

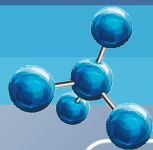
70  
лет

ИНСТИТУТУ БИОФИЗИКИ

# ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ:

ВЧЕРА,  
СЕГОДНЯ,  
ЗАВТРА

ПУЩИНО  
2022



# 70 лет

ИНСТИТУТУ БИОФИЗИКИ

История создания Института  
биологической физики АН СССР

1

Галерея выдающихся ученых  
ИБФ АН СССР

6

Научные школы и достижения

56

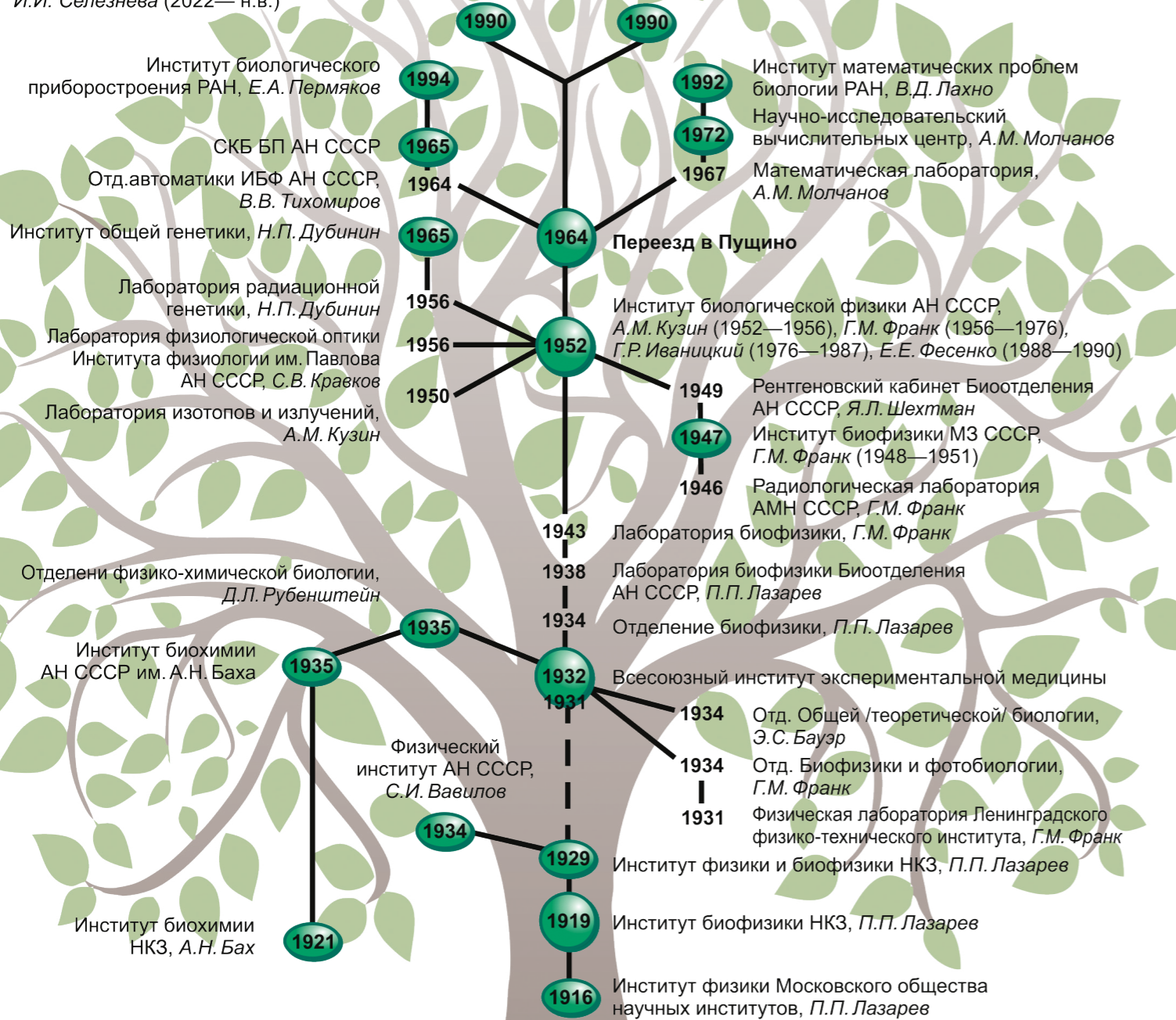


## ИСТОРИЯ

создания Института  
биологической физики АН СССР

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,  
*Л.М. Чайлахян* (1990—2001), *Г.Р. Иваницкий* (2001—2015),  
*И.П. Белецкий* (2015—2021), *И.М. Вихлянцева* (2021—2022),  
*И.И. Селезнева* (2022— н.в.)

Институт биофизики клетки РАН,  
*Е.Е. Фесенко* (1990—2017),  
*О.С. Моренков* (2017— н.в.)



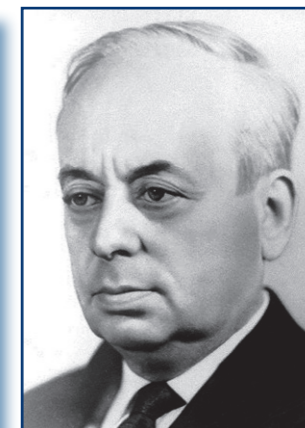
## НАШИ ДИРЕКТОРА



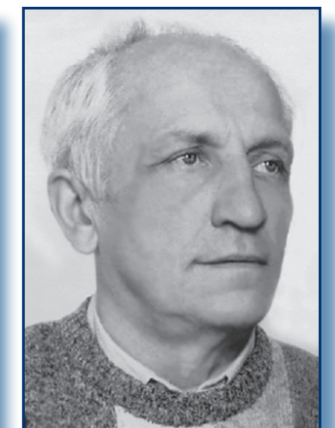
П.П. Лазарев



А.М. Кузин



Г.М. Франк



Г.Р. Иваницкий



Л.М. Чайлахян



Е.Е. Фесенко



И.П. Белецкий



О.С. Моренков



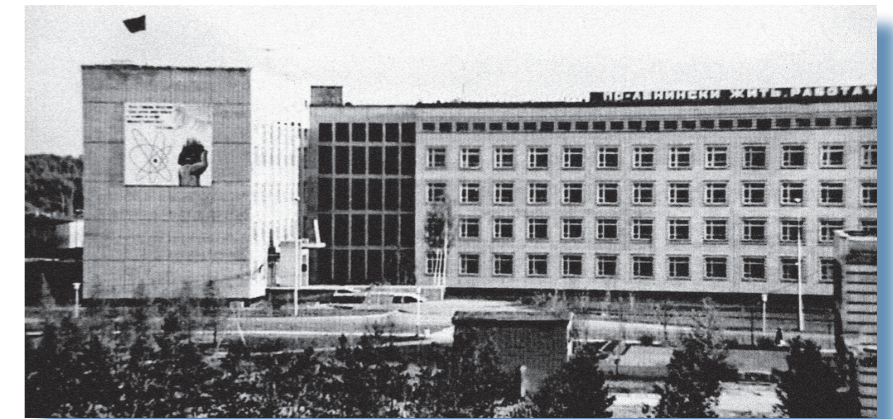
Закладка первого камня Института биологической физики АН СССР. Март 1961 года. Фото Н.В. Печникова



Институт биологической физики АН СССР. 1964 год. Фото Н.В. Печникова



Институт биологической физики АН СССР. 1965 год. Фото Н.В. Печникова



Институт биологической физики АН СССР. 1970 год. Фото Н.В. Печникова

История Института начинается с 1919 года, когда в системе Народного комиссариата здравоохранения П.П. Лазарев организовал Государственный биофизический институт – первое в России научно-исследовательское учреждение по физике и биофизике. Институт возник сначала в виде небольшой лаборатории при рентгеновской, электромедицинской и фотобиологической секции НКЗ (Народного комиссариата здравоохранения). В 1929 году институт биофизики переименовали в Институт физики и биофизики. В 1931 году П.П. Лазарева арестовали, а его институт через несколько лет назвали ФИАН (Физический институт Академии наук).

Официальной датой основания института можно считать 2 августа 1952 года, когда вышло постановление Совета министров СССР об организации в составе Академии наук СССР Института биологической физики. Институт был создан на базе лаборатории биофизики изотопов и излучений биологического отделения Академии наук СССР. Директором этого нового института назначили биофизика и радиобиолога Александра Михайловича Кузина. Целью создания этого института стала пропаганда «мирного атома»: директор института должен был представлять советских ученых в международных организациях с целью проведения линии на запрещение атомного оружия. Внутри же института проводились радиобиологические исследования, а также происходило обучение биологов работе с изотопами и радиоактивным излучением для научных учреждений СССР. Так на практике по работе с изотопами под руководством профессора И.Н. Верховской было обучено около 500 исследователей. Однако очень скоро стало ясно, что дальнейшее развитие радиобиологии невозможно без генетики, а основные процессы, определяющие деятельность биосистем, включая их радиационные поражения, происходят на молекулярном уровне. Кроме того, стало понятным, что биофизика, как наука, отнюдь не исчерпывается только воздействием физических факторов на биосистемы, то есть радиобиологии, а имеет более обширную компетенцию. В связи с этим в 1956 году комиссия Президиума АН СССР решила провести реорганизацию института.

Реорганизация предполагала расширение тематики, включение в его структуру новых научных коллективов и смену директора. Директором назначили выдающегося советского биофизика Глеба Михайловича Франка. После преобразования радиационная тематика составляла в институте около трети. А.М. Кузин возглавил отдел радиобиологии, Г.М. Франк – отдел биофизики живых структур. Кроме того, в институте создали отдел генетики во главе с Н.П. Дубининым. Позднее появился отдел математической биофизики сложных систем, который возглавил И.М. Гельфанд. В рамках этих отделов появилось свыше десятка новых лабораторий.

В 1963 году Институт биологической физики переехали в подмосковный город Пушкино, и на его базе формировался Пушкинский научный центр биологических исследований. Некоторые отделы и лаборатории института позднее стали самостоятельными академическими институтами. Так, например, в 1965 году создали Институт общей генетики АН СССР (Н.П. Дубинин), который до этого был отделом института. В том же году на основе отдела автоматизации Института биологической физики (В.В. Тихомиров) в Пушкино создали СКБ (специальное конструкторское бюро) биологического приборостроения (ныне Институт биологического приборостроения).

В 1972 году математическую лабораторию нашего института, которой руководил А.М. Молчанов, преобразовали в Научно-исследовательский вычислительный центр (в настоящее время – Институт математических проблем биологии). Все остальные биологические институты Пушкинского научного центра начинали свою жизнь на третьем этаже Института биологической физики, ожидая собственное помещение.

Г.М. Франк руководил институтом два десятка лет, после него пост директора в разные годы занимали чл.-корр. Г.Р. Иваницкий (с 1976 по 1987 годы), чл.-корр. Е.Е. Фесенко (1987 по 1990 годы).

В 1990 году Институт биологической физики АН СССР разделили на Институт общей биофизики АН СССР и Институт биофизики клетки АН СССР. Вскоре Институт общей биофизики переименовали в Институт теоретической и экспериментальной биофизики АН СССР.

## ШТЕРН Лина Соломоновна

(1875–1968)



Швейцарский, затем советский биохимик и физиолог, автор фундаментальных исследований в области клеточного дыхания (1910), создатель концепции гематоэнцефалического барьера (1918). Первая женщина – действительный член АН СССР (1939), академик АМН СССР с момента ее образования (1944). Лауреат Сталинской премии второй степени (1943).

Получила образование в Женевском университете (Швейцария). В 1918 году стала там экстраординарным профессором (первая женщина – профессор этого университета).

В 1925 году Л.С. Штерн переехала Россию в 1925–1948 годах она – профессор 2-го ММИ имени Н.И. Пирогова и директор института физиологии АН СССР. Член ВКП(б) с 1938 года.

В 1949 году была арестована по «делу ЕАК». Дело «Еврейского антифашистского комитета» – один из эпизодов послевоенных политических репрессий в СССР. В июле 1952 года была приговорена к 3,5 годам тюрьмы с последующими 5 годами ссылки. В 1953 году по амнистии ей разрешили вернуться в Москву, хотя формально реабилитирована она была полностью только в ноябре 1958 года. С 1 сентября 1953 года была восстановлена в звании академика.

В 1954 годах возглавила отдел физиологии в Институте биологической физики АН СССР, где проработала 14 лет до самой смерти. Умерла Лина Соломоновна 7 марта 1968 года в возрасте 93 лет.

Главное научное достижение – открытие и исследование гемато-энцефалического барьера (ГЭБ), т.е. барьера между кровеносной системой и центральной нервной системой. ГЭБ имеют все позвоночные, включая человека. Эти работы она сделала еще в Женевском

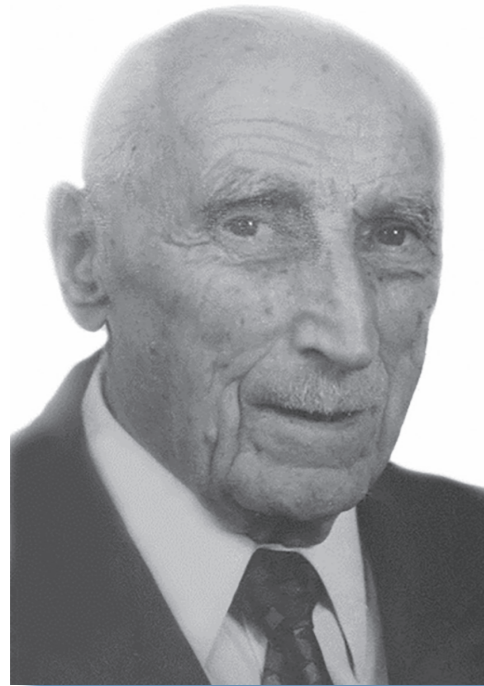
университете [*Stern L. La barrière hémato-encéphalique dans les conditions normales et dans les conditions pathologiques. // Schweiz Arch Neurol Psychiat 13:604–616, 1923*].

Главная функция ГЭБ – поддержание устойчивости работы мозга. Он защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из артериального русла в мозг поступают питательные, биоактивные вещества; в направлении венозного русла с лимфатическим потоком выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани. Вместе с тем, наличие ГЭБ затрудняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он не пропускает целый ряд лекарственных препаратов.

Вторая по значимости работа Штерн – это исследование дыхания клетки. Клеточное дыхание, т.е. совокупность биохимических реакций, протекающих в клетках живых организмов, в ходе которых происходит окисление углеводов, липидов и аминокислот до углекислого газа и воды, с выделением необходимой для работы клетки энергии [*Stern L. Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge im Tierorganismus, 1914*].

За работы о гемато-энцефалическом барьере Л.С. Штерн была присуждена Сталинская премия второй степени (1943). Кроме того, она была награждена орденами: Трудового Красного знамени (1944), орденом Красной Звезды и медалями за вклад медиков в разгром фашистской Германии во время Великой Отечественной войны.





## ШЕХТМАН Яков Львович

(1892–1984)

Профессор, доктор технических наук, педагог, руководитель научной группы, работавший в составе Института биологической физики АН СССР с его основания.

Яков Львович прожил 92 года, сохраняя научную активность до своей кончины. Он пережил все эпохи становления биофизики в нашей стране со времен академика П.П. Лазарева до появления ИБФ АН СССР и знал не из литературных источников, а был участником всех этапов как подъема, так и спадов развития биофизики не только в нашей стране, связанных с репрессиями, но и во всем мире. Кроме того, он внес большой вклад в развитие рентгеновской промышленности в СССР, занимаясь, по указанию Наркома здравоохранения Н.А. Семашко технологией создания рентгеновской аппаратуры и развития методов ее использования в медицине.

Краткая история его биографии выглядит так. 30 августа 1918 года «вождь мирового пролетариата» В.И. Ленин был ранен эсеркой Фаиной Каплан. Для лечения Ленина были привлечены выдающиеся российские врачи того времени. Была создана специальная комиссия. 1 сентября 1918 года к 19 часам общее состояние Ленина позволило сделать рентгеновский снимок грудной клетки. Для этой цели был привезен переносной рентгеновский аппарат. Полученный рентгеновский снимок был невысокого качества, хотя и давал общее представление о повреждениях тканей органа по месту расположения пуль. 22 апреля 1922 года потребовалось вторичное обследование. Ленин приезжает в Институт физики и биофизики (позднее – Физический институт имени Лебедева АН СССР), которым руководил академик П.П. Лазарев. Здесь Ленину в свя-

зи с предстоящей операцией делают рентгеновские снимки грудной клетки для проверки положения пуль. Я.Л. Шехтман тогда работал техником обслуживающим рентгеновский аппарат. Сделали рентгеновские снимки в различных направлениях. После этого Владимир Ильич пошел с П.П. Лазаревым осматривать Физический институт.

О чем П.П. Лазарев говорил с В.И. Лениным, пока сохла пленка со снимком, Я.Л. Шехтман не слышал, но П.П. Лазарев визитом «главного большевика» остался доволен. Наряду со многими биофизическими проблемами обсуждалась проблема развития качественно-го рентгеновского оборудования в СССР. Н.А. Семашко было дано поручение решать эту проблему. Важность биофизической науки в Академии наук в этот период достигли апогея. Я.Л. Шехтман, как один из специалистов, оказался среди тех, кому было поручено решать эту задачу. Задача создания собственной рентгеновской промышленности была решена.

Я.Л. Шехтмана в конце 70-х годов, когда он был уже на пенсии, часто приглашали в школы города Пущино рассказать, как он встречался с «вождем». Так, что Советский период развития биофизики в России начинается не с залпа крейсера «Аврора» (как писала официальная пресса), а с выстрела Каплан.

Кроме того, уже в 70-е годы в Пущино Я.Л. Шехтман был председателем Дома ученых и очень много сделал для его материального оснащения (звукозаписывающая аппаратура, горнолыжный подъемник, телефонная связь с Москвой и многое другое). Он любил общаться с молодежью, и молодые сотрудники ИБФ АН СССР называли его «ходячей энциклопедией».



## ФРАНК Глеб Михайлович

(1904–1976)

Советский биофизик, выдающийся ученый и организатор науки, создатель отечественной биофизической научной школы 50–70-х годов XX века. Был награжден Сталинской премией второй степени (1949), Сталинской премией третьей степени (1951) и Государственная премия СССР (1978, посмертно).

Окончил Крымский университет (1925).

В 1929–1933 годах работал в Ленинградском физико-техническом институте под руководством академика А.Ф. Иоффе. В 1933–1946 годах заведовал биофизическим отделом ВИЭМ.

Участник атомного проекта по созданию атомной бомбы, возглавлял лабораторию радиационной защиты (1946–1948), на основе которой в 1948 году им был организован специальный Институт биофизики АМН СССР. Он был его директором до 1951 года.

С 1952 года перешел на работу в Академию наук в только что созданный в Москве Институт биологической АН СССР. С 1957 года стал его директором и возглавлял его до 1976 года. В начале 60-х годов был директором организатором Пущинского научного центра биологических исследований АН СССР (ИЦБИ).

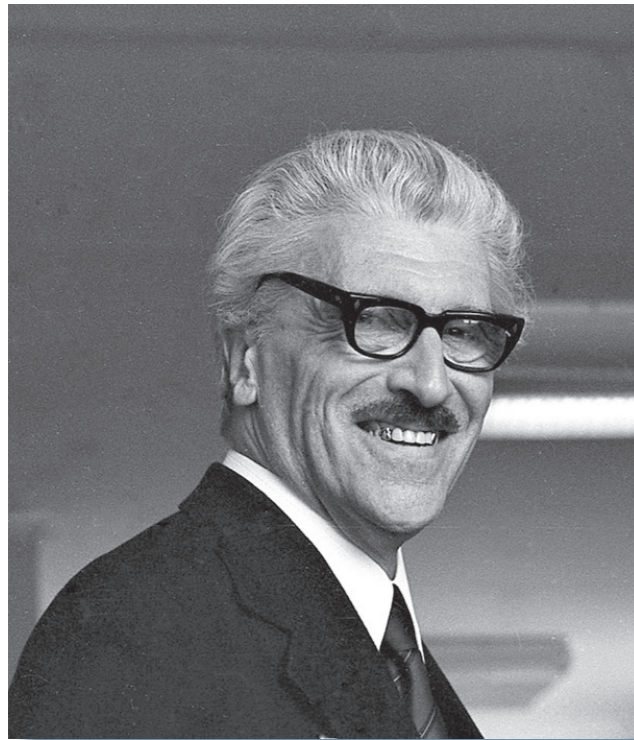
Академик АН СССР (1966); член-корреспондент АН СССР (1960), член-корреспондент АМН СССР (1945). По инициативе Франка был создан Координационный центр комплексных исследований в области биологической физики стран-участниц социального сотрудничества. С 1964 года был вице-президентом Международной организации по изучению живой клетки при ЮНЕСКО. С 1961 года был членом Совета Международной организации биофизиков. Избран действительным членом Международной академии

астронавтики (с 1966). Почетный член Академий наук Венгрии (1973) и Германской народной республики (1975).

Основные труды по воздействию физических факторов на биологические системы, по биофизике подвижности и биофизике мышечного сокращения, по биофизике мембран, биофизики клетке и механизмов нервного возбуждения. Участвовал в создании первого советского электронного микроскопа и автоматизации микроскопических исследований. Много внимания уделял методологии биофизики [Франк Г.М. Биофизика живой клетки (избранные труды). – М.: Наука, 1982].

Его научная научно-организационная деятельность была отмечена двумя орденами Ленина, четырьмя орденами Трудового Красного Знамени и многими медалями. Ему были присуждены Сталинская премия второй степени (1949) – за разработку системы мероприятий защиты от радиоактивных излучений, Сталинская премия третьей степени (1951) – за разработку нового метода дефектоскопии металлов и Государственная премия СССР (1978, посмертно) – за разработку принципов построения автоматизированных сканирующих систем оптической микроскопии, создание и внедрение на их основе комплекса приборов для анализа микрообъектов в научных исследованиях и промышленности.

Похоронен в Пущинском научном центре биологических исследований АН СССР, недалеко от входа в здание Института, развитию которого он посвятил 20 лет своей жизни. В Пущино (Московская область) одна из улиц названа в честь академика Глеба Михайловича Франка. Вырастил множество выдающихся ученых биофизиков.



## КУЗИН Александр Михайлович

(1906–1999)

Советский биофизик и радиобиолог, член-корреспондент АН СССР (1960), лауреат Государственной премии СССР (1987). А.М. Кузин окончил химическое отделение физико-математического факультета Московского государственного университета (1929), затем аспирантуру на кафедре органической химии уже образованного к тому времени химического факультета. В 1930–1938 годах работал в 1-м Московском медицинском институте. Доктор биологических наук (1938). В 1938–1951 годах (с перерывом) – профессор, заведующий кафедрой 3-го Московского медицинского института. Во время войны работал в Микробиологическом институте, производившем сыворотки и вакцины для фронта.

В 1947 году по приглашению академика А.И. Опарины возглавил лабораторию биохимии фотосинтеза углеводов в растениях Института биохимии им. А.Н. Баха АН СССР. В 1950 году организует лабораторию изотопов и излучений при Отделении биологических наук АН СССР для разработки методов радиоавтографии и радиохроматографии. Затем изучает механизм воздействия ионизирующего излучения на живой организм. В 1952 году его Лаборатория была преобразована в Институт биологической физики АН СССР, а А.М. Кузин был утвержден директором этого нового института. В этой должности он находился недолго – с 1952 по 1956 год. В дальнейшем при смене директора он продолжал руководить Отделом радиобиологии в том же институте.

Его основные труды по биохимии и молекулярным основам действия ионизирующих излучений на живые организмы, в частности радиационное поражение клетки. Было открыто образование ингибиторов ро-

ста в облученных тканях растений (1968). Далее была сформулирована структурно-метаболическая гипотеза (1970–1986) [Структурно-метаболическая гипотеза в радиобиологии, М., 1970]. Однако это гипотеза оспаривалась многими радиобиологами.

За время научной деятельности А.М. Кузиным было опубликовано 8 монографий, 30 научно-популярных статей, 2 учебника и более 500 научных статей.

По поручению Правительства СССР А.М. Кузин в 1955 году в составе делегации из четырех человек, возглавляемой академиком А.В. Топчиевым был в Лондоне на переговорах с Дж. Берналом и Б. Расселом о созыве встречи ученых против опасности ядерной войны. В 1957 году он стал участником Пагуошской встречи с докладом об опасности радиоактивных осадков, в 1959 году участвует во встречах в Лондоне и Бристоле, в 1960 г. – в Токио и Хиросиме, в 1961 г. – в Осло, в 1961 г. – он политический руководитель автопробега «За мир и дружбу» по маршруту Финляндия, Швеция, ГДР, Польша, в 1962 г. – он в Гане на Всемирной конференции «Мир без бомбы», в 1965 году вновь в Хельсинки, в 1969 г. – в Берлине с докладом «Преступные замыслы и дела поборников химической и биологической войны» и т.д. Он был среди основателей Пагуошского движения ученых против ядерной войны, состоял экспертом Комитета по действию ионизирующих излучений при ООН. Это было потом и только для двух держав – США и России.

В целом А.М. Кузин был приятный и эрудированный собеседник, увлекался литературой, поэзией и живописью.



## ЧЕРКАШИН Александр Николаевич

(1910–1982)

Родился в с. Манзурка Иркутской области, участник Великой Отечественной войны 1941–1945 гг.

Ветеран ВС, полковник запаса медицинской службы. Воевал в РККА с 1931 г., на фронте с 1941 г. Ленинградский фронт – военный комиссар и начальник полевого госпиталя. Карельский фронт – начальник головного полевого ЭГ, начальник медицинской службы 14А, 3-й Украинский фронт – начальник медицинской службы 5 гв. корпуса. Гвардии подполковник мед. службы. Был награжден Орденом Красной Звезды (дважды), Орденом Красного Знамени, Медалью «За боевые заслуги», Медалью «За оборону Советского Заполярья», Медалью «За взятие Вены», Медалью «За взятие Будапешта», Медалью «За победу над Германией».

Окончил Ленинградскую Военно-медицинскую академию им. Кирова и адъюнкт-академию, кандидат медицинских наук

Преподавал в Военно-медицинской академии, работал в аппарате ЦК КПСС, был заместителем начальника отделения Госэкономсовета СССР. В период с 1950 по 1960 гг. А.Н. Черкашин курировал советскую науку, работая в ЦК КПСС (инструктор, заведующий сектором и заместитель заведующего отделом науки, вузов и школ).

С 1963 года проживал в Пущино, организатор лаборатории физиологических и физико-химических основ памяти Института биологической физики АН СССР (1966), заместитель председателя Совета директоров НЦБИ АН СССР г. Пущино (1963–1982), кандидат медицинских наук, имеет звание «Заслуженный деятель науки РСФСР». Александр Николаевич был одним из создателей Пущино и председателем общества озеленения и охраны природы, город завоевал Красное Знамя в соревновании городов Московской области.

Награжден медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина».

Деятельность Александра Николаевича навсегда вписана в историю Пущино. Он был одним из организаторов создания Научного центра биологических исследований, определившего специфику города на многие годы.

Заместитель председателя Совета директоров ПНЦ (главные должностные обязанности: проектирование и строительство научных учреждений; организация научно-информационной службы в центре, организация и проведение конференций, симпозиумов, Пущинских чтений и много другого).

По его инициативе образована Пущинская центральная библиотека научной литературы, больница с поликлиникой, магазин «Академкнига», гостиница «Пущино», бассейны и другие городские сооружения.

Черкашин А.Н. выполнил функции главного менеджера по реализации большого Пущинского проекта. Он соединил собой этот проект в единое целое, привлек и реализовал лучшие идеи того времени.

В 1963 году в Пущине был сформирован Научный центр биологических исследований АН СССР. Руководителем Центра был назначен директор Института биологической физики член-корреспондент Глеб Михайлович Франк. Его первым заместителем стал Александр Николаевич Черкашин. В течение последующих шестнадцати лет жизнь Александра Николаевича слилась с жизнью Пущинского академического центра.

13.11.2010 на здании ПНЦ РАН г. Пущино установлена мемориальная доска в память об А.Н. Черкашине. Решением Совета депутатов г. Пущино № 646 от 14.11.1980 Черкашину А.Н. присвоено Звание «Почетный гражданин г. Пущино».



## ТИХОМИРОВ Виктор Васильевич

(1912–1985)

Советский ученый, конструктор в области систем управления и зенитной ракетной техники «земля–воздух» и техники «воздух–воздух», а затем и биологического приборостроения. Сначала он руководил разработкой первой полноценной радиолокационной системы в СССР, член-корреспондент АН СССР (1953), трижды лауреат Сталинских премий. В 1956 году Советом Министров СССР было учреждено звание Генерального конструктора авиационной техники, и Тихомиров был в числе 12 ведущих конструкторов, первоначально получивших это звание, причем он был единственным генеральным конструктором в области радиолокации; все остальные были авиаконструкторами.

Биография его необычна. В 1940 году В.В. Тихомиров с отличием закончил Московский энергетический институт (МЭИ). 25 лет спустя, в феврале 1966 года, Высшая аттестационная комиссия присвоила ему ученую степень доктора технических наук без защиты диссертации. Дело в том, что после окончания ВУЗа под его руководством было создано и внедрено в серийное производство множество систем, необходимых для обороны страны: первая советская БРЛС «Гнейс-2», БРЛС защиты задней полусферы самолета «Аргон», авиационные радиолокационные прицелы «Изумруд», «Изумруд-2», «Изумруд-2М», высокоточный дальномер, первая ракетная система «воздух–воздух» К-5; созданы авиационные РЛС наведения «Ураган» и т.п.

Казалось бы, что в 1963 году в Институте биологической физики АН СССР он оказался случайно. Тем не менее, Пушино и институт от этого выиграли, а оборонная промышленность, возможно, проиграла.

В 1958 году В.В. Тихомиров был назначен Генеральным конструктором технически нового самоходного

зенитно-ракетного комплекса «Куб». Сравнительно быстро были созданы первые макетные образцы, но далее из-за новизны проекта коллектив, руководимый Тихомировым, не смог уложиться в директивно заданные сроки. В начале лета 1962 года, в самый разгар напряженной работы пришло распоряжение о снятии Виктора Васильевича с должности начальника предприятия в связи с невыполнением заданных сроков (ему тогда было всего 50 лет). Сам Виктор Васильевич, как член-корреспондент АН СССР, при поддержке президента Академии наук СССР М.В. Келдыша занялся другим направлением работы, а именно развитием научно-приборостроения для биологических исследований.

В.В. Тихомиров по приглашению Г.М. Франка (директора института) стал организатором лаборатории автоматизации Института биологической физики АН СССР в Пушино. В эту лабораторию первым десантом в сентябре 1963 года прибыли специалисты, как из Института биологической физики АН СССР из Москвы, так и выпускники лучших ВУЗов СССР. В 1965 году из лаборатории было создано СКБ БП АН СССР (сейчас Институт биологического приборостроения РАН).

Работы В.В. Тихомирова в разные годы были отмечены: Сталинская премия второй степени (1943) – за разработку новой конструкции радиоустановки, Сталинская премия третьей степени (1946) – за создание нового типа радиоаппаратуры, Сталинская премия (1953), два ордена Ленина, два ордена Трудового Красного Знамени, орден Красной Звезды, орден «Знак Почета» и медали. Имя Виктора Васильевича присвоено НИИ приборостроения (город Жуковский), где он выполнил свои главные работы по созданию оборонной техники.



## ЯРБУС Альфред Лукьянович

(1914–1986)

Советский ученый-физиолог, доктор биологических наук. Один из известнейших ученых не только в нашей стране, но и в мире, много сделавший для понимания механизмов биофизики зрения человека.

Его биография типична для первого поколения сотрудников Института биологической физики АН СССР. В 1932 году закончил школу. В 1933 году учился на чертежно-конструкторских курсах. После окончания курсов работал чертежником в Центральном Институте авиационного моторостроения и Московском авиационном техникуме. В 1935 году поступил на физический факультет Московского университета и успешно окончил обучение в 1941 г. Около года проработал инженером на заводе.

С 1942 по 1946 год находился в рядах Красной Армии. В этот период окончил Ленинградское Военно-инженерное училище. В 1946 году демобилизовался. С 1946 по 1947 год работал младшим научным сотрудником в Институте кристаллографии АН СССР. Там в 1952 г. получил ученую степень кандидата наук.

С 1952 года 11 лет работал в лаборатории физиологической оптики Института биологической физики АН СССР. После переезда ИБФ АН СССР в Пушино в 1963 г. вместе с лабораторией был переведен в Институт проблем передачи информации АН СССР. В 1964 году получил ученую степень доктора биологических наук.

Его оригинальная работа была связана с разработкой оригинальной методики «присосок» на глазном яблоке, использованных не только для регистрации движения глаз, но методики для создания изображения, *неподвижного* относительно сетчатки. *Неподвижное* изображение для человека становится невидимым, возникает «пустое поле». Исследование свойств «пу-

стого поля», имеют существенное значение для понимания механизмов зрения человека.

На глазном яблоке испытуемого Ярбус крепил маленькое зеркальце. Отраженный от него световой зайчик писал на фотобумаге узор – след движения глаз. На этих записях периоды фиксации взора представлены как точки, а точки соединялись линиями, которые показывали траекторию движения глаз.

Результаты, полученные при изучении закономерностей движения глаз, имели существенное значение для понимания механизмов работы органа зрения и обработки информации глазом, а позднее и для создания искусственных систем локации. Работы А.Л. Ярбуса как по регистрации движений глаз, так и по опытам с изображением, неподвижным относительно сетчатки, приобрели широкую известность в пределах Советского Союза и за рубежом. Полученные результаты были суммированы в его интересной монографии «Роль движений глаз в процессе зрения». – М.: Наука (1965) и перевод *Yarbus A.L. Eye Movements and Vision*. – New York: Plenum Press (1967), которая вышла на двух языках, а затем 4 раза переиздавалась за рубежом. А.Л. Ярбус приобрел мировую известность.

С 1975 года уже в Институте проблем передачи информации АН СССР А.Л. Ярбус занимался построением пространства цветовых ощущений, в котором существуют «цвета» (излучений и окрасок) и «антицвета», удобно описываемые средствами векторной алгебры. Особое внимание в работе было уделено так называемым «слепым» участкам сетчатки (на периферии глаза), влияющим на ощущения, получаемые со «зрячих» участков. Однако эти работы не получили столь высокого мирового признания.





## ЭЙДУС Лазарь Хаимович

(1920–2009)

Физик, радиобиолог, доктор биологических наук, профессор. Заслуженный деятель науки РСФСР (1989).

В 1941 году с отличием окончил физический факультет МГУ. До 1942 года воевал на Ленинградском фронте. С 1942 года до конца войны – слушатель инженерного факультета Военно-воздушной академии. Награжден Орденом Отечественной войны II степени и Медалью «За победу над Германией».

В 1947 году, после переквалификации в МГУ, был распределен на работу в Физический институт им. Лепидева, откуда был отправлен в командировку на Памир, где занимался изучением взаимодействия частиц высоких энергий в широких атмосферных ливнях. По этой проблеме в 1953 году им была защищена кандидатская диссертация.

В 1954 году поступил на работу в Институт биологической физики АН СССР, где в 1963 году защитил докторскую диссертацию, в 1967 году ему было присвоено звание профессора.

С 1964 по 1991 год заведовал лабораторией Теоретических основ восстановления и защиты от ионизирующих излучений.

Им были выполнены важные исследования, в которых были установлены новые механизмы лучевого повреждения белковых молекул, живых клеток и целостности организмов млекопитающих, а также новые механизмы защиты от этих повреждений. Лазарем Хаимовичем Эйдузом установлены новые механизмы фотодинамического эффекта, неспецифического ингибирования активности ферментов, биофизическая

теория «клеточного стресса», которая объясняет общие закономерности реакции живых клеток на действие самых различных повреждающих агентов.

Автор фундаментальных работ по изучению первичных механизмов действия ионизирующего излучения на биологические макромолекулы, радиационной гибели клеток, защите от излучений, терапии опухолей. Автор свыше 300 научных публикаций и 10 монографий: «Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность» (1977); «Физико-химические основы радиобиологических процессов и защита от излучений» (1979); «Кислород в радиобиологии» (1984, в соавторстве) и др. Заслуженный деятель науки РСФСР (1989).

Под руководством Л.Х. Эйдуса было защищено 10 кандидатских и 2 докторские диссертации.

Развитые Лазарем Хаимовичем Эйдузом представления о первичном акте лучевого поражения и механизмах гибели живых клеток, механизмах действия агентов, защищающих от излучения и способов усиления радиационного подавления опухолей и др. не только обогатили теорию радиобиологических явлений, но и служат основой для поисков эффективных радиопротекторов и разработки методов лучевой терапии опухолей. Многие приоритетные результаты этих исследований вошли в учебники и руководства по радиобиологии.



## АКОЕВ Инал Георгиевич

(1922–2005)

Советский и российский биофизик, профессор, лауреат Государственной премии СССР (1969).

Акоев И.Г. родился в Москве, где прошли его детские годы. Во время Великой Отечественной войны И.Г. Акоев в феврале 1942 года был призван в армию и направлен в Военную академию на учебу. После окончания Академии, с 1945 г. работал в Германии в составе Советской Военной Администрации. После войны остался служить в армии, продолжая совершенствовать медико-биологическое образование. В 1951 году защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук по теме «Артериальная система области локтевого сустава лошади и некоторые вопросы метода рентгеноангиографии». Именно в этот период И.Г. Акоев заинтересовался исследованием механизмов действия ионизирующих излучений на организм человека и животных. С 1955 по 1968 год служил на атомном полигоне в Семипалатинске. С 1964 года занимался исследованиями в области экспериментальной и теоретической медицины и радиобиологии. В 1966 году защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора биологических наук. В 1968 году, после увольнения из Советской Армии, И.Г. Акоев начал работать в Институте биологической физики Академии наук СССР в Пущино, возглавив лабораторию радиационной биологии. 1969 год особенно знаменателен для ученого-биофизика. Он получил Государственную премию СССР за исследования в области радиационной медицины. И.Г. Акоевым сформулированы базовые закономерности развития радиационного поражения,

смоделирована кинетика повреждений биологических структур при различных видах облучения и определены временные параметры восстановительных процессов, организовано новое направление радиобиологии – исследование биологического действия адронов, элементарных частиц, участвующих в сильных взаимодействиях. С 1970 года И.Г. Акоев – заместитель заведующего отделом радиобиологии, а с 1971 – заместитель директора института по научной работе. В этой должности И.Г. Акоев мудро и рационально координировал научную политику в институте, поддерживая перспективные направления в области молекулярной и клеточной биофизики. И.Г. Акоев являлся научным руководителем первого советско-американского эксперимента в космосе по программе «Союз–Аполлон» (1974–1978), курировал проведение научных биологических экспериментов во время совместного полета в 1975 г.

В 80-е годы XX в. И.Г. Акоевым сделаны приоритетные работы в области исследования биологического действия электромагнитного излучения, в 1980 г. он избран членом Общества биоэлектромагнитологии США. Предвидя повсеместное проникновение приборов, генерирующих электромагнитное излучение, в производство и быт, И.Г. Акоев много внимания уделял разработке принципов дозиметрии и обеспечения электромагнитобезопасности. Инал Георгиевич – автор трех монографий и более 130 крупных научных работ. Награжден медалями «За боевые заслуги», «Ветеран Вооруженных Сил СССР», «За безупречную службу», занесен в энциклопедию «Лучшие люди России».



## БОНГАРД Михаил Моисеевич

(1924–1971)

Советский кибернетик, один из основоположников теории распознавания образов, автор фундаментальных работ в области цветоразличения, выдающийся исследователь процессов восприятия и адаптивного поведения. М.М. Бонгард – один из основателей (наряду с М.Л. Цетлиным) *научной школы*, круг интересов которой составляли проблемы математического моделирования в биологии, физиологии, медицине и этологии. Достижения этой школы в области индуктивного формирования понятий, моделей зрения, коллективного поведения автоматов на протяжении вот уже сорока лет составляют передний край мировой науки.

Поступил на Физический факультет МГУ в 1941 г.

В 18 лет он попал на фронт. После ранения под Невелем продолжил учебу на физфаке МГУ. В 1949 году окончил физический факультет МГУ по кафедре теории колебаний. Его как выпускника кафедры теории колебаний распределили на Шиховскую балалаечную фабрику. Но там не знали, что с таким специалистом делать, и он устроился лектором в Московский планетарий.

В 1952 году М.М. Бонгард становится сотрудником лаборатории биофизики зрения, созданной выдающимся психофизиологом С.В. Кравковым в ИБФ АН СССР, где он проработал до переезда института в Пущино (1963). Проводил измерения реакций на зрительном нерве лягушки, разработал метод объективной колориметрии для выделения вклада цветных каналов. В первой половине 50-х впервые в мире им совместно с М.С. Смирновым было показано, что многомерная информация может передаваться по одному нервному волокну. Обнаружение этого факта имело большое значение в связи с вопросами кодировки сигналов в нерв-

ных волокнах. Затем последовало моделирование физиологических процессов на компьютере. Так родилась его выдающаяся книга «Проблема узнавания» (1967). В 1970 году книга была издана в английском переводе под названием «Pattern Recognition». Значительная часть книги посвящена важнейшей в теории распознавания образов теме – процедурам выявления информативных признаков путем индуктивного обучения. В ней нашли отражение результаты многолетней работы собранного Бонгардом коллектива. Эта монография на протяжении вот уже 50 с лишним лет является настольной книгой не только российских, но и многих зарубежных ученых в области, занимающихся проблемами Искусственного Интеллекта.

В 1961–1962 годах М.Л. Цетлин, М.М. Бонгард и В.И. Варшавский организовали в Комарово (под Ленинградом) первую в СССР зимнюю школу-семинар по теории автоматов и распознаванию образов. Эта научная школа, получившая название Комаровской, собиралась ежегодно на 10–14 дней и проработала 10 лет.

Жизнь ученого оборвалась трагически в 47 лет. В свободное время он увлекался альпинизмом. В 1960 году М.М. Бонгарду было присвоено звание Мастера спорта СССР. В 1961 году за восхождение на пик Коммунизма (7495 м) в составе команды он получает золотую медаль Чемпионата СССР в классе высотных восхождений. Однако этот вид спорта связан с риском и в начале августа 1971 г. Михаил Моисеевич погиб в горах Памиро-Алая. Он шел в связке с альпинистом Олегом Куликовым, они поскользнулись на ледовом склоне. Что и как случилось с ним и Олегом, рассказал Евгений Игоревич Тамм в своих «Записках Альпиниста».



## ЛИБЕРМАН Ефим Арсентьевич

(1925–2011)

Советский и российский биофизик и физиолог, лауреат Государственной премии СССР (1975).

В 1943 году был призван в армию и участвовал в Великой Отечественной войне. Во время войны был помощником командира стрелкового взвода 31 гвардейской стрелковой дивизии (Брянский фронт), тяжело ранен и награжден медалью «За отвагу».

В 1949 году окончил с отличием физический факультет Московского государственного университета. Некоторое время работал радиоинженером в специальном конструкторском бюро, разрабатывающем для армии локационные системы, с 1951 года – старший инженер в Элементно-электроуловном институте, с 1953 года – младший научный сотрудник Института рентгенологии и радиологии.

В 1955 году стал работать научным сотрудником Института биологической физики АН СССР (ИБФ АН СССР), который тогда располагался в Москве. Здесь проработал более 12 лет и защитил две диссертации: кандидата физико-математических наук (1959) и доктора биологических наук (1963).

После переезда Института биологической физики АН СССР в Пущино в 1967 году Е.А. Либерман вместе с лабораторией был переведен в Институт проблем передачи информации АН СССР, где работал до 2006 г. Его работы были посвящены проблемам биологических мембран: клеточной проницаемости и генерации биопотенциалов, моделированию свойств клеточных мембран, проблемам регуляции и передачи информации на клеточном и молекулярном уровнях. Однако его связь с лабораториями ИБФ АН СССР не прерывалась. Он часто приезжал в Пущино и здесь создал научную

школу по изучению биологических мембран, тесно взаимодействуя с лабораторией, возглавляемой Г.Н. Берестовским.

В 1975 году Е.А. Либерману, В.П. Скулачеву, Л.М. Цофиной и А. Ясайтису была присуждена Государственная премия СССР за цикл работ по изучению молекулярных генераторов и трансформаторов электрического тока в живых мембранах.

Е.А. Либерман был генератором идей часто весьма неожиданных. Неоднозначную оценку получила его идея, когда он совместно с С.В. Мининой предложил в 1972 году рассматривать функцию живой возбудимой клетки как молекулярный компьютер (*Cyтомolecular Computing*), что позволяло по-новому описывать работу мозга как молекулярного компьютера, осуществляющего обработку информации на внутриклеточном уровне. На основе этих идей он разрабатывал унитарную теорию физико-биологических наук. Эти работы вызвали особый интерес за рубежом и свыше 30 лет парадигма – *мозг как вычислительная машина* – овладевала умами многих нейрофизиологов.

Результаты работ Е.А. Либермана были опубликованы в виде более 200 статей и монографий. Он имеет 2 авторских свидетельства на изобретения.

Под его руководством защищено более 20 диссертаций. Наиболее интересны его брошюра «Как работает живая клетка» – М. : Знание, 1990» и книга «Мозг как система квантовых компьютеров и путь к объединению наук» (в соавторстве с С.В. Мининой и Н.Е. Шкловским-Корди) – М. : АН СССР, Институт проблем передачи информации, 1987.



## ВЕПРИНЦЕВ Борис Николаевич

(1928–1990)

Советский ученый-биофизик, Лауреат Государственной премии (1982).

Борис Николаевич Вепринцев рано проявил интерес к биологии, с 6 класса занимался в Кружке юных биологов при Московском зоопарке, в 1947 г. поступил на Биологический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова. В этот период на биофаке МГУ преподавали такие выдающиеся ученые как А.Н. Формозов, Л.И. Курсанов, С.Е. Северин, И.И. Шмальгаузен, Л.В. Крушинский, определявшие широкий круг интересов и глубину образования студентов. В студенческие годы (1951–1953) Б.Н. Вепринцев был репрессирован. После освобождения завершил образование на биофаке МГУ и поступил в аспирантуру на кафедре биофизики. С первой научной работой в области биофизики Б.Н. Вепринцев познакомился еще в лагере, прочитав труд А. Лотки «Математическая биофизика».

Научные интересы Б.Н. Вепринцева были связаны и исследованием биологических мембран, мембранных рецепторов и их ролью в генерации электрических сигналов нейронами.

С 1961 года началась история возглавляемой Б.Н. Вепринцевым Лаборатории биофизики нервной клетки ИБФ АН СССР, которая была перебазирована в г. Пущино в 1963 г. В лаборатории сложился коллектив ученых-энтузиастов, среди которых были биологи, физики, математики.

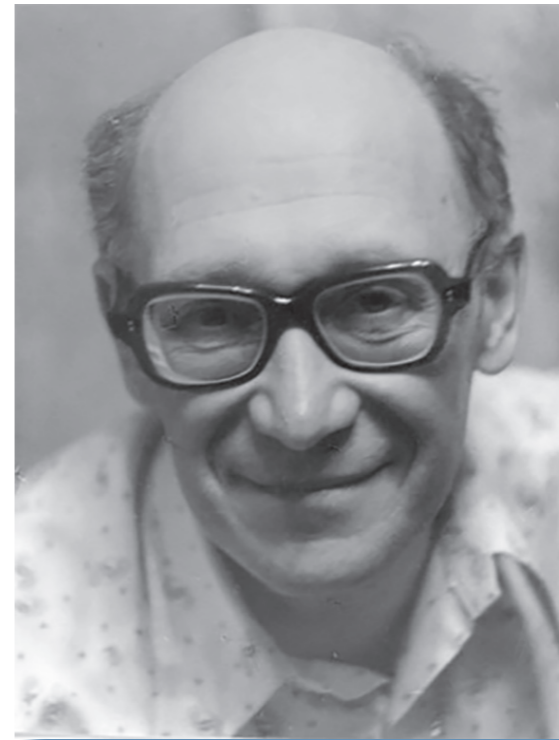
Цикл блестящих статей по характеристике мембранных рецепторов нейронов моллюска и мышечных клеток был опубликован в Nature в 1967–1979 гг. коллективом сотрудников лаборатории (Б.Н. Веприн-

цев, Е.А. Вульфийус, П.Д. Брежестовский, В.И. Ильин, О.П. Юрченко).

Понимая необходимость развития новых методов манипуляций с клетками, Б.Н. Вепринцев был инициатором работ по созданию высокоточного оборудования для микрохирургии клетки. За разработку комплекса приборов для клеточных исследований Б.Н. Вепринцев вместе с коллегами из лаборатории (Н.К. Чемерисом и И.В. Крастсом) и сотрудниками СКБ биологического приборостроения в г. Пущино в 1982 г. были удостоены Государственной премии.

Будучи биологом энциклопедического склада, Б.Н. Вепринцев стал вдохновителем исследований по криоконсервации биологических объектов для сохранения генетического материала редких и исчезающих видов животных и растений. Его идеи по поиску оптимальных условий для глубокого замораживания репродуктивных и соматических клеток во многом опередили свое время и получили мировое признание (программная статья в Nature, 1979). Существенным вкладом в мировую естественно-научную культуру можно считать и уникальную коллекцию голосов птиц, собранную Б.Н. Вепринцевым во время экспедиций в отдаленные уголки России в Арктике и на Дальнем Востоке.

Научная и организаторская деятельность Б.Н. Вепринцева, заложенные им направления во многом сформировали облик и проблематику российской биофизики и ее «представительств» в г. Пущино, – ИБК РАН и ИТЭБ РАН.



## МОЛЧАНОВ Альберт Макарьевич

(1928–2011)

Советский и российский математик, д.ф.-м.н., профессор. Ученик И.М. Гельфанда, А.Я. Хинчина, М.В. Келдыша и Н.В. Тимофеева-Ресовского. В 1948 году А.М. Молчанов успешно окончил механико-математического факультета Московского государственного университета, был Сталинским стипендиатом и в итоге получил красный дипломом. С 1948 по 1951 год обучался в аспирантуре НИИ механики и математики МГУ. Одновременно работал: с 1948 по 1950 гг. инженером 4-й лаборатории, затем 16-го отдела НИИ-885 Министерства промышленности средств связи СССР. С 1950 по 1952 год – младший научный сотрудник, затем научный сотрудник Математического института им. В.А. Стеклова АН СССР (МИАН).

В 1952 году защитил кандидатскую диссертацию по теме: «Критерий дискретности спектра дифференциального уравнения второго порядка» (научный руководитель И.М. Гельфанд) и был переведен сначала в Институт физических проблем им. С.И. Вавилова АН СССР, затем в Математический институт им. В.А. Стеклова АН СССР, где занимал должности младшего научного сотрудника, заместителя заведующего вычислительной лабораторией, затем старшего научного сотрудника, принимая участие в расчетных работах по термоядерному проекту создания атомного оружия.

