии, с помощью которых можно установить наличие и уточнить стадию ВБ: отсутствие признаков ВБ диагностируют при τ менее 30 с и РКК не более 145%; наличие 1-й стадии заболевания констатируют, если при увеличении РКК свыше 145% наблюдается увеличение τ до 50 с; развитие 2-й стадии заболевания констатируют, если при увеличении РКК свыше 145% наблюдается увеличение τ более 50 с.

Предложенная методика может найти применение в космической медицине, а именно решить проблему ранней диагностики микроциркуляторных нарушений конечностей у космонавтов и летчиков-испытателей.

ВОЗБУДИМОСТЬ СПИНАЛЬНЫХ МОТОНЕЙРОНОВ В УСЛОВИЯХ ИММЕРСИОННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Закирова А.З.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

e-mail: zakirovaa@mail.ru

Научный руководитель: Козловская И.Б., д.м.н., чл.-корр. РАН

Предмет исследования составляли механизмы влияния опорной афферентации (ее отсутствие или предъявление в безопорной среде – «сухой» иммерсии) на характеристики моторных ответов камбаловидной мышцы, вызванных магнитной стимуляцией моторных областей коры головного мозга и поясничного отдела спинного мозга.

В настоящей работе приняли участие 10 испытуемых – добровольцев, которые в течение 3-х суток находились в условиях безопорности – «сухой» иммерсии (СИ). В контрольной группе (5 испытуемых) никаких дополнительных воздействий кроме иммерсии не применялось. В экспериментальной группе испытуемым в иммерсии проводили ежедневную механическую стимуляцию опорных зон стоп (6 раз в сутки по 20 минут в режиме локомоций) с помощью прибора «КОРВИТ» (ООО «ВИТ»). Для вызова корковых моторных ответов (кВМО) камбаловидной мышцы наносили дискретные магнитные стимулы длительностью в 280 мкс с максимальным выходом 31 кТ/с, используя «катушку – бабочку». Катушку располагали над областью проекций мышц голени в моторной коре головного мозга, а именно на 1-2 см левее точки пересечения вертекса и линии, соединяющей наружные слуховые проходы. Для получения спинальных вызванных моторных ответов (сВМО)

осуществляли стимуляцию корешков спинного мозга на уровне L5-S1 сегментов поясничного отдела с помощью плоской круглой катушки и максимальным выходом 41 кТ/с. Вызванные ответы камбаловидной мышцы регистрировали биполярно накожными электродами, располагавшимися на середине проекции брюшка мышцы.

Во время исследования испытуемый находился на кушетке в положении «лежа на животе», в условиях мышечного расслабления.

Анализировали пороговые и амплитудные характеристики кВМО и сВМО камбаловидной мышцы до иммерсионного воздействия, сразу после окончания иммерсии и на 2-й день после ее завершения.

Изменения параметров корковых ВМО камбаловидной мышцы. В контрольной группе в день завершения СИ пороги кВМО проявляли тенденцию к повышению (до 112%) относительно фона. На 2-е сутки после СИ порог снижался до уровня фоновых значений. В то же время в экспериментальной группе порог кВМО после окончания иммерсии снизился на 4% и продолжал снижаться, достигнув на 2-е сутки после СИ 90% от фоновых значений. Амплитуда кВМО и в контрольной, и в экспериментальной группах в день завершения СИ была незначимо увеличена (на 6% по сравнению с фоновыми данными), а на 2-е сутки после завершения СИ в контрольной группе она значимо снизилась на 30%, оставаясь повышенной в экспериментальной группе (на 13%).

Изменение параметров спинальных ВМО камбаловидной мышцы. В день завершения СИ пороги сВМО снизились в контрольной и экспериментальной группах на 5 и 7% относительно фоновых значений, соответственно, и оставались на 2-е сутки после СИ сниженными на 7% в обеих группах. В то же время амплитуда сВМО в день завершения СИ значимо повысилась на 14 и 7% в контрольной и экспериментальной группах, соответственно. На 2-е сутки после СИ в контрольной группе амплитуда оставалась повышенной, а в экспериментальной группе – выявляла тенденцию к снижению до исходного уровня.

Таким образом, опорная стимуляция в условиях безопорности предупреждала повышение порогов моторных ответов камбаловидной мышцы, вызванных кортикальной магнитной стимуляцией, и способствовала более быстрому восстановлению амплитуды ответов, вызванных спинальной стимуляцией, после завершения воздействия.

ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧЕНИЯ ПРОСТЫХ ЗРИТЕЛЬНЫХ ОБРАЗОВ В УСЛОВИЯХ ОПОРНОЙ РАЗГРУЗКИ

Иванов О. Г.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: og_ivanov@mail.ru

Научный руководитель: Ничипорук И.А., к.м.н.

Одной из задач инженерной психологии в области авиации и космонавтики является разработка аппаратуры для надежного управления и контроля технического состояния пилотируемых объектов. Поскольку большинство индикаторов предусматривает визуальный контроль, особую важность имеет его оптимизация для надежного восприятия отображаемых показателей. При этом в космонавтике до настоящего времени недостаточно изучена динамика элементов операторской деятельности в системе «человек-машина», в основе которых лежат особенности восприятия цветных зрительных образов и различения цветовых сигналов в условиях микрогравитации. В этой связи основной целью работы являлось изучение особенностей различения простых зрительных образов видимого спектра (красный, зеленый, синий, RGB-стандарт) при моделировании одного из основных факторов микрогравитации - опорной разгрузки в 7-суточной сухой иммерсии с участием здоровых мужчин-добровольцев в возрасте 20-35 лет до начала, на 7-е сутки основного воздействия и в период восстановления (+14 сутки от начала сухой иммерсии). Регистрация психомоторных

показателей операторов проводилась с помощью диалоговой компьютеризированной программы «Сенсор», позволявшей оценивать латентные периоды простой двигательной реакции и непосредственной реакции на световой сигнал, время реакции выбора после предъявления зрительных образов (линии, контурные и закрашенные квадраты, треугольники, окружности) и абсолютную ошибку при их распознавании на светлом и черном фоне дисплея. Проводилась автоматическая запись результатов обследования в режиме "on line" в файл-протокол (количество предъявлений, средняя арифметическая, стандартное отклонение и коэффициент вариации времени реакций, разница в пикселях). Общее время на работу с программой составляло 15-20 мин. за одно обследование. Получены результаты, свидетельствующие о различиях восприятия простых зрительных образов видимого спектра на темном и светлом фоне дисплея, которые могли быть обусловлены изменением функциональной активности сенсорных систем, вызванной снижением проприоцептивной афферентации, индуцированной условиями опорной разгрузки и воздействием всего комплекса факторов сухой иммерсии на организм здорового человека. Возможно, что изменения различения и восприятия зрительных сигналов в области полярных значений диапазона видимого спектра на черном и светлом фонах дисплея детерминированы повышением порогов возбуждения нейронов в цепи проведения информации зрительного анализатора, обусловленного воздействием сенсорной депривации или изменением парциального взаимодействия проприо- и экстероцепторов в условиях опорной разгрузки.

ПРИМЕНЕНИЕ КОМПЛЕКСА «ЭКОСАН-ТМ2» В СИСТЕМЕ МАССОВЫХ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ОБСЛЕДОВАНИЙ И ДЛЯ ИНДИВИДУАЛЬНОГО ДОНОЗОЛОГИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Исаева О.Н.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: olga.isaeva33@yandex.ru

Научные руководители: Баевский Р.М. д.м.н., проф.,

Орлов О.И. д.м.н, член-корреспондент РАН

Многолетний опыт медицинского контроля здоровья космонавтов показывает, что при исследовании практически здоровых людей клинический подход к оценке различных медико-физиологических данных практически менее эффективен, чем оценка адаптационных возможностей организма. В связи с этим в последние годы в космической медицине развиваются идеи донозологической (доврачебной) диагностики и концепция адаптационного риска. Эти новые космические технологии в настоящее время активно испытываются в наземных исследованиях. В лаборатории вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы разработан аппаратно-программный комплекс «Экосан-ТМ2».

Комплекс «Экосан-ТМ2» предназначен для выполнения задач как донозологического скрининга (выявления лиц, требующих оздоровления и профилактики или врачебного осмотра), так и для донозологического контроля (динамического наблюдения за состоянием здоровья). В состав комплекса «Экосан-ТМ2» входит также прибор «Дельта-2013», который позволяет проводить индивидуальные исследования в домашней обстановке.

Основным методом оценки функционального состояния организма в комплексе «Экосан-ТМ2» является анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Показатели ВСР позволяют построить математическую модель, по которой вычисляются степень напряжения регуляторных систем, их функциональный резерв и адаптационный риск.

Комплекс является полифункциональным. Он обеспечивает традиционные измерения частоты пульса и артериального давления, антропометрических показателей и проведение автоматизированного опроса об образе жизни, вредных привычках и жалобах. Наряду с этим осуществляется анализ вариабельности сердечного ритма и дисперсионное картирование электрокардиограммы.

Представленные материалы исследований включают результаты массового осмотра 93 человек и данные индивидуального контроля 10 человек в течение от 2-х до 5-и месяцев. Комплекс «Экосан-ТМ2» позволяет выделять группы лиц с донозологическими и преморбидными состояниями для последующего индивидуального донозологического контроля, который обеспечивается применением системы «Дельта-2013».

Анализ динамики функционального состояния по данным системы «Дельта-2013» показал, что практически здоровые люди переходят в донозологическое состояние под влиянием не только климатических, но и обычных повседневных нагрузок. Функциональное состояние организма из-за постоянной работы регуляторных систем по сохранению равновесия между организмом и окружающей средой характеризуется определенной неустойчивостью.

Поэтому индивидуальный донозологический контроль является физиологически обоснованным средством сохранения здоровья у практически здоровых людей. Это особенно важно для лиц, работающих в стрессорных условиях, для людей пожилого возраста и для таких профессиональных групп как летчики, моряки, пожарники и т.п.

ВОДНЫЙ БАЛАНС, КРОВЕНОПОЛНЕНИЕ ЛЕГКИХ И ЛЕГОЧНЫЙ СУРФАКТАНТ У МЫШЕЙ РАЗНЫХ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ЛИНИЙ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ МОДЕЛИРОВАННОЙ НЕВЕСОМОСТИ И ЕЕ СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРГРАВИТАЦИЕЙ

Казарин Д.Д.

ГБОУ ВПО «Ижевская Государственная Медицинская Академия» МЗ РФ

Научные руководители: Брындина И.Г., д. м. н., проф., Васильева Н.Н., к.м.н., доцент

Моделированная невесомость в сочетании с кратковременной гипергравитацией в космической биологии и медицине используются для имитации гравитационных эффектов реального космического полета.

Целью нашей работы было исследование изменения водного баланса легких, их кровенаполнения и свойств легочного сурфактанта у мышей в условиях 30-дневного антиортостатического вывешивания (АОВ) в сочетании с гипергравитацией. Исследование проводилось на мышах разных генетических линий (C57BL/6 и BALB/c). Известно, что мыши линии C57BL/6, в отличие от мышей BALB/c, демонстрируют минимальные изменения поведения в ответ на действие стрессоров и считаются относительно стрессоустойчивыми. В качестве контроля были использованы данные, полученные на интактных животных. Для сравнения параметров в группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Различия выборок считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Для оценки водного баланса использовали гравиметрические индексы: легочный коэффициент (процентное отношение массы легких к массе тела) и «сухой остаток» (процентное отношение массы высушенных легких к массе влажных легких). При АОВ обнаружено увеличение легочного коэффициента на 12% ($p < 0,05$) у мышей линии C57BL/6 и на 22% у мышей линии BALB/c по сравнению с контролем. Величина «сухого остатка» уменьшалась относительно контроля на 22% ($p < 0,05$) и на 13% ($p < 0,05$) у мышей C57BL/6 и BALB/c соответственно. Полученные данные свидетельствует об увеличении содержания жидкости в легких, что может быть связано как с изменением их кровенаполнения, так и гидратации легочной ткани. Уровень кровенаполнения легких отличался у животных разных генетических линий как относительно контроля, так и между собой. У мышей C57BL/6 кровенаполнение легких возрастало на 43% ($p < 0,05$) по отношению к контрольным величинам и было на 89% ($p < 0,05$) выше по сравнению с BALB/c; у этой группы животных данный показатель, напротив, понижался (на 51%, $p < 0,05$). Можно предположить, что механизмы адаптации легочного сосудистого русла к перераспределению крови в условиях антиортостатического вывешивания отличаются у мышей разных генетических линий.

Нельзя исключить, что разнонаправленные изменения гемодинамики в малом круге кровообращения у линий C57BL/6 и BALB/c могут по-разному отражаться на функциональном состоянии легких, и, в том числе, влиять на функции легочного сурфактанта.

У мышей C57BL/6 исследовали сурфактант и водный баланс легких при АОВ с последующим центрифугированием (на биоматериале, полученном в лаборатории миологии ИМБП РАН). Состояние легочного сурфактанта оценивалось по поверхностному натяжению (ПН) бронхо-альвеолярных смывов (БАС), содержанию общих фосфолипидов (ФЛ) и их фракций. После 30-дневного АОВ у мышей наблюдалось понижение поверхностно-активных свойств легочного сурфактанта, о чем свидетельствовало повышение статического ПН БАС с $24,65 \pm 0,55$ до $27,18 \pm 0,66$ мН/м ($p < 0,05$), причем, после центрифугирования это повышение сохранялось ($27,57 \pm 0,4$ мН/м, $p < 0,05$). Общие ФЛ БАС были увеличены как при АОВ, так и после центрифугирования, в БАС возрастал уровень ЛФХ и ФЭА. В отличие от сурфактанта, параметры водного баланса после центрифугирования восстанавливались до уровня контроля.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что моделирование длительной гипогравитации сопровождается понижением активности легочного сурфактанта на фоне изменения количества и спектра альвеолярных фосфолипидов и увеличения гидратации легких. Выявлены различия в реакции легких на АОВ у мышей разных линий.

ПРОБИОТИК ДЛЯ НОСА: ПРИМЕНЕНИЕ НЕПАТОГЕННЫХ КОРИНЕБАКТЕРИЙ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАЗАЛЬНОГО НОСИТЕЛЬСТВА STAPHYLOCOCCUS AUREUS.

Кирюхина Н. В., Морозова Ю. А.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

Научный руководитель: д.б.н., проф. Ильин В. К.

