



Институт  
теоретической и экспериментальной  
биофизики РАН



# СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

ПРЕСС-РЕЛИЗЫ

по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН,  
опубликованных в 2022 году

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт теоретической и экспериментальной биофизики  
Российской академии наук

# **СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ**

## **ПРЕСС-РЕЛИЗЫ**

**по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН,  
опубликованных в 2022 году**

Составители:

пресс-служба ИТЭБ РАН:  
*Перевязова Т.А.; Дюкина А.Р.*  
Под редакцией *Левина С.Г.*

Синхробук (Synchrobook™)  
Пушино  
2023

**Сборник научных трудов. Пресс-релизы по научным статьям сотрудников ИТЭБ РАН, опубликованных в 2022 году** / сост. пресс-служба ИТЭБ РАН: к.б.н. Перевязова Т.А., к.б.н. Дюкина А.Р.; оформление Абакумовой Ю.Ю. Под редакцией ведущего научного сотрудника Лаборатории экспериментальной нейробиологии ИТЭБ РАН к.б.н. Левина С.Г. – Пушкино : ИТЭБ РАН, изд-во «Синхробук» (Synchrobook™), 2023, 50 стр.

ISBN 978-5-91874-904-3

Сборник составлен по материалам научных статей, опубликованных сотрудниками ИТЭБ РАН в 2022 году в зарубежных и отечественных реферируемых изданиях и получивших широкий отклик в СМИ. В сборнике приведены пресс-релизы, отражающие наиболее значимые результаты научных исследований, проводимых в Институте. Представленные статьи охватывают широкий спектр научных проблем: от теоретической биофизики до инновационных биотехнологических разработок, уже нашедших применение в медицине.

Издание предназначено для студентов, аспирантов, преподавателей биологических и медицинских вузов, а также широкого круга читателей, интересующихся новыми достижениями ученых в области биофизики, биохимии, молекулярной биологии, нейробиологии и биотехнологии.

© ИТЭБ РАН, Пушкино, 2023  
© Синхробук (Synchrobook™), Пушкино, 2023  
© Абакумова Ю.Ю., оформление, 2023

*Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.*

### **У полиэлектролитных микрокапсул обнаружена буферная емкость**

Научные сотрудники из Института теоретической и экспериментальной биофизики (ИТЭБ РАН) и Битехнологического факультета МГУ показали наличие буферной емкости полиэлектролитных микрокапсул, что поможет в подборе материалов и условий для капсулирования белков и лекарств.

Как показывает научная история, многие, даже небольшие открытия, совершаются случайно. Так и в Пущинской Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН изначально предполагалось закапсулировать рН-чувствительный флуоресцентный краситель для измерения кислотности среды. Однако при изменении рН эта система давала искаженные данные, порой показывая отрицательные значения рН, что совершенно не могло быть. Тогда ученые предположили, что полиэлектролитный состав капсулы сам может влиять на рН, например, может идти протонирование и депротонирование системы, соответственно у капсул может быть буферная емкость.

«К сожалению, в литературе нет информации о буферной емкости микрокапсул, однако эта информация может, как упростить использование микрокапсул, так и расширить сферу их применения, — сокрушается кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН Сергей Тихоненко. — Нами обнаружено, что полиэлектролитные микрокапсулы обладают буферной емкостью. Кроме того, в кислой среде буферная емкость микрокапсул, содержащих белки (аминокислоты с разветвленной боковой цепью), значительно выше, чем у микрокапсул без белка. Это связано с тем, что белок способствует буферизации микрокапсул. Кроме того, нами выдвинута гипотеза о том, что участки несвязанного полиаллиламина, одного из двух полимеров, составляющих микрокапсулу, ответственны за буферные свойства системы. Это подтверждается тем, что буферная емкость микрокапсул после инкубации в соленом растворе (0,5 М NaCl) выше, что объясняется увеличением количества несвязанного полиаллиламина с увеличением ионной силы раствора».

Одной из перспектив данного открытия является возможность применения полиэлектролитных капсул в качестве защитного барьера от перепадов рН среды.

«Наши капсулы в первую очередь рассматриваются как контейнеры в основном для белков, при этом существуют белки, которые очень чувствительны к рН. Знание буферной емкости капсул и диапазона рН, в котором она сохраняется, существенно облегчит работу с ними», — добавил Сергей.



*На фото: авторский коллектив — научный сотрудник Ким Александр Леонидович, старший научный сотрудник, к.б.н. Дубровский Алексей Владимирович, ведущий научный сотрудник, к.б.н. Тихоненко Сергей Алексеевич, научный сотрудник Мусин Егор Валиевич и Булат Рамазанов Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН.*

**Источник:** *Dubrovskii A.V., Kim A.L., Musin E.V., Ramazanov B.R. and Tikhonenko S.A. The Discovery of the Buffer Capacity of Various Types of Polyelectrolyte Microcapsules // Polymers 2021, 13(22), 4026.*

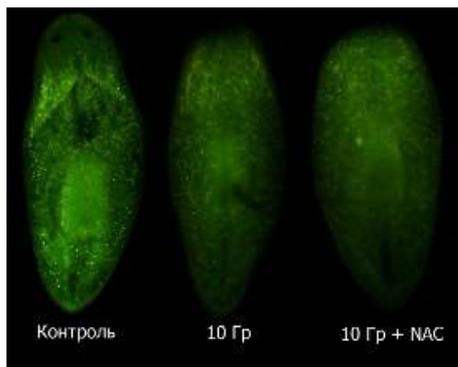
***Ермаков А.М., Дюкина А.Р.***

### **Ученые разработали экспресс-методику оценки защитных веществ от радиации**

Биологи и химики предложили способ быстро тестировать радиозащитные свойства новых препаратов на модели и плоского червя — планарии. Поиск и изучение новых радиозащитных соединений, способных модифицировать повреждающие эффекты ионизирующего излучения, которые приводят к патологическим последствиям, являются актуальной проблемой.

Ионизирующее излучение вызывает гибель наиболее активно делящихся клеток, что приводит к истощению пула стволовых клеток. Планарии — это беспозвоночные плоские черви, уникальные тем, что их стволовые клетки, называемые необластами, постоянно заменяют старые, поврежденные или умирающие клетки. Чувствительность к воздействию физических и химических факторов, быстрое развитие четких фенотипов и чувствительность к ионизирующему излучению в сочетании с новыми геномными технологиями делают планарий выдающимся инструментом для открытия потенциальных радиозащитных агентов.

**Фото.** Делящиеся стволовые клетки в теле планарий. В контроле, после облучения в дозе 10 Гр и после облучения в присутствии N-ацетилцистеина. Заметно, что препарат способствует сохранению стволовых клеток.



Коллектив ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН и Института общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова РАН разработал экспресс методику оценки защитных веществ от радиации. Работу прокомментировал соавтор статьи, кандидат биологических наук, заведующий Лабораторией исследований генома ИТЭБ РАН Артём Ермаков: «В нашем исследовании на планариях был применен хорошо известный антиоксидант N-ацетилцистеин. Впервые показано, что планарии являются отличной модельной системой для быстрого и эффективного скрининга новых радиозащитных и радиосенсибилизирующих веществ. Кроме этого, мы предложили набор измеряемых параметров, которые можно использовать для изучения радиозащитных эффектов на этой модели».

Ученые облучали планарии рентгеновским излучением на фоне предобработки N-ацетилцистеином и отслеживали простые параметры, на основе которых можно быстро использовать модель для тестирования радиопротекторных веществ, например, регенерацию. Известно, что рентгеновское излучение уби-

вает стволовые клетки, а радиопротекторы их защищают, поэтому планарии сохраняют способность к регенерации. И в зависимости от уровня защиты регенерация либо быстрая или медленная, что можно оценить по росту бластемы.

«Мы показали, что данную модель действительно можно использовать для проверки радиопротекторных свойств различных веществ. Преимуществом данной модели является его быстрота: по регенерации планарий исследуемый препарат можно оценить через трое суток, а по митотической активности оценить можно через сутки. Также можно его оценить по генерации активных форм кислорода, т.е. по скорости восстановления этого параметра до контрольного значения», — добавил Артём.

Далее авторы планируют протестировать радиопротекторные свойства различных наночастиц, некоторых фармакологических препаратов на представленной, новой экспресс-модели.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (№ 18-34-00820 mol\_a, № 18-15-00447 а).

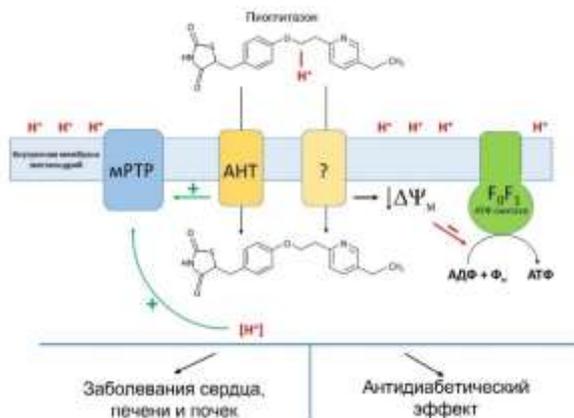
**Источник:** *Ermakov A.M., Kamenskikh K.A., Ermakova O.N., Blagodatsky A.S., Popov A.L., Ivanov V.K.* Planarians as an In Vivo Experimental Model for the Study of New Radioprotective Substances // *Antioxidants*. 2021; 10(11):1763.

***Круглов А.Г., Дюкина А.Р.***

### **Ученые нашли новые механизмы действия пиоглиитазона на митохондри**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) и НИИ Физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ) выявили новый митохондриальный механизм действия пиоглиитазона, препарата от сахарного диабета второго типа, что поможет в подборе индивидуальной терапии пациентов.

Митохондрии производят энергию (АТФ) для нормальной жизнедеятельности клеток. С нарушением работы митохондрий связано развитие различных патологий: от ишемической болезни сердца до нейродегенеративных процессов. Одной из главных митохондриальных катастроф считается необратимое открывание неспецифической кальций-зависимой поры (permeability transition pore, мРТР).



**Рисунок.** Вклад разобщающего и mPTP-модулирующего эффектов пиоглитазона в его лечебное и повреждающее действие на клетку и организм. mPTP — неспецифическая кальций-зависимая пора; ANT — транспортер адениновых нуклеотидов.

Считается, что в нормальных условиях эта пора играет роль предохранительного клапана. Открываясь при избыточном накоплении свободных радикалов или токсичных для митохондрий ионов, mPTP позволяет быстро избавиться от опасных соединений, после чего закрывается и митохондрии продолжают работать в нормальном режиме. Однако, при большой токсической нагрузке необратимое открывание mPTP во многих митохондриях приводит к быстрой клеточной гибели. В клетке существуют природные блокаторы открывания mPTP, такие как АТФ и АДФ, но эффективных и нетоксичных фармакологических блокаторов mPTP до сих пор не найдено. Это связано с тем, что не все АТФ- и АДФ-зависимые регуляторы mPTP в настоящее время установлены. Для выявления таких регуляторов, ученые из ИТЭБ РАН и НИИ ФХБ имени А.Н. Белозерского МГУ искали вещество, которое бы подавляло защитный эффект АТФ в митохондриях при индукции mPTP, но при этом не влияло на переносчики адениновых нуклеотидов. Перспективным показался препарат пиоглитазон, который применяют для лечения сахарного диабета второго типа. Он повышает чувствительность к инсулину, приводит к снижению уровня сахара в крови, но у него есть много побочных эффектов, включая сердечную, почечную и печеночную недостаточность. То есть препарат улучшает, но не продлевает жизнь пациентов. Известно, что пиоглитазон действует на несколько специфических

митохондриальных мишеней. В то же время, возникло предположение, что эффект препарата может быть более общим.

«По структуре он похож на разобщитель: может обратимо протонироваться. Мы проверили и оказалось, что он действительно может работать как разобщитель, но не простой, а требующий для разобщения присутствия митохондриального белка-переносчика. Эти данные показывают, что часть как терапевтических, так и побочных эффектов пиоглитазона может быть связана с его протонифорными свойствами, — рассказал автор статьи, старший научный сотрудник Лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Алексей Круглов. — Из результатов работы следует, что применение пиоглитазона при ишемической болезни и/или сердечной недостаточности может серьезно усугубить ситуацию, поскольку мешает клеткам вырабатывать необходимый им АТФ и, одновременно, подавляет защитный эффект АТФ/АДФ в отношении мРТР».