В 1960-е годы он проводил исследования в области устойчивости нелинейных систем, а также разработал гипотезу резонансной структуры Солнечной системы. Докторскую диссертацию защитил в 1964 году по теме: «Об устойчивости нелинейных систем».

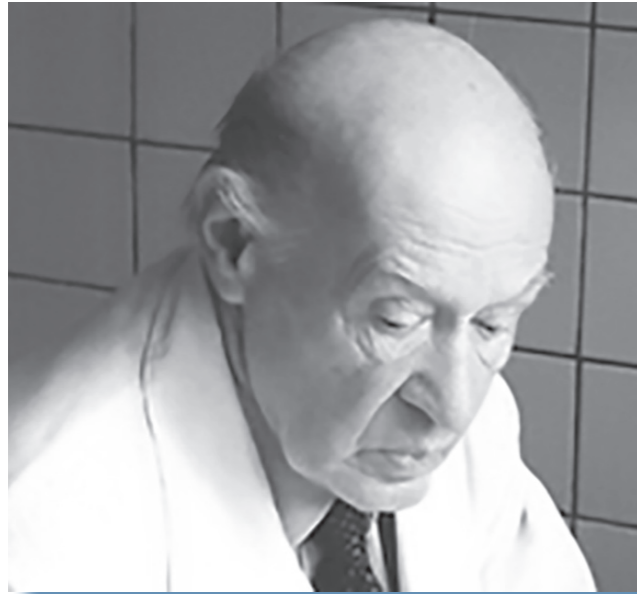
С 1966 года работа А.М. Молчанова связана с Пущино и с ИБФ АН СССР, где ему было предложено

организовать Математическую лабораторию. В этот период центром научных интересов А.М. Молчанова становятся колебательные процессы в химических и биологических системах. В частности, им была предложена гипотеза о роли колебательных процессов в эволюции и математическая модель иммунитета.

В 1970 году директор НЦБИ АН СССР Г.К. Скрябин поручил А.М. Молчанову организацию в Пущине вычислительного центра. Весной 1972 г., на основании Постановления Президиума АН СССР № 207 от 17 февраля 1972 г. и при поддержке М.В. Келдыша был организован Научно-исследовательский вычислительный центр (НИВЦ) АН СССР. 12 мая 1972 года А.М. Молчанов был назначен исполняющим обязанности директора НИВЦ АН СССР, а 22 февраля 1973 г. стал его директором. В 1970–1990-е годы в центре научных интересов А.М. Молчанова находится методология математического моделирования биологических систем.

В 1992 году НИВЦ АН СССР был преобразован в Институт математических проблем биологии (ИМПБ) РАН. А.М. Молчанов являлся его директором до 22 мая 1998 г., а затем, до конца жизни был главным научным сотрудником.

Он автор более 200 научных работ в области функционального анализа, газодинамики, теории устойчивости, нелинейных колебаний и математического моделирования биологических процессов и систем. Организатор одиннадцати Всесоюзных школ по математическому моделированию сложных биологических систем (1974–1992). Его работа отмечена Правительственными наградами: орден Знак почета и орден Дружбы и двумя медалями.



## ГАВРИЛЮК Борис Карпович

(1928–2014)

Доктор медицинских наук, профессор, лауреат премии Правительства РФ, Член Международного Союза борьбы с ожоговыми поражениями.

Окончил Саратовский государственный медицинский институт, лечебный факультет (1952) с присвоением квалификации врача.

Учился в аспирантуре при кафедре микробиологии Саратовского государственного медицинского института (1952–1955) и по ее окончании защитил кандидатскую диссертацию на тему «Влияние возраста культуры на антигенные, иммуногенные и токсические свойства бактерий дизентерии».

После успешного окончания аспирантуры уехал работать во Владивосток, в НИИ эпидемиологии и микробиологии.

В 1959 году прошел специализацию по культуре ткани и вирусологии в Институте экспериментальной медицины АМН СССР. В этом же НИИ и выполнял экспериментальные разделы будущей докторской диссертации. В этот период Б.К. Гаврилюк увлеченно изучал геморрагический нефрозо-нефрит (геморрагическая лихорадка с почечным синдромом). В 1968 году защитил докторскую диссертацию на тему «Геморрагический нефрозо-нефрит в Приморском крае». Эта работа, посвященная применению культур тканей и иммунофлуоресцентных методов в изучении неизвестных вирусов, является крупным вкладом в теорию и практику указанной инфекции.

В этот период Борис Карпович Гаврилюк разработал ряд ценных предложений по работе с клеточными культурами (щадящий метод трипсинизации ткани; определение степени патогенности различных бактерий по изучению характера их размножения на культурах тканей).

В 1969 году приехал работать в г. Пущино, в Институт биологической физики АН СССР. Основное направление его научных исследований в этот период связано с исследованиями биофизических основ регуляции клеточных процессов, клеточной и тканевой инженерией и методов управляемого клеточного культивирования.

В июле 1974 года по инициативе академика Г.М. Франка в Институте биологической физики была создана Лаборатория культуры ткани. В 1986 году была переименована в Лабораторию роста клеток и тканей. С 1974 по 2014 г. Лабораторию возглавлял Б.К. Гаврилюк.

Б.К. Гаврилюком разработана концепция вирусной реконструкции клеток, имеющая в своей основе взгляд на вирусы как на естественные биоинструменты природы (1975). Позднее эта концепция нашла практическое подтверждение в работах за рубежом. Им впервые была экспериментально обнаружена длительная низкотемпературная устойчивость культур клеток и тканей зимоспящих животных (1983)

25 октября 1999 г. Б.К. Гаврилюку за создание препаратов «Биокол» была вручена государственная премия Правительства России за работу «Создание перфторуглеродных сред для управления жизнедеятельностью клеток, органов и организма».

Наиболее известными разработками Б.К. Гаврилюка являются биосинтетические раневые покрытия и гидрогелевые препараты «Биокол», «Цитокол» и «Re3derm».

Разработанные им раневые и противоожоговые покрытия успешно пройдя клинические испытания, получили разрешение на производство и применение в клинике и в настоящее время широко применяются в практике ожоговых центров России.



## КОНДРАШОВА Мария Николаевна

(1928–2020)

Ученый с мировым именем, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор биологических наук, профессор.

В 1951 году с отличием окончила биологический факультет МГУ по специальности биохимия животных. В Пущино приехала в 1966 году и поступила на работу в Институт биологической физики АН СССР.

М.Н. Кондрашова – родоначальница физиологической митохондриологии. Благодаря необычайному таланту она взрастила древо новой науки на почве физиологического учения И.А. Аршавского и биохимической школы С.Е. Северина, стала основоположницей научно обоснованной метаболитной терапии.

В 1960-е годы она привнесла в биохимию кинетические методы биофизики – полярографическую регистрацию динамических характеристик митохондрий, регистрацию кинетики флуоресцентных и спектральных характеристик ферментативных процессов в неразрушенных тканевых и митохондриальных препаратах.

Одним из значимых вкладов в науку является открытие физиологической активности и сигнального действия янтарной кислоты, которое привело к обнаружению тесной связи двух субстратов митохондрий янтарной и кетоглутаровой кислот с активностью симпатико-парасимпатической нервной системы, которое выделено в новую физиологическую систему – субстратно-гормональную.

Из новых методических подходов и физиологической методологии мир получил целостное представление об особой метаболической роли янтарной кислоты в энергетике митохондрий, жизни клеток и организма. В 1970 году она описала в терминах и понятиях митохондриальной энергетике «периодическую систему элементов состояний»: физиологический биоэнергетический цикл изменений характеристик митохондрий

при переходе от покоя к активности и далее к восстановлению, суперкомпенсации или истощению.

Практическим выходом этих исследований является создание фармацевтическими фирмами ряда препаратов, содержащих янтарную кислоту и которые успешно применяются в качестве лекарственных и биологических добавок к пище.

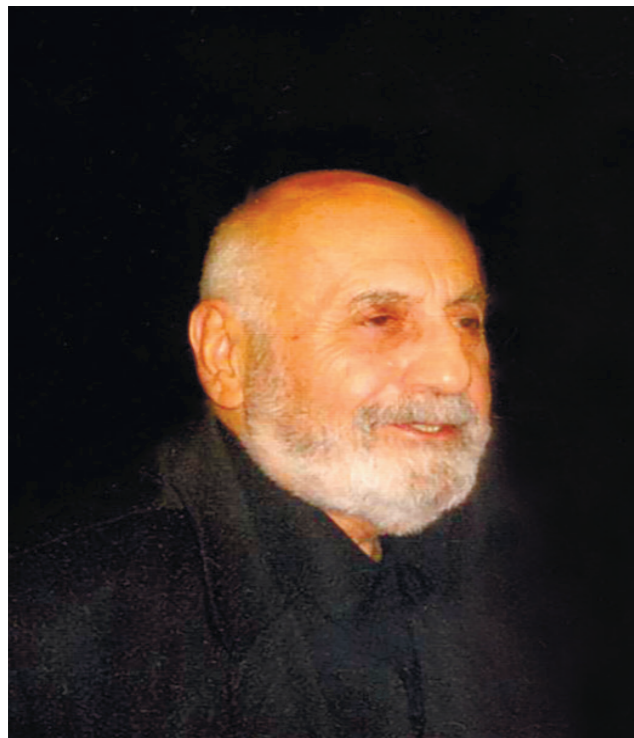
Более чем за четверть века до открытия регуляторной роли сукцината и рецептора янтарной кислоты, еще в 1974–1978 гг., М.Н. Кондрашова первая опубликовала работы «О прорастании митохондриальной регуляции до гормонального уровня» и описала серию исследований о янтарной кислоте как сигнальной молекуле.

Весомый вклад в разработку проблем борьбы с гипоксией внесли Ф.Ф. Белоаярцев и М.Н. Кондрашова. Мария Николаевна детализировала теорию Селье об адаптации биологических объектов к стресс-факторам применительно к митохондриям, личным обаянием и талантом привлекла внимание общества к митохондриям и дала толчок к изучению митохондриальных процессов многими учеными мира.

Вскоре гипотеза М.Н. Кондрашовой была трансформирована применительно к условиям гипоксии, а затем и к ишемии миокарда и других тканей.

Ее интересы были безграничны, от конформеров молекул до нахождения критериев оценки митохондриальной энергетике и гормонального статуса на уровне целого организма.

Научная школа М.Н. Кондрашовой заложила биоэнергетическую основу «активационной» противострессовой терапии, открыла существование глиоксального цикла в бурно растущих тканях животных, внесла новое понимание в механизм целебного действия гидроаэринов и гомеопатических доз различных метаболитов.



## ЧАЙЛАХЯН Левон Михайлович

(1928–2009)

Советский и российский физиолог, профессор кафедры физиологии человека и животных биологического факультета МГУ, директор Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, доктор биологических наук, профессор, член-корреспондент АН СССР (1984), член-корреспондент РАН (1991). Почетный доктор Университета Ульма (Германия); был членом многих научных советов, членом редколлегии журналов «ДАН», «Биофизика», «Биологические мембраны»; автор 4 монографий, около 360 обзоров и научных работ. Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» II ст. (1999).

В сфере научных интересов электрофизиология возбудимых тканей, физиология межклеточных взаимодействий. В лучших традициях отечественной физиологии Л.М. Чайлахян развивал целостное понимание природы человека: он внес в мировую науку пионерский вклад в проблемы индивидуального сознания, межклеточного взаимодействия, клонирования животных, эмбриотехнологии, вышел на передовые рубежи в изучении стволовых клеток.

Участвовал в разработке нового научного направления «геометрического подхода» к возбудимым тканям на элементы с различной геометрической структурой (модель Ходжкина–Хаксли).

Под руководством Л.М. Чайлахяна был проведен первый в мире опыт клонирования млекопитающих методом электростимуляции слияния эмбриональных клеток мышей (1987). До этого в 1940-х гг. опыты по трансплантации клеточных ядер в яйцеклетку земноводных были проведены Г.В. Лопашовым, в 1983 г. профессор биологического факультета К.Г. Газарян успешно передал генетический материал в яйцеклетку рыбы отряда

карпообразных – вьюна. Однако яйцеклетки млекопитающих были значительно более чувствительны к микрохирургическим манипуляциям и инъекционный способ введения кариопластов часто приводил к гибели клетки. Группой Л.М. Чайлахяна была разработана уникальная методика, сочетающая микрохирургию с электрослиянием, и изготовлено специальное оборудование для проведения этой операции. Экспериментальным путем было доказано, что при электростимулируемом слиянии клеток геном не повреждается. Этим новым способом и были получены мышка Машка и мышенок Хуанито, прошедшие полный цикл нормального эмбрионального развития от зиготы до взрослых особей. Было высказано предположение об универсальности данного метода и возможности распространения его на другие клетки животного и растительного происхождения, так как явления электрослияния должны быть подвержены все клеточные мембраны без исключения. Это событие произошло на 10 лет раньше клонирования англичанами известной овечки Долли.

Основные труды: «Электрическая структура миокардиальной ткани» (соавт., 1965), «Входное сопротивление синцитиальных структур» (соавт., 1965), «Анализ функциональных свойств дендритов в связи с их структурой» (соавт., 1966), «Взаимодействие нервных импульсов в узле ветвления: исследование на модели Ходжкина–Хаксли» (соавт., 1971), «Модель клеточных контактов: электрические свойства» (соавт., 1971), «Высокопроницаемые контактные мембраны и их роль в межклеточных взаимодействиях» (соавт., 1981), «Истоки происхождения психики. Душа – это божий дар или продукт естественной эволюции» (1992), «Электрофизиология возбудимых систем. Потенциал покоя» (соавт., 2009).



## БЕРЕСТОВСКИЙ Генрих Николаевич

(1929–2010)

Ученый-биофизик, доктор физико-математических наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации (2001). Многие годы – член двух Научных советов – по биофизике и мембранам, член редколлегии журналов «Биофизика» и «Биологические мембраны».

Награжден Орденом «Знак Почета», тремя медалями, Почетной грамотой Президиума АН СССР и ЦК профсоюза. Занесен в Книгу почета г. Пущино по ходатайству коллектива ИБК РАН решением Собрания представителей города Пущино № 42/9 от 13.09.1996.

Г.Н. Берестовский родился 2 февраля 1929 года в городе Слуцке Минской области Белоруссии.

Окончил физфак МГУ и работал там же на кафедре волновых процессов, с 1960 г. – на кафедре биофизики.

В 1966 году был зачислен в ИБФ АН СССР на должность старшего научного сотрудника, а позднее утвержден заместителем директора по научной работе. С 1981 года – заведующий лабораторией в ИБФ АН СССР, а после реорганизации – в ИБК РАН.

Генрих Николаевич Берестовский является одним из создателей некогда бурно развивавшегося направления биофизики, которое в двух словах можно сформулировать как искусственные мембраны. Экспериментальные и теоретические исследования физико-химических свойств липосом и липидных бислоев, изучение транспортных свойств каналоформеров в этих системах и реконструкция природных ионных каналов – все это внесло существенный вклад в развитие биофизики модельных и клеточных мембран.

Научный интерес Г.Н. Берестовского также фокусировался на исследованиях в области физиологии растительных клеток. Неожиданным результатом, получен-

ным им и его сотрудниками, было обнаружение того, что растительные клетки могут генерировать потенциалы действия. Были проведены пионерские исследования процессов электрической возбудимости растительных клеток с использованием физиологических и биохимических методов и методов математического моделирования. Это позволило идентифицировать и охарактеризовать ионные каналы, обеспечивающие электрическую возбудимость растительных клеток и описать в деталях процесс генерации потенциала действия.

Г.Н. Берестовский в течение многих лет в дополнение к исследовательской, вел и большую научно-организационную работу в качестве заместителя директора Института биофизики клетки РАН по научной работе, затем заведующего лабораторией.

Он был членом двух Научных советов АН СССР (позже – РАН) – по биофизике и биологическим мембранам, членом редколлегии журналов «Биофизика» и «Биологические мембраны».

С 1950-х годов (после окончания МГУ) длительное время преподавал на физфаке МГУ (с 1960 г. на кафедре биофизики).

Имеет свыше 120 научных работ, 4 монографии. Под его руководством выполнено и защищено 3 докторских и 20 кандидатских диссертаций.

Изданные в соавторстве с В.Г. Ивковым книги Генриха Николаевича Берестовского («Динамическая структура липидного бислоя» и «Липидный бислой биологических мембран») имеют высокий уровень цитирования, что также говорит о высоком авторитете ученого в научном мире и востребованности его трудов.



## ВИНОГРАДОВА Ольга Сергеевна

(1929–2001)

Заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук, профессор О.С. Виноградова была одним из наиболее значительных представителей российской когнитивной нейронауки.

В 1952 году окончила психологическое отделение философского факультета МГУ. По окончании работала в области нормальной и патологической физиологии центральной нервной системы в отделе патофизиологии Института дефектологии АПН РСФСР. Полученные там данные по исследованию сенсорных процессов объективными методами легли в основу концепции ориентировочной реакции, изложенной в монографии «Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы» (1961). В 1962 году защитила кандидатскую диссертацию. С 1963 года начала исследования нейронных механизмов селекции и записи новой информации. С 1966 года работала в ИБФ АН СССР в должности с.н.с., с 1968 . руководила группой, а в 1969 г. она организовала лабораторию системной организации нейронов и возглавляла ее до конца жизни.

В лаборатории О.С. Виноградовой на основании многолетних систематических исследований был получен уникальный материал об активности нейронов лимбической системы при обработке новой значимой информации. На основании этих результатов О.С. Виноградова развила гипотезу о механизмах обработки информации в гиппокампе. Она сделала заключение, что гиппокамп играет решающую роль в механизмах ориентировочного рефлекса на сенсорные стимулы и работает как компаратор, определяющий будет ли поступившая информация сохранена в памяти (если она новая), или проигнорирована (если она была сохранена ранее). Большой цикл работ О.С. Виноградовой посвя-

щен анализу роли тета-ритма в функции гиппокампа. О.С. Виноградова и ее сотрудники показали, что эндогенным генератором гиппокампального тета-ритма является медиальная септальная область, а частота тета-ритма зависит от интенсивности восходящей афферентации [Vinogradova O.S., Progr. Neurobiol. 1995, v. 37: 523–83]. Другой значительный цикл работ посвящен нейротрансплантации гиппокампа как подхода к изучению механизмов нейрональной пластичности и нейрогенеза. О.С. Виноградова внесла большой вклад в развитие международных связей советской и российской нейронауки. В 1958 году она была членом Оргкомитета Московского симпозиума по нейробиологии, на который впервые были приглашены зарубежные ученые. Этот Симпозиум положил начало развитию сотрудничества советской и международной нейронауки. Работы О.С. Виноградовой получили широкое международное признание. В 1979 году она стала лауреатом премии им. Кеннета Крайка (Кэмбриджский университет, Великобритания) за фундаментальный вклад в изучение функций гиппокампа. Она была членом Международной Организации по исследованию мозга (IBRO) с момента ее организации, а также Европейской Научной Ассоциация, была членом редколлегии международных и российских журналов, выступала с лекциями во многих ведущих университетах мира. Многие поколения советских и российских ученых изучали гиппокамп по ее трудам. О.С. Виноградова обладала исключительно яркой индивидуальностью. Любовь к науке, самоотверженный труд, уникальные знания когнитивной нейронауки и психологии, готовность прийти на помощь, интеллигентность и юмор притягивали к ней многих людей в России и за рубежом.



## ШЕЙНМАН Инна Моисеевна

(1929–2013)

Советский и российский физиолог, биофизик.

Свой первый опыт работы в науке И.М. Шейнман получила в лаборатории Л.А. Орбели в Ленинграде, куда она приезжала, будучи студенткой Кишиневского университета. Кандидатскую диссертацию И.М. Шейнман выполняла уже в Институте высшей нервной деятельности под руководством член-корреспондента АН СССР, профессора Л.Г. Воронина. Неожиданный поворот судьбы в 1964 г. привел молодого кандидата наук в только что организованный Институт биофизики АН СССР по приглашению одного из руководителей научного центра А.Н. Черкашина. В тот период в планах развития центра было создание Института проблем памяти, а специализацией И.М. Шейнман были именно процессы памяти и обучения. Это было время становления нового для советской и мировой науки направления – нейрофармакологии. Оживленные дискуссии вызвали результаты, полученные американским ученым МакКоннеллом по возможности сохранения «следов» памяти у планарий при регенерации за счет неизвестных в то время биологических субстанций. Инне Моисеевне было поручено проверить эффекты, обнаруженные зарубежными коллегами, и освоить работу с формированием условных рефлексов у беспозвоночных.

Инна Моисеевна Шейнман была одним из первых сотрудников, приступивших к экспериментам в Институте биологической физики АН СССР, в помещении вивария, который стал первым «пристанищем» экспериментаторов, – И.М. Шейнман, Б.Н. Вепринцева, С.Э. Шноля. Были проведены первые опыты с планариями, результаты которых опубликованы в 1966 году и стали первыми научными работами, выполненными

в Пушчинском научном центре. И.М. Шейнман сумела организовать системное изучение процессов формирования рефлексов у планарий и поиска их морфологической и химической основы. Ею были предложены методы объективной регистрации поведения планарий, в том числе, при изучении процессов морфогенеза и памяти, в особенности, прижизненная морфометрия, позже модифицированная с применением компьютерной техники, в сотрудничестве с лабораторией члена-корреспондента АН СССР Г.Р. Иваницкого. В исследованиях пушчинских ученых были подтверждены результаты, указывающие на существование химических «носителей» информации, обеспечивающих образование устойчивых межнейронных связей при развитии и регенерации планарий.

Усилиями И.М. Шейнман и ее небольшой группы были введены в культуру расы пресноводных планарий *Girardia tigrina*, и *Schmidtea mediterranea*. Поддержание культур сейчас курируют ученики и последователи И.М. Шейнман, сотрудники ИБК РАН Н.Д. Крещенко и А.Н. Карпов.

Работа с планариями на протяжении нескольких десятилетий позволила сделать принципиально прорывные работы сначала в области действия химических регуляторов морфогенеза (нейропептидов), а затем показать биологическое действие слабых и сверхслабых магнитных полей, выполненные в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Институте биофизики клетки РАН. Результаты многолетних исследований обобщены в монографии: *Шейнман И.М. Регуляторы морфогенеза планарий и их адаптивная роль.* – М. : Наука, 1984.



## ЛЕЖНЕВ Энрик Иванович

(1930–2017)

Доктор технических наук, профессор, создатель начальной школы специального приборостроения.

В 1953 году окончил Ленинградский институт авиационного приборостроения по специальности «Электрооборудование самолетов» и распределен на предприятия МАП СССР, где занимался новыми разработками в области электротехники. С 1953 по 1966 г. работал на заводе № 41 и в филиале НИИ № 1 МАП СССР.

В 1966 году Э.И. Лежнев зачислен в ИБФ АН СССР в создаваемый член-корр. АН СССР В.В. Тихомировым отдел Автоматизации биологического эксперимента руководителем группы автоматики. В этот период научные интересы Э.И. Лежнева лежат в области разработки приборов оперативного анализа физиологических и морфологических свойств микробной культуры и построения аппаратуры культивирования на основе использования этой информации по типу многосвязанных самонастраивающихся систем. При непосредственном участии Э.И. Лежнева разработаны двухкоординатные регистрирующие приборы дискретного и непрерывного действия.

В 1970 году Э.И. Лежнев становится заведующим Лабораторией процессов и аппаратуры культивирования клеток, которая в 1993 г. была реорганизована в Лабораторию цитотехнологий. Инженер по образованию, Э.И. Лежнев руководит работами по разработке аппаратуры, обеспечивающей процессы культивирования метанооксиляющих микроорганизмов. Исследовательские работы завершились созданием модельной установки «Лакмус», в которой отражены структурные особенности системы культивирования метаноокислителей. Группой ученых, под руководством Э.И. Лежнева были разработаны и переданы в опытно-конструкторское производство Института физиологии им. А.А. Бого-

мольца для выпуска малых серий приборы: регистратор (РДД-1) и насос перистальтический (НП-1). Эти приборы рекомендованы для серийного производства.

Была создана система «Волога» и инкубатор ГПИ-1, была описана методика измерения удельного коэффициента массопередачи.

В 1974 году начата работа по созданию комплекса приборов для управляемого культивирования клеток «Целлотрон». Результатом работ явилась разработка основ проектирования аппаратуры для управляемого культивирования тканевых клеток, изготовление лабораторных макетов реакторов, измерительных и исполнительных устройств, их апробация в условиях биологического эксперимента, создание макетной аппаратуры для исследований в области экспериментальной медицины, проведение ОКР и выпуск установочной партии аппаратуры лабораторного применения. Эти работы были отмечены Золотой медалью Лейпцигской ярмарки 1984 г. и Золотой медалью ВДНХ СССР.

Э.И. Лежнев – участник разработки ферментационных аппаратов: дисперсно-аэрационного диско-пленочного, пенно-пленочного и мембранного, исследований и решения задачи прижизненного морфометрического анализа микроорганизмов.

Работая над решением разных задач, он интуитивно заранее чувствовал не только цель, но и результат, который будет достигнут. Это качество позволяло ему быть хорошим учителем и коллегой для своих сотрудников. Своим примером он учил не самим решениям задач, а подходам к их решению. Такой способ обучения позволял научить других тому, что самому без опоры на них реализовать было бы невозможно. Это бесспорно можно назвать талантом исследователя и руководителя.



## ШНОЛЬ Симон Эльевич

(1930–2021)

Советский и российский биофизик, историк советской и российской науки. Профессор, доктор биологических наук.

В 1950 году С.Э. Шноль получил диплом биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, и затем был направлен на работу по применению радиоактивных изотопов на кафедру медицинской радиологии Центрального института усовершенствования врачей, где работал в качестве старшего лаборанта, ассистента (1954), доцента (1959). В 1960 году перешел на работу в МГУ в качестве сначала старшего научного сотрудника, а затем (1962) доцента кафедры биофизики физического факультета. С 1975 года – профессор кафедры биофизики. Читал курс лекций «Общая биохимия» и лекции по истории науки.

Л.А. Блюменфельд пригласил Симона Эльевича преподавать на кафедре биофизики Физического факультета МГУ. Школу Л.А. Блюменфельда и С.Э. Шноля прошли тысячи студентов. Многим открыл путь в Науку С.Э. Шноль. Среди них А.М. Жаботинский (лауреат Ленинской премии 1980), изучавший по инициативе Симона Эльевича физико-химический механизм необычной осциллирующей в гомогенной среде реакции Б.П. Белоусова. Ныне реакцию Белоусова-Жаботинского знают и изучают биофизики всего мира. Среди учеников Симона Эльевича такие известные ученые, как В.И. Дещеревский, А.Д. Базыкин, В.И. Брусков, Ф.И. Атауллаханов, А.А. Замятин, А.П. Сарвазан, А.Е. Букатина, В.Н. Морозов, Д.П. Хараков, В.И. Лобышев, Т.А. Зенченко и многие другие.

В 1963 году академик Г.М. Франк пригласил С.Э. Шноля в Институт биологической физики АН СССР. Он был одним из основателей Пушчинского

Института Биофизики. Здесь Симон Эльевич защитил кандидатскую (1956) и докторскую диссертации (1970), стал профессором (1973), был удостоен звания «Почетный гражданин г. Пушкино».

В 1963 году стал руководителем лаборатории физической биохимии в Институте биофизики в Пушкино.

Первые научные работы были посвящены свойствам ферментов, расщепляющих АТФ, и природе макроэргических фосфатов, а также применению радиоактивных изотопов в экспериментальных и клинических исследованиях.

Научное наследие Симона Эльевича огромно. Беспрецедентна его монография «Физико-химические факторы эволюции». Историкографические изыскания и воспоминания Симона Эльевича широко известны по ряду книг, среди них «Герои и злодеи науки», «Л.А. Блюменфельд. Биофизика и поэзия».

Любимым делом всей жизни Симона Эльевича стали невероятные по скрупулезности ежедневные (на протяжении более 60 лет) исследования колебательных процессов, происходящих под влиянием космофизических факторов, во всех живых и неживых структурах от мегасистем до излучений элементарных частиц. За рубежом эти исследования получили высочайшую оценку и поддержку. Изучение этих явлений предстоит продолжить ученым всего мира.

Симон Эльевич много лет был председателем жюри Школьной биологической олимпиады МГУ. При его активном участии были разработаны принципы составления творческих олимпиадных задач по биологии. Кроме того, Симон Эльевич читал лекции «Биологические часы» в телевизионном проекте «Academia» канала «Россия-Культура».



## ВАЗИНА Альвина Андреевна

(1931–2021)

Советский и российский биофизик, с 1967 по 2019 гг. – заведующая Лабораторией кристаллофизики и рентгеноструктурного анализа с использованием синхротронного излучения.

Альвина Андреевна Вази́на в 1954 г. получила диплом физического факультета Ленинградского университета, после чего поступила в аспирантуру к Г.М. Франку, где главным предметом исследований стала проблема: «Чем структура живого отличается от структуры не живого».

В 1966 году, после защиты кандидатской диссертации, А.А. Вази́на продолжила изучение этой проблемы, в возглавляемой ею долгие годы Лаборатории кристаллофизики и рентгеноструктурных исследований с использованием синхротронного излучения в ИБФ АН СССР, а затем в ИТЭБ РАН.

Альвина Андреевна Вази́на – один из основателей нового направления научных исследований, возникшего в начале 70-х гг. XX в. – использование интенсивного рентгеновского синхротронного излучения электронных ускорителей для изучения биологических объектов. Одной из первых в мире она начала применять в рентгеноструктурном анализе биологических молекул, клеток и тканей синхротронное излучение. Удивительно, что, развивая столь тонкие инструменты исследования молекулярных структур, она видела, чувствовала и понимала значимость молекулярных структур для биологического объекта как целостной системы.

Широта ее интересов и активность были необычайны. Она сама любила экспериментировать и своей энергией притягивала десятки людей. Ей предоставлялась

возможность работать во многих научных коллективах: в Ереване, Гренобле, Эдинбурге, Новосибирске, Курчатовском центре, Дубне, Киеве и любимом Ленинграде.

Ей удалось совершить революционный прорыв в рентгенодифракционных исследованиях биологической материи, уменьшив время экспозиции с часов до миллисекунд, и снять первое в мире дифракционное кино, зарегистрировав в мышце лягушки короткоживущее состояние динамики наноструктурной упорядоченности в процессе мышечного сокращения, на многие годы опередив зарубежные лаборатории.

Исследования рентгеновской структуры разнообразных объектов – белков и филаментов мышц, шелка, волос человека, трансформированных опухолей тканей, протеогликанов слизи кишечника и кожи – позволили А.А. Вазиной решить ключевой вопрос: как структурные механизмы обеспечивают сочетание эластичности, упругости и адаптивности тканей. В мышечном белке тайтине она выявила гетерогенное двухфазное разделение линейной структуры в нанодиапазоне, когда в одной макромолекуле устойчиво сосуществуют «кристаллическое» и разупорядоченное состояние, и реализуется ориентационное плавление. Именно с помощью синхротронных исследований «подняла на щит» и показала роль структуры межклеточного матрикса.

За теоретико-расчетные и экспериментальные работы по использованию синхротронного излучения для исследования структуры биополимеров в составе коллектива лаборатории в 1979 г. была удостоена Премии Государственного комитета по науке и технике Совета Министров СССР.



## КОЛАЕВА Стелла Германовна

(1931–2003)

Советский и российский физиолог, биофизик.

Стелла Германовна родилась в г. Томске, окончила среднюю школу в г. Новосибирске. В 1949 году поступила в Новосибирский медицинский институт, после окончания которого с 1955 по 1958 гг. работала на кафедре нормальной анатомии ассистентом.

В 1958 году поступила в аспирантуру Института экспериментальной биологии и медицины СО АН СССР. Диссертацию на соискание степени кандидата медицинских наук «Гистохимическое изучение белков соединительной ткани кожи и аорты в норме и при регенерации» С.Г. Колаева защитила в 1962 г., затем работала младшим научным сотрудником в лаборатории эндокринологии ИЭБМ СОАН СССР (впоследствии – Институт цитологии и генетики СО АН СССР). В начале своей научной биографии С.Г. Колаева заинтересовалась уникальным природным явлением – зимней спячкой млекопитающих. Заметную роль в становлении интересов молодого ученого, медика и физиолога, сыграли исследования Н.И. Калабухова, который первый в Советском Союзе начал заниматься механизмами гибернации млекопитающих.

В 1974 году С.Г. Колаева поступает на работу в Институт биологической физики АН СССР в Лабораторию биофизики живых структур Отдела биофизики клетки, который возглавлял А.Ю. Буданцев. Ей удается убедить директора ИБФ АН СССР, академика Г.М. Франка в целесообразности комплексных исследований явления гибернации у млекопитающих с использованием всех доступных на тот момент биофизических, морфологических и биохимических подходов. Обладая знаниями и опытом в области эндокринологии, иммунологии, ги-

стологии, С.Г. Колаева собрала коллектив взаимодополняющих друг друга биофизиков, биохимиков, специалистов по биоэнергетике (Ю.М. Кокос, Д.А. Игнатъев, Л.И. Крамарова, Е.Н. Ильасова и др.). Это позволило выполнить уникальные и в стране, и в мире исследования по различным аспектам зимней спячки. Так, российским ученым удалось показать особенности пролиферации клеток различных органов при гибернации, выяснить роль кортикостероидов в регуляции сезонных ритмов, охарактеризовать спектр эндогенных регуляторов на разных стадиях сезонного цикла, особенности ионного гомеостаза в тканях.

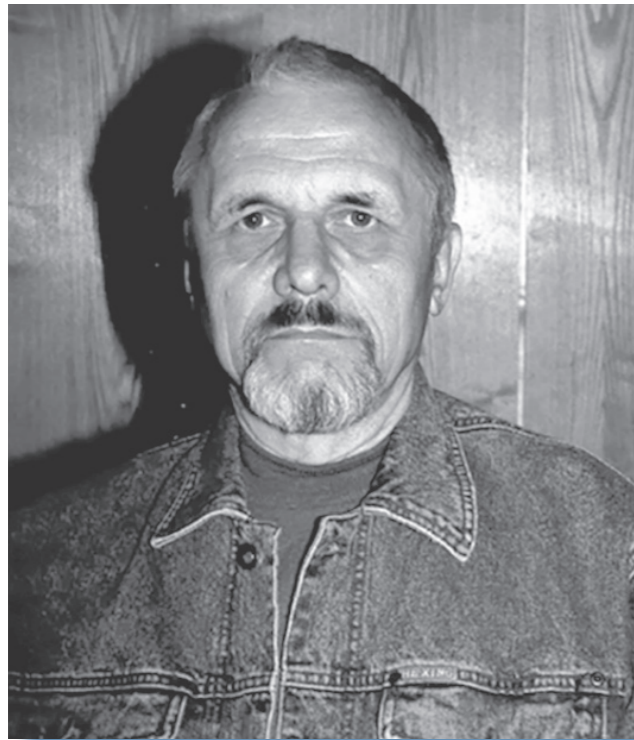
Список публикаций С.Г. Колаевой с соавторами представляет собой поистине энциклопедию, посвященную проблемам гибернации. С.Г. Колаева пользовалась большим уважением своих зарубежных коллег из Канады и Швеции, которые воспринимали ее как лидера в исследовании проблем гипометаболизма.

Стелла Германовна Колаева являлась инициатором проведения Всесоюзных школ «Механизмы зимней спячки млекопитающих».

В 1991 году в ИБФ РАН была организована Лаборатория природных гипометаболических состояний млекопитающих, которую Стелла Германовна возглавляла до 2003 года.

Благодаря энтузиазму С.Г. Колаевой, умению заражать коллег новыми идеями, богатому научному наследию, работы в области естественного и искусственного гипобоза млекопитающих продолжают в ИБФ РАН в настоящее время под руководством к.б.н. Н.М. Захаровой.





## ЗАИКИН Альберт Николаевич

(1934–2019)

Советский ученый – биофизик, лауреат Ленинской премии (1980). В 1961 году окончил физический факультет Московского государственного университета. Работал на кафедре биофизики Московского университета, в 1964 году лаборатория была переведена в город Пущино. В 1968 году А.Н. Заикин начал работать в Институте биологической физики АН СССР в лаборатории физической биохимии, которой руководил профессор С.Э. Шноль. В тот период он был увлечен проблемой колебательных процессов в биологических системах. В этой лаборатории выполнил и защитил в 1970 году диссертацию «Исследование автоколебательных реакций. Пространственные эффекты в распределенных системах».

Год спустя А.М. Жаботинский из той же лаборатории защитил докторскую диссертацию на тему «Исследование гомогенной химической автоколебательной системы». Далее совместная статья А.Н. Заикина и А.М. Жаботинского «Распространение концентрационных волн в двумерной жидкофазной автоколебательной системе», основанная на исследовании колебательной реакции Б.П. Белоусова, была опубликована в самом известном научном журнале Nature и вызвала международный интерес [Zaikin A.N., Zhabotinsky A.M. Concentration wave propagation in two-dimensional liquid-phase self-oscillating system // Nature. 225. 535–537, 1970]. Так были открыты концентрические автоволны в гомогенной активной химической среде.

Параллельно в Институте биологической физики АН СССР в лаборатории возбудимых систем, руководимой доктором физико-математических наук В.И. Кринским, наряду с концентрическими волнами были

математически предсказаны, а затем на полосках сердечной ткани экспериментально обнаружены спиральные волны (ревербераторы).

Наконец, в лаборатории механизмов организации биоструктур, руководимой членом-корреспондентом АН СССР Г.Р. Иваницким, была создана матричная возбудимая огневая энергетически проточная модель. На этой модели в эксперименте можно было наблюдать все процессы перехода различных вариантов автоволн и их зависимости от энергетического протока. Были исследованы путем изменения подачи энергии вариации рефрактерного периода при передаче возбуждения от точки к точке. Эта модель объединила физические, химические и биологические возбудимые системы в одно целое.

В 1980 году Г.Р. Иваницкому, А.Н. Заикину, А.М. Жаботинскому, В.И. Кринскому и Б.П. Белоусову (последнему посмертно) была присуждена Ленинская премия за работу «Обнаружение нового класса автоволновых процессов и исследование из роли в нарушении устойчивости распределенных систем». Ключевые слова в этой формулировке: «нового класса» и «нарушение устойчивости». Ленинская премия в СССР в те годы была высшей наградой за достижения в науке.

После 1980 года А.Н. Заикин был соавтором еще одной интересной работы по обнаружению бифуркационной памяти в системе свертывания крови. В целом А.Н. Заикин опубликовал в качестве автора и соавтора 80 научных работ в области биофизики и химической физики.



## ИВАНИЦКИЙ Генрих Романович

(1936)

Советский и российский биофизик, выдающийся ученый и организатор науки, с 1976 г. член-корреспондент АН СССР, лауреат Ленинской и Государственной премий СССР и Премии Правительства РФ.

В 1954 году с золотой медалью окончил московскую школу № 525. В 1960 году получил диплом инженера радиотехнического факультета Московского авиационного института. Под влиянием идей Н. Винера о кибернетике еще студентом заинтересовался проблемами биологии и был приглашен в 1959 году академиком Г.М. Франком на работу в ИБФ АН СССР.

В 1960 году защитил диплом на тему «Электронный анализатор микрообъектов», в 1964 г. защитил кандидатскую диссертацию «Разработка методов автоматического подсчета и измерения клеток мозга». Результаты вошли в справочник «Мозг человека в цифрах и таблицах» (1964). Защитил докторскую диссертацию «Методы машинного анализа морфологии клеток и срезов ткани» (1970). Результаты работ стали самостоятельным разделом в международном справочнике по микроскопии (Берлин, 1973).

Наряду с научной работой 25 лет был директором сначала ИБФ АН СССР (1976–1987), затем (2001–2015) ИТЭБ РАН. 13 лет возглавлял Научный центр биологических исследований (1972–1985) и много сделал для его развития. В настоящее время является научным руководителем ИТЭБ РАН.

В 1976 году организовал издание серии монографий под общим названием «Теоретическая и прикладная биофизика», были изданы 12 монографий по разделам биофизики (1977–1990). Вел большую работу как член исполкома Международного союза чистой и приклад-

ной биофизики (1978–1984). В 1982 году организовал Первый съезд биофизиков СССР. С 1980 года по сей день – член редакционных коллегий научных журналов: «Успехи физических наук», «Биофизика», «Компьютерные исследования и моделирование», член редакционного совета журнала «Биологические мембраны».

С 2001 года – декан факультета биофизики и биомедицины Пущинского государственного естественно-научного института. За период 1970–2000 гг. сформировал несколько научных школ (компьютерная биология; биосинергетика; биоматериалы на перфторуглеродной основе; анализ динамики тепловых портретов для биологии и медицины).

Внес большой вклад в науку, создавая и реализуя крупные наукоемкие проекты. Многие из них были отмечены премиями Федерального значения:

- Государственная премия СССР (1978) – «за разработку принципов построения автоматизированных сканирующих систем оптической микроскопии, создание и внедрение на их основе комплекса приборов для анализа микрообъектов в научных исследованиях и промышленности»;
- Ленинская премия (1980) – «за обнаружение нового класса автоволновых процессов и исследование их роли в нарушении устойчивости возбудимых распределенных систем»;
- Премия Правительства РФ (1999) – «за создание перфторуглеродных сред для управления жизнедеятельностью клеток, органов и организма».

Им опубликовано свыше 300 научных статей, 7 монографий, 20 патентов и свыше 80 научно-популярных и публицистических статей.



## ГАЗИЕВ Ажуб Ибрагимович

(1937–2022)

Доктор биологических наук, профессор, Президент Радиобиологического общества.

Родился в 1937 г. в Дагестане. Высшее химико-биологическое образование получил в Ташкентском фармацевтическом институте. Одновременно учился на химическом факультете Ташкентского государственного университета (1957–1962). Закончил аспирантуру по специальности биохимия (1965). Ранние исследования связаны с изучением кинетики обновления серо-содержащих соединений в опухоли и тканях опухоленосителя, роли свободных радикалов и антирадикальных соединений в процессах канцерогенеза и лучевой реакции организма.

Заведующий Лабораторией биохимии НИИ рентгенологии, радиологии и онкологии Министерства здравоохранения Узбекской ССР. Занимался исследованиями роли свободных радикалов и антирадикальных соединений в процессах канцерогенеза и лучевой терапии (1965–1966).

Защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Кинетика обновления серосодержащих соединений в опухоли и в организме опухоленосителя» (1966).

С 1966 года работал в ИБФ АН СССР в г. Пущино, занимался изучением повреждения и репарации генома клеток. Защитил докторскую диссертацию на тему: «Молекулярные механизмы репарации одностранных разрывов ДНК, индуцируемых гамма – радиацией» (1975). С 1975 года заведующий Лабораторией радиационной молекулярной биологии.

С 1966 года работал в ИБФ АН СССР (Пущино), занимался изучением повреждения и репарации генома клеток, одновременно являлся:

- заместителем директора ИТЭБ РАН по научной работе (1991–1995 и 2001–2006);
- заместитель председателя Президиума Пущинского научного центра АН СССР (1977–1989);
- руководил магистерской программой «Радиоэкология и генетическая безопасность» Пущинского государственного университета;
- куратор направления «Действие малых доз радиации» Международной программы «Биофизика» СЭВ (1983–1989).

В 1975 году на базе Сектора молекулярных основ стабилизации генома в Институте биологической физики АН СССР А.И. Газиевым была организована Лаборатория радиационной молекулярной биологии. В 1979–1981 годы в Лаборатории проводились исследования по радиационной биологии термофильных микроорганизмов с финансовой поддержкой Главмикробиопрома СССР. А.И. Газиев являлся Председателем программного и организационного комитетов ряда Съездов по радиобиологическим исследованиям.

Ажуб Ибрагимович – из организаторов Радиобиологического общества при АН СССР, избирался президентом Общества. Член ряда научных советов, академий.

Инициировал проведение и руководил работами по изучению малых доз радиации и последствий радионуклидного загрязнения в связи с аварией на Чернобыльской АЭС.

А.И. Газиев как специалист в области молекулярной радиационной биологии, является автором более 200 научных работ.



## ПОДЛУБНАЯ Зоя Александровна

(1937–2018)

Советский и российский биофизик, историк советской и российской науки, профессор, доктор биологических наук, Заслуженный деятель науки.

З.А. Подлубная в 1960 году закончила с красным дипломом химический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, после чего поступила в аспирантуру.

Свои научные исследования З.А. Подлубная сосредоточила на изучении биополимеров, в частности, белков, и в 1965 году успешно защитила кандидатскую диссертацию на тему «Процессы ассоциации и диссоциации белков при многокамерном электродиализе».

В 1965 году академик Г.М. Франк пригласил Зою Александровну на работу в Пущино, в Институт биологической физики АН СССР, с которым оказались неразрывно связаны вся ее дальнейшая жизнь и научная карьера.

Под ее руководством была организована научная группа по изучению структурно-функциональных свойств мышечных белков, входившая в состав лаборатории Франка. В Институте З.А. Подлубная стала одним из ведущих специалистов в области мышечного сокращения; в 1990 г. блестяще защитила докторскую диссертацию на тему «Структурно-функциональные исследования сократительных нитей и их отдельных белковых компонентов в поперечно-полосатых мышцах позвоночных».

В первые годы работы в группе З.А. Подлубной были выполнены пионерские исследования фрагмента миозина – легкого меромиозина и его упаковки в створе толстой нити. В дальнейшем было показано, что толстая нить – сложный мультибелковый комплекс,

в котором ряд минорных белков выполняет как ферментативные, так и регуляторные функции.

Успеху исследований способствовало то, что Зоя Александровна была также прекрасным специалистом в электронной микроскопии, успешно применяя на практике свои навыки и умения.

Группа З.А. Подлубной в 1991 году была преобразована в лабораторию структуры и функции мышечных белков Института теоретической и экспериментальной Биофизики РАН, образовавшегося при разделе Института биологической физики. Основными направлениями работы этой лаборатории стали структурно-функциональные исследования сократительных нитей и составляющих их белков скелетных, сердечных и гладких мышц; выяснение их роли в механизмах мышечного сокращения.

З.А. Подлубная проводила активную работу по подготовке молодых специалистов, руководя стажерами и аспирантами. Практически все они в дальнейшем успешно защищали диссертации и приобретали известность в научном сообществе. За консультациями к З.А. Подлубной и ее ученикам регулярно обращались как отечественные, так и зарубежные специалисты в области мышечных исследований.

Она была избрана членом Научного Совета по проблемам биологической физики РАН и руководила в нем секцией «Биологическая подвижность». Ее большая научно-организационная работа как председателя этой секции была направлена в первую очередь на объединение усилий ученых разных институтов России для решения актуальных проблем мышечного сокращения в рамках объединенных проектов.



## СЕЛЬКОВ Евгений Евгеньевич

(1937–2014)



## ЖЕЛЕЗНАЯ Людмила Алексеевна

(1938–2018)

Доктор физико-математических наук, профессор.

За годы работы в Институте он стал одним из ведущих специалистов по математическому моделированию биохимических систем, крупным ученым с мировым именем и создателем научной школы.

В Пушино приехал в 1964 году и был принят в ИБФ АН СССР на должность старшего инженера. Диплома об окончании ВУЗа у него тогда еще не было. Чтобы получить диплом, он экстерном сдавал экзамены в Ленинградском институте киноинженеров, который успешно закончил в 1967 г. по специальности звукотехника. При этом не прерывал работу по интересующим его проблемам математического описания хронобиологии и метаболизма биосистем. Уже в 1972 году ему доверили руководить математической лабораторией. В 1972 году Е.Е. Селькову была присуждена ученая степень кандидата физико-математических наук, а в 1980 г. – ученая степень доктора наук. Он стал членом редакционного совета международного журнала Хронобиология (International Journal of Chronobiology).

Сравнение метаболизма организмов от простейших до человека привело его к выводу, что так называемый древний метаболизм в регуляторном отношении является базисом более сложных метаболизмов. Схема регуляции повторяется в отделах метаболизма у более сложных организмов (принцип «матрешки»). Этот процесс – нелинейный, подобный асинхронным качелям. По сути, такое рассмотрение процессов метаболизма аналогично описанию электрического генератора Бальтазара Ван дер Поля.

Следующим шагом для понимания клеточной организации была функциональная реконструкция метаболизма организмов, основанная на методах мате-

матического моделирования полиферментных систем. Более 19 лет Е.Е. Сельковым с сотрудниками велась работа по созданию банка данных по ферментам и метаболическим путям EMP (Enzyme Metabolic Pathway). На основе фактографической информации из EMP и генетических баз данных по аминокислотным и нуклеотидным последовательностям в 1990-е гг. была разработана информационная система WIT для метаболической реконструкции полностью или частично секвенированных геномов организмов. Однако эти работы не были завершены.

Финансовый кризис в России 1998 г. вызвал вторую волну эмиграции научных сотрудников из ИТЭБ РАН.

Е.Е. Сельков с семьей уехал по приглашению в Арагонскую лабораторию (США), где хотел заниматься реконструкцией метаболизмов в рамках программы по секвенированию геномов. По состоянию здоровья он так и не смог адаптироваться к новым для себя условиям в США, часто болел. Особых научных успехов там он не достиг. В 2014 году вернулся в Пушино.

Тем не менее, то, что он успел сделать за свою жизнь достойно восхищения. Он опубликовал свыше 100 научных статей в престижных журналах. Тесно контактировал с зарубежными исследователями. Подводя итоги исследований, написал 2 монографии. Первую с немецким исследователем И. Райхом, вторую совместно с двумя заведующими лабораториями ИБФ АН СССР, где также разрабатывались методы математического моделирования. Особо следует отметить монографию *Иваницкий Г.Р., Кринский В.И. и Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки.* – М.: Наука, 1978, которая и сегодня не потеряла свою актуальность, стала классической и широко цитируется.

Молекулярный биолог, специалист по рентгенографии полимеров.

Дипломную работу выполняла под руководством к.ф.-м.н. А.А. Вазинной. Окончив МГУ в 1967 году перешла на работу сначала в Институт молекулярной биологии АН СССР, а затем в организованный в Пушино Институт белка АН СССР в Лабораторию сократительных белковых структур. С 1969 года вместе со всей Лабораторией перешла в Институт биологической физики АН СССР, где совместно с А.А. Вазинной развивала новое направление – исследование жидкокристаллического состояния биополимеров в 1974 году защитила кандидатскую диссертацию. За теоретико-расчетные и экспериментальные работы по использованию синхротронного излучения для исследования структуры биополимеров в составе коллектива лаборатории была удостоена Премии Государственного комитета по науке и технике Совета Министров СССР (1979).

С 1980 года возглавляла работы, проводимые совместно с НИВЦ АН СССР, по изучению структуры и свойств слоя слизи, покрывающего внутренние тракты тела. Полученные ею данные принципиально поменяли существующие на то время представления о распределении молекул гликопротеинов в слизи и открыли возможность для изучения этого нового класса биополимеров. Эти исследования заложили фундамент для долгого и плодотворного сотрудничества с Институтом скорой помощи им. Склифосовского и Института биохимии АН СССР.