Известно, что носительство *Staphylococcus aureus* в полости носа является фактором риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний кожи, мягких тканей, бактериемии, причём в большинстве случаев этиологическую роль в развитии инфекционного процесса играет аутоинфекция. Принятые в настоящее время способы эрадикации условно-патогенной микрофлоры слизистой оболочки полости носа в основном связаны с применением антисептических и антибактериальных агентов. Однако, подобная тактика воздействия нежелательна в условиях изменённой среды обитания, так как может привести к дисбиотическим сдвигам в организме хозяина, способствовать возрастанию антибиотикорезистентности микрофлоры и не предотвращает реколонизацию. Данные обстоятельства диктуют необходимость поиска альтернативных путей профилактики и лечения носительства золотистого стафилококка в полости носа.

Одним из описанных в литературе способов элиминации золотистого стафилококка из полости носа является имплантация непатогенных микроорганизмов. Ряд авторов описывают конкурентные взаимоотношения представителей нормальной микрофлоры полости носа (*Corynebacterium* spp.) и *S. aureus*, что может указывать на возможность применения коринебактерий в качестве пробиотического микроорганизма.

В нашем исследовании была использована методика имплантации *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* 090104 для снижения титра *S. aureus* в полости носа операторов в экспериментах "сухая" иммерсия, "Климат" и "Аргон". Применялись различные схемы применения препаратов. Во всех случаях использования методики был зафиксирован однозначный ингибирующий эффект воздействия *C. pseudodiphtheriticum* в отношении *S. aureus*, вплоть до элиминации, что открывает перспективу использования непатогенных коринебактерий в качестве назального пробиотика. При использовании препарата у

хронического носителя метициллинрезистентного штамма *S. aureus*, было достигнуто значительное снижение титра *S. aureus*. Тем не менее, титр вернулся к исходным показателям спустя 14 суток после окончания курса. Для лечения хронических носителей предложено использовать биопленку штамма *C. pseudodiphtheriticum* 090104, выращенную на целлюлозе. Ожидается, что использование препарата в виде биопленки будет способствовать более эффективной деколонизации слизистой оболочки при хроническом стафилококковом носительстве.

ВЫЯВЛЕНИЕ ГЕНОМНЫХ, ТРАНСКРИПТОМНЫХ, ЭПИГЕНОМНЫХ И МИКРОБИОМНЫХ МАРКЕРОВ УСТОЙЧИВОСТИ ЧЕЛОВЕКА К РАЗВИТИЮ ПАТОЛОГИЙ В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА

Клабуков И.Д.

НИИ ФХМ ФМБА России, Москва

e-mail: ilya.klabukov@gmail.com

С момента начала освоения космоса актуальной медико-биологической проблемой стали физиологические аспекты длительного пребывания человека в условиях воздействия факторов космического полета. На сегодня известно, что воздействие факторов космического полета в основном выражено в виде поломок ДНК, деминерализации костной ткани, поражениях органов чувств, внутренних органов и др.

Вследствие молекулярно-генетических различий люди по разному подвержены воздействию этих факторов. Например, к настоящему времени выявлены генетические сети механизмов репарации ДНК, активация которых зависит от молекулярно-генетических особенностей конкретного человека. Таким образом, люди с активированными механизмами репарации подвержены последствиям радиационного облучения в гораздо меньшей степени.

Восстановление организма после воздействий неблагоприятных факторов (тепловой шок, гипоксия и др.) во многом связано с клеточной стрессоустойчивостью. Предполагается, что наличие в геноме определенных особенностей регуляции клеточной стрессоустойчивости способно минимизировать последствия влияния на макроорганизм радиации и невесомости.

Сами по себе генетические (геномные) факторы, обуславливающие индивидуальные различия на стрессовое воздействие не меняются в ходе жизни и фактически представляют стационарный генетический паспорт личности. Для оценки таких факторов достаточно разово осуществить полногеномный анализ кандидатов на космический полет, по результатам которого можно сформировать индивидуальные рекомендации, с учетом выявленных генетических вариаций. Такие рекомендации могут касаться не только оценки ожидаемой эффективности механизмов репарации ДНК, но и общих медицинских рисков, которые могут быть более выражены в условиях космического полета.

С другой стороны, молекулярные механизмы реализации таких генетических факторов во многом изучены еще недостаточно. Крайне важно знать не просто стационарное состояние генома, как такового, но и динамические показатели активности кодируемых им генов в ответ на развитие стрессовых ситуаций, обусловленных космическим полетом. Поэтому необходимым условием является количественный анализ уровня транскрипционной активности генов, а так же уровня эпигенетических модификаций ДНК и микробиомные исследования.

Микрофлора человека представляет собой совокупность множества микробных сообществ, занимающих многочисленные экологические ниши на коже и слизистых оболочках полостей макроорганизма. В настоящее время особый интерес представляет иммуномодулирующий эффект нормальной микрофлоры, который реализуется за счет фагоцитарной активности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов, повышения уровня специфического IgA, индукции синтеза интерферонов и цитокинов, стимуляции клеточных иммунных механизмов защиты и др.

Важно отметить, что количественные тесты по оценке транскрипционной активности генов и анализ уровня метилирования, а так же анализа бактериального метагенома необходимо выполнять в различные временные точки: по время предполетной подготовки, непосредственно во время полета и сразу после приземления. В связи с чем, необходима отработка технологии взятия и хранения биологического материала во время выполнения полета.

Выявление геномных, транскриптомных, эпигеномных и микробиомных маркеров адаптации человека к факторам космического полета сделает возможным создание технологий предполетной диагностики и разработки новых типов лекарственных средств.

ИЗМЕНЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ КОМПОНЕНТОВ WNT-ПУТИ В ЛИНЕЙНЫХ ЭНТЕРОЦИТАХ ЧЕЛОВЕКА

Князев Е.Н.^{1,2}, Максименко Д.Г.²

¹ ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

² ООО НТЦ «БиоКлиникум», Москва

e-mail: knyazevevg@gmail.com

Научные руководители: Буравкова Л.Б., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН,
Тоневицкий А.Г., д.б.н., чл.-корр. РАН

Сигнальный путь Wnt играет ключевую роль в процессах, связанных с клеточной миграцией, дифференцировкой, пролиферацией, апоптозом и некоторыми другими биологическими процессами и событиями эмбриогенеза. Следует отметить участие Wnt-каскада и в функциональной активности кишечного эпителия. Так, активация канонического пути с помощью агониста RSPO1 у мышей приводила к увеличению интенсивности пролиферации стволовых клеток Lgr5⁺ в криптах тонкого кишечника (Kim et al., 2005). Данный эффект, вероятно, обусловлен подавлением ингибитора клеточного цикла p21 (CIP1, WAF1) в процессе активации гена MYC транскрипционным фактором Tcf4 (van de Wetering et al., 2002). В то же время группа Angus-Hill показала, что потеря Tcf4 на ранних стадиях развития и в зрелых клетках эпителия толстой кишки приводит к увеличению пролиферативной активности клеток (Angus-Hill et al., 2011).

Целью нашего исследования было изучение роли транскрипционного фактора Tcf4 в процессе дифференцировки эпителиоцитов кишечника на модели клеточной линии Caco-2 с помощью полногеномного транскриптомного анализа.

Клетки линии Caco-2 характеризуются способностью к спонтанной дифференцировке с приобретением фенотипа энтероцитов после достижения культурой конфлюэнтного монослоя и являются широко используемой моделью, так как сохраняют экскреторную, барьерную и адсорбционную функции, образуя плотные и адгезионные контакты, экспрессируя транспортные белки и ферменты, характерные для нормальных энтероцитов (Shah et al., 2006).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что гены, подавляемые транскрипционным фактором Tcf4 совместно с β -катенином, угнетены в первый день культивирования линии Caco-2, когда клетки вступают в контактное торможение и начинают дифференцировку, и активированы на 21-й день, при достижении полной дифференцировки. Для генов, активируемых комплексом Tcf4- β -катенин, наблюдалась обратная картина.

Также мы выявили изменение экспрессии лиганда Wnt10B, рецепторов Frizzled (Fzd-2, Fzd-3, Fzd-4, Fzd-7), корецептора VAMBI, антагонистов Wnt (DKK1, DKK4, SFRP5), регуляторов и участников деградации β -катенина (APC, Axin2, TBLR1, SIP), транскрипционных факторов семейств Tcf/Lef (Tcf1, Tcf3, Lef1), модификаторов транскрипционной активности β -катенина (HBP1, RuvBL1, RuvBL2) и компонентов неканонических Wnt-путей (Daam1, ROCK1, ROCK2, PL C, CaMKII, CaN, NFAT). Данные изменения могут влиять на способность комплекса Tcf/Lef- β -катенин регулировать

транскрипционную активность целевых генов. Модулирующей активностью по отношению к комплексу Tcf/Lef- β -катенин потенциально обладают белки NBP1, RuvBL1 и RuvBL2. Еще одним возможным механизмом подавления канонических целевых генов является активация неканонических Wnt-путей при повышении экспрессии рецепторов Frizzled, в том числе Fzd-4, с подавлением функции транскрипционных факторов Tcf/Lef через молекулы CaMKII/TAK1/NLK.

РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМОВ СВЕТОДИОДНОГО ОСВЕЩЕНИЯ РАСТЕНИЙ В ВИТАМИННОЙ КОСМИЧЕСКОЙ ОРАНЖЕРЕЕ

Коновалова И.О.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: pet-nelli@yandex.ru

Научный руководитель: Беркович Ю.А., д.т.н., проф.

В настоящее время наиболее эффективным и перспективным искусственным источником освещения для космических оранжерей считаются светодиоды (Yeh and Chung, 2009; Беркович и др., 2005; Vula et al., 1991). Однако, широкие возможности, предоставляемые светодиодами для регулирования спектра излучения и других параметром режима освещения растений, приводят к необходимости многопараметрической оптимизации светодиодного освещения растений применительно к витаминной космической оранжерее. Для решения данной задачи был разработан светодиодный светильник на основе цепочек красных и белых светодиодов, генерирующий импульсное оптическое излучение с варьируемыми характеристиками. Данный светильник позволяет регулировать основные параметры освещения (плотность потоков фотонов в диапазоне от 0 до 1500 мкмоль/(м²с) для красных светодиодов и до 4600 мкмоль/(м²с) для белых светодиодов, соотношение красного и белого спектров, частоту импульсов в диапазоне от 0.5 кГц до 30 кГц).

Для оптимизации режима освещения растений применительно к витаминной космической оранжерее был разработан план трёхфакторного эксперимента по исследованию зависимости характеристик роста и развития растений капусты китайской (*Brassica chinensis* L.) от параметров режима светодиодного освещения. Для оценки качества выбраны следующие критерии:

y_1 – (Q) – удельная продуктивность растений на затраченную световую энергию; $Q = M^2/E$ [г²/(моль фотонов)], где M- урожай биомассы, E –затраченная световая энергия от светильника. Данный критерий позволяет выбрать компромиссный режим светодиодного освещения растений, обеспечивающий максимум произведения КПД и удельной продуктивности посева;

y_2 – (C) - концентрация сахаров в листе, [мг/дм²];

y_3 – (S) - соотношение концентрации растворимых и нерастворимых сахаров в листе];

y_4 – световые кривые фотосинтеза листа, [мгСО₂/дм²·ч];

y_5 – (КЭ) – квантовая эффективность фотосистемы II листа [мгСО₂/квант];

y_6 – (ЭТ) – скорость электронного транспорта фотосистемы II в листе.

Оптимизируемые параметры режима освещения:

X_1 (ППФС) – суммарная усреднённая по времени плотность потока фотонов от светодиодного светильника на уровне верхних листьев растений; уровни варьирования: 260, 340, 420, 500 (мкмоль/(м²·с). Усреднённое по времени значение ППФ пропорционально количеству фотонов, падающих на посев растений от светильника за фиксированное время, и характеризует световую энергию, обеспечивающую прирост биомассы посева при определённом спектральном составе света.

X_2 (ППФкр/ППФб) – соотношение усреднённых по времени значений ППФ от красных и белых светодиодов; уровни варьирования: 0; 0,5; 1,0; 1,5.

$X_3(t)$ – период световых импульсов, подаваемых от источника света на посев (в диапазоне от 30 до 400 мкс).

Для разработки методики измерения критериев и параметров оптимизации режимов светодиодного освещения растений в витаминной космической оранжерее был проведён ряд предварительных экспериментов.

Анализ регрессионных зависимостей y_i (X_1, X_2, X_3), $i=1, 2, \dots, 6$ позволит выявить воздействие параметров светового режима на различные физиологические системы растений и определить оптимальные режимы освещения растений для витаминной космической оранжереи.

СФИНГОЛИПИДЫ ТКАНИ ПЕЧЕНИ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ГИПОГРАВИТАЦИИ

Коришувна Д.В.

ГБОУ ВПО «Ижевская Государственная Медицинская Академия» МЗ РФ

e-mail: dinarulia@yandex.ru

Научный руководитель: Брындина И.Г., д.м.н., проф.

Сфинголипиды (в том числе церамид) играют важную роль в регуляции биохимических процессов в печени; они выполняют структурные функции и входят в состав клеточных мембран, а также обеспечивают процессы внутриклеточного сигналинга, связанные с пролиферацией и апоптозом, действием инсулина на гепатоциты. Избыточная генерация церамида характерна для алкогольного и неалкогольного стеатогепатита, повреждения печени при ишемии-реперфузии, сепсисе, оксидативном стрессе и др. (M.Mari, 2007, T.Ramirez et al., 2013). Церамид способствует развитию инсулинорезистентности на уровне печени при сахарном диабете 2 типа.

Цель исследования: изучение изменений содержания сфингомиелина и церамида в ткани печени после 30-дневной имитации гипогравитации.

Материалы и методы. Для проведения экспериментов были использованы мыши двух линий - C57BL/6 и BALB/c. По данным психофизиологических исследований, первые характеризуются менее выраженной тревожностью и, соответственно, более высокой устойчивостью к стрессу. Часть опытов на мышах C57BL/6 проведена на биоматериале, полученном в лаборатории миологии ИМБП РАН (зав. проф. Б.С.Шенкман). Состояние гипогравитации у экспериментальных животных моделировали путём антиортостатического вывешивания (АОВ) под углом 30° в течение 30 дней. После окончания опытов из ткани печени экстрагировали липиды (по Фолчу). Из общей фракции липидов церамид и сфингомиелин выделяли методом высокоэффективной ТСХ. Оценка содержания церамида и сфингомиелина проводилась с помощью денситометрического анализа в сравнении со стандартом. В качестве контроля использовали интактных животных.