В дальнейшем, ученые планируют продолжить поиск нетоксических соединений, вызывающих специфическое подавление АТФ/АДФ-зависимого ингибирования мРТР.



***На фото авторы статьи:** ведущий научный сотрудник, к.б.н. Круглов Алексей Георгиевич, старший научный сотрудник, к.б.н. Харечкина Екатерина Сергеевна, старший научный сотрудник, к.б.н. Никифорова Анна Борисовна Лаборатории тканевой инженерии и ведущий научный сотрудник д.б.н. Белослудцев Константин Николаевич Лаборатории митохондриального транспорта.*

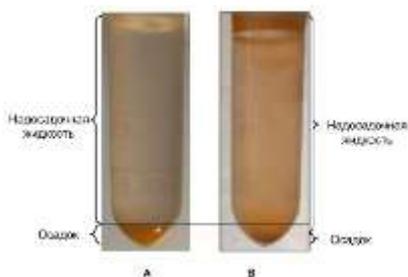
**Источник:** Kharechkina E.S., Nikiforova A.B., Belosludtsev K.N., Rokitskaya T.I., Antonenko Y.N., Kruglov A.G. Pioglitazone Is a Mild Carrier-Dependent Uncoupler of Oxidative Phosphorylation and a Modulator of Mitochondrial Permeability Transition // *Pharmaceuticals* 2021, 14(10), 1045.

*Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.*

### **В Пущино разработали новый способ определения SDS в водной среде**

Ученые из ИТЭБ РАН (Пущино) предложили капсулы в качестве диагностической системы для определения загрязнителя окружающей среды — SDS, применяемого в качестве моющего средства. Представленная методика перспективна для экологов в качестве мониторинга минимального количества загрязнений SDS.

Додецилсульфат натрия (SDS) является широко используемым анионным поверхностно-активным веществом (ПАВ), применяющимся в промышленности как сильное чистящее и смачивающее средство, при производстве большинства моющих средств, шампуней, зубной пасты, косметики. Также используется в производстве стали. Его частое применение вызывает загрязнение окружающей среды и негативное воздействие на живые организмы (даже при низких концентрациях  $\approx 20$  мкг/мл). Методик определения низких, но уже летальных для водных биогеоценозов, концентраций ПАВов существует мало. Таким образом, необходимы дешевые и быстрые методы обнаружения этого ПАВ в сточных и поверхностных водах с целью предотвращения негативного воздействия SDS на окружающую среду и человека.



**Рисунок.** На рисунке показано, что количество осажденных после инкубации микрокапсул в растворе SDS (B) значительно ниже, чем после инкубации микрокапсул в дистиллированной воде (A).

Группа ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН предположила, что полиэлектролитные капсулы, возможно, смогут абсорбировать этот антропогенный загрязнитель. Но оказалось, что

SDS не абсорбируется, а разрушает микрокапсулы. Они обнаружили прямую зависимость степени разрушения капсул от концентрации SDS.

Работу прокомментировал руководитель Группы, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН Сергей Тихоненко: «Одним из главных инструментов нашей Группы является исследование применения микрокапсул. Мы решили проверить, как они ведут себя в присутствии детергента — SDS, предполагая, что сможем помочь в утилизации этого токсиканта через абсорбцию. Но капсулы разрушились, а т.к. они состоят из полиэлектролитов, то после разрушения образовались интерполиэлектролитные комплексы. Т.е. в зависимости от того, какая концентрация SDS была в растворе, у нас, соответственно, образовалось разное количество полиэлектролитных комплексов. Это можно проследить по изменению мутности раствора».

Ученые проанализировали несколько концентраций загрязнителя и увидели, что действительно есть прямая зависимость и можно сделать диагностическую систему для обнаружения SDS с помощью микрокапсул. Авторы посмотрели селективность, подобрав другие, менее токсичные, ПАВы — ионогенные и амфотерные, а также их смесь, и оказалось, что капсулы специфично реагировали только на SDS, смесь ПАВов не влияла на результат анализа.



*На фото: ведущий научный сотрудник, к.б.н. Тихоненко Сергей Алексеевич, научный сотрудник Мусин Егор Валиевич, научный сотрудник Ким Александр Леонидович и старший научный сотрудник, к.б.н. Дубровский Алексей Владимирович Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН.*

Авторы предложили использовать микрокапсулы не только для количественного определения концентрации SDS по мутности раствора, но и для его качественного обнаружения в среде в концентрации ниже 10 мкг/мл с помощью флуоресцентно-меченых полимеров, т.к. данные концентрации как раз сложно оценить, но они уже являются токсичными для большого количества водорослей и водных животных. Таким образом, ученым удалось сконструировать качественную и количественную диагностическую систему на SDS с хорошей селективностью.

По мутности система определяет количественным методом, сколько именно SDS находится в загрязненном образце, а качественный метод идет с флуоресцентной меткой — он идет быстрее т.к., зачастую, в водоемах не нужно смотреть количество, сколько именно SDS, а важна скорость определения выше или ниже допустимой нормы количество загрязнителя.

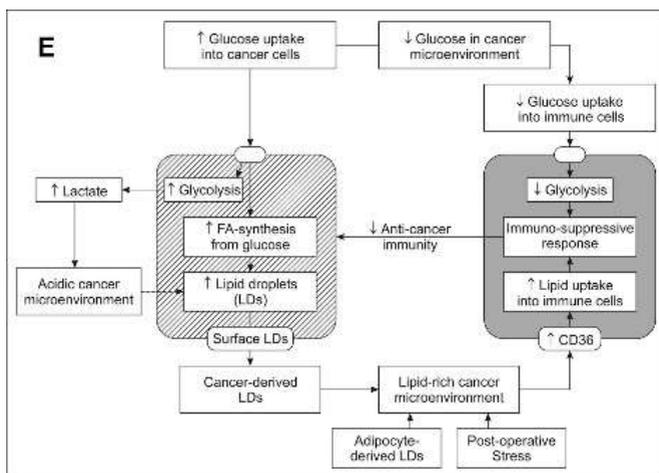
**Источник:** Kim A.L., Musin E.V., Dubrovskii A.V. et al. Qualitative and quantitative methods detection of SDS based on polyelectrolyte microcapsules // Sci Rep. 12, 232 (2022).

***Шварцбург П.М., Дюкина А.Р.***

### **Раковые клетки способны самоподдерживать свой рост и защитное микроокружение с помощью липидных гранул**

Проблема борьбы с агрессивными онкологическими заболеваниями остается приоритетной во всем мире из-за их высокой летальности. Рост числа таких онкозаболеваний диктует необходимость разработки новых, инновационных подходов к изучению метаболических особенностей и выявлению новых мишеней, что может повысить эффективность их лечения. Общая характеристика таких новообразований — это ре-программирование метаболизма глюкозы и липидов, сопровождающееся активацией гликолиза и липогенеза (синтеза жирных кислот) и вызывающее накопление липидных гранул. Участвуют ли эти гранулы в реализации двух обязательных условий развития рака (неконтролируемой пролиферации и снижении активности противоопухолевого иммунитета) и каким путем этот механизм может действовать в условиях *in vivo*, остается открытым вопросом.

Ведущий научный сотрудник Института Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН, доктор биологических наук Полина Михайловна Шварцбурд выдвинула и экспериментально проверила гипотезу о существовании двух функционально отличных субпопуляций раковых липидных гранул: одна из которых действует внутри раковых клеток и формируется уже на стадии её деления; а вторая попадает во внеклеточное микроокружение из поверхности раковой клетки, тем самым локально повышая уровень внеклеточных липидов, способных подавлять противоопухолевый иммунный ответ. Используя такой двойной защитный механизм агрессивные раковые клетки приобретают дополнительные преимущества для своего выживания и роста.



**Схема.** Модель метаболических взаимодействий между раковыми клетками, их микроокружением и иммунными клетками. Раковые липидные гранулы участвуют в повышении уровня липидов в раковом микроокружении, содействуя снижению противоопухолевого иммунного ответа.

«Проверка этой гипотезы на асцитной гепатоме Зайделя (АГЗ), выявила формирование липидных гранул и объединение их в кластерные структуры уже на стадии митоза АГЗ-клеток. Среди гетерогенной популяции АГЗ клеток также были обнаружены клетки, на поверхности которых находились липидные гранулы в форме «кэпообразных» кластеров. Липидные гранулы также обнаруживались внутри, отделяющихся от поверхности везикул.

Эти наблюдения подтверждают предположение, что раковые клетки с повышенным содержанием липидных гранул, а не только жировые клетки, могут быть источником повышения уровня липидов в защитном раковом микроокружении, ограждающем раковые клетки от узнавания и уничтожения иммунной системой хозяина», — сообщила Полина Михайловна.

Способность раковых клеток самим быть источником внутри- и внеклеточных липидов позволила создать метаболическую модель, иллюстрирующую двойные преимущества, которые при этом получают раковые (но не иммунные) клетки, а также выявить потенциальные мишени для коррекции этого патологического состояния (схема).

**Источник:** *Polina Schwartzburd*. Lipid droplets: could they be involved in cancer growth and cancer—microenvironment communications? // *Cancer communication*. 2022, P. 1—5.

*Федотчева Н.И., Дюкина А.Р.*

### **Актуальные аспекты применения гормонов в противоопухолевой терапии**

В совместной работе сотрудников Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова и Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН анализируются современные литературные и собственные данные о роли прогестинов в терапии гормонозависимых опухолей.

Прогестины являются синтетическими аналогами прогестерона, которые традиционно используются для контрацепции, сохранения беременности, при заместительной гормональной терапии, а также во вспомогательных репродуктивных технологиях при ЭКО. Согласно современным данным, прогестины участвуют в регуляции пролиферации, внутриклеточной сигнализации и множественной лекарственной резистентности (MDR — multidrug resistance). В отличие от прогестерона, демонстрирующего типичную гормональную активность, синтетические прогестины проявляют множество дополнительных свойств в зависимости от структуры, концентрации и длительности воздействия. Некоторые из них оказывают цитотоксическое и химиосенсибилизирующее действие на различные типы опухолевых клеток.

Согласно современным данным, противоопухолевое действие прогестинов связано с ингибированием активности белков MDR и сигнальных путей выживания клеток, особенно TGF- $\beta$  и Wnt/ $\beta$ -catenin, активирующих пролиферацию и экспрессию белков MDR в клетках. Ингибирование этих сигнальных путей является перспективным аспектом клинического применения прогестинов. Альтернативный путь — запуск митохондриально-зависимого апоптоза за счет прямого влияния прогестинов на индукцию митохондриальной поры, ключевого фактора апоптоза. Действуя на эти мишени, прогестины могут восстанавливать пролиферативный баланс клеток, способность к апоптозу и чувствительность к лекарственным препаратам.

«В статье впервые рассматривается возможная взаимосвязь таких важных факторов, как множественная лекарственная резистентность и митохондриально-зависимый апоптоз. На их взаимосвязь указывают общие механизмы регуляции с участием нуклеотид-связывающего домена (NBD) и АТФазы транспортных белков MDR и аденилаттрансферазы (ANT) митохондрий, каждый из которых является мишенью действия прогестинов», — комментирует соавтор работы, ведущий научный сотрудник лаборатории энергетики биологических систем ИТЭБ, кандидат биологических наук Надежда Ивановна Федотчева.

В настоящее время появляется новый аспект в исследованиях противоопухолевой эффективности прогестинов. Как оказалось, мишени действия прогестинов могут совпадать с мишенями, применяемыми в противоопухолевой иммунотерапии. К ним относятся трансформирующий фактор роста TGF- $\beta$  и  $\beta$ -catenin. Активация сигналов с их участием приводит к прогрессированию опухоли, метастазированию, эпителиально-мезенхимальным трансформациям, лекарственной резистентности. TGF- $\beta$  и  $\beta$ -catenin являются фармакологическими мишенями для моноклональных антител и ловушек лигандов, применяемых в противоопухолевой иммунотерапии. Wnt/ $\beta$ -catenin-нацеленные моноклональные антитела в настоящее время проходят клинические испытания и доклинические исследования. Как отмечается в современных исследованиях, для более эффективной иммунотерапии рекомендуется применение комбинированных методов и стратегий. Вполне вероятно, что прогестины могут быть эффективными партнерами в таргетированной иммунотерапии — на это указывают данные, приведенные в обзоре.