Людмилой Алексеевной Железной совместно с д.б.н. Н.И. Матвиенко (Институт белка АН СССР) в 1982 г. начаты работы по клонированию генов со-

кратительных белков. Далее основным направлением ее исследований было изучение структурной организации и регуляции экспрессии генов систем модификации-рестрикции. В 2002 году ею была защищена докторская диссертация, обобщающая эти исследования.

В 2000-х годах Людмила Алексеевна Железная руководила исследованиями по изучению нового класса ферментов систем модификации-рестрикции – сайт-специфических нуклеаз. Один из этих ферментов, сайт-специфическая нуклеаза N.BspD6I, был обнаружен в природе, проклонирован и всесторонне изучен. Этот тип ферментов нашел широкое применение во многих рутинных лабораторных методиках и на его основе предложены новые молекулярно-биологические технологии. Один из таких методов, предназначенный для диагностики вирусных и наследственных заболеваний, основанный на использовании нуклеазы и флюоресцентного зонда, был разработан под руководством Л.А. Железной. Под ее руководством был начат цикл работ по изучению феномена формирования новой генетической информации белками.

С 2008 года в течение нескольких лет, параллельно с работой в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Людмила Алексеевна руководила группой молекулярной генетики Института белка РАН, более 30 лет читала лекции и вела практические занятия по молекулярной биологии при филиале МГУ в Пушино.

Под руководством Л.А. Железной подготовлено множество высококвалифицированных специалистов в области генной инженерии и молекулярной биологии.



## ЖАБОТИНСКИЙ Анатолий Маркович

(1938–2008)

Советский и американский биофизик, физикохимик. Лауреат Ленинской премии (1980).

А.М. Жаботинский широко известен как один из основоположников направления, связанного с изучением колебательных процессов в химии, биохимии и биологии.

Окончил Физический факультет МГУ. Он был в группе студентов, которые добились создания кафедры биофизики на Физическом факультете МГУ (1959).

После окончания университета А.М. Жаботинский поступил в аспирантуру, где его руководителем стал С.Э. Шноль, который предложил ему заняться исследованиями механизма колебательной химической реакции, открытой в начале 1950-х гг. блестящим химиком, Б.П. Белоусовым. Это стало предметом кандидатской диссертационной работы А.М. Жаботинского (1964).

В 1964 году А.М. Жаботинский продолжает свою работу в ИБФ АН СССР в Пущино.

В 1971 году А.М. Жаботинский защитил докторскую диссертацию по теме «Исследование гомогенных химических автоколебательных систем». Нобелевский лауреат И. Пригожин назвал открытие колебательных химических реакций «научным подвигом века». Это открытие привело к взрывообразному развитию нелинейной динамики в химии и биологии в следующие 20–30 лет. В результате работ Пущинской школы нелинейной динамики открытия Б.П. Белоусова получили широкую известность. Эти исследования произвели такой сильный резонанс в научном мире, что реакция получила двойное имя – реакция Белоусова–Жаботинского.

За цикл работ по автоволновым процессам в химии и биологии коллективу авторов (Б.П. Белоусову,

А.М. Жаботинскому, А.Н. Заикину, Г.Р. Иваницкому, В.И. Кринскому) была присуждена в 1980 году самая престижная в то время в СССР Ленинская премия.

В 1974 году А. Жаботинский стал заведующим лабораторией в недавно созданном Л.А. Пирузяном НИИ по биологическим испытаниям химических соединений.

В начале 80-х гг. А.М. Жаботинский увлекся идеей увеличения эффективности противоопухолевой терапии с помощью динамического воздействия на клетки. В работах его лаборатории было теоретически и экспериментально, в опытах на животных, показано, что периодическое введение противоопухолевых препаратов, скоррелированное с циклом размножения быстро делящихся клеток организма хозяина – клеток кровяной системы и клеток кишечника, позволяет резко увеличить эффективность противоопухолевой терапии.

В 1985 году Институт Пирузяна был расформирован. В 1990 году академик А.И. Воробьев, генеральный директор Всесоюзного гематологического научного центра, предложил А.М. Жаботинскому место заведующего лабораторией, и Анатолий Маркович на короткое время вновь оказался в Институте переливания крови.

В начале 1990-х, когда научная ситуация в России резко ухудшилась и многие ученые покинули страну, А.М. Жаботинский уехал в США. С 1991 года и до конца своей жизни работал в Брандеевском Университете, в Штате Массачусетс, США. Переехав в США, он полностью переключился на изучение особенностей реакции Белоусова–Жаботинского. Наряду с этим А.М. Жаботинский занимался проблемами клеточных основ долговременной памяти. Им были сделаны интересные предсказания, еще ждущие экспериментальной проверки.



## КАМЗОЛОВА Светлана Григорьевна

(1938–2022)

Советский и российский молекулярный биолог, биофизик.

Светлана Григорьевна получила среднее образование в г. Пенза и в 1955 г. поступила на Химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Это было время, когда в сферу интересов химиков вошли исследования структуры и принципов функционирования биологических макромолекул – белков и нуклеиновых кислот. После окончания университета Светлана Григорьевна работала в Новосибирском институте органической химии, затем – в Институте радиационной и физико-химической биологии АН СССР в Москве, в 1964 г. поступила аспирантуру при этом же институте. Ее руководителем был выдающийся ученый, один из основоположников отечественной молекулярной биологии Р.В. Хесин.

Именно в это период Р.В. Хесиным была сформулирована проблема белково-нуклеинового узнавания при инициации транскрипции, предопределившая научную биографию С.Г. Камзоловой. Ее кандидатская диссертация была посвящена изучению комплексов РНК-полимеразы с ДНК. Это был период в развитии отечественной биологии, когда российские ученые на равных конкурировали с зарубежными коллегами, а по новизне и оригинальности идей и концепций во многом задавали тон в мировой науке. Так было и с идеями Р.В. Хесина о явлениях горизонтального переноса генетической информации и важности структурной комплементарности и конформационной составляющей в процессах матричного синтеза, к которым относится транскрипция.

С.В. Камзолова привнесла идеи своего научного наставника в Институт биофизики АН СССР, в котором начала работать после окончания аспирантуры, с 1968 г.

По инициативе молодого кандидата наук, С.Г. Камзоловой в ИБФ АН СССР в 1968 г. была создана группа физической химии нуклеиновых кислот в Лаборатории физики ферментных систем в составе Отдела физики биомолекулярных структур, который возглавлял член-корр. АН СССР М.В. Волькенштейн, давшая впоследствии начало Лаборатории физико-химических механизмов функционирования генома. В 1984 году С.Г. Камзолова защитила докторскую диссертацию «РНК-полимераза *E. coli* и регуляция транскрипции». Задачи, которые ставил коллектив и идеи, на которых эти задачи были основаны, во многом опережали свое время. С.В. Камзоловой была разработана методика ковалентной модификации РНК-полимеразы *E. coli* спиновой меткой, использование которой позволило зарегистрировать конформационные изменения фермента при взаимодействии с ДНК, сформулирована проблема поиска «кода» полимеразо-промоторного узнавания, которую впоследствии развивали ее ученики. Под ее руководством выполнен цикл работ по анализу электростатических свойств ДНК в приложении к характеристике промоторных элементов генома, определяющих эффективность экспрессии генов

Светланой Григорьевной Камзоловой опубликовано более 90 статей, подготовлено 6 кандидатов наук, представляющих несколько поколений сотрудников ИБФ РАН и ИТЭБ РАН.



## КОЛОМИЙЦЕВА Искра Константиновна

(1938–2022)

Советский, российский ученый-биохимик, радиобиолог.

В жизни Искры Константиновны Коломийцевой, как в зеркале, отразились все исторические события XX века и судьба отечественной науки – предвоенное детство 1930-х годов, ранее увлечение биологией, учеба в Московском государственном университете им. М.В. Ломоносова на кафедре физиологии в самый драматичный для российской биологии период, с 1948 по 1953 год, работа в науке, в Институте биологической физики АН СССР, затем – в Институте биофизики клетки РАН.

Искра Константиновна родилась в крестьянской семье в Ставропольском крае, прошла путь от скромной учительницы в школе рабочей молодежи до заведующего лабораторией радиационной биохимии и клеточной регуляции Института биофизики клетки РАН.

Ранние работы И.К. Коломийцевой в начале 60-х годов XX века были связаны с природой и механизмами генерации свободных радикалов в опухолевых клетках животных и обычных клетках при действии ионизирующего излучения.

Уже к середине 1960-х годов научные интересы сконцентрировались на природе радиационных повреждений липидов. В своей деятельности Искра Константиновна сохраняла верность выбранной тематике – исследованию метаболизма липидов при радиационном воздействии и различных видах стресса, вызванного природными и техногенными факторами.

Искра Константиновна Коломийцева продолжала и развивала идеи своего наставника, радиобиолога

мирового масштаба Александра Михайловича Кузина. В этой области ею получены результаты мирового уровня, вошедшие в основополагающие концепции радиобиологии и физиологической адаптации.

Особый интерес у Искры Константиновны Коломийцевой вызывало исследование циклических изменений спектра фосфолипидов ядерной оболочки и регуляции активности орнитиндекарбоксилазы при гибернации и холодовой адаптации у млекопитающих. На зимоспящих животных (якутские суслики) ею получены уникальные данные о перераспределении липидов в различных тканях в активном состоянии и при спячке. Характеристика тканеспецифического состава липидов и их субклеточного распределения на уровне органелл было внедрено в практику исследований в Институте биологической физики АН СССР на высочайшем методическом уровне именно И.К. Коломийцевой.

Результаты исследований И.К. Коломийцевой опубликованы в более чем 100 статьях в отечественных и зарубежных журналах и обобщены в монографии «Радиационная биохимия мембранных липидов» (М.: Наука, 1989). Ею подготовлено 9 кандидатов наук и 1 доктор биологических наук, продолжающих работать как в г. Пущино, так и в региональных научных центрах и за рубежом.



## КРИНСКИЙ Валентин Израилевич

(1938)

Советский и российский биофизик, лауреат Ленинской премии.

Учился в МФТИ на факультете радиотехники 1955–1961 годы. С 1961 года аспирант МФТИ. Студентом считал, что наиболее перспективными для физиков являются науки на стыке областей. Первым его интересом стала геофизика. Однако вскоре поменял интерес на биофизику. В конце 50-х годов с группой студентов МФТИ попросил Г.М. Франка рассказать о своей работе и организовать экскурсию во вновь созданный институт биофизики в Пущино. Немного позже, в начале 60-х годов ИБФ АН СССР в Пущино стал базовым институтом МФТИ. В.И. Кринский с 1967 г. преподавал на кафедре физики живых систем МФТИ, где имел возможность отбирать талантливых физтехов для работы в своей лаборатории. В 60-е годы В.И. Кринский участвовал в семинарах выдающегося математика И.М. Гельфанда, посвященных поискам математических решений фундаментальных проблем биологии, которые во многом и сформировали список задач, взгляды и подходы в исследованиях на многие годы вперед. В частности, первые значимые работы В.И. Кринского были посвящены исследованию динамики «клеточных автоматов», предложенных Норбертом Винером, живой интерес к которым испытывал Гельфанд.

В Пущино в ИБФ АН СССР В.И. Кринский работал с 1962 по 1999 гг., был заведующим лабораторией Автоволновых процессов с 1976 г. Защитил диссертации: кандидатскую (1965) и докторскую (1976) по теме: «Автоволны в возбудимых средах».

В 1980 году коллективу в составе: чл.-корр. АН СССР Г.Р. Иваницкий, д.ф.-м.н. В.И. Кринский, к.ф.-м.н. А.П. Заикин, д.ф.-м.н. А.М. Жаботинский присуждена Ленин-

ская премия за обнаружение нового класса автоволновых процессов и исследование их роли в нарушении устойчивости возбудимых распределенных систем.

В.И. Кринский достиг глубокого понимания динамики активных сред, пропагандировал применение термина и концепции автоволн, термина, предложенного Р.В. Хохловым по аналогии с термином «автоколебания». Основные результаты В.И. Кринского, получившие мировое признание, связаны с исследованием автоволновых сред различной природы, в частности химической реакции Белоусова–Жаботинского и миокарда сердца. В руководимой им лаборатории в ИБФ АН СССР (позже, в ИТЭБ РАН) детально в эксперименте и компьютерном моделировании исследовались автоколебания и автоволновые вихри; впервые экспериментально получены многорукавные двумерные вихри, трехмерные скрученные вихри; исследованы трехмерные тороидальные вихри. Предложенные в лаборатории идеи и подходы к изучению аритмий и фибрилляций сердца обсуждаются и применяются и сейчас, в частности, идею малоамплитудной не повреждающей дефибрилляции пытаются реализовать в разных группах в настоящее время.

Результаты работ В.И. Кринского опубликованы в виде более 200 статей и монографий. Соавтор 5 статей в журнале Nature. Под его руководством защищено более 20 диссертаций. Наиболее интересны его брошюры и монографии: *Кринский В.И., Михайлов А.С.* Автоволны. – М.: Знание, 1984; *Кринский В.И., Медвинский А.Б., Панфилов А.В.* Эволюция автоволновых вихрей (волны в сердце). – М.: Знание, 1986. *Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е.* Математическая биофизика клетки. – М.: Наука, 1978.



## ЛЕДНЕВ Валерий Васильевич

(1939–2009)

Профессор, доктор биологических наук.

В 1963 году окончил кафедру биофизики физического факультета МГУ по специальности «физик-экспериментатор». С 1968 года – сотрудник ИБФ АН СССР. Приобретенный опыт работы в Институте кристаллографии, а также трехлетняя стажировка в Королевском колледже Лондонского университета в лаборатории профессора Дж. Хэнсона и освоение нового в то время метода рентгеноструктурного анализа определили направление научной деятельности В.В. Леднева, связанной с исследованием структуры сократительного аппарата мышцы. Проведенное в Англии рентген-дифракционное изучение структуры актиновых нитей легло в основу созданной модели механизма регуляции взаимодействия сократительных нитей поперечно-полосатой мышцы и было опубликовано в 1973 г. в *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology* в соавторстве с английскими коллегами. Защитив докторскую диссертацию, он становится преемником Г.М. Франка в качестве заведующего лабораторией. Широко известны также работы В.В. Леднева по исследованию структуры и функции миозиновых нитей. Наиболее значимым результатом этих работ явилось обнаружение двух структурных состояний акто-миозиновых комплексов и существования конформеров миозиновых головок. Эти работы получили широкий международный отклик и стали предметом нескольких кандидатских диссертаций, выполненных под руководством В.В. Леднева в области регуляции мышечного сокращения.

Интерес к механизмам регуляции биологических процессов постепенно перерос в интерес к физическим

модуляторам этих процессов. С 1988 года новым предметом научного интереса В.В. Леднева стало исследование механизмов влияния слабых магнитных полей на биологические системы. В.В. Леднев выдвинул и разработал оригинальную теорию магнитного параметрического резонанса в биологических системах, которая была опубликована в ряде статей в России и за рубежом. Суть модели заключалась в представлении о воздействии комбинированных магнитных полей на скорость ряда кальций-зависимых биохимических реакций. Позднее модифицированная модель для сверхслабых магнитных полей позволила установить несколько типов первичных мишеней, воспринимающих воздействие магнитных полей на различные биопроцессы, а также определить зависимости величины биоэффектов от параметров используемого поля. Эти работы позволили по новому оценить имеющиеся данные о воздействии на человека слабых магнитных полей, а также стать основой для использования в медицинской практике.

Валерий Васильевич принимал активное участие в педагогической, научной, общественной жизни Института. Он был членом Ученых советов нескольких научных организаций. Он является автором более сотни научных статей и руководитель более 10 диссертаций.

*Hanson J., Lednev V., O'Braien E., Bennet P.* Structure of the Actin-containing filaments in vertebrate skeletal muscle. // *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 1973. *Lednev V.V. & Popp D.* Supercoiling of F-actin filaments. // *Journal of structure biology*, 1990. 103(3): 225–231. *Lednev V.V.* Possible mechanism for the influence of weak magnetic fields on biological systems. // *Bioelectromagnetics*, 1991, 12:71–75.



## КАРНАУХОВ Валерий Николаевич

(1939–2020)

Советский, российский ученый-биофизик, организатор науки.

В.Н. Карнаухов родился в 1939 г. в рабочем поселке Бобрики Донского района Московской области (ныне Тульской области) рано проявил интерес к естественным наукам и изобретательству.

В 1957 году Валерий Николаевич поступил на физфак МГУ. На 3-м курсе В.Н. Карнаухов распределился на кафедру атомной физики (зав. кафедрой акад. Л.А. Арцимович), планировал заниматься управляемым термоядерным синтезом, Разрабатывал ЭПР-спектрометр, выполненный по новой тогда супергетеродинамной схеме, для контроля параметров высокотемпературной плазмы.

В 1963 году он был направлен стажером-исследователем в Институт биофизики АН СССР, где начал работать в Лаборатории биофизики живых структур у Г.М. Франка. Тогда же в ИБФ АН СССР была образована «Группы микроспектрального анализа клеток», состоящая из молодых физиков и биологов. С 1966 по 1973 годы сотрудниками группы было опубликовано 70 печатных работ.

В 1970 году В.Н. Карнаухов защитил кандидатскую диссертацию «Микроспектральные исследования систем окислительного метаболизма живых клеток». В этот же период он много занимается научно-организационной работой: по поручению академика Г.М. Франка курирует строительство Корпуса клетки ИБФ АН СССР, участвует в организации IV Международного биофизического конгресса, самого представительного за всю историю биофизики с приглашением Нобелевских лауреатов и 2500 биофизиков со всего

мира. В 1973 году в г. Пущино состоялся организованный В.Н. Карнауховым симпозиум «Биофизика старения клетки». Впервые геронтологические проблемы рассматривались с позиций биофизики клетки.

В 1971–1974 годах В.Н. Карнаухов – ученый секретарь ИБФ АН СССР. Валерий Николаевич продолжал и экспериментальную работу, которая нашла обобщение в монографиях и натолкнула на новые идеи как в области методологии изучения живых объектов экмониторинга [*Карнаухов В.Н.* Люминесцентный спектральный анализ клеток. – М. : Наука, 1978; *Карнаухов В.Н.* Спектральный анализ в клеточном мониторинге состояния окружающей среды. – М. : Наука, 2001], так и в области биологических функций каротиноидов [*Карнаухов В.Н.* Функции каротиноидов в клетках животных. – М. : Наука, 1973; *Карнаухов В.Н.* Биологические функции каротиноидов. – М. : Наука, 1988]. Во многом на основании работ В.Н. Карнаухова каротиноиды и препараты на их основе получили широкое распространение в фармакологии для повышения устойчивости организма к неблагоприятным воздействиям. В 1976 году на базе научной группы В.Н. Карнаухова был создан Сектор микроспектрального анализа клеток, переименованный позже в Лабораторию с тем же наименованием, впоследствии вошедшей в структуру ИБФ РАН, заместителем директора которого по научной работе В.Н. Карнаухов работал с 1991 по 2006 годы.

Валерий Николаевич Карнаухов является автором более 300 научных и научно-популярных публикаций, им подготовлено 7 кандидатов наук, биофизиков, продолжающих работать в ИБФ РАН и других научных организациях.



## САРВАЗЯН Армен Паруйрович

(1939)

Выдающийся ученый в области био- и медицинской акустики, доктор физико-математических наук, профессор, избранный иностранный член РАН.

А.П. Сарвазян окончил физический факультет Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (кафедра биофизики) в 1964 году. До 1992 года работал в Институте Биологической Физики АН СССР в качестве заведующего лабораторией. С 1992 по 2000 годы он – профессор и заведующий лабораторией Биомолекулярной акустики в Университете Ратгерса штата Нью-Джерси, США.

В 1995 году А.П. Сарвазян создал исследовательскую лабораторию Artann. С момента основания лаборатория получила более 30 грантов от Национального Института Здоровья США (NIH), NASA и других государственных организаций.

А.П. Сарвазян – автор более 200 публикаций и 100 изобретений, защищенных патентами разных стран. Под его руководством выполнено более 40 дипломных работ студентами Московских вузов, защищена 21 кандидатская диссертация.

А.П. Сарвазян внес фундаментальный вклад в развитие молекулярной акустики биологических соединений. Его исследования парциальной адиабатической сжимаемости биологических молекул позволили выявить закономерности по связи структуры, конформационного состояния и гидратации биополимеров с акустическими характеристиками их водных растворов. Им опубликовано более 100 работ в ведущих отечественных и зарубежных изданиях (Nature, Annual Review of Biophysics and Biophysical Chemistry, JASA), посвященных биофизическим приложениям молеку-

лярной акустики, нелинейным акустическим свойствам растворов биологических соединений, определению уравнения состояний жидкостей по измерениям скорости ультразвука при высоких давлениях. Разработаны новые методы и приборы для прецизионных измерений скорости и поглощения ультразвука в малых объемах жидкостей, получены десятки патентов.

Работы А.П. Сарвазяна по сдвиговым волнам, начатые им еще в аспирантуре и продолжающиеся по настоящее время, легли в основу новых методов и приборов медицинской диагностики. В числе этих приборов – ASA (Acoustical Skin Analyzer) для диагностики дерматологических заболеваний путем измерения вязкоупругих параметров кожи, получивший золотую медаль ВДНХ и запатентованный в более чем 10 странах мира. Исследования низкочастотных свойств мягких тканей легли в основу новой области медицинской диагностики (Elasticity Imaging), которая интенсивно развивается с конца 80-х годов. В 1989–1990 годах А.П. Сарвазян провел эксперименты по ЯМР Elasticity Imaging и в 1994 г. предложил идею Shear Wave Elasticity Imaging (SWEI) для визуализации структуры и механических свойств мягких тканей.

В последние годы А.П. Сарвазяном разработаны новые приложения метода обращения времени (Time Reversed Acoustics). Среди медицинских и промышленных приложений следует отметить терапию опухолей мозга, дистанционное обнаружение противопехотных мин, неразрушающий контроль изделий космической техники, создание новых систем фокусировки ультразвука в терапевтических и диагностических приборах.



## ФЕСЕНКО Евгений Евгеньевич

(1939)

Советский, российский ученый-биофизик, член-корреспондент Российской академии наук.

Окончил в 1963 году физико-математический факультет Ростовского Государственного университета. С этого времени до 1990 года вся его деятельность связана с Институтом биологической физики АН СССР, где он был аспирантом, младшим научным сотрудником, ученым секретарем, старшим научным сотрудником, заведующим лабораторией, заместителем директора по научной работе, директором института (с 1988 по 1990 гг.). С 1990 по 2017 год – директор организованного им Института биофизики клетки РАН.

С самого начала научной деятельности Е.Е. Фесенко в сферу его интересов входили молекулярные механизмы рецепции и внутриклеточной сигнализации при действии физических и химических факторов на клетки и организмы.

Е.Е. Фесенко выполнены основополагающие работы в области сенсорной рецепции. Им решена проблема медиатора в акте фоторецепции. Установлено, что медиатором является циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), который напрямую, без участия процессов фосфорилирования, регулирует катионные каналы фоторецептора, что лежит в основе генерации электрического ответа. На основании анализа механизмов формирования сигналов в зрительной системе Е.Е. Фесенко предложены подходы к созданию оптических систем нановидения, что важно для разработки новых способов обработки и передачи информации. Им идентифицированы специфические гликопротеины обонятельных клеток, обладающие большим сродством к пахучим веществам. В эпителиальных тканях выявлен

секреторный пероксиредоксин VI, являющийся основным антиоксидантом в органах дыхания и природным радиопротектором. Показаны регуляторные эффекты низкоинтенсивных электромагнитных излучений, выраженные в модуляции уровня продукции цитокинов и стрессовых белков, и установлено, что экранировка геомагнитного поля приводит к тому, что зародыши млекопитающих останавливаются в своем развитии. Эти данные имеют значение для медицины (использование дозированного стресса) и оценки роли магнитного фона в процессах эволюции.

В 2000 году Евгений Евгеньевич Фесенко избран членом-корреспондентом РАН по Отделению биологических наук по специальности «физико-химическая биология».

Фесенко Е.Е. – является автором более 400 научных статей, одной монографии и 8 авторских свидетельств и патентов.

Фесенко Е.Е. является главным редактором журнала «Биофизика», заместителем Председателя Научного совета по биологической физике при Президиуме РАН, Председателем специализированного Ученого Совета по защите докторских диссертаций, деканом факультета биологии клетки ПушГенИ.

Среди его учеников – 21 кандидат и 7 докторов наук. Член Европейской Академии, почетный доктор РГУ.



## АГАДЖАНЯН Георгий Мелконович

(1940–2020)

Биофизик, доктор технических наук, профессор, изобретатель, лауреат Государственной премии СССР. В 1963 году закончил Московский государственный университет путей сообщения (МИИТ), факультет «Автоматики, телемеханики и связи на железнодорожном транспорте» (АВТ).

С 1964 года работал в Институте биологической физики РАН в группе машинного анализа микрообъектов, руководимой Г.Р. Иваницким.

В 1969 году в этой группе, при непосредственном участии Г.М. Агаджаняна, был выполнен большой цикл работ по исследованию и разработке сканирующих микроскопов для ввода информации о биологических микрообъектах в вычислительную машину.

Это позволило Г.М. Агаджаняну на основе полученных результатов, обобщив их, успешно защитить диссертацию на соискание степени кандидата технических наук.

В 1970–1976 годах Г.М. Агаджаняном были проведены комплексные исследования по проблемам автоматизации анализа биоструктур. Результаты выполненных исследований позволили сформировать научное направление по созданию качественно новых многофункциональных, адаптивных систем для исследования морфо-функциональных взаимодействий в морфологически сложных структурах.

В 1972 году при его активном участии, в лаборатории Г.Р. Иваницкого, была завершена разработка алгоритмов и создан пакет программ и специализированное устройство КРАБ (контурно-рамочный анализатор биоструктур), позволяющий определять геометрические характеристики микрообъектов сложной формы,

таких как хромосомы. Эта система была запатентована во многих странах. По лицензии этот вариант разработки лег в основу прибора «Морфоквант», созданного фирмой Carl Zeiss.

За работу по внедрению разработки института в практику он был удостоен Диплома лауреата ЦК ВЛКСМ в области науки и техники. Позднее в 1978 году «за разработку принципов построения автоматизированных сканирующих систем оптической микроскопии, создание и внедрение на их основе комплекса приборов для анализа микрообъектов в научных исследованиях и промышленности» коллектив разработчиков под руководством Г.Р. Иваницкого и Г.М. Франка (посмертно) был удостоен Государственной премии СССР. В этот коллектив вошел Георгий Мелконович. В том же году он защитил диссертацию на соискание ученой степени доктора технических наук.

В 1980–1985 годах Г.М. Агаджанян уделяет большое внимание решению методических и технологических проблем биологических исследований. Большой цикл работ этого периода связан с решением задач ультрафильтрации биологических суспензий и растворов, имеющих основополагающее значение для управления и анализа процессов в биотехнологии.

С 1986 года на основе работ А.Л. Ярбуса Георгий Мелконович развивает научное направление по созданию и исследованию информационных основ теории зрения. Им была показана роль треморного микродвижения и дрейфа «поле изображение ↔ рецепторное поле» как необходимое условие для повышения предела разрешающей способности восприятия оптического изображения.



## МИРОНОВА Галина Дмитриевна

(1940)

Советский и российский биофизик, заслуженный деятель науки РФ (2009), профессор ПуцГЕНИ (1993), лауреат премии Ленинского комсомола (1969).

Окончила Алма-Атинский Государственный медицинский институт (1963) по специальности врач. Дополнительное образование: аспирантура АГМИ по специальности «Биохимия». В тот период Г.Д. Мироновой разработан метод гистохимического определения миоглобина в мышечной ткани, апробированный на кафедре гистологии МГУ, после чего ее пригласили на работу в ИБФ АН СССР, где она с 1997 г. возглавляет Лабораторию митохондриального транспорта.

В 1967 году Г.Д. Мироновой была защищена диссертация на звание кандидата медицинских наук, а в 1985 г. – доктора биологических наук.

Область научных интересов: Биофизика и биохимия мембранных структур, транспорт ионов в митохондриях, изучение механизмов адаптации организма к гипоксии и роль систем транспорта ионов в предупреждении заболеваний, связанных с развитием окислительного стресса.

В 1971 году Г.Д. Мироновой, совместно с проф. М.Н. Кондрашовой было впервые обнаружено, что для работы дыхательной цепи необходимы малые дозы перекиси водорода, которые выполняют, вероятно, сигнальную функцию. Сигнальная роль перекисей была позднее показана и при активации ДНК, фактора индуцируемого гипоксией (Hif) и других биологических систем.

В 1981 году Галиной Дмитриевной был разработан оригинальный метод выделения мембранных белков, что позволило получить митохондриальные белки – се-

лективные кальциевые и калиевые каналы в водоразтворимом виде и встроить их в искусственные мембраны. В результате были изучены свойства и механизмы работы образованных этими белками каналов.

Тогда же Г.Д. Мироновой, была предложена принципиально новая модель работы  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТФ-азы. Модель основана на открытых ею свойствах большой субъединицы фермента образовывать убаин-чувствительные каналы проводимости для  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ . Эта модель качественно отличается от распространенной в то время модели больших конформационных перестроек в  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  АТФ-азе. Тогда же Мироновой было предложено напечатать основную часть работ о выделенных ею мембранных белков-каналов в монографии Planar lipid bilayers (BLMs) and their applications. Chapter. Elsevier Science. – Amsterdam, New York, 2003. V. 17. P. 489–515.

После обнаружения Галиной Дмитриевной в 2004 г. активатора митохондриального АТФ-чувствительного калиевого канала, она стала использовать этот активатор для лечения на животных моделях ряда сердечно-сосудистых и нейродегенеративных заболеваний. По результатам этих работ она неоднократно приглашалась на стажировку в ведущие лаборатории мира: США, Франции, Чехословакии и Финляндии.

Результаты ее работ опубликованы более чем в 200 статьях и монографиях в ведущих российских и иностранных изданиях. Она имеет 6 авторских свидетельств на изобретения. Последнее из них получено в 2021 г. и посвящено вопросу интраназальной трансплантации в мозг функционально активных митохондрий для восстановления памяти. Под ее руководством защищено более 30 кандидатских и докторских диссертаций.





## МОШКОВ Дмитрий Алексеевич

(1940–2014)

Руководитель Лаборатории ультраструктуры нейрона, профессор, доктор биологических наук, профессор кафедры цитотехнологии Пущинского государственного естественно-научного института.

В 1962 году окончил механический факультет Харьковского института инженеров транспорта по специальности инженер-механик. В 1967 году окончил биологический факультет Ташкентского государственного университета по специальности ботаника. 1968–1975 – работал в ИБФ АН СССР в должности младшего научного сотрудника. С 1975 года работал в должности заведующего лабораторией. С 1990 года после разделения института работал в ИТЭБ РАН. В 1973 году защитил кандидатскую диссертацию по теме «Исследование ультраструктурной организации липидных, липидно-белковых и некоторых биологических мембран». В 1988 году – докторскую по теме «Ультраструктурные аспекты адаптации нейронов к повторяющейся стимуляции».

Д.А. Мошков – основатель самостоятельного научного направления, связанного с введением в практику исследования нового биологического объекта – идентифицированных маунтерновских нейронов мозга рыб. Созданный им стабильный коллектив лаборатории многие годы устойчиво и продуктивно работал над структурной расшифровкой памяти на клеточном уровне и достиг значительных успехов. Под его руководством разработан целый ряд физиологических подходов в изучении мозга и налажены современные методики микроскопии, в частности, методика объемной реконструкции нейронов и метод совмещения световой и электронной микроскопии любого локуса одного и того же нейрона. Этими исследованиями внесен значительный вклад в по-

нимание клеточных основ физиологии и поведения рыб, структурных аспектов длительной депрессии и длительной потенциации, морфофункциональной асимметрии мозга, структурных нарушений при неврологических заболеваниях. Некоторые данные, полученные в процессе фундаментальных исследований, имеют определенно перспективный прикладной характер медико-биологической направленности.

Под руководством Д.А. Мошкова защищены 2 докторские, 35 кандидатских и 12 магистерских диссертаций, а также 50 дипломных работ. Мошков Д.А. – автор 3 монографий, 4 изобретений и более 200 статей в рецензируемых журналах.

Мошков Д.А. – неоднократный стипендиат фонда поддержки выдающихся ученых Российского Правительства. Руководитель совместного гранта Международного научного фонда и Правительства РФ, нескольких грантов РФФИ и Министерства образования, гранта «Ведущие научные школы» (1996). Руководил ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» Федерального агентства по науке и инновациям, являлся соисполнителем двух грантов поддержки Ведущих научных школ (2006–2007 и 2008–2009), гранта АВЦП Федерального агентства по образованию.

Наиболее интересны его работы: *Мошков Д.А.* Адаптация и ультраструктура нейрона, – М.: Наука, 1985; *Трехмерная реконструкция и определение объема нейрона (с соавт.)*, – М.: Либроком, 2012; *Moshkov D.A. et al.* Role of different dendrites in the functional activity of the central neuron that controls goldfish behavior // *J. of Integ. Neurosci.*, 2009. *Moshkov D.A. et al.* Visual input controls the functional activity of goldfish mauthner neuron through the reciprocal synaptic mechanism // *J. of Integ. Neurosci.*, 2013.



## БЕЛОЯРЦЕВ Феликс Фёдорович

(1941–1985)

Советский врач-анестезиолог и фармаколог, более всего известен по работам над созданием кровезаменителя – Перфторана. Доктор медицинских наук, профессор. Лауреат Премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники (1998) за создание перфторуглеродных сред для управления жизнедеятельностью клеток, органов организма (посмертно). Лауреат Национальной премии «Призвание» за 2002 год в номинации «За вклад в развитие медицины, внесенный представителями фундаментальной науки и немедицинских профессий» (посмертно).

Ф.Ф. Белоярцев от рождения был щедро одарен судьбой. Он родился в Астрахани, через две недели после начала Великой Отечественной войны. В семье потомственных врачей мальчик с младенчества знал, что пойдет в медицину. Он ассистировал отцу на операциях еще до окончания Астраханского медицинского института. Потом – два года самостоятельного врачебного опыта в сельской больнице. В тридцать четыре года Белоярцев получает докторскую степень за работу по анестезиологии. И тогда же, в 1975 году в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева он впервые в СССР применил так называемое «жидкостное дыхание» с заменой в легких воздуха на жидкий перфторуглерод.

Этот опыт заставил его задуматься о переходе из медицины в науку, отыскивающую «причины явлений». Так Феликс Белоярцев оказался в пущинском Институте биологической физики – там начиналась работа по поиску кровезаменителя. Яркий, энергичный, безмерно талантливый Белоярцев выделялся среди коллег-ученых. Он прекрасно разбирался не только в медицине – литература, искусство, умение чувствовать поэзию – создавали образ универсального человека. Пальцы хирурга

не уступали гибкостью рукам музыканта, тем более что Феликс и в самом деле прекрасно играл на фортепиано.

В 1979 году в секторе биофизики Института биологической физики АН СССР, который возглавил Ф. Ф. Белоярцев, были проведены первые в стране эксперименты по перфузии сердца и почек. В 1982 году в этом институте был создан плазмозаменитель с газотранспортной функцией – Перфторан. Людям старшего поколения хорошо памятна история «голубой крови» в период с 1982 по 1990 г., когда массовая печать была заполнена публикациями на эту тему. Для Ф.Ф. Белоярцева перфторуглеродный газотранспортный кровезаменитель был первенцем, целью и страстью его жизни.

Именно поэтому, когда в голову Ф.Ф. Белоярцева обрушился шквал нелепых обвинений и он впервые столкнулся с действиями правоохранительной системы тоталитарного государства, клеветой и обысками, он, не выдержав травли, покончил с собой.

Несмотря на актуальность проблемы и положительные результаты исследований, дальнейшие клинические испытания Перфторана с 1985 года были запрещены. Разразился большой скандал в прессе. 17 декабря того же года профессор Белоярцев после обыска на его даче при не выясненных до конца обстоятельствах скончался (по официальной версии – повесился).

К сожалению, мы часто говорим об успехах нашей науки в прошедшем времени, похоронив ее главных героев.

В 2010 году Перфторан был допущен к клиническому использованию в России, Казахстане, Киргизии, Украине и Мексике, с 2014 года – в Узбекистане. Продавался в аптеках и использовался в клиниках и был принят на снабжение Российской армии.



## МАЕВСКИЙ Евгений Ильич

(1944)

Заведующий лабораторией энергетики биологических систем ИТЭБ РАН, д.м.н., профессор, Лауреат Премии Правительства РФ (1998).

В 1967 году окончил с отличием лечебно-профилактический факультет Свердловского мединститута (СГМИ). В 1970 году окончил аспирантуру по биохимии и до 1975 года преподавал биохимию и физколлоидную химию в СГМИ.

В 1969 году стажировался в ИБФ АН СССР в лаборатории М.Н. Кондрашовой. В 1971 году защитил диссертацию кандидата медицинских наук по биохимии. В 1975 году переехал с семьей в Пущино, работал младшим научным сотрудником в лаборатории математического моделирования в НИВЦ АН СССР (ныне – Институт математических проблем биологии РАН). С 1979 года работает в ИБФ АН СССР – ныне ИТЭБ РАН: сначала старшим научным сотрудником в лаборатории медицинской биохимии и биофизики (зав. Ф.Ф. Белоярцев), а с 1991 года в лаборатории Биофизической акустики (зав. А.П. Сарвазян), где в 1994 г. был избран зав. лабораторией термодинамики и энергетики биологических систем (ныне лаборатория Энергетики биологических систем). С 1995 по 2008 год – заместитель директора института по научной работе.

В 1998 году защитил диссертацию доктора медицинских наук по биохимии, в 2000 г. присвоено звание профессора.

Работы Е.И. Маевского посвящены проблемам адаптации энергетического обмена, в первую очередь митохондрий различных тканей, к острой и хронической гипоксии и возможностям коррекции энергетического обмена при интенсивной работе с помощью метаболической терапии. Параллельно группа Е.И. Маевского

в лаборатории Ф.Ф. Белоярцева и под его руководством разрабатывала составы и технологию изготовления эмульсий перфторорганических соединений как искусственных газопереносящих кровезаменителей и перфузионных сред для нужд медицины катастроф и военно-полевой трансфузиологии, а также как полифункционального лечебного средства.

Результаты исследований неоднократно представлял на Всероссийских и Международных форумах в виде пленарных и симпозиальных докладов, в том числе в США, Германии, Японии, Китае, Швеции, Великобритании, Югославии, Сербии, Мексике, Польше.

Результаты работ Е.И. Маевского опубликованы более, чем в 300 статьях и в 6 коллективных монографиях. Он имеет 42 авторских свидетельства и патента на изобретения, в том числе 8 зарубежных патентов. 30% из них внедрены в практику метаболической терапии, изготовление и применение эмульсий перфторуглеродов. Под его руководством защищено более 14 диссертаций. Более 25 лет ведет преподавательскую деятельность в ВУЗах медицинского профиля, Пущинском государственном естественно-научном институте.

Он много лет работал экспертом РОСНАНО и МинПромТорга России.

В составе группы разработчиков и исследователей перфторуглеродных сред в 1998 г. награжден премией Правительства РФ, в 2001 г. – Национальной премией «Признание». В связи с работами по метаболической терапии РАЕН наградила Е.И. Маевского медалью им. И.И. Мечникова «За вклад в укрепление здоровья нации» (2000). Минобрнауки России Е.И. Маевскому присвоило звание «Почетный работник науки и техники» (2018).



## АТАУЛЛАХАНОВ Фазоил Иноятovich

(1946)

Советский и российский биофизик, доктор физико-математических наук, профессор, Академик РАН по Отделению физиологических наук (2022). С 1995 года – профессор МФТИ и МГУ.

Родился в г. Самарканде. Окончил кафедру биофизики физического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова (1969). Специальность – физик. В 1974 году защитил кандидатскую диссертацию в лаборатории С.Э. Шноля. С 1984 года – доктор физико-математических наук.

С 1989 года работал заведующим лабораторией Гематологического научного центра в Москве.

В 2006 году становится директором ЦТП ФХФ РАН. В 2010 году его коллектив выиграл конкурс инвестиционных проектов Роснано и основал компанию ГемаКор для разработки нового метода диагностики нарушений свертывания крови.

Работал в области исследования энергетического метаболизма эритроцитов совместно с А.М. Жаботинским, изучая регуляцию экспериментально и с помощью математических моделей.

Основные результаты научной деятельности Ф.И. Атауллаханова.

1. Открыта фотохимическая реакция восстановления пероксидазы. Предложен механизм колебательных режимов пероксидазно-оксидазной реакции.

2. Обнаружено существование инвариантов регуляции метаболических систем. Показано, что инварианты регуляции резко уменьшают число степеней свободы в пространстве биохимических параметров клетки. Инварианты определяют малоразмерное пространство существенных переменных клетки, в котором поведение клетки детерминировано, лишено стохастичности и биологической изменчивости.

3. Обнаружено, что система свертывания крови формирует в крови активную среду нового типа – дважды активную среду. Рост тромба в этой среде является волной фазового перехода, которая распространяется на ограниченное расстояние. Такого типа поведение в традиционных активных средах невозможно. Новая активная среда демонстрирует новые типы самоорганизации, которые, видимо, реализуются не только в процессе свертывания крови, но и в других процессах возникновения биологических структур.

4. Создана теория функционирования биологических микротрубочек, определяющих механику движения хромосом в митозе.

Фазоил Иноятovich Атауллаханов в настоящее время является научным руководителем Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН», заведующим отделом биофизики Национального медицинского исследовательского центра детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Д. Рогачева.

Главным направлением научной деятельности является биофизика сложных систем, в частности метаболизма, свертывания крови, митоза.

Ф.И. Атауллаханов является автором новой концепции регуляции свертывания крови, в рамках которой было показано, что свертывание крови представляет собой типичный автоволновой процесс, в котором существенная роль принадлежит эффектам бифуркационной памяти.

Экспериментально показал роль микротрубочек в движении хромосом при делении клетки и измерил развиваемую ими силу.



## МОРОЗОВ Виктор Николаевич

(1946–2018)

Советский и российский биофизик, доктор биологических наук.

Виктор Николаевич Морозов родился 14 октября 1946 года в Тихорецком районе Краснодарского края в семье обычных рабочих. Отец погиб на фронте за два месяца до рождения сына. Мама всегда много работала в колхозе, и маленький Витя всегда помогал ей. Так он узнал, что такое труд и как достается хлеб. И это ему очень помогло в дальнейшей жизни: чтобы он ни делал, мог часами работать без усталости.

В 1964 году Виктор поступил в Таганрогский радиотехнический институт. Проучился там два года и перевелся в Харьковский государственный университет на физико-технический факультет, который окончил с отличием в 1971 году. Как-то Виктор прочел в журнале «Знание – сила» статью профессора Симона Эльевича Шноля, вдохновился биофизикой и приехал в Институт биологической физики АН СССР для выполнения дипломной работы. Так в Пущино он и остался. Увлечение биофизикой переросло в дело всей жизни. Результатом упорного труда стало создание нового направления в исследовании механохимических взаимодействий в ферментах (кандидатская диссертация – 1976 г.) и механохимии белковых кристаллов и пленок (докторская диссертация – 1989 г.).

С 1990 года В.Н. Морозов часто выезжал на работу в США, оставаясь в институте руководителем группы. В 2008 году вернулся в Пущино автором уникальных технологий и обладателем двух десятков патентов.

В 2009 году уже в ИТЭБ РАН организовал и возглавил лабораторию наноструктур и нанотехнологий.

Отличительной чертой Виктора Николаевича как руководителя была его высокая нравственная позиция и безграничное трудолюбие. Он заражал сотрудников лаборатории своим примером усердно трудиться, именно поэтому пользовался самым большим уважением и любовью.

За годы работы в лаборатории В.Н. Морозова были разработаны фундаментальные основы ряда новых технологий:

- получение методом электропрядения новых материалов из нановолокон различных полимеров. Физика электронапыления белков и олигонуклеотидов;
- новый способ генерации биологических наноаэрозолей с использованием газофазной нейтрализации;
- активные методы гетерогенного иммуноанализа. Бесконтактный анализ маркеров легочной жидкости по выдыхаемому воздуху.

Им заложено новое направление в биофизике – «механохимическая нанотехнология».

Идеи Виктора Николаевича Морозова остаются актуальными и воплощаются в жизнь его учениками.

Результаты работ В.Н. Морозова опубликованы в виде 110 статей. Он имеет 23 патента.



## ГОДУХИН Олег Викторович

(1947–2016)

Российский биофизик и физиолог, доктор биологических наук, профессор.

Закончил кафедру биофизики Горьковского Государственного университета имени Н.И. Лобачевского (1970). После окончания университета был призван в ряды Советской Армии, а затем, в 1972 году приступил к научной работе в качестве стажера-исследователя Лаборатории структуры и функции синапсов (зав. А.Н. Черкашин, с 1976 г. зав. д.б.н., проф. А.Ю. Буданцев) ИБФ АН СССР. Защитил кандидатскую диссертацию «Электрофизиологический анализ системных процессов при адаптивной деятельности мозга» (1978), и докторскую диссертацию «Модуляция синаптической передачи в мозге» (1990).

В 1992 году из Лаборатории структуры и функции синапсов ИТЭБ РАН была выделена отдельная научная группа по изучению механизмов синаптической передачи, руководителем которой стал О.В. Годухин. В 2004 году эта группа была преобразована в Лабораторию экспериментальной нейробиологии ИТЭБ РАН.

К основным научным достижениям О.В. Годухина относится разработка концепции модулирующей функции нейромедиаторов, основные положения которой были изложены им в монографии «Модуляция синаптической передачи в мозге» изданной в 1987 г. (изд-во Наука) и многочисленных научных работах, изданных в рецензируемых отечественных и зарубежных журналах. Полученные в этой серии работ научные результаты были пионерскими, что было отмечено и зарубежными авторами [Morari et al. Reciprocal dopamine-glutamate modulation of release in the basal ganglia. // Neurochemistry International, 1998, V. 33, p. 383–397].

Впоследствии О.В. Годухин активно работал в области изучения клеточно-молекулярных механизмов развития гипервозбудимости в нейронах мозга. Впервые были разработаны модели киндинга (раскачки) *in vitro* на переживающих срезах гиппокампа, с помощью которых были выявлены клеточно-молекулярные механизмы пластических перестроек в активности нейронов, лежащие в основе развития гипервозбудимости нейронов мозга. Было выявлено антигипоксическое, антиишемическое и противосудорожное действие противовоспалительного цитокина интерлейкина-10.

Международное признание научных исследований О.В. Годухина выразилось, в частности, в приглашении проведения совместных исследований с коллегами из Каролинского института (Стокгольм, Швеция), Института нейробиологии (Магдебург, Германия), Центра молекулярных и поведенческих исследований Рутгерского университета (Ньюарк, США) и Брэдфордского университета (Брэдфорд, Великобритания). Он являлся членом Международной организации по исследованию мозга (IBRO).

Наряду с научными исследованиями О.В. Годухин активно занимался педагогической деятельностью. В 1993 году им была создана первая в России учебная программа подготовки магистров по нейробиологии в рамках ПуцГУ. С 1994 по 1998 год был профессором, а с 1998 по 2000 – проректором ПуцГУ. В 2004 году решением ВАК ему было присвоено ученое звание профессора.

С января 2007 года работал заместителем директора по науке, активно участвуя в организации научной деятельности ИТЭБ РАН.



## КУТЫШЕНКО Виктор Павлович

(1948–2021)

Советский и российский биофизик, доктор физико-математических наук, профессор, специалист в области ЯМР-спектроскопии.

После окончания физического факультета Казанского государственного университета в 1971 г. поступил в аспирантуру ИБФ АН СССР и успешно окончил ее в 1974 г. С 1975 года начал работу в качестве младшего научного сотрудника в Лаборатории радиоспектроскопии ИБФ АН СССР. В 1976 году был переведен в Сектор биологического применения лазерной техники.

В период 1981–1984 гг. участвовал в подготовительной работе по доставке, стыковке и отладке спектрометра ЯМР высокого разрешения WH 400 Bruker (ФРГ). С 1983 года появилась возможность проводить на приборе исследовательские работы, и на его базе была создана сервисная служба института в составе Группы изотопных исследований. Группу ЯМР-спектроскопии возглавил В.П. Кутышенко.

В 2003 году приборный парк института был обновлен спектрометром AVANCE 600 фирмы Bruker, и появилась возможность детальных структурных исследований биомолекул. В 2003 году В.П. Кутышенко была создана отдельная группа ЯМР-исследований биосистем. За эту деятельность руководством академии и института В.П. Кутышенко был награжден почетной медалью «850 лет Москве» и грамотами ЦК Профсоюзов научных работников. В 2009 году группа была преобразована в Лабораторию ЯМР-исследований биосистем.

В.П. Кутышенко разработал метод спиновой диффузии, основанный на эффекте спиновой диффузии и позволяющий получить информацию о макромолекуле или молекулярном комплексе в целом, оценить

молекулярную массу, определить коллективные свойства при образовании различных ассоциатов или геле-подобных структур. Дальнейшее развитие метода показало его применимость для исследований межмолекулярных взаимодействий в системах белок–белок, белок–лиганд, белок–растворитель, а также процессов денатурации белков при воздействии внешних факторов. Важным достоинством метода спиновой диффузии оказалась возможность одновременного наблюдения нескольких взаимосвязанных процессов в одном эксперименте, что делает реальным установление количественных взаимосвязей между этими процессами. Кутышенко В.П. методом ЯМР определены трехмерные структуры пяти белков. Под его руководством развито новое направление в лаборатории – ЯМР-метабомика, в основе которого лежит исследование биологических жидкостей и гомогенатов тканей для выявления маркеров развития различных патологических процессов. Кутышенко В.П. были сконструированы инструменты для сбора пота с поверхности тела человека, которые позволили провести картирование метаболитов пота на разных участках человеческого тела и определить качественный и количественный их состав. Эта работа вызвала большой интерес у зарубежных исследователей и имела высокий уровень цитирования.

Под его руководством защищено четыре кандидатские диссертации. В.П. Кутышенко является автором более 125 научных работ в ведущих российских и зарубежных научных журналах, активно участвовал в преподавательской деятельности в Пушкинском государственном естественно-научном институте, являлся руководителем многих грантов и экспертом РФФИ, членом ученого совета ИТЭБ РАН.



## КОЛЕСНИКОВ Станислав Сергеевич

(1949)

Советский, российский ученый-биофизик, член-корреспондент Российской академии наук.

Станислав Сергеевич Колесников окончил физический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова. Вся его научная деятельность связана с Институтом биофизики АН СССР, с 1990 г. – с Институтом биофизики клетки РАН.

Колесников С.С. является специалистом в области физиологии сенсорных систем, клеточной физиологии, механизмов ионного транспорта, рецепторных и сигнальных систем клеток.

Его работы внесли существенный вклад в понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе функционирования сенсорных клеток. С.С. Колесников впервые идентифицировано несколько типов ионных каналов, функционирующих в сенсорных клетках, в том числе, катионные каналы, активируемые за счет кооперативного связывания циклических нуклеотидов, проведена их классификация. Это была первая демонстрация регуляторного действия циклических нуклеотидов, не опосредованного фосфорилированием белков.