Результаты: через 30 дней после АОВ у мышей C57BL/6 обнаруживалось уменьшение уровня церамида и сфингомиелина в ткани печени соответственно на 22% ($p<0,05$) и 39% ($p<0,01$). Уже через 6 часов после прекращения воздействия уровень исследуемых липидов не отличался от контроля, а через 18 часов отмечалось увеличение исследуемых показателей сверх контрольных значений. Так, уровень церамида увеличился на 132% ($p<0,05$) в сравнении с контрольной группой, а уровень сфингомиелина – на 24% ($p<0,01$). Также, выявлено более значительное уменьшение содержания сфингомиелина и церамида в ткани печени мышей линии BALB/c в сравнении с животными линии C57BL/6.

Выводы: снижение уровня церамида в печени может быть одним из адаптивных механизмов в условиях действия гипогравитации. Степень изменений варьирует у мышей разных линий.

БИОМЕДИЦИНСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕГКОИЗОТОПНОЙ ВОДЫ (ЛВ)

Е.И.Куликова^{1,2}

¹ ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

² ФМБА ФГБУ ГНЦ РФ - ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, Москва

³ Объединенный институт ядерных исследований, Дубна

e_mail: Kulikovaei@mail.ru

Научный руководитель: А.А.Иванов^{1,2,3} д.м.н., проф.

Поиск новых средств и методов, снижающих степень неблагоприятного воздействия факторов космического полета, является важнейшей задачей обеспечения длительных космических полетов.

Установлено, что у интактных животных, потреблявших ЛВ на протяжении длительного промежутка времени (14-28 суток), наблюдается существенное ускорение роста массы тела, увеличение массы тимуса, массы и количества ядросодержащих клеток в селезенке. Изменения большинства гематологических показателей у интактных животных, содержащихся на ЛВ в течение 14-28 суток, как в сторону понижения или повышения носили адаптивный характер, поскольку нивелировались в более поздние сроки. Эти колебания не выходили за пределы значений физиологической нормы для данного вида животных. Содержание мышей на ЛВ в течение 7-8 суток до однократного облучения не оказывает влияния на уровень радиорезистентности. В тоже время, содержание мышей на ЛВ на протяжении 14-21 суток приводит к повышению радиочувствительности, что выражается в снижении показателя средней продолжительности жизни, биомассы, клеточности костного мозга и уровня лейкоцитов крови по сравнению с контролем. Длительное содержание экспериментальных животных до однократного облучения на ЛВ обуславливает статистически достоверные снижение числа лейкоцитов, приводит к увеличению частоты образования aberrантных митозов через 24 часа после облучения (1, 2, 4 Гр) по сравнению с контрольными облученными животными, однако при этом в группе ЛВ отмечено меньшее угнетение пролиферативной активности костного мозга.

Лечебное применение ЛВ с ppm 35 — 90 повышало 30 суточную выживаемость облученных в дозе 6,5 Гр мышей. Лечение острой лучевой болезни ЛВ стимулирует восстановление гемопоэза, судя по показателям костномозгового кроветворения и числу эндогенных колоний в селезенке, а также и обуславливало сохранение массы тела животных, облученных в сублетальной дозе. Легкоизотопная вода является перспективным веществом для изготовления на ее основе фармакологических препаратов и может быть рекомендована в авиакосмической и общей медицинской практике, а также в радиационной медицине после полного доклинического и клинического изучения.

ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ И АЭРОИОНОВ НА ГЕТЕРОПЕРЕХОДЫ В ПОЛУПРОВОДНИКАХ

Лобанов А.В.

ГНЦ РФ–ИМБП РАН, Москва

e-mail: alexey.imbp@gmail.com

Научный руководитель: Цетлин В.В., д.т.н.

Свойства полупроводниковых материалов, как известно, в большой степени зависят от ряда внешних воздействующих факторов (изменение температуры окружающей среды, освещённость и пр.). Во время экспериментальных исследований свойств солнечных элементов для МКС на основе Si и GaAs при термостатировании и отсутствии градиента освещённости была выявлена суточная динамика ряда их параметров, в частности, величина сквозного тока (проводимость). Дальнейшие исследования, проводимые на образцах

монокристаллического кремния, выявили суточные вариации значения работы выхода электрона для исследуемых образцов.

В качестве исследуемых источников возмущения, вызывающих данные вариации, были исследованы изменения в окружающем электромагнитном фоне, динамика концентрации ионов газов (аэроионов) в окружающей среде, а также воздействие ионизирующих излучений. Результаты экспериментов показали эффекты воздействия переменного электромагнитного поля с частотой 1-40 МГц, которые выражались в резком снижении значения сквозного тока через образец полупроводника, пропорциональном амплитуде (напряжённости) данного поля. В указанном диапазоне частот максимальные изменения сквозного тока наблюдались при значениях частоты 10МГц и 34МГц. Данные изменения связываются с эффектами резонансов, возникающих в области гетеропереходов – р–п и металл–полупроводник – в исследуемых образцах фотоэлементов. Воздействие на образцы направленного потока отрицательных аэроионов показало рост концентрации носителей зарядов, пропорциональный плотности потока заряженных частиц. Эффекты воздействия ионизирующего излучения в малых дозах, эквивалентных существующим в околоземном пространстве и на МКС, обнаружены не были.

Была установлена корреляция между суточной динамикой токов в образцах полупроводников и спектрами возмущения ионосферы (высыпаний частиц), что свидетельствует о электромагнитной природе описанных процессов.

MURF-1 ВМЕСТЕ С MURF-2 РЕГУЛИРУЕТ БЫСТРЫЙ ФЕНОТИП МЫШЕЧНОГО ВОЛОКНА.

Ломоносова Ю.Н.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: ylomonosova@mail.ru

Научный руководитель: Шенкман Б.С., д.б.н, проф.

Семейство белков MuRF (muscle specific RING finger) представлено тремя членами MuRF-1, MuRF-2 и MuRF-3, которые специфически экспрессируются в сердечной и скелетно-мышечной ткани [Centner et al., 2001]. При изучении роли MuRF-1 в мышцах во время физиологических и патологических состояний обычно его рассматривают в качестве протеолитического фермента, E3-убиквитин-лигазы. Однако Moriscot с соавторами в 2010 году показали, что MuRF-1 вместе с MuRF-2 могут активировать экспрессию кальсарцина-1 и -2 [Moriscot et al., 2010], функцией которых является блокирование транслокации транскрипционного фактора NFATc1 в ядро, тем самым предотвращая экспрессию тяжелых цепей миозина (ТЦМ) I типа [Frey et al., 2004, 2008]. Мы предположили, что MuRF-1 и MuRF-2 участвуют в регуляции экспрессии кальсарцинов в m. soleus при функциональной разгрузке различной продолжительности. Мы обнаружили значительное увеличение MuRF-1 в ядре m. soleus крыс на 3, 7 и 14 сутки функциональной разгрузки по сравнению с контрольной группой. Вместе с этим было найдено существенное увеличение и количества MuRF-2 в ядре на 3 и 14 сутки вывешивания. В то же время на 3 и 7 сутки разгрузки мы обнаружили, что экспрессия кальсарцина-2 достоверно увеличилась в 2 раза, а ТЦМ I типа снизилась в 2,5 раза только после 7 суток вывешивания. На 14 сутки разгрузки экспрессия кальсарцина-2 была уже в 5,5 раз выше, а ТЦМ I типа в 10 раз ниже таковых в контрольной группе. Экспрессия ТЦМ IIb и d/x типов была значительно повышена уже после 3 суток вывешивания и оставалась таковой вплоть до 14 суток разгрузки. Можно заключить, что кальсарцин-2 принимает участие в процессе трансформации мышечных волокон из «медленного» фенотипа в «быстрый», за счет блокирования NFATc1, транскрипционного фактора ТЦМ I типа [Meissner et al., 2000; Liu et al., 2001; Kubis H et al., 2003,]. Мы обнаружили, что экспрессия кальсарцина-1 была снижена в 2 раза после 7 и 14 суток разгрузки относительно контроля. В литературе нет данных, указывающих на то, что

существует прямое взаимодействие между MuRF-1,-2 и кальсарцином-1. Однако, как было сказано выше, лишь двойной нокаут по MuRF-1 и 2 привел к значительному снижению уровня кальсарцина-1 в *m. tibialis anterior* [Moriscot et al., 2010]. Вероятно, существуют другие дополнительные факторы при разгрузке, которые участвуют в регуляции данной изоформы кальсарцина. В норме фосфорилированные MuRF-1 и MuRF-2 связаны с титин-киназным доменом титиновой молекулы в районе М-линии [McElhinny et al., 2002; Gregorio et al., 2005; Tskhovrebova et al., 2005]. Было показано, что после денервации изменение пространственного расположения титин-киназного домена может привести к утрате его основной функции, в результате чего дефосфорилированный MuRF-2 диссоциирует преимущественно в ядро [Tskhovrebova et al., 2005]. Таким образом, исходя из вышеописанных данных, вероятно, при функциональной разгрузке происходит изменение конформации молекулы титина, что приводит к распаду сигнального комплекса, ассоциированного с титин-киназным доменом и к миграции дефосфорилированных MuRF-1 и MuRF-2 в ядро, что стимулирует экспрессию кальсарцина-2, и тем самым, стабилизирует «быстрый» фенотип мышечных волокон.

О ВОЗМОЖНОСТИ ИНДИВИДУАЛИЗАЦИИ ПРОФИЛАКТИКИ НЕГАТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ НЕВЕСОМОСТИ ПОСРЕДСТВОМ ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ

Лысова Н.Ю.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail sehbr@list.ru

Научный руководитель: Фомина Е.В., д.б.н., проф.

Профилактика негативного влияния микрогравитации необходима для сохранения здоровья и работоспособности членов экипажа длительных экспедиций на МКС, как во время самой миссии, так и после ее завершения. Неоднократно было показано, что выполнение рекомендаций российских специалистов позволяет сохранить здоровье и работоспособность космонавтов на необходимом и достаточном уровне, после завершения космического полета. Основным средством российской системы профилактики являются интервальные тренировки на бегущей дорожке, с величиной осевой нагрузки 60-70% от веса тела космонавта, при этом доля работы выполненной в пассивном режиме движения полотна бегущей дорожки должна составлять 30% от общего объема. Тренировочный процесс строится на основе четырехдневного микроцикла: первый день – развитие скоростной выносливости, второй день – развитие силовой выносливости, третий день – развитие общей выносливости, четвертый день – активный отдых. Однако по разным причинам не все члены экипажа придерживаются рекомендованной схемы. В этой связи встал вопрос об индивидуализации тренировочных режимов российской системы профилактики.

Эффективность тренировочных режимов оценивалась в полете на основе результатов локомоторного теста (МО-3). Тест МО-3 является штатным тестом медицинского контроля и состоит из пяти ступеней локомоций: три минуты ходьбы, две минуты медленного бега, две минуты бега со средней скоростью, одну минуту быстрого бега и заключительные три минуты ходьбы. При выполнении теста регистрируется частота сердечных сокращений. Тест выполняется в пассивном режиме полотна бегущей дорожки, с величиной осевой нагрузки 60% от веса тела космонавта. Скорость локомоций выбирается космонавтом произвольно. В нашем исследовании тест выполнялся до полета и 2 раза за период полета. Физиологическая стоимость локомоторного теста рассчитывалась как отношение ЧСС к произведению скорости и величины осевой нагрузки на каждой ступени выполнения теста

Состояние мышц после полета оценивалось по изменению электрмиографического ответа на ходьбу со скоростью 90 шагов в минуту. Анализировалась электромиограмма мышц: *m.tibialis anterior*, *m. gastrocnemius medialis* and *m.soleus*.. Основные параметры тренировок

восемнадцать космонавтов были ранжированы по трем основным факторам величине осевой нагрузки, доле пассивного режима и интервальности, минимальное значение принималось за 0 максимальное за 10. По сумме ранговых оценок было выделено 2 группы космонавтов группа А (n = 9) с суммой ранговых оценок больше 12 и группа Б (n = 9) с суммой ранговых оценок меньше 11.

Сравнение между группами показало, что изменение физиологической стоимости нагрузки в полете по сравнению с фоном при выполнении теста МО-3 было значимо выше в группе Б (первая сессия - $p = 0,00041$, вторая сессия - $p = 0,0096$). Было показано, что сохранение физиологической стоимости работы при выполнении локомоторного теста может быть достигнуто как увеличением в тренировке доли пассивного режима при снижении величины осевой нагрузки, так и увеличением осевой нагрузки при снижении доли пассивного режима. В группе Б было выявлено значимое возрастание электромиографической стоимости локомоций на третьи сутки после завершения космической миссии ($p = 0,0164$).

В результате анализа полученных данных была экспериментально подтверждена значимость трех факторов в эффективности локомоторной тренировки в профилактике негативных влияний невесомости: интервальности режима тренировки, доли пассивного режима от общего объема и величины осевой нагрузки.

СТРУКТУРА ВНЕСАРКОМЕРНОГО ЦИТОСКЕЛЕТА КАРДИОМИОЦИТОВ И ВОЛОКОН СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ МЫШЕЙ ПОСЛЕ 30-СУТОЧНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА БИОСПУТНИКА «БИОН-М1»

Максимова М.В.^{1,2}

¹ ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва

² МФТИ, Москва

Научный руководитель: д.ф.-м.н. Огнева И.В.

Целью данной работы было определение поперечной жесткости подмембранного цитоскелета, а также содержания цитоскелетного белка десмина кардиомиоцитов левого желудочка, волокон камбаловидной и передней большеберцовой мышц мышей после 30-суточного космического полета биоспутника «БИОН-М1» (Россия, 2013 год). Забор биоматериала проводился через 13–16,5 часов после посадки биоспутника. Поперечную жесткость клеток определяли в расслабленном и активированном кальцием состоянии с помощью атомной силовой микроскопии. Содержание десмина определяли, используя вестерн-блоттинг, а уровень экспрессии соответствующего гена – методом ПЦР в реальном времени.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что поперечная жесткость как в расслабленном, так и в активированном состоянии кардиомиоцитов и волокон камбаловидной мышцы не отличалась от уровня контроля. Поперечная жесткость волокон передней большеберцовой мышцы в расслабленном и в активированном кальцием состоянии возрастала в группе после полета. При этом содержание десмина и уровень экспрессии, кодирующего его гена ни в одном из исследованных типов тканей не отличались от контрольного уровня.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИЕ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ В КОСТНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ НАЗЕМНОМ МОДЕЛИРОВАНИИ

Маслова Е.В.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: evmaslova@mail.ru

Научные руководители: Буравкова Л.Б., д.м.н., проф., член-корр. РАН,

Андреева Е.Р., к.б.н.