В обзоре проанализировано более 120 публикаций за текущий период, среди которых статьи в таких ведущих научных журналах, как Cancer,

Steroids, Clinical Oncology, Biochemical Pharmacology, Pharmaceutical Chemistry Journal, Biomolecules и др.

**Источник:** *Fedotcheva T.A., Fedotcheva N.I., Shimanovsky N.L.* Progestins as Anticancer Drugs and Chemosensitizers, New Targets and Applications // *Pharmaceutics*. 2021 Oct 4;13(10):1616. doi: 10.3390/pharmaceutics13101616.

*Косенко Е.А., Тихонова Л.А.*

**Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) выяснили роль полиорганного окислительного стресса в возникновении печеночной энцефалопатии**

Печеночная энцефалопатия — нервно-психическое расстройство, развивающееся у больных с выраженной дисфункцией печени. Клинические симптомы патологии варьируют от минимальных изменений когнитивных функций до деменции и комы, которая часто заканчивается смертью. Хотя медицинский термин «печеночная энцефалопатия» используется уже более века и отражает взаимосвязь между поражением печени и патологией головного мозга, патогенетические механизмы дисфункции мозга при гепатоэнцефалопатии до конца не известны. Согласно общепринятой гипотезе, важным причинным фактором печеночной энцефалопатии является гипераммониемия — повышенный уровень аммиака в крови, который возникает вследствие нарушения функции печени из-за повреждения гепатоцитов или после портокавального шунтирования, позволяющего аммиаку беспрепятственно поступать из крови в головной мозг, где он и нарушает его функцию.

Механизмы токсического действия аммиака в настоящее время окончательно не выяснены. В основном, считается, что глутамат, как основной нейромедиатор, играет ключевую роль в запуске каскада патологических реакций, начинающихся за счет гиперактивации глутаматных НМДА-рецепторов и приводящих в конечном итоге к патологии головного мозга, которая инициируется окислительным стрессом. Однако недавнее открытие функциональных НМДА-рецепторов в различных периферических тканях позволило предположить, что полиорганное повреждение может быть неотъемлемой частью гепатоэнцефалопатии, а токсические эффекты аммиака, опосредованные НМДА-рецепторами, могут быть более комплексными, чем это считалось ранее.

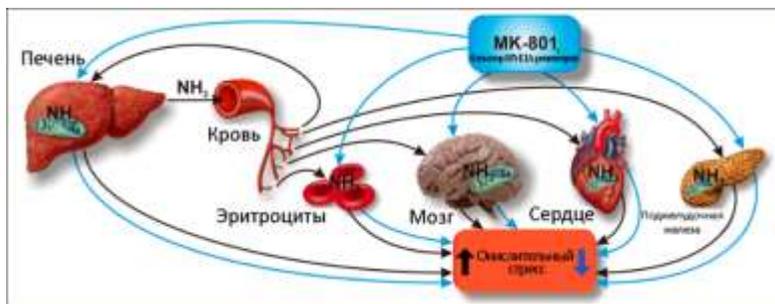
Для определения вклада этих рецепторов в индуцированный аммиаком окислительный стресс в периферических тканях группа ученых Лаборатории клеточной инженерии ИТЭБ РАН изучила показатели окислительного стресса, а именно скорость образования супероксид-радикала и перекиси водорода, а также активность основных антиокислительных ферментов в митохондриях различных тканей. Участие НМДА-рецепторов в развитии окислительного стресса выявлялось ингибиторным анализом с применением МК-801, неконкурентного антагониста этих рецепторов.

Было обнаружено, что у крыс с экспериментально вызванной гипераммониемией увеличение концентрации аммиака в эритроцитах и митохондриях, выделенных из печени и поджелудочной железы, вызывает тканеспецифический окислительный стресс, который выражается по усиленному образованию супероксидного радикала, а также по снижению активности антиокислительных ферментов, участвующих в их детоксикации (супероксиддисмутаза, каталазы, глутатионпероксидаза и др.). Окислительный стресс полностью (или частично в эритроцитах) предотвращался МК-801, что свидетельствовало о том, что НМДА-рецепторы вовлекаются в развитие этой патологии.

В сердце, напротив, наряду с увеличением скорости образования супероксидного радикала, происходило повышение активности всех изучаемых ферментов-антиоксидантов, что свидетельствовало о том, что сердце является адаптивным органом, и повышение активности ферментов в митохондриях сердца может быть связано с компенсаторным адаптивным ответом на прооксидантный эффект аммиака.

Особо следует подчеркнуть наибольшую восприимчивость эритроцитов к токсическому действию аммиака, что может приводить к более тяжелым системным осложнениям, а именно к нарушению доставки кислорода к тканям и к развитию гипоксии.

«Мы полагаем, что тщательное изучение связанных с аммоний-индуцированным повреждением метаболических/энергетических процессов в эритроцитах, регулирующих сродство гемоглобина к кислороду, несомненно, может выявить дополнительные факторы риска неблагоприятного прогноза, связанные с тканевой гипоперфузией и полиорганной гипоксией у больных с печеночной недостаточностью и особенно у пожилых пациентов, для которых характерны возрастные нарушения обменных процессов в эритроцитах», — прокомментировала исследование руководитель работы, главный научный сотрудник ИТЭБ РАН, доктор биологических наук Елена Александровна Косенко.



*Рисунок. «Роль НМДА-рецепторов в мультиорганной патологии при гепатоэнцефалопатии».*

В целом, полученные результаты показывают, что гепатоэнцефалопатия является многофакторной по своей этиологии и что мультиорганный окислительный стресс может быть неотъемлемой частью патологического процесса, и, следовательно, токсические эффекты аммиака при гепатоэнцефалопатии, усиленные НМДА-рецепторами, могут быть более генерализованными и опасными, чем это считалось ранее.

**Источник:** *Elena Kosenko, Lyudmila Tikhonova, Gubidat Alilova and Carmina Montoliu. Is NMDA-Receptor-Mediated Oxidative Stress in Mitochondria of Peripheral Tissues the Essential Factor in the Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy? // J. Clin. Med. 2022, 11(3), 827.*

*Абдуллаев С.А., Дюкина А.Р.*

### **Пуцинские ученые выявили радиопротекторные и радиомитигаторные свойства мелатонина**

Радиобиологи из Пущино показали механизмы радиопротекторного и радиомитигаторного действия мелатонина, перспективного препарата для радиотерапии и при выполнении космических полетов.

Ионизирующие излучения широко применяются в терапии различных видов опухолей, критическим остается вопрос снижения лучевых поражений нормальных тканей в процессе радиотерапии. Воздействие космического излучения на космонавтов также является критическим фактором для полетов

за пределами земной орбиты. В этом случае, как полагают, основные риски больше всего связаны с возможными последствиями воздействия радиации на центральную нервную систему и на селезенку, что чревато потенциальными неврологическими расстройствами, дегенеративными эффектами, снижением иммунной и других систем. Как показывают результаты исследований Международной комиссии по радиационной защите, что у пострадавших при ядерных катастрофах (Чернобыль и Фукусима) при использовании не только радиопротекторов, но и надежных радиомитигаторов, радиационных последствий для людей было бы существенно меньше.



*На фото: старший научный сотрудник Лаборатории радиационной молекулярной биологии ИТЭБ РАН, к.б.н. Абдуллаев Серажутдин Абдуллаевич.*

Значительную долю доклинически исследуемых радиопротекторов и радиомитигаторов представляют соединения антиоксидантного действия, поскольку развитие лучевой реакции в облученных клетках сопряжено с индукцией внутриклеточного окислительного стресса. Среди этих соединений чрезвычайно эффективным оказался мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамин), снижающий *in vitro* и *in vivo* эффекты воздействия ионизирующего излучения. В настоящее время мелатонин применяется как препарат, нормализующий циркадные ритмы и все чаще находит клиническое применение в качестве адъюванта при лучевой терапии опухолей.

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН провели сравнительную оценку маркеров повреждений в тканях коры головного мозга и селезенки после облучения всего тела мышей рентгеновскими лучами и возможности модуляции этих повреждений при введении мелатонина до (режим радиопротекции) и после (режим радиомитигации) их облучения.

В качестве основных маркеров радиационных повреждений и их модуляции использовались: (1) повреждения и восстановления ядерной ДНК, (2) митохондриальной ДНК, (3) биогенез и мутагенез митохондриальной ДНК,

(4) уровень АТФ (как маркер энергетического статуса), (5) уровень генерации пероксида водорода (как наиболее стабильной и способной мигрировать на большие расстояния активной формы кислорода) для оценки индукции окислительного дистресса, (6) перекисное окисление липидов, оцениваемое по содержанию малонового диальдегида и (7) снижение антиоксидантной активности по уровню восстановленного глутатиона.

В результате было показано, что мелатонин более эффективно снижает различные радиационные повреждения при его введении мышам после их облучения (в режиме радиомитигатора). Несмотря на то, что ткани селезенки и коры головного мозга мышей отличались исходными контрольными значениями анализируемых маркеров, показано, что антирадиационный потенциал мелатонина успешно реализуется в обеих тканях.

«В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности спленэктомии при лучевой терапии опухолей органов брюшной полости или у космонавтов во время длительных космических полетов за пределами защиты магнитосферы Земли. Конечно, данные, полученные при воздействии рентгеновских лучей на организм, трудно полностью экстраполировать на повреждение нормальных тканей в процессе адронной терапии опухолей или на воздействие космической радиации на космонавтов. Тем не менее, поскольку окислительные дистрессы разного уровня возникают, когда клетки подвергаются воздействию различных ионизирующих излучений ( $^{56}\text{Fe}$ , протонов и рентгеновских лучей), представляется возможным существенно подавить их с помощью мелатонина и воздержаться от спленэктомии», — рассказал соавтор статьи, старший научный сотрудник Лаборатории радиационной молекулярной биологии, кандидат биологических наук Серажутдин Абдуллаев.

Ученые продемонстрировали, что мелатонин являющийся антиоксидантом, обладает радиозащитным и радиомитигаторным действием, хорошо восстанавливает как активно пролиферирующие, так и менее пролиферирующие ткани после облучения ионизирующим излучением и при этом может помочь при космических полетах и радиотерапии.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (№ 17-29-01007).

**Источник:** *Abdullaev S.A., Glukhov S.I., Gaziev A.I. Radioprotective and Radiomitigative Effects of Melatonin in Tissues with Different Proliferative Activity // Antioxidants 2021, 10, 1885.*

*Евдокимовский Э.В., Дюкина А.Р.*

### **Ученые разработали высокочувствительную экспресс тест-систему для выявления коронавируса SARS-CoV-2**

Группа ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН разработала высокочувствительный набор, основанный на методе полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) в режиме реального времени, для выявления генетического материала коронавируса вида SARS-CoV-2 в биологических образцах и других вирусосодержащих пробах.

Пандемия коронавируса, охватившая весь мир, считается наиболее масштабной и опасной за всю историю человечества. Врачи по всему миру прикладывают максимум усилий, направленных на предотвращение распространения инфекции, а также сокращение смертности среди населения.

Для наилучшей эффективности противоэпидемических мероприятий важно подобрать наиболее экономную и информативную систему тестирования, именно такой является ПЦР-диагностика. ПЦР или полимеразная цепная реакция позволяет определить наличие/отсутствие генетического материала (РНК) вируса в мазке со слизистой носо- и/или ротоглотки.

В настоящее время метод ПЦР в реальном времени рекомендован Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для выявления коронавируса SARS-CoV2 как в биологических образцах, так и в образцах, взятых из окружающей среды. Данный метод позволяет быстро детектировать РНК коронавируса с высокой специфичностью. Благодаря этому удастся начать лечение заблаговременно, предотвратив прогрессирование COVID-19 до тяжелых форм или убедиться в том, что человек полностью здоров. Однако, использование одиночных нуклеотидных последовательностей для выявления вируса, чревато ложноотрицательным результатом, так как вследствие эволюции РНК вируса постоянно изменяется.