Эти работы Колесникова С.С. позволили показать, что цГМФ/цАМФ-активируемые каналы являются исполнительным элементом каскада трансдукции в палочках и колбочках сетчатки и в обонятельных нейронах. Проведен комплексный анализ гетерогенной популяции клеток вкусовой почки млекопитающих, идентифицированы морфологические подтипы хемосенсорных клеток.

С.С. Колесниковым были выявлены корреляции между электрофизиологическими характеристиками вкусовых клеток и профилем экспрессии определенных

маркерных, рецепторных, сигнальных и канальных белков. Это позволило дополнить функциональный портрет вкусовых клеток молекулярным портретом и предложить критерии для идентификации вкусовых клеток млекопитающих трех типов.

В 2007 году в ИБК РАН организована лаборатория молекулярной физиологии клетки, которую возглавил С.С. Колесников. В лаборатории выполнены пионерские работы по характеристике межклеточных коммуникаций во вкусовом органе, в том числе, установлена роль АТФ в качестве сигнальной молекулы и механизм стимул-зависимой секреции трансммитера. Во вкусовых клетках были идентифицированы гены ряда рецепторных, сигнальных и канальных белков, играющих принципиальную роль в межклеточных коммуникациях во вкусовой почке, установлен профиль экспрессии функционально важных генов.

В 2019 году С.С. Колесников избран членом-корреспондентом РАН по Отделению физиологических наук. Исследования, проводимые С.С. Колесниковым и его сотрудниками, признаны на международном уровне.

С.С. Колесников – автор более 160 работ, опубликованных в ведущих отечественных и зарубежных журналах.

Под руководством Колесникова С.С. защищено 15 кандидатских и 2 докторские диссертации.

С.С. Колесников является главным редактором журнала «Биологические мембраны», членом редколлегии журналов «Успехи физиологических наук» и «Сенсорные системы».



## ВОРОБЬЁВ Сергей Иванович

(1955)

Советский и российский биофизик, доктор биологических наук, профессор, лауреат премии Правительства России (1999), действительный член РАЕН, один из создателей первого отечественного синтетического кровезаменителя с газотранспортной функцией Перфторан.

В 1996 году С.И. Воробьев с соавторами внедрил Перфторан в клиническую практику. В СМИ кровезаменитель Перфторан также известен как «голубая кровь» или «искусственная кровь».

Закончил биолого-химический факультет Удмуртского государственного университета по специальности «физиология и анатомия человека и животных» (1981).

В 1981 году был распределен в Пушкино в ИБФ АН СССР в Лабораторию медицинской биофизики и биохимии (зав. профессор Ф.Ф. Белоярцев), где с 1979 г. занимался научной работой, будучи студентом-дипломником. После разделения ИБФ АН СССР перешел в ИТЭБ РАН в лабораторию Г.Р. Иваницкого, где работал по 1997 г. Участвовал в выполнении Государственной комплексной целевой научно-технической программы «Создание и выпуск нового класса газопереносящих сред на основе перфторуглеродов» (создание «искусственной крови»).

В 1990 году защитил кандидатскую диссертацию по созданию и использованию перфторуглеродной среды для противоишемической защиты изолированного сердца. В 1994 – докторскую диссертацию по созданию и использованию субмикронных перфторуглеродных кровезамещающих эмульсий в биологии и медицине.

В 1991 году совместно с Г.Р. Иваницким организовал при ИТЭБ РАН совместно с научно-исследователь-

скими и военно-клиническими организациями фирму ОАО «Перфторан» и практически руководил этой Научно-производственной компанией «Перфторан» (в должности вице-президента), выпускающей первый отечественный перфторуглеродный кровезаменитель Перфторан, до 1997 г. Было запущено в эксплуатацию уникальное отечественное пилотное производство – корпус «искусственной крови» в ИТЭБ РАН для выпуска перфторуглеродных кровезамещающих эмульсий типа Перфторан, Перфузол, Фторэм и др., которое просуществовало до 2015 года, выпуская до 3 тонн препаратов в год.

В 2004 году С.И. Воробьев переехал в Москву и занялся преподавательской и научной работой в Московском государственном университете тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова (Московский технологический университет), был профессором кафедры коллоидной химии, руководил Лабораторией перфторуглеродных эмульсий. С 2012 года преподавательская и научная деятельность расширилась на Первый Московском государственном университете им. И.М. Сеченова, где он был профессором кафедры патологии человека лечебного факультета.

Одним из главных достижений в научной деятельности С.И. Воробьева является: обоснование применения нанодисперсных перфторуглеродных сред в качестве не только синтетических газотранспортных кровезамещающих эмульсий, но и лекарственных препаратов полифункционального спектра действия.

В 1999 году за «создание перфторуглеродных сред для управления жизнедеятельностью клеток, органов и организма» ему была вручена Премия Правительства Российской Федерации в области науки и техники.



## БЕЛЕЦКИЙ Игорь Петрович

(1962)

Доктор биологических наук, профессор.

Родился 12 августа 1962 г. в городе Кирове. В 1984 году окончил Киевский ордена Ленина государственный университет им. Т.Г. Шевченко по специальности биохимия. 1984–1987 годы – аспирантура в ИБФ АН СССР. Работает в Институте с 1984 г. Специалист в области биохимии и молекулярной биотехнологии, автор 106 научных работ, из них одна монография и 35 патентов, доктор биологических наук, профессор. В 1988 году защитил кандидатскую диссертацию по теме «Механизмы деградации ДНК и нарушение поли(АДФ-рибозилирования) ядерных белков в интерфазно гибнущих клетках», а в 2001 – докторскую диссертацию по теме: «Взаимосвязь молекулярных механизмов клеточной гибели, опосредованной рецепторами семейства TNF-Rs». С октября 2015 г. – временно исполняющий обязанности директора, а с марта 2016 по февраль 2021 г. – директор ИТЭБ РАН.

Руководитель лаборатории клеточной инженерии.

Область научных интересов: исследование молекулярных механизмов клеточной гибели. Взаимосвязь молекулярных механизмов клеточной гибели и клеточного цикла.

Основные научные результаты:

- исследованы молекулярные механизмы клеточной гибели, в частности, впервые установлена природа разрывов ДНК в погибающих клетках; показано участие регуляторных механизмов клеточного цикла в реализации клеточной гибели;
- обнаружено явление цитотоксической «обратной сигнализации»;
- разработано представление о многоуровневой (внутриклеточной и межклеточной) взаимосвязи путей

реализации клеточной гибели, опосредованной рецепторами семейства фактора некроза опухолей;

- разработана технология производства продуцентов рекомбинантных белков, имеющих терапевтическое значение, в клетках млекопитающих;
- создана технология крупномасштабного производства диагностических тест-систем на основе биологических микрочипов для прогнозирования и диагностики социально значимых заболеваний.

Интересным направлением научной работы И.П. Белецкого является также выяснение взаимосвязи нокаутов клеток по ряду генов с формированием онкогенного фенотипа. Работа под его руководством позволила ответить на вопрос, сколько нокаутов и каких генов достаточно для злокачественного перерождения нормальных клеток. Эта работа имеет научный и практический интерес для понимания ранних стадий онкогенеза, для лечения онкологических заболеваний и получила поддержку ФПИ.

На посту директора ИТЭБ РАН И.П. Белецкий боролся за сохранение независимой политики развития Института, за повышение эффективности научной работы, качества публикаций. К окончанию срока его работы на посту директора количество статей Института в высокорейтинговых журналах, особенно первого квартала, увеличилось в 2–3 раза. В это время Институт был на лидирующих позициях в ПНЦ РАН по эффективности научной работы и финансовому обеспечению сотрудников. В тяжелые времена административной реорганизации научных учреждений дирекции под руководством И.П. Белецкого удалось сохранить и усилить ИТЭБ РАН.

## СОЗДАНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ ТКАНЕЙ И ОРГАНОВ: МЕТОДЫ И ТЕХНИКА УПРАВЛЕНИЯ БИОПРОЦЕССАМИ

В конце 60-х годов прошлого столетия Г.М. Франк инициировал в ИБФ АН СССР работы в области разработки аппаратуры для культивирования клеток животных. Целью проекта было создание аппаратуры, биореакторов для выращивания клеток в суспензии, в тканеподобных структурах для производства биомедицинских продуктов. Г.М. Франк шутливо спрашивал зав. лабораторией Энрика Ивановича Лежнева, когда он вырастит в биореакторах клетки печени для печеночного паштета и угостит его. Для реализации этой мечты выполнялись программы, проекты, в частности, был амбициозный проект «Орган», который критиковали, над которым многие люди в ИБФ АН СССР шутили. Институт возглавлял эти работы и выполнял их в кооперации с организациями АН СССР из Москвы, Ленинграда, Киева, Пущино. В рамках его выполнения пытались организовать производство необходимых приборов, которые до сих пор закупаем за рубежом.

В середине 80-х замахивались на повальную роботизацию работ с культурами клеток животных. Была сформирована программа разработки антропоморфного робота для работы с клетками, которая получила финансовую поддержку правительства. Биологи с недоумением смотрели на профессора Э.И. Лежнева, когда он объяснял им, что вскоре этот робот по имени «РОББИ» (робот биологический) облегчит их непосильный труд в культуральных боксах и придаст невиданное ускорение их работам. В программе участвовали коллективы многих городов и зарубежные товарищи по соцлагерю. Чудо природы «РОББИ» был сделан, и на первых порах ему было поручено разливать вино на празднике 8 марта. Делал он это виртуозно, хотя и резковато. Главное при этом было не попасть под его могучий металлический кулак, иначе любую человеческую кость переломил бы. Но тут пришли перестройка с М.С. Горбачевым и стало не до «РОББИ».

В начале 90-х годов XX в., на заре очередного великого разрушения страны под названием СССР на нашей многострадальной территории, это направление научной-технической мысли спело лебединую песню в виде внедрения комплекса разработанной аппаратуры в Институт биотехнологии в Москве. Однако далее пошли путч, Беловежская Пуца, зарплата в эквиваленте 5 поездок на метро, и всем стало не только не до «РОББИ», но и не до «Органа».

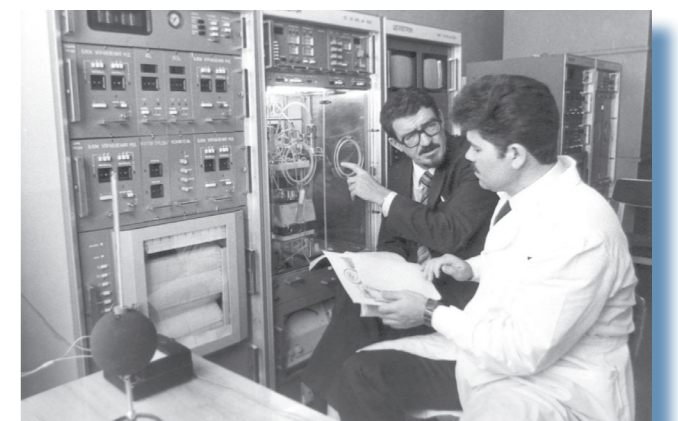
И все-таки жизнь продолжалась. В начале 90-х к нам обратились проф. Н.А. Онищенко из института транс-



Отдел Автоматики ИБФ АН СССР (1974)

плантологии и искусственных органов с предложением о создании аппарата «биологическая искусственная печень». В конце 90-х к этой работе присоединились гепатологи из Египта, они оказали финансовую поддержку. Нам (Акатов В.С., Соловьев В.В., Лежнев Э.И.) удалось создать биоискусственный экстракорпоральный орган «Биологическая искусственная печень», подключение которого к крысам с экспериментальной острой печеночной недостаточностью оказывало выраженное вспомогательное содействие пораженной печени и в 4 раза повышало выживаемость животных.

Целлотрон – Орган (1980)



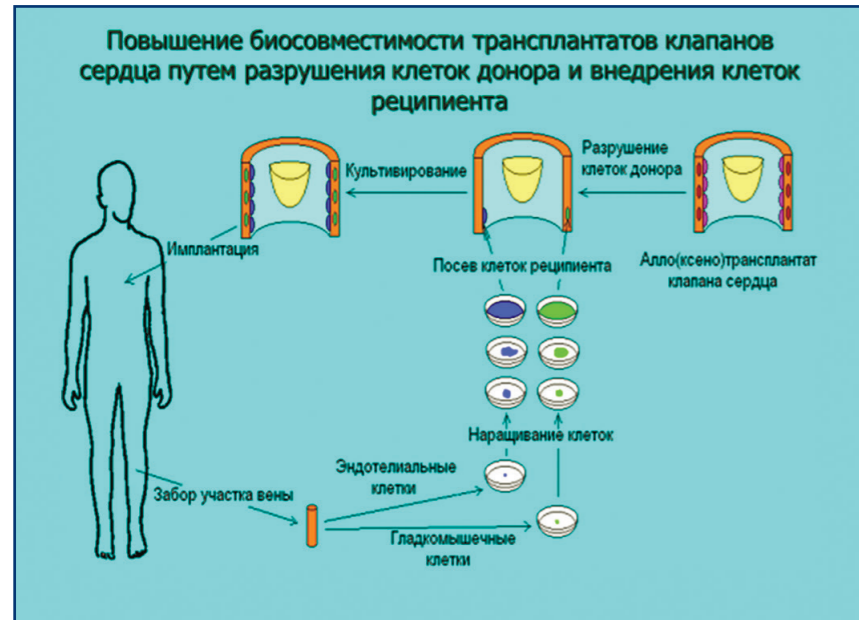


Схема технологии повышения биосовместимости трансплантатов клапанов сердца и сосудов путем децеллюларизации и заселения трансплантатов клетками реципиента

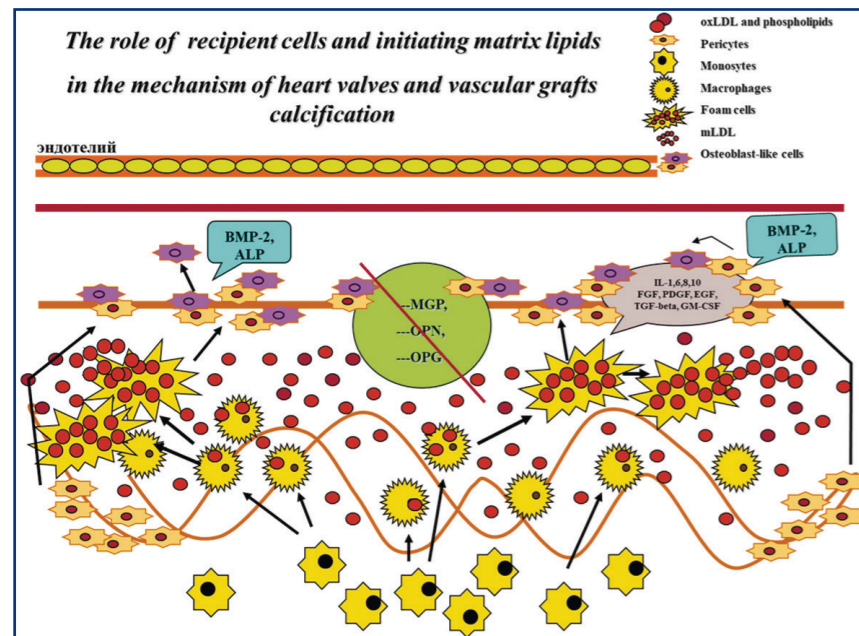
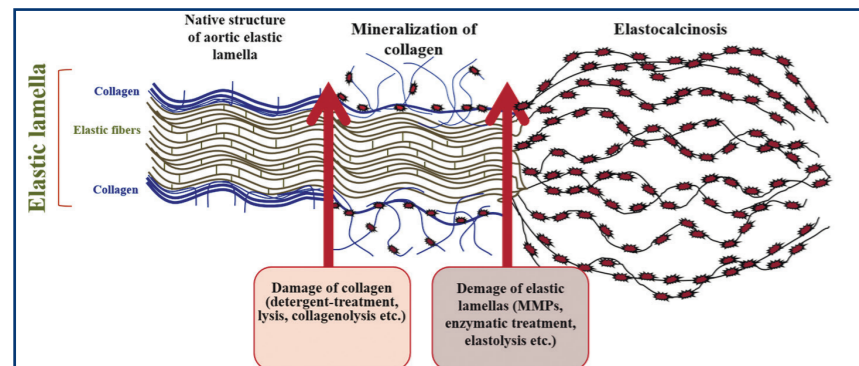


Схема клеточного механизма кальциноза трансплантатов клапанов сердца и сосудов



Механизм инициации кальциноза трансплантатов клапанов сердца и сосудов связанный с повреждением матрикса



Аллографты клапанов сердца

Деминерализованный костный матрикс для регенерации костной ткани

В это же время в ИТЭБ РАН совместно с Институтом трансплантологии и искусственных органов проводились работы по созданию и развитию подходов клеточной технологий в лечении сахарного диабета, на основе использования перфузионных биореакторов (Акатов В.С.). Проф. В.Н. Блюмкин, племянник эсера-террориста Якова Блюмкина, горячо поддерживал это направление. Однако время оказалось сложным.

В середине 90-х к нам обратились сотрудники Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (НЦ ССХ) с предложением разработать в причинах кальцификации аллотрансплантатов клапанов сердца. Была выполнена научная работа (Акатов В.С., Фесенко Н.И., Соловьев В.В.), в результате которой было сформулировано представление о роли митохондрий клеток донора в инициации кальциноза аллотрансплантатов клапанов сердца. На основе этих результатов был разработан и внедрен в НЦ ССХ, а также в другие медицинские центры, способ модификации аллографтов клапанов сердца и сосудов, который эффективно подавлял кальцификацию трансплантатов, тем самым способствуя увеличению сроков их функционирования в организме. Разработанная нами технология по настоящее время используется в НЦ ССХ. Эта работа была продолжена в направлении повышения биосовместимости модифицированных трансплантатов клапанов сердца и сосудов в конце первого десятилетия 2000-х. Было установлено множество механизмов, определяющих кальциноз трансплантатов. На основе этих результатов разработан способ модификации трансплантатов, который эффективно подавлял кальциноз и повышал биосовместимость трансплантатов клапанов сердца и сосудов (Акатов В.С., Фадеева И.С.). Работы в этом направлении продолжаются в настоящее время (Фадеева И.С., Звягина А.И.).

В середине 90-х онкологи из МНИОИ обратились к нам с просьбой разобраться с молекулярными и клеточными механизмами цитотоксического действия на опухолевые клетки препаратов на основе бинар-

ных каталитических систем. Эта работа проводилась в ИТЭБ (Акатов В.С., Соловьева М.Е., Лещенко В.В.) в рамках программы, поддержанной правительством Москвы, и направленной на создание новых препаратов для лечения онкозаболеваний. Идея работы состояла в том, что два вещества, добавленные в нетоксичных концентрациях, могут вступать в каталитическую реакцию и в присутствии кислорода генерировать активные формы кислорода, оказывая цитотоксическое действие на опухолевые клетки. В настоящее время в лаборатории Тканевой инженерии ИТЭБ продолжают работы по изучению воздействия на опухолевые клетки токсических веществ, возникающих в результате каталитической реакции органокомплексов кобальта с тиолами, карбаматами. Оцениваются возможность преодоления резистентности ряда опухолевых клеток путем инициации в них паразитозоподобной клеточной гибели, энтоза (взаимопоедания раковых клеток) (Соловьева М.Е., Шаталин Ю.В., Шубина В.С., Акатов В.С.).

На рубеже второго десятилетия текущего века в ИТЭБ стало формироваться еще одно направление тканевой инженерии, связанное с разработкой новых материалов для направленной регенерации костной ткани. Работа в ИТЭБ выполнялась (Акатов В.С., Чеканов А.В., Фадеева И.С.) в кооперации с ЦИТО, МГМСУ и другими ведущими мед. Центрами в области травматологии, ортопедии в РФ. Разработки в этой области продолжают выполняются в ИТЭБ (Фадеева И.С., Фадеев Р.С., Минайчев В.В., Акатов В.С.) на основе исследования взаимодействия организма с имплантируемыми материалами, с использованием морфогенетических костных белков, сочетания коллагенсодержащих матриксов с кальций-фосфатными материалами, с мембранами, определяющими направление регенерации ткани.

Одновременно с этими работами в 10-х годах XXI века были инициированы работы по созданию нанокompозитных материалов на основе оксидутирата для восстановления связок, сухожилий (Акатов В.С., Фадее-



Грант правительства РФ № 14.Z50.31.0028 2014-2018 гг (Мегагрант) Разработка препаратов адресного воздействия на митохондриальные поры и каналы для лечения заболеваний сердца, печени и терапии рака (Drug discovery targeting mitochondrial pores and channels for cancer, heart and liver diseases)  
 Ведущий ученый: professor John Jay Lemasters, Director, Center for Cell Death, Injury & Regeneration, Medical University of South Carolina, USA  
 Соруководитель гранта от ИТЭБ РАН: профессор В.С. Акатов, зав. Лаборатории тканевой инженерии Пущино, РФ

Приборы, оборудование лабораторий



ева И.С., Сенотов А.С.). Были получены впечатляющие результаты на модели полного повреждения ахиллова сухожилия у животных, которые ожидают продолжения и представляют большой интерес для травматологов.

В это же время были инициированы (Акатов В.С., Фадеев Р.С.) работы по изучению механизма лекарственной устойчивости клеток острого миелоидного лейкоза в костном мозге в кооперации с центром Гематологии и Иммунотерапии МОНКИ им. Владимирского М.Ф. Эти работы продолжают в научном и практическом плане. Установлено, что в результате увеличения концентрации клеток лейкоза происходит их провоспалительная активация, которая сопровождается усилением антиапоптотической защиты. На основе результатов исследования предложены способы персонализированного скрининга противоопухолевых препаратов, а также предложены подходы к преодолению лекарственной устойчивости и резистентности к иммунному надзору организма (Фадеев Р.С., Сенотов А.С., Кобякова М.И., Ломовский А.И., Акатов В.С.). Работа активно продолжается.

Еще одним направлением биомедицинских исследований было исследование митохондриальных пор и каналов как мишеней для лечения социально значимых заболеваний (сердца, печени, мозга). Это направление получило мощный толчок в ходе выполнения мегагранта, полученного нашим коллективом в 2014 г. на 5 лет, руководителем которого был проф. Дж. Дж. Лемастерс (США), а со стороны ИТЭБ руководство осуществлялось проф. В.С. Акатовым. Мегагрант существенно способствовал развитию работ в этой области (лаборатория Мироновой Г.Н., группы Азарашвили Т.С., Крестининой О.В., Круглова А.Г.). Работы в этом направлении активно

продолжаются.

Еще одним направлением, основанным на наших ранних работах, стала разработка биоскусственного костного мозга, на основе длительно переживающих культур в диффузионно-перфузионных биореакторах. В этом направлении выполнены два проекта в рамках Фонда перспективных исследований. Работы в этом направлении продолжают. Цель этой работы выявление перспективы создания биомиметиков иммунных органов человека для разработки иммуностропных препаратов, предназначенных для лечения онкологических и иммунных заболеваний, в частности для иммунотерапии онкологических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и др.

В начале 20-х годов XXI в. получило развитие еще одно направление, разработка наноэмульсий иммуномодулирующего и адьювантного действия (Фадеева И.С.), которая вызвала горячий интерес специалистов разных направлений.

Отправной точкой представленных работ было создание в 1970 г. лаборатории процессов и аппаратуры культивирования клеток/цитотехнологии (проф. Э.И. Лежнев). Лаборатории в области тканевой инженерии и по онкологической тематике значительно усилились с 2001 г. после создания лаборатории Тканевой инженерии (проф. В.С. Акатов), от которой в настоящее время отпочковалось еще две лаборатории: фармакологической регуляции клеточной резистентности (зав. лаб. вед.н.с., к.б.н. Р.С. Фадеев) и лаборатория биомедицинских технологий (зав. лаб. в.н.с., к.б.н. И.С. Фадеева).

*Заведующий лабораторией тканевой инженерии,  
д.ф.-м.н., проф. В.С. Акатов*

Коллектив Лабораторий Мегагранта





## БИОСИНЕРГЕТИКА – МЕХАНИЗМЫ САМООРГАНИЗАЦИИ В ДИФФУЗИОННО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ СИСТЕМАХ

Одним из катализаторов создания этой школы послужило открытие нового класса волн внутри биосистем и влияния на них условий внешней среды, что приводит к изменению устойчивости организмов.

В 1950-х годах Б.П. Белоусовым была обнаружена периодическая химическая реакция: окисление аналогов малоновой кислоты броматом при наличии мегалла переменной валентности (например, церия или железа). Эту работу в тот период оппоненты отвергли, заявив, что такого в химии не бывает. Но исследованием процессов, происходящих в химической реакции Б.П. Белоусова, заинтересовались на кафедре биофизики физического факультета МГУ и в ИБФ АН СССР. С.Э. Шноль предложил Жаботинскому А.М. и Заикину А.Н. заняться изучением открытой Б.П. Белоусовым необычной реакции. Они проделали большую работу. Их статья [Zaikin A.N., Zhabotinsky A.M., Nature, 225, 535, 1970], а затем книга Жаботинского А.М. Концентрационные автоколебания (М.: Наука, 1974) объяснила это явление. Наряду с концентрационными автоколебаниями в активных (возбудимых) средах были открыты пространственные автоволны. Они были описаны в книге: Иваницкий Г.Р., Кринский В.И. и Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки (М.: Наука, 1978). Эти результаты изменили

взгляд исследователей во всем мире на нелинейные процессы, которые возникают в химических, физических и биологических системах. Ниже приведены некоторые отзывы того периода на это открытие.

**Проф. Кристиан Видаль (Франция):** «Открытие автоколебательных реакций, а затем автоволн представляет собой важный вклад в развитие науки. Это мнение подтверждается многочисленными работами по этой проблеме, которые проводились и проводятся в самых различных областях науки – сначала в биохимии, затем в биологии и физике. Благодаря этому и работам Брюссельской школы, руководимой проф. И. Пригожиным (Нобелевская премия по химии 1977 г.), наши знания в области эволюции биологических систем стали теперь глубокими».

**Проф. Илья Пригожин (Бельгия):** «Работы по автоколебательным реакциям приобрели всемирное признание... внесли огромный вклад в укрепление авторитета советской науки».

**Проф. Артур Уинфри (США):** «Эти исследования сильно повлияли на мою работу, на работу ученых моей страны и Европы».

В 1980 году Г.Р. Иваницкому, А.Н. Заикину, А.М. Жаботинскому, В.И. Кринскому и Б.П. Белоусову (послед-

Дружеский шарж на лауреатов Ленинской премии — апрель 1980 года: «Молодняк 60-х годов идет на покорение нелинейных процессов»

Борис Павлович Белоусов  
(19.02.1893–12.06.1970)



нему посмертно) была присуждена Ленинская премия за работу: «Обнаружение нового класса автоволновых процессов и исследование их роли в нарушении устойчивости возбудимых распределенных систем». Ключевые слова в этой формулировке: «нового класса» и «нарушение устойчивости». Ленинские премии в СССР в те годы были одной из высших форм поощрения ученых за крупные достижения в области науки.

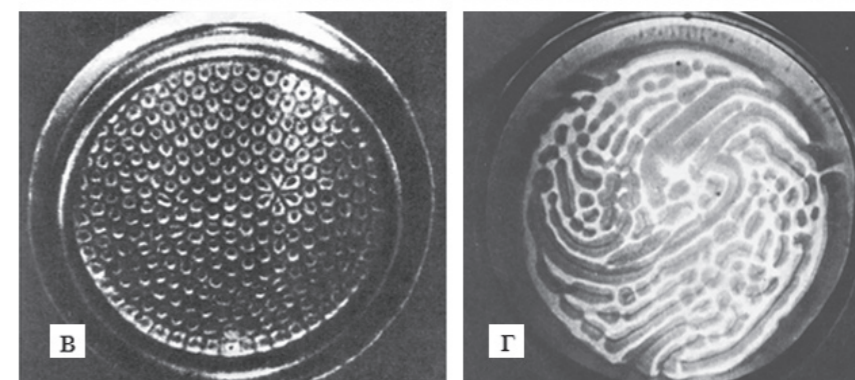
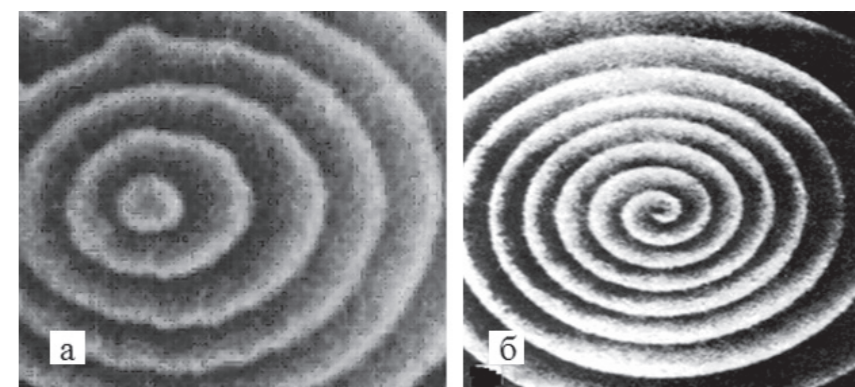
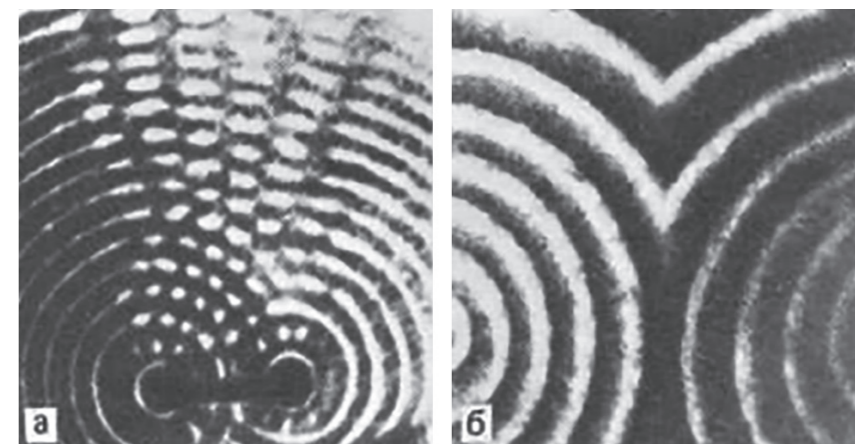
Автоволны в активных средах, имеющих собственный запас энергии, отличаются от волн в пассивных средах [Ivanitsky G.R., Krinsky V.I., Zaikin A.N., Zhabotinsky A.M. Autowave Processes and Their Role in Disturbing the Stability of Distributed Excitable Systems // Sov. Biology Reviews, Section D, 1981, 2, p. 279–324]. В от-

личие от классических волн в пассивных средах таких как акустические, электромагнитные или волны воды, которые математически описываются при помощи линейных гиперболических уравнений второго порядка, – динамика автоволны в терминах дифференциальных уравнений второго порядка с нелинейным свободным членом специального вида. Рисунок, приведенный ниже наглядно демонстрирует их различия.

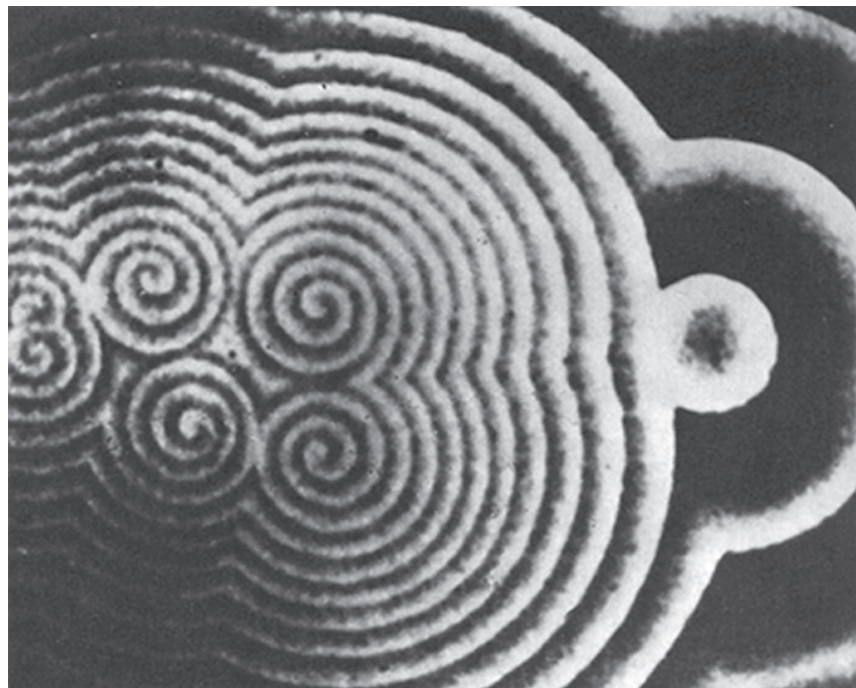
Ниже показан набор обнаруженных автоволновых структур, возникающих при этом.

На поверхности и в объеме при взаимодействии разных типов автоволн порождаются двумерные и трехмерные движущиеся структуры, конкурирующие между

Главная характеристика взаимодействия волн от двух источников:  
а – интерференция классических волн на поверхности воды от двух брошенных камней; б – отсутствие интерференции для автоволн в активной среде. Видно, что простейшие автоволны в химической реакции при столкновении не интерферируют, а аннигилируют



Были обнаружены разные двумерные структуры таких волн: а – ведущие центры; б – спиральные волны (ревербераты); в – зернистые волны (ячейки Бенара); г – переходные формы «ячейки↔спирали»



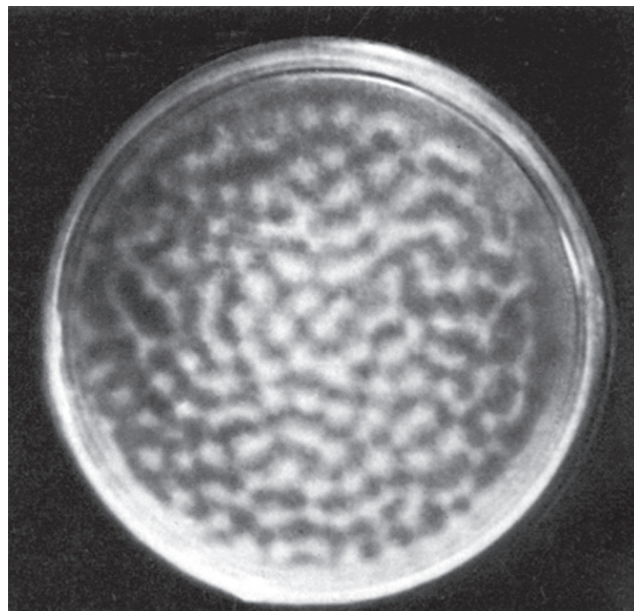
Процесс уничтожения спиральными высокочастотными автоволнами низкочастотного ведущего центра в химической активной среде

собой за источники энергии. После 1980 года была изучена динамика трехмерных структур автоволн.

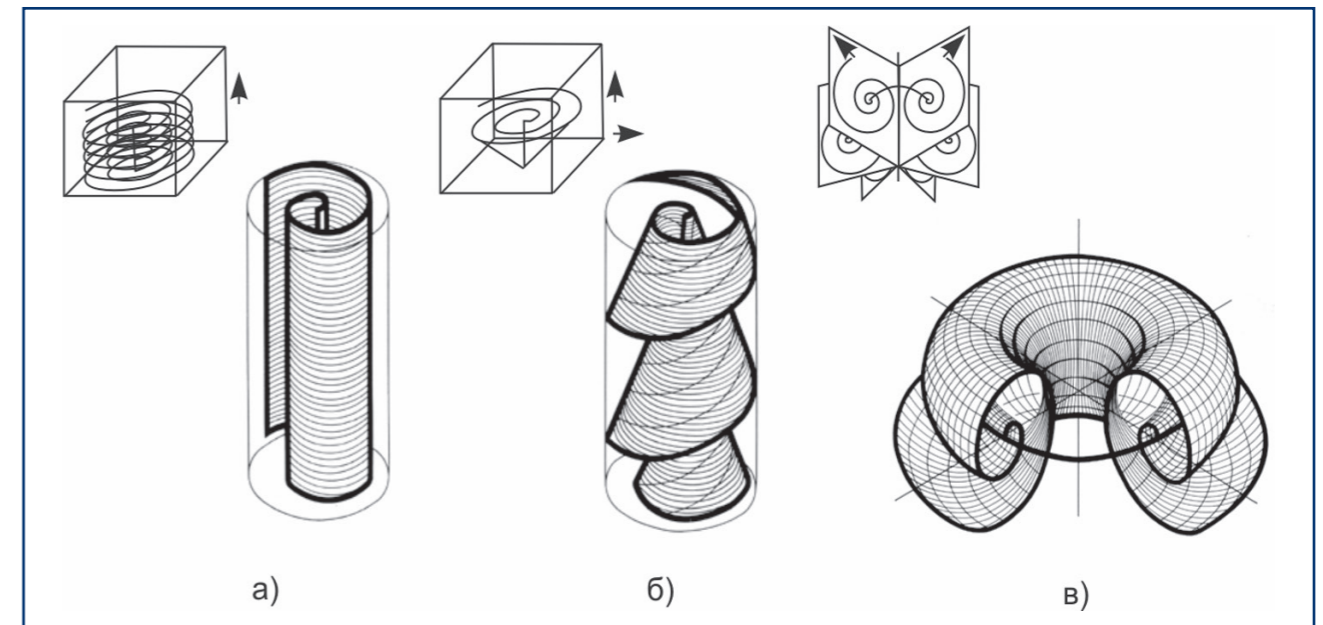
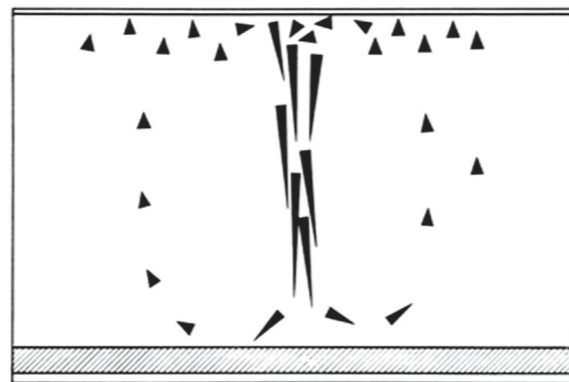
Было показано, что в борьбе за источник энергии высокочастотные автоволны уничтожают низкочастотные автоволны, например, высокочастотный ревербератор уничтожает низкочастотный ведущий центр.

После того как открытие автоволн состоялось, подобные процессы стали находить во всех биологических процессах: в сердце, в формировании любых нервных импульсов, в процессах обработки информации в мозге, в процессах таксиса бактерий, в дви-

жении и свертывании крови, в сокращении мышц. При определенных параметрах автоволн обнаружены у них новые свойства: пульсация ведущих центров, солитоноподобные взаимодействия, кросс-диффузия и кросс-адвекция. Автоволны могут отражаться друг от друга, ускоряться и тормозиться, изменять направление движения. Сегодня концепция автоволн излагается во многих учебниках по биофизике. Например: Лоскутов А.Ю., Михайлов А.С. Введение в синергетику: учеб. руководство. – М.: Наука, 1990; Рубин А.Б. Биофизика (том 1). Теоретическая биофизика – Москва-



Ячеистые структуры типа ячеек Бенара: слева — структура, создаваемая инфузориями – тетрахименами; справа – биоинконвекция тетрахимен в вертикальном сечении объема. В центре длинными стрелками показан канал, по которому тетрахимены падают вниз с большой скоростью после потребления кислорода на поверхности воды; по бокам они медленно поднимаются к поверхности и вновь падают по каналу вниз [Э.М. Швирст, В.И. Кринский, Г.Р. Иваницкий]



Движущиеся трехмерные структуры: а – простой рулон; б – скрученный свиток; в – вихревое кольцо «бублик»

Ижевск: R&C, 1999; Ризниченко Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии – Ижевск: R&C, 2011. Они широко представлены в справочной литературе: Физическая энциклопедия. Т. 1, Автоволны. Жаботинский А.М., – М.: Советская энциклопедия, 1988, 704 с; Большая российская энциклопедия. Т. 1, Автоволны. Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Романовский Ю.М., – М.: Большая российская энциклопедия, 2005, с.145; Википедия – Автоволны.

Новое поколение молодых специалистов-биофизиков ИТЭБ РАН продолжает развивать автоволновую концепцию в приложении ее к развитию современной биомедицины. Так возникла научная школа по биосинергетике.

**Один из лидеров школы** – Иваницкий Генрих Романович, д.ф.-м.н., проф., член-корр. РАН, член ряда зарубежных академий, научных обществ и редколлегий журналов, много лет возглавлял Пушчинский научный центр биологических исследований и Институт биологической физики, лауреат Ленинской и Государственной премий и премии Правительства РФ в области науки, научный руководитель ИТЭБ РАН, профессор ПушГЕНИ.

**Основателем школы** следует считать академика Франка Глеба Михайловича, который в середине 60-х гг. XX в., пригласив в институт выпускников физико-математических ВУЗов, начал создавать лаборатории биофизики с акцентом на математическое моделирование биопроцессов. После его кончины (1976) эту работу продолжил его ученик член-корреспондент РАН Г.Р. Иваницкий, который возглавил институт (1976–1987).

Научная школа биосинергетики ИТЭБ РАН занимается междисциплинарными исследованиями, проводимыми в рамках общей синергетики, т.е. нацелена

на выявление закономерностей и принципов, определяющих функционирование живых систем в широком диапазоне уровней их самоорганизации: от субклеточных структур до популяций и сообществ организмов. Фундаментальные проблемы, возникающие в ходе таких исследований, рассмотрены Г.Р. Иваницким в его статье «XXI век: что такое жизнь с точки зрения физики» [Иваницкий Г.Р. Успехи физических наук, т. 180, 337–369, 2010] и «Самоорганизующаяся динамическая устойчивость биосистем, далеких от равновесия» [Иваницкий Г.Р. Успехи физических наук, т. 187, 757–784, 2017]. Кроме того, было показано, что при пространственном перемещении некоторых микроорганизмов (тетрахимен) могут образовываться структуры типа ячеек Бенара.

Исследования по биосинергетике проводятся в рамках синергетической парадигмы по целому ряду направлений – как фундаментальных, так и прикладных.

#### Основные направления:

- изучение механизмов переходов от хаотического к кооперативному движению при нелинейных взаимодействиях «биообъекты ↔ внешняя среда». Биообъекты исследования: макромолекулярные комплексы и везикулы во взвесах и эмульсиях (ДНК-липидные комплексы, перфторуглеродные частицы);
- автоволны как проявление активности возбудимых сред (сердца, ткани мозга);
- популяционные волны размножающихся микроорганизмов в различных внешних условиях и в системах «хищник ↔ жертва»;
- математическое моделирование.

1. В рамках этой школы результаты первых исследований были обобщены в книге [Иваницкий Г.Р., Кринский В.И., Сельков Е.Е. Математическая биофизика клетки. – М.: Наука, 1978] и затем продолжались исследования математического описания пространственного поведения автоволн следующим поколением биофизиков. В частности, в химической активной среде впервые удалось получить и исследовать трехмерный скрученный вихрь [Pertsov A.M., Aliev R.R., Klrinsky V.I., 1990].

2. Универсальность динамики в автоволновых средах подсказывала возможность моделировать с помощью реакций Белоусова–Жаботинского процессы в других средах, в частности в сердце [Aliev R.R., 1995]. Эта идея позже привела к созданию простой модели сердечного импульса [Aliev R.R., Panfilov A.V., 1996]. Эта модель, заимствовав форму нуль-изоклин из модели реакции Белоусова–Жаботинского [Aliev R.R., Rovinski L.I., 1992], хорошо описывала динамику заднего фронта и была удобной для вычислений. Удачный опыт конструирования простых моделей на основе реакции Белоусова–Жаботинского был использован также при создании модели динамики электрической активности в желудочно-кишечном тракте [Aliev R.R., Richards W., Wiksw J.P., 2000].

3. Независимо от направления, возникшего в ходе изучения динамики реакции Белоусова–Жаботинского, в Пущине продолжались теоретические исследования, начатые в Институте биологической физики АН СССР научной школой В.И. Кринского и связанные с фундаментальными задачами теории автоволн.

В частности, для бистабильных реакционно-диффузионных систем с нелинейностью общего вида был построен локальный (не интегральный) вариационный принцип, управляющий их динамикой [Морнев О.А., Алиев Р.Р., 1995]. Этот принцип является «реакционно-диффузионным» аналогом динамического принципа минимальной диссипации – локального вариационного принципа классической механики, который, напоминающая классический принцип Гаусса, характеризует экстремальность мощности рассеяния на действительных скоростях механических систем, движущихся при действии сил реакций идеальных связей, активных диссипативных сил, пропорциональных скоростям, и активных сил недиссипативной природы [Морнев О.А., 1997]. Затем, на основе принципа минимальной диссипации, был разработан вариационный метод аналитического интегрирования нелинейного реакционно-диффузионного уравнения; с помощью этого метода было впервые найдено выражение для скорости движения фронта автоволны вдоль однородной одномерной бистабильной возбудимой среды с нелинейностью общего вида [Морнев О.А., 1998].

4. Так как реальные возбудимые среды всегда неоднородны, принципиальный интерес представляют закономерности взаимодействия автоволн с неоднородностями среды. В ранней статье [Морнев О.А., 1984] были получены точные аналитические условия остановки фронта автоволны, падающей по нормали

на зону скачкообразного изменения коэффициента диффузии (или, в других терминах, зону внезапного расширения кусочно-цилиндрического проводящего нелинейного кабеля), ставшие известными и вошедшие в учебник [Scott A.C., 2002 Neuroscience: A Mathematical Primer. Springer, N.Y., 202–204]; в той же статье были получены законы стационарного преломления кусочно-плоского автоволнового фронта на границе раздела двух участков возбудимой среды, характеризующихся различными значениями коэффициента диффузии. Оказалось, что в стационарном режиме преломления установившиеся значения углов падения и преломления плоских компонент автоволны не являются произвольными, а полностью определяются значениями коэффициента диффузии по обеим сторонам границы раздела, независимо от характеризующей среду нелинейности. В работе, продолжившей это исследование, был выведен универсальный локальный закон нестационарного преломления искривленного автоволнового фронта, который, как оказалось, выражается «правилом тангенсов»: отношение тангенсов углов падения и преломления равно отношению коэффициентов диффузии по обеим сторонам границы раздела [Морнев О.А., 2004]. Правила же стационарного преломления фронта автоволны являются частным случаем этого последнего правила.

5. В работе [Морнев О.А., Асланиди О.В., Чайлахян Л.М., Стармер Ч.Ф., 1996] в численных экспериментах с известной моделью Фицхью–Нагумо, используемой при качественном моделировании динамики импульсов в электровозбудимых средах, был обнаружен эффект «горящих капель»: при прохождении импульса возбуждения через локальный участок среды с повышенной длительностью возбуждения этот участок остается в возбужденном состоянии в течение некоторого времени после ухода импульса. При этом в среде образуется «горящая капля» с конечным временем жизни, при некоторых условиях способная «поджечь» среду, то есть вызвать генерацию новых импульсов.

6. В цикле работ, начатых во второй половине 90-х гг. XX в., были исследованы вопросы о возможности отражения автоволн возбуждения при их столкновениях друг с другом и с непроводящими препятствиями. До этих работ почти никем из физиологов не оспаривалось, что сталкивающиеся импульсы возбуждения всегда гаснут: это явление лежит в основе механизмов, поддерживающих устойчивость работы таких систем организма, как нервная система, сердце и др. Тем более неожиданными оказались полученные результаты. На основе численных экспериментов с уравнениями, описывающими возбудимые свойства нервных волокон, а также волокон Пуркинье в проводящей системе сердца, были обнаружены необычные солитоноподобные режимы взаимодействия импульсов возбуждения: в условиях, поддерживающих такие режимы, импульсы возбуждения при столкновениях друг с другом и непроницаемыми препятствиями не гаснут, а отражаются! В упомянутых экспериментах были не только выявлены динамические механизмы, обусла-

вливающие отражение, но и спрогнозированы диапазоны управляющих параметров, в частности – диапазоны значений вне- и внутриклеточных ионных концентраций, при которых солитоноподобные режимы должны наблюдаться в экспериментах с реальными биологическими объектами. Эти результаты проливают новый свет на возможные причины и механизмы некоторых из сердечных аритмий, дополняя общепринятые представления о спиральных волнах (ревербераторах) как об источниках, порождающих их возникновение.

7. В связи с обнаружением солитоноподобных режимов взаимодействия импульсов возбуждения возник естественный вопрос о влиянии параметров таких режимов на структуру спиральных автоволн. Численные эксперименты, предпринятые для ответа на этот вопрос, продемонстрировали, что в условиях, поддерживающих солитоноподобный режим, фронт спиральной волны, вращающейся в двумерной возбудимой среде конечных размеров с непроницаемыми для диффузии границами, приобретает форму устойчиво вогнутую в направлении вращения. Наблюдавшиеся эффекты явились не только первым предсказанием возможности существования вогнутых спиральных автоволн (названных впоследствии «антиспиральями»), но также и первыми контрпримерами к известной теории Зельдовича-Курамото, запрещающей устойчивое «бытие» таких волн. Эта теория, однако, является лишь приближенной локальной теорией, неявно предполагающей затухание влияния граничных условий вдали от границ среды. Между тем, как было выявлено в специально поставленных компьютерных экспериментах, в условиях солитоноподобного режима спиральная автоволна меняет свою исходно выпуклую форму на вогнутую как раз из-за «дальнего действия» граничных условий: периферические части выпуклой волны в ходе их столкновения с непроницаемыми границами среды переотражаются, а переотраженные волны, взаимодействуя с центральными областями спиральной волны, с течением времени формируют ее устойчивую вогнутую форму [Морнев О.А., Цыганов И.М., Асланиди О.В., Цыганов М.А., 2003].

8. Была построена математическая модель обнаруженного нового эффекта – возникновения в сердце стоячих волн возбуждения, индуцированных электрическим током высокой силы, который подавался с пары электродов, установленных *in vitro* на основании сердца и его верхушечном отделе. Модель объяснила все наблюдавшиеся в эксперименте качественные явления

9. В совместных работах с коллегами из Дании и США была построена имитационная модель возбудимых свойств мембран бета-клеток, слагающих островки Лангерганса поджелудочной железы, – в этих клетках вырабатывается инсулин. Модель предсказала существование и скорость электрических автоволн возбуждения, распространяющихся по мембранам бета-клеток с периферии островков в их внутренние области; затем эти волны были обнаружены в экспериментах *in vitro* на культурах бета-клеток, причем их скорость совпала по порядку величины с расчетной

[Aslanidi O.V, Mornev O.A., et all, 2001]. Эти результаты позволяют высказать гипотезы о возможных новых механизмах патологий, связанных с недопроизводством/перепроизводством инсулина бета-клетками, дополняющих уже известные биохимические механизмы.