Современная космическая индустрия развивается по пути увеличения продолжительности полетов, поэтому актуальной задачей на сегодняшний день является исследование влияния факторов космических полетов, в частности невесомости и радиации, при длительных экспозициях, а также возможных отдаленных последствий таких воздействий.

Целью данного исследования стало изучение эффектов радиации и гравитационной разгрузки на гемопоэтические клетки-предшественники крыс в условиях наземного моделирования. В эксперименте, проведенном под руководством А.С. Штемберга, 26 половозрелых самцов крыс породы Wistar были разделены на 4 экспериментальные группы: «Контроль» («К»), «Вывешивание» («В»), «Облучение» («Об»), «Вывешивание + облучение» («В+Об»). В группе «В» с целью моделирования гравитационной разгрузки проводили антиортостатическое вывешивание в течение 30 суток. Животных из группы «Об» подвергали гамма-облучению: 6 сеансов за время эксперимента (30 сут) с дозой облучения 50 сГр и длительностью экспозиции в 24 часа. Суммарная поглощенная доза была равна 3 Гр. Животные из группы «В+Об» подвергались комбинированному воздействию антиортостатического вывешивания и фракционированного гамма-облучения. После окончания воздействий (30 сут) часть животных выводили из эксперимента, а другие – проходили период реадaptации в течение 14 сут. От каждого животного получали по 2 бедренной кости, из которых затем выделяли костный мозг. Костный мозг диспергировали в ростовой среде до состояния суспензии, пулировали и подвергали криоконсервированию. До исследования колониеобразующей активности образцы хранили в парах жидкого азота. Наличие КОЕ оценивали по образованию колоний в полужидкой среде MethoCult GF R3774 (STEMCELL Technologies, Канада), содержащей коктейль цитокинов и факторов роста.

Общее количество гемопоэтических КОЕ в костном мозге крыс при действии гамма-облучения снижалось в 1,3 раза относительно значений в группе «К». Напротив, при одновременном воздействии гамма-облучения и антиортостатического вывешивания происходило увеличение этого показателя в 1,5 раза. Соотношение КОЕ-Г/КОЕ-М/КОЕ-ГМ изменялось при каждом из рассмотренных воздействий, при этом в группах «Об» и «В+Об» оно было одинаковым и составляло – 3:2:1. После реадaptации в экспериментальных группах, подвергавшихся воздействиям, общее количество КОЕ превышало значение в контроле в 1,2-1,6 раза. Таким образом, за период реадaptации в группе «Об» происходило восстановление уровня общего количества КОЕ. Соотношение КОЕ-Г/КОЕ-М/КОЕ-ГМ, в группах «В», «Об» и «В+Об» после реадaptации было схожим (6:1:1, 9:2:1, 7:2:1, соответственно), однако существенно отличалось от соотношения в группе «К» – 11:4:1. При совместном или изолированном действии гамма-облучения и антиортостатического вывешивания оказывали влияние на размеры гемопоэтических колоний, образованных в полужидкой среде, что свидетельствовало об изменении пролиферативного потенциала КОЕ. Размер колоний, образованных КОЕ-Г и КОЕ-ГМ, уменьшался, а КОЕ-М – наоборот, увеличивался. После периода реадaptации характер этих изменений сохранялся.

Полученные результаты свидетельствуют, что факторы космического полета, такие как невесомость и радиация, могут влиять на количество и пролиферативный потенциал гемопоэтических КОЕ в костном мозге крыс. При этом ионизирующее облучение является ключевым фактором, определяющим общее количество гранулоцитарных и макрофагальных

КОЕ, а также их соотношение.

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных исследований ГНЦ РФ – ИМБП РАН.

ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ И ОБМЕНА МОНОАМИНОВ В РАЗЛИЧНЫХ СТРУКТУРАХ МОЗГА КРЫС В РЕЗУЛЬТАТЕ ОБЛУЧЕНИЯ ПРОТОНАМИ.

Матвеева М.И., Кохан В.С.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН

e-mail:matveeva.m.i@yandex.ru

Научный руководитель: Штемберг А.С., д.б.н.

При решении задач, связанных с обеспечением радиационной безопасности космических полетов с выходом за пределы магнитосферы Земли, в частности, при осуществлении Марсианской экспедиции, важное место принадлежит исследованию радиационных факторов, которые в сочетании с другими факторами космического полета могут привести к нарушениям ВНД. Серьезной опасностью, с которой космонавты столкнутся во время межпланетного перелета и пребывания на Марсе, являются ионизирующие излучения.

Протоны высоких энергий являются одним из компонентов галактических космических лучей (ГКЛ), поэтому несомненна актуальность исследования эффектов их воздействия на ЦНС. В экспериментах с облучением мозга крыс протонами с энергией 170 МэВ на пролете в дозах 1,5 и 3 Гр было установлено достоверное однонаправленное дозозависимое снижение двигательной и ориентировочно-исследовательской активности и возрастание пассивно-оборонительных реакций крыс в тесте «открытого поля», однако не вызывало существенных изменений в скорости обучения животных в лабиринте и в обмене моноаминов в исследованных структурах мозга. По-видимому, данные изменения в большей степени затрагивали эмоционально-мотивационную систему, нежели когнитивные функции.

Наиболее чувствительными структурами оказались префронтальная кора и гиппокамп. При облучении протонами в пике Брэгга в дозах 1 и 2 Гр показано достоверное снижение скорости обучения. Помимо изменений в обмене моноаминов и их метаболитов в префронтальной коре и гиппокампе, достоверные изменения были зарегистрированы также в стриатуме. Эти данные важны, поскольку префронтальная кора, помимо регуляции эмоционально-мотивационных состояний, играет ключевую роль в формировании когнитивных функций, а гиппокамп является зоной нейрогенеза. Кроме того, результаты последних исследований, оценивавших время миграции прогениторных нейронов из зубчатой извилины гиппокампа, позволяют предположить наличие локальной зоны нейрогенеза также в префронтальной коре. То, что в наших экспериментах префронтальная кора, наряду с гиппокампом, оказалась наиболее чувствительной к воздействию облучения структурой, косвенно подтверждает это предположение. Стриатум осуществляет моторный контроль через нигростриатную дофаминергическую систему, используя глутаматергическую синаптическую передачу. Эти данные хорошо соотносятся с результатами, полученными американскими исследователями (Britten et al, 2012) при облучении крыс тяжелыми ионами (^{56}Fe) и свидетельствуют о том, что сходные эффекты могут наблюдаться и при воздействии на мозг высокоэнергетических протонов в пике Брэгга.

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ ЭМБРИОНОВ ЯПОНСКОГО ПЕРЕПЕЛА (*COTURNIX COTURNIX JAPONICA DOM.*) В УСЛОВИЯХ ПОНИЖЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ КИСЛОРОДА И ОСТРОЙ ГИПОКСИИ.

Медникова О.А.^{1,2}

¹ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

²РУДН, Москва

e-mail: lelik_ne@bk.ru

Научные руководители д.б.н. Солдатов П.Э.¹, д.б.н. Орлова В.С.²

Эмбриональное развитие птиц представляет большой интерес для экспериментальной биологии, как удобный тест-объект при изучении влияния различных измененных факторов среды. Это связано с тем, что эмбрионы птиц, развивающиеся вне организма матери, весьма чувствительны ко всяким изменениям во внешней среде.

Целью данной работы является сравнительная экспериментальная оценка воздействия газовых смесей с пониженным содержанием кислорода ($10\pm 0,5\%$ и $14,5\pm 0,5\%$) на эмбриогенез японского перепела (*Coturnix coturnix japonica dom.*).

Эксперименты по изучению влияния низких концентраций кислорода проводились в специальной герметичной камере, куда устанавливали инкубатор, с автономной системой поддержания температурно-влажностного режима ($+37,5^0 \pm 0,5^0$ С и влажности от 54 до 64%).

Анализ результатов показал, что инкубирование яиц японского перепела в газовой среде с концентрацией O_2 10%, (опытная группа-1) привело к 100% гибели зародышей тогда, как в опытной группы - 2, где концентрация O_2 составляла $14,5\pm 0,5\%$, 80% зародышей были живыми. Однако, исследования полученного эмбриологического материала, выявили существенные отклонения в морфологическом развитии эмбрионов, которые развивались в измененной газовой среде. Процент аномалий у эмбрионов опытной группы-1 составил 73,3%, а у зародышей второй группы - 57%. Наибольшее число аномалий в эксперименте для опытной группы-1 приходится на отклонения в развитии глаза (36,7%), эктопию (13,45%) и нарушения в развитии мозга (13,3%). Так же у птиц встречаются аномалии нервной системы (микроцефалия, отсутствие эпифизарного выроста), нарушения в строении клюва и недоразвитие хвостовой части тела зародыша. Для опытной группы – 2, основным видом отклонения от нормы было отставание в развитии, т.е. на 4 сутки инкубации 63,3% эмбрионов, по анатомическим и морфологическим показателям, соответствовали только 2-3 суткам, и только 16,75% достигли 3,5 суток. Отставание эмбрионов в развитии выражалось: в строении тела (поворот не завершен, брюшная стенка не закрыта), отсутствии пигментации глаз, а также в степени развития внезародышевых оболочек (диаметр сосудистого поля был меньше, чем в норме).

Таким образом, полученные результаты показали, что гипоксическая среда с концентрацией кислорода 10% является агрессивной, так как вызывает гибель эмбрионов и серьезные нарушения организма на ранних этапах развития. А при концентрации кислорода $14,5\pm 0,5\%$, эмбрионы не имели таких многочисленных морфологических аномалий, но скорость их развития значительно отставала от нормы, следует предположить, что это повлияет на их жизнеспособность.

Литературные и экспериментальные данные позволяют сделать вывод о том, что причины подобных аномалий следует искать в нарушениях развития внезародышевых оболочек, особенно амниона, и десинхронизации морфогенетических процессов и движения пластов тканей самого эмбриона.

СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ИНТЕНСИВНОСТЬ СИНТЕЗА БЕЛКА В M.SOLEUS КРЫСЫ В ПЕРИОД РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ 14-СУТОЧНОЙ ГРАВИТАЦИОННОЙ РАЗГРУЗКИ

Мирзоев Т.М.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

e-mail: tmirzoev@yandex.ru

Научный руководитель: Шенкман Б.С., д.б.н., проф.

В настоящее время, работа внутриклеточных анаболических сигнальных путей в постуральной мышце млекопитающих в период реадaptации после функциональной разгрузки является актуальной, но слабо изученной проблемой.

Цель исследования состояла в оценке интенсивности синтеза белка и анализе анаболических сигнальных путей (по ключевым маркерам p-p70S6K и p-p90RSK) в m. soleus крысы на 3 сутки восстановления после 14-суточной моделируемой гравитационной разгрузки. Для выявления активности PI3K-зависимого и PA-зависимого сигнального пути синтеза белка использовался ингибиторный анализ с использованием вортманнина и 1-бутанола.

В эксперименте использовались самцы крыс Вистар массой 190-210г, которые были случайным образом разделены на следующие группы: 1) «Контроль» (n=7), 2) «14HS» (n=7) - группа антиортостатического вывешивания в течение 14 суток, 3) «14HS+3R+плацебо» (n=7) – группа 3-суточной реадaptации на фоне введения плацебо, 4) «14HS+3R+wort» (n=7) – группа 3-суточной реадaptации на фоне введения ингибитора вортманнина, 5) «14HS+3R+but» (n=7) - группа 3-суточной реадaptации на фоне введения ингибитора 1-бутанола. Гравитационную разгрузку моделировали путем антиортостатического вывешивания по Morey-Holton. Все процедуры с животными были одобрены комиссией по биомедицинской этике ГНЦ РФ - ИМБП РАН. Интенсивность синтеза белка в m. soleus оценивалась методом SUnSET. Содержание фосфорилированных рибосомальных киназ p70S6K и p90RSK определялось методом гель-электрофореза с последующим иммуноблоттингом.

После 14-суточной гравитационной разгрузки интенсивность синтеза белка в камбаловидной мышце крысы снизилась на 33% (p<0,05). Однако после периода реадaptации в течение 3-х суток произошёл рост синтеза белка на 40% (p<0,05) относительно группы «14-HS». У животных, которым на фоне восстановления вводили ингибиторы вортманнин и бутанол-1, произошло снижение интенсивности синтеза белка относительно «14HS+3R+плацебо» на 35,6% и 38,5% (p<0,05) соответственно. После 14-суточной гравитационной разгрузки содержание фосфорилированной рибосомальной киназы p-p70 достоверно не отличалось от контроля. Период 3-суточной реадaptации привёл к достоверному увеличению содержания данной киназы в m. soleus относительно группы «14-HS». При введении ингибитора бутанола-1 наблюдалось снижение p-p70 на 57,7% (p<0,05) относительно группы «чистого» восстановления. Содержание фосфорилированной рибосомальной киназы p-90 RSK достоверно снизилось в группе «3R+placebo» на 84,5% (p<0,05) относительно группы «контроль». Введение ингибиторов в период реадaptации достоверных изменений содержания p-p90RSK в m. soleus не выявило.

Исходя из полученных данных можно заключить, что увеличение интенсивности синтеза белка на раннем этапе реадaptации после гравитационной разгрузки обусловлено как активацией комплекса mTOR фосфатидной кислотой (PA), так и действием независимого от mTOR IGF-I - активируемого пути.

Исследование поддержано Программой Президиума РАН №7.

ОЦЕНКА РИСКА ФОРМИРОВАНИЯ ШТАММОВ С ПРИЗНАКАМИ ГОСПИТАЛИЗМА В УСЛОВИЯХ КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА В ИССЛЕДОВАНИЯХ IN VITRO.

Морозова Ю.А.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: julyamorozova@mail.ru / ruilyin@imbp.ru

Научный руководитель: Ильин В.К., д.м.н., проф.

Известно, что в условиях космического полета чувствительность аутомикрофлоры космонавтов к антибиотикам претерпевает существенные изменения. Это выражается как в формировании множественно устойчивых штаммов условно патогенных микроорганизмов, так и в утрате микроорганизмами признаков антибиотикоустойчивости. Распространяясь среди членов экипажа, эти микроорганизмы накапливают детерминанты резистентности к антибиотикам при взаимодействии с представителями нормальной микрофлоры, в составе которой присутствуют те или иные детерминанты антибиотикорезистентности. Наблюдается также и восстановление чувствительности к антибиотикам как результат процессов сегрегации и спонтанной элиминации плазмид антибиотикорезистентности. Это обстоятельство является потенциально опасным в силу того, что образующиеся полирезистентные штаммы условно патогенных микроорганизмов являются своеобразным депо для плазмид множественной лекарственной устойчивости, и употребление антибиотиков может вызвать их селективный рост. Утрата же признаков, контролируемых плазмидами может привести к ослаблению колонизационной резистентности организма и повышенным риском экзогенной контаминации. Это обстоятельство имеет большое значение для медицинского обеспечения пилотируемых космических полетов, если принять во внимание существующие инфекционные риски.

