

ФАКУЛЬТЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Юбилей.

4 декабря исполнилось 80 лет заведующему кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ, доктору медицинских наук, профессору, академику **Николаю Алексеевичу Мухину**. Н.А.Мухин окончил Первый Московский государственный медицинский институт имени И.М.Сеченова. После окончания работал врачом на северных полярных станциях Земли Франца-Иосифа. В дальнейшем весь профессиональный путь педагога, врача и ученого был связан с кафедрой, руководимой одним из выдающихся интернистов и ученых XX века академиком Е.М.Тареевым. Николай Алексеевич бережно сохраняет и развивает лучшие традиции школы, созданной его учителем Е.М.Тареевым. С 2001 г. Н.А.Мухин возглавляет кафедру внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ.

Н.А.Мухин, продолжая дело своего учителя, последовательно проводит в жизнь основные принципы созданной Е.М.Тареевым научной терапевтической школы — изучение этиологии болезней, синдромный подход к диагностике, внимание к казуистике, следование новейшим научным идеям. Н.А.Мухин является активным сторонником и настойчивым пропагандистом персонифицированного направления в диагностике и лечении внутренних заболеваний. Научные интересы Н.А.Мухина отличаются широтой охвата и фундаментальностью изучаемых проблем, новизной и глубиной их решения. Н.А.Мухин



обладает уникальным педагогическим даром: широта клинического мышления, высокий содержательный уровень, академизм и одновременно доступность изложения обуславливают большой интерес и посещаемость его лекций, поддерживают авторитет многосторонне образованного человека и учителя.

Свой научный и педагогический опыт Н.А.Мухин передает молодым врачам. Многократно переизданные «Внутренние болезни» при непосредственном участии Н.А.Мухина являются основным учебником для студентов-медиков. Н.А.Мухин автор и соавтор таких фундаментальных руководств как «Основы нефрологии», «Клиническая нефрология», «Нефрология», «Диагностика и лечение болезней почек» (три издания),

«Справочник по нефрологии», «Рациональная фармакотерапия в нефрологии». Большой интерес у широкого круга врачей вызвали изданные Н.А.Мухиным избранные лекции по отдельным разделам внутренней медицины «Клинические разборы». Под руководством Н.А.Мухина выполнено 12 докторских и 70 кандидатских диссертаций.

19 декабря исполнилось 70 лет декану факультета фундаментальной медицины МГУ, доктору биологических наук, профессору, академику **Всеволоду Арсеньевичу Ткачуку**.



Выпускник биологического факультета МГУ В.А.Ткачук с 2000 года возглавляет факультет фундаментальной медицины. В.А.Ткачук установил механизмы развития гиперчувствительности и гетерологической десенситизации сопряженных с G-белками рецепторов, обосновал концепцию изменения функции мембранных рецепторов и внутриклеточных регуляторных каскадов при развитии ряда сердечно-сосудистых заболеваний, разработал и внедрил в практику молекулярно-физиологические методы оценки чувствительности тканей к гормональным и лекарственным препаратам. Первым открыл новый рецептор липопротеидов, названный Т-кадгерином. Этот рецептор отвечает за регулирование роста кровеносных сосудов и осуществление «гормоноподобного» действия на клетки сосудов и крови через систему внутриклеточной сигнализации. Под руководством В.А.Ткачука были установлены молекулярно-физиологические механизмы ремоделирования кровеносных сосудов, показана ключевая роль урокиназы в направленном движении клеток, разработаны и внедрены в практику генные и клеточные подходы к регуляции роста и функций кровеносных сосудов.

В.А.Ткачук является членом и председателем более 10 экспертных советов. Он также является членом редакционной коллегии 8 российских и международных научных журналов. В.А.Ткачук – автор более 350 научных работ, в том числе 20 книг и монографий. Среди учеников В.А.Ткачука 9 докторов и 36 кандидатов наук.

За свои заслуги в области образования В.А.Ткачук был дважды награжден премией Правительства РФ (2005, 2012). В.А.Ткачук является кавалером орденов Почета (2005) и

Дружбы (2012), имеет звание «Заслуженный профессор Московского университета». В 2004 году награжден медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением». За цикл работ «Молекулярные механизмы роста и ремоделирования сосудов» В.А.Ткачук награжден премией М.В.Ломоносова I степени.

21 марта исполнилось 70 лет заведующему кафедрой фармакологии факультета фундаментальной медицины МГУ, доктору медицинских наук, профессору, **Олегу Стефановичу Медведеву**. После окончания 1-го Ленинградского медицинского института им. И.П.Павлова в 1970 году по специальности лечебное дело Олег Стефанович в течение 8 лет преподавал фармакологию в 1-м Ленинградском медицинском институте. После перевода в Москву в 1979 году он работал в НИИ фармакологии АМН СССР и преподавал фармакологию на Биологическом факультете МГУ имени М.В.Ломоносова. С 1982 года создал и руководил лабораторией фармакологии сердечно-сосудистой системы во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР.