В результате изменения нуклеотидной последовательности в месте узнавания праймеров и/или зонда может не произойти специфического узнавания генетического материала вируса, что приведет к ложноотрицательному результату анализа. Кроме того, к ложноотрицательным результатам при анализе может приводить низкое содержание РНК вируса в образце.

Ученые из ИТЭБ РАН создали более совершенную тест-систему для выявления возбудителя SARS-CoV2 в организме человека и животных, а также

в мазках и смывах, взятых из окружающей среды с применением метода ПЦР в реальном времени.

«Наша тест-система разработана с учетом возможности одновременной детекции нескольких генов коронавируса SARS-CoV2 (гены ORF1ab, N, S, M, ORF7a) при помощи метода ПЦР в реальном времени. Преимуществом нашей тест-системы по сравнению с другими является возможность использования любых её компонентов, как в отдельности, так и в комплексе, что увеличивает специфичность и чувствительность анализа. Подобранные нами пары праймеров и зонды могут использоваться для проведения ПЦР в реальном времени как с кДНК, полученной ранее при проведении реакции обратной транскрипции (ОТ) на матрице РНК, выделенной из биологического образца, так и в совмещенной реакции ОТ-ПЦР в реальном времени. Во втором случае в одной пробирке совмещаются реакции ОТ и ПЦР в реальном времени, что значительно сокращает время анализа», — рассказал один из авторов патента, старший научный сотрудник Лаборатории радиационной молекулярной биологии ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Эдуард Евдокимовский.

**Источник:** *Евдокимовский Э.В., Белецкий И.П., Глухова К.А.* Российский патент 2022 года по МПК C12Q1/68. RU 2 765 497 C1-набор для выявления коронавируса SARS-CoV2.

***Белослудцева Н.В., Дюкина А.Р.***

### **Ученые установили новые аспекты действия соединения S-15176, применяемого при сердечно-сосудистых заболеваниях**

В совместной работе сотрудников Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) и Марийского государственного университета (МарГУ) были выявлены новые свойства лекарственного средства S-15176, производного антиангинального препарата триметазидина.

Метаболический агент S-15176 (синоним: дифумаратная соль пиперазина) принадлежит к сильнодействующему классу препаратов, называемых частичными ингибиторами окисления жирных кислот. Такие препараты способны снижать потребность клеток в кислороде (то есть обладают ангиальным действием) благодаря замедлению окислительного расщепления свобод-

ных жирных кислот и широко применяются для лечения патологий, сопровождающихся нарушениями кровоснабжения и развитием гипоксических состояний в тканях.

По своей химической структуре, дифумаратная соль S-15176 является близкой к противо-ишемическому соединению триметазидину, который недавно был включен в рекомендации Европейского общества кардиологов в качестве лекарственного средства для лечения стабильной стенокардии и стабильной ишемической болезни сердца. По сравнению со своим предшественником триметазидином, S-15176 проявляет более сильные ингибирующие свойства в отношении фермента, участвующего в транспорте жирных кислот внутрь «энергетических подстанций» — митохондрий, где происходит их расщепление с участием молекулярного кислорода. Первоначальные исследования, проведенные на крысах, продемонстрировали эффекты S-15176 на клеточный метаболизм в моделях ишемического и реперфузионного поражения печени, сердца, спинного мозга и некоторых других органов. Однако, несмотря на некоторые доказательства снижения окислительного повреждения тканей животных в присутствии S-15176, результаты такой терапии, особенно в сравнении с триметазидином, были неоднозначными, что связано, вероятно, с отсутствием данных о точных механизмах действия этого агента.

Хотя потенциальные терапевтические свойства S-15176 изучены довольно широко, механизм его действия на различные структуры клетки все еще обсуждается. Коллектив ученых из ИТЭБ РАН и МарГУ подробно изучил влияние S-15176 на показатели функции митохондрий как основных терапевтических мишеней этого агента.

Работу прокомментировала автор статьи, ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Наталья Белослудцева: «Мы обнаружили, что S-15176 нарушает каталитическую функцию ферментного комплекса III системы переноса электронов митохондрий и увеличивает неспецифическую проницаемость митохондриальных мембран. Это приводит к частичному рассеиванию мембранного потенциала и снижению продукции АТФ в митохондриях, что было продемонстрировано нами на клетках вилочковой железы (тимоцитах) и выделенных митохондриях печени крысы. Как известно, эти органы являются наиболее уязвимыми для токсического действия лекарственных соединений: клетки тимуса обладают высокой митотической активностью, тогда как печень подвергается воздействию химических соединений в значительно более высокой концентрации, чем другие органы. Мы связываем обнаруженные эффекты S-15176 с тем,

что препарат хорошо растворим в липидах и может накапливаться в митохондриальных мембранах».

Полученные результаты позволяют авторам предсказать, что S-15176 при концентрациях, достигаемых в тканях и органах млекопитающих при терапии, может вызывать нарушение структуры мембран и АТФ-преобразующей функции митохондрий и способствовать развитию побочных эффектов.

Авторы предлагают, что использование S-15176 в качестве терапевтического средства должно проводиться с осторожностью, принимая во внимание множественные эффекты этого соединения, правильная оценка которых потребовала бы многомерного анализа.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 20-15-00120).

**Источник:** *Belosludtseva N.V., Starinets V.S., Semenova A.A., Igoshkina A.D., Dubinin M.V., Belosludtsev K.N.* S-15176 Difumarate Salt Can Impair Mitochondrial Function through Inhibition of the Respiratory Complex III and Permeabilization of the Inner Mitochondrial Membrane // *Biology* 2022, 11, 380.

**Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.**

### **В Пушкино разработали простую систему доставки бактриофагов в кишечник**

Коллектив ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) и Отдела Всероссийской коллекции микроорганизмов Института биохимии и физиологии микроорганизмов имени Г.К. Скрыбина РАН (ИБФМ РАН) создали контейнер для доставки бактериофага в кишечник. Данная разработка повысит эффективность терапии бактериальных заболеваний.

Существующие антибиотики в большинстве случаев все еще работают. Однако проблема резистентности микробов становится все более острой, и мировое научное сообщество активно ищет пути ее решения. Наиболее очевидным является создание новых видов антибиотиков, но это весьма финансово и трудозатратно, т.к. на разработку одного препарата уходит несколько лет.

Альтернатива антибиотикам — бактериофаги, поскольку их создание обходится значительно дешевле, они не имеют побочных эффектов и не нарушают естественную флору организма.

Фаги — это вирусы, воспроизводящиеся в клетках микроорганизмов (вирусы, поражающие бактерии). Применение фагов в качестве лечебных антимикробных агентов (фаготерапия) является перспективной современной медицинской технологией. Однако, нестабильность бактериофагов сдерживает развитие этого подхода. Создание систем доставки, стабилизирующих бактериофаг, является одним из возможных способов решения этой проблемы.



*На фото: ведущий научный сотрудник, к.б.н. Тихоненко Сергей Алексеевич, научный сотрудник Мусин Егор Валиевич, научный сотрудник Ким Александр Леонидович и старший научный сотрудник, к.б.н. Дубровский Алексей Владимирович Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН.*

Коллектив авторов из Пущино разработал метод создания инкапсулированных форм бактериофагов для их доставки в кишечник. Работу прокомментировал руководитель Группы, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН Сергей Тихоненко: «Изначально нами предполагалось включение бактериофагов в полиэлектролитные микрокапсулы, для их защиты от воздействия агрессивных условий среды ЖКТ. В предыдущей работе мы посмотрели, как влияют полиэлектролиты на фаги, выявили механизмы этого взаимодействия и подобрали оптимальную полиэлектролитную пару. Однако при декапсулировании бактериофага, его активность резко падала. При этом нами было обнаружено, что бактериофаги, включенные в карбонатную частицу, выступающую ядром при формировании микрокапсул, сохраняли свою активность.

В связи с этим мы решили не создавать сложную полиэлектролитную «шубу», в которой есть сложные многофакторные процессы, влияющие на фаги, а просто поместили (закапсулировали) их в карбонат кальция. Данная

частица легко растворяется в кислой среде и при этом защищает фаги, которые выполняют свою задачу».

Авторы показали, что локально кислотность желудка нивелирована за счет постепенного растворения карбоната кальция, при этом общая кислотность желудочного сока не снижается. Постепенно с пищевым комком фаг достигает тонкого кишечника и начинает работу, даже если упрощенная капсула еще не полностью растворена.

Ученые представили дешевый способ защитить фаги и доставить его до тонкого кишечника. Полученные частицы, с включенным фагом, имеют размер  $5 \pm 1$  микрон и представляют собой водную суспензию. Авторы рекомендуют использовать микрочастицы карбоната кальция в качестве контейнера для доставки бактериофагов через кислотный барьер желудка.

**Источник:** *Musin E.V., Kim A.L., Dubrovskii A.V., Ariskina E.V., Kudryashova E.B. and Tikhonenko S.A. The Pathways to Create Containers for Bacteriophage Delivery // Polymers, 2022 14(3):613.*

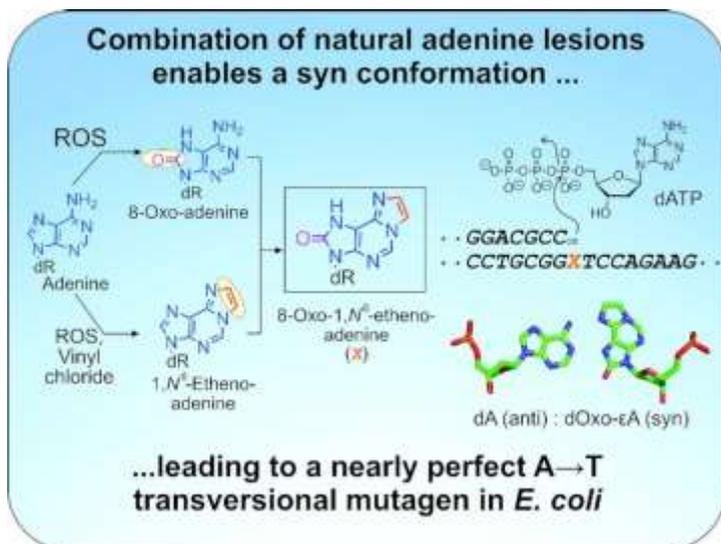
*Губина Н.Е., Дюкина А.Р.*

### **Комбинация двух видов модификаций аденина привела к созданию функционального миметика тимина**

В совместной работе сотрудника Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) и ученых из Института биоорганической химии РАН, Сколтеха, Первого медицинского института им. Сеченова, ФНКЦ физико-химической медицины, Московского физико-технического института, Рокасоланского института физики и химии (Испания) и Массачусетского технологического института (США) был разработан и охарактеризован новый **функциональный** аналог тимина — оксо-этенoadенин. Обнаруженные свойства этого нуклеотидного аналога могут найти применение в разработке молекулярных инструментов и терапевтических средств на основе нуклеиновых кислот.

Оксо-этенoadенин представляет собой синтетический нуклеотид, объединивший в себе структурные элементы двух природных модификаций аденина: 8-оксоаденина и 1,6-этенoadенина. Обе модификации образуются в ДНК под воздействием окислительного стресса: 8-оксо группа присоединяется к аденину при прямом действии активных форм кислорода, а 1,6-этенo

группа формируется при взаимодействии аденина с окисленными липидами клеточных мембран.