Предполагается, что основной механизм формирования полирезистентных штаммов связан с рекомбинациями плазмид, которые определяются как частотой передачи конъюгативных плазмид, так и возможностью мобилизации конъюгативными плазмидами неконъюгативных.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о подавлении частоты переноса плазмид у грамположительных микроорганизмов. Особенно это выражено для мобилизации бактериальных генов, где различие в продукции трансконъюгантов в 1000 раз меньше, чем в контроле. Условия предварительной адаптации штаммов доноров и реципиентов к условиям космического полета содействовали угнетению частоты конъюгационного переноса и не повлияли на частоту мобилизации плазмид, в обоих случаях остававшейся весьма низкой.

Грамотрицательные микроорганизмы продемонстрировали увеличение частоты переноса плазмид при конъюгации в полете, а также увеличение мобилизационной активности плазмид на Земле у штаммов, адаптированных к условиям космического полета.

В процессе космического полета значимых изменений частоты трансдукционного переноса плазмиды от донора к реципиенту не произошло. Вместе с тем, необходимо повторное проведение экспериментов по горизонтальному переносу бактериальных генетических элементов вместе с бактериофагами

Что касается сегрегационной стабильности плазмид, то «летные» плазмиды оказались значительно стабильнее контрольных. Увеличение среднего количества детерминант резистентности к антибиотикам на штамм наблюдалось практически во всех группах. Наиболее отчетливо это было отмечено для мобилизации штаммов, адаптированных к космическим условиям, когда конъюгация проводилась на Земле.

Указанное обстоятельство свидетельствует в пользу того, что в условиях космического полета существует риск формирования штаммов с признаками госпитализма,

несмотря на снижение частоты переноса плазмид у некоторых групп микроорганизмов в условиях космического полета.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАРСИАНСКОЙ ПОВЕРХНОСТИ С ПОМОЩЬЮ РОБОТОТЕХНИЧЕСКОГО СРЕДСТВА.

Моруков И.Б.¹, Кузнецов А.Б.²

¹ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

²Московский государственный университет приборостроения и информатики
Научный руководитель: Моруков Б.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Работа человека на поверхности осваиваемых планет требует высокой эффективности и высокого уровня функциональной работоспособности. Длительное пребывание в условиях микрогравитации в период межпланетного перелета и ограниченное возможностями системы жизнеобеспечения время работы космонавта в скафандре лимитируют продолжительность деятельности вне спускаемого модуля. Применение дистанционно управляемых робототехнических средств значительно расширяет возможности десанта, обеспечивая выполнение части исследовательских и операционных задач.

В эксперименте с 520-суточной изоляцией моделирование работы робототехнического средства на имитаторе марсианской поверхности проводилось с помощью ровера «Гулливёр». При его проектировании учитывалось, что экипажу нужно будет осваивать работу с роботом самостоятельно, непосредственно перед высадкой, что определяло необходимость простоты управления и быстроту обучения. Следует отметить, что ровер «Гулливёр» обеспечивает видеоизображение поверхности при помощи шести установленных на нем видеокамер, расстановку и сбор мобильных датчиков и образцов грунта с помощью манипулятора, лазерного дальномера и целеуказателя, а также мониторинг параметров среды обитания с помощью оборудования, установленного на самом роботе.

Управление робототехническим средством «Гулливёр» осуществлялось из модуля, моделирующего посадку на поверхность Марса, с выбранного экипажем компьютера. В работе принимали участие все члены «марсианского десанта».

Подготовка к этому операционному эксперименту занимала 2-3 занятия по 1 часу. Все участники эксперимента прошли обучение непосредственно перед выходом на поверхность имитатора, для каждой сессии было разработано новое задание и индивидуальный маршрут движения. Задачей являлась установка на марсианской поверхности имитаторов датчиков для измерения параметров окружающей среды, сбор образцов грунта по установленному маршруту, сбор ранее установленных имитаторов датчиков, мониторинг параметров среды обитания.

Использование робототехнического средства «Гулливёр» позволило осуществить некоторые операции возможной деятельности экипажа на имитаторе марсианской поверхности, члены «марсианского десанта» работали заинтересованно и профессионально и успешно справились с заданием.

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ЭНДОГЕННОГО МЕЛАТОНИНА И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Муранова А.В.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: aleksandra_muranova@inbox.ru

Научный руководитель: Моруков Б.В., д.м.н., проф., член-корр. РАМН

Интенсивно ведущиеся в последнее десятилетие исследования физиологической роли и механизмов воздействия на организм эндогенного мелатонина путём его связывания с

некоторыми представителями семейства G-белок-сопряженных рецепторов (MTNR1A (MT1) и MTNR1B (MT2) и рецептора MTNR1C (MT3), объясняют влияние этого гормона на регуляцию и подстраивание циркадианных ритмов, индукцию смены фаз сна и бодрствования, а также на деятельность эндокринной и репродуктивной систем, функции пищеварительного тракта и артериальное давление. Ещё одним важным эффектом мелатонина является иммуномодулирующая активность гормона. Установлено, что функциональная взаимосвязь между этим биологически активным пептидом и иммунной системой осуществляется посредством мелатонин-иммуно-опиоидной сети, что подтверждается экспериментальными данными о наличии на клетках иммунной системы рецепторов к мелатонину. Однако, несмотря на то, что к сегодняшнему дню опубликованы многочисленные исследования, посвященные действию мелатонина на иммунную систему, еще остаются многочисленные мало изученные или вовсе не изученные важные вопросы, в частности, касающиеся оценки эффектов эндогенного мелатонина при воздействии на организм человека неблагоприятных факторов среды обитания.

Целью данной работы являлась комплексная оценка иммунного статуса добровольцев и выбор значимых показателей для разработки методических подходов определения эффектов мелатонина на иммунную систему человека при экстремальных воздействиях.

В исследовании приняли участие 47 здоровых мужчин-добровольцев, в возрасте от 19 до 36 лет, находившихся в привычных условиях среды обитания. Отбор проб слюны и взятие венозной крови проводились утром (с 9:00 до 10:00 часов), натощак. Концентрацию мелатонина в слюне определяли методом иммуноферментного анализа. Определение содержания лейкоцитов, а также абсолютного и относительного количества лимфоцитов в периферической крови проводили на автоматическом гематологическом анализаторе Celltac- α MEK 6318K (Япония). Оценку поверхностных рецепторных структур лимфоцитов выполняли мультипараметрическим методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител против CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/CD56, (Beckman-Culter, США). Учет результатов исследований методом проточной лазерной цитометрии проводили на цитофлюориметре FACSCalibur (Becton Dickinson, США) по программе Simulset. При обработке массива первичных данных была использована программа статистического анализа Statistica for Windows v. 5.1 (StatSoft, Inc.).

Результаты проведенных исследований показали высокую вариабельность содержания мелатонина в слюне (1,41-88,34 пг/мл) у обследованных лиц. Статистическая обработка полученных данных позволила выявить выраженные кросс-корреляции между концентрацией мелатонина и содержанием лимфоцитов CD19, CD3, CD4, CD8, CD16/CD56 (например, CD3/CD8 ($p < 0,028$), CD19 ($p < 0,003$)). Отмеченные различия изученных показателей иммунограммы у здоровых мужчин-добровольцев в зависимости от уровня эндогенного мелатонина в слюне подтверждает наличие взаимосвязей между биологически активным пептидом - мелатонином, и иммунной системой.

Работа частично поддержана грантом Президента РФ «Поддержка ведущих научных школ» НШ-371.2014.4.

ГЕМОДИНАМИКА ЧЕЛОВЕКА ПРИ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ, МОДЕЛИРУЮЩЕЙ УСЛОВИЯ АНОМАЛЬНОЙ ЖАРЫ И ГОРЕНИЯ ТОРФЯНИКОВ

ЛЕТА 2010 г.

Петров Н.А.

РУДН, Москва

e-mail: blacjewel@gmail.com

Научный руководитель: д.м.н. Мухамедиева Л.Н.

Изучалось хроническое интермиттирующее воздействие высоких (до 8 ПДКсс) концентраций CO в сочетании с повышенной температурой и влажностью на состояние

сердечно-сосудистой системы (ССС). 6 практически здоровых мужчин в возрасте от 22 до 46 лет в течение 30 суток находились в гермозамкнутом помещении объемом 400м³. Ежедневно утром и вечером у испытуемых измерялись значения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Маркером токсичности продуктов горения для человека являлась динамика содержания карбоксигемоглобина (HbCO %) в крови при заданных концентрациях СО.

При исследовании показателей гемодинамики изменений АД, связанных с повышением концентрации СО в гермообъеме, обнаружено не было. Систолическое и диастолическое артериальное давление оставались на уровне исходных значений 120±3 и 80±2,52 соответственно.

Концентрация HbCO в периферической крови испытуемых, напрямую зависела от концентрации СО в гермообъеме и составляла в среднем 1,47 % при концентрации СО 5мг/м³, 1,87 % при концентрации СО 8,78 мг/м³ и 5,06 % при концентрации СО 25,35 мг/м³. Обнаружена прямая зависимость ЧСС от содержания HbCO в периферической крови. Так при увеличении концентрации HbCO до 1,87% наблюдалось возрастание ЧСС до среднесуточных значений 64 уд/мин, а при концентрации HbCO 5,06% до 73 уд/мин, при фоновых значениях 52 уд/мин (концентрация СО на уровне ПДКсс). Обнаруженный эффект гемической гипоксии вероятно обусловлен увеличением вязкости периферической крови, вследствие ускоренного эритропоэза, увеличением продукции ретикулоцитов и возрастанием гематокрита, что характерно для гипоксических воздействий. Несмотря на возросшую нагрузку на СССР, что при длительном воздействии может привести к неблагоприятным последствиям, отсутствие изменений в динамике АД у испытуемых свидетельствует об адаптационном перераспределении возросшей нагрузки в сосудистом русле испытуемых.

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ, СВЯЗАННЫХ С ОКИСЛИТЕЛЬНЫМ СТРЕССОМ, В ММСК ПРИ КУЛЬТИВИРОВАНИИ В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОГО ПРОЦЕНТНОГО СОДЕРЖАНИЯ КИСЛОРОДА

Погодина М.В.

ГНЦ РФ - ИМБП РАН, Москва

e-mail: pogodina_m@mail.ru

Научный руководитель: д.м.н., проф., чл.-корр. РАН Буравкова Л.Б.

Кислород является важным фактором микроокружения ММСК. Чрезмерное или недостаточное его содержание в среде культивирования могут приводить к развитию окислительного стресса, который негативным образом сказывается на функциональных характеристиках клеток.

В данной работе с помощью метода Real-Time PCR было проведено определение уровня экспрессии 84 генов, функционирование которых связано с окислительным стрессом, в мультипотентных мезенхимальных стромальных клетках (ММСК) из жировой ткани человека, постоянно культивируемых при 20%, 5% и 1% O₂.

По сравнению с клетками, культивируемыми в стандартных условиях CO₂-инкубатора, при 5% O₂ наблюдалось увеличение экспрессии 47 генов. В данную группу вошли гены 18 пероксидаз, глутатионредуктазы, металлотионеина 3, сульфиредоксина 1, тиоредоксин редуктазы 2, транспортеров кислорода цитоглобина и миоглобина. В наибольшей степени (от 50 до 105 раз) в ММСК при 5% O₂ увеличилась экспрессия генов кератина 1, НАДФН-оксидазы 5, фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-зависимого активатора RAC1, лактопероксидазы, оксидазы с двойной активностью 1 и NO-синтазы 2.

При 1% O₂ обнаружено повышение уровня экспрессии 56 генов, большинство из которых были активированы при 5% O₂. Также в данной группе клеток наблюдалось увеличение экспрессии генов большего количества пероксидаз, селенопротеина, генов,

вовлеченных в метаболизм супероксида, фосфатазы двойной специфичности, метионин-сульфоксид-редуктазы А и снижение количества мРНК НАД(Ф)Н хиноноксидоредуктазы-1. По сравнению с клетками при 20% O₂ наиболее интенсивно (в данном случае более чем в 200 раз) увеличилась экспрессия генов кератина 1, НАДФН-оксидазы 5, оксидазы с двойной активностью 1, фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфат-зависимого активатора RAC1, миелопероксидазы и лактопероксидазы.

Ранее в экспериментах с использованием флуоресцентного зонда 2,7 - дихлорфлуоресцеин диацетата (H₂DCFDA) методами проточной цитофлуорометрии было выявлено, что культивирование в рассматриваемых условиях (20%, 5% и 1% O₂) не оказывает влияния на среднее содержание АФК в клетке. При этом обнаружен более низкий уровень содержания малонового диальдегида в ММСК при 5% O₂ по сравнению с клетками в 20% и 1% O₂. Таким образом, можно предположить, что в условиях содержания O₂, приближенных к физиологическим (5%), ММСК способны более тонко и эффективно регулировать баланс прооксидантной и антиоксидантной систем.

Работа выполнена при поддержке программы ОФФМ РАН «Интегративная физиология» и гранта РФФИ № 14-04-32267 мол_а.

ДВИГАТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ МЫШЕЙ В ХОДЕ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОСЛЕ 30-СУТОЧНОГО КОСМИЧЕСКОГО ПОЛЕТА НА БИОСПУТНИКЕ БИОН-М №1

Попова А.С.^{1,2}, Лагерева Е.А.²

¹ ГНЦ РФ ИМБП РАН, Москва

² МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Научный руководитель: к.б.н., Андреев-Андреевский А.А.

Негативные последствия длительного воздействия микрогравитации на организм – атрофия и атония мышц и деминерализация костей, нарушения вестибулярной функции и дезадаптация сердечнососудистой системы – хорошо известны. В совокупности эти факторы приводят к значительному снижению двигательной активности и работоспособности сразу после возвращения как у космонавтов, так и у животных в экспериментальных полетах.