О.С.Медведев – крупный ученый в области экспериментальной и теоретической фармакологии. Он занимается исследованиями в области фармакологии сердечно-сосудистой системы и фармакологии мозга. В 80-х годах он был соруководителем совместной лаборатории по изучению нейрхимии мозга с Массачусетским технологическим институтом в США.



О.С.Медведев внес большой вклад в модернизацию медицинского образования в России, принимал самое активное участие в создании Факультета фундаментальной медицины МГУ, являясь его деканом-организатором в период с 1992 по 2000 гг.

О.С.Медведев является соавтором 30 авторских свидетельств и 6 зарубежных патентов, им опубликовано более 270 научных работ в ведущих отечественных и международных журналах. Под руководством О.С.Медведева подготовлено 3 доктора и 30 кандидатов наук. Является членом редколлегии ряда российских и международных научных журналов. За его большой вклад в развитие отечественного высшего образования

был избран членом Международной академии высшей школы, Медико-технической академии, является членом ряда международных обществ по изучению артериальной гипертонии. Награжден нагрудным знаком «Отличник здравоохранения» (1988), медалью ордена За заслуги перед Отечеством (2012 г.).

Является руководителем Рабочей группы по Телемедицине и мониторингу здоровья при Минздраве РФ. С 2015 года является членом Экспертного совета по медико-биологическим и фармацевтическим наукам при ВАК РФ, членом диссертационного совета на Факультете Биомедицинской техники МГТУ имени Баумана. С 2014 года – председатель Государственной экзаменационной комиссии (ГЭК) на кафедре Биомедкибернетики Медико-биологического факультета РНИМУ им. Н.И.Пирогова.

5 апреля проведена юбилейная международная научная конференция, посвященная 20-летию **лаборатории магнитной томографии и спектроскопии (ЛМТС)**. В конференции приняли участие: заведующий ЛМТС акад. РАН А.Р.Хохлов, профессор физического ф-та МГУ Ю.А.Пирогов, профессор университета штата Вашингтон В.Л.Ярных, профессор университета Бордо А.Ю.Юдина, с.н.с. ЛМТС Н.В.Анисимов, профессор химического ф-та МГУ Ю.А.Устынюк, в.н.с. ЛМТС В.И.Польшаков, с.н.с химического ф-та МГУ Ю.Г.Колягин.

Наука. Продолжены исследования по трем приоритетным научным направлениям, утвержденным Учёным советом факультета.

1. Выяснение механизмов развития патологических процессов, поиск путей их коррекции и предотвращения»

На кафедре *биохимии и молекулярной медицины*, в лаборатории *генных и клеточных технологий* (зав. акад. РАН В.А.Ткачук) и в лаборатории *постгеномных технологий* (зав. проф. Е.В.Парфенова) велись исследования по теме «Рецепция и внутриклеточная сигнализация в прогениторных и мезенхимных клетках». Исследованы механизмы, регулирующие миграцию мезенхимных стволовых клеток (МСК) под действием тромбоцитарного фактора роста (PDGF). Известно, что PDGF активирует три основных сигнальных каскада в МСК: PI3-киназный сигнальный каскад, который ассоциирован с образованием вторичного посредника фосфатидилинозитол-(3,4,5)-трифосфата (PIP3) и активацией протеинкиназы В/Akt; Erk1/2 MAP-киназный каскад; зависимый от активных форм кислорода (АФК), например, H₂O₂ каскад. Эти каскады, помимо повышения секреторной активности МСК, участвуют в таких важных для

заживления ран клеточных ответах, как миграция и пролиферация. Нами показано, что пероксид водорода принимает участие в регуляции миграции и пролиферации путем дополнительной активации R13-киназного сигнального каскада. Это было продемонстрировано путем регистрации уровня фосфорилирования протеинкиназы В/Акт. Кроме того, путем избирательного подавления экспрессии различных изоформ НАДФН-оксидаз, генерирующих H₂O₂, при помощи РНК-интерференции было показано, что регуляция миграции МСК осуществляется посредством Nox4-изоформы этого фермента.



Исследован механизм взаимодействия между МСК и симпатической нервной системой. Мы проанализировали состав адренорецепторов на поверхности МСК и обнаружили, что основным типом рецептора является α_{1A} -адренорецептор, присутствующий в более чем 80% клеток тотальной популяции. В то же время, только 7% клеток демонстрировали α_{1A} -зависимый ответ на норадреналин, заключающийся в высвобождении внутриклеточного кальция. При этом нами было обнаружено, что прединкубация культуры МСК с норадреналином вызывала двукратное увеличение количества клеток, отвечающих на норадреналин через повышение уровня внутриклеточного кальция. Подобная потенциация вызвана увеличением количества α_{1A} -адренорецепторов на поверхности МСК. Мы также обнаружили, что увеличение количества α_{1A} -адренорецепторов зависит от активации β -адренорецепторов. Таким

образом, впервые был изучен и описан механизм регуляции норадреналиновой чувствительности в МСК.