*Схема разработки ДНК модификации — оксо-этноаденина, сочетающее в себе структурные особенности двух природных повреждений ДНК (7,8-дигидро-8-оксааденин и 1,Ν6-этноаденин).*

Результаты исследования прокомментировала автор статьи, научный сотрудник Массачусетского технологического института и ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Нина Губина: «Оказалось, что оксо-этноаденин не распознается бактериальными системами репарации ДНК, не вызывает остановку репликации ДНК и является крайне мутагенным: в 97% случаев оксо-этноаденин мутировал в тимин не только в линиях с „выключенными“ ферментами репарации ДНК, но и во всех контрольных линиях бактерий. Иными словами, ДНК-полимераза не считает этот нуклеотид ошибкой кода, а принимает его за тимин, и встраивает напротив него аденин в растущую цепь. Эффективность репарации поврежденного нуклеотида может зависеть от того, какие нуклеотиды находятся непосредственно слева и справа от него, однако оксо-этноаденин был одинаково мутагенным во всех возможных тринуклеотидных окружениях. Для сравнения, 1,6-этноаденин не является

мутагенным в бактериях, обладающих полным набором ферментов репарации, и вызывает мутации всего в 30% случаев в клетках, лишенных основного фермента, ликвидирующего этот тип повреждений».

Исследование структуры оксо-этноаденина показало, что спаривание этого нуклеотида с аденином происходит из-за нетрадиционного расположения азотистого основания оксо-этноаденина над сахарным остовом ДНК, в результате чего образуется относительно прочная связь между нормальным аденином и 8-оксо- и 1,6-этно группами оксо-этноаденина. Оксо-этноаденин на удивление гармонично встраивается в двойную спираль ДНК и не вызывает возмущений ее структуры.

Возникновение подобных нерепарируемых повреждений в живой клетке приводило бы к накоплению мутаций и к гибели клетки. Однако для целей биотехнологии подобный нуклеотид может быть весьма полезным. Оксо-этноаденин благодаря оксо- и этено-модификациям обладает флуоресцентными свойствами и может связываться с ионами металлов. Эти модификации не репарируются системами клетки, что обеспечивает оксо-этноаденину стабильность в живых организмах и позволяет использовать его в составе флуоресцентных зондов, в качестве элемента молекулярных сенсоров нового поколения и для создания стабильных аптамеров — конструкций на основе ДНК, которые являются функциональными аналогами белковых антител и используются для распознавания различных мишеней на уровне молекул.



*На фото. Научный сотрудник Лаборатории радиационной молекулярной биологии к.б.н. Губина Нина Евгеньевна со структурой оксо-этноаденина.*

**Источник:** Aralov A.V., Gubina N., Cabrero C., Tsvetkov V.B., Turaev A.V., Fedeles B.I., Croy R.G., Isaakova E.A., Melnik D., Dukova S., Ryazantsev D.Y., Khrulev A.A., Varizhuk A.M., González C., Zatsepin T.S., Essigmann J.M... 7,8-Dihydro-8-oxo-1,N6-ethenoadenine: an exclusively Hoogsteen-paired thymine mimic in DNA that induces A→T transversions in *Escherichia coli* // *Nucleic Acids Research*, V. 50, Issue 6, 8 April 2022, P. 3056—3069.

*Мысин И.Е., Дюкина А.Р.*

## **Актуальный взгляд на механизм синхронизации ритмов головного мозга**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) представили обзор современных концепций и эмпирических исследований механизма синхронизации между областями гиппокампа, который выражается во временном совпадении биологических ритмов мозга при выполнении когнитивных задач (поведение, внимание). Понимание этого механизма, возможно, укажет мишени для терапии при патологических состояниях, связанных с головным мозгом.

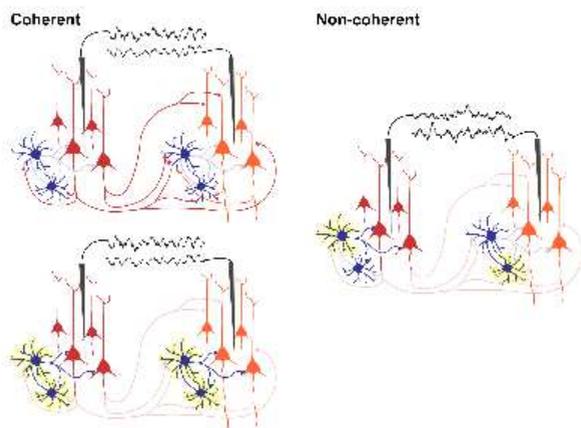
Наш мозг состоит из нервных клеток — нейронов, которые постоянно общаются друг с другом, передавая от одного другому информацию, закодированную в виде электрических импульсов. Это позволяет мозгу ежедневно выполнять свои функции: обеспечивать двигательную активность, речь, процесс мышления, восприятие зрительной и слуховой информации, ее понимание и запоминание.

В процессе эволюции сформировались энергетически эффективные механизмы записи и передачи данных в мозге. Электрическая активность нейронов меняется ритмически в нескольких частотных диапазонах, что выражается в колебаниях локального полевого потенциала. Для гиппокампа наиболее характерны тета-ритм (4—12 Гц) и гамма-ритм (30—90 Гц). Ритмы мозга необходимы для обработки информации в нейронных сетях. Колебания, регистрируемые в разных отделах мозга, могут синхронизироваться и следовать с постоянной разностью фаз, т.е. когерентно. Когерентность между сигналами локального полевого потенциала часто возникает во время выполнения когнитивных задач, из этого следует вывод, что эти области мозга совместно задействованы в выполнении задачи.

Биофизики из Пушкино представили обсуждение проанализированных исследований *in vivo* почему возникает эффект когерентности и как он соотносится с передачей информации между областями гиппокампа.

Работу прокомментировал научный сотрудник Лаборатории системной организации нейронов ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Иван Мысин: «Когерентность рассматривается на частотах тета-ритма и гамма-ритма, поскольку эти ритмы наиболее выражены во время процессов внимания и памяти, в которых участвует гиппокамп. Сигнал локального полевого

потенциала возникает как результат электрических токов во внеклеточной среде, которые порождаются синхронной электрической активностью пирамидных нейронов. Нейроны в соседних областях мозга посылают сигналы друг другу и могут синхронизовывать свои колебания. Нейронные сети гиппокампа имеют склонность к ритмической активности, поэтому даже слабая связь между нейронами разных областей может приводить к синхронизации областей мозга за счет резонанса.



*Рисунок. Схематическое представление формирования когерентной активности в двух нейронных сетях на гамма-частоте.*

Роль когерентности на частотах тета-ритма состоит в синхронизации областей гиппокампа, медленный тета-ритм разбивает активность нейронных сетей гиппокампа на такты. Внутри этих тактов происходит обработка информации с помощью более быстрого гамма-ритма. Это подтверждается множеством исследований.

Когерентность на тета-частоте очень высока и слабо меняется в зависимости от когнитивной задачи. Когерентность на гамма-частотах наоборот очень изменчива, она то возникает, то исчезает. Считается, что когерентность на частотах гамма-ритма отражает связь активных нейронных ансамблей и отражает передачу информации между областями гиппокампа.

Таким образом, когерентность — это не эпифеномен, а важный физиологический процесс, имеющий определенные механизмы генерации и выполняющий функции в обработке и передаче информации в мозге».

Результаты исследования имеют большое значение не только для фундаментальной науки, но и для практического применения, так как гиппокамп поражается при эпилепсии и при болезни Альцгеймера. Понимание того, как работает гиппокамп, важно для разработки различных видов фармакологических или других воздействий.

Опубликованная работа стала первой попыткой критического анализа существующих публикаций, посвященных механизму взаимодействия между различными областями гиппокампа на тета- и гамма-частотах, и определения перспективного направления его практического использования.

При подготовке обзора ученые проанализировали более 150 публикаций за последние 30 лет, среди которых статьи в таких значимых научных журналах, как *The Journal of Neuroscience*, *Cell Reports*, *Neuron*, *Nature*, *Neuroscience* и др.

Исследования поддержаны грантом Российского фонда фундаментальных исследований (№ 20-71-10109).

**Источник:** *Mysin I., Shubina L. From mechanisms to functions: The role of theta and gamma coherence in the intrahippocampal circuits // HIPPOCAMPUS. 2022 May;32(5):342—358. doi: 10.1002/hipo.23410.*

*Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.*

### **В ИТЭБ РАН предложили новый мягкий способ декапсулирования веществ из полиэлектролитных микрокапсул**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) применили новый «мягкий» способ декапсуляции веществ.

Технологии доставки лекарственных средств с регулируемым высвобождением известны давно. Для такого типа доставок применяют в том числе микрокапсулы. Однако, при этом до сих пор существует главная проблема — это способ их разрушения для высвобождения веществ.

На данный момент предложено большое количество вариантов декапсуляции (разрушения оболочки), но изучение новых способов не теряет своей актуальности, поскольку для разных задач и целей необходимы разные условия разрушения. Чем эти условия более мягкие, тем лучше для капсулированного вещества, оно меньше повреждается.

Коллектив ученых из ИТЭБ РАН показал, что додецилсульфат натрия (SDS), широко применяемое поверхностно-активное чистящее средство, может постепенно разрушать оболочку микрокапсул. Поэтому было принято решение протестировать его в качестве разрушителя оболочки микрокапсулы и оценить выход инкапсулированного вещества.

Работу прокомментировал руководитель Группы, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН Сергей Тихоненко: «Способ получился достаточно мягкий, в отличие от воздействия ультразвука и температуры, при которых происходит значительное разрушение содержимого капсулы. Мы взяли разные концентрации SDS и посмотрели, будет или нет разрушение капсулы. Оказалось, что в зависимости от концентрации SDS скорость разрушения капсулы изменялась. Был определен пороговый уровень, когда начинают разрушаться капсулы (от 100 мкг/Мл), и диапазон, при котором процесс разрушения растянут во времени (от 100 мкг/мл). Если мы берем SDS в концентрации 3000 мкг/мл, то у нас микрокапсула в течение суток разрушается. Зная эту особенность, мы можем подбирать разное время разрушения оболочки, т.е. добиться эффекта пролонгации.



**На фото авторы статьи:** научный сотрудник Мусин Егор Валиевич, научный сотрудник Ким Александр Леонидович, ведущий научный сотрудник, к.б.н. Тихоненко Сергей Алексеевич и старший научный сотрудник, к.б.н. Дубровский Алексей Владимирович Лаборатории роста клеток и тканей ИТЭБ РАН.

Следующим этапом была проверка выхода инкапсулированного вещества. Для этого мы поместили его флуоресцентной меткой и закапсулировали. При добавлении к таким капсулам 3000 мкг/мл SDS через сутки получили 50% выход вещества из капсул. Это довольно большой выход, т.к. другими методами получается только 10—20%. Ранее разработанный нами метод разрушения оболочки спорами микроорганизмов давал 30% выход вещества».

Одно из возможных применений данной методики — в антикоррозионных капсулах, например, для самолетов. Капсулы с антикоррозионным составом могут находиться на фюзеляже самолета и, пока нет повреждений, они остаются в «спящем» состоянии, как в депо. Но если появляются микротрещины в покрытии, то достаточно промыть поверхность с мылом и защитные капсулированные антикоррозионные вещества начинают работать. Это доступная и более экономичная альтернатива существующему способу обработке ультрафиолетом, который невозможен в полевых условиях.

Работа выполнена при поддержке Государственного задания № 075-01027-22-00.

**Источник:** *Dubrovskii A.V., Kim A.L., Musin E.V., Tikhonenko S.A.* Destruction of poly-electrolyte microcapsules and release of FITC-dextran from them by the influence of sodium dodecyl sulfonate // *Scientific Reports*. Volume 12, Article number: 4032 (2022).

*Ермаков А.М., Дюкина А.Р.*

### **Ученые ИТЭБ РАН научились управлять регенерацией ткани с помощью слабых магнитных полей**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) научились управлять делением стволовых клеток и регенерацией плоского червя — планарии с помощью комбинированного переменного магнитного поля. Разработка перспективна для медицины: ускорение заживления ран и ингибирование роста опухолей.

Механизм воздействия слабых электромагнитных волн на биологические объекты до сих пор остается недостаточно изучен. В постоянном электрическом поле атомы (имеющие ядерный спин) и некоторые ионы в активных центрах ферментов могут прецессировать (изменять ось вращения) под воздействием постоянного поля Земли. Воздействие на прецессию слабым переменным магнитным полем может запустить каскад реакций, приводящий к различным биологическим эффектам.

Катушки Гельмгольца часто используются для генерации однородных, но изменяющихся во времени высокочастотных магнитных полей. Они востребованы в научных экспериментах, поскольку можно варьировать условия переменного поля и подстраиваться под разные типы биологических объектов.