В апреле - мае 2013 года на борту биоспутника БИОН-М №1 совершили 30-суточный полет самцы мышей линии C57/BL6. Животных полетной группы (П, n=5), группы наземного контрольного эксперимента (НК, n=9), а также мышей, содержащихся в виварии одновременно с полетным (ПВ, n=17) и контрольным (КВ, n=12) экспериментами обследовали до и после полета или наземного контрольного эксперимента. Оценивали спонтанную двигательную активность в тесте «открытое поле», координацию движений животных по времени удержания на вращающемся стержне, силу передних и задних лап. С использованием системы автоматизированного сбора поведенческих данных (PhenoMaster, TSE, Германия) в течение 7 сут регистрировали произвольную двигательную активность в беговом колесе, одновременно проводили непрерывную регистрацию артериального давления и частоты сокращений сердца (ЧСС) при помощи вживляемых датчиков и системы телеметрии.

При тестировании в открытом поле после полета обнаружили снижение пройденного мышами пути вдвое по сравнению со значениями до полета (с 84±14 до 39±12 м, p=0.0002) и значениями для контрольных групп (ПВ: 70±14 м, p=0.0078; КВ: 69±14 м, p=0.0147). Количество стоек у мышей после полета уменьшилось более чем в три раза по сравнению с предполетной величиной (с 170±31 до 53±24, p<0.0001) и было ниже, чем у мышей групп ПВ (166±35, p<0.0001), НК (138±22, p=0.0019) и КВ (128±49, p=0.0036). Время удержания на ротароде у мышей после полета снизилось с 145±17 до 103±22 с (p=0.0146). Максимальная произвольная сила передних конечностей после полета значимо не изменилась (с 227±9 до 185±19 г), задних – снизилась с 205±7 до 128±9 г (p=0.0049) и была меньше значений для мышей группы ПВ (205±9 г, p=0.0002), НК (184±14 г, p=0.0313) и КВ (204±9 г, p=0.0005). В

первые дни после полета у мышей группы П были резко снижены объем бега в колесе (с 3.48 ± 1.60 до 0.40 ± 0.34 км, $p < 0.05$) и средняя скорость бега (с 0.37 ± 0.03 до 0.12 ± 0.01 м/мин, $p < 0.05$) по сравнению со значениями до полета. Объем и скорость бега в контрольных группах значимо не менялись. К 5-6 послеполетному дню произошло некоторое восстановление произвольной двигательной активности в колесе (П 2.52 ± 2.09 км; ПВ 4.76 ± 2.28 км; К 5.24 ± 3.22 км; КВ 6.57 ± 3.22 км, $p = 0.011$) и скорости бега (П 0.36 ± 0.03 м/мин; ПВ 0.42 ± 0.05 м/мин; К 0.45 ± 0.07 м/мин, $p = 0.0148$; КВ 0.43 ± 0.04 м/мин). Наклон кривой зависимости ЧСС от скорости бега после полета составлял 9.79 ± 1.29 и вдвое превышал величину у той же мыши до полета (4.71 ± 0.52 , $p = 0.0092$), а к 4-7 дню возвращался к предполетному значению (5.53 ± 0.42 , $p = 0.4723$). В после полетный период ЧСС в покое превышало значения до полета на 80-100 уд/мин ($p < 0.005$).

Таким образом, после 30-суточного космического полета двигательная активность мышей значительно снижается. Восстановление двигательной активности происходит к 5-6 дню после возвращения. Снижение активности обусловлено как снижением мышечной силы, так и снижением резервов сердечно-сосудистой системы, о чем свидетельствуют данные об увеличении гемодинамической стоимости бега.

АНАЛИЗ СТРОМАЛЬНОГО ДИФФЕРОНА КОСТНОГО МОЗГА БОЛЬШЕБЕРЦОВОЙ КОСТИ ПОСЛЕ ПОЛЕТА НА БИОСПУТНИКЕ «БИОН-1М».

Рое М.П., Бобылёва П.И., Гончарова Е.А., Рудимов Е.Г.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: blastoblast@gmail.com

Научный руководитель: Буравкова Л.Б, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

В настоящее время актуальной является оценка влияния факторов длительного космического полета в связи с перспективой межпланетных экспедиций. Проводимые ранее исследования влияния 22-суточного пребывания животных в условиях микрогравитации выявили угнетение эритропоэза, в костном мозге увеличивалось число миелобластических элементов и уменьшалось число лимфоцитов, при этом содержание ретикулярных клеток, моноцитов и плазматических элементов не изменялось (Газенко О.Г. и др., 1975). Целью данной работы было оценить изменения в стромальном диффероне костного мозга большеберцовой кости мышей после 30 суточного космического полета.

Для оценки функциональных свойств мезенхимальных стромальных клеток-предшественников (МСК) после выделения моноклеаров из костного мозга часть клеток переносили в чашки Петри. Из-за большой подвижности клеток оценка пролиферативной активности по подсчету клеток в поле зрения была затруднена, однако интересно отметить, что максимальное число клеток на 3, 7 и 10 день культивирования был выявлен в пулах, полученных от мышей после полета. Способность к колониеобразованию является одной из основополагающих для МСК, поскольку отражает их функциональное состояние. При посадке клеток из костного мозга с плотностью $0.4, 12$ или 36×10^5 через 14 дней культивирования среднее число колоний в «полетной» группе было очень близким к контролю. Различий по морфологическим характеристикам колоний не выявлено, однако необходимо отметить вариативность числа колоний в пулах. В первичной культуре были выявлены нефибробластоподобные клетки больших размеров (120-140 мкм), так называемые «клетки-няньки», которые несли на поверхности мелкие округлые клетки, способные переходить в суспензионную фракцию. Количество таких клеток в «полетных» пулах было незначительным или нулевым, в то время как в контроле к полетной группе число таких клеток было от 12 до 17% в поле зрения. Интересно, что при сравнении восстановления и контроля число подобных клеток было больше в популяциях после восстановления. Шахов В.П. и Попов С.В. (2004), проводившие наблюдение за этими клетками, называют подобные структуры «мезенхимальными островками», а образующую этот островок клетку относят к

клеткам эпителиальной природы. Исходя из этого, можно предположить, что микрогравитация или иные факторы космического полета, оказывают подавляющее действие на костномозговые клетки эпителиальной природы.

Таким образом, после длительного космического полета в стромальном диффероне количество и качество колониеобразующих единиц фибробластоподобных клеток не изменяется. Однако, максимальное число МСК в первичной культуре отмечено в «полетных» пулах клеток, при этом число «клеток-нянек» было снижено, что может свидетельствовать о нарушении механизмов регуляции межклеточного взаимодействия после космического полета.

СЕКРЕТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ КУЛЬТИВИРУЕМЫХ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРУЕМОЙ МИКРОГРАВИТАЦИИ.

Рудимов Е.Г.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: rydimov@gmail.com

Научный руководитель: Буравкова Л.Б., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН

Эндотелиальные клетки (ЭК) очень чувствительны к изменению гравитационной нагрузки и способны к быстрым и отсроченным во времени ответам (Sangha et al., 2001; Buravkova et al., 2005; Infanger et al., 2006, 2007). С помощью различных моделей, имитирующих условия микрогравитации, было показано изменение жизнеспособности, строения актинового цитоскелета, снижение синтеза эндотелина, ИЛ-1 α , ИЛ-8 и уровня экспрессии молекул адгезии (Buravkova, Romanov, 2001; Infanger et al., 2006; Infanger et al., 2007; Griffoni et al., 2011; Grenon et al., 2013). Однако, остается открытым вопрос, каким образом отразится воздействие моделируемой микрогравитации на ЭК в условиях воспалительного процесса в организме. В связи с этим, целью данной работы было изучение секреторной и адгезивной активности ЭК человека при моделировании эффектов микрогравитации и провоспалительной активации TNF- α .

В работе использовали интактные и TNF-активированные (2 нг/мл) эндотелиальные клетки из пупочной вены человека (HUVES) 2-4 пассажей. Условия микрогравитации создавали с помощью Random Positioning Machine (RPM, Dutch Space, Leiden, Нидерланды), помещенной в термостат при 37°C. Контрольные клетки находились в CO $_2$ -инкубаторе. Оценку цитокинового профиля (Bender MedSystems, Австрия), и жизнеспособность клеток (Annexin V-FITC – PI kit, Immunotech, Франция) определяли с помощью проточной цитофлуориметрии. Для оценки уровня экспрессии целевых генов использовали ОТ-ПЦР в реальном времени. Концентрацию ИЛ-6 и ИЛ-8 измеряли с помощью ELISA test в кондиционированной среде.

Сравнительный анализ уровня секреции ИЛ-6 и ИЛ-8, а также экспрессии молекул адгезии ICAM-1 и VCAM-1, при моделировании эффектов микрогравитации показал значительную вариабельность в зависимости от донора, что позволило разделить культуры *in vitro* на низкопродуцирующие и высокопродуцирующие ЭК.

Экспозиция на RPM в течение 24 часов вызвала снижение экспрессии ICAM-1 в высокопродуцирующей группе, при этом не влияла на жизнеспособность и экспрессию молекул эндоглина и PECAM-1 на поверхности HUVES. Кроме того, не отмечалось изменений в уровне экспрессии генов ИЛ-6 и ИЛ-8 и продукции в среде культивирования.

Провоспалительная TNF-активация приводила к увеличению экспрессии генов интерлейкинов и молекул, участвующих в процессе адгезии, что также подтверждалось более высоким уровнем содержания цитокинов в среде культивирования. Одновременное воздействие моделируемой микрогравитации и провоспалительной активации не отменяло эффект, вызванный TNF- α в высокопродуцирующих клетках, а в низкопродуцирующей группе ЭК потенцировало его.

Полученные в данной работе результаты дают новое представление о функциональной активности ЭК в условиях микрогравитации, с точки зрения иммунофизиологии и развития воспалительной реакции в этих условиях, по крайней мере, на ранних этапах клеточной адаптации.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 12-04-31763 и гранта «Ведущие научные школы» НШ – 371.2014.4.

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИЧЕСКОЙ РАБОТОСПОСОБНОСТИ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПРЕБЫВАНИИ В ГИПОКСИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

Ружичко И.А.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: irina.ruzhichko@gmail.com

Научный руководитель: Суворов А.В., д.м.н.

На протяжении практически всей 50-летней истории ИМБП РАН проводились многочисленные исследования с искусственной газовой средой, имеющей пониженное содержание кислорода. В целом ряде работ, особенно, на заре становления космонавтики, моделировали отказ систем жизнеобеспечения с оценкой, как общего состояния испытуемых, так и их физической работоспособности (Агаджанян Н.А. и др., 1986). Позже появилось другое направление, состоящее в изучении и практическом применении гипоксических смесей, имитирующих пребывание на больших высотах. Такие воздействия и тренировки нашли широкое практическое применение в качестве средств, повышающих физическую работоспособность (Коваленко Е.А. с соавт., 1972). Одним из направлений использования гипоксических газовых смесей стало сочетанное применение их с инертными газами, в частности, с гелием (Дианов А.Г., 1966), а в конце прошлого века очередь дошла и до аргона.

В ранее выполненных исследованиях было установлено, что 18-суточное пребывание испытуемых в нормоксической кислородно-азотно-аргоновой среде (среда, содержащая 14 % кислорода, 53 % азота и 33 % аргона) под давлением 5 м вод. ст. является безопасным. Испытуемые сохраняли здоровье, умственную и физическую работоспособность, а также операторскую деятельность на протяжении всего времени пребывания (Павлов Б.Н. и соавт., 2000). При дыхании гипоксическими кислородно-аргоновыми смесями в условиях нормального и повышенного давления отмечается положительная роль аргона в адаптации организма человека к гипоксической гипоксии по сравнению с гипоксическими кислородно-азотными смесями (Буравкова Л.Б., Попова Ю.А., 2007; Дьяченко А.И. и соавт., 2006, 2010, Павлов Б.Н. и соавт., 2000; Pavlov et al., 1997; Попова Ю.А. и соавт., 2008; Рыкова М.П. и соавт., 2009; Popova et al., 2009; Suvorov et al., 2009).

В 2013 году в ГНЦ РФ – ИМБП РАН проведен уникальный эксперимент, целью которого являлась комплексная оценка действия на организм человека гипоксических газовых смесей на основе аргона и разработка рекомендаций по их применению. В эксперименте участвовало 6 человек, практически здоровых мужчин в возрасте от 22 до 45 лет. В том числе в рамках данного эксперимента проведено две серии исследований, в каждом из которых испытуемые находились в течение 10-и суток в герметично замкнутом объеме (барокомплекс ГВК-250) в измененной газовой среде при избыточном давлении (5 м вод. ст.). Первая серия: 1-5е сутки: кислород – 13%, аргон – 38%, остальное азот; 6-10е сутки: кислород – 12%, аргон – 38, остальное азот (содержание кислорода соответствует 15% и 14%, при нормальных условиях). Вторая серия - контрольная: 1-5е сутки: кислород – 13%, остальное азот; 6-10е сутки: кислород – 12%, остальное азот, (содержание кислорода соответствует 15% и 14%, при нормальных условиях).

В рамках данного эксперимента сотрудниками лаборатории физиологии и биомеханики кардиореспираторной системы проведена комплексная регистрация основных параметров дыхания, газообмена и сердечной деятельности до и во время дозируемой

физической работы субмаксимального уровня с использованием систем Oхусон Pro и Oхусон Mobile (VIASYS, Германия). Длительность одного теста 45-60 минут. Произведена сравнительная оценка физиологических параметров и тестов: PWC170, ЧСС, АД, уровень легочной вентиляции, сатурация крови кислородом. Были получены результаты, подтверждающие выраженные индивидуальные различия по переносимости гипоксии и сохранение более высокой физической работоспособности в гипоксической аргонсодержащей среде.

ИЗУЧЕНИЕ СКОРОСТИ НАПОЛНЕНИЯ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КОСМОНАВТОВ В ДЛИТЕЛЬНЫХ КОСМИЧЕСКИХ ПОЛЕТАХ

Сальников А.В.

ГНЦ РФ - ИМБП РАН, Москва

e-mail: kedr@ro.ru

Научные руководители д.м.н., проф. А.Р. Котовская, к.м.н., в.н.с. Г.А. Фомина

Изучение вен нижних конечностей с помощью окклюзионной плетизмографии голени позволяет получить весьма важную объективную информацию об изменениях венозной системы человека в условиях невесомости. Большинство исследователей полагают, что в сложном, многофакторном генезе ортостатических расстройств важная роль принадлежит изменениям вен нижних конечностей, главным образом – увеличению их емкости и растяжимости. При этом до сих пор практически не уделялось внимания скорости наполнения вен ног при окклюзионной пробе. Между тем, скорость перемещения крови в вены нижних конечностей является важной составляющей в механизме снижения переносимости ОДНТ в условиях невесомости.