На кафедре *медицинской биофизики* (зав. акад. РАН Ю.А.Владимиров) велись исследования по теме «Разработка автоматизированных систем хемилюминесцентного анализа свободнорадикальных процессов в клетках, тканях и биологических жидкостях человека и животных». При помощи деконволюции кинетической кривой люминол-активированной хемилюминесценции (ХЛ) с двухэтапной стимуляцией фагоцитов крови ФМА+фМЛФ показано, что быстрая и медленная вспышка могут быть описаны квадратично-экспоненциальными функциями, причем площадь под контурами отражает вклад двух источников АФК.

Гемоглобин, взаимодействуя с пероксидами, приводит к образованию свободных радикалов, а именно: а) методом люминол-активированной ХЛ показано, что при реакции с пероксидом водорода образуются радикалы субстрата пероксидазной реакции, в нашем случае — люминола; б) методом кумарин-активированной ХЛ показано, что при реакциях с пероксидами трет-бутила, ненасыщенных жирных кислот или фосфолипидов образуются пероксильные радикалы. Математическое моделирование позволило описать кинетику и предложить схемы этих процессов. Таким образом, гемоглобин эритроцитов является радикал-продуцирующим агентом, в частности, инициирует образование липидных радикалов при попадании в плазму крови в ходе гемолиза.

Показано, что вне зависимости от природы оксидативного стресса — физическая (ультрафиолет, ультразвук), химическая (пероксид водорода, трет-бутилгидропероксид, гипохлорит, Со(II) + пероксид водорода) и биологическая (стимулированные фагоциты крови) — альбумин является основной мишенью действия свободных радикалов. При этом изменения происходят, прежде всего, в остатках тирозина и триптофана. Они проявляются в снижении флуоресценции этих аминокислот, которое было положено в основу нового метода оценки уровня оксидативного стресса для клинической диагностики. Вместе с тем, было показано, что окислительная модификация альбумина влияет на его транспортные свойства. На основании полученных результатов предложен комплексный метод оценки оксидативного статуса крови и фолликулярной жидкости, включающий в себя: а) оценку АФК-продуцирующей функции фагоцитов крови методом люминол-активированной ХЛ с двойной стимуляцией ФМА+фМЛФ и последующей математической обработкой данных, б) определение доли окисленного альбумина, в) определение антиоксидантной емкости плазмы крови методом кинетической люминол-активированной хемилюминесценции.

Студенты 6 курса - участники конференции на Фестивале науки



В лаборатории *адаптационной медицины* (зав. к.б.н.. В.С.Попов) велись исследования по теме «Оценить роль редокс-сигнальной системы в защитных эффектах адаптации к изменению уровня кислорода». Цель работы заключалась в сравнении потенциала защитного действия адаптации к гипоксии-нормоксии и нового метода – гипоксии и умеренной гипероксии при различной длительности введения токсикантов в малых дозах. В экспериментах на крысах оценивали физическую выносливость, стрессорную компоненту поведения, изменение интенсивности свободнорадикальных процессов, активность ферментов антиоксидантной защиты. Впервые проведена оценка возможности реализации защитного эффекта адаптации к изменению уровня кислорода на модели интоксикации смесью бихромата калия и бензола, воспроизводящей на донологическом этапе эффекты малых доз этих токсикантов у людей на промышленных предприятиях или в зоне высокого уровня антропогенного загрязнения. Показано профилактическое и реабилитационное действие адаптации к гипоксии и гипероксии в условиях интоксикации различной длительности. Выявлено восстановление измененных

под действием токсикантов физической выносливости, параметров поведения, интенсивности свободнорадикальных процессов. Адаптация к изменению уровня кислорода рекомендована как немедикаментозный метод профилактики стрессорных и гипоксических нарушений и поддержания физиологических ресурсов организма.

Проанализированы гендерные изменения внутриклеточных сигнальных путей, приводящие к развитию хронической миопатии при алкоголизме. Проявляется это заболевание атрофией скелетных мышц и снижением работоспособности. Также разрабатывались на моделях с крысами системы профилактики и ускоренного восстановления мышц после прекращения приёма алкоголя. Получен патент на способ ускоренного восстановления мышц с помощью аминокислот с разветвлённой боковой цепью после прекращения приёма алкоголя.

Были исследованы сигнальные механизмы регуляции работы ведущих E3-лигаз скелетных мышц MuRF-1 и MAFbx при функциональной разгрузке методом «вывешивания». Мы применили аденозинмонофосфат активатор протеинкиназы (АМПК) АICAR при суточном вывешивании крыс, чтобы проверить, работает ли эта схема регулирования экспрессии E3-лигаз на ранних сроках функциональной разгрузки мышц. Не обнаружено различий в содержании и уровне экспрессии PGC-1 α , экспрессии E3-лигаз, MuRF-1 и MAFbx между этой группой и группой с вывешиванием без препарата. В то же время, мы впервые показали, что рост экспрессии E3-лигаз MuRF-1 и MAFbx происходит уже в первые сутки вывешивания. Можно заключить, что стимулирование экспрессии E3-лигаз на первых сутках разгрузки регулируется не PGC-1 α и АМПК. В то же время, содержание фосфорилированного эукариотического элонгационного фактора 2 (eEF2) в группе вывешивания с АICAR было достоверно выше, чем в группе вывешивания с плацебо, что свидетельствует об участии АМПК в регуляции процесса элонгации. Повышение содержания фосфорилированного eEF2 указывает на угнетение процесса элонгации белка уже в первые сутки разгрузки *m. soleus*.