Коллектив ученых ИТЭБ РАН в своей работе показал, как слабые электромагнитные поля катушек, настроенные по теории магнитного параметрического резонанса Валерия Васильевича Леднева, воздействуют на регенерацию планарий (*Schmidtea mediterranea*), т.е. на рост бластемы, пролиферацию стволовых клеток у них и связанную с этими процессами экспрессию генов.

Исследование прокомментировал кандидат биологических наук, заведующий Лабораторией исследований генома ИТЭБ РАН Артём Ермаков: «Теория Леднева является классикой нашего Института. Смысл теории заключается в том, что биологический эффект достигается за счет определенного соотношения амплитуды и частоты поля. Пик максимального эффекта еще и зависит от значения величины магнитного поля земли. Это так называемые три составляющие параметрического резонанса — амплитуда и частота переменного поля, и амплитуда постоянного поля Земли, без которого невозможно развитие биоэффектов. С помощью теоретических расчетов по теории В.В. Леднева можно предсказать значение максимального биологического эффекта при определенных параметрах переменного магнитного поля, например для иона кальция — воздействие на который ускоряет пролиферацию или иона калия, воздействие на который приводит к обратному эффекту — ингибированию деления клеток.

В нашем исследовании планарий облучали в переменном поле в течение 3 суток и далее оценивали параметры их регенерации, при этом контрольная группа находилась в условиях обычного земного поля.



**На фото** Зав. Лабораторией исследований генома ИТЭБ РАН к.б.н. Ермаков Артём Михайлович у катушек Гельмгольца с образцами планарий.

Эта задача имеет большое прикладное значение для развития новых методов магнитной терапии. В исследовании, с помощью магнитного поля, мы показали, что можно как ускорять регенерацию тканей, так и замедлять. Соответственно эту особенность можно использовать как неинвазивный метод для ускорения заживления ран, сращивания поврежденных костей, а в случае ингибирующего влияния можно пробовать воздействовать на раковые клетки, чтобы подавить их пролиферацию».

Представленные в работе параметры резонанса ионов универсальны для любого организма. Однако, настройки для иона кальция в разных живых системах могут дать разный ответ (клетки, ткани, целый организм). Например, у планарий будет активация пролиферации, а у насекомых начнется нарушение метаморфоза.

В дальнейших планах группы миниатюризация катушек для мобильности. Достаточно будет приклеить ее на определенный участок кожи и получить положительный терапевтический эффект. При этом не нужно будет подстраиваться под график медучреждения для прохождения процедур.

**Источник:** *Ermakov A., Afanasyeva V., Ermakova O., Blagodatski A., Popov A.* Effect of weak alternating magnetic fields on planarian regeneration // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. V. 592, 2022, P. 7—12.

*Соловьева М.Е., Дюкина А.Р.*

### **Ученые обнаружили новый механизм борьбы с опухолями через индукцию их каннибализма**

Научные исследователи из России и США «включили» клеточный каннибализм (энтоз) в опухоли молочной железы человека. Разработка перспективна как альтернативный вариант при устойчивости к основным препаратам химиотерапии опухолей.

Благодаря программе drug repurposing (исследование возможностей применения «старых» препаратов в новых областях), давно известные и хорошо изученные препараты находят новое применение. Так, например, в настоящее время исследуется эффективность успешно применяемых и нетоксичных для человека препаратов дисульфирам и дитиокарб (DDC) в противовоспалительной, противовирусной, нейропротекторной терапии и при других патологиях. Особое внимание уделяется их потенциалу в антираковой терапии. На основе комплексов дитиокарбаматов с различными металлами создаются

новые противоопухолевые препараты, исследуется их способность усиливать эффект химио- и радиотерапии.

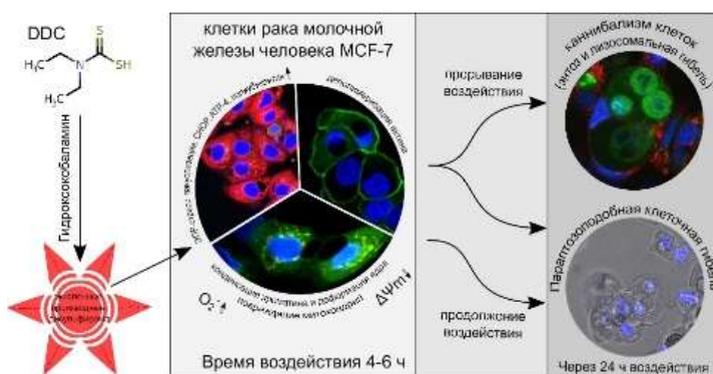
Коллектив ученых из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Центра теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН и Университета Северной Каролины в Чапел-Хилле (США) показали, что сульфоксидные производные дисульфирама вызывают, в зависимости от длительности экспозиции, неапоптотическую гибель клеток опухоли молочной железы человека MCF-7 путем энтоза и/или параптоза, недавно открытых типов программированной гибели клеток.

«Программируемая клеточная гибель, ещё недавно считающаяся исключительно апоптотической, в настоящее время разделяется на несколько типов, отличающихся своими механизмами и регуляцией. К таким типам неапоптотической гибели относятся аутофагия, метуоз, онкоз, параптоз, энтоз, митоптоз, партанатоз, ферроптоз, пироптоз, нетоз, некроптоз. Механизмы многих из этих типов неапоптотической клеточной гибели ещё не изучены в достаточной мере, и их исследование остается актуальным, — рассказала один из авторов исследования кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН, Марина Евгеньевна Соловьева.

Инициация неапоптотической гибели представляет особенный интерес для противоопухолевой терапии, в тех случаях, когда клетки приобретают устойчивость к апоптоз-индуцирующим агентам. Так, параптоз характеризуется массивной вакуолизацией цитоплазмы клеток вследствие стресса ЭПР и/или митохондрий, при этом отсутствуют характерные для апоптоза характерные черты (активация каспазы 3, фрагментация хроматина). Согласно принятой классификации, энтоз — это неавтономная программируемая клеточная гибель IV типа, при которой живая клетка при её активном участии интернализуется соседними клетками (холтерами, или клетками-хозяевами). Характерной особенностью этого процесса, отличающей его от фагоцитоза, является наличие энтотической вакуоли, вовлечение молекул межклеточной адгезии (E-кадгерина, катенина) и активное участие в процессе со стороны поглощаемой клетки, путем активации ГТФазы RhoA и эффекторных киназ ROCKI и ROCKII. Как отмечается в литературе, характерные для энтоза структуры широко распространены в опухолевых тканях, причем прогноз заболевания коррелирует с частотой их появления».

По словам Марины Евгеньевны, считается, что энтоз может способствовать прогрессированию опухоли, т.к. за счёт поглощенных клеток клетки-хозяева получают источник метаболитов и энергии, а поглощенные клетки в

случае незавершенного энтоза могут выжить и дать начало рецидиву опухоли. С другой стороны, клеточная гибель в результате заверщенного энтоза может быть хорошей (или даже единственной) альтернативой в случае, когда другие типы гибели заблокированы или невозможны по каким-либо причинам. Так, в опухолях поджелудочной железы феномен энтоза является показателем пониженного метастазирования. Поэтому силы многих научных коллективов в настоящее время направлены на дальнейшее изучение этого типа клеточной гибели, на поиск способов его индукции, способов стимуляции перехода к финальному этапу энтоза, заключающемуся в лизосомальной гибели поглощенной клетки.



*Схема обработки раковых клеток сульфоксидными производными дисульфирама.*

Кроме того, важным и пока не решенным вопросом остается поиск воздействий, способных вызвать гибель не только поглощенных, но и, вместе с ними, поглощающих клеток, что не оставит возможности развития рецидивов. Этот подход выглядит на сегодняшний день, может быть, и фантастическим, но исключительно перспективным, поскольку рассматривает возможность противоопухолевого эффекта путем взаимного уничтожения опухолевых клеток без участия иммунной системы. Открытие способности индуцировать энтотический тип гибели при помощи сульфопроизводных дисульфирама дает новые возможности для изучения этой интересной и важной проблемы.

**Источник:** Solovieva M., Shatalin Y., Odinkova I., Krestinina O., Baburina Y., Mishukov A., Lomovskaya Y., Pavlik L., Mikheeva I., Holmuhamedov E., Akatov V. Disulfiram oxy-derivatives induce entosis or paraptosis-like death in breast cancer MCF-7 cells depending on the duration of treatment // Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — General Subjects. V. 1866, Issue 9, September 2022, 130184.

*Шляпников Ю.М., Перевязова Т.А.*

## **Российские ученые разработали быстрый и эффективный метод диагностики рака почки**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) совместно с коллегами из Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова и Института физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского разработали новый неинвазивный метод диагностики почечно-клеточного рака.

Почечно-клеточный рак является наиболее распространенным урологическим злокачественным новообразованием с высокой летальностью и низким уровнем выявляемости. Принятые в настоящее время методы диагностики, такие как компьютерная и магнитно-резонансная томография, а также УЗИ обладают достаточно высокой диагностической точностью, но не всегда позволяют отслеживать резуль-



*На фото: зав. Лабораторией Наноструктур и нанотехнологий ИТЭБ РАН к.х.н. Шляпников Юрий Михайлович.*

таты лечения. Поэтому для получения дополнительных диагностических возможностей большое внимание уделяется поиску неинвазивных, специфических для различных форм рака биомаркеров в биологических жидкостях (т.н. жидкой биопсии), таких как кровь и моча. Как было показано ранее, в злокачественных опухолях могут экспрессироваться раково-сетчаточные антигены — фоторецепторные белки (рековерин, аррестин, трансдуцин, родопсинкиназа и др.), которые в норме присутствуют только в нервной ткани. Исследователи предположили, что эти белки могут содержаться в жидкой биопсии больных раком почки. Традиционно используемые методы анализа не могут их обнаружить из-за крайне низкой концентрации этих белков. Сотрудники Лаборатории наноструктур и нанотехнологий ИТЭБ РАН разработали

мультиплексный метод ультрачувствительного иммуноанализа на микроципах, позволяющий обнаружить одну десятитриллионную часть грамма (0,1 пг) каждого из раково-сетчаточных антигенов в миллилитре образца.

«С помощью разработанного нами мультиплексного иммуноанализа мы исследовали биологические жидкости (мочу и сыворотку) 89 больных почечно-клеточным раком и 50 неонкологических пациентов на присутствие ряда раково-сетчаточных антигенов. Результаты анализа мочи показали высокую диагностическую эффективность комбинации двух белков — аррестина и рековерина: при пороге 0,1 пг/мл значения чувствительности и специфичности превышают 90%. Это означает, что комбинация аррестина с рековерином может служить диагностическим неинвазивным мочевым биомаркером почечно-клеточного рака. Также было обнаружено, что в течение недели после хирургического лечения концентрации антигенов возвращаются к уровням, характерным для здоровых людей», — рассказал один из авторов разработки, заведующий лабораторией наноструктур и нанотехнологий ИТЭБ РАН Юрий Шляпников. Таким образом, новый метод можно использовать не только для первичной диагностики рака почки, но и для оценки эффективности хирургического вмешательства и лечения, а также для доклинического выявления рецидивов заболевания.

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№ 19-75-10025).

**Источник:** *Шляпников Ю.М., Малахова Е.А., Потолдыкова Н.В., Светочева Я.А., Винаров А.З., Зинченко Д.В., Зерний Е.Ю., Замятнин А.А. мл., Шляпникова Е.А.* Неинвазивная диагностика рака почки с помощью ультрачувствительной иммунодетекции раково-сетчаточных антигенов // *Биохимия*, 2022, № 87, 877—887.

**Цеев В.Э.**

### **Российские и японские ученые выяснили, как развивается злокачественная гипертермия**

Пушинский ученый из Института Теоретической и Экспериментальной Биофизики РАН, совместно с японскими коллегами, выявил физический механизм смертельно опасного заболевания — злокачественной гипертермии (Malignant Hyperthermia Syndrome).