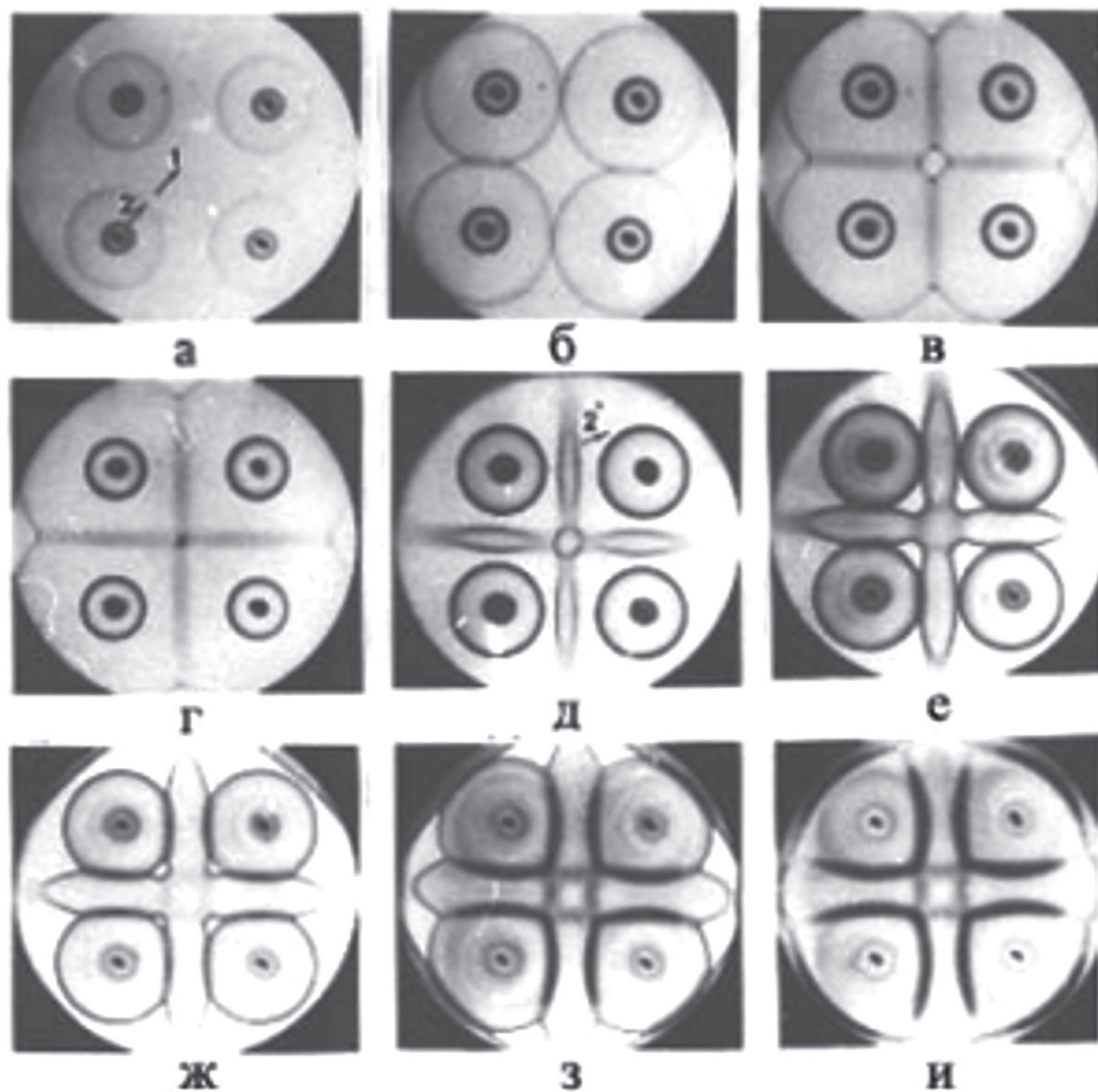
10. В классическое представление о возбудимой автоволновой среде, как среде, поддерживающей триггерные автоволны, плохо вписывались данные о динамике многих автоколебательных сред, в число которых входят, например, химическая активная среда на основе реакции Белоусова–Жаботинского, синоатриальный узел сердца, запускающий в этом органе ритмическую генерацию электрических волн возбуждения, и т.п. В специальных исследованиях таких сред, предпринятых для уточнения некоторых положений теории, был обнаружен новый вид волновой активности: диффузионно-фазовые волны, отличные от триггерных [Aliev R.R., 1994].

11. Еще одним направлением исследования стало детальное численное исследование динамики синоатриального узла с помощью имитационных моделей, что привело к обнаружению и объяснению механизмов преавтоматической паузы [Алиев Р.Р., Чайлахян Л.М., 2005]. Исследование преавтоматической паузы под действием ацетилхолина в клетках истинных водителей ритма синусового узла кролика методом компьютерного моделирования. [Доклады Академии наук, т. 402, 828–830], миграции водителя ритма [Сюняев Р.А., Алиев Р.Р., 2010].

12. В настоящее время исследуются также и такие сложноорганизованные биологические системы, как нейронные ансамбли, а также работа мозга в целом. В частности, впервые в нашей стране произведен детальный расчет электрического поля в мозге человека [Ashikhmin A.V., Aliev R.R., 2016].

13. Новое направление в исследовании автоволновых процессов открыли реакционно-диффузионные среды с кросс-диффузией и отрицательной рефрактерностью. Методами компьютерного моделирования в таких средах были впервые обнаружены и исследованы необычные автоволновые режимы, удивляющие своими богатством; соответствующие комментарии были бы слишком обширны, и поэтому читатель отсылается к оригинальным работам [Цыганов М.А., Бикташев В.Н., Бриндли Д., Холден А.В., Иваницкий Г.Р., 2007].

14. В число активных сред, поддерживающих распространение автоволн, наряду с традиционно изучаемыми, входят также среды с бактериальными культурами. Исследования их, начатые в ИТЭБ РАН экспериментальными и теоретическими методами, были сконцентрированы на выявлении механизмов возникновения, распространения и взаимодействия популяционных автоволн, формируемых в культуральной среде подвижными бактериями, хемотаксисная реакция которых на изменения культуральной среды основывается на эффекте памяти. Такие автоволны способны индуцировать образование статичных пространственных структур из предшествующих им неустойчивых распределений подвижных клеток. На основе результатов этих исследований была предложена



Формирование крестообразной структуры при взаимодействии бактериальных волн, распространяющихся из четырех точек инокуляции бактерий *E. coli* J621 в чашке Петри Ø9см: а) сближающиеся кольца хемотаксиса ( $t = 0$ ); б) столкновение первых колец хемотаксиса ( $t = 15$  мин.); в,г) формирование линий столкновения ( $t = 30$  мин., 55 мин.); д) «отражение», из линий столкновения формируются волны  $2'$  ( $t = 85$  мин.); е) столкновение волн  $2$  и  $2'$  ( $t = 140$  мин.); ж-и) формирование крестообразной структуры [Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Цыганов М.А.]

концепция популяционных бактериальных волн как автоволн особого типа, образуемых подвижными элементами с кратковременной памятью [Иваницкий Г.Р., Медвинский А.Б., Цыганов М.А., 1991, 1994].

15. Применение синергетических подходов позволило эффективно исследовать динамику популяций и их сообществ бактерий, наблюдая смену формы автоволн под влиянием изменения параметров внешней среды.

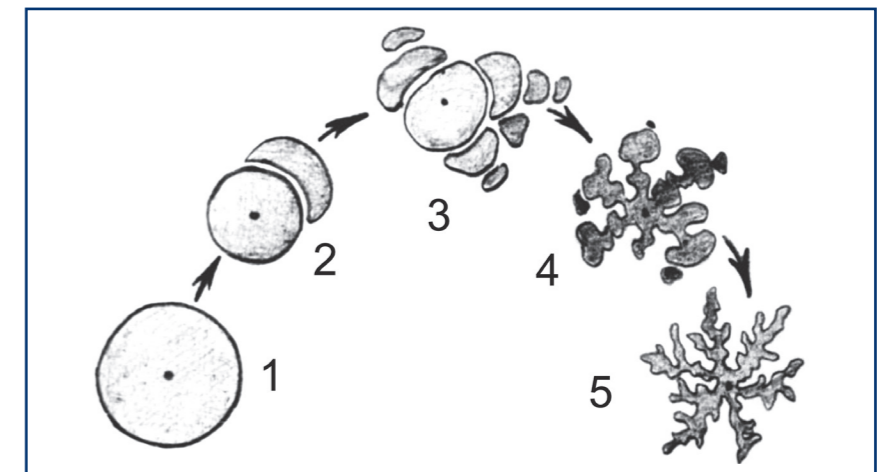
В ходе выполнения предпринятых в этом направлении работ были выявлены факторы, осложняющие предсказуемость урожайности генно-модифицированных инсектицидных сельскохозяйственных культур [Velkov V.V., Medvinsky A.B., Sokolov M.S., Marchenko A.I., 2005]. Развернувшиеся дискуссии о возможности возникновения и функциональной роли хаотических режимов в динамике реальных вза-

имодействующих популяций, представленных организмами различных биологических видов, потребовали тщательного анализа данных полевых наблюдений. С использованием методов нелинейной динамики было показано, что динамический хаос реально характеризует динамику фитопланктона и зоопланктона в озерах Нарочанской группы (Белоруссия). В связи с этим были проведены оценки горизонта предсказуемости динамики планктонных популяций [Medvinsky A.B., Adamovich B.V.G., Chakraborty A., Lukyanova E.V., Mikheyeva T.M., Nurieva N.I., Radchikova N.P., Rusakov A.V., Zhukova T.V., 2015].

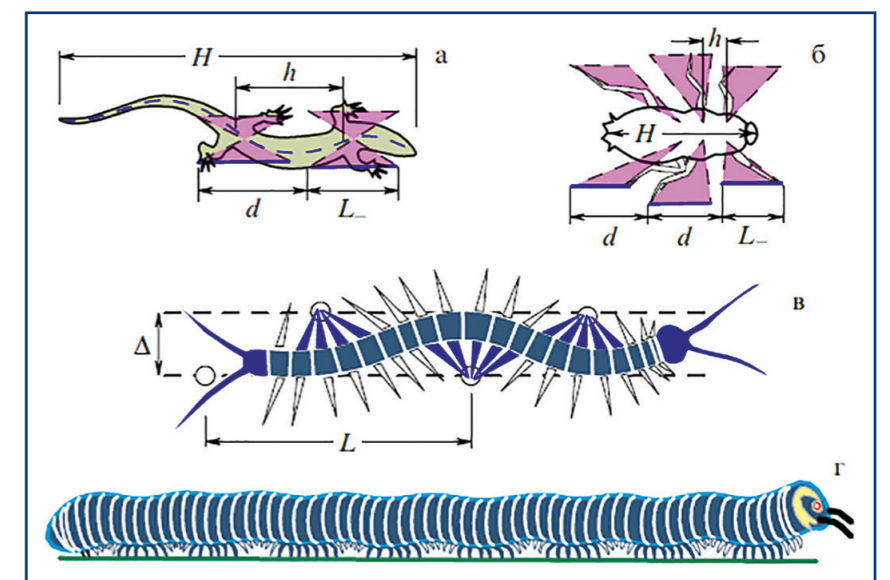
16. Изучались задачи двигательной координации, решаемые живым организмом, как задачи преодоления избыточных степеней свободы и мышечные синергии в качестве основных компонент двигательного навыка. Исследования в этой области физиологии можно рассматривать как принадлежащие одной из ветвей синергетики, понимаемой в расширенном смысле. В Пущине они были представлены работами

В.В. Смолянинова, основанными на его же концепции, согласно которой вначале проводится предварительная идентификация кинематических степеней свободы двигательного органа, обусловленных его анатомией, а затем в математическом описании всех кинематически допустимых движений этого органа выявляются инварианты множества его действительных движений, реализуемых двигательными актами живого организма. Этим инвариантам отвечают, по В.В. Смолянинову, синергии целевого управления, обеспечивающие редукцию избыточных степеней свободы в ходе «живого» целостно организованного двигательного акта; при этом каждый инвариант редуцирует одну степень свободы, и ему соответствует одна элементарная синергия. В соответствии с концепцией В.В. Смолянинова, в синергиях целевого управления скрыты все законы биомеханических движений. Некоторые из соответствующих инвариантов экспериментально были выявлены самим автором концепции [Смолянинов В.В., 1987].

Схема смены типа бактериальных структур в зависимости от концентрации агара в питательной среде. С увеличением концентрации агара происходит переход от кольцевой волны (1) к одиночным макровыбросам (2), множественным выбросам (3), ветвящимся структурам (4, 5)



Были выявлены волновые движения и инварианты управления, определяющие пространственное перемещение: а – ящерицы; б – таракана; в – сколопендрии; г – Юлуса. Комбинации найденных инвариантов определяют специфику локомоции разных движений, опираясь на генетическое своеобразие строения элементов подвижности (две ноги, четыре ноги, шесть ног и т.д.)



## О ПЕРФТОРАНЕ И ЕГО СОЗДАТЕЛЯХ

Сегодня едва ли кого-нибудь из научных сотрудников можно удивить словами жидкость-газ. Именно в этом физико-химическая суть жидких полностью фторированных органических соединений (ПФОС) – химически и метаболически инертных веществ, не встречающихся в природе. Молекулы ПФОС столь инертны, что даже друг с другом взаимодействуют крайне слабо, как молекулы газа. Поэтому растворяют в себе любые газы.

В 1966 году детский врач Лиленд Кларк решил с помощью ПФОС, насыщенных кислородом промывать легкие детям, тяжело страдающим от муковисцидоза. После удачного опыта Л. Кларка десятки ученых разных стран ринулись искать применение ПФОС в медицине. В наш Институт эту идею принес блестящий врач анестезиолог профессор Феликс Федорович Белоярцев. До этого Ф.Ф. Белоярцев, получая ПФОС от академика Ивана Людвиговича Кнунянца – «отца» химии фторуглеродов в нашей стране (ИНЭОС АН СССР), приступил к разработке искусственного легкого в виде фторуглеродного жидкостно-мембранного оксигенатора крови. Для этого, чтобы развивать свои научные интересы профессор ушел с руководства крупной лабораторией анестезиологии из Института сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева в Институт биологической физики АН СССР. Но его мечтой было создать искусственную кровь на основе ПФОС. Этой идеей буквально заболели ученые более 50 университетов и компаний США, Японии, Франции, Швеции, Великобритании, СССР, Германии, Италии и других стран, где была возможность дотянуться до ПФОС, которые синтезировались для нужд атомной промышленности. Конечно, мощным иницирующим фактором была острая заинтересованность военных в создании универсального кровезаменителя. Большая часть этих работ была полностью засекречена и в СССР. Эти работы выполнялись под эгидой ВПК в Центре гематологии и трансфузиологии в Москве и в Институте гематологии и трансфузиологии в Ленинграде, к ним были привлечены многие отраслевые институты и заводы. В силу секретности эту, по сути, многопрофильную программу пытались сделать специалисты различного профиля: физики, химики, биологи, врачи, физиологи, разделенные условиями неразглашения. Успехи были грандиозными, но препарат создать не удавалось. Вперед вырвались японские исследователи и к 1978 году создали первые модели искусственной крови на основе

эмульсий ПФОС (препараты Fluosol 43 и Fluosol DA). Однако огромные усилия и средства не давали ожидаемого результата. Все работали в тайне друг от друга.

Феликс Федорович Белоярцев первым понял, что эта огромная многопрофильная научная проблема должна решаться совместными усилиями при открытом взаимодействии ученых. Его инициативу поддержал директор нашего института чл.-корр. АН СССР Генрих Романович Иваницкий. Естественно, Ф.Ф. Белоярцев начал с жидкостно-мембранных оксигенаторов – искусственных легких. Он зажигательно выступил на ученом совете ИБФ АН СССР, рассказал об исследованиях, которые проводятся за рубежом и в нашей стране, о возможности использования ПФОС для культивирования клеток животных и микроорганизмов, о жидкостном дыхании и о нерешенной проблеме создания искусственной крови. Благодаря поддержке директора института Феликс Федорович пригласил в ИБФ АН СССР многих своих друзей и сотрудников и учеников из практической медицины. Искусственными легкими стал заниматься к.м.н. Рудольф Бобровский, экспериментальную полифункциональную операционную группу возглавил к.м.н. Бахрам Исламов, огромную помощь оказывали д.м.н. Халид Хамедович Хапий, к.м.н. Владимир Симанов, к.м.н. полковник Виктор Мороз, начальник ГВКГ МО СССР генерал-майор Николай Леонидович Крылов. Однако в институте проблема была встречена настороженно. «Разве это биофизика?» – говорили оппоненты. – «Это же медицина!» Но Генрих Романович спокойно отвечал: «Биофизика – это то, чем занимаются в институте биофизики». И по всем, предложенным Белоярцевым направлениям, начинались новые инициативные исследования. Меня Феликс Федорович заразил идеей создания искусственной крови на основе ПФОС в 1979 году, и я перешел из НИВЦ АН СССР (ныне Институт математических проблем РАН) в лабораторию медицинской биохимии и биофизики ИБФ АН СССР.

Наряду со скептиками и оппонентами мы встретили в институте огромную армию доброжелателей. Руководитель радиоизотопного корпуса к.ф.-м.н. Витольд Николаевич Примат-Миролюбов выделил для исследований и технологических работ нашей лаборатории помещения общей площадью 200 м<sup>2</sup>, отдал в наше распоряжение все свои мастерские вместе со всеми профессионалами. Анна Алексеевна Кудрявцева выделила в виварии комнаты по три операционные и отдельно

для животных, на которых проводили длительные исследования. Профессор Энрик Иванович Лежнев и профессор Борис Карпович Гаврилюк занялись проблемой культивирования клеток человека и животных с помощью ПФОС. Вячеслав Петрович Панкратов искал с помощью культивирования клеток безопасные ПФОС, профессор Георгий Мелконович Агаджанян обеспечил проведение исследований по мутагенности.

Белоярцев буквально притягивал в лабораторию аспирантов, молодых сотрудников и маститых профессионалов. С нами работали такие мастера, как слесарь-универсал Евгений Николаевич Миловидов, токарь-фрезеровщик В. Старцев. В лабораторию пришел блестящий биолог физ-химик к.б.н. Виктор Викторович Образцов, такие кандидаты наук, как Полина Шварцбург, Мая Саксон, Андрей Фрейдин, Юрий Козол и др., а также масса молодежи: Виктор Шибаев, Николай Брустовецкий, Алла Склифас, Володя Кузнецов, Галина Кулакова, Ольга Гудкова, Наталья Коновалова и др. В решении ряда проблем молодые сотрудники сыграли ключевую роль. Так Володя Архипов определил, что примеси полностью фторированных соединений в принципе нетоксичны для культивируемых клеток, а токсичными могут быть лишь водородсодержащие и имеющие двойные связи недофторированные органические соединения.

И.Л. Кнунянц, Г.Р. Иваницкий и Ф.Ф. Белоярцев смогли сделать своим союзником вице-президента академии наук Ю.А. Овчинникова, и в апреле 1980 года Президиум АН СССР принял академическую программу по перфторуглеродам, а осенью под эгидой Госплана СССР, Гос. Комитета по науке и технике СССР и Президиума АН СССР была создана целевая научно-техническая программа ОЦ-042. И.Л. Кнунянц, Г.Р. Иваницкий и Ф.Ф. Белоярцев втянули в эту программу более 40 институтов и заводов из 13 министерств и ведомств. Содержательную часть программы под руководством Ф.Ф. Белоярцева выпал труд писать мне.

А далее нам благоволил Всевышний.

1. «Мать» фторуглеродных эмульсий Наталья Викторовна Коновалова ни с кем не делилась своими рецептами и методикой получения эмульсий. Но мне намекнула о составе эмульсии. Вместе с информацией из японских патентов (предоставленных 1 отделом) этого стало достаточно для того, чтобы моя маленькая группа в составе Виктора Шибаева, Николая Брустоцкого, Галины Оранской сделала первые эмульсии ПФОС с помощью ультразвукового диспергатора. В результате первая эмульсия, с помощью, которой уже в 1979 году было выполнено 50% замещение крови у собачки Лада, была смесью эмульсии от Натальи Викторовны и нашей, сделанной В.Н. Шибаевым и мною. Думаю значительная заслуга в том, что собака выжила принадлежит мастерству наших реаниматоров – Б.И. Исламова, В.А. Симонова и Р.В. Бобровского, аккуратно выхаживавших Ладу. Позже Лада благополучно принесла здоровое потомство.

2. Армен Сарвазян познакомил меня с Гришей Гуревичем – «лучшим дезинтеграторщиком СССР» (по

словам радио «Голос Америки»). Гриша, вопреки запрету руководства его института, давал нам возможность работать на его дезинтеграторе клеток микроорганизмов (ДКМ 3) и получать субмикронную эмульсию ПФОС. Он же свел меня с Александром Васильевичем Алымовым, который в ОИХФ АН СССР в Черноголовке сделал для нас такой же дезинтегратор. Пока не было своего ДКМ и действовал запрет на использование Пушинского, мы через день ездили втроем в Черноголовку для получения эмульсий ПФОС. Поездки занимали до 12 часов. В 18 часов мы привозили эмульсию в институт, и команда Бахрама Исламова начинала эксперименты.

Позже выяснилось, что Наталья Викторовна Коновалова делала эмульсии в тайне от всех именно на ДКМ в Черноголовке у А.В. Алымова.

Опыт работы на ДКМ позволил создать оригинальный гомогенизатор высокого давления «Донор», не имеющий мировых аналогов. В разработке «Донора» и его серийном выпуске были задействованы Е.Н. Миловидов, В.В. Капцов и В.И. Кукушкин на Заводе аналитического приборостроения АН СССР в Черноголовке.

3. Но самое главное чудо совершили Кирилл Макаров и Лев Гервиц – сотрудники академика И.Л. Кнунянца. Слушая химические непрофессиональные пожелания Ф.Ф. Белоярцева и Е.И. Маевского о том, какой вид ПФОС мы хотели бы иметь для эмульсии – кровезаменителя, они нарисовали новую формулу соединения Перфтор-N-4-(метилциклогексил)-пиперидина. Алексей Кабальнов, работавший вместе с ними, рассчитал физико-химические характеристики этого соединения. Выговорить сходу это название было сложно, и я назвал его ПМЦП. Алла Склифас с помощью газохроматографического анализа определила, как ПМЦП выводится из организма. Академик И.Л. Кнунянц вдохновился полученными результатами и в невероятно короткое время организовал промышленный выпуск ПМЦП на Пермском филиале ГИПХ. Конечно, в этом сказалась мощная поддержка директора ГИПХ Б.В. Гидаспова.

4. Тяжелейшей проблемой был подбор эмульгатора. И здесь нам содействовал заместитель директора НИОПИК Георгий Иосифович Быстрицкий и зав. лабораторией НПАВ Цицилия Максимовна Гельфер вместе с ее сотрудницей Светланой Овсянниковой. Именно Ц.М. Гельфер и С. Овсянникова помогли справиться с проблемой токсичности полоксамеров.

5. И, наконец, не иначе как Силы Свыше помогли в сжатые сроки сделать моей группе оригинальные методики стерилизации и депирогенизации ПФОС и полоксамеров.

Особая глава – экспериментальные и доклинические исследования. Виртуозное мастерство и изобретательность Бахрама Исламова и работавших с ним Елены Гришиной, Сергея Воробьева и великолепно обученных лаборантов позволили осуществить множество операций на крысах, кроликах и собаках, выводить животных после субтотальных и тотальных кровезамещений, провести исследования по перфузии

онной и безперфузионной защите миокарда и почек. Эти исследования были нами развиты и продолжены на базе Института экспериментальной и клинической хирургии в Тбилиси в лаборатории Сергея Михайловича Чилаи и в Центре трансплантологии академика Валерия Ивановича Шумакова под руководством Нины Андреевны Онищенко.

Следует отметить, что именно в нашем институте была открыта биологическая активность ПФОС и эмульсий ПФОС, которая проявляется вследствие физического взаимодействия этих агентов с биологическими мембранами, ферментами и другими биологически активными соединениями. Это настоящая биофизика.

Так Н. Брустовецкий первым показал взаимодействие перфтордекалина (ПФД) с мембранами и первым пунктом дыхательной цепи митохондрий. Вместе с Н.В. Шибаевым мы обнаружили повышение устойчивости к повреждающим воздействиям мембран эритроцитов после контакта крови с ПФД. В.В. Образцов, Д.Г. Шехтман, А.Н. Склифас, Г.Р. Сологуб обнаружили и исследовали индукцию цитохрома Р-450 фенотипического типа в ткани печени под влиянием ПФД. Д.Г. Шехтман, А.Н. Склифас показали, что именно нанодисперсные эмульсии ПФОС тормозят индуцированный окислительный взрыв в праймированных нейтрофилах. В.Н. Карнаухов вместе с П.М. Шварцбурд впервые представили удивительные интерференционные картины ПФОС, отличающие их от других гидрофобных агентов. Эдуард Швирст продемонстрировал тропность простейших к кислороду, растворенному в ПФОС. А.Н. Фрейдин, Ю.М. Кокос, М.Е. Саксон, В.Г. Сафронова и Е.М. Кобринский показали влияние эмульсий ПФОС и их компонентов на ионные токи и сократимость миокарда. П.М. Шварцбурд выявила мощные лейкоцитарные реакции на введение эмульсий ПФОС в кровотоки. Б.И. Исламов обнаружил возможность невероятно длительного сохранения отключенного от кровотока сердца при фторуглеродной кардиоплегии. Бесспорные доказательства противоишемического и противогипоксического действия эмульсий ПФОС получили Н.Н. Брустовецкий, Е.В. Гришина и Е.И. Маевский в результате анализа состояния энергетического обмена тканей и реакций митохондрий после лечения геморрагического шока. На уровне человека В.В. Мороз и позже Е.П. Хижняк, Л.Н. Хижняк и Г.Р. Иваницкий продемонстрировали с помощью рО<sub>2</sub> датчика и ИК-спектроскопии соответственно, высокую эффективность Перфторана по динамике напряжения кислорода и по улучшению кровотока у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов конечностей.

Отдельно хочу сказать о бесценном вкладе в разработку и создание технологического регламента, фармацевтической и фармакологической статей сотрудников Всесоюзного НИИ технологии кровезаменителей и красителей Минмедпрома СССР. Директор института В. Кочергин обеспечил нам участие и помощь со стороны лучших специалистов его института: Светланы

Яровой, Лидии Гриневой, Михаила Членова, Юрия Кирша, Александра Смирнова, Валерия Панова, Татьяны Никитиной и многих других.

Первой в мире пациенткой, жизнь которой удалось спасти профессору Аркадию Михельсону с помощью Фторосана (названного позже Перфтораном), была маленькая девочка Аня Гришина в 1982 году.

Проведение доклинических испытаний по безопасности и эффективности по множеству показаний Ф.Ф. Белоярцев организовал благодаря своим широким медицинским связям.

12 января 1984 г. Фармкомитет Минздрава СССР на основании представленных нами досье дал разрешение на клинические исследования, и уже в конце марта 1985 г. была завершена вторая фаза клинических испытаний. В ходе второй фазы Перфторан был успешно использован в военно-полевых условиях в Афганистане. Документальный фильм о Перфторане, снятый режиссером Е. Покровским, получил первую премию на Каннском фестивале научно-популярных фильмов в 1985 г.

К сожалению, препарат Перффукол, разрабатываемый по линии ВПК, в отличие от Перфторана, не был разрешен Минздравом СССР, хотя разрабатывала его команда специалистов, может быть, даже более высокого уровня, чем наша. Их беда заключалась в том, что им было поручено воспроизвести японский рецепт. А мы могли действовать свободно и создали оригинальный препарат Перфторан.

Несмотря на все трудности и препоны недоверия, трагическую гибель Ф.Ф. Белоярцева, отсутствие государственного финансирования, консолидация усилий ИТЭБ РАН, Центра микрохирургии глаза им. С. Федорова, ИНЭОС РАН, ГВКГ МО РФ, НИОПИК, Кирово-Чепецкого Химкомбината, Днепропетровской медицинской академии обеспечила создание 31 декабря 1992 года ОАО НПФ «Перфторан», которое выпускало препарат Перфторан. Первым Генеральным директором стал Сергей Иванович Воробьев (бывший сотрудник группы Бахрама Исламовича Исламова).

В 1996 году по завершении третьей фазы клинических исследований Минздрав РФ дал разрешение на широкое клиническое применение Перфторана. Перфторан был зарегистрирован в России, Украине, Казахстане, Узбекистане и в 2005 году в Мексике. В 1998 году Перфторан был включен начальником ГВМУ Министерства обороны генерал-полковником Ф.И. Комаровым в Реестр медицинских препаратов ВС РФ, позже – в реестр медицинских препаратов МЧС РФ. Затем Перфторан был включен в список ВОЗ.

В 1998 году разработчики и клиницисты-исследователи Перфторана и других фторуглеродных средств были награждены Премией Правительства РФ.

Хотелось бы особо сказать о стиле работы и характере профессора Феликса Федоровича Белоярцева. Он был невероятно увлечен и трудолюбив, работал без суббота, воскресений и праздников, хотя умел и любил отдыхать, был знатоком и любителем поэзии, музыки, живописи. Работа в его лаборатории начиналась ровно в 8:00 утра. Кабинет был только у него, все остальные

помещения были рабочими, лабораторными и технологическими модулями. Сотрудникам, не выполнявшим его требования, рекомендовалось уйти в другие подразделения. Обширнейшие знания и глубокое понимание существа медицинских проблем делали написание статей, тезисов и изготовление презентаций вместе с ним тяжелым, но невероятно приятным для научных сотрудников трудом. Феликс Федорович великодушно разбирался в людях и умел мотивировать каждого на работу изо всех сил.

За свой внешний вид Перфторан был назван журналистами «голубая кровь».

Более чем двадцатилетний опыт клинического использования Перфторана в военно-полевой медицине, медицине катастроф и в гражданском здравоохранении показал его успешное применение при лечении более чем 35 000 раненых и больных в России по множеству показаний:

1. Экстренное восполнение кровопотери; дефицит компонентов донорской крови (сокращение потребности в компонентах крови на 30–50%). Плановые операции с массивной кровопотерей и искусственным кровообращением.
  2. Шоковые и коматозные состояния. Черепно-мозговая травма, политравма. Жировая и газовая эмболии при тяжелых травмах. Лечение декомпрессионного синдрома у водолазов и дайверов.
  3. Лечение облитерирующих заболеваний сосудов при диабете, атеросклерозе, ишемических поражениях миокарда, мозга, почек, кишечника, конечностей. Купирование тромбоемболий.
  4. Синдром длительного сдавления тканей. Лечение тяжелых реперфузионных повреждений после восстановления кровотока.
  5. Острый легочный дистресс-синдром (отек, ожог, токсические и вирусные поражения легких). Бронхолегочный лаваж и аэрозольные ингаляции при дистресс-синдроме легких, муковисцидозе, ожогах, токсических и вирусных пневмониях.
  6. Токсические и вирусные поражения эритроцитов и гемоглобина, серповидно-клеточная анемия и талассемия. Отравления, в том числе БОВ и психотропными агентами, лечение токсических и инфекционных гепатитов, цирроза печени.
  7. Для ускорения заживления острых и хронических ран, трофических язв, отморожений, ожогов, (инфузии, обкалывание, аппликации, аэрозольные орошения).
  8. Перфузионное и бесперфузионное сохранение отключенных от кровотока органов при операциях; кардиоплегия. Забор, сохранение и трансплантация органов и тканей.
  9. Компонент усиления химио- и радио-терапии злокачественных новообразований, а также средство для реконструктивной онкохирургии.
  10. Пластическая хирургия и лечебная косметика.
- Более полутора десятков компаний по всему миру пытаются в настоящее время вывести на фармрынок свои эмульсии ПФОС. Но пока никому не удалось до-

стигнуть уровня клинического применения препарата Перфторан.

В 2015 году владельцы ОАО НПФ «Перфторан» продали свои активы и наши патенты. Новые владельцы пока не смогли восстановить производство Перфторана.

В 2016–2017 годах в ИТЭБ РАН при лаборатории Энергетики биологических систем за счет средств Института Инженерной физики и ООО «НБТехнолджи» был организован пилотный участок по выпуску стерильных аспирогенных новых наноэмульсий ПФОС и дженерика Перфторана.



Флаконы с наноэмульсией ПФОС, изготавливаемой по заказам НИР и НИОКР на пилотном участке ИТЭБ РАН в 2022 году

Конечно, до сих пор не все проблемы решены. Если удастся ликвидировать вероятность развития у отдельных пациентов нежелательных побочных реакций при внутривенном введении наноэмульсий ПФОС в виде симптомов различной степени активации компонента и системы арахидоновой кислоты, то применение препарата Перфторан и новых видов эмульсий ПФОС обретет новую жизнь. Перспективы применения новых эмульсий ПФОС для терагностки, УЗ-, рентгено- и ЯМР-томографической и ИК-диагностики, фотодинамической терапии заораживаются. Проблемы целевой доставки гидрофобных и гидрофильных лекарств с помощью наноэмульсий ПФОС, особенно в онкологии, разрабатываются во всем мире. Как ясно, поле для совершенствования и применения эмульсий ПФОС открыто, ряд новых научных и технологических проблем ждут своего решения.

Заведующий лабораторией  
энергетики биологических систем,  
д.м.н., проф. Е.И. Маевский

## БИОФИЗИКА – ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Основная миссия Института биофизики клетки РАН, – исследование физико-химических, и молекулярных механизмов функционирования живых систем, – находит свое проявление в исследованиях биомедицинского характера.

поиск научно-технических решений, обеспечивающих длительное хранение тканей и изолированных органов для трансплантологии

Направление является последовательным продолжением исследований, инициированных в Лаборатории биофизики нервной клетки ИБФ АН СССР Б.Н. Вепринцевым. В 1970-е годы Институт биологической физики стал «центром кристаллизации» исследований по криоконсервации биологических объектов. Будучи ученым энциклопедического склада, Б.Н. Вепринцев сформулировал идеи по использованию глубокого замораживания соматических и репродуктивных клеток для сохранения генетического материала редких и исчезающих видов животных и растений. Его идеи по поиску оптимальных условий для криоконсервации во многом опередили свое время и получили мировое признание.

Проблема сохранения биологических функций клеток и тканей при глубоком замораживании и последующем оттаивании связана с множественными повреждениями вследствие образования микрокристаллов льда. Ее решение лежит в плоскости биофизики гетерогенных многокомпонентных систем, состоящих из макромолекул, их ассоциатов и водной среды. Тем не менее, Б.Н. Вепринцев считал, что «...в предлагаемых нами теоретических схемах воссоздания животных из консервированных яйцеклеток,

Nature Vol. 280 23 August 1979

### Conserving genetic resources of animal species

The idea of the botanical gene bank, where seeds of rare and endangered plants are kept dormant in the deep freeze, to be revived when required, is now widely accepted. Here Dr B.N. Vepriyev of the Institute of Biological Physics and Dr Natalia Rott of the Institute of Developmental Biology of the USSR Academy of Sciences, argue that similar gene banks should be started immediately for rare and endangered animal species and speculate on how it might be possible in the future to reconstruct extinct animals from their germ cells stored in such a bank.

We are witnesses today to radical changes in the environment — the disappearance of virgin forest and prairie and the exploitation of hitherto undisturbed oceans, lakes and rivers. The disappearance of many animals and plants is an inevitable consequence of the loss of their natural habitats. Their loss would not only produce an aesthetically impoverished landscape but, more practically, eliminate important genetic resources and disrupt the stability of fragile ecosystems which have evolved over the centuries. The rate of change is accelerating rapidly. If we do nothing to save rare and endangered species now it will soon be too late.

Current efforts to preserve rare animals and plants in natural reservations, zoos and botanic gardens may not provide sufficient security for their future. We believe that we must find ways of conserving the basic genetic material of these species — the gonads, germ cells and somatic cells — so that they can be revived in the future when conditions for their survival may be more favourable.

We should like to propose various ways in which animals might eventually be reconstructed from the conserved genomes (Fig. 1). To put this hypothetical scheme into practice we need:

- to preserve the genetic information of endangered species in as complete a form as possible.
- to find ways of realising this information by obtaining zygotes and rearing animals from them.
- to find ways of changing the sex of some of the reconstructed animals if they are all of the same sex, as would inevitably follow from some of the methods proposed.

Sources of genetic information  
The most realistic approach at present is to store frozen gonads, germ or somatic cells for subsequent reconstruction of zygotes. One immediate problem of course is how to obtain such material without further endangering the population of rare animals. In our opinion the most suitable cells for conservation would be the germ cells (oocytes and spermatozoa) and fertilised ova — the zygote itself before reduction cleavage.

For some species somatic cells might be an attractive genetic source as they are

expressed<sup>1</sup>. Therefore, in order to regenerate an animal from its conserved genome, it is necessary to provide an environment in which the genetic information is expressed as in normal development.

If we have only been able to conserve spermatozoa, one approach would be to fertilise the ova of a closely related species. The success of such interspecific hybridisation varies in different animals. In birds and fishes, hybrids between different genera and even families are possible. In mammals and amphibia interspecific hybridisation can take place. In cases where spermatozoa cannot fertilise the ova of another species this difficulty might be overcome by injecting the sperm, treated with proteolytic enzymes, directly into the ovum cytoplasm<sup>2</sup>. In some cases hybrid incompatibility might be overcome by obtaining tetraploid and amphiploid hybrids in which two chromosome sets belong to one species and two to the other. Such hybrids have been obtained in frogs and silk-worms<sup>3</sup>. In all cases where the genetic material of two species is mingled, the required species would have to be re-established by repeated backcrossing of hybrid females with male sperm of the original species.

Another possibility might be androgenesis. This would avoid the problem of backcrossing to eliminate unwanted genetic material. Just as complete plants can be regenerated from male pollen alone, it might be possible to fertilise an ovum of another species, in which the nucleus had been inactivated, with the sperm of the desired animal. In this case one would obtain an, admittedly haploid, zygote, in which the genes were those of the required species but the supporting cytoplasm was of a different species. To get a diploid zygote two male

Fig. 1

© Macmillan Journals Ltd 1979

сперматозоидов, зигот, соматических клеток нет принципиальных научных ограничений для их реализации». Схему воплощения проектов по криосохранению живого материала Б.Н. Вепринцев изложил вместе со своей коллегой Н.Н. Ротт в программной статье в Nature «Conserving genetic resources of animal species» в 1979 г.

В конце 1970-х были предприняты первые успешные попытки замораживания репродуктивных клеток млекопитающих и амфибий при температуре жидкого азота. Так было положено начало организации «Экспериментального генетического криобанка». Сейчас он является самостоятельным сектором Центра коллективного пользования ФИЦ ПНЦБИ РАН.

Сегодня «Экспериментальный генетический криобанк» обеспечивает проведение исследований по глубокому замораживанию крупных биологических объектов, поиску новых криопроторов и режимов криосохранения, проводимых в **Лаборатории криобиологии и биофизики воды** ИБК РАН ФИЦ ПНЦБИ РАН (руководитель – к.б.н. Е.Е. Фесенко). Основной задачей, стоящей перед криобиологией XXI в, является преодоление технологического барьера, не позволяющего осуществлять глубокое обратимое замораживание (криоконсервации) крупных (объемом более 2 мм<sup>3</sup>) массивов тканей, изолированных органов, частей тела. Успешное решение этой проблемы даст импульс развитию трансплантологии, ликвидирует дефицит донорских материалов и сделает возможным создание криобанков (хранилищ) трансплантатов. В силу технологических ограничений для транспортировки и хранения донорских органов количество трансплантаций в РФ не превышает 2000 в год. Для преодоления проблемы кристаллообразования при криоконсервации можно выделить два концептуальных пути решения. Первый путь заключается в переводе внутриклеточной воды в стекловидное состояние (витрификация), когда не образуется отдельных кристаллов. Второй путь состоит в контролируемом образовании множества кри-



Первые эксперименты по криоконсервации. Слева направо: к.б.н. Л.М. Межевикина, д.б.н. Б.Н. Вепринцев, И.В. Крафтс. Фото из архива Лаборатории биофизики нервной клетки

сталлов малых размеров (по оценкам не более 300 нм), которые в силу размера не будут повреждать клеточные структуры. В настоящее время в ИБК РАН проводятся работы по созданию новых криопротекторов и оптимальных протоколов замораживания/оттаивания, позволяющих сохранять функциональные характеристики тканей и органов. В 2015–2018 годы при поддержке ФПИ выполнен проект, позволивший впервые в мире осуществить глубокое замораживание сердца лягушки (до  $-196^{\circ}\text{C}$ ) с последующим восстановлением сократительной активности. Эксперименты проводятся также

Сотрудник Лаборатории криобиологии и биофизики воды ИБК РАН А.В. Гурин проводит эксперимент по оценке функционального состояния сердца экспериментального животного

Экспериментальный генетический криобанк ИБК РАН ФИЦ ПНЦБИ РАН

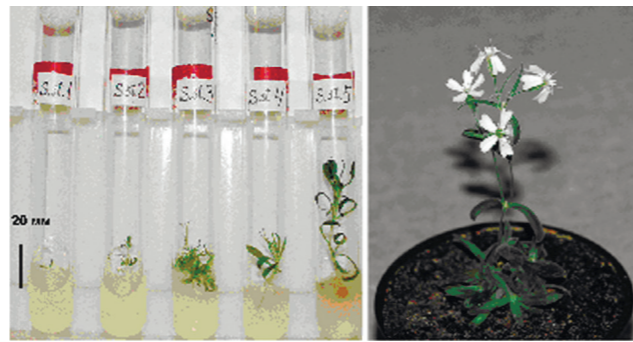




Светлана Георгиевна Яшина (1938–2016)

на биомодели сердца крысы. Технологии криоконсервации, разрабатываемые в Институте биофизики клетки РАН, защищены патентами, права на РИД принадлежат РФ в лице ФПИ.

Одним из наиболее ярких результатов в продолжение и развитие идей Б.М. Вепринцева стало восстановление сотрудницей ИБК РАН С.Г. Яшиной с коллегами из Института физико-химических и биологических проблем почвоведения РАН в г. Пущино (ныне – ИФХиБПП РАН ФИЦ ПНЦБИ РАН) полноценных высших растений из плацентарной ткани плодов древней смо-



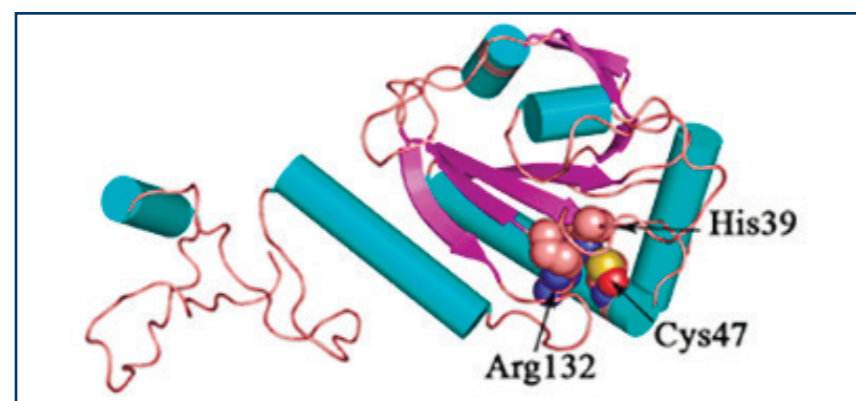
Последовательные стадии культивирования растительной ткани на питательных средах (слева); регенерированное растение смолевки узколистной в стадии цветения (справа)

левки узколистной (*Silene stenophylla* Ledeb.), возраст которых составил 31 800 лет. С использованием методов микрклонального размножения из единичных жизнеспособных клеток были выращены полноценные растения, способные к цветению и плодоношению. Таким образом, впервые продемонстрирована возможность сохранения растительной ткани при длительном хранении в условиях стабильных отрицательных температур [Яшина С.Г. и др. ДАН, т. 383, № 5, с. 714–717, 2002; Yashina S. et al Proc Natl Acad Sci USA 109:4008–4013, 2012].

#### разработка нового класса лекарственных препаратов на основе ферментов-антиоксидантов

Большинство патологических процессов в организме человека сопровождается мощным окислительным стрессом в тканях, который является одним из основных поражающих факторов. В первую очередь это касается различных патологий органов дыхания (ожоги верхних дыхательных путей, острые воспалительные

процессы), ишемически/реперфузионное поражение органов, возникающее после восстановления кровотока после ишемии (в первую очередь это касается кишечника и почки), патологии, индуцированные острым и хроническим воздействием ионизирующего излучения и многие другие. В частности, окислитель-



Структура пероксиредоксина 6 млекопитающих

ный стресс в изолированных органах является одной из проблем при их трансплантации. Широкий спектр тяжелых патологий, в развитии которых важную роль играют окислительный стресс, заставляют искать пути эффективной нейтрализации повышенного уровня активных форм кислорода с использованием антиоксидантных препаратов. Одним из перспективных направлений может быть использование рекомбинантных ферментов-антиоксидантов в качестве основы для лекарственных препаратов антиоксидантного действия, так как эффективность этих ферментов на несколько порядков выше, чем антиоксидантная активность широко используемых низкомолекулярных соединений.

Пероксиредоксины, обнаруженные впервые в конце 1980-х гг. у микроорганизмов, представляют собой эволюционно консервативную систему нейтрализации окислительного стресса. До 2000-х годов ежегодно появлялось не более 100 публикаций по этой тематике, начиная с 2010 г. по настоящее время было опубликовано 2800 статей [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed], из них около 40 работ выполнено в ИБК РАН.

В **Лаборатории механизмов рецепции** ИБК РАН (руководители работы – чл.-корр. РАН Е.Е. Фесенко и д.б.н. проф. В.И. Новоселов) выделен и охарактеризован пероксиредоксин 6, созданы генетические конструкции для получения рекомбинантного белка и разработана лабораторная технология его получения и очистки. Налажены методы тестирования антиоксидантной активности на тканевых и клеточных моделях (ранозаживление, восстановление морфо-функциональных характеристик кишечного эпителия и коркового слоя почки).

Технология получения белка в качестве компонентов лекарственных препаратов защищены патентами РФ и США.

В настоящее время на основе исследований, проведенных в ИБК РАН, имеются все предпосылки для создания нового класса лекарственных препаратов мощного антиоксидантного действия. В модельных экспериментах на животных была показана высокая

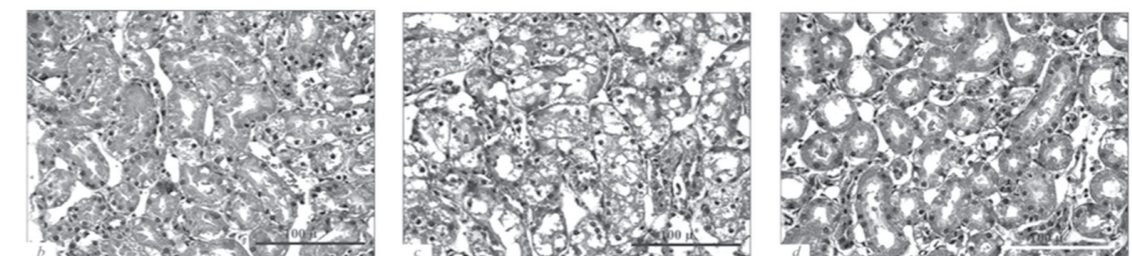
Главный научный сотрудник  
Лаборатории механизмов рецепции ИБК РАН,  
д.б.н., проф. В.И. Новоселов

эффективность использования рекомбинантных пероксиредоксинов при лечении термических и химических ожогов верхних дыхательных путей, резаных и ожоговых ран кожных покровов, нейтрализации ишемически/реперфузионного поражения тонкого кишечника и почки, окислительного повреждения эндотелия сосудов, продемонстрирована принципиальная возможность его применения для коррекции иммунного дисбаланса при диабете II типа на животных моделях.

В.И. Новоселовым подготовлено 8 кандидатов и 1 доктор наук, группа в течение многих лет является базовой площадкой для выполнения магистерских работ студентами Пущинского Государственного естественно-научного Института.

Тестирование протекторной активности пероксиредоксина 6 на модели ишемии/реперфузии почки крысы

#### морфологические изменения коркового слоя почки крысы при ишемии/реперфузии



контроль

ишемия 25 мин

ишемия 25 мин +  
пероксиредоксин 6



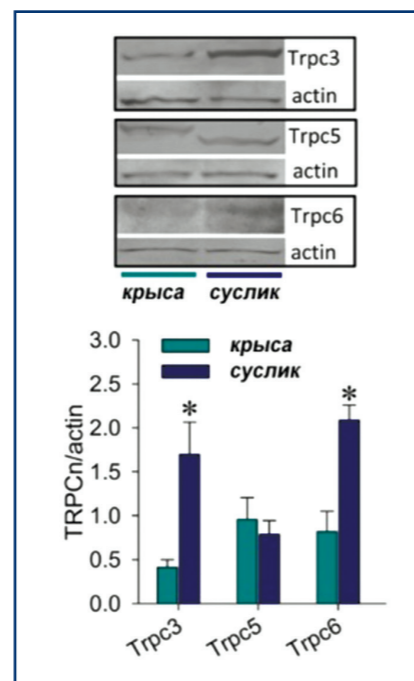
исследование феномена природного гипобиоза  
млекопитающих

Гибернирующие (зимоспящие) животные обладают уникальной способностью переживать неблагоприятные условия окружающей среды, несовместимые с жизнью для большинства млекопитающих. До сих пор на биохимическом и физиологическом уровнях неизвестны пусковые механизмы, заставляющие животных многократно погружаться в состояние глубокого оцепенения с короткими пробуждениями (бауты спячки, до 20 циклов за сезон) несмотря на то, что выявлен ряд изменений биохимических показателей в различных тканях. В состоянии гибернации температура тела понижается до 4 °С, частота сердечных сокращений – до 2–3 ударов в мин по сравнению с 300 ударами в активном состоянии. Во время гибернации затормаживается развитие злокачественных новообразований, животные становятся невосприимчивы к вирусным инфекциям. При этом состоянии гибернации имитирует некоторые патологии в том числе – инсулинорезистентность. Особый интерес представляет выявление характера и механизмов адаптационных изменений на организменном, клеточном и молекулярном уровнях в процессе погружения в состояние пониженного метаболизма и гипотермии и при выходе из него. Этому посвящены многолетние исследования механизмов естественного гипобиоза в ИБК РАН, начатые в ИБК АН СССР по инициативе к.м.н. С.Г. Колаевой.

Исследования последних лет, выполненные в **Лаборатории механизмов природного и искусственного гипобиоза ИБК РАН** (руководитель – к.б.н. Н.М. Захарова) выявили особенности сезонных изменений уровней серотонина, дофамина и норадреналина в стволе головного мозга якутских сусликов *Spermophilus undulatus* в различных фазах активности и гибернации. Полученные результаты свидетельствуют о том, что в течение годового цикла жизнедеятельности длиннохвостых сусликов развиваются значительные изменения баланса дофамин-, серотонин- и норадренергической систем головного мозга, определяющие высокие адаптивные возможности их организма к действию экстремальных факторов окружающей среды.