На кафедре *фармакологии* и в лаборатории *фармакологии сердечно-сосудистой системы* (зав. проф. О.С.Медведев) велись исследования по теме «Поиск новых подходов фармакологической коррекции нарушений, вызванных ишемией миокарда и мозга». На модели острой ишемии мозга, вызванной окклюзией средней мозговой артерии крыс, с последующей реперфузией показано, что как однократное (в первый час ишемии), так и двукратное (в первый час ишемии и через 24 часа) введение коэнзима Q₁₀ приводит к выраженному нейропротекторному эффекту, оцененному по показателям неврологического статуса, величины очага поражения и сохранению уровня коэнзима Q₁₀ в головном мозге. При двукратном введении отмечалось более успешное восстановление

неврологического дефицита, более выраженное ограничение зоны поражения мозга и восстановление концентрации коэнзима Q₁₀ в обоих полушариях до уровня интактных животных. Полученные результаты предполагают, что при острых ишемических состояниях головного мозга (острое нарушение мозгового кровообращения, инсульт) внутривенное введение коэнзима Q₁₀ ограничивает ишемические повреждения и способствует восстановлению неврологического статуса. При этом более эффективно двукратное введение препарата. Показано, что при внутривенном введении на фоне экспериментальной ишемии мозга коэнзим Q₁₀ по эффективности защитного действия сопоставим с мексидолом в той же дозировке. В результате сравнительной оценки доказана перспективность включения коэнзима Q₁₀ как нейропротектора в немногочисленный арсенал препаратов для лечения ишемических повреждений головного мозга.

Проведена оценка роли оксида азота в механизмах кардиоваскулярной протекции коэнзимом Q₁₀. Показано, что коэнзим Q₁₀ при внутривенном введении способен улучшать эндотелиальную функцию посредством NO•-зависимого механизма. На модели изолированной аорты крысы, изъятой через 2 часа после внутривенного введения коэнзима Q₁₀ (30 мг/кг), выявлено увеличение NO•-зависимой релаксации, вызванной ацетилхолином, статистически значимое для всего изученного диапазона концентраций ацетилхолина. Эти данные показывают, что применение коэнзима Q₁₀ позволяет достичь той же степени расслабления аорты, что и при использовании на два порядка меньших концентраций ацетилхолина. Результаты исследования доказывают возможность быстрой реализации потенцирующего влияния коэнзима Q₁₀ на NO•-зависимую релаксацию при внутривенном введении и его терапевтического использования при острой сердечно-сосудистой патологии, связанной с эндотелиальной дисфункцией.

На модели постоянной дистальной окклюзии средней мозговой артерии у крыс был проведен анализ изменений экспрессии генов нейротрофинов (Bdnf, Ngf, Nt-3) и рецепторов к ним (TrkB, TrkA, TrkC, p75) в структурах головного мозга вне зоны ишемии, отражающих отдаленную реакцию ткани головного мозга на локальную ишемию, в том числе, и в контралатеральном полушарии. На первые сутки после ишемии отмечалось снижение экспрессии генов Bdnf и TrkB, активация Ngf и TrkA в контралатеральном полушарии, что может отражать ответную реакцию генома на ишемический стресс. На 3 сутки после ишемии повышенное количество транскриптов Nt-3, TrkA и TrkC было выявлено во всех структурах головного мозга, в то время как экспрессия гена p75 снизилась. Результаты подтверждают участие нейротрофинов в процессах нейропластичности и регенерации ткани головного мозга крыс и позволяют

рассматривать нейротрофины в качестве перспективной мишени для терапевтического воздействия при ишемическом инсульте.

На кафедре *экологической и экстремальной медицины* и в лаборатории *анализа изображения клеточных структур* (зав. акад. РАН А.И.Григорьев) велись исследования по теме «Системные, клеточные и молекулярные механизмы функционирования организма в экстремальных условиях: микрогравитация и выполнение напряжённых мышечных нагрузок». Цель исследования состояла в оценке роли механического и метаболического стимулов в инициации секреции анаболических гормонов и активации внутримышечного анаболического сигналинга и изменении экспрессии генов-регуляторов миогенеза при силовых упражнениях различной интенсивности. Для решения первой задачи исследовали эффекты глобальной работы (упражнение жим ногами), для решения второй – эффекты локальной работы (разгибание ног в коленном суставе). В каждой серии молодые физически активные мужчины выполняли упражнения с высокой интенсивностью (75% максимальной произвольной силы, ВИг, ВИл) и со средней интенсивностью в условиях ограниченного кровотока (50% максимальной произвольной силы, СИОКг, СИОКл). Оценивались происходящие в результате работы метаболические и гормональные изменения в крови, активность сигнальных молекул и экспрессия генов в работающих мышцах. Показано, что интенсивность силового упражнения и выраженность метаболических сдвигов по-разному влияют на результат тренировки. Так, высокоинтенсивные нагрузки сопряжены с большим механическим повреждением мышечных волокон, сопровождающимся большим выходом креатинфосфокиназы в кровь, а нагрузки, выполняемые в условиях ограничения кровотока, сопровождаются большей активацией гликолиза и значительным накоплением в крови анаболических гормонов (соматотропный гормон, инсулиноподобный фактор роста 1). Кроме того, показано, что силовые упражнения, в зависимости от их интенсивности и выраженности метаболических изменений, могут по-разному влиять на регуляцию синтеза белка и миогенеза в рабочих мышцах: высокоинтенсивные нагрузки вызывают увеличение экспрессии ростового фактора MGF (IGF-1Ec) и оказывают сильное тормозное влияние на экспрессию отрицательного регулятора роста миостатина, а нагрузки в условиях ограниченного кровоснабжения, сопровождающиеся значительным накоплением продуктов гликолиза, вызывают увеличение фосфорилирования ERK1/2Thr202/Tyr204, а также подтормаживают экспрессию миостатина.