Цель работы – изучение изменений скорости наполнения вен нижних конечностей космонавтов при окклюзионной пробе во время 6-месячных космических полетов (КП).

Исследования выполнены путем непрерывной регистрации изменений объема голени с помощью прибора ПЛЕТИЗМОГРАФ при создании дозированной окклюзии венозному оттоку. Окклюзионный тест состоял из 3-х простых ступеней с величиной окклюзионного давления (ОД) 30, 40 и 50 мм рт.ст. и одной комбинированной ступени с начальным ОД = 20 мм рт.ст. и последующим увеличением ОД до 60 мм рт.ст. Исследования выполнены с участием 22 российских космонавтов до полета за -60 и -30 суток и во время КП на 2 и 5 месяце.

Установлено, что в условиях невесомости в результате перераспределения жидких сред организма в краниальном направлении скорость наполнения вен при окклюзионном тесте, как правило, снижалась. Снижение скорости наполнения вен наблюдалось в 90% наблюдений в КП, а степень этого снижения составляла от -10 до -70% от предполетных значений. В среднем по всей группе обследованных снижение скорости наполнения вен по отношению к фоновым данным составляло на 2м месяце полета $-40,99 \pm 5,21\%$, и $-53,76 \pm 5,19\%$ на 5-м месяце КП. В ряде случаев (10% исследований) во время КП скорость наполнения вен либо оставалась на предполетном уровне, либо даже несколько повышалась. Полученные данные позволяют полагать, что уменьшение скорости наполнения вен может быть связано с вазоконстрикторной реакцией бедренных артерий, т.е. может рассматриваться как фактор, в известной мере препятствующий снижению переносимости пробы с ОДНТ. Напротив, увеличение емкости и растяжимости вен ног различной выраженности, ранее отмеченное во всех исследованиях, выполненных в условиях невесомости, способствуют снижению переносимости ОДНТ. Важно подчеркнуть, что снижение переносимости пробы с ОДНТ было менее выраженным в тех случаях, когда при умеренном увеличении емкости и растяжимости вен ног наблюдалось значительное снижение скорости наполнения вен. Напротив, если у космонавтов в условиях невесомости на фоне увеличения емкости и растяжимости вен ног скорость наполнения вен была равна или выше предполетной,

наблюдалось существенное ухудшение переносимости воздействия ОДНТ.

Таким образом, изменение скорости венозного наполнения является важным показателем, который совместно с данными о емкости и растяжимости вен ног позволяет судить о состоянии вен нижних конечностей космонавтов при их длительном пребывании в условиях невесомости.

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ДЫХАНИЯ ПОД ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ НА ВДОХЕ НА ЦЕНТРАЛЬНОЕ И ЦЕРЕБРАЛЬНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Семенов Ю.С.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: semenov.yury@gmail.com

Научный руководитель: Дьяченко А.И., д.т.н.

Данное исследование проводилось в рамках разработки метода коррекции гемодинамических сдвигов, происходящих в условиях микрогравитации. Коррекция осуществляется с помощью дыхания под отрицательным давлением на вдохе (ДОДвд), т.е. дозированным разрежением в ротовой полости на вдохе. В данной работе представлена математическая модель кардиореспираторной системы человека, описывающая влияние изменений внутригрудного давления на церебральную гемодинамику.

При разработке модели мы использовали подход Ф. Гродинза [F. Grodins, 1963] к описанию работы сердца, а также модель церебральной гемодинамики М. Урсинио [M. Ursino, 1997]. Предлагаемая нами модель состоит из пяти компартментов: голова, левое сердце, правое сердце, малый круг кровообращения, большой круг кровообращения (исключая голову). Модель описывает изменение средних значений давлений и потоков в системе кровообращения за времена порядка 10 с, пульсовые колебания не рассматриваются. Модель включает регуляцию сердечной деятельности по механизму Франка-Старлинга. При описании церебральной гемодинамики учитываются процессы капиллярной фильтрации и ауторегуляция артериол. Так как не учитываются регуляторные реакции со стороны нервной системы, такие как барорефлекс, модель применима для описания только малых изменений внутригрудного давления (не более 15 см. вод. ст.). Также модель не учитывает гуморальную регуляцию (например, рефлекс Генри-Гауэра), поэтому модель можно использовать лишь для описания процессов, длительность которых не превосходит одного часа.

Модель воспроизводит «присасывающее» действие грудной клетки, т.е. рост системного кровотока при снижении внутригрудного давления. Причем, системное артериальное давление при этом несколько увеличивается, а системное венозное давление снижается. Данные изменения сопровождаются увеличением объема крови в системных артериях и его снижением в системных венах.

Свободное дыхание моделировалось колебаниями внутригрудного давления от -2,5 мм рт. ст. до -1 мм рт. ст., ДОДвд – от -11 мм рт. ст. до -1 мм рт. ст. Установлено увеличение амплитуды дыхательных колебаний параметров гемодинамики с увеличением амплитуды колебаний внутригрудного давления.

Согласно модели ДОДвд приводит к уменьшению внутричерепного давления и небольшому увеличению церебрального кровотока, причем, при снижении внутригрудного давления ниже -11 мм рт. ст. ауторегуляции артериол оказывается недостаточно для поддержания неизменного кровотока.

Таким образом, впервые теоретически показано, что снижение внутригрудного давления должно приводить к снижению внутричерепного давления. Полученные результаты согласуются с имеющимися экспериментальными данными и являются теоретическим обоснованием возможности применения ДОДвд в качестве профилактического средства при повышении внутричерепного давления.

ФОРМИРОВАНИЕ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ЧЕЛОВЕКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЕГО ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ПАРАМЕТРОВ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ФАКТОРА

Счастливец Д.В.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: scdarya@yandex.ru

Научный руководитель: Котровская Т.И., к.б.н.

Биопотенциалы коры головного мозга человека – один из существенных элементов, определяющих индивидуальный психофизиологический портрет человека. В ряде исследований было показано, что характеристики биопотенциалов весьма разнообразны и индивидуально устойчивы, а это дает возможность предположить существование определенной зависимости между основными свойствами высшей нервной деятельности и биоэлектрической активностью мозга. Поскольку особенности биоэлектрической активности мозга, психические процессы, и уровни функционального состояния центральной нервной системы (ЦНС) обладают большой вариативностью, поэтому при сопоставлении этих параметров необходимо учитывать возможность возрастной и гендерной динамики некоторых личностных особенностей, формирующее влияние воздействующего фактора, а также методик психофизиологического обследования на личность в целом.

Цель исследования: выявить роль индивидуальных характеристик и начального функционального состояния ЦНС, в динамике нейрофизиологических реакций при воздействии внешних факторов.

Для выявления нейрофизиологических показателей регистрировали биопотенциалы коры головного мозга человека методом электроэнцефалографии. Запись ЭЭГ осуществлялась монополярно от 16 стандартных отведений по международной системе 10-20%. Результаты обрабатывали методом спектрально-корреляционного анализа на основе быстрого преобразования Фурье, рассчитывая относительные значения мощности спектра основных ЭЭГ-диапазонов для каждого отведения, а также суммарно для всех отведений.

Нейрофизиологические эффекты воздействия инертных газов, гипоксии, смены давления, определялись, как качественными, количественными и временными характеристиками действующего фактора, так и индивидуальными особенностями ЭЭГ-паттерна и начальным функциональным состоянием ЦНС испытуемых.

Испытуемые, ЭЭГ-паттерн которых качественно не менялся в течение всех этапов эксперимента, обладали максимально выраженной адаптивной способностью к действию изучаемых факторов. Такой паттерн характеризовался высокой степенью регулярности колебаний биопотенциалов и доминированием зонально-дифференцированного α -ритма (основного ритма ЭЭГ) с затылочно-лобным градиентом параметров и средней амплитудой 25-55 мкВ. После прекращения воздействия, изучаемые показатели быстро возвращались к фоновым значениям. Изменение представленности и искажение зонального распределения низкоамплитудного (20–35 мкВ) альфа-ритма, появление медленноволновых компонентов (дельта-, тета- диапазона) в ЭЭГ на различных этапах исследования сопровождалось эмоциональной неустойчивостью, повышенной тревожностью и трудностью адаптации испытуемых. Уровень начального функционального состояния испытуемых перед серией экспериментов также модулировал эффекты действия применяемых факторов. У лиц с устойчивым ЭЭГ-паттерном функциональное состояние ЦНС было весьма стабильным перед каждым этапом экспериментальных исследований. У испытуемых с дезорганизованным рисунком ЭЭГ уровень начального функционального состояния был подвержен достаточно сильным колебаниям.

Индивидуальные особенности ЭЭГ-паттерна и показатели биопотенциалов при различных уровнях начального функционального состояния испытуемых перед началом

серий исследования минимизировались под действием фактора высокой интенсивности или суммы факторов с большой психоэмоциональной или физической нагрузкой.

КЛЕТКИ-МИОСАТЕЛЛИТЫ КАМБАЛОВИДНОЙ МЫШЦЫ КРЫСЫ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ РЕАДАПТАЦИИ ПОСЛЕ 14 СУТОЧНОГО ВЫВЕШИВАНИЯ

Туртикова О.В., Алтаева Э.Г.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: olga_tur@list.ru

Научный руководитель: Шенкман Б.С., д.б.н., проф.

Вопрос оптимизации восстановительных процессов в атрофированной камбаловидной мышце после ее возвращения к нормальным условиям функционирования остается одним из наиболее актуальных для современной космонавтики и реабилитационной медицины. Интенсивность синтеза белка в волокнах скелетных мышц определяется в том числе количеством собственных миоядер, численность которых при восстановлении, вероятно, может увеличиваться посредством слияния с волокном резидентных сателлитных клеток. Рядом авторов было показано уменьшение количества клеток-миосателлитов и снижение их пролиферативной активности в условиях гравитационной разгрузки (Schultz E., Darr K.C. and Macius A., 1994, Таракина М.В. и др., 2008). Таким образом, можно было бы ожидать активации соответствующих ростовых факторов и запуска интенсивной пролиферации клеток-миосателлитов в ранний период реадaptации, связанный с увеличением объема мышечных нагрузок. Однако непонятно, каким образом предшествующая 2-х недельная гравитационная разгрузка влияет на клетки-миосателлиты, их способность к активации ростовыми факторами, пролиферации и дифференцировке. Целью нашей работы был анализ популяции клеток-миосателлитов камбаловидной мышцы крысы в период реадaptации после 14-ти суточного вывешивания. Было показано снижение числа миоядер, приходящихся на поперечный срез одного мышечного волокна, после 14-ти суток вывешивания на 19,1% по сравнению с контрольной группой. После 1,3,7 и 14-х суток восстановления наблюдалась тенденция восстановления числа миоядер, но достоверных отличий от группы вывешивания обнаружено не было. После первых суток восстановления наблюдали увеличение числа BrdU+ ядер, находящихся под дистрофиновым слоем. Отмечалось увеличение экспрессии фоллистатина в 3 раза после 14 суток вывешивания и в 2 раза после первых суток реадaptации. На 3 и 7 сутки реадaptации отличий от контроля не наблюдалось. Экспрессия *mki67* после вывешивания была снижена, резкое увеличение экспрессии происходило на 1 сутки восстановления, увеличение вдвое - на 3 сутки, пик экспрессии отмечался на 7 сутки реадaptации (в 28 раз по сравнению с вывешенными животными). Экспрессия *cdh15* была минимальна после 2 недель вывешивания. Происходило постепенное увеличение его экспрессии до уровня контроля к 7 суткам реадaptации. Экспрессия миогенина достоверно не снижалась во время вывешивания, при восстановлении происходило усиление экспрессии с пиком на первые сутки и постепенным снижением к 7 суткам до уровня контроля.

ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК К ОКИСЛИТЕЛЬНОМУ СТРЕССУ, ВЫЗВАННОМУ ЭНДОГЕННЫМИ И ЭКЗОГЕННЫМИ АФК

Ударцева О.О., Погодина М.В.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

Научные руководители: к.б.н. Андреева Е.Р., д.м.н., проф. чл.-корр. РАН Буравкова Л.Б.

Благодаря высокой пластичности мультипотентные мезенхимные стромальные клетки (ММСК), которые присутствуют практически во всех тканях организма,

предоставляют интерес для регенеративной медицины и тканевой инженерии. Основную функцию ММСК связывают с поддержанием и репарацией тканей. Кроме того, относительно недавно был открыт противовоспалительный эффект ММСК, и была описана их способность модулировать иммунный ответ. Как известно, очаги воспаления характеризуются повышенным уровнем активных форм кислорода (АФК), которые в зависимости от концентрации могут оказывать как цитотоксический, так и регуляторный эффект. Однако в настоящее время влияние АФК на ММСК исследовано недостаточно. Соответственно, для понимания роли ММСК в физиологическом и патологическом ремоделировании тканей необходимо изучить их чувствительность к различным повреждающим воздействиям, в частности, к окислительному стрессу, которому подвергаются клетки в очагах ишемии. В настоящей работе было проведено сравнение чувствительности ММСК, культивируемых при 20% и 5% O₂, к окислительному стрессу, вызванному экзогенными и эндогенными активными формами кислорода (АФК).

ММСК выделяли из жировой ткани человека и культивировали согласно стандартному протоколу. В экспериментах использовали ММСК 2-5 пассажей, постоянно культивируемые в среде с содержанием кислорода 20% (ММСК-20) и 5% (ММСК-5). Для моделирования окислительного стресса использовали перекись водорода (экзогенные АФК) и фотодинамическое воздействие (эндогенные АФК). В основе метода фотодинамического воздействия (ФДВ) лежит взаимодействие вещества-фотосенсибилизатора и низкоинтенсивного лазерного излучения, в результате которого фотоактивное вещество переходит в возбужденное состояние и взаимодействует с молекулярным кислородом и макромолекулами клетки с образованием АФК. Для проведения ФДВ ММСК инкубировали с Фотосенсом® (ФС®) в конечной концентрации 10 мкг/мл в течение 24 ч, далее среду заменяли на свежую и производили облучение клеток дозами 1-50 Дж/см² (λ=675 нм). Клеточные эффекты экзогенных и эндогенных АФК анализировали через 24 после воздействия. Жизнеспособность клеток определяли с помощью МТТ-теста. Для определения способа клеточной гибели использовали набор Аннексин V-FITC/пропидий-йодид, а также набор NucView 488 Caspase-3 Assay Kit for Live Cells (Biotium, США). Клеточные эффекты исследовали при концентрациях/дозах, вызывающих гибель 20% клеток (LD₂₀). Внутриклеточные АФК выявляли с помощью H₂DCFDA. Для определения функциональной активности митохондрий и лизосом использовали митотрекер (Mitotracker Red 580) и лизотрекер (Lysotracker Green) (Invitrogen, США) соответственно.