Исследование функциональной активности папиллярных мышц сердца гибернирующих животных выявили вклад потенциал-чувствительных кальциевых каналов L-типа (ICa<sup>2+</sup>), депо-зависимого входа Ca<sup>2+</sup> (store-operated channels, SOCC) и адренорецепторов подтипов 1 и 2 в регуляцию сократительной активности кардиомиоцитов и мускулатуры аорты [Averin A.S. et al., Journal of Comparative Physiology B, 2021]. Примечательной особенностью зимоспящих животных являются существенные отличия в характере ответов клеток сердечной мышцы на блокаторы адренорецепторов по сравнению с кардиомиоцитами крысы. Это указывает на генетически детерминированные особенности

Захарова Н.М.,  
к.б.н., руководитель  
Лаборатории  
естественного  
и искусственного  
гипобиоза



Экспрессия  
белков SOC  
каналов в клетках  
папиллярных мышц  
суслика и крысы.  
Результаты  
Вестерн-блоттинга  
[Nakipova O.V. et al.,  
PLOS ONE, 2017]

зимоспящих, позволяющие осуществлять регуляцию сократительной активности в состоянии торпора, при входе в спячку и при пробуждении. Полученные данные свидетельствуют о том, что сердце гибернирующих животных может быть уникальной природной моделью для изучения взаимосвязанной роли β-адренергической и мускариновой рецепторных систем в регуляции механизмов функционирования SOC каналов.

разработка технологий управляемого искусственного  
гипобиоза млекопитающих

Особый интерес представляет поиск возможностей для погружения в состояние обратимого искусственного (синтетического) гипобиоза незимоспящих животных и человека. Решение этой проблемы позволит продлить «золотой час» при оказании раненым неотложной медицинской помощи, обеспечить длительное выживание человека в замкнутом пространстве в условиях гипоксии, холода и дефицита ресурсов жизнеобеспечения, при проведении сложнейших многочасовых операций.

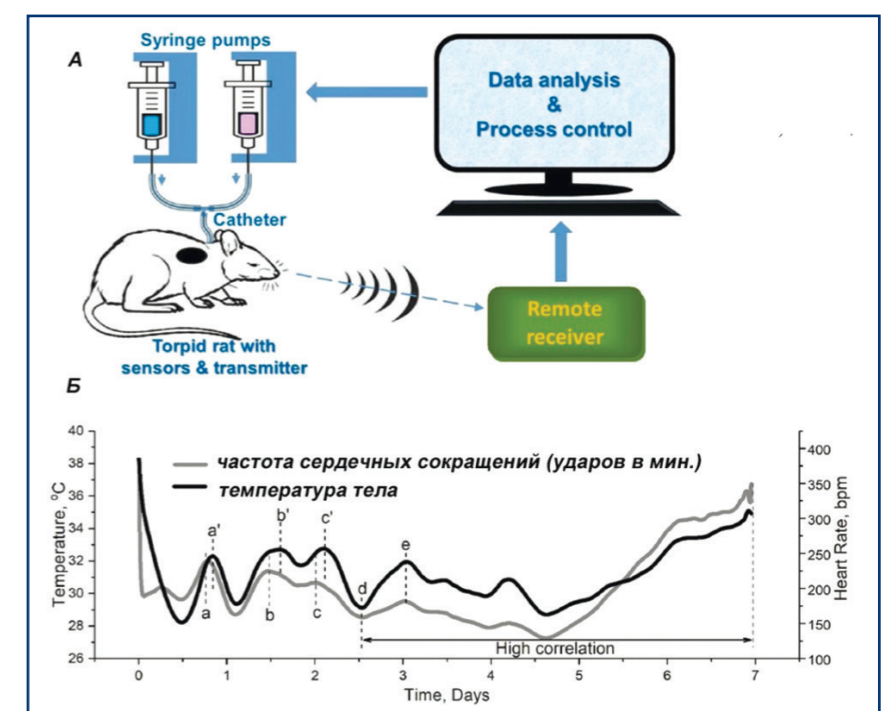
При поддержке Фонда перспективных исследований выполнена работа, завершившаяся созданием многокомпонентной фармакопозиции (ФИТС, фармакологический индуктор торпороподобного состояния), вызывающей после инъекции животному быстрое (минуты-десятки минут) снижение частоты сердечных сокращений, температуры тела животных на 7–8 °С (длится до 8 ч), двукратное снижение потребления кислорода (данные для крыс). По истечении времени действия препарата происходит спонтанное повышение температуры тела до исходных величин; после выхода из состояния гипометаболизма и гипотермии животные не обнаруживают отклонения в поведении и сохраняют ранее приобретенный навык. Показана возможность пролонгированного искусственного гипобиоза (до 1 мес.) [Zakharova N.M., et al. Journal of Thermal Biology. 2021; Zakharova N.M. et al. Life Sciences in Space Research. 2021].

Обнаружено, что при введении ФИТС животным у них повышается устойчивость к гипоксии (в несколько раз удлиняется время жизни животных в условиях критического снижения концентрации кислорода), переохлаждению (резко удлиняется время жизни животных в условиях критического снижения температуры окружающей среды); кровопотере (резко удлиняется время жизни животных в условиях критической кровопотери).

Разработанная ФИТС-композиция является уникальной, не имеет аналогов в мире, не имеет видоспецифичности (протестирована на мышах, крысах, кроликах, минисвиньях).

Полученные результаты могут быть использованы для разработки новых технологий повышения устойчивости человека к экстремальным условиям среды и применены в медицинской практике для предотвращения и лечения некоторых заболеваний. Одним из элементов технологии искусственного гипобиоза является насыщение организма ксеноном. По результатам выполнения проекта (2015–2018) разработаны защищены патентами РФ. Технологии синтетического гипобиоза могут быть востребованы Вооруженными силами, МЧС, в космической медицине, в медицинских учреждениях для введения пациентов с острыми сердечно-сосудистыми патологиями в состояние терапевтического гипобиоза.

Изменение физиологических параметров  
экспериментальных животных в состоянии  
фармакологически индуцированного  
гипобиоза



**разработка методов неинвазивной диагностики патологических нарушений в работе сердечно-сосудистой системы на основе математической обработки нелинейных колебательных процессов в микроциркуляторном русле**

Исследования, проводимые в **Лаборатории клеточной нейробиологии** (руководители работ – д.б.н. проф. Н.К. Чемерис и к.ф.-м.н. А.В. Танканар), направлены на создание портативного аппаратно-программного комплекса для непрерывного мониторинга функционального состояния сердечно-сосудистой системы на основе анализа пульсовых волн. Предпосылкой для постановки задачи стали данные по анализу нелинейных колебаний кровотока в микроциркуляторном русле [Astashev M.E. et al., Skin Res. Technol. 2019; Grinevich A.A. et al., Microvascular Research, 2019; Tikhonova I.V. et al., Microcirculation, 2020].

Известно, что амплитуда пульсовой волны не является постоянной величиной, представляя собой характерный амплитудно-модулированный сигнал, который несет в себе информацию обо всех воздействиях на скорость распространения пульсовой волны по ходу ее движения от левого желудочка сердца до мелких артерий. Этот сигнал может служить индикатором как состояния систем регуляции скорости кровотока, так и нарушений структуры сосудов. Оригинальность подхода, развиваемого коллективом, заключается в применении математических алгоритмов анализа колебаний скорости кожного кровотока (по данным лазерной доплеровской флоуметрии) и кровенаполнения подушечки пальца (по данным фотоплетизмографии) и выявление фазовых взаимоотношений с вариабельностью сердечного ритма (ВСР) и частотой дыхания. В экспериментах на здоровых добровольцах и пациентах, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями и бронхиальной астмой показано, что различия в фазовой синхронизации колебаний скорости кожного кровотока и кровенаполнения как с ВСР, так и с ритмом дыхания могут послужить основой для новых диагностических кри-

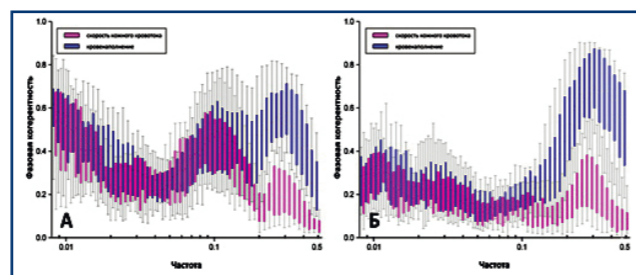
**разработка нейроинтерфейса для коррекции функциональных расстройств на основе принципа адаптивной нейростимуляции с обратной связью от биопотенциалов мозга и сердца человека**

Технологии нейроинтерфейсов, включая интерфейс мозг-компьютер и нейробиоуправление, становятся лечебным инструментом для множества психических и неврологических расстройств, восстановления и улучшения нервных, когнитивных и поведенческих функций человека.

Доктор биологических наук, профессор Н.К. Чемерис



Синхронизация ритмических процессов в сердечно-сосудистой и висцеральных системах – результат обработки данных лазерной доплеровской флоуметрии и фотоплетизмографии с помощью математической модели на основе нелинейной динамики



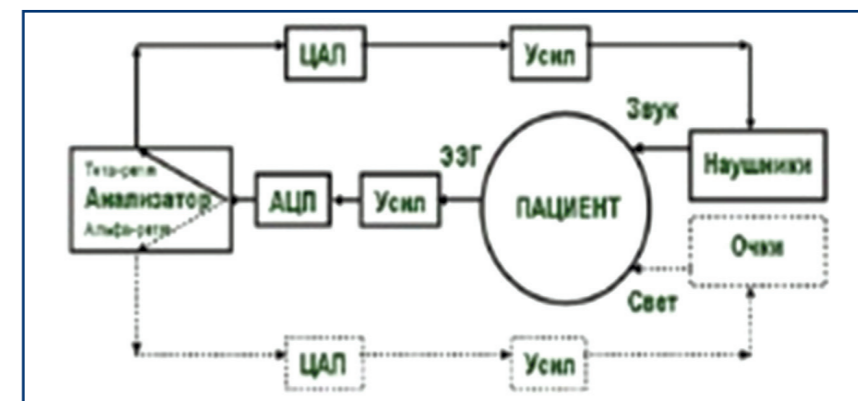
териев оценки состояния сердечно-сосудистой системы. Преимущества этого подхода заключается в его неинвазивном характере и возможности реализации в виде портативного устройства.

На основе проводимых исследований формируется база данных амплитудно-модулированных сигналов в норме (включая контролируемые физические нагрузки) и при патологии, которая будет положена в основу нейросети для определения функционального состояния сердечно-сосудистой системы с прогностической функцией.

Для когнитивной реабилитации человека в ИБК ФИЦ ПНЦБИ РАН разработан прототип оригинального нейроинтерфейса, использующий аудио-визуальную стимуляцию, автоматически управляемую собственными биопотенциалами мозга (ЭЭГ осцилляторами) и ритмом сердцебиений испытуемого

(**Лаборатория механизмов рецепции, руководитель работ** – д.б.н. А.И. Федотчев). Основой такого подхода являются результаты многолетних исследований резонансных явлений в ЭЭГ человека при сенсорных воздействиях, а также современные представления о роли interoceptивных сигналов в процессах регуляции состояния человека. Показана эффективность нейроинтерфейса при коррекции психогенных функциональных расстройств и устранении рисков надежности человека-оператора [Fedotchev A.I. et al., J. Integr. Neurosci., 2018; Fedotchev A.I. Advances in Mind-Body Medicine, 2018]. Создан лабораторный макет прибора, включающего шлем для регистрации ЭЭГ и сердечно-ритма, блок обработки сигналов и генерации аудио-визуальных раздражителей. В основе метода лежит

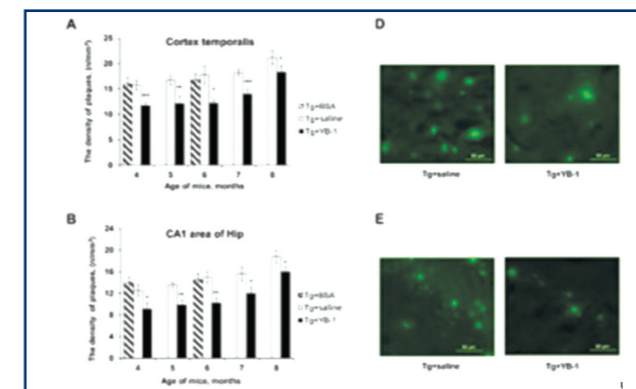
программа обработки нелинейных входящих периодических сигналов, получаемых от ЭЭГ и ЭКГ, и программа формирования паттерна исходящих сигналов в виде световых стимулов и музыкальных мотивов с определенным частотным спектром. Проводятся исследования по модификации алгоритмов, параметров и программного обеспечения нейроинтерфейса для его использования при когнитивной реабилитации человека и коррекции стресс-индуцированных состояний. Несомненным достоинством метода является его неинвазивность и отсутствие фармакологических воздействий, а также возможность использования дополнительных каналов мониторинга физиологического состояния для определения оптимальных параметров и настроек воздействия.



Принципиальная схема технологии двойной обратной связи от ЭЭГ-осцилляторов пациента

**поиск и тестирование биологически активных субстанций на основе эндогенных биорегуляторов**

В **Лаборатории клеточных механизмов патологии памяти ИБК РАН** (руководитель – к.б.н. Н.В. Бобкова) в сотрудничестве с Институтом белка РАН исследованы свойства белка YB-1 и его фрагментов как перспективного биоподобного инновационного препарата для коррекции когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера. Проведены доклинические исследования рекомбинантного белка, РИД (патент РФ) передан фармацевтической компании на условиях исключительной лицензии.



YB-1 снижает уровень образования амилоидных бляшек при интраназальном введении мышам с экспериментальной формой БА YB-1 снижает уровень образования амилоидных бляшек при интраназальном введении мышам с экспериментальной формой БА



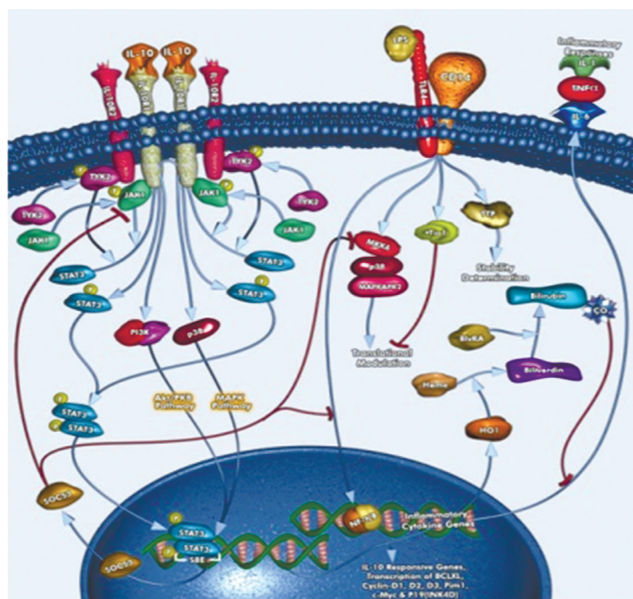
## КЛЕТочНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕЦЕПЦИИ И СИГНАЛИЗАЦИИ – ИСТОКИ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ

Выяснение механизмов функционирования рецепторов, ионных каналов и внутриклеточных сигнальных систем в различных типах клеток в норме и при патологиях является фундаментальной основой для поиска потенциальных мишеней фармакотерапии

Нарушения в системе межклеточных коммуникаций и внутриклеточных механизмов трансдукции сигналов лежат в основе патогенеза большинства социально-значимых заболеваний, включая сердечно-сосудистые, нейродегенеративные, аутоиммунные. Мишенью большинства современных фармакологических препаратов, применяемых для коррекции хронических патологий, являются рецепторы и каналообразующие белки клеточной мембраны. Спектр соответствующих белков и характер их посттрансляционных модификаций чрезвычайно разнообразен и имеет выраженную тканеспецифичность. Поэтому детальная характеристика мембранных рецепторов и ионных каналов в различных типах клеток является приоритетной задачей клеточной биологии, имеющей своей конечной целью разработку новых способов адресного воздействия на первичное звено развития патологического процесса.

Исследования в области рецепции и сигнализации развиваются в направлениях:

- комплексное изучение механизмов регуляции импульсной активности нейронов в культурах клеток гиппокампа, типирование нейронов по молекулярной организации рецепторов нейротрансмиттеров, определение функционального вклада отдельных подтипов рецепторов и ионных каналов в формирование паттерна электрической активности;
- тестирование различных лигандов с точки зрения специфичности воздействия на определенные подтипы клеточных рецепторов в нейронах и глиальных клетках;
- Характеристика рецепторного репертуара в клетках иммунной системы млекопитающих, хеморецепторных клетках вкусового анализатора и мезенхимных стромальных клетках;
- исследование сигнальной функции нейротрансмиттеров в клетках растений;
- математическое моделирование совокупности сигнальных путей, обеспечивающих скоординированный ответ возбудимых и невозбудимых клеток млекопитающих на внешние стимулы и эндогенные регуляторные сигналы.



Исследование клеточных механизмов рецепторных и сигнальных процессов в Институте биофизики АН СССР вел отсчет с начала 60-х гг. XX в., когда по инициативе Г.М. Франка был организован Отдел биофизики клетки, в составе которого начала работать лаборатория биофизики нервной клетки, которую возглавил Б.Н. Вепринцев. В лаборатории сложился коллектив ученых-энтузиастов, среди которых были биологи, физики, математики. Биофизики взялись за освоение самых передовых на тот момент методов изучения нейронных рецепторов и ионных каналов. Для нас выглядит удивительным, но уже в середине 1960-х исследователи оперировали категориями молекулярной организации рецепторов в мембране. Свидетельство этого – работа Е.А. Вульфius и Б.Н. Вепринцева о структурной организации холинорецепторов в мембране нейронов прудовика, опубликованная в Nature в 1967 г. С использованием микроэлектродной аппликации агонистов и блокаторов холинорецепторов, биофизики из Пущино впервые показали, что в мембране нейронов моллюска присутствуют рецепторы, близкие по свойствам к молекулам млекопитающих и, соответственно, такие нейроны могут быть хорошей тест-системой для отбора фармакологических препаратов.

Исследования рецепторов ацетилхолина были продолжены на мышечных клетках позвоночных и позволили охарактеризовать кинетические свойства рецептора и параметры его «открытого» состояния [Bregestovski P.D., Chailachjan L.M., Dunin-Barkovski V.L., Potapova T.W., Veprintsev B.N. Effect of temperature on the equilibrium endplate potential. Nature. 1972; 236(5348):453–4]. Для своего времени по осмыслению проблемы, изяществу подхода это была пионерская работа, которая состоялась благодаря творческой атмосфере, которая сложилась в лаборатории Б.Н. Вепринцева и в ИБФ АН СССР в целом.

Интерес к конформационным свойствам рецептора ацетилхолина воплотился еще в одной знаковой статье в Nature 1977 г. И, как и ранее, работа отличалась ясностью и изяществом. Авторы регистрировали реакцию на медиатор в возбужденном и десенситизированном состоянии на фоне восстанавливающего реагента [Bregestovski P.D., Pjin V.I., Jurchenko O.P., Veprintsev B.N., Vulfius C.A. Acetylcholine receptor conformational transition on excitation masks disulphide bonds against reduction. // Nature, 1977; 270(5632):71–3]. В этом заключался «фирменный стиль» биофизиков ИБФ АН СССР – так построить эксперимент, чтобы он вскрыл механизм эффекта.

Понимание необходимости развития методов работы с изолированными клетками стимулировало коллектив Лаборатории биофизики нервной клетки совместно с конструкторами СКБ БП АН СССР создать комплекс прецизионного оборудования на основе микроманипуляторов и оптических устройств. Разработка ученых и инженеров в 1982 г. была удостоена Государственной премии СССР. В числе лауреатов – сотрудники ИБФ АН СССР Б.Н. Вепринцев, Н.К. Чермерис, И.В. Крастс. Использование микроэлектродной



Первая статья Лаборатории биофизики нервной клетки в Nature, 1967 г., на фото – Е.А. Вульфius (фото из архива Музея экологии и краеведения г. Пущино, обработка А.Ю. Иванова)

В.И. Ильин в лаборатории биофизики нервной клетки ИБФ АН СССР





Лауреаты Государственной премии СССР И.В. Красть (1931–2011) (слева) и Н.К. Чермерис

техники для ионофореза и регистрации активности одиночных ионных каналов клеточной мембраны позволило ученым ИБФ АН СССР получить результаты мирового уровня по характеристике кальциевой проводимости мембран миоцитов, индуцированной ацетилхолином [Bregestovski P.D. et al., Nature, 1979].

В настоящее время традиции Лаборатории биофизики нервной клетки продолжают сотрудники Лаборатории клеточной нейробиологии ИБК РАН. С использованием хорошо зарекомендовавшей себя модели нейронов моллюска Е.А. Вульфийус (1935–2021) выполнен цикл работ по характеристике действия физиологически активных компонентов животных ядов на ионные каналы и рецепторы ацетилхолина. Екатерина Анатольевна плотно сотрудничала с Институтом биоорганической химии РАН им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, тестируя комплексы пептидных компонентов ядов змей. Наиболее значимые результаты из этого цикла работ связаны с обнаружением «новой модальности» в активности фосфолипазы A2 из яда гремучей гадюки Bitis arietans, которая может вносить вклад в нейротоксическое действие за счет непосредственного взаимодействия с альфа-7 рецепторами ацетилхолина (AX) [Vulfius S.A. et al., PLoS One. 2014; Toxicon. 2016]. Эти результаты формируют новый взгляд на природу биологической активности ядов. Последняя вышедшая из печати работа Е.А. Вульфийус была посвящена парадоксальным проявлениям эффекта аллостерического модулятора alpha7 никотинового рецептора AX на клетках млекопитающих и на нейронах беспозвоночных. В начале 2000-х в Лаборатории клеточной нейробиологии были начаты исследования функциональных проявлений активности рецепторов ацетилхолина в невозбудимых клетках. Под руководством к.б.н. В.Г. Сафроновой были выполнены работы, свидетельствующие об экспрессии alpha-7, alpha-9, beta-3, beta-4 субъединиц ацетилхолинового рецептора в гранулоцитах костного мозга мышей и участии alpha9alpha10 рецепторных комплексов в регуляции концентрации кальция в цитозоле и генерации активных форм кислорода адиммунными клетками. Агонисты (никотин, холин, alpha-конотоксин) увеличивали способность клеток к адгезии и снижали продукцию АФК [Safronova V.G. et al., Immunobiology, 2021]. Эти работы имеют важное общеприкладное значение для понимания молекулярных механизмов активации клеток иммунной системы при воспалении.

Круг задач, которые решаются в настоящее время в Лаборатории клеточной нейробиологии включает и комплексные исследования статуса иммунных клеток при различных патологиях, в том числе, при бронхиальной астме и диабете II типа. В недавней работе выявлены существенные отличия в кинетике респираторного взрыва, индуцированного в клетках крови под действием зимозана у здоровых людей и при диабете II типа [Tikhonova I.V et al., Free Radical Biology and Medicine, 2020]. Эти эффекты исследователи связывают с изменениями в механизмах активации NADPH оксидазы фагоцитов (NOX2), зависимых от протеинкиназы С (PKC) и концентрации Ca2+ в цитозоле, у больных



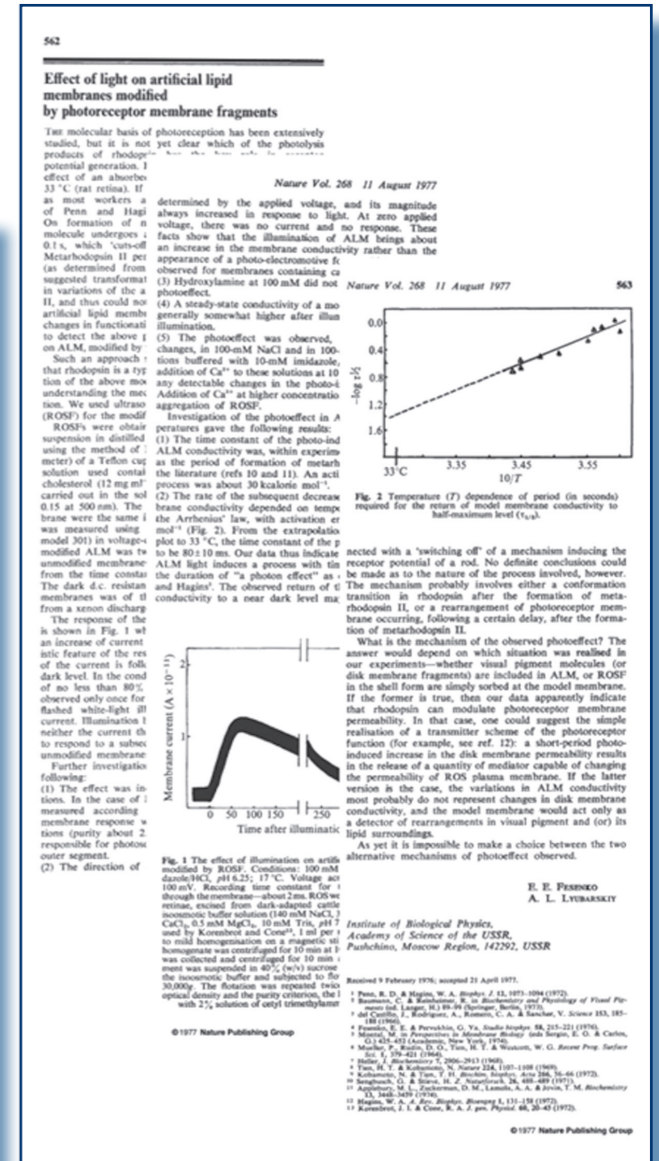
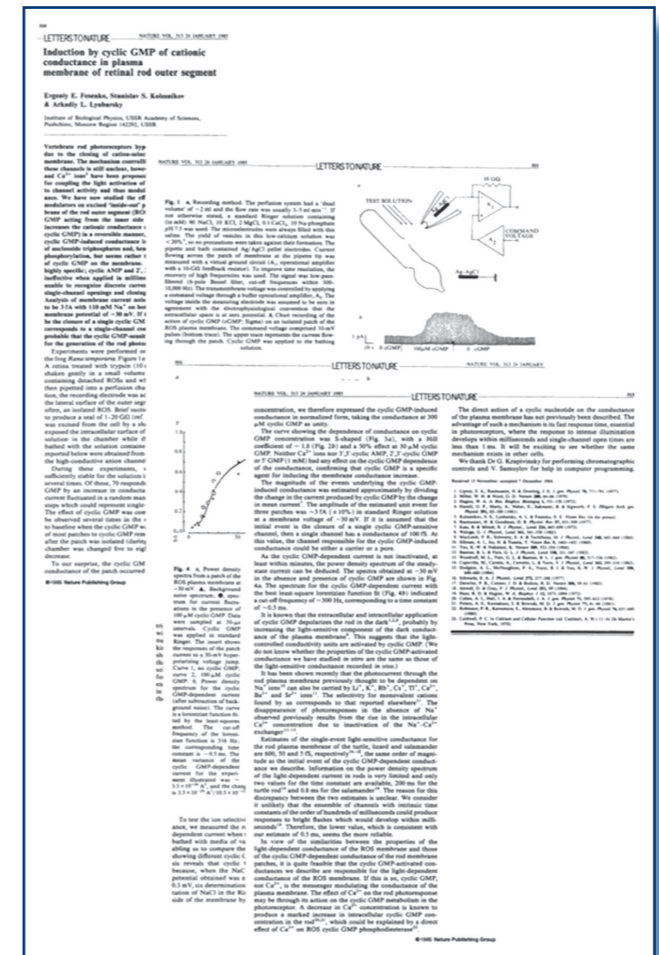
диабетом Предполагается, что NADPH оксидаза в гранулоцитах крови может служить мишенью для терапевтического воздействия при диабетических осложнениях, связанных с воспалением.

Лаборатория биофизики клетки, созданная Б.Н. Веprinцевым прошла длительный путь эволюции и по сей день уже под названием «Лаборатория клеточной нейробиологии» продолжает генерировать новые идеи, результаты и готовить молодые научные кадры.

Неизменный интерес биофизиков вызывали механизмы генерации электрического сигнала в рецепторных клетках, представляющих периферические отделы сенсорных систем, в первую очередь, в клетках сетчатки. В Отделе биофизики мембран под руководством Е.Е. Фесенко в Лаборатории биофизики рецепции были выполнены работы мирового уровня по поиску вторичного медиатора, задействованного в акте фоторецепции. Установлено, что медиатором является циклический гуанозинмонофосфат, а не ионы кальция, как считалось ранее. При этом был открыт новый тип ионных каналов, управляемых напрямую, без участия процессов фосфорилирования циклическими нуклеотидами, что позволило решить проблему низкого уровня шума фоторецептора, делающего возможным детектирование отдельных фотонов [Fesenko, Kolesnikov, Lyubarsky, Nature, 1985].



Член-корреспондент РАН Е.Е. Фесенко





Доктор биологических наук, профессор  
В.П. Зинченко

Благодаря пионерским работам, выполненным в ИБФ АН СССР под руководством Е.Е. Фесенко, в Институте сложилась школа по исследованию клеточных и молекулярных механизмов рецепции и сигнализации, которая получила свое развитие в дальнейшем в деятельности ряда лабораторий ИБК РАН.

Результаты исследований, полученные в ИБФ АН СССР, заложили основу для дальнейшего развития тематики, связанной с сопряжением событий, происходящих с участием рецепторов и ионных каналов клеточной мембраны с внутриклеточными сигнальными системами. В 1995 году в ИБК РАН создается **Лаборатория внутриклеточной сигнализации**, которую возглавил д.б.н. В.П. Зинченко. Коллектив в тот период сосредоточился на изучении роли ионов кальция в процессах трансдукции сигналов. В арсенал методов были включены инструменты, позволяющие регистрировать внутриклеточные события *in vivo* в режиме реального времени с помощью флуоресцентных зондов. На кардиомиоцитах и электрически невозбудимых клетках были получены фундаментальные результаты, описывающие импульсные процессы возникновения и распространения кальциевых волн.

Локальное повышение  $Ca^{2+}$  в клетке вызывает направленное распространение  $Ca^{2+}$  волны.  $Ca^{2+}$  импульс сопровождается увеличением производства энергии в виде

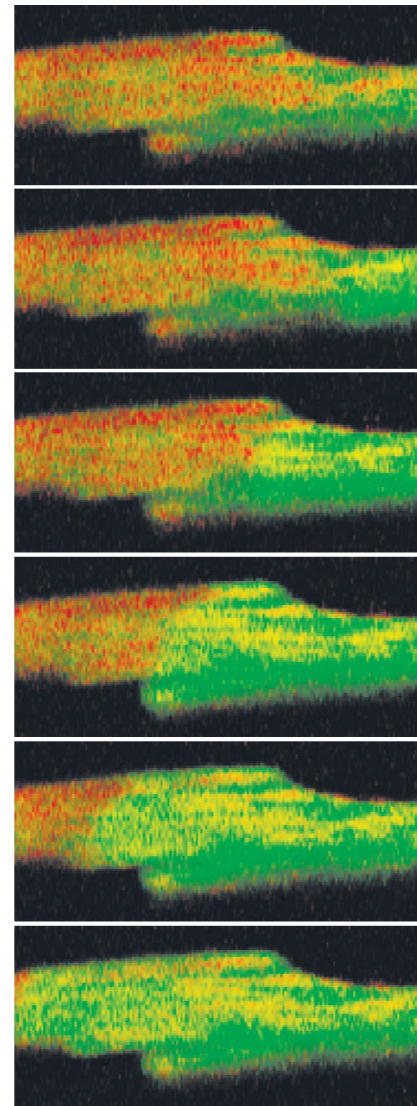
АТФ и сокращением сердечной клетки. Чем больше амплитуда  $Ca^{2+}$  волны, тем быстрее она распространяется по клетке (десятки микрон/с).

Этот процесс носит универсальный характер.  $Ca^{2+}$  волна передается от клетки к клетке. Один из механизмов передачи – импульсный экзоцитоз транмиттеров. В качестве транмиттера выступает и АТФ.  $Ca^{2+}$  волна вызывает импульсную секрецию АТФ. Секретируемый АТФ взаимодействует с рецепторами на поверхности соседних клеток, индуцируя в них  $Ca^{2+}$ -волну. Таким образом, обнаружен новый тип межклеточной коммуникации –  $Ca^{2+}$ -волна. Одна из возможных функций:  $Ca^{2+}$ -волна создает условия “precondition” – вызывает экспрессию генов защиты от гиперактивации.

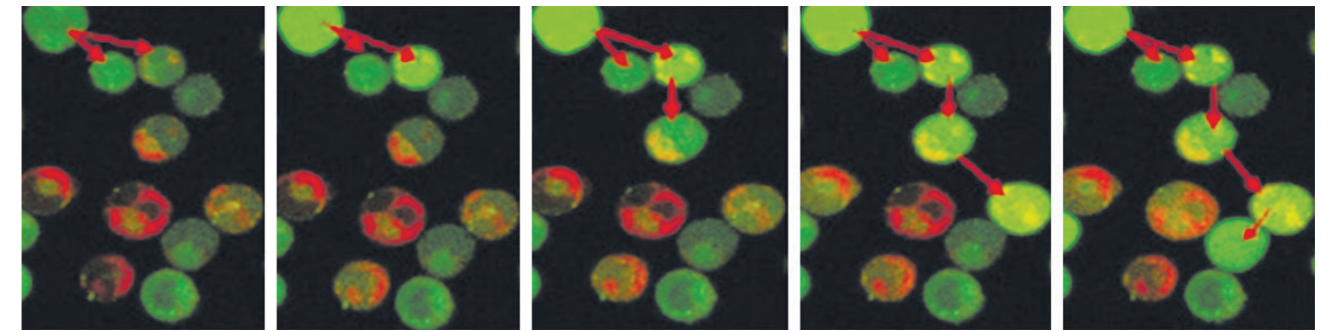
Эти работы ознаменовали новый «виток» исследования сигнальных систем клеток с использованием современных инструментальных методов прижизненной регистрации внутриклеточных процессов в режиме реального времени.

В настоящее время исследования в Лаборатории внутриклеточной сигнализации продолжают в нескольких направлениях:

- **исследование свойств и функций ГАМК-ергических нейронов, содержащих кальций-проницаемые каинатные и AMPA-рецепторы.** Охарактеризованы новые подтипы ГАМКергических нейро-



Распространение  $Ca^{2+}$ -волны в изолированной клетке сердечной мышцы

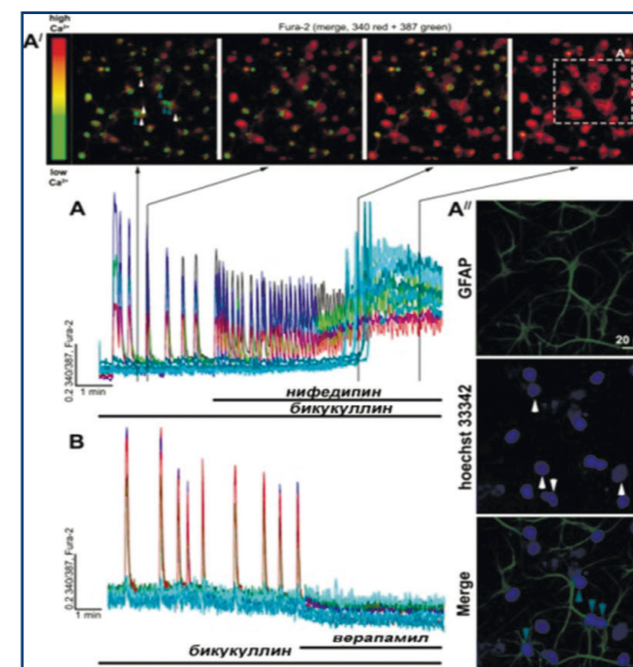


Распространение  $Ca^{2+}$ -волны в монослое неконтрактирующих клеток. Последовательность активации клеток асцитной карциномы Эрлиха при локальной стимуляции АТФ показана стрелками. Приведена последовательность кадров (интервал 6 с). Зеленый краситель – концентрация  $Ca^{2+}$  в цитозоле. Красный – мембранный потенциал митохондрий

нов, которые визуализированы в культуре клеток гиппокампа по кальциевому сигналу на селективные агонисты и антагонисты кальций-проницаемых каинатных и AMPA рецепторов. Получены доказательства участия ГАМКергических нейронов, экспрессирующих кальций-проводящие AMPA рецепторы в контроле активности ГАМКергических нейронов, экспрессирующих кальций-проводящие каинатные рецепторы. Показаны механизмы опережающего возбуждения ГАМКергических нейронов гиппокампа, экспрессирующих CP-КА

Влияние блокаторов  $Ca^{2+}$ -каналов на амплитуду и полуширину кальциевых импульсов, индуцированных биккулином (A, B).

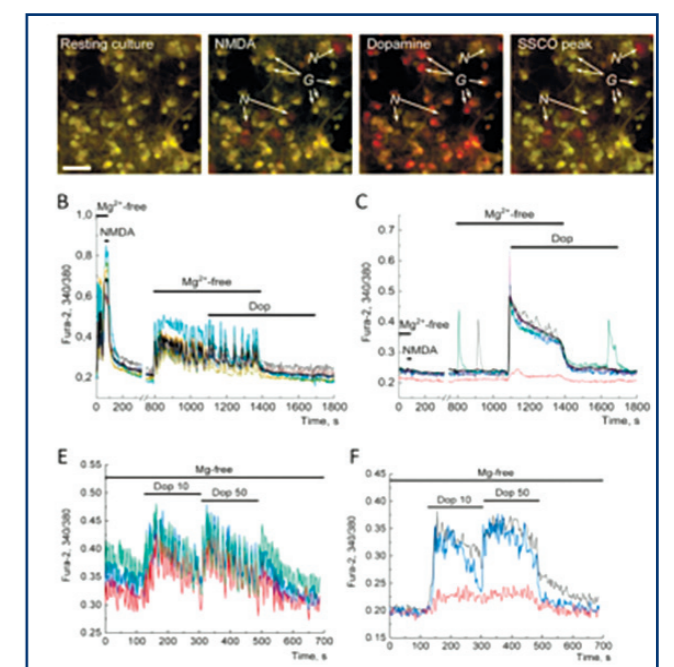
A' – динамика изменения концентрации внутриклеточного кальция по результатам регистрации флуоресцентного сигнала; A'' – дифференциальное иммуногистохимическое окрашивание астроцитов (антитела к GFAP) и тотальной клеточной популяции (окрашивание ядер Hoechst 33342). Белыми стрелками показаны нейроны, синими – астроциты)

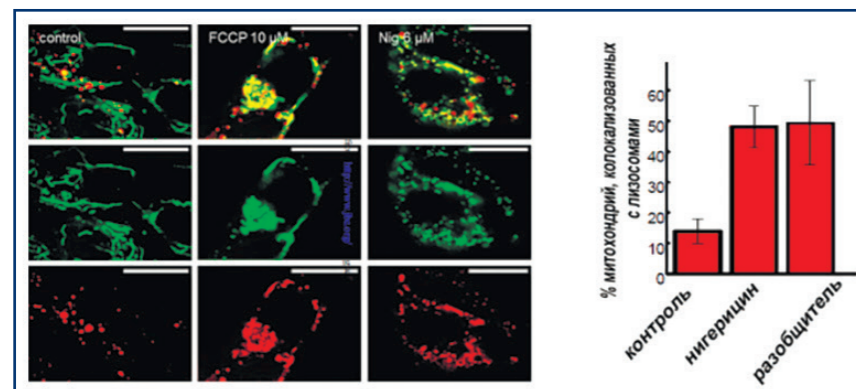


рецепторы, при гипервозбуждении. подтипа ГАМКергических нейронов охарактеризованы по содержанию кальций-связывающих белков. Разработана схема использования лигандов каинатных и AMPA рецепторов для подавления гипервозбуждения нейрональной сети этими подтипами ГАМК-ергических нейронов;

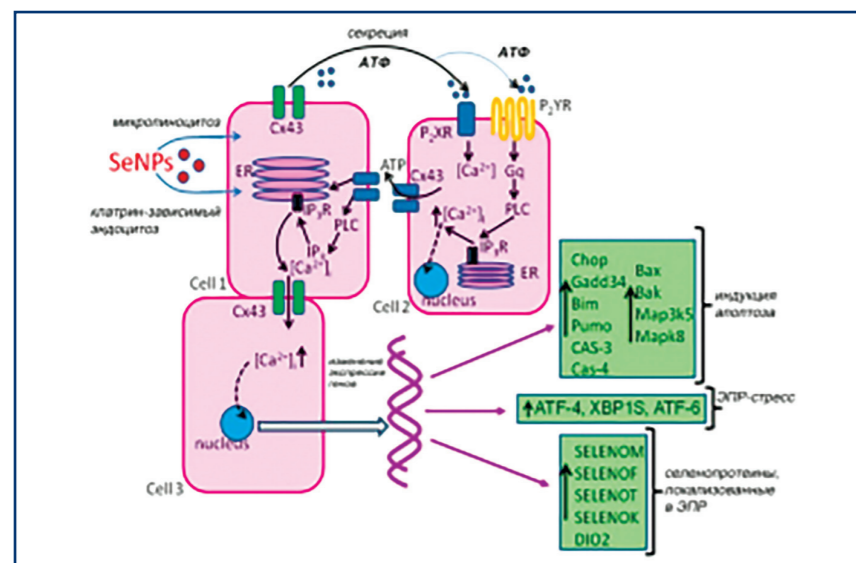
- **поиск механизмов контроля длительности  $Ca^{2+}$  импульса при гипервозбуждении нейронов.** Это направление нацелено на выяснение природы регуляции длительности эпилептических разрядов с участием

Подавление спонтанных синхронных осцилляций кальция дофамином. A – Прижизненное окрашивание нейроглии мозга крысы зондом; чувствительным к внутриклеточной концентрации кальция (fura-2) (1 – состояние покоя; 2 – действие агонистов NMDA; 3 – действие дофамина; 4 – в условиях пиковой активности) N – нейроны, G – клетки нейроглии, B-F – подавление дофамином осцилляций внутриклеточного кальция, результаты регистрации оптического сигнала от группы клеток





Разобщитель дыхания FCCP (10 мкМ) и нигерин индуцируют колокализацию митохондрий (зеленый краситель, MitoTracker Green) и лизосом (красный краситель, LysoTracker Red). На комpositных изображениях желтые области показывают митохондрии, колокализованные с лизосомами после 30-мин. воздействия ионофора. Прижизненная регистрация изображений на фоне воздействия разобщающих агентов позволяет проводить количественную оценку индукции митофагии в клетках



Схематическое представление сигнальных путей, опосредующих про-апоптотическое действие наночастиц селена [Varlamova E.G., Turovsky E.A., Blinova E.V. Therapeutic Potential and Main Methods of Obtaining Selenium Nanoparticles. // Int. J. Mol. Sci. 2021]

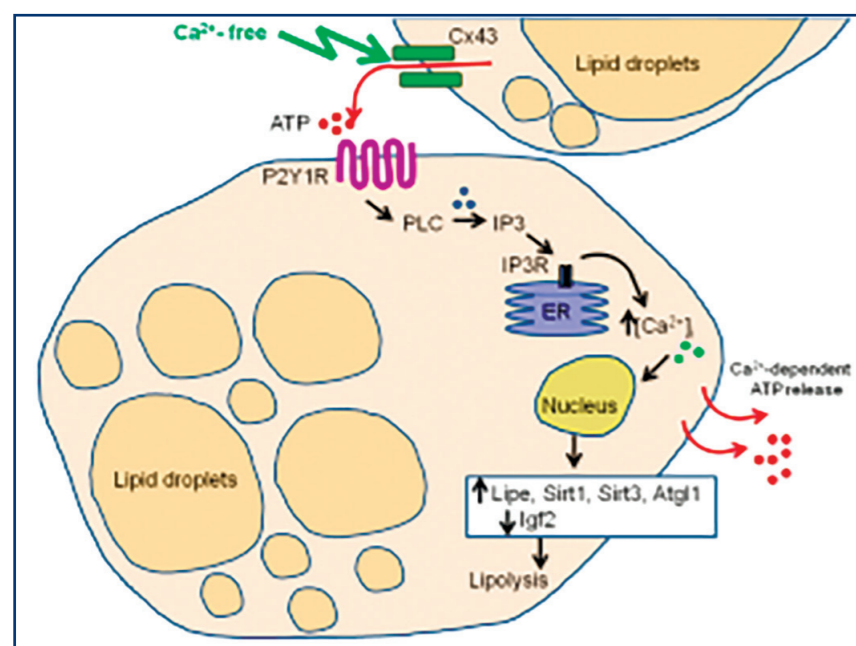


Схема активации липолиза в бескальциевой среде, опосредованного активацией коннексиновых полуканалов Cx43 и везикулярной секрецией АТФ [Turovsky E.A. et al., IGMS, 2021]

потенциал-зависимых кальциевых каналов L-типа. Показано, что эпилептиформная активность нейронов, вызванная ингибитором ГАМК рецепторов, индуцирует синхронную активность нейронов в зрелой культуре клеток гиппокампа. Удалось установить, что блокада кальциевых каналов L-типа уменьшает полуширину и амплитуду импульсов кальция, вызванных ингибитором тормозных рецепторов. Эти результаты открывают возможность поиска новых способов купирования эпилептиформной активности;

■ **исследование роли дофамина в регуляции активности нейрональных сетей в культуре.** В работах последних лет показано, что в первичной культуре нейронов и астроцитов дофамин индуцирует кальциевый сигнал в астроцитах и подавляет спонтанные синхронные кальциевые осцилляции в нейронах за счет высвобождения нейромодуляторов, таких как ГАМК и адреналин. Выяснение специфических механизмов такого эффекта позволит разработать новые способы подавления гипервозбуждения в нейронных популяциях, приводящего к избирательной гибели нейронов [Berezhnov A.V., et al., Dopamine controls neuronal spontaneous calcium oscillations via astrocytic signal. // Cell Calcium, 2021];

■ **регуляция аутофагии митохондрий.** Нарушения процессов митофагии (селективной аутофагии митохондрий с участием лизосом) возникает при ряде нейродегенеративных процессов, в том числе при болезни Паркинсона. При этом в нейронах накапливаются поврежденные митохондрии, которые могут вызывать окислительные повреждения и гибель нервных клеток. В Институте биофизики клетки РАН в Лаборатории внутриклеточной сигнализации д.б.н. В.П. Зинченко и к.б.н. А.В. Бережновым на культуре нервных клеток получены приоритетные данные о механизмах индукции и регуляции процесса удаления поврежденных митохондрий. Показано, что индукция митофагии активируется при закислении внутриклеточной среды разобщителями митохондриального дыхания. Ионофор нигерин, приводящий к закислению среды, также активирует лизосом-зависимую программируемую деградацию митохондрий. Обнаруженные эффекты имеют важное значение для понимания молекулярных механизмов развития широкого спектра клеточных патологий, лежащих в основе социально-значимых заболеваний [Berezhnov A.V. et al., Intracellular pH Modulates Autophagy and Mitophagy. J. Biol. Chem., 2016];

■ **разработка новых экспериментальных подходов лечения инсультов противовоспалительными соединениями различной природы.** Разрабатываемый подход состоит в имитации защитного эффекта цитокина IL-10 путем взаимодействия агонистов рецепторов, сопряженных с подавлением воспалительного процесса и активацией сигнальных путей выживания нейронов прямыми и рецептор-зависимыми активаторами PI3-киназного сигнального пути, субстратами этого пути и природными антиоксидантами. Найдены новые классы соединений среди агонистов рецепторов, сопряженных с Gi-белками, и антагонистов мускариновых рецепторов

АХ, увеличивающие устойчивость нейронов к гипервозбуждению, наблюдаемому при ишемическом инсульте;

■ **исследование рецепторных и сигнальных механизмов, опосредующих противоопухолевое действие наночастиц селена.** Показано, что наночастицы селена способствуют мобилизации ионов  $Ca^{2+}$  из ЭР через IP3-рецептор, что приводит к активации везикулярной секреции АТФ через коннексиновые полуканалы (Cx43) и паракриной активации клеток через пуриnergические рецепторы (преимущественно P2Y). Установлено, что активация данного сигнального пути сопровождается повышением экспрессии проапоптотических генов и индукцией апоптоза;

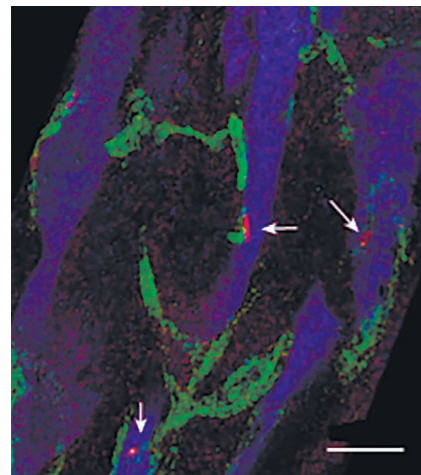
■ **исследование путей трансдукции сигналов при ожирении и диабете 2-го типа.** Известно, что динамика изменения концентрации внутриклеточного кальция регулирует ключевые процессы в здоровой жировой ткани – дифференцировку, накопление липидов, сигнализацию инсулина. На модели алипоцитов белой жировой ткани показано, что снижение концентрации экстраклеточного кальция вызывает генерацию  $Ca^{2+}$ -сигналов в за счет активации Cx43 коннексиновых полуканалов и везикулярной секреции АТФ, что приводит к паракриной активации большинства жировых клеток *in vitro*. Механизм генерации кальциевых колебаний основан на мобилизации ионов из пула эндоплазматического ретикулума, чувствительного к тапсигаргину, через IP3R и включается активацией пуринорецепторов P2Y1 и G-белков. Долговременные  $Ca^{2+}$ -колебания в адипоцитах влияют на уровень экспрессии генов, участвующих в регуляции липогенеза/липолиза.

За время существования Лаборатории внутриклеточной сигнализации ИБК РАН под руководством В.П. Зинченко подготовлено 18 кандидатов наук и 3 доктора наук, создана экспериментальная установка для прижизненной регистрации внутриклеточных процессов в режиме реального времени.

Исследование внутриклеточных сигнальных процессов в ИБК РАН получило новый импульс с созданием **Лаборатории молекулярной физиологии клетки** под руководством д.б.н., чл.-корр. РАН С.С. Колесникова в 2005 г.