На кафедре *физиологии и общей патологии* (зав. проф. В.Б.Кошелев) велись исследования по теме «Анализ изменений реологических свойств крови, гемодинамики при ишемических повреждениях тканей и их коррекции». В 2016 г. основное внимание

было уделено офтальмопатологическому направлению, а именно, изучению механизмов развития пролиферативных и ишемических заболеваний сетчатки. Показано, что в эпиретинальных мембранах пациентов с пролиферативной витреоретинопатией экспрессируются мРНК циклооксигеназ, нейротрофических и ростовых факторов. На двух разработанных моделях пролиферативной витреоретинопатии у крыс – конканавалиновой и диспазной – изучено участие циклооксигеназного звена метаболизма арахидоновой кислоты в инициации пролиферативных процессов в сетчатке. Данные говорят о том, что пик продукции простагландинов в начальный период развития воспаления определяет тяжесть течения воспалительного процесса и влияет на дальнейший профиль продукции циклооксигеназ различными слоями сетчатки. Интравитреальное введение лорноксикама в начальный период воспаления как в модели необратимой ишемии глаз у крыс, так и в моделях пролиферативной витреоретинопатии оказывает ретинопротекторное действие: нормализует экспрессию простагландинсинтаз и циклооксигеназ сетчаткой, улучшает состояние глазного дна и приближает к норме морфолого-гистологические характеристики сетчатки. Результаты исследований позволяют рассматривать нестероидные противовоспалительные препараты (в частности, лорноксикам) в качестве потенциальных средств профилактики и лечения пролиферативных и ишемических заболеваний сетчатки, в то время как интравитреальное применение глюкокортикостероида триамцинолона требует дополнительной осторожности.

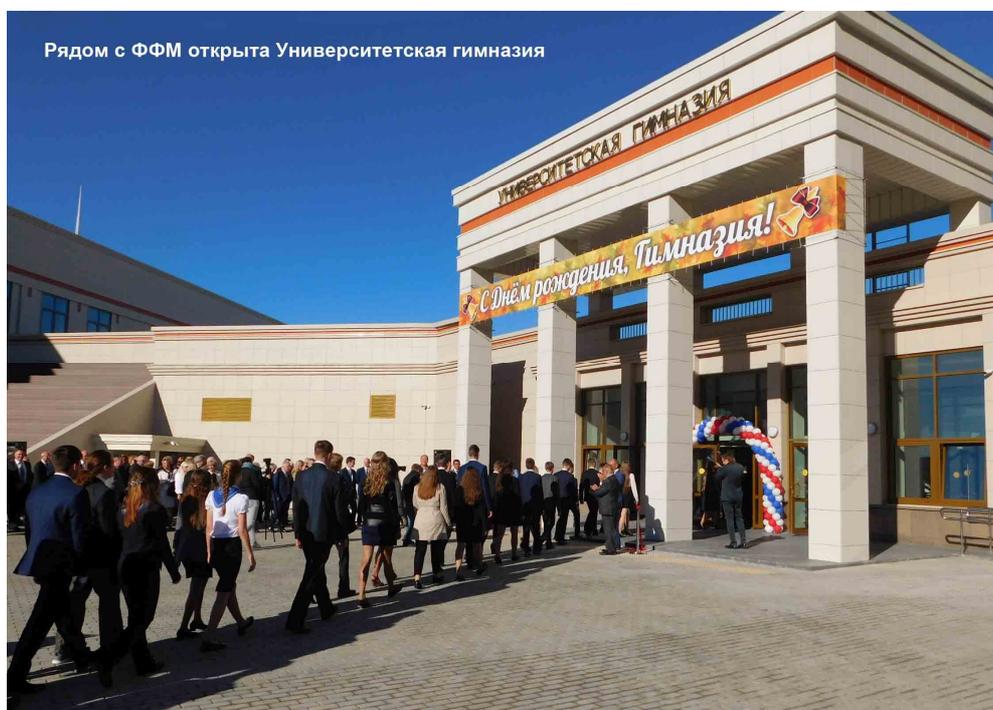
В лаборатории *исследования механизмов апоптоза* (рук. проф. Б.Д.Животовский) велись работы по теме «Развитие стратегий, направленных на повышение чувствительности опухолей, резистентных к химиотерапии, путём воздействия на энергетические системы клетки». Изучена роль митохондриального комплекса II – сукцинатдегидрогеназы – в продукции АФК и гибели клеток. Установлено, что ингибитор субъединицы D сукцинатдегидрогеназы теноилтрифторацетон (ТТФА) стимулировал апоптоз в клетках нейробластомы, где комплекс II функционален. Кроме того, ТТФА повышал чувствительность данных клеток к воздействию ДНК-повреждающих агентов. ТТФА значительно стимулировал образование АФК в присутствии цисплатина, что говорит о ведущей роли АФК в наблюдаемом эффекте. Проведенные исследования роли дыхательной цепи и митохондриальных субстратов в модуляции гибели клеток убедительно продемонстрировали возможности их использования в качестве мишени с целью элиминации опухолевых клеток.