Каждому пациенту, которому по доброй воле перед операцией предстоит общая анестезия, всегда приходится отвечать анестезиологу на вопрос

(порядка 450 тысяч таких вопросов в день по всему миру) о том, были ли у него или у его родственников прецеденты резкого неконтролируемого повышения температуры при предыдущих случаях анестезии. Вопрос этот не праздный, и связан он со статистикой летальных происшествий. Например, на 50 тыс. таких процедур в день от 6 до 10 человек имеют все шансы умереть, если не осуществить экстренные меры, применение которых в свою очередь не гарантирует полного успеха.

Давно было известно, что за злокачественную гипертермию ответственны мутации внутриклеточных кальциевых каналов саркоплазматического ретикулума скелетных мышц — RYR1 (ryanodine receptor type 1), которые в процессе инициации общей анестезии переходят в необратимое открытое состояние, приводящее к неконтролируемому выбросу кальция из саркоплазматического ретикулума и вызывающего фатальный гиперметаболизм. За этим следует повышение температуры тела до летального уровня со скоростями порядка 1 °C за две-три минуты. В пересчете на массу тела 80 кг это эквивалентно мощности разогрева в 1.9 кВт. Это значит, что умирающий пациент генерирует мощность в четыре раза большую, чем документально зафиксированная, максимальная постоянная мышечная мощность, на которую способен человек — 460 Вт, показанная велосипедистом Альберто Контадором, победителем Тур де Франс 2009.

До настоящего времени сам активационный механизм, приводящий мутанты RyR1 к ответственности за взрывное выделение тепловой энергии в теле человека, был неизвестен. В работе ученых, являющейся коллаборацией физиков и генетиков, было проведено сравнение тепловой чувствительности активации кальциевых каналов в клетках «здорового типа» и в мутантах RyR1, экспрессированных в эмбриональных клетках человека HEK 293.

Заведующий Лабораторией цитотехнологии ИТЭБ РАН, к.ф.-м.н. Вадим Эгонович Цееб, инициатор и исполнитель этого проекта, поддержанного грантом European Commission Human Frontier Science Program, так прокомментировал исследование: «Мы использовали метод, позволивший осуществлять прецизионный и быстрый ультралокальный контроль температуры на микронном пространственном разрешении внутри живой клетки с точностью превосходящей 1 С. Исследование показало, что для мутантов RyR1 их переход в открытое состояние чрезвычайно чувствителен к повышению температуры в сравнении с культурой клеток „здорового“ типа».

Полученные учеными данные позволяют предположить, что когда анестезией запускается каскад процессов выделения тепла, связанного с некото-

рой тенденцией перехода кальциевых каналов в открытое состояние под действием анестетиков, именно каналы с мутациями характерными для злокачественной гипертермии (в отличие от каналов клеток «здорового» типа) демонстрируют гиперчувствительный к температуре активационный режим перехода в открытое состояние и «лавинообразно скатываются» во взрывной режим (сходный с физикой процессов цепных ядерных реакций). При этом каждый новый открытый канал провоцирует увеличение тепловыделения, которое в свою очередь вызывает открытие все большего числа каналов. Температурный ответ интегральной кинетики активации RyR1 мутантов становится необратимым, как это происходит в высокоэнтальпийных химических реакциях, ускоряемых ростом температуры — феномен положительной обратной связи или температурный разгон/(thermal runaway).

«Мы удовлетворены тем, что наши исследования привели к прояснению механизмов конкретного летального заболевания», — рассказывает В. Цебб, — «однако не менее важен здесь и фундаментальный посыл, указывающий на то, что интегральные явления тепловыделения в живой клетке в такой экстремальной, разбалансированной мутациями ситуации как при злокачественной гипертермии, вероятно лишь экспериментально видимая верхушка айсберга точно настроенного оркестра отрицательных и положительных обратных связей ультралокальной термической активации процессов в живой клетке (в норме), происходящих в наноскопических объемах вблизи открытых ионных каналов клеточных мембран».

Работа поддержана грантом EU Commission HFSP (RGP0047/2018), Страсбург.

**Источник:** Oyama K., Zeeb V., Yamazawa T., Kurebayashi N., Kobirumaki-Shimozawa F., Murayama T., Oyamada H., Noguchi S., Inoue T., Inoue Y.U., Nishino I., Harada Y., Fukuda N., Ishiwata Sh., Suzuki M. Heat-hypersensitive mutants of ryanodine receptor type 1 revealed by microscopic heating // PNAS, 2022 Vol. 119.

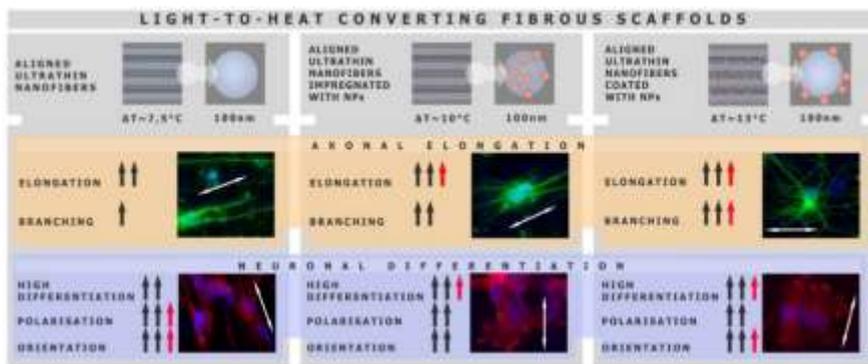
*Антонова О.Ю., Дюкина А.Р.*

### **Биофизики создали «умный» материал, способный ускорять рост нейронов с помощью контролируемого нагрева**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) создали материал, ускоряющий регенерацию нейронов, что актуально для задач нейрохирургии.

Восстановление тканей — сложный физиологический процесс, включающий взаимодействие различных типов клеток, компонентов внеклеточного матрикса и биологически активных веществ, продуцируемых клетками организма человека. В настоящее время регенеративная медицина — бурно развивающееся направление. Оно тесно связано не только с клеточными технологиями, но и с разработкой новых материалов, получаемых с использованием различных методов (электронапыление, электроспиннинг, фото- и электронно-лучевая литография). В частности, для нейрорегенерации наиболее привлекательны материалы, полученные с помощью метода электропрядения (электроспиннинга), т.к. их структура способна имитировать морфологию внеклеточного матрикса.

Особенный научный и практический интерес представляет разработка подходов и материалов, совмещающих несколько видов стимулирующего роста клеток воздействия, например, механического (обусловленного структурой самого материала) или фототермического. Комбинация этих подходов позволит создать «умные» 3D каркасы из волокон для эффективного направленного роста аксонов. Такие материалы позволили бы реализовать комплексное воздействие на клетки, синергически усиливая нейрорегенеративные процессы.



*На рисунке показано: Свет-конвертирующие подложки ускоряют направленный рост аксонов.*

Коллективом авторов из ИТЭБ РАН изготовлены уникальные клеточные подложки (скаффолды), состоящие из композитных ультратонких волокон с диаметром 60—100 нм и способные конвертировать ближнее инфракрасное (ИК)

излучение в тепло. Данный диапазон излучения выбран из-за его способности глубоко проникать в ткани живого организма. Полученные материалы могут быть использованы в качестве инструментов для контролируемой фототермической нейромодуляции и для целей реконструктивной нейрохирургии.

Работу прокомментировала соавтор исследования старший научный сотрудник Лаборатории роста клеток и тканей, кандидат биологических наук Ольга Антонова: «Возможность обеспечить направленный рост нейритов необходима для целей нейрохирургии, чтобы обеспечить соединение концов поврежденного нерва. Ранее нами было показано, что ультратонкие волокна с диаметром 60 нм могут управлять ростом и морфологией нейронов. Для усиления этого стимулирующего эффекта мы применили фототермическую стимуляцию, модифицировав волоконный материал наночастицами-нагревателями. Мы использовали разные стратегии для получения композитного материала и показали, что влияние фототермической стимуляции наиболее выражено при культивировании нейронов на нановолокнах, содержащих погруженные в полимер светотрансформирующие наночастицы. А декорирование поверхности волокна такими частицами позволяет создавать дополнительные топографические стимулы, также оказывающие положительное влияние на рост нейронов».

В дальнейшем авторы планируют совместить представленные технологии для создания нервного проводника из «умного» материала с контролируемой нейрогенностью и его испытания *in vivo*.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ 19-74-10097).

**Источник:** Antonova O.Yu., Kochetkova O.Yu., Kanev I.L. Light-to-Heat Converting ECM-Mimetic Nanofiber Scaffolds for Neuronal Differentiation and Neurite Outgrowth Guidance // *Nanomaterials* 2022, 12(13), 2166;

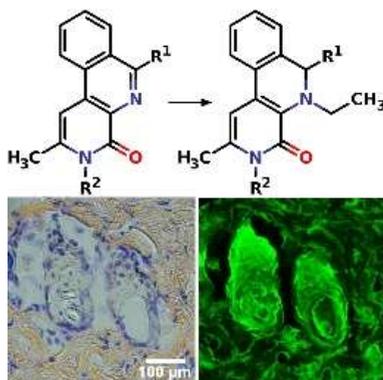
**Шаталин Ю.В., Дюкина А.Р.**

### **Ученые из Пушино и Омска синтезировали новый клеточный краситель для биомедицинских исследований**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН), Омского государственного университета и Омского государственного технического университета (ОмГУ/ОмГТУ) синтезировали и протестировали новый флуоресцентный краситель для гистологических срезов. Преимуществом представленного пигмента является его совместимость с другими специфичными красителями.

Группа ученых под руководством профессора А.С. Фисюка ОмГУ/ ОмГТУ, разработала метод синтеза ряда новых нафтиридинонов. Среди полученных нафтиридинонов были обнаружены соединения, обладающими флуоресцентными свойствами. В коллаборации с сотрудниками Лаборатории тканевой инженерии ИТЭБ РАН были исследованы возможности использования данных красителей для биомедицинских исследований.

Работу прокомментировал ведущий научный сотрудник ИТЭБ РАН, кандидат биологических наук Юрий Шаталин: «Было показано, что ряд соединений может быть использован для окрашивания криосрезов кожи крыс. Установлено, что данные красители локализуются во всех слоях эпидермиса, некоторых неклеточных структурах дермы, отдельных структурах волосяного фолликула, кровеносных сосудах, сальных железах, в том числе накапливаются в области ядер себоцитов. Окрашивание криосрезов кожи данными красителями является довольно быстрой и простой процедурой, позволяющей визуализировать структуру сальных желез. Их использование не мешает последующему окрашиванию ткани другими



*На рисунке представлена схема синтеза нафтиридинонов и окрашивание с их помощью (зеленая флуоресценция) криосрезов кожи крыс.*



*На фото соавторы из ИТЭБ РАН старший научный сотрудник к.б.н. Шубина Виктория Сергеевна и ведущий научный сотрудник к.б.н. Шаталин Юрий Викторович Лаборатории тканевой инженерии.*

красителями, что является большим преимуществом. Фотовыгорание отдельных нафтиридинонов в криосрезах сопоставимо с фотовыгоранием флуоресцеина, стандартного соединения производные которого используются на текущий момент для флуоресцентного окрашивания биологических тканей и клеток».

Авторы полагают, что полученные соединения представляют интерес как основа новых флуоресцентных гистологических красителей и клеточных зондов.

Работа поддержана грантом Российского научного фонда (№ 22-13-00356).

**Источник:** *Shatsauskas A.L., Chernenko S.A., Kostyuchenko A.S., Fisyuk A.S., Shatalin Y.V., Shubina V.S.* 5-Ethyl-5,6-dihydrobenzo[c] [1,7]naphthyridin-4(3H)-ones — A new class of fluorescent dyes // *Dyes and Pigments*. 2022-05. Т. 204. Р. 110388.