Лаборатория проводит исследования по следующим направлениям:

■ **характеристика рецепторов, ионных каналов и путей трансдукции сигнала в периферическом вкусовом органе млекопитающих.** С использованием комплекса методов (регистрация активности одиночных ионных каналов, флуоресцентная детекция ионов и вторичных мессенджеров, ингибиторный анализ, выяснение профилей экспрессии генов) удалось классифицировать клетки вкусовой почки по функциональным признакам и молекулярно-генетическим характеристикам. В работах коллектива лаборатории показано, что вкусовые клетки типа II, являющиеся основными хемосенсорными клетками вкусовой почки, высвобождают афферентный нейротрансмиттер АТФ в ответ на вкусовые стимулы модальностей горький, сладкий и умами. АТФ высвобождается из специального преси-



Иммуноцитохимическая локализация каналов CALHM1 (красный цвет) в клетках вкусовой почки (синие), образующих контакты с нейронами (зеленые) [Romanov *et al.*, Chemical synapses without synaptic vesicles: Purinergic neurotransmission through a CALHM1 channel-mitochondrial signaling complex. // SCIENCE SIGNALING, 2018]

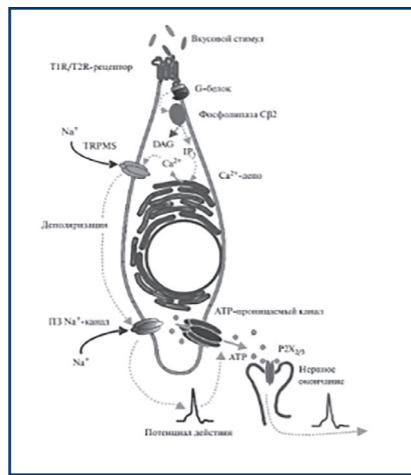


Схема трансдукции сигнала в клетках типа II вкусовой почки млекопитающих [Колесников С.С., Быстрова М.Ф. Молекулярные и клеточные механизмы вкуса. // Биологические мембраны. 2018, т. 5, 409–423]

наптического компартмента, образованного атипичной митохондрией, примыкающей к позматической мембране, при участии АТФ-проницаемых ионных каналов, формируемых каналным белком CALHM1. Сенсором уровня АТФ в пресинаптической области служат вероятнее всего АТФ-зависимые  $K^+$  каналы (Katp), присутствующие во вкусовых клетках в виде гетероолигомеров регуляторной (SUR1) и поро-формирующей субъединицы (Kir6.1). Установлен спектр TRPC каналов, вовлеченных в трансдукцию вкусового сигнала.

Можно без преувеличения сказать, что современное понимание механизмов вкусовой рецепции в мировой науке во многом сложилось благодаря работам С.С. Колесникова и возглавляемого им коллектива;

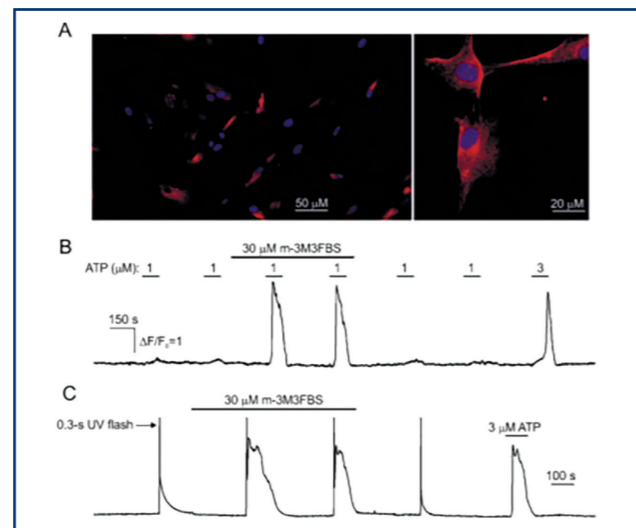
#### ■ характеристика мембранных рецепторов мезенхимных стромальных клеток (МСК) человека.

Это направление представляет интерес для поиска путей управления дифференцировкой и физиологическими функциями МСК. На МСК жировой ткани человека была продемонстрирована способность арахидоновой кислоты вызывать быструю гиперполяризацию клеток. С помощью ингибиторного анализа и молекулярно-генетической характеристики (идентификация транскриптов) было показано, что в реализации этого эффекта принимают участие калиевые каналы TWIK-1, TREK-1 и TASK-5 [Tarasov *et al.*, Channels, 2019]. Детальная характеристика рецепторного профиля МСК установила экспрессию генов пуринорецепторов A1, A2A, A2B, P2Y1, P2Y2, P2Y4, P2Y6, P2Y11, P2Y13, P2Y14, P2X2, P2X4, P2X7 и их функциональную манифестацию [Kotova *et al.*, Cell Calcium, 2018], и мускариновых рецепторов M2 и M3, показано, что активация P2Y и M2 рецепторов агонистами сопряжена фосфоинозитидным каскадом с мобилизацией внутриклеточного  $Ca^{2+}$ .

правлена на создание интегральной картины рецепторного репертуара и соответствующих путей трансдукции сигналов для МСК человека;

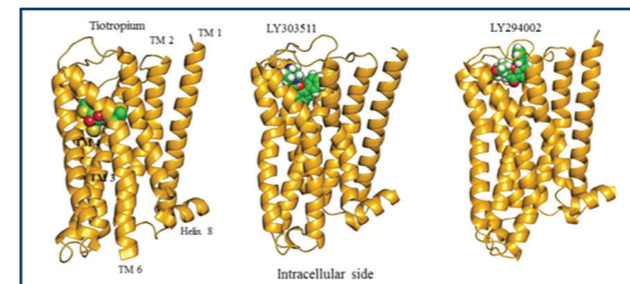
■ **создание клеточных биосенсоров на основе линий, экспрессирующих генетически кодируемые мембранные рецепторы.** Мишенью действия большинства гипотензивных, анальгезирующих, нейротропных, антидиабетических, иммуномодулирующих препаратов являются мембранные рецепторы возбудимых и невозбудимых клеток. Архитектура и разнообразие подтипов рецепторных белков, ткане-

Выявление пуринорецептора P2Y11 МСК с использованием специфических антител (А); активатор фосфолипазы С 3М3FBS увеличивает чувствительность клеток к АТФ (В) и уровню внутриклеточного кальция (С) [Kotova *et al.*, Cell Calcium, 2018]



Нетривиальным результатом оказался эффект действия ингибиторов фосфатидилинозитол-3-киназы, при стимуляции клеток гистамином, обнаруженный для МСК, полученных их жировой ткани, который реализуется без участия инозитол-3-фосфата. Молекулярное моделирование взаимодействия ингибиторов (LY303 и LY294) с рецептором M3 продемонстрировало возможность связывания низкомолекулярных лигандов экстраклеточным участком GPRS рецептора. Этот факт открывает новые возможности для поиска специфических агонистов рецепторов, действие которых не затрагивает канонические внутриклеточные сигнальные пути, и позволяет объяснить синергизм или антагонизм при действии ряда фармакологических препаратов, направленных на разные элементы в системе трансдукции сигналов.

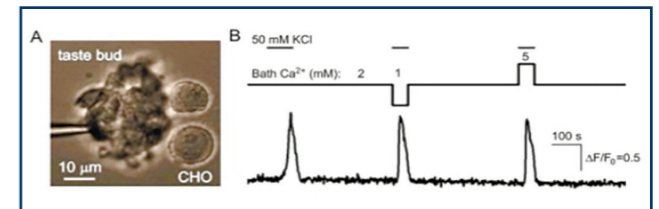
В целом, работа коллектива на-



Результат компьютерного моделирования комплексов M3 гистаминового рецептора с известным агонистом (тиотропиум) и протестированными в работе ингибиторами фосфатидилинозитол-3-киназы [Kotova *et al.*, European Journal of Pharmacology, 2020]

специфичный характер их локализации, возрастные и индивидуальные особенности экспрессии соответствующих генов в совокупности определяют эффективность действия фармакологических агентов. Современные результаты транскриптомного и протеомного анализа позволяют реконструировать «атлас» распределения подтипов рецепторов и сопряженных с рецепторами ионных каналов в разных тканях, что делает возможным проводить направленный дизайн таргетно-ориентированных лигандов, способных к активации (или ингибированию, в зависимости от патогенеза заболевания) определенных подтипов рецепторных структур. Для проведения первичного скрининга в Лаборатории молекулярной физиологии клетки созданы конструкции для гетерологичной экспрессии нативных и генетически модифицированных рецепторов в клеточных линиях CHO и/или HEK-293, экспрессирующие рецептор серотонина 5-HT2C из мозга мышей, который реагирует на наномолярные концентрации нейротрансмиттера и его миметиков мобилизацией внутриклеточного  $Ca^{2+}$ . Кальциевые ответы регистрируются с помощью флуоресцентных зондов. Подобная конструкция может быть использована для тестирования миметиков серотонина и блокаторов серотониновых рецепторов.

Другим примером создания гетерологичных биосенсорных конструкций является создание сенсора внутриклеточного cAMP на основе CNGA2-субъединицы катионных каналов обонятельного эпителия мыши, активируемых циклическими нуклеотидами. cAMP является универсальной сигнальной молекулой в клетке, опосредующей действие биологически активных соединений на мембранные рецепторы. Для улучшения cAMP/cGMP селективности и повышения на порядок афинности к cAMP методом сайт-направленного мутагенеза были введены замены в аминокислотной последовательности нуклеотид-связывающего центра канального белка. Модифицированный и нативный канальные белки были гетерологически экспрессированы в клетках линии CHO и HEK-293. Полученная конструкция может быть использована для выявления механизмов фармакологического действия потенциальных лекарственных препаратов и токсичных соединений.



Анализ секреции серотонина методом биосенсора: А – микрофотография расположения вкусовой почки и клеточных биосенсоров; В – регистрация  $Ca^{2+}$ -ответов клеточного сенсора серотонина в ответ на высвобождение серотонина из вкусовой почки (нижняя панель). Клетки вкусовой почки деполаризовались аппликацией 50 мМ KCl (верхняя панель), при различных концентрациях наружного  $Ca^{2+}$  (средняя панель)

Опыт создания биосенсорных конструкций позволяет экспрессировать не только олигомерные рецепторы, но и более сложные гетероолигомерные комплексы. Так, в экспериментальных целях из вкусовой ткани мышей были клонированы ионотропные пуринорецепторы P2X2 и P2X3 и гетерологически ко-экспрессированы в клетках CHO. При совместной экспрессии P2X2 и P2X3 рецепторы функционируют преимущественно в виде гетероолигомера P2X2/P2X3. Реконструктивный характер конструкций позволяет направленно модифицировать аминокислотную последовательность рецепторных белков с целью выявления мотивов, критичных для реализации физиологической функции.

Экспериментальные разработки в области клеточных биосенсоров сочетаются с применением методов компьютерного моделирования. Структурно-динамический анализ позволяет выделить детерминанты ассоциирующиеся с переходами рецепторных белков между физиологически неактивными и активными состояниями. Данная методология уже была использована для анализа конформационной динамики аденозинового рецептора. Методом молекулярной динамики в комбинации с разработанными в ИБК РАН методами анализа молекулярных интерфейсов изучена сеть водородных связей в структуре аденозинового A2a и адренергического бета2 рецепторов. Показано, что внутримолекулярные молекулы воды образуют самостоятельную подсеть водородных связей, которая перестраивается в процессе активации рецепторов. Используемые подходы позволяют проводить до-экспериментальный сравнительный анализ аффинности рецепторных лигандов и оценку эффектов связывания на переходах между активными и неактивными конформациями рецепторов.

В Лаборатории подготовлено 16 кандидатов и 2 доктора наук. В настоящее время в Лаборатории развиваются подходы, основанные на получении генетически модифицированных клеточных линий по отдельным компонентам систем трансдукции сигналов. Их использование в сочетании с ингибиторным анализом и электрофизиологическими методами позволит воссоздать детальную картину вклада индивидуальных генов и их продуктов в реализацию ответов на адресную активацию тех или иных рецепторов.

## ИССЛЕДОВАНИЯ ИБК РАН В ОБЛАСТИ ГЕНОМИКИ И МОЛЕКУЛЯРНОЙ БИОФИЗИКИ

Изучение процессов, протекающих в живых организмах на клеточном уровне в современной науке неразрывно связано с молекулярной биофизикой, включающей в себя исследования нуклеиновых кислот и белков. Использование современных экспериментальных и компьютерных методов позволяет проводить оценку и предсказание структуры молекул и надмолекулярных комплексов у бактерий и высших организмов, а также изучать их роль в молекулярных событиях, обуславливающих огромное многообразие процессов в клетке. Высокопроизводительное секвенирование и компьютерные алгоритмы успешно применяются в проводимых работах с тем, чтобы расширить наши представления о кодирующем потенциале геномов отдельных макро- и микроорганизмов, и их сообществ. Изучение тонкой структуры аминокислот, нуклеотидов, построенных из них биополимеров, а также углубление понимания процессов регуляции транскрипции, как ключевого этапа экспрессии генов, наряду с фундаментальным интересом, имеет важное значение для биотехнологии с точки зрения оптимизации промышленно важных ферментов и процессов производства в живых системах.

Исследования в области молекулярной биофизики проводятся в ИБК РАН по следующим направлениям:

- разработка и развитие компьютерных подходов для поиска промоторных последовательностей в геномах бактерий;
- изучение структурных и функциональных особенностей нуклеотидных последовательностей геномов, в том числе, в условиях взаимодействия с белками;
- исследование структуры и пространственной организации аминокислот, пептидов, белков и их комплексов;
- изучение геномных аспектов регуляции метаболических путей прокариот;
- исследование опосредованной РНК сигнализации в бактериальных сообществах.

Подходы для компьютерного поиска регуляторных последовательностей в прокариотических геномах начали развиваться с конца 1990-х в **Лаборатории функциональной геномики и клеточного стресса** под руководством Ольги Николаевны Озолинь. До этого экспериментальные исследования механизмов взаимодействия РНК-полимеразы с промоторами проводились в **Лаборатории физико-химических механизмов функционирования генома** ИБК РАН под руководством д.б.н. С.Г. Камзоловой.

Основная научная идея заключалась в использовании доступных экспериментальных данных о местах инициации транскрипции у кишечной палочки (*Escherichia coli*) для разработки компьютерного алгоритма, способного анализировать первичную последовательность нуклеотидов (геном) с целью поиска потенциальных мест связывания РНК-полимеразы (промоторов). В основе создания алгоритма был использован представления о строении РНК-полимеразы, как основной молекулярной машины, обеспечивающей реализацию генетической информации у бактерий и доступные данные о структуре промоторов. Актуальность проблематики компьютерного анализа геномов и создания специализированных программ была обусловлена сложившимся к концу



Доктор биологических наук, профессор  
О.Н. Озолинь

90-х гг. XX века пониманием того факта, что микроорганизмы, наряду с генами, кодирующими белки, имеют последовательности, с которых осуществляется транскрипция коротких и более протяженных РНК, причем не все из них в дальнейшем подвергаются трансляции. Нетранслируемые РНК могут выполнять роль регуляторов, в том числе, за счет антисмыслового связывания с мРНК, либо, будучи синтезированы из внутренней части других генов, давать начало независимым белковым продуктам. Созданная программа PlatProm моделирует структуру промоторов *in silico* за счет комплексного учета паттернов нуклеотидной последовательности. Высокая чувствительность и специфичность разработанного алгоритма позволили успешно применить его для предсказания точек старта синтеза РНК в масштабах целого генома *Escherichia coli* MG1655 [Ozoline O.N., Deev A.A. Predicting antisense RNAs in the genomes of *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium* using promoter-search algorithm PlatProm. // J Bioinform Comput Biol. 2006 Apr; 4(2):443-54. doi: 10.1142/s0219720006001916].

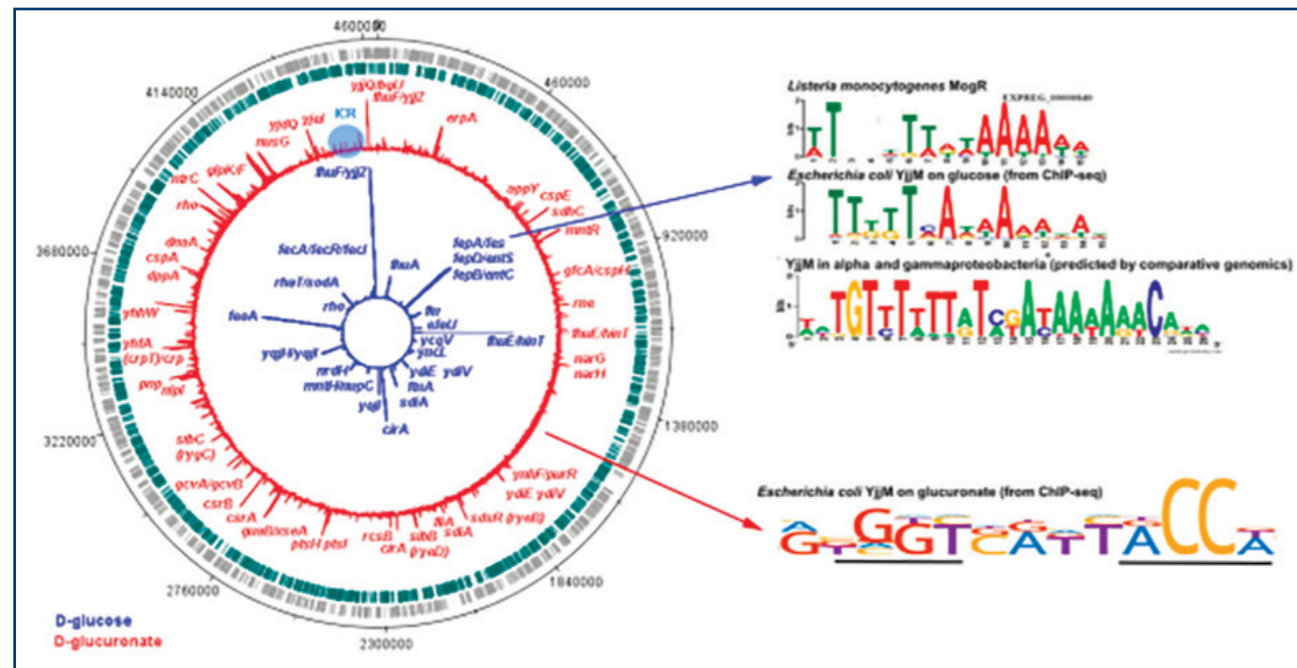
В дальнейшем создана возможность полногеномного поиска бактериальных промоторов унифицированным алгоритмом, который использует эволюционную консервативность аппарата транскрипции и ищет сигналы транскрипции по особенностям их структурной организации в любом геноме. Этот алгоритм размещен на сервере [www.mathcell.ru](http://www.mathcell.ru) и свободно доступен для использования.

Наряду с ожидаемыми промоторами перед известными кодирующими последовательностями, данный подход позволил обнаружить сотни ранее неизвестных регуляторных областей, функционирование некоторых из них было подтверждено экспериментально [например, Tutukina M.N., Shavkunov K.S., Masulis I.S. et al. Antisense transcription within the *hns* locus of *Escherichia coli*. // Mol. Biol., 2010. 44, 439–447. Doi: 10.1134/S002689331003012X]. Вероятно, наиболее интересное и важное открытие, сделанное на основании полнотного компьютерного предсказания, заключалось в обнаружении областей с необычайно высокой плотностью расположения промоторов, так называемых «промоторных островков» [Shavkunov K.S., Masulis I.S., Tutukina M.N., Deev A.A., Ozoline O.N. Gains and unexpected lessons from genome-scale promoter mapping. // Nucleic Acids Res., 2010. 37, 4919–4931]. Эти участки в геноме содержат ≥8 точек потенциального старта транскрипции на 100 пар нуклеотидов и имеют протяженность более 300 п.н. Установлено, что такие участки образуют открытые комплексы с РНК-полимеразой, однако обладают весьма ограниченной способностью к продуктивному синтезу РНК-продуктов. В дальнейшем, было показано, что они (всего 78 в геноме *E. coli* K12) в большинстве случаев ассоциированы с генами, приобретенными геномом в результате горизонтального переноса. Их последовательности также содержат сайты связывания глобального белка-регулятора HNS, одна из функций которого, как известно, заключается в замалчивании чужеродных генов.

Это наблюдение послужило толчком для планирования амбициозного долгосрочного эксперимента по моделированию эволюции нуклеотидных последовательностей в геноме. Для этого в хромосому кишечной палочки на место соответствующих «островков» были методом гомологичной рекомбинации внедрены гомологичные последовательности генов *yhjZ* и *sfmA* из генома *Salmonella typhimurium*, откуда они природным путем пришли в ходе горизонтального переноса. Ежедневный пересев культуры мутантных производных с периодическим проведением высокопроизводительного секвенирования геномов популяций позволяет проследить процесс изменения нововведенных локусов и наблюдать процесс формирования «промоторных островков» в условиях эксперимента [Глазунова О.А., Шавкунов К.С., Тутукина М.Н., Панюков В.В., Озолинь О.Н. Интеграция чужеродного генетического материала провоцирует локальный мутагенез в геноме бактерии-реципиента. // Матем. биология и биоинформ., 2016. 11:2, 394–4505]. Анализ встречаемости и накопления «популяционных» (встречающихся в единичных клетках) и «фиксированных» (присутствующих в геноме значительной доли клеток популяции) однонуклеотидных мутаций в перспективе позволит расширить имеющееся представление об эволюции прокариотического генома.

Цикл работ, также начатый с анализа результатов предсказания промоторных областей *E. coli*, получил дальнейшее развитие в работе к.б.н. Туту-





Распределение сайтов связывания белка YjjM на хромосоме *E. coli* K12 MG1655 при росте клеток на минеральной среде M9 с D-глюкозой или D-глюкуронатом и мотивы связывания, выявленные в результате анализа промоторных областей генов-мишеней. Вариативность мотивов связывания и наборов мишеней в зависимости от сахара означает, что активность YjjM и, возможно, интенсивность образования биопленок, можно модулировать с помощью безвредных низкомолекулярных веществ

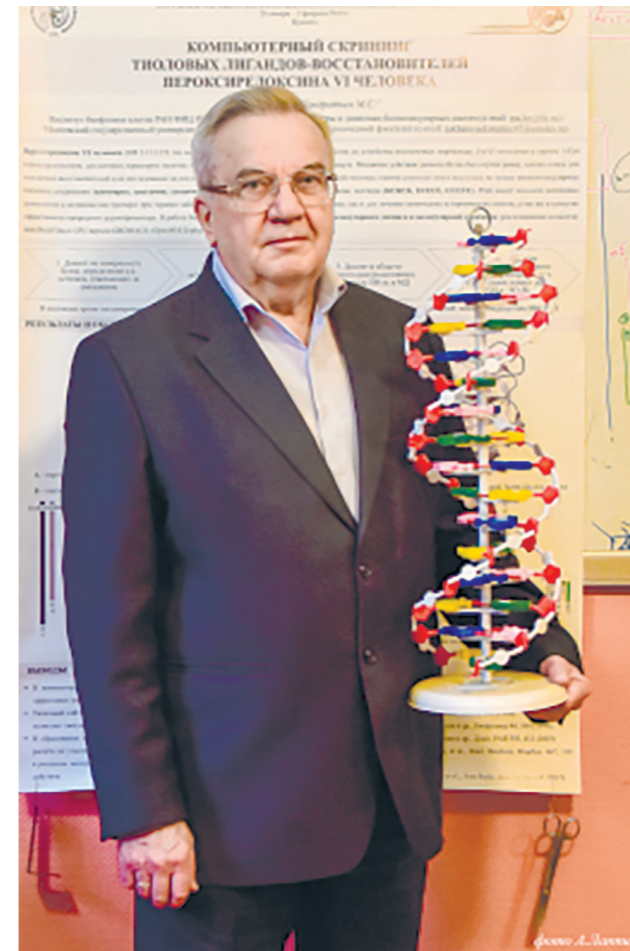
киной М.Н. и коллег в ходе исследования регуляции метаболизма гексуроновых кислот, который играет важную роль в подвижности бактерий и их способности колонизировать эпителий в организме хозяина. Известно, что быстрое переключение метаболизма бактерий обычно регулируется на этапе транскрипции, и в этом процессе ключевую роль зачастую играют специальные белки, факторы транскрипции [Tutukina M.N., Potarova A.V., Cole J.A., Ozoline O.N. Control of hexuronate metabolism in *Escherichia coli* by the two interdependent regulators, ExuR and UxuR: derepression by heterodimer formation. // *Microbiology (Reading)*, 2016 Jul;162(7):1220–1231. doi: 10.1099/mic.0.000297]. Экспрессия генов, кодирующих ферменты превращения гексуроноатов у гамма-протеобактерий, находится под контролем глобального регулятора cAMP-CRP и ряда специфических факторов транскрипции – UxuR, ExuR и YjjM. Был проведен ряд исследований, включавших в себя картирование стартовых точек транскрипции *in vitro*, ПЦР в реальном времени, анализ транскриптомов и поиск мишеней белков в последовательности генома кишечной палочки. Обнаружено, что все эти факторы влияют на обмен веществ, а также на процессы, которые связаны с развитием патогенности бактерий – транспорт и утилизацию железа, подвижность, хемотаксис и адгезию на клетки эпителия человека.

Так, фактор транскрипции YjjM может отвечать за переключение образа жизни бактерии со свободно-

живущего на инфицирующий. С помощью ChIP-seq выяснено, что его мишенями в геноме являются почти все факторы вирулентности кишечной палочки, в том числе, уропатогенной. Более того, при удалении гена yjjM кишечная палочка перестает образовывать биопленки, а значит, этот белок представляет собой перспективную мишень для направленной терапии уропатогенных инфекций.

В сравнительной геномике, несмотря на многолетние исследования структурно-функциональной организации ДНК, роль многих элементов, избыточно представленных в нуклеотидных последовательностях, до сих пор не выяснена. К ним, в частности, относятся разнообразие повторы нуклеотидных последовательностей, часть из которых могут быть следствиями гомологичных рекомбинаций, остающимися после перемещения мобильных элементов, а также бинарные смешанные треки, содержащие аденозин или тимин (W-треки, A = T); гуанозин или цитидин (S-треки, G = C).

Коллективом под руководством Комарова В.М. проведен масштабный анализ представленности бинарных треков A/T и G/C на большой выборке бактериальных и эукариотических геномов. В результате показана асимметрия во встречаемости мононуклеотидных повторов у прокариот: poly(dA)<sub>n</sub>- и poly(dT)<sub>n</sub>-треки преобладают над poly(dG)<sub>n</sub>- и poly(dC)<sub>n</sub>-треками. Установлено, что характер распределения смешанных W- и S-треков



Доктор физико-математических наук В.М. Комаров

в умеренно обогащенных G/C-парами геномах принципиально отличается от такового для мононуклеотидных треков. В большинстве исследованных случаев повышенное содержание смешанных A/T-треков наблюдалось для межгенных (некодирующих) областей генома, в то время как для кодирующих областей характерным оказалось преобладание смешанных G/C последовательностей. Одной из наиболее вероятных функций этих элементов является структурообразующая, т.к. poly(dA)<sub>n</sub> и poly(dT)<sub>n</sub>-треки при n > 4 способны формировать анизотропные изгибы в двойной спирали, которые важны для комплексообразования ДНК с ферментами и регуляторными факторами, а также для компактизации нуклеоида.

Углубленный анализ частоты встречаемости нуклеотидных треков у эукариот проведен на примере геномов *Dictyostelium discoideum*, *Drosophila melanogaster* и *Leishmania major*, обладающих низким, средним и высоким процентным содержанием G-C-пар в составе. Впервые было показано, что, как в структуре экзонов, так и в структуре интронов, сохраняется общий характер доминирования коротких и удлиненных последовательностей из A-T-пар над

встречаемостью последовательностей из G-C-пар. Таким образом, получила подтверждение выявленная ранее на основе квантово-химических исследований более высокая надежность сохранения и передачи генетической информации в живых системах за счет АТ-спаривания азотистых оснований по сравнению с GC-спариванием [Самченко А.А., Киселев С.С., Кабанов А.В., Кондратьев М.С., Комаров В.М. О природе доминирования олигомерных (dA:dT)<sub>n</sub> треков в структуре геномов эукариот. // *Биофизика*, 2016. 61. №6. 1045–1058].

Структура ДНК изучена достаточно подробно, однако до настоящего времени остаются нерешенными многие аспекты ее поведения в различных условиях, которое в значительной степени обусловлено физическими свойствами молекулы. В рамках изучения структурных особенностей ДНК-мотивов, д.ф.-м.н. Якушевич Л.В. построена математическая модель, имитирующая угловые колебания двух комплементарных оснований, образующих пары А-Т и G-С. Обобщенный и модифицированный вариант этой модели применен для изучения угловых колебаний нескольких пар азотистых оснований, связанных стэкинг-взаимодействиями. Созданная модель была использована для исследования влияния внешних полей на движение конформационных возмущений – кинков, построены траектории движения, проведены аналитические и компьютерные исследования поведения кинков в случае постоянного внешнего воздействия. [Краснобаева Л.А., Якушевич Л.В. Динамические и статистические свойства кинков ДНК, // *Биофизика*, 2020. Т. 65. Вып. 1. С. 29–35. doi: 10.1134/S0006350920010091]. В настоящее время сделаны новые шаги в развитии модели конформационной динамики ДНК, позволяющие рассчитывать энергетический профиль протяженных участков ДНК с учетом нуклеотидной последовательности. На основе разработанных алгоритмов вычисления параметров модели ДНК с учетом данных о физических свойствах молекулы, таких как масса и момент инерции азотистых оснований, жесткость сахарофосфатного остова и энергия взаимодействия комплементарных оснований проведены расчеты динамических характеристик локальных конформационных возмущений в структуре ДНК (кинков), активированных в различных модельных последовательностях.

В ИБК РАН проводятся компьютерные исследования особенностей структуры белков, в частности, рецепторов. Важность данной работы обусловлена, в первую очередь, возможностью предсказывать замены в аминокислотных последовательностях белков с целью направленного изменения их свойств: повышение термостабильности или активности, специфичности к лигандам и т.д. Так, лаборатория структуры и динамики биомолекулярных систем под руководством д.ф.-м.н. Хечинашвили Н.М. и к.ф.-м.н. Кондратьева М.С. было промоделировано связывание различных изомеров и аналогов тестостерона с его рецепторами. На основе виртуального скрининга и фармакофорного

поиска были предложены варианты миметиков пептидов и малых биомолекул с улучшенными полезными активностями.

Проводится также изучение молекулярных основ термостабильности белков. Для этого использован сравнительный анализ низкомолекулярных  $\beta$ -структурных мезофильных и термофильных белков, обладающих различной термостабильностью. Детально исследованы их термодинамические свойства и структурные характеристики, и показано, что термостабильность белков определяется в значительной степени конформационной энтропией боковых цепей на поверхности белков и их участием в механизме энтальпийно-энтропийной компенсации, с участием остатков Arg, Lys, Glu, Gln, Asp, Asn.

Проведен анализ температурно-индуцированного разворачивания глобулярных белков в водной среде. На основе данных термодинамических параметров разворачивания белков и метода полуэмпирических расчетов гидратационных параметров при температуре 298 К получены численные значения энтальпии, энтропии и свободной энергии, характеризующие разворачивание белка в «газовой фазе». Установлено, что свободная энергия стабилизации структуры исследованных белков в расчете на остаток практически совпадает с энергией теплового движения, из чего следует, что нативные глобулярные белки при 298 К находятся в метастабильном состоянии [Khechinashvili N., Kabanov A., Kondratyev M., Polozov R. Thermodynamics of globular proteins. // Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, 2017. V. 36(3). P. 701–710].

С использованием компьютерной симуляции изучены условия, пригодные для иммобилизации малых глобулярных белков на подложках. Например, были выявлены механизмы адсорбции цистеиновых протеаз (бромелин, папаин, фицин) на хитозане для повышения стабильности ферментов. Важно, что иммобилизация на хитозане не смещает оптимальный диапазон значений pH и температуры, но значительно увеличивает стабильность биокатализаторов. Полученные результаты следует учитывать при разработке промышленных ферментных препаратов на основе цистеиновых протеаз, иммобилизованных на хитозановой матрице, для использования в реакторах периодического и непрерывного действия.

На базе использования современных расчетных методов компьютерной химии предсказаны новые, мутантные формы пептидов, обладающие активностями, близкими к активностям исходных, экспериментально изученных природных антимикробных и противопухоловых пептидных препаратов (тимопентин, тимулин, сурвивин, шефердин). Основная роль во взаимодействии таких пептидов с их макромолекулярными мишенями отводится ароматическим и положительно заряженным остаткам в составе пептидов. Была проведена оценка роли аминокислотного состава и заряда пептидов на степень их связывания с фосфолипидами и предсказаны мутантные формы с повышенной аффинностью такого связывания. Изучены особенности комплексо-

образования и динамического поведения тимопентина, тимулина и других миметиков тимопозтина – гормона вилочковой железы. Определены аминокислотные остатки, являющиеся ключевыми для связывания данных миметиков с рецепторными мембранными белками.

Наряду с *in silico* моделированием, не меньшее значение для понимания структурных свойств белковых молекул имеют физические методы, в том числе, связанные с исследованием оптических характеристик аминокислот и их полимеров.

Метод эмиссионной ИК-Фурье спектроскопии успешно применен научным коллективом под руководством Терпугова Е.Л. для изучения электронно-колебательных возбужденных состояний индивидуальных молекулярных компонентов пигмент-белкового комплекса бактериородопсина. Экспериментально показано, что первичная фотодинамика включает в себя движение колебательной энергии и структурные изменения одновременно в ретинальном хромофоре и ближайшем к нему белковом окружении, вызывая в них обратимые изменения во взаиморасположении атомных групп и межмолекулярных взаимодействиях. Данное наблюдение представляется особенно важным для понимания механизма распространения колебательного возбуждения внутри белка, а также для выяснения роли белка на первичной стадии фотоцикла бактериородопсина [Терпугов Е.Л., Дегтярева О.В., Терпугова С.Е., Савранский В.В. Эмиссионная ИК-Фурье спектроскопия листьев растений *in vivo*. // Инженерная физика, 2017. Т. 4. С. 51–58].

Относительно недавно для неароматических аминокислот в виде отдельных молекул, а также в составе полипептидов и белков показаны люминесцентные свойства. При этом механизм, обеспечивающий данный процесс, остается все еще до конца не изученным. Для того, чтобы получить больше информации о поведении аминокислот в водной среде и определить общие закономерности в люминесценции нетрадиционных люминофоров, были изучены спектральные характеристики диаминокарбоновых аминокислот аргинина и лизина с помощью обычной и синхронной флуоресцентной спектроскопии. Исследование методом синхронной флуоресценции позволило выявить флуорофоры, которые слабо разрешимы в обычном спектре излучения флуоресценции, измеренном для фиксированной длины волны возбуждения. Метод синхронной флуоресценции впервые был использован для изучения алифатических аминокислот. Анализ спектральных характеристик аминокислот в эмиссионных ИК-Фурье спектрах показал, что на свету в водном растворе с нейтральным pH аминокислоты действительно претерпевают фотохимические превращения. Таким образом, на молекулярном уровне установлено, что видимый свет изменяет характер межмолекулярных взаимодействий в аминокислотах в водном окружении [Terpugov E.L., Degtyareva O.V., Savransky V.V. Possibility of light-induced mid-IR emission *in situ* analysis of plants. // Journal of Russian Laser Research, 2016. V. 37(5). P. 407–410].

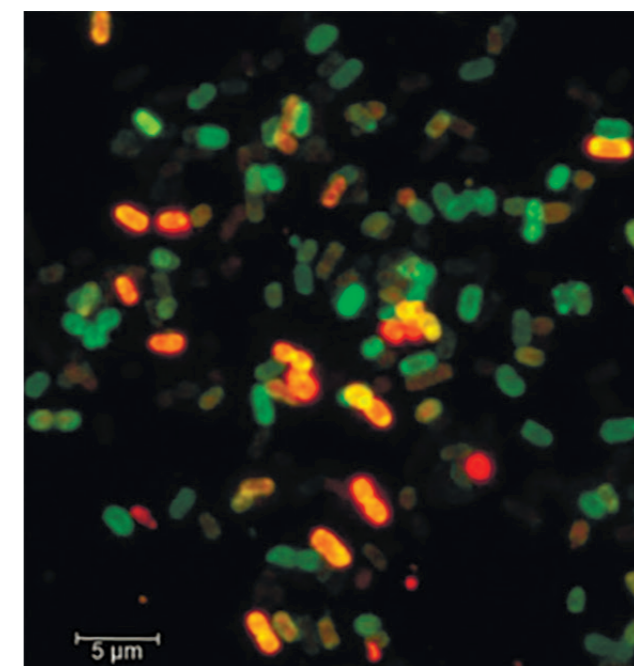
Весьма интересным с точки зрения геномики и молекулярной биофизики является направление исследований, связанное с проверкой гипотезы о том, что бактериальные РНК могут выступать в качестве сигнальных и регуляторных молекул, с помощью которых одни бактерии оказывают влияние на метаболизм и развитие микроорганизмов другого(-их) видов. Обоснованием для данного предположения послужил ряд работ, в ходе которых установлено, что различные бактерии, в условиях существования в организме хозяина, способны секретировать клеточные РНК во внеклеточное пространство, в том числе, с использованием системы везикулярного транспорта. При этом, транскрипты не только сохраняют стабильность, обнаруживаясь в измененных жидкостях млекопитающих и растений, но также способны проникать в эукариотические клетки, оказывая заметное влияние на различные протекающие в них процессы.

Проверка предположения о возможном взаимодействии бактерий разных видов посредством сигнальных и эффекторных РНК была проведена с использованием кишечной палочки, как модельного организма с наиболее подробно изученным геномом/транскриптомом, в сочетании с двумя ее антагонистами в системе природного кишечного микробиома млекопитающих – *Rhodospirillum rubrum* и *Prevotella copri*. Для экспериментов на такой упрощенной модели бактериального сообщества была разработана камера, обеспечивающая совместный рост, при котором компартменты для культивирования монокультур разделены фильтром с диаметром пор 0,22 мкм, что препятствует прохождению клеток, в то же время позволяя бактериям обмениваться метаболитами и фрагментами нуклеиновых кислот. Методом секвенирования нового поколения на платформе

Ion Torrent были проанализированы вне- и внутриклеточные транскрипты клеток, выращенных в комбинациях *E. coli* – *E. coli*, *E. coli*–*R. rubrum* и *E. coli* – *P. copri*. Интересно, что спектр секретлируемых клетками кишечной палочки РНК отличался в зависимости от соседства с одной или другой бактерией. Что еще более важно, транскрипты, выпущенные в среду культивирования *R. rubrum* и *P. copri*, проникали внутрь клеток кишечной палочки (1823 и 907 уникальных прочтений, соответственно). Среди обнаруженных РНК были, в основном, фрагменты тРНК и рРНК, но также удалось зарегистрировать и антисмысловые по отношению к генам *E. coli* продукты.

Из спектра выявленных молекул были выбраны и синтетически получены 4 перспективных разновидности, относящиеся к фрагментам тРНК *R. rubrum* и *P. copri*, длиной 35–46 нуклеотидов, потенциально способные формировать стабильную вторичную структуру. Добавление их препаратов к растущей культуре кишечной палочки сопровождалось входом транскриптов в клетки и модификацией, в частности, эндонуклеолизом и однонуклеотидными заменами, природу и биологическое значение которых еще только предстоит установить. Более того, оценка динамики роста кишечной палочки при добавлении исследуемых олигорибонуклеотидов позволил сделать заключение об их влиянии на развитие культуры. Тема взаимного влияния различных бактерий друг на друга посредством экстраклеточных транскриптов практически не изучена в мире, что отчасти обусловлено сложностью анализа и интерпретации результатов. Проведенное исследование открывает новые биологические свойства нуклеиновых кислот как универсальных сигнальных молекул.

Проникновение флуоресцентно меченных РНК в клетки *E. coli* по данным конфокальной микроскопии



## РЕГУЛЯТОРНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ СУПЕРОКСИДА И ПЕРЕКИСИ ВОДОРОДА НА МИТОХОНДРИИ *IN VITRO* И *IN VIVO*

Основатель школы: **Кондрашова Мария Николаевна** (1928–2020), доктор биологических наук, профессор, действительный член Нью-Йоркской Академии наук, член пяти научных советов – на протяжении многих лет лидер школы.



Огромное влияние на становление научной школы М.Н. Кондрашовой оказали академик Сергей Евгеньевич Северин и профессор Илья Аркадьевич Аршавский, преемник старейшей школы Введенского–Ухтомского.

Основные направления деятельности Марии Николаевны реально трудно перечислить.

Первое, что она сделала – ввела в практику биохимических исследований митохондрий кинетические биофизические методы, собрав блестящих молодых высокообразованных людей.

Так, в лаборатории появился уникальный двухлучевой дифференциальный спектрофотометр благодаря Юрию Владимировичу Евтодиенко – одному из ключевых разработчиков этого прибора. Ю.В. Евтодиенко, как талантливый ученый был рекомендован Марией Николаевной на руководство новой лабораторией, где выросло множество блестящих ученых.

Многофункциональный комбайн, включающий флуориметр, полярограф, нефелометр, измеритель рН, ионных токов, трансмембранного потенциала был сконструирован и сделан Юрием Георгиевичем



Октябрь 1969 года С.Е. Северин, М.М. Кондрашова, Е.И. Маевский, Света Деревяшкина, Галя Миронова

Каминским, также ставшим руководителем лаборатории.

Оригинальный прибор для измерения кинетики флуоресценции при перекисных процессах сделал Геннадий Петрович Миронов.

Позже в институте были созданы более совершенные регистрирующие кинетику биологических процессов устройства и приборы, благодаря Эхсону Холмухамедову, Армену Гюльханданяну. Аспирант Рашид Ахмеров изобрел чрезвычайно удобное устройство для регулируемой подачи кислорода в открытой полярографическую ячейку.

Трудно разделить по прошествии стольких лет тех, кто тогда работал у М.Н. Кондрашовой или у Ю.В. Евтодиенко. Это были изобретательные теоретики и экспериментаторы одновременно: Галина Миронова, Маша Родионова, Исаак Фишов, Слава Щипакин, Петя Макаров, Игорь Юрков, Вера Теплова, Лена Косенко, Ирина Саакян, Миля Проневич, Виктор Ротару, Саша Фойгель. Такое ядро специалистов подняло биохимию и биофизику митохондрий на совершенно новый уровень. К этому ядру буквально притягивались экспериментаторы-изобретатели из других лабораторий Института такие, как Валерий Зинченко, Борис Медведев,

Николай Брустовецкий и др... Плодотворно было взаимодействие с математиками-модельерами: знаменитым Евгением Евгеньевичем Сельковым и его сотрудниками Владимиром Дынник, Николаем Маркевичем, Николаем Каймачниковым, Владимиром Назаренко и многими другими.

Новые методические подходы, сообщество специалистов разного профиля обеспечили прорыв и изучению участия митохондрий в регуляции физиологических и патологических состояний организма, в анализ тонких механизмов регуляции окислительного фосфорилирования и соотношения Цикла Кребса и гликолиза при стрессе и в онтогенезе. На основе анализа роли митохондрий и метаболитов энергетического обмена в гормональной регуляции функций целого организма выросла новая наука – метаболитная терапия.

Огромная работа была выполнена по изучению физико-химических механизмов благоприятного действия отрицательных аэроионов и микромолярных концентраций генераторов перекисного окисления.

Как сегодня ясно, в научной жизни Марии Николаевны естественным образом сплелись воедино фундаментальные представления и идеи физиологии,



Нобелевский лауреат П. Митчел и акад В.П. Скулачев приехали к М.М. Кондрашовой

биохимии и биофизики энергетики митохондрий. Обозначим наиболее яркие из них, которые превратились в новые направления науки благодаря научной школе профессора М.Н. Кондрашовой.

Было развито учение о стрессе на уровне митохондрий и роли окисления янтарной кислоты как основы усиленного энергообеспечения при физиологических, стрессовых и патогенных нагрузках. Эта неизвестная ранее область исследований была освоена трудами самой Марии Николаевны, почитательницы трудов великого Г. Селье, ее учеников и последователей: Н.Р. Чаговец, Ю.Г. Каминского, Е.И. Маевского, Е.А. Косенко, И.Р. Саакян, Р.Н. Ахмерова, Д.Б. Борзова, А.С. Розенфельда, И.Б. Гузара, Е.Б. Окон, Е.В. Григоренко, А.М. Бабского и др.

Получило развитие учение о физиологической активности эндогенной и экзогенной янтарной кислоты, роли ее окисления, влияния солей сукцината на работоспособность и устойчивость организма при заболеваниях. Эти работы привлекли к себе исследователей различных медицинских и биологических учреждениях. В числе первых были – Э.Ф. Деркачев (Ленинград), Р.П. Нарциссов (Москва), С.Л. Фрейдман (Саратов), И.Р. Саакян (Ереван), В.И. Малюк (Киев), А.А. Ананенко (Москва), М.П. Бургова (Ленинград), И.В. Высочина (Москва), В.И. Макаренко (Севастополь).

Сугубо оригинальные идеи М.Н. Кондрашовой о субстратно-гормональной системе регуляции: ЯНТ + ↔ + Адреналин и (α-КГЛ + ↔ + Ацетилхолин)

развивались благодаря многолетнему сотрудничеству с кафедрой физиологии Львовского Госуниверситета: с И.В. Шостаковской, А.М. Бабским, Н.М. Долибой, с сотрудниками Школы: И.Р. Саакян, Р.Н. Ахмеровым, Т.В. Сиротой, Н.И. Федотчевой, Н.П. Ким, В.А. Хазановым и др.

Особую важность, на первое место Мария Николаевна всегда ставила приближение исследований изолированных митохондрий к условиям их функционирования в клетках, тканях и целостном организме. Такой подход позволил сформировать представления о роли митохондрий в адаптивной активационной терапии, разработанной в НИИ онкологии Ростова-на-Дону Л.Х. Гаркави, Е.Е. Квакиной, М.А. Уколовой и А.И. Шихляровой. В этих исследованиях активное участие принимали Е.А. Косенко, Ю.Г. Каминский, Е.И. Маевский, Л.А. Барсукова и др.

Впервые были разработаны экспериментальные условия для одновременного изучения биоэнергетических функций и структурной организации митохондрий в «витальных» ансамблях, приближающих исследования *in vitro* к условиям существования митохондрий *in situ* (А.В. Темнов, М.В. Захарченко (Акуленко), Т.В. Сирота, Н.И. Федотчева, И.Р. Саакян, Н.Ф. Хундерякова, А.А. Васильева). Была обнаружена существенно более высокая чувствительность и информативность характеристик таких препаратов при оценке влияния физиологических регуляторов и при заболеваниях. Исследования ансамблей митохондрий



Октябрь 1969 года. М.М. Кондрашова и С.Е. Северин

были устремлены в клиническую практику для приемлемости в оценки состояния организма и тканей пациентов. Они послужили основой для сотрудничества со специалистами ряда медицинских учреждений: д.м.н. Н.И. Косяковой, к.м.н. Н.В. Ланге, А.С. Погосян (Больница Пущинского НЦ), профессорами Е.Л. Вишневым и В.И. Сухоруковым, к.м.н. А.А. Демидовым (НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ), проф. Р.П. Нарциссовым (НИИ педиатрии РАМН), проф. Д.Ю. Пушкарь (2-й МОЛГМИ), проф. М.А. Гурвичем (НИИ общей реаниматологии РАМН).

Благодаря мощной финансовой поддержке работ и идей Марии Николаевны Кондрашовой со стороны Юрия Максимовича Гольдберга еще в начале 1990-х, а позже Владимира Петровича Тихонова, интенсивные усилия Ю.Г. Каминского, Е.И. Маевского, А.Л. Учителя, В.И. Малюка, В.А. Хазанова, А.С. Розенфельда, Е.В. Козыревой, И.А. Комиссаровой, воплотились в создание и выпуск более десятка биологически активных препаратов на янтарной кислоты и других естественных метаболитов.

Совершенно новый импульс придала М.Н. Кондрашова развитию наследия А.Л. Чижевского, изучая механизмы профилактического и лечебного действия отрицательных аэроионов. Новые представления были развиты благодаря оригинальным экспериментальным работам Т.В. Сироты, Е.А. Косенко, И.Г. Ставровской, Р.Е. Казакова, Е.Г. Литвиновой, Н.В. Хундеряковой, В.Д. Цветкова.

Внимание М.Н. Кондрашовой к гомеопатическим средствам при поддержке В.П. Тихонова обеспечило организацию выпуска Бальзама доктора Мухина – природного высокоэффективного препарата, обладающего лечебным действием при легочных, сердечно-сосудистых заболеваниях, при возрастном ослаблении защитных сил иммунной системы. Большой вклад внесли в понимание и продвижение этого препарата исследования Н.А. Спиридонова, Т.В. Сироты, А.А. Овсепяна, Е.Г. Литвиновой, Н.А. Венедиктовой.

За время существования лаборатории М.Н. Кондрашовой в ИТЭБ РАН (с 1966 г.) множество работавших в ней сотрудников, студентов, аспирантов выросло до уровня профессоров и докторов наук, стали авторитетными учеными и руководителями. Они продолжили развитие исследований в области функциональной митохондриологии: А.А. Ананенко в Москве, А.М. Бабский и Н.М. Долиба во Львове, В.А. Хазанов в Томске, Р.Н. Ахмеров и Н.П. Ким в Ташкенте, А.С. Розенфельд в Екатеринбурге, А.И. Грицук в Гродно и затем в Одессе, Ю.В. Евтодиенко, Г.Д. Миронова, Ю.Г. Каминский, Е.И. Маевский, Е.А. Косенко в Пущино. Многие из бывших «школьников» сегодня за рубежом или покинули нас. Но, к счастью, физиологическое направление в митохондриологии в настоящее время активно развивается во всем мире. Школа профессора М.Н. Кондрашовой продолжает существовать уже более полувека как сообщество исследователей, связанных общими идеями, интересами и делами.

## МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СЕПТО-ГИППОКАМПАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МОЗГА НА КЛЕТОЧНО-МОЛЕКУЛЯРНОМ И СИСТЕМНОМ УРОВНЯХ В НОРМЕ И ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Основатель школы: **Виноградова Ольга Сергеевна** (1929–2001.), доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ  
Лидер школы: **Кичигина Валентина Федоровна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией системной организации нейронов

### Основные направления деятельности

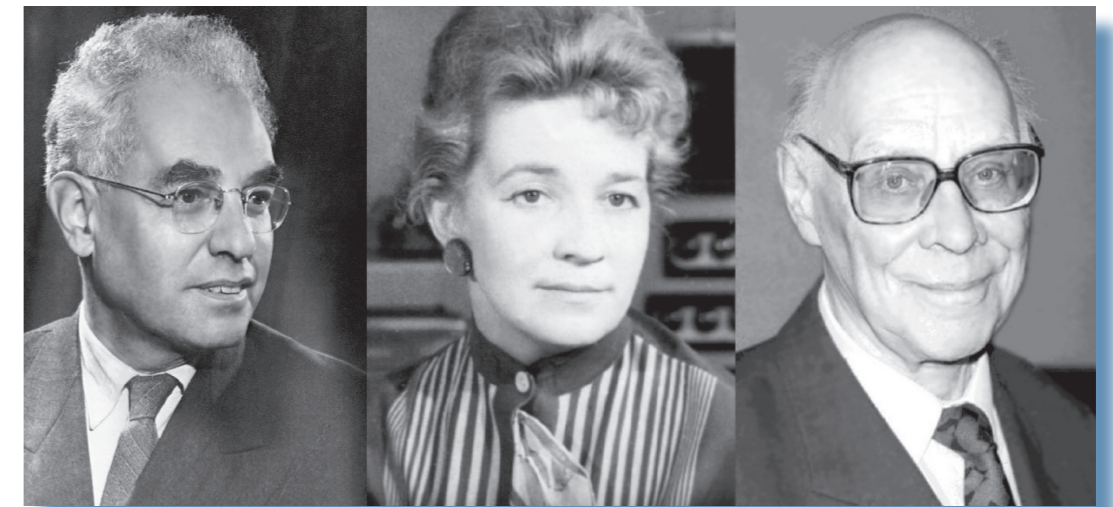
- ➔ Межнейронные взаимодействия в септо-гиппокампальной системе в норме и при нейродегенеративных патологиях.
- ➔ Осцилляторная активность в различных диапазонах частот как основа функциональных межструктурных взаимодействий в мозге. Норма и патология.
- ➔ Активация гомеостатических систем мозга как новый подход для предотвращения развития нейродегенеративных заболеваний на моделях височной эпилепсии и болезни Альцгеймера.
- ➔ Морфо-функциональное изучение нейротрансплантатов гиппокампа и септума с целью компенсации нарушенных функций мозга.