Продолжены работы по выделению и анализу белковых комплексов, содержащих каспазу-2. Разработан метод выделения высокомолекулярных комплексов, включающий несколько этапов: разделение высокомолекулярных и мономерных форм каспазы-2 с

помощью гель-фильтрации с дальнейшим выделением комплекса с помощью аффинной хроматографии или иммунопреципитации (ИП). Созданы генетические конструкторы, содержащие ген каспазы-2 с присоединенным к нему сегментом ДНК, кодирующим маркерный пептид, для аффинной хроматографии, так называемый tag: Strep-tag, Twin-Strep-tag, GST-tag, Flag-tag. Использование конструкторов позволило значительно увеличить выход каспазы-2 в результате ИП. Отбор наиболее эффективно экспрессирующихся конструкторов показал, что введение конструкторов с Twin-Strep-tag на N- или C-конце позволяло получить достаточный уровень экспрессии химерной каспазы-2, но при этом не вызывало существенной побочной активации каспазы-2 и гибели трансфицированных клеток Caov-4. Таким образом удалось создать химерные белки каспазы-2, не вызывающие неспецифическую клеточную гибель. Для получения стабильной клеточной линии, дефицитной по каспазе-2, клетки Caov-4 трансфицировались вектором caspase-2 CRISPR/Cas9 KO Plasmid, содержащим специфичные к каспазе-2 последовательности направляющих РНК и последовательность зеленого флуоресцентного белка GFP в качестве маркера трансфекции. Масс-спектрометрический анализ образцов подтвердил эффективность разработанного метода, поскольку помимо каспазы-2 было детектировано несколько десятков других белков (преимущественно белки цитоскелета, факторы инициации и элонгации трансляции и рибосомные белки), которые часто обнаруживаются при масс-спектрометрическом анализе в заметных количествах. В итоге был сформирован

список белков, которые потенциально могут взаимодействовать с каспазой-2. Разработанный метод достоверно определил протеом каспазы-2.

Показано, что комбинация ДНК-повреждающего химиотерапевтического агента цисплатина и удаления сыворотки из среды (модель ограничения питательных веществ *in vitro*) усиливала гибель раковых клеток, а также ускоряла появление маркеров апоптоза.



Показано, что в используемой модели инициаторная каспаза-2 играет ключевую роль при запуске апоптоза в ответ на повреждения ДНК. Аналогичные результаты были получены на стабильных линиях дефицитных по каспазе-2 клеток Caov-4, полученных нами с помощью технологии CRISPR/Cas9. Сделан вывод, что удаление сыворотки как источника питательных веществ и ростовых факторов приводит к усилению процессов аутофагии, хотя заметное различие в уровне аутофагии детектировалось как минимум через сутки после начала инкубации. Однако, подавление аутофагии не влияло на запуск каспазного каскада и не снижало уровень расщепления субстрата каспаз. Вероятно, стимуляция процесса аутофагии в условиях депривации сыворотки происходила позже и/или гораздо медленнее, чем включались молекулярные механизмы, обеспечивающие ускорение активации каспаз и усиление апоптоза.

Изучена роль митохондрий в регуляции митотической катастрофы (МК), роль белка Parkin в развитии митофагии, сенесенса и МК, а также роль АФК в регуляции баланса между МК и апоптозом. Установлено, что в условиях дефицита митохондрий клетки более подвержены МК, выявленной по морфологическим критериям. Наши данные показывают, что даже при нарушениях апоптоза уровень МК может быть повышен, что приводит к улучшению противоопухолевой терапии. Выдвинута гипотеза, что в условиях развивающегося клеточного стресса после индукции МК, дальнейшая нестабильность генома служит «петлей амплификации» для развития МК и провоцирует инициацию либо аутофагии, либо митофагии.