***Кочеткова О.Ю., Дюкина А.Р.***

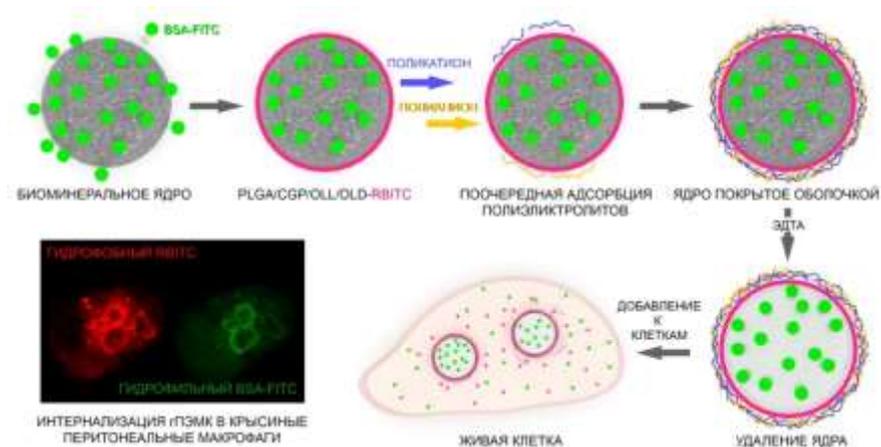
### **Биофизики «подружили» гидрофильные и гидрофобные соединения в одной капсуле**

Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) и Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН успешно получили гибридные микрокапсулы с контролируемой доставкой гидрофильных и гидрофобных соединений. Такие капсулы перспективны в качестве системы совместной доставки широкого спектра противовоспалительных и противоопухолевых препаратов.

В настоящее время для фармакологии особый интерес представляют системы доставки лекарственных веществ второго и третьего поколения. К лекарственным формам второго поколения относят системы с пролонгированным высвобождением действующего вещества, к лекарственным формам третьего поколения — системы с контролируемым высвобождением. Одновременное включение гидрофобных и гидрофильных соединений в один контейнер является непростой, но практически значимой задачей.

Коллективу ученых из Пущино и Москвы удалось решить эту задачу и создать универсальную систему на основе микрокапсул для доставки к клеткам соединений с разной растворимостью. Совместное инкапсулирование синергетически действующих препаратов, позволяет снизить эффекторные дозы и тем самым побочное действие. Еще одним преимуществом таких систем является контролируемый пролонгированный выход инкапсулированных веществ. Учеными было показано, что наличие дополнительного поли-

мерного слоя, несущего гидрофобное соединение минимизирует выход гидрофильного соединения из полости микрокапсул *in vitro*, что исключает преждевременное высвобождение инкапсулированного в полость соединения.



**Схема** — получения универсальных полиэлектролитных микроконтейнеров для доставки гидрофильных и гидрофобных соединений в клетки.

Исследование прокомментировала автор статьи, научный сотрудник Лаборатории роста клеток и тканей, Ольга Кочеткова: «Методом послойной электростатической сборки нами были получены стабильные препараты гибридных микроконтейнеров с возможностью контролируемой доставки инкапсулированных молекул, которые эффективно поглощались изолированными тканевыми макрофагами с последующим высвобождением комбинированного гидрофильного и гидрофобного груза, не проявляя каких-либо цитотоксических эффектов. Разработанные полиэлектролитные системы потенциально могут найти медицинское применение в качестве носителей терапевтических соединений с низкой биодоступностью и/или высокой токсичностью, а также антител, цитокинов и других гидрофильных биоактивных макромолекул. Такой подход позволит усилить терапевтический эффект за счет синергетического действия инкапсулированных соединений».

**Источник:** *Kochetkova O.Yu., Demina T.S., Antonova O.Yu. Universal Microcarriers Based on Natural and Synthetic Polymers for Co-Delivery of Hydrophilic and Hydrophobic Compounds // Polymers 2022, 14(5), 931.*

*Архипов В., Дюкина А.Р.*

## **Определитель птиц Европейской части России**

Два потрясающих высокопрофессиональных орнитолога создали грамотную книгу-определитель птиц Европейской части России, которой сможет воспользоваться и взрослый, и ребенок.

Один из них Евгений Коблик еще и художник, потому все рисунки в определителе точные, правильные. Владимир Архипов — биоакустик с многолетним стажем записи голосов животных, при этом является научным сотрудником Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН).



*На фото: старший научный сотрудник Лаборатории физической биохимии ИТЭБ РАН к.б.н. Архипов Владимир Юрьевич.*

Владимир Архипов рассказал об этой работе: «Прошлой зимой среди прочих забот я был занят одним приятным для себя делом — выбирал из своих записей пятьдесят песен наших местных певчих птиц. Слушал птичку за птичкой, вспоминал счастливые вёсны, друзей с кем бродил по лесам и болотам, разные дорогие мне места. Даже удивительно было, как много оказывается мест, где я записывал птиц, как давно я это уже делаю. Новгородчина и Чувашия, Брянщина и Рязанщина, Тверская, Тульская, Саратовская, Волгоградская, Вологодская, Оренбургская, Калужская области и родное Пущино, конечно. Двенадцать лет работы. Нашёл даже соловей из карантинного, но почему-то счастливого мая 2020 года. Записи эти нужны были для

нового определителя, который мы делали с Женей Кобликом. И вот в этом сентябре определитель вышел, немножко не такой, как мы с Женей себе его представляли, но всё равно дорогой нам. Для меня он что-то вроде диска с голосами птиц, только ещё с краткими полезными описаниями и неплохими иллюстрациями. Время сейчас не самое подходящее для таких определителей, не самое подходящее и для ловцов тишины. Но птицы где-то поют прямо сегодня, и снова будут петь у нас. Это точно».

Записи голосов птиц средней полосы Европейской части России доступны на страницах определителя по QR- коду.

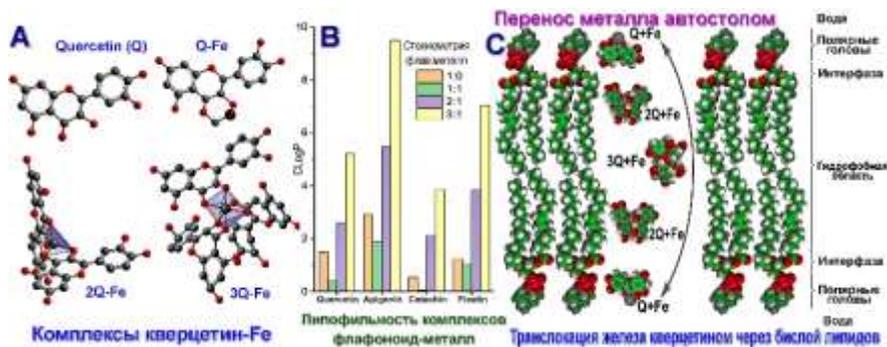
В книге представлено описание разных видов птиц, с красивыми иллюстрациями и чёткими фотографиями.

Это большая подмога в самостоятельном изучении орнитофауны. Он всегда поместится в рюкзачок или сумочку. Его удобно брать с собой как в дальнее путешествие, так и на ежедневную прогулку. А подача материала позволит даже самому неопытному любителю природы определить птицу не только по внешнему виду, но и по голосу!

*Тараховский Ю.С.*

#### **Автостопом в клетку**

Растительные полифенольные соединения — флавоноиды известны своей эффективностью в профилактике широкого спектра заболеваний, включая нейродегенеративные, онкологические, аутоиммунные и сердечно-сосудистые. При образовании комплексов флавоноидов с фармакологически значимыми переходными металлами первого ряда, включая Cu(II), Zn(II), Mn(II), Fe(II/III), терапевтический эффект может быть усилен, что предполагает возможность синергизма. Молекулярное моделирование показало, что липофильность комплексов флавоноид-металл может значительно варьировать в зависимости от стехиометрии их связывания. На основании этого предложена оригинальная гипотеза о существовании уникального процесса транслокации комплексов флавоноид-металл различной стехиометрии через клеточные мембраны, который основан на возможности их последовательной ассоциации и диссоциации, названный автором «автостопом». Ожидается, что исследования взаимодействия комплексов флавоноидов с металлами повысит эффективность препаратов на основе этих веществ.



**Рисунок.** Флавоноиды могут образовывать комплексы с переходными металлами.

Рисунок. А — Флавоноиды могут образовывать комплексы с переходными металлами. В — Молекулярные модели показывают, что при стехиометрии комплексов Флаво:Металл 1:1 они водорастворимы, но в комплексах 2:1 и 3:1 их липофильность сильно возрастает. С — Повышение липофильности может способствовать переносу этих веществ через биологические мембраны. Предполагается, что в водном окружении мембран преобладают водорастворимые комплексы 1:1. В процессе переноса через мембрану, катионы металла образуют комплексы 2:1 при нахождении в интерфазной области бислоя, а при проникновении в гидрофобную область они образуют более липофильный комплекс 3:1. Так, меняя форму комплексов, металл и флавоноиды предположительно могут проникать в клетку.

Материал подготовлен Юрием Семеновичем Тараховским, Лаборатория механизмов организации биоструктур, Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН).

**Источник:** Tarahovsky, Y.S. Hitchhiking into a cell: flavonoids may produce complexes with transition metals for transmembrane translocation // Biometals (2022).

## СОДЕРЖАНИЕ

<i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> У полиэлектролитных микрокапсул обнаружена буферная емкость.....	3
<i>Ермаков А.М., Дюкина А.Р.</i> Ученые разработали экспресс-методику оценки защитных веществ от радиации.....	4
<i>Круглов А.Г., Дюкина А.Р.</i> Ученые нашли новые механизмы действия пиоглитазона на митохондрии.....	6
<i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> В Пущино разработали новый способ определения SDS в водной среде.....	9
<i>Шварцбург П.М., Дюкина А.Р.</i> Раковые клетки способны самоподдерживать свой рост и защитное микроокружение с помощью липидных гранул.....	11
<i>Федотчева Н.И., Дюкина А.Р.</i> Актуальные аспекты применения гормонов в противоопухолевой терапии.....	13
<i>Косенко Е.А., Тихонова Л.А.</i> Ученые из Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) выяснили роль полиорганного окислительного стресса в возникновении печеночной энцефалопатии.....	15
<i>Абдуллаев С.А., Дюкина А.Р.</i> Пущинские ученые выявили радиопротекторные и радиомитигаторные свойства мелатонина.....	17
<i>Евдокимовский Э.В., Дюкина А.Р.</i> Ученые разработали высокочувствительную экспресс тест-систему для выявления коронавируса SARS-CoV-2.....	20
<i>Белослудцева Н.В., Дюкина А.Р.</i> Ученые установили новые аспекты действия соединения S-15176, применяемого при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	21
<i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> В Пущино разработали простую систему доставки бактриафогов в кишечник.....	23
<i>Губина Н.Е., Дюкина А.Р.</i> Комбинация двух видов модификаций аденина привела к созданию функционального миметика тимина.....	25
<i>Мысин И.Е., Дюкина А.Р.</i> Актуальный взгляд на механизм синхронизации ритмов головного мозга.....	28
<i>Тихоненко С.А., Дюкина А.Р.</i> В ИТЭБ РАН предложили новый мягкий способ декапсулирования веществ из полиэлектролитных микрокапсул.....	30
<i>Ермаков А.М., Дюкина А.Р.</i> Ученые ИТЭБ РАН научились управлять регенерацией ткани с помощью слабых магнитных полей.....	32
<i>Соловьева М.Е., Дюкина А.Р.</i> Ученые обнаружили новый механизм борьбы с опухолями через индукцию их каннибализма.....	34
<i>Шляпников Ю.М., Перевязова Т.А.</i> Российские ученые разработали быстрый и эффективный метод диагностики рака почки.....	37

<i>Цееб В.Э.</i> Российские и японские ученые выяснили, как развивается злокачественная гипертермия.....	38
<i>Антонова О.Ю., Дюкина А.Р.</i> Биофизики создали «умный» материал, способный ускорять рост нейронов с помощью контролируемого нагрева .....	40
<i>Шаталин Ю.В., Дюкина А.Р.</i> Ученые из Пущино и Омска синтезировали новый клеточный краситель для биомедицинских исследований .....	42
<i>Кочеткова О.Ю., Дюкина А.Р.</i> Биофизики «подружили» гидрофильные и гидрофобные соединения в одной капсуле .....	44
<i>Архипов В., Дюкина А.Р.</i> Определитель птиц Европейской части России.....	46
<i>Тараховский Ю.С.</i> Автостопом в клетку .....	47