Основатель школы Виноградова Ольга Сергеевна, заслуженный деятель науки РФ, доктор биологических наук родилась 13 июня 1929 года в Москве. Окончив школу с золотой медалью, она поступила на психологическое отделение философского факультета МГУ. Одним из преподавателей кафедры психологии был профессор Александр Романович Лурия, выдающийся психолог и один из основателей нейропсихологии. В 1952 году А.Р. Лурия пригласил Ольгу Виноградову на работу в свою лабораторию в Институт дефектологии.

В течение семи лет, занимая должность лаборанта, Ольга Сергеевна выполнила с А.Р. Лурия приоритетные исследования по объективному анализу формирования понятий у человека. Эта работа была опубликована в Англии в 1959 году и спустя десятилетие в СССР. В конце 50-х XX в. О.С. Виноградова продолжила свою работу под руководством выдающегося психофизиолога Евгения Николаевича Соколова. Вместе с ним она проводила исследования семантических полей и их взаимодействий у здоровых пациентов и пациентов с задержками развития. В эти годы были выполнены работы по ориентировочному рефлексам и механизмам

восприятия у человека. По результатам этой работы в 1960 г. Ольга Сергеевна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Роль ориентировочного рефлекса в процессе замыкания условной связи и дифференциации раздражителей». В 1961 году выходит ее книга «Ориентировочный рефлекс и его нейрофизиологические механизмы», получившая широкое признание. Анализ и широкое обобщение литературы привели Ольгу Сергеевну к выводу о том, что «неизменная связь функций гиппокампа с явлениями возникновения и угасания ориентировочного рефлекса и направленного внимания не случайна». В то время это было смелое предположение. В 60-е годы представления о функциях гиппокампа были противоречивы. Именно Ольга Сергеевна Виноградова предположила, что гиппокамп может иметь ключевое значение для обработки новой информации. С этого времени она начинает систематически изучать функциональную роль гиппокампа и ее клеточные механизмы.

В сентябре 1968 года по приглашению профессора Михаила Николаевича Ливанова, одного из основоположников электроэнцефалографии в СССР, Ольга



О.С. Виноградова и ее Учителя – А.Р. Лурия и Е.М. Соколов.  
«Разрешите мне вспомнить с благодарностью моих дорогих учителей – Александра Романовича Лурия, который с первых дней моих шагов в науке привил мне восхищение величием мозга, и Евгения Николаевича Соколова, который сумел ввести это восхищение в суровые рамки количественно измеряемого эксперимента».  
Ольга Виноградова

Сергеевна переехала в Пущино, где ей была предложена должность старшего научного сотрудника в отделе проблем памяти Института биофизики АН СССР. И уже через 3 года, в 1971 она становится руководителем собственной лаборатории – Системной организации нейронов.

В 1975 году вышла вторая книга Ольги Сергеевны, в которой была изложена и обоснована гипотеза о том, что одной из функций гиппокампа является детекция новизны, а вся лимбическая система работает как единый механизм, регулируемый колебательным тета-ритмическим процессом [Виноградова, 1975]. За фундаментальный вклад в изучение функций гиппокампа в 1979 году Ольга Сергеевна была удостоена премии Кембриджского университета (Великобритания). Этому направлению науки она фактически посвятила всю оставшуюся жизнь.

В 2001 году вышла ее последняя статья «Гиппокамп как компаратор: роль двух входных и двух выходных систем гиппокампа в отборе и регистрации информации», в которой она обобщила данные о функциональной значимости двух основных входов в гиппокамп: ретикуло-септального и кортикального, и двух основных выходов из гиппокампа: информационного (из области CA1) и регуляторного (из области CA3) [Vinogradova, 2001]. Область CA3 рассматривается как система сравнения, которая способна установить связь между входными сигналами. Эта связь затем используется для инициирования соответствующего ответа гиппокампа на поступающую информацию. Данная статья стала фактически подведением итогов 40-летней научной работы.

В общей сложности за свою научную жизнь Ольга Сергеевна стала автором более 250 научных статей в международных и отечественных журналах.

### Начало электрофизиологических исследований



Exp Neurol. 1962 Aug;6:161-72.

**Functional significance of corticohippocampal connections.**

BURESOVA O, BURES J, FIFKOVA E, VINOGRADOVA O, WEISS T

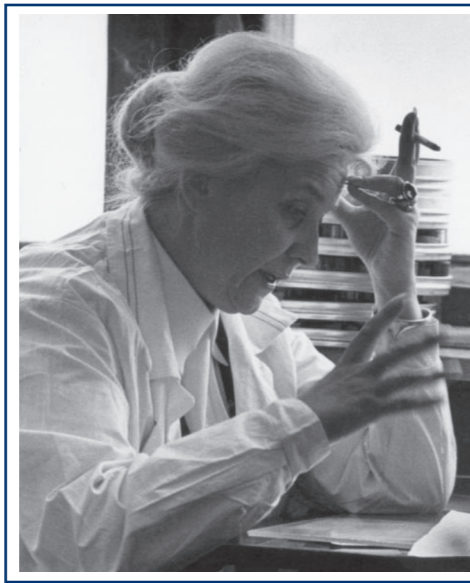
PMID: 13874781

### М.М. Ливанов и О.С. Виноградова. Пущино. 1975





О.С. Виноградова на ученых советах ИТЭБ РАН в разные годы



О.С. Виноградова и ее книга «Гиппокамп и память», со знаменитой схемой взаимодействия структур лимбической системы, получившей название «велосипед Виноградовой»

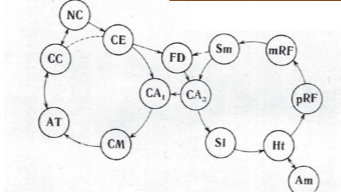
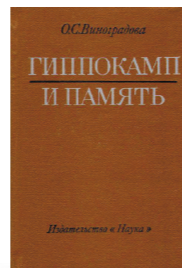


Рис. 45. Схема основных взаимодействий между структурами лимбической системы. CA<sub>1</sub>, CA<sub>2</sub> — поля гиппокампа; FD — область Фелло; Sm, H<sub>1</sub> — мезолимбическая кора; mRF, pRF — мезорентальная и пострентальная области ретикулярной формации; HI — гиппокамп; Am — амигдала; CM — комиссурированный; AT — кора таламуса; CC, CE — комиссурированный и комиссурированный отделы коры; NC — неокортекс; Обозначения в тексте.

Ольга Сергеевна вела очень активную международную научную жизнь. В 1958 году Ольга Сергеевна была включена в состав организационного комитета первого Московского международного симпозиума по нейробиологии, где была принята резолюция, предлагающая создание IBRO – Международной организации, представляющей исследования мозга во всем мире. Ольга Сергеевна была членом IBRO с момента основания этой организации в 1961 г. и до конца своих дней.

Научная эрудиция Ольги Сергеевны была уникальной. Эта уникальная эрудиция позволила ей в 2000 г. написать обзор «Нейронаука конца второго тысячелетия: смена парадигм» [Виноградова, 2000], который до сих пор является руководством по новым, порой революционным достижениям мировой науки прошлых лет.

В 2007 году в Оксфорде вышла книга “The hippocampus Book” [Eds: Andersen, Morris, Amaral, Bliss, O’Keefe, 2007], где наряду с величайшими учеными, прославившими мировую нейронауку (такими, как Сантьяго Рамон-и-Кахал, Доналд Хэбб, Бренда Милнер, Томас Пауэл, Максвелл Коуэн, Андрэ Граштан) рассказано о неординарном вкладе О.С. Виноградовой в исследование гиппокампа [Andersen, Morris, Amaral, Bliss, O’Keefe, 2007].

И, пожалуй, самое главное, это то, что продолжает жить и развиваться в России ее любимое дело, которому она посвятила большую часть своей жизни – исследование нейронной активности гиппокампа и его функций. Подтверждением этого является проведение в ИТЭБ РАН (Пуцкино) регулярных Всероссийских конференций с участием зарубежных ученых, посвященных памяти Ольги Сергеевны Виноградовой. Продолжает успешно работать созданная ею лаборатория Системной организации нейронов, которая отметила в 2021 г. свое 50-ти летие [http://hippocampus.psn.ru].

**Текущие направления**

В настоящее время учениками О.С. Виноградовой в стенах ИТЭБ РАН ведутся исследования по следующим направлениям:

1. Выяснение механизмов формирования осцилляторных процессов в мозге и их роли в когнитивных функциях. Мы ищем ответы на вопросы: Какие ритмические процессы участвуют в обучении и запоминании новой информации? Как нейроны медиальной септальной области выполняют пейсмекерную функцию для тета-ритма гиппокампа? Какие нейроны гиппокампа вовлечены в формирование тета-ритма? Как тета- и гамма-ритмы участвуют в детекции новизны?

Методы: регистрация нейронной и полевой активности у анестезированных и бодрствующих животных; поведенческие эксперименты с регистрацией гиппокампальных и неокортикальных ритмов во время обучения; оптогенетическая стимуляция структур мозга; математическое моделирование.

2. Исследование механизмов развития височной эпилепсии (ВЭ) и болезни Альцгеймера (БА). На моделях этих заболеваний исследуются вопросы о том, какие нейроны гиппокампа повреждаются, в частности каковы их ультраструктурные изменения, в какие сроки эти повреждения становятся необратимыми; как изменяется осцилляторная активность и взаимодействия ритмов при развитии ВЭ и БА; как нарушается когнитивная работа мозга при формировании эпилептического очага.

Методы: создание моделей развития ВЭ и БА; использование световой и электронной микроскопии; применение беспроводной регистрации электрической активности в различных структурах мозга в тестах с регистрацией и запоминанием информации у животных;

3. Поиск методов предотвращения развития нейродегенеративных заболеваний (ВЭ и БА). Проводится

Международная научная деятельность:  
 а – Личный листок по учету кадров О.С. Виноградовой (пункт 14, пребывание за границей); б – Посещение профессором Кембриджского Университета Г. Хорном лаборатории О.С. Виноградовой; 1980 г.  
 в – Всероссийская конференция с участием зарубежных ученых, посвященная памяти Ольги Сергеевны Виноградовой (2009)

Год	Место	Событие
1958	Москва	Первый Международный симпозиум по нейробиологии
1961	Москва	Создание IBRO
1966	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1973	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1978	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1980	Кембридж	Посещение профессора Г. Хорном
1984	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1986	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1987	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1988	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1989	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1990	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1991	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1992	Москва	Симпозиум по нейробиологии
1993	Москва	Симпозиум по нейробиологии



активация гомеостатических систем мозга (эндоканнабиноидной системы и энергетического метаболизма) как новый подход для предотвращения развития нейродегенеративных заболеваний. Эндоканнабиноидная сигнализация представляет собой механизм, регулирующий степень возбуждения в мозге и подавляющий эксайтотоксические события, во многом определяющие развитие ВЭ и БА. Эндоканнабиноиды проявляют нейропротективные свойства также за счет своего противовоспалительного эффекта и стимуляции выработки нейротрофических факторов. В последние годы особенно пристально изучается роль энергетического метаболизма в развитии ВЭ и БА. Ухудшение выработки АТФ в клетках – один из самых ранних признаков формирующейся нейропатологии. Мы пытаемся найти оптимальную точку воздействия на энергетический метаболизм с целью лечения и предотвращения развития данных нейропатологий.

Методы: создание моделей ВЭ и БА, поведенческие эксперименты с одновременной регистрацией гиппокампальных ритмов, переживающие срезы мозга, биохимический анализ гомогената мозга, иммуногистохимическая окраска клеток в срезах мозга, математическое моделирование.

4. Исследование пластических свойств нейронных сетей. Проводятся ультраструктурные исследования, во-первых, синапсов мшистых волокон в зубчатой извилине гиппокампа: с помощью электронной микроскопии изучается строение синапсов и изменение их морфологии в различных условиях, в том чис-

ле при нейротрансплантации эмбриональной нервной ткани в мозг взрослых животных. Во-вторых, для изучения эндогенных морфофункциональных свойств нейронов медиальной септальной области и пластических свойств их синапсов проводятся эксперименты с трансплантацией эмбриональной нервной ткани в иммуно-привилегированную переднюю камеру глаза. На ультраструктурном уровне исследуется преобразование строения синаптических контактов в септальной области мозга *in situ*; при этом синапсы рассматриваются как трехчастные комплексы, в состав которых входят пре- и постсинаптические компоненты, а также окружающие их отростки астроцитов.

Сотрудники Лаборатории Системной организации нейронов на протяжении многих лет становились лауреатами престижных премий и стипендий: Медаль Российской Академии Наук за лучшую работу по физиологии среди молодых ученых [Попова И.Ю., 2004], стипендия правительства Московской области [Синельникова В.В., 2006], знак Губернатора Московской области «БЛАГОДАРИЮ» [Кичигина В.Ф., Журавлева З.Н., 2010], стипендия Президента РФ молодым ученым и аспирантам [Шубина Л.В., 2013], грантов Президента РФ для молодых российских ученых [Мальков А.Е., 2016], премия Губернатора Московской области для молодых ученых [Мальков А.Е., 2016] персональная стипендия им. И.И. Мечникова от Французского посольства в России для проведения научных исследований во Франции [Попова И.Ю., 2019].

## БИОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ И МЫШЕЧНОЕ СОКРАЩЕНИЕ

Основатель школы: **Зоя Александровна Подлубная** (1937–2018.),  
доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ

История исследований в области биологической подвижности в Институте неразрывно связана с именем академика Глеба Михайловича Франка. Исследования работы мышц, процесса мышечного сокращения и его молекулярных основ успешно продвигались в возглавляемой Г.М. Франком лаборатории биофизики живых структур еще в московский период существования ИБФ АН СССР. Важность этой работы непрерывно возрастала как для борьбы с патологиями двигательного аппарата человека, так и особенно по мере появления космонавтики, поскольку в условиях невесомости меняется нагрузка на мышцы.

В 1965 году Г.М. Франк пригласил для работы в Пущино З.А. Подлубную, только что окончившую аспирантуру кафедры высокомолекулярных соединений химфака МГУ. Под ее руководством была организована входившая в состав лаборатории Г.М. Франка научная группа по изучению структурно-функциональных свойств мышечных белков.

С Институтом биофизики затем оказались неразрывно связаны вся дальнейшая жизнь и научная карьера Подлубной З.А. В ее группе вначале были проведены работы по изучению субфрагментов миозина, в частности, структурообразования легкого меромиозина. В дальнейшем круг объектов расширился. Так Л.А. Цховребова проводила работу с актином и белками тонких нитей (тропомиозином и тропонином), а также альфа-актинином; А.А. Орлова вела исследования малоизвестного в те годы параамиозина, белка, присутствующего в запирающих мышцах двусторчатых моллюсков; М.Д. Шпагина, которая перешла в группу из Сектора электронной микроскопии, непревзойденно занималась мышечными срезами. Важно отметить, что все сотрудники группы были не только хорошими препаративными биохимиками (каждый самостоятельно выделял и очищал белки, необходимые для работы), но и высококлассными специалистами в электронной микроскопии, являвшейся одним из основных методов исследования структуры белковых агрегатов.

Большое внимание было уделено так называемым минорным белкам толстых (миозиновых) нитей

(Н.А. Фрейдина, С.Н. Удальцов). Выяснилось, что эти белки несут, наряду со структурными, также ферментативные и регуляторные функции. Таким образом, миозиновая нить оказалась сложным мультибелковым и мультиферментным комплексом, в котором с одной стороны происходят расщепление и регенерация АТФ, а с другой – осуществляется регуляция взаимодействия миозина с компонентами актиновых нитей.

В начале 1970-х годов состоялась успешная командировка в Лондон, в лабораторию Дж. Хэнсон, молодого сотрудника В.В. Леднева. После возвращения и успешной защиты докторской диссертации он возглавил новую организованную лабораторию биофизики мышечного сокращения. В нее вошли группа физиологии мышцы (Л.К. Сребницкая с сотрудниками), группа рентгеноструктурного анализа мышц и мышечных белков под руководством А.Н. Корнева, группа немышечных форм подвижности под руководством Д.Б. Лайранда и группа фото- и видеофиксации экспериментов (А.А. Будницкий).



Доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ З.А. Подлубная

В эту же лабораторию перешла и группа З.А. Подлубной, которая позднее, в 1991 г., была преобразована в лабораторию структуры и функции мышечных белков в составе Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН. Основными направлениями работы лаборатории З.А. Подлубной стали структурно-функциональные исследования сократительных нитей и составляющих их белков скелетных, сердечной и гладких мышц; выяснение их роли в механизмах мышечного сокращения. К этому времени уже стало возможным говорить о становлении научной школы З.А. Подлубной, за которой закрепилось название «Механизмы мышечного сокращения».

Теоретический и экспериментальный опыт, накопленный при изучении скелетных и сердечных мышц в норме, позволил в дальнейшем перейти к изучению адаптационных и патологических изменений в сократительном аппарате скелетных мышц и миокарда и поиску возможных путей коррекции миопатий.

Несмотря на все трудности 1990-х годов, лаборатория успешно развивалась, стали приходить молодые специалисты, часть которых после окончания аспирантуры оставалась на постоянную работу. З.А. Подлубная и ее сотрудники активно участвовали в совместных исследованиях как с советскими/российскими учеными, так и с зарубежными коллегами. Стремление З.А. Подлубной к развитию полноценного научного общения ученых, объединению усилий ученых разных институтов России, стран ближнего и дальнего зарубежья привело в начале 1990-х годов к идее проведения регулярных научных встреч, объединенных понятием биологической подвижности во всех ее аспектах.

В 1994 году в Пущинском научном центре благодаря усилиям сотрудников ИТЭБ РАН и ИБК РАН, но в первую очередь – З.А. Подлубной состоялся международный симпозиум «Биологическая подвижность», в работе которого участвовало свыше 150 ученых из России, ближнего и дальнего зарубежья. Симпозиум был приурочен к 90-летию со дня рождения академика Г.М. Франка и прошел с большим успехом. Участниками было принято решение сделать пущинские симпозиумы по биологической подвижности регулярными.

Из следующих мероприятий следует особо отметить состоявшийся в 2004 г. V симпозиум по биологической подвижности, посвященный 100-летию со дня рождения Г.М. Франка. Последним же к настоящему времени стал прошедший в 2019 г. XII симпозиум, посвященный памяти самой З.А. Подлубной, которая ушла из жизни в 2018 г.

С 2016 года лабораторией структуры и функции мышечных белков руководит ученик З.А. Подлубной д.б.н. И.М. Вихлянцев, который сохранил исторически заложенное направление «Биологическая подвижность» и продолжает его развивать в лаборатории – одной из самых «молодых» в Институте по среднему возрасту сотрудников.



Доктор биологических наук, заведующий лабораторией структуры и функции мышечных белков, доктор биологических наук И.М. Вихлянцев



## БИОКОЛ

Лаборатория культуры ткани была создана в Институте биологической физики в июле 1974 года по инициативе академика Г.М. Франка. в 1986 году была переименована в лабораторию роста клеток и тканей. С 1974 по 2014 год Лабораторию возглавлял лауреат Государственной премии Правительства России, Член Международного Союза борьбы с ожоговыми поражениями, д.м.н., проф. Гаврилюк Борис Карпович.

**Наиболее известная разработка, вышедшая из стен лаборатории в это время, это биосинтетическое раневое покрытие «Биокол-1».**

Еще в начале 1960-х годов в Америке была запатентована удачная гидроколлоидная композиция, состоящая из синтетического полимера, на поверхность которого были нанесены целлюлоза, желатин и пектин. Полимеры, входящие в состав такого перевязочного материала и напоминающие по характеристикам резину, обеспечивали поглощение раневого отделяемого и придавали материалу эластичность. В дальнейшем гидроколлоиды получили исключительно широкое применение за рубежом, многие компании воспроизвели и усовершенствовали эту композицию. Однако до сих пор нигде в мире так и не научились смешивать синтетические и природные полимеры. Сегодня, к примеру, за рубежом производят более 200 видов раневых покрытий, но все они – полностью синтетические.

В России гидроколлоидное покрытие «Биокол» на основе фторсодержащих полимеров и полисахаридов было разработано сотрудниками Института биологической физики Академии наук. В Лаборатории культуры ткани изначально занимались такой фундаментальной проблемой, как самоорганизация клеток и тканей, изучали процессы регенерации тканей, в том числе кожи. Это самый большой орган, футляр для всех частей тела, выполняющий самые разные функции: газообмена, терморегуляции, защитные (от неблагоприятных физических, химических, биологических воздействий), участвует в обменных процессах. В начале 80-х годов прошлого века в разгар «холодной войны» перед лабораторией, возглавляемой Б.К. Гаврилюком, был поставлен вопрос: нельзя ли в связи с угрозой атомных катастроф, которые сопровождаются огромным коли-



Доктор медицинских наук, профессор, Б.К. Гаврилюк



чеством пострадавших людей, обожженных ультрафиолетовой и гамма радиацией, создать «искусственную кожу»? Как шутил Борис Карпович, была поставлена задача разработать простое и дешевое раневое покрытие, которое «можно разливать на шоссе и стерилизовать атомным взрывом».

В первую очередь была подобрана уникальная композиция природных полисахаридов «Биокол-гель», клинические испытания которой проводились в отделении острых термических поражений Московского НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и показали, что данная композиция стимулирует процессы обмена и регенерации в коже, активизирует кровоснабжение и питание. После чего была выдвинута идея формирования пленок на основе водных дисперсий биоинертного синтетического фторлатекса и данной композиции полисахаридов. Этот подход позволяет вводить природные компоненты в состав синтетической матрицы с полным сохранением их биологической активности, при этом введение полисахаридов позволяет регулировать пористость материала.

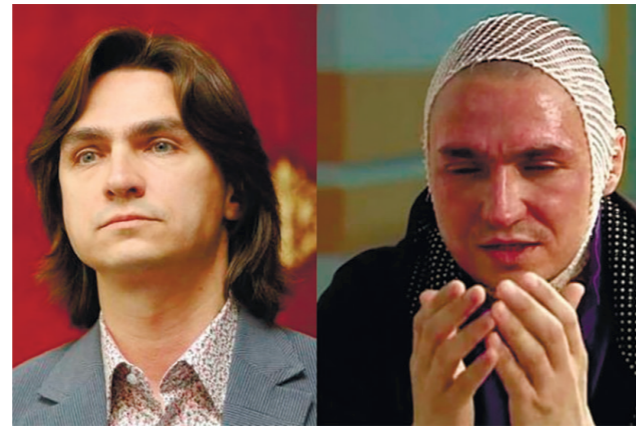
Затем были проведены тысячи опытов, пока не нашли способ смешивания полисахаридов и фторсодержащего латекса и не определили оптимальный состав и условия формирования уникального материала «Биокол-1», той самой «Искусственной кожи». Этот материал не имеет ничего общего со строением кожи, однако исправно выполняет ее основную функцию, защищает рану от пересыхания и инфицирования, ведь парогазопроницаемость пленки соответствует свойствам кожи человека. За счет активных компонентов, выделенных из морских водорослей, пленка плотно прилипает к коже. Удалить ее, казалось бы, невозможно. Но это не так. Как только содержащиеся в пленке полисахариды выходят в рану, пленку можно снять легким движением руки, как чулок или обертку с конфеты. Это удивительное свойство специально задано при ее создании.

Важно и то, что вещества, входящие в состав покрытия, соединяются с веществами раны, в результате образуется гель, имеющий оптимальные для регенеративных процессов свойства. Во избежание нагноения в повязку добавляют антисептики. А чтобы пациент не испытывал страданий, – анальгетики. Другим уникальным свойством препарата является то, что содержащиеся в нем полисахариды, нейтрализуют токсины и патогенные микроорганизмы. Одно из преимуществ «искусственной кожи» заключается в том, что после заживления раны не образуется рубец. Клетки эпидермиса менее подвижны, чем фибробласты, которые интенсивно размножаются и синтезируют коллагеновые волокна, в результате чего образуется рубец. Говоря упрощенно, «Биокол» создает среду, которая ограничивает рост фибробластов, что дает возможность нормального роста эпидермиса и восстановления нормальной структуры кожи.

Одна из первых версий «Биокола» применена в 1989 г. в городе Уфе, где во время аварии на нефтепроводе сошлись два скорых поезда и от электрической искры произошел сильный взрыв. Борис Карпович







тогда взял целый чемодан пленок и поехал спасать людей. Далее были и шахты Донбасса, и пожар в Самаре, и взрыв бензовоза в Москве. «Биокол» восстанавливает кожу и ткани в самых тяжелых случаях. Например, как-то раз обратился в поликлинику средних лет маргинал. Был мороз под тридцать, а он побежал за водкой. Босиком. Ему сказали: «У вас обморожение третьей или четвертой степени с некрозом, идите домой, как у вас там все разовьется, мы вам ногиотрежем, будете протезы заказывать». Другой врач взялась лечить его «Биоколом». Некротические ткани отпали, выросли новые, и ноги она ему сохранила.

В январе 2013-го был случай, прогремевший на всю страну: «Биокол» применили для лечения художественного руководителя балетной труппы Большого театра Сергея Филина, после совершенного на него нападения, когда его лицо облили серной кислотой. В результате на лице даже шрамов не осталось! Как вспоминал Борис Карпович: «Однажды нас вызвали в Донбасс спасать пострадавших от взрыва в шахте. Там жарко, люди

работали без рубашек и, соответственно, очень сильно обгорели. Одному из обожженных дважды пересаживали собственную кожу, и дважды она отторгалась. А с использованием „Биокола“ прижилась с первого раза».

Процесс использования «Биокола» упрощен до минимума. Закрывать рану искусственной кожей можно в любых условиях, хоть прямо на обочине дороги, едва выбравшись из горящего здания. К ране она легко приклеивается сама, потому что на начальном этапе обладает большой гидрофильностью – способностью впитывать влагу. А когда под искусственной кожей вырастает своя, «Биокол» в результате выхода из него полисахаридов из гидрофильного становится гидрофобным и удаляется легким движением руки. Это в корне отличает «Биокол» от марлевых повязок, которые присыхают к ране и доставляют большие мучения для пациентов при перевязках. Кроме того, «искусственная кожа» прозрачна, легко моделируется на ране, проницаема для водорастворимых лекарств, что позволяет наносить их прямо на поверхность пленки.



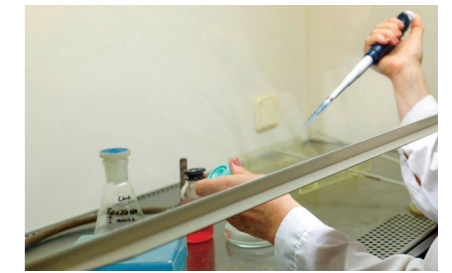
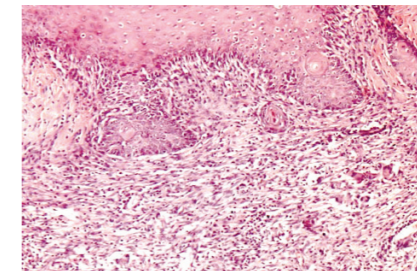
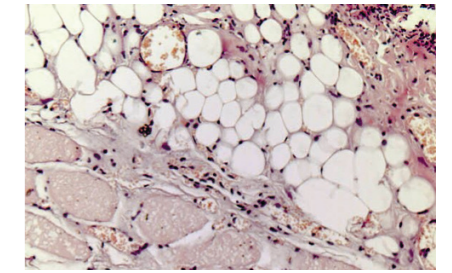
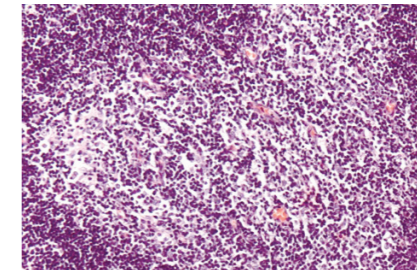
В.В. Путин и Б.К. Гаврилюк

При этом существенно сокращается время заживления раны. Так глубокая рана или тяжелый ожог обычно затягиваются новой кожей за 2–3 месяца, а с «Биоколом» этот процесс сокращается до 2–3 недель. Это обусловлено тем, что полисахариды стимулируют рост и миграцию клеток, запуская регенерацию ткани и минимизируя процесс воспаления, нагноения.

Было разработано и запатентовано несколько видов «Биокола», из них основных – три. Наиболее ходовой – стандартное раневое покрытие. Это прозрачная, эластичная, пористая пленка толщиной около 0,1 мм, состоящая из синтетических полимеров и биополимеров растительного происхождения. Второй вариант – покрытие двойного применения с включением коллагена, позволяющее культивировать клетки и переносить их прямо на рану. Такие клетки запускают процессы регенерации, что очень важно при обширных и глубоких поражениях кожного покрова и подлежащих тканей. Есть еще гелеобразная форма лечебного средства, которая эффективна при сухих повреждениях, укусах насекомых. Кроме того, это очень хорошее косметическое средство. Какую из этих трех форм применять, зависит от характера кожного повреждения.

«Биокол» помогал пострадавшим после крупных катастроф, сильных пожаров, взрывов на шахтах, локальных военных конфликтов и использовался для лечения термических ожогов, обморожений, трофических и лучевых язв. Лечение проводилось в Ожоговом центре Института хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, в отделении острых термических поражений Московского НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Клинике термических поражений при Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова в Санкт-Петербурге, в Московском областном детском ожоговом центре и в Отделении терапии лучевых повреждений НИИ медицинской радиологии РАМН и во многих других клиниках по всей стране.

К сожалению, в 1998 году производство данных материалов было



прекращено в связи с прекращением финансирования и изменением требований к производству. Однако разработка новых композиций и вариантов биосинтетических раневых покрытий и биоактивных гидрогелей продолжалась в Лаборатории роста клеток и тканей под руководством Бориса Карповича все последующие годы, в это время была разработана группа препаратов Re3derm (реконструкция, регенерация и ревитализация кожи). За время работы в этом направлении профессор, доктор медицинских наук Гаврилюк Борис Карпович получил 25 авторских свидетельств и 15 патентов. Кроме того, имеет ряд монографий и печатных работ. За разработку различных вариантов регенераторных препаратов был отмечен премиями и наградами, в том числе Государственной премией Правительства РФ.

После смерти Бориса Карповича в 2014 году, работу лаборатории возглавила кандидат физико-математических наук Селезнева Ирина Ивановна, с 2022 года обязанности заведующего исполняет кандидат биологических наук Попов Антон Леонидович. В лаборатории продолжают разработку средств лечения ран разных типов, в том числе с применением новых наноматериалов, супрамолекулярных полимерных наноконструкций и биологически активных веществ. В Лаборатории роста клеток и тканей разработаны и в настоящее время готовятся к внедрению линейка препаратов «Панацириум» с включением в состав новейшего антиоксиданта – наночастиц диоксида церия, и препараты на основе гидроколлоидных наноконструкций, являющиеся продолжением идей Бориса Карповича Гаврилюка.



Кандидат физико-математических наук  
И.И. Селезнева

## НАНОТЕХНОЛОГИЯ

В рамках развития в ИТЭБ РАН нового научного направления «Нанотехнология» в 2009 году была организована лаборатория наноструктур и нанотехнологий под руководством д.ф.-м.н. Виктора Николаевича Морозова, идеи и разработки которого легли в основу всех исследований. В.Н. Морозов является старейшим сотрудником института: он пришел в лабораторию физической биохимии в 1968 г. для выполнения дипломной работы. Первыми его руководителями были В.И. Лобышев и А.Е. Букатина. Но неизменным соратником и спутником жизни стала Т.Я. Морозова. Круг научных интересов Виктора Николаевича был чрезвычайно широк: изучение механохимических взаимодействий в ферментах, механических свойств и гидратации белковых молекул, получение наноматов, генерация наноаэрозолей, разработка ультрачувствительных методов анализа и т.д. И на каждом этапе он придумывал оригинальные устройства, предлагал неожиданные подходы и методы. У В.Н. Морозова было много идей и планов. И только часть из них он успел реализовать...

В 2018 году руководителем лаборатории стал его ученик Ю.М. Шляпников. За прошедшие годы получили развитие три основных направления: разработка

новых ультрачувствительных методов анализа биомолекул, получение новых материалов на основе нановолокон, генерация наноаэрозолей и использование наноаэрозольной формы лекарств для лечения больных.

В лаборатории проведены фундаментальные исследования, направленные как на понимание процесса электропрядения полимерных молекул, так и на исследование физических свойств получаемого наноструктурированного материала. Впервые были измерены модули упругости, определены пределы прочности и диэлектрические свойства наноматов из поливинилпирролидона (ПВП). Разработана методология получения наноматов из нейлона-4,6 как с рандомными, так и с высокоориентированными волокнами различной толщины. Полученные новые материалы позволяют решать различные практические задачи. В последние годы большое внимание было уделено изготовлению больших партий нейлоновых наноматов с высокоориентированными волокнами различного диаметра. В частности, получены наноматы с толщиной волокон, близких по размеру к волокнам внутриклеточного матрикса нервных клеток. Показано, что при электрораспылении полимера вместе с наночастицами различной

Установка для ультрачувствительного иммуноанализа

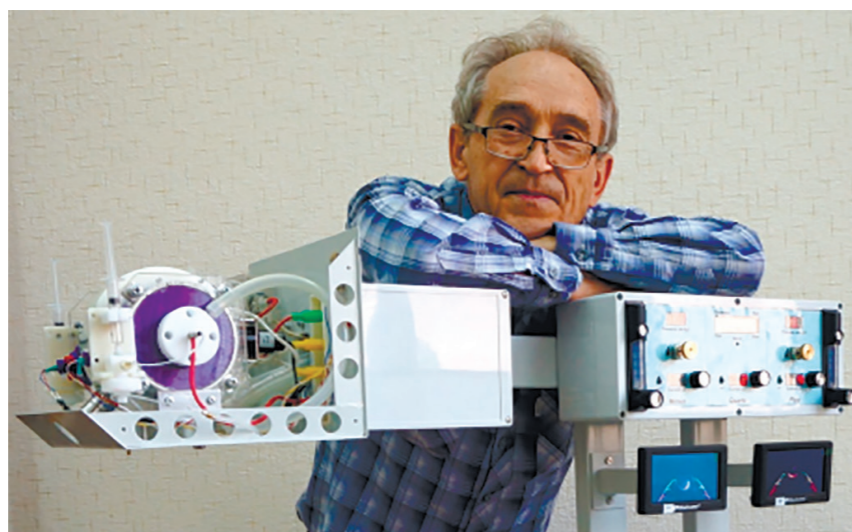


природы можно получить наноструктурированный материал для использования в медицинских целях. Например, если внедрять в нанонити свет-преобразующие частицы, можно получить скаффолд для увеличения эффективности роста на нем нервных клеток.

Показано, что наночастицы обладают уникальным сочетанием высокой фильтрующей способности и низкого сопротивления потоку, что обеспечивается однородным размером отверстий в таких наноматах благодаря особому механизму электростатического «залечивания» больших отверстий. Так, наночастицы из ПВП и фильтровальные устройства на их основе были испытаны в «полевых испытаниях» для обнаружения следовых количеств в воздухе ДНК микобактерий в больничной палате (совместно с НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова). Наночастицы могут быть использованы для обнаружения инфекций, распространяющихся воздушно-капельным путем, а также для бесконтактного анализа маркеров заболевания в выдыхаемом воздухе. Собранные патогены можно анализировать биологическими методами, например, выращиванием колоний, либо с помощью ПЦР на присутствие ДНК маркеров инфекции. Совместно с ЦНИИТ был проведен анализ собранного на нейлоновых наночастицах проб выдыхаемого воздуха больных туберкулезом. Показано, что можно проводить бесконтактную диагностику туберкулеза, если применять ультрачувствительные методы анализа, в частности, основанные на использовании микрочипов. В лаборатории создана уникальная технология производства микрочипов методом электронапыления, позволяющая параллельно производить до 1200 идентичных белковых или ДНК-микрочипов с размерами элементов 30–50 мкм. На их основе разработан быстрый ультрачувствительный иммунохимический метод, способный за 3 мин обнаружить 1000 белковых молекул или вирусов в образце объемом 50–100 мкл. Показано, что использование «активного» способа проведения иммуноанализа позволяет в ~100 раз увеличить чувствительность и уменьшить до 10 мин время анализа белковых антигенов, ДНК и целых вирусов. В лаборатории проведено комплексное исследование физико-химических свойств поверхности новых полимерных покры-

тий для микрочипов, предназначенных для методов детектирования с использованием магнитных частиц. В последние годы разработанный ультрачувствительный иммуноанализ применен для поиска новых белковых урологических онкомаркеров (совместно с ММА им. И.М. Сеченова). Показано, что с помощью новых биомаркеров на основе раково-сетчаточных антигенов можно проводить диагностику почечно-клеточной карциномы с 96% чувствительностью. Более того, маркеры обладают также предиктивными свойствами: с их помощью можно наблюдать за лечением и состоянием больных.

В лаборатории разработан новый «мягкий» метод генерации наноаэрозолей нелетучих биологически активных веществ, основанный на газофазной нейтрализации заряженных частиц, образуемых при электрораспылении. Метод позволяет переводить в «газовое состояние» сложные биологические молекулы с сохранением структуры и функциональных свойств молекул. Показано, что левофлоксацин в составе нанопоса более чем в 100 раз уменьшает лечебную дозу антибиотика при лечении легочной формы туляремии у мышей. Таким образом, есть все основания надеяться на применение разработок лаборатории в медицинских целях.



Основатель лаборатории В.М. Морозов



## МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И КЛЕТОЧНАЯ ИНЖЕНЕРИЯ

Основатель школы: **Чайлахян Левон Михайлович (1928–2009.)**,  
член-корреспондент РАН

Идейные истоки научной школы, созданной членом-корреспондентом РАН Л.М. Чайлахяном были стимулированы работами Норберта Винера и Артуро Розенблюта. До конца 50-х гг. XX в. годов Л.М. Чайлахян был связан с отделом И.М. Гельфанда, когда Институт биологической физики АН СССР находился в Москве. Однако наиболее важные результаты были достигнуты уже в Пущинский период института. В этот период исследования Л.М. Чайлахяна и его учениками были тесно связаны с лабораторией профессора Б.Н. Вепринцева. Позднее с 1990 г., после разделения ИБФ на два института, Л.М. Чайлахян был до 2001 г. директором одного из них – Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН.

В лаборатории Л.М. Чайлахяна был освоен метод выращивания различных клеток на питательных средах, что позволяло детально наблюдать механизм их развития и перерождения.

*Можно выделить ряд достижений этой школы.*

### Роль высокопроницаемых контактов в процессах развития

Исследована пространственно-временная динамика формирования высокопроницаемых контактов в процессах развития: в ранний зародышевый период у позвоночных на эмбрионах вьюна, аксолотля и лягушки; у беспозвоночных в период поздней личиночной стадии на клетках слюнной железы дрозофилы, а также между разными зародышами при образовании химер.

### Метаболическая кооперация между клетками на основе высокопроницаемых контактов

Разработана экспериментальная модель метаболической кооперации между нормальными фибробластами L-клетками, на которой показано, что опухолевые клетки, исходно устойчивые к канцерогену, при тесном контакте с нормальными клетками, когда между фибробластами и L-клетками возникают высокопроницаемые контакты (ВПК), они становятся чувствительными к перерождению, тогда как в чистой культуре L-клеток ВПК отсутствуют.



Член-корреспондент РАН Л.М. Чайлахян

### Обратная корреляция между диффузионной связью и синтезом альфа-фетопротейна

На первичной культуре гепатоцитов из интактной печени взрослой мыши четко показана обратная корреляция между уровнем межклеточной диффузионной связи и количеством клеток, синтезирующих раково-эмбриональный белок альфа-фетопротейн. Соответственно показано также, что специфический промотор гепатоканцерогенеза – снижает диффузионную межклеточную связь и значительно увеличивает количество клеток, продуцирующих альфа-фетопротейн.

### Скрининг опухолевых промоторов

Разработана модельная система для скрининга опухолевых промоторов. При использовании этой модели охарактеризованы по способности к блокаде межклеточ-

точной диффузионной связи целый ряд соединений. Впервые показано, что полициклические углеводороды) ингибируют ВПК. Вместе с тем установлено, что ряд промоторов подавляют диффузионную связь при действии на клеточные культуры, но не вызывают эффекта у тех же клеток на органном уровне, в частности, это относится к фенотарбиту.

### Органная культура аденокарциномы человека как модель

Предложена органная культура аденокарциномы толстого кишечника человека как модель для изучения межклеточных взаимодействий между нормальными и опухолевыми клетками. На этой модели были выявлены различия в проявлении контактного торможения движения и диффузионной межклеточной связи у нормальных и опухолевых клеток.

### Индукция высокопроницаемых контактов светом

Выявлена индукция межклеточной диффузионной связи в установившихся линиях эпителиальных клеток, исходно не имеющих щелевые контакты, облучением клеток светом длиной волны 300–480 нм и интенсивностью мВт/см<sup>2</sup>. Важно заметить, что условия такого облучения создаются при изучении межклеточной связи широко распространенным методом внутриклеточных флуоресцентных меток.

### Об энергетической кооперации клеток

На основании собственных и литературных данных развиты представления о роли высокопроницаемых контактов в передаче энергии от клетки к клетке. Сформулированы представления об электрической компартиментализации тканей (на примере клеточных культур, нитчатых цианобактерий и грибов) или модульной организации тканей и их роли в динамике роста многоклеточных систем.

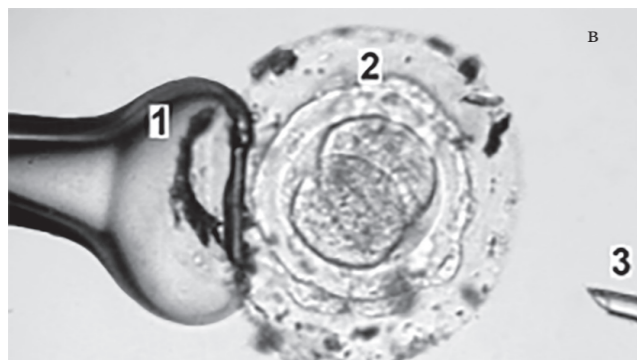
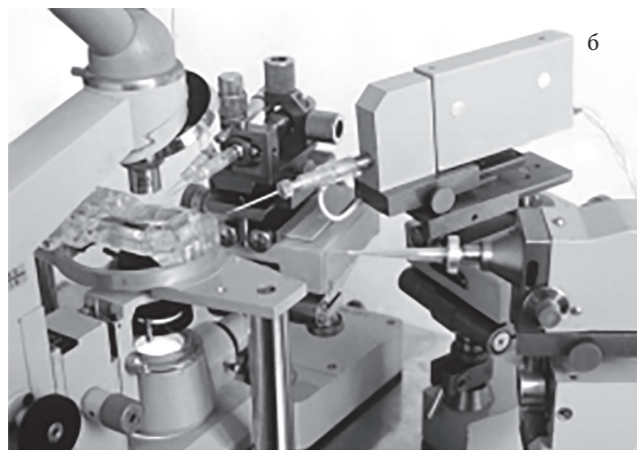
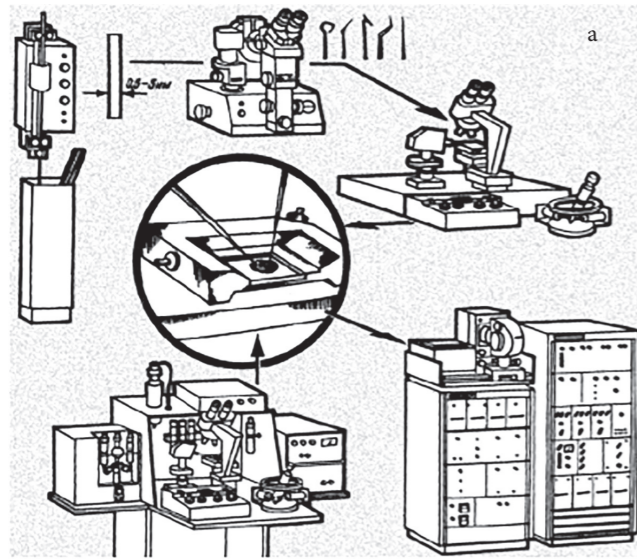
### Сравнительный анализ роли высокопроницаемых контактов и лиганд-рецепторного взаимодействия

Сформулировано важное представление о принципиально различной роли основных способов межклеточных взаимодействий в протекании важнейших тканевых процессов: лиганд-рецепторное взаимодействие носит чисто сигнальный характер и призвано осуществлять сигнально-временную координацию, не ограниченную расстоянием, а взаимодействие на основе высокопроницаемых контактов носит не только сигнальный характер, а на их основе имеет место интенсивный обмен между соседними клетками низкомолекулярным пулом растворимых в цитоплазме соединений и осуществляется локальная позиционно-энергетическая координация.

### Нейронные сети

Исследование функциональных возможности нейронных сетей как на реальных структурах в ЦНС так и при использовании компьютерного моделирования – важное направление в рамках школы Л.М. Чайлахяна. Очевидно, что такие высшие функции мозга как память, а вернее ассоциативная память, решение сложных многомерных задач (целенаправленные движения, узнавание, сам процесс мышления, обучение сложным навыкам и т.п.) осуществляются на уровне кооперативного поведения многих нейронов, на уровне сложных межнейронных взаимодействий, и здесь, организация определенных нейронных подсистем мозга в высоко специфические нейронные сети с адекватно заданными межнейронными связями является центральным моментом в работе мозга. Самим Чайлахяном была предпринята попытка ответить на самый сложный вопрос нейрофизиологии: что такое сознание человека? На эту тему он написал книгу, но ответа получить не удалось.





Инструментарий для операций над живыми клетками:  
а – схема всего набора инструментов для операций на живой клетке; б – фотография экспериментальной микрохирургической установки для искусственного оплодотворения яйцеклеток вне организма и для операций над клетками для клонирования;  
в – поле зрения микроскопа во время операции, слева видна присоска (1), удерживающая клетку, (2) сама клетка, справа (3) – кончик микроинструмента, подводимый к клетке с помощью микроманипулятора

### Клеточная инженерия

Впервые удалось реконструировать зиготы мышей и получить нормальное жизнеспособное потомство при трансплантации реконструированных зигот в яйцевод приемной матери. При использовании этого метода была также получена уникальная химера мыши, когда на стадии двух клеток осуществлялась пересадка ядра из одной клетки в другую. Эта работа была выполнена Л.М. Чайлахяном с соавторами в лаборатории Б.Н. Вепринцева, в которой совместно с СКБ биологического приборостроения АН СССР в тот период был разработан инструментарий (под руководством А.М. Хохлова) для операции над живыми клетками, что позволяло удалять из клетки ее ядро и пересаживать в нее ядро от другой клетки, производить под действием электрического импульса слияние клеток и другие манипуляции с клетками.

Эти работы были пионерскими и, несомненно, способствовали дальнейшему прогрессу в этой области науки. Конкретно работу по клонированию млекопитающего Л.М. Чайлахяна с соавторами выполнили раньше аналогичной работы английских специалистов Яна Вилмута и Кита Кэмпбелла. Клонированное млекопитающее животное (мышь) было получено сотрудниками ИБФ АН СССР путем пересадки ядра соматической клетки в цитоплазму яйцеклетки путем электрического слияния. [Чайлахян Л.М., Вепринцев Б.Н., Свиридова Т.А., Никитин В.А. Электростимулируемое слияние клеток в клеточной инженерии. // Биофизика, 1987, т. 32, № 5, с. 874–887. Chailakhian L.M., Vepintsev B.N., Sviridova T.A. .Nikitin V.A. Electrostimulated cell fusion in cell engineering. // Biofizika. 1987. T. 32, № 5.], а англичане – клонировали овцу (5 июля 1990 года).

Отличие работы Чайлахяна от работы англичан состояло только в том, что англичане опубликовали свою работу 27 февраля 1997 г., но в самом престижном научном журнале мира Nature, хотя выполнили ее на 10 лет позднее российских исследователей. Чайлахян и соавторы опубликовали свои исследования в российском журнале «Биофизика», но переводящемся на английский язык. Тем не менее англичане считают, что приоритет принадлежит им.

В некотором смысле спорно наименование проведенное клонирование мышки и овечки. Дело в том, что их клонировали посредством замены ядра, но геном передается не только через ДНК ядра, но митохондриальную материнскую ДНК, поэтому, строго говоря, и мышка и овечка имеет двух генетических матерей.

Трансплантологические методы компенсации экспериментальных патологических состояний.

С использованием иммунологической привилегированности мозга, передней камеры глаза и тестикул разработаны несколько трансплантологических способов долговременной компенсации таких экспериментальных патологических состояний, как диабет, черепно-мозговые травмы, сублетальное и летальное радиационное облучение, гипогонадизм, энкопрез и др. Некоторые результаты удалось внедрить в ограниченную клиническую практику.

Сборник посвящен 70-летию основания Института биологической физики АН СССР и рассказывает о его истории и людях, внёсших значительный вклад как в становление ИТЭБ РАН и ИБК РАН, так и в развитие отечественной биофизики. Последняя часть сборника посвящена наиболее значимым направлениям работы обоих институтов, а также их основным научным школам и достижениям.

Сборник составлен сотрудниками ИТЭБ РАН и ИБК РАН с использованием архивных документов Институтов, а также личных воспоминаний, архивов, и открытых ресурсов сети Интернет.

### Не для коммерческого использования

Под ред. чл.-корр. РАН Иваницкого Г.Р. и к.б.н. Масулис И.С.

Составители сборника:

Акатов В.С., Алиев Р.Р., Архипов В.И., Белова Н.А., Вихлянцев И.М., Иваницкий Г.Р., Кичигина В.Ф., Корыстов Ю.Н., Куликов А.В., Масулис И.С., Миронова Г.Д., Перевязова Т.А., Попова И.Ю., Селезнева И.И., Тимченко М.А., Шавкунов К.С., Шляпникова Е.А., Удальцов С.Н.

Составители сборника выражают благодарность за помощь в его создании Вуйминой И.П.

Оформление и верстка – Абакумова Ю.Ю.

Отпечатано с оригинал-макета в типографии NewPrint 123317, Москва, Пресненская набережная 8, строение 1.

<http://newprint77.ru/>

[zakaz@newprint77.ru](mailto:zakaz@newprint77.ru)

+7 (965) 300-47-89; +7 (965) 297-09-29