2. Магнитно-резонансная томография

Исследования по теме «МРТ исследования онкологических патологий малых лабораторных животных» (рук. д.ф.-м.н. Н.В.Анисимов) велись в лаборатории *магнитной томографии и спектроскопии* (зав. акад. РАН А.Р.Хохлов). Отработаны методики МРТ для измерения степени миелинизации белого и серого вещества головного мозга у лабораторных животных. Создана радиотехническая инфраструктура для мультядерных МРТ-измерений с возможностью настройки на ларморовы частоты не только протонов, но и ряда тяжелых ядер – дейтерия, фтора-19, углерода-13, фосфора-31, натрия-23, бора-11, участвующих в метаболических процессах в живом организме или содержащихся в лекарственных препаратах, вводимых в кровоток или внутримышечно. Исследована динамика циркуляции в организме экспериментальных животных перфторуглеродных эмульсий типа Перфторан, органы их локализации и скорости выведения из организма. Впервые в России проведена МРТ-визуализация легких животного *in vivo* с использованием фторсодержащего газа. Определены контрастирующие свойства чистых и

модифицированных парамагнитными ионами фторуглеродных соединений. Методами МРТ изучена адресная доставка препарата для подавления клеток глиомы С6 (опухоль головного мозга животного) с использованием липосомных контейнеров, снабженных биомаркером и парамагнитными ионами гадолиния.

3. Радиоспектроскопия

Исследования по теме «Методы ЯМР в изучении строения физиологически активных соединений и их взаимодействия с биомишенями» (рук. вед.н.с. В.И.Польшаков) велись в лаборатории *магнитной томографии и спектроскопии* (зав. акад. РАН А.Р.Хохлов). Определен механизм цинк-зависимой олигомеризации металлсвязывающего фрагмента бета-амилоида человека, ассоциированного с болезнью Альцгеймера. Найдены два участка полипептидной цепи, ответственных за олигомеризацию пептидов. Показано, что димеры пептида, содержащие некоторые патогенные мутации или химические модификации отдельных аминокислот, играют роль зародышей патогенной агрегации. Найденные структурные детерминанты процессов олигомеризации бета-амилоида могут оказаться перспективными мишенями для рационального дизайна новых химических соединений, способных блокировать патологическую агрегацию бета-амилоидного пептида. Методами гетероядерной спектроскопии определена структура в растворе N-терминального домена основной каталитической субъединицы TERT теломеразы термофильных дрожжей *Ogataea polymorpha*. Исследованы динамические свойства белковой цепи белка в шкале времени от пико- до миллисекунд. Методами виртуального скрининга и ЯМР-скрининга проведен поиск новых ингибиторов метионин гамма-лиазы в качестве соединений с потенциальной антибактериальной активностью.

Защитили кандидатские диссертации: мл.науч.сотр. Белоусова Маргарита Алексеевна «Нейропротекторная эффективность коэнзима Q10 на модели фокальной ишемии мозга в эксперименте»; лаборант Ердяков Алексей Константинович «Роль циклооксигеназ в развитии конканавалин-индуцированной пролиферативной витреоретинопатии у крыс»; асп. Викулина Анна Сергеевна «Пероксидация липидов под действием цитохрома с и его комплекса с анионными липидами и ее роль в апоптозе»; асп. Полимова Анастасия Михайловна «Роль свободных радикалов в развитии нейродегенеративных процессов в ткани мозга и методы оценки окислительного стресса при болезни Паркинсона»; асп. Кобрицов Глеб Павлович «Первичная хирургическая помощь пострадавшим с открытыми повреждениями конечностей в условиях

чрезвычайных ситуаций»; асп. Токарева Ольга Григорьевна «Кардиопротекторная эффективность убидекаренона на разных стадиях ремоделирования миокарда»; асп. Истрате Андрей Николаевич «Структурный полиморфизм металлсвязывающего домена природных вариантов бета-амилоида в растворе как фактор агрегации при развитии болезни Альцгеймера»; асп. Старостина Екатерина Евгеньевна «Клиническое значение полиморфизма генов гемостаза и тромбоцитарных рецепторов у больных хроническим гепатитом С»; асп. Чжэн Аньтай (гражданин КНР) «Прогностическое значение тканевых и мочевых биомаркёров гипоксии и нарушения локально-почечного ангиогенеза при хронической болезни почек»; асп. Комарова Мария Александровна «Оптимизация качества изображения и лучевой нагрузки при проведении компьютерной томографической коронарографии».

Учебная работа

Внедрены новые лекционные курсы:

«Редкие (орфанные) заболевания», на английском языке, Руководитель курса – Бабаджанова Гульнара Юсуповна;

«Основы практической медико-биологической статистики». Руководитель курса – Бердалин Александр Берикович;

«Биомедицина и внутриклеточная сигнализация». Руководитель курса – Ткачук Всеволод Арсеньевич.

Начал работу новый цикл повышения квалификации по теме «Оптическая когерентная томография в офтальмологии: теория и практика» Руководитель – Акоюн Владимир Сергеевич.

Конференции, организованные факультетом:

VI Всероссийская с международным участием школа-конференция по физиологии кровообращения – 2-5 февраля.

Научно-практический семинар "Мобильные технологии в современном здравоохранении" – 10 февраля.

Делегация Республики Татарстан во главе с Президентом Р.Н.Миннихановым



ознакомилась с работой Медицинского центра и Факультета фундаментальной медицины

МГУ. По окончании состоялось торжественное собрание научно-педагогической общественности МГУ – 25 февраля.



Рабочее совещание по модернизации медицинского образования с участием представителей Минобрнауки и Минздрава РФ – 22 марта.