Было показано, что ММСК-5, по сравнению с ММСК-20, более чувствительны к H₂O₂ – LD₅₀ для них составляла 12 и 9,5 пМ/кл, а LD₂₀ – 10 и 8,5 пМ/кл соответственно. При оценке влияния ФДВ на жизнеспособность ММСК не было выявлено существенных различий между клетками, культивировавшимися при 20% и 5% кислорода, – в обоих случаях LD₅₀ составляла 3 Дж/см², LD₂₀ – 1 Дж/см². ФДВ, в отличие от H₂O₂, приводило к существенному увеличению уровня внутриклеточных АФК, инактивации митохондрий и лизосом. Как ФДВ, так H₂O₂ индуцировали клеточную гибель путем апоптоза. Таким образом, влияние эндогенных и экзогенных АФК на ММСК различается: ФДВ оказывает более сильное повреждающее воздействие на ММСК по сравнению с экзогенными АФК.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (грант № 14-04-32267 «мол_а») и стипендии Президента (СП-6775.2013.4).

АВТОМАТИЗАЦИЯ СПОСОБОВ ОРИЕНТИРОВАНИЯ ЭКИПАЖЕМ РС МКС В СРЕДСТВАХ И МЕТОДАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ НА БОРТУ

Черногоров Р. В.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

e-mail: chernogorov@live.ru

Научный руководитель: Поляков А.В., к.м.н.

Наличие медицинских рисков, связанных с неблагоприятными факторами космического

полета, а также с возможностью технических отказов оборудования может привести к возникновению в полете нештатных медицинских ситуаций.

Опыт медицинского обеспечения космических полетов показал, что у членов экипажей в полете имели место случаи, когда потребовалось проведение медикаментозного вмешательства. Для оказания медицинской помощи и лечения на РС МКС поставляются комплекты упаковок с медикаментами и с изделиями медицинского назначения.

Для удобства использования экипажем средствами оказания медицинской помощи (СОМП) они сопровождаются печатными инструкциями и методическими материалами. При возникновении медицинской нештатной ситуации оперативно ориентироваться в СОМП, используя бумажные инструкции крайне затруднительно. Решением данной проблемы может стать создание программного инструментария, позволяющего обеспечить оперативность и удобство работы с СОМП РС МКС.

Для этого создаваемое программное обеспечение (ПО) должно осуществлять: наглядное представление перечня СОМП (медицинских упаковок и содержащихся в них медицинских средств (МС)); быстрый и удобный поиск искомого средства в медицинских упаковках, с указанием принадлежности к определенной упаковке и расположения в ней; оперативный доступ к описанию (инструкции) по каждому искомому МС и методическим указаниям для космонавтов по оказанию само- и взаимопомощи при заболеваниях и медицинских ситуациях.

Прототип такого программного решения создается в ГНЦ РФ – ИМБП РАН. Разрабатываемое ПО основывается на единой базе данных (БД), обновляемой в соответствии с регулярным изменением состава СОМП, поставляемого на борт МКС. БД включает ряд таблиц: таблицу медукладок, содержащую массив ссылок на все медукладки и медицинские средства в составе СОМП; таблицу средств, представляющую собой массив элементов, описывающих все МС, входящие в состав упаковок; таблицу с описаниями средств, содержащую массив детализованных инструкций по использованию каждого МС в составе СОМП; таблицу с методическими указаниями, содержащую массив расширенных описаний заболеваний и соответствующие инструкции по само- и взаимопомощи по их купированию, имеющую связь с предыдущей таблицей.

ПО предусматривает два режима функционирования, реализованные посредством дифференцированных программных модулей. Режим первый – создания и редактирования всех структурных компонентов БД, осуществляемый специалистами наземной службы медицинского контроля и второй – режим выдачи контента, в котором будут работать космонавты на борту РС МКС.

В режиме выдачи, благодаря реляционным связям в таблицах БД, осуществляется оперативный поиск любых взаимосвязанных компонентов СОМП, а также вывод наглядно скомпонованных результатов поисковых запросов и удобная навигация по содержимому СОМП. Помимо классификации и рубрикации медицинских средств, интерфейс ПО позволяет демонстрировать «карточки» с описанием искомого средства, инструкции по его использованию, расположению в упаковках и перечня заболеваний, при которых допускается использование данного средства. Также возможен вывод «карточек» с полным описанием искомого заболевания, сопутствующих симптомов, методических указаний по его лечению и автоматической визуализацией имеющихся в наличии МС, показанных к применению при данном заболевании. Отдельно представлен перечень имеющихся медицинских упаковок с указанием и возможностью сортировки по количеству, дозировке, фасовке, сроку годности содержащихся в них медицинских средств СОМП.

В перспективе для развития данного ПО возможно дальнейшее расширение функционала и оснащение элементами автоматизированной интеллектуальной помощи при выборе средств и методов лечения, что позволит рекомендовать его для использования на автономных этапах перспективных космических полетов.

ХАРАКТЕРИСТИКИ АКТИВНОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЕДИНИЦ ПОСТУРАЛЬНЫХ МЫШЦ ГОЛЕНИ В УСЛОВИЯХ ОПОРНОЙ РАЗГРУЗКИ

Шигуева Т.А.

ГНЦ РФ-ИМБП РАН, Москва

e-mail: t.shigueva@gmail.com

Научный руководитель: Козловская И.Б., д.м.н., проф.

Целью работы являлось изучение влияния опорной разгрузки на характеристики активности двигательных единиц (ДЕ) разгибателей голени (*m. soleus* и *m. gastrocnemius lat.*) и интенсивность спинальных тормозных процессов в их мотонейронных пулах. Ранее было показано, что в условиях моделируемой микрогравитации наблюдается снижение активности малых двигательных единиц (ДЕ) (Kirenskaya A.V. et al., 1985). Предполагается что фактором, обуславливающим это снижение, является устранение/снижение уровня опорной афферентации (Sugajima Y. et al., 1996).

Опорная разгрузка в работе создавалась условиями «сухой» иммерсии (СИ), являющейся наиболее адекватной наземной моделью невесомости [Шульженко Е.Б. и др., 1976]. Исследования выполнены с участием 18-ти здоровых мужчин в возрасте 20 – 27 лет, разделявшихся на две равные по численности группы. В контрольной группе испытуемые находились в СИ без применения каких-либо других воздействий; в группе экспериментальной в ходе пребывания в СИ ежедневно в течение 6 ч по 20 мин в начале каждого часа применялась механостимуляция опорных зон стоп в режиме локомоций [Kozlovskaya I.B., 2007]. Активность ДЕ мышц голени (*mm. soleus* и *gastrocnemius lat.*) регистрировали при выполнении испытуемым задачи поддержания стопой слабого мышечного напряжения (в пределах 7% от максимальной произвольной силы). На фоне произвольной активации ДЕ вызывали Н-рефлекс нанося на *n.tibialis* электрические одиночные импульсы длительностью 0,1 мс. Активность ДЕ регистрировали стерильными концентрическими игольчатыми электродами. При обработке данных определяли амплитуду и длительность межимпульсных интервалов (МИИ). В рефлекторных ответах анализировали длительность периода молчания (ПМ) и наличие феномена «отдачи» – увеличение активности ДЕ по окончании ПМ, отражающие следовые тормозные и возбуждающие процессы. Оба феномена постоянно регистрируются в норме. Тестирование проводили до, на 3-е и 7-е сутки и на 2-е сутки по окончании СИ. Для оценки достоверности использовали критерий Вилкоксона.

В фоновых исследованиях двигательная задача выполнялась в основном ДЕ, характеризующимися малыми величинами МИИ и амплитуд. В условиях опорной разгрузки, обуславливаемой иммерсионным воздействием, порядок рекрутирования ДЕ мышц-экстензоров голени отчетливо изменялся: значительно увеличивалось число вовлеченных в двигательную задачу ДЕ с высокими значениями МИИ и амплитуд. Применение опорных раздражений существенно снижало выраженность этих изменений.

Пребывание в условиях опорной разгрузки обуславливало также существенное уменьшение длительности ПМ. До иммерсии ПМ в обеих головках разгибателей голени составлял в среднем $227 \pm 31,4$ мс. В условиях СИ в контрольной группе длительность ПМ в *m. soleus* существенно уменьшалась ($p < 0,05$), достигая на 3-е сутки воздействия $100,1 \pm 22,6$ мс. В *m. gastrocnemius lat.* при этом наблюдалась лишь тенденция к уменьшению ПМ. Не наблюдался в СИ и феномен «отдачи». В экспериментальной группе на 3-е сутки СИ длительность ПМ в *m. soleus* оставалась близкой к фоновой $-210,2 \pm 20,7$ мс. В *m. gastrocnemius lat.* она была сниженной, но менее существенно, чем в контрольной группе. Как и в фоновых исследованиях, в экспериментальной группе в ходе СИ отчетливо выявлялся феномен «отдачи».

Таким образом, согласно полученным данным, устранение опоры сопровождается уменьшением выраженности следовых процессов. Искусственные опорные раздражения в этих условиях устраняют отмеченные эффекты. Полученные результаты подтверждают

предположение о ведущей роли опорной афферентации в определении порядка рекрутирования постуральных ДЕ и изменении их активности в условиях меняющейся гравитационной среды.

Работа поддержана грантами РФФИ №№ 13-04-12091 ОФИ-м и 11-04-01240-а.

ОЦЕНКА БИОСОВМЕСТИМОСТИ НАНОЧАСТИЦ КРЕМНИЯ И ИХ МОДИФИКАЦИЙ БОРОМ, ЗОЛОТОМ, СЕРЕБРОМ И ПАЛЛАДИЕМ НА МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ ЧЕЛОВЕКА *IV VITRO*

Шубенков А. Н.

ГНЦ РФ – ИМБП РАН, Москва

e-mail: Shoobenkov@gmail.com

Научный руководитель: Буравкова Л.Б., д.м.н., проф., член-корр. РАН

Вопросу использования наноматериалов в биотехнологии в настоящее время уделяется внимание в виду интенсивно развивающихся технологий получения наноматериалов с новыми свойствами. Отдельное место в данной области занимает вопрос о влиянии наночастиц (НЧ) на кремниевой основе на живые системы, так как они рассматриваются как одни из наиболее биосовместимых НЧ. В то же время данные об их биосовместимости остаются неполными и порой противоречивыми. Целью данного исследования было оценить цитотоксичность НЧ Si, SiB, SiAg, SiAu, SiPd и их влияние на продукцию активных форм кислорода (АФК), внутриклеточные органеллы и жизнеспособность мезенхимальных стромальных клеток (МСК) человека.

МСК культивировали в среде α -MEM, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки с добавлением НЧ (конечная концентрация 100 мкг/мл). Клетки инкубировали в CO₂-инкубаторе при содержании кислорода 20% и температуре 37⁰C. После достижения состояния монослоя проводили замену на среду, содержащую НЧ в концентрации 100 мкг/мл, после чего продолжали культивирование в течение 24 часов. Используемые НЧ были любезно предоставлены лабораторией гетерофазных оптических процессов (зав. лаб. Пустовой В. И.), они имели кристаллическую структуру и диаметр 7 нм (Si), 18-20 нм (SiAg, SiAu, SiPd). Жизнеспособность клеток оценивали в суспензии клеток при помощи набора ANNEXIN V-FITC/PI Kit (Immunotech, Франция) по стандартной методике. Определяли долю живых клеток (Annexin V/PI). Содержание активных форм кислорода в клетках определяли при помощи зонда H₂DCFDA (Sigma-aldrich, США). Трансмембранный потенциал митохондрий оценивали при помощи флуоресцентного зонда Mito Tracker red FM (Invitrogen, США). Состояние лизосомального компартмента оценивали при помощи зонда Lyso Tracker Green DND 26 (Invitrogen, США). Все зонды использовали согласно инструкциям производителя. Клетки анализировали на проточном цитофлуориметре Epics XL (Beckman Coulter, США).

Полученные результаты показывают отсутствие ярко выраженных цитотоксических эффектов изученных НЧ на МСК человека. При инкубации МСК с НЧ SiB и SiAg отмечено снижение уровня АФК. Активность лизосомального компартмента увеличивалась при инкубации с SiB и снижалась в случае с SiAu. Трансмембранный потенциал митохондрий МСК возрастал при инкубации с НЧ Si и SiPd и снижался при инкубации с НЧ SiB. Исходя из вышеизложенного можно заключить, что изученные НЧ в концентрации 100 мкг/мл не обладают токсическими свойствами, приводящими к клеточной гибели, однако способны изменять уровень АФК и состояние внутриклеточных органелл.

Работа выполнена при частичной поддержке гранта РФФИ 14-04-00933а.

Авторский указатель

	Стр.
Алтаева Э.Г.	47
Бачинин А.В.	10
Белова С.П.	11
Бобылёва П.И.	12, 41
Булынина Т.М.	13
Вильчинская Н.А.	13
Гончарова Е.А.	14, 41
Горностаева А.Н.	12, 14, 15
Дорожкина О.В.	16
Ездакова М.И.	17
Жеребцова А.И.	18
Закирова А.З.	19
Иванов О. Г.	20
Исаева О.Н.	21
Казарин Д.Д.	22
Кирюхина Н.В.	23
Клабуков И.Д.	24
Князев Е.Н.	25
Коновалова И.О.	26
Коршунова Д.В.	27
Кохан В.С.	33
Кузнецов А.Б.	37
Куликова Е.И.	28
Лагерева Е.А.	40
Лобанов А.В.	28
Ломоносова Ю.Н.	11, 29
Лысенко Е.А.	10
Лысова Н.Ю.	30
Максименко Д.Г.	25
Максимова М.В.	31
Маслова Е.В.	32
Матвеева М.И.	33
Медникова О.А.	34

Миллер Т.Ф.	10
Мирзоев Т.М.	13, 35
Морозова Ю.А.	23, 36
Моруков И.Б.	37
Муранова А.В.	37
Петров Н.А.	38
Погодина М.В.	14, 39, 47
Попова А.С.	40
Рое М.П.	14, 41
Рудимов Е.Г.	41, 42
Ружичко И.А.	43
Сальников А.В.	44
Семенов Ю.С.	45
Счастливецва Д.В.	46
Туртикова О.В.	47
Ударцева О.О.	47
Черногоров Р.В.	48
Шигуева Т.А.	50
Шубенков А.Н.	51