Международная конференция, посвященная 20-летию создания в МГУ лаборатории магнитной томографии и спектроскопии – 5 апреля.

Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2016», секция «Фундаментальная медицина» – 13-14 апреля.

Ломоносовские чтения, секция «Фундаментальная медицина» – 21 апреля.

II Всероссийский симпозиум по кинезиотейпингу – 2-4 сентября.

Студенческая научная конференция в рамках Фестиваля науки – 7-12 октября.

Учителя и ученики: преемственность поколений – 24 ноября.

Результаты выступлений студентов на различных конференциях:

Участвуя во Всероссийской акции **СТОПВИЧСПИД**, студенты и аспиранты факультета 13 мая



провели флэш-моб.

Студент 4-го курса Михаил Марков успешно выступил (диплом 3 степени) на XXII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием "Актуальные проблемы патофизиологии-2016", прошедшей 7-8 апреля в Санкт-Петербурге.

Команда факультета успешно выступила на III Евразийской олимпиаде по неврологии, прошедшей 11-13 апреля в г. Новосибирске и заняла 3-е место.

На Международном молодежном научном форуме "Ломоносов-2016" (секция "Фундаментальная медицина", подсекции экспериментальные и клинические исследования) первые места завоевали Маргарита Шарова и Светлана Смирнова, 2-е место – Татьяна Дусь, 3-е – Алена Лимонова; 13-14 апреля.

Студенты факультета Дубар Эмель, Бардовская Катерина и Акулкина Лариса заняли первое место в командном зачете на IV Всероссийской студенческой олимпиаде по патологии "Лабиринты болезней", прошедшей 21 апреля в Первом МГМУ им. И.М.Сеченова.

Студенты успешно выступили на III Межвузовской олимпиаде по органической химии для студентов, обучающихся по специальности "Фармация", прошедшей 21 мая в Первом МГМУ им. И.М.Сеченова: 1-е место – Дмитрий Волков; 2-е место – Александр Кулеш; 3-е место – Таисья Шепелюк.

Галина Кальченко заняла призовое место на конкурсе молодых ученых, прошедшем в рамках X Юбилейного Всероссийского национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов 11 ноября.



На Международной биологической универсиаде МГУ (18-20 ноября) успешно выступили Максим Казарновский (диплом 2 степени), Юлия Пикулина (диплом 3 степени), Сергей Евтеев, заняв в итоге первое командное место.

Персоналии.

Заместитель декана по учебной работе Елена Игоревна Каленикова удостоена Ломоносовской премии за педагогическую работу.

Изданы монографии, учебники и учебные пособия:

Абрамова О.В., Логинов В.А. Научные теории за 60 секунд.

Александрова Г.А., Гурова А.А., Какорина Е.П. и соавт. Состояние и основные задачи развития патолого-анатомической службы Российской Федерации: Отраслевое статистическое исследование за 2015 год (под ред. Г.А.Франка).

Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б., Григорьев А.И., Буравков С.В. Гипоксический стресс как модулятор функциональной активности мезенхимных стволовых клеток.

Андреева Е.Р., Буравкова Л.Б., Григорьев А.И., Буравков С.В. Мезенхимные стволовые клетки в условиях "физиологической" гипоксии.

Аушев В.Н., Белицкий Г.А., Винокурова С.В. и соавт. Молекулярный канцерогенез.

Бакулин И.С., Васильев А.В., Воробьёва А.А. и соавт.. Дифференциальная диагностика миелитов при демиелинизирующих заболеваниях.

Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусная инфекция у детей и родителей.

Гаврилова С.А., Давыдова М.П., Ердяков А.К. и соавт. Сборник тестов по физиологии висцеральных систем.

Гайфуллин Н.М., Данилова Н.В., Кошелев В.Б. и соавт. Искусство формы в морфологии '16. Атлас (под ред. Н. А. Нефедовой).

Глыбочко П.В., Пиголкин Ю.И., Николенко В.Н. и соавт. Судебно-медицинская диагностика возраста.

Затевахин И.И., Кириенко А.И., Кубышкин В.А. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство.

Кулезнева Ю.В., Израилов Р.Е., Мусаев Г.Х., Кириллова М.С., Мороз О.В., Мелехина О.В. Чрескожные вмешательства в абдоминальной хирургии (под ред. Ю.В. Кулезневой).

Куренкова А.Д. Антропология в поисковой работе.

Мальков П.Г., Франк Г.А., Пальцев М.А. Стандартные технологические процедуры при проведении патолого-анатомических исследований. Клинические рекомендации.

Плавунов Н.Ф., Дубров В.Э. Локальный статус при травме.

Селивёрстов Ю.А., Ключников С.А., Иллариошкин С.Н. Болезнь Гентингтона.

Смирнова Э.Д., Каитова З.С., Титаров Д.Л., Протасов А.В. Топографическая анатомия и оперативная хирургия.

Смирнова Э.Д., Каитова З.С., Титаров Д.Л., Протасов А.В. Голова, шея. Топографическая анатомия и оперативная хирургия.

Смирнова Э.Д., Протасов А.В., Титаров Д.Л. Хирургия печени. Оперативная техника и миниинвазивные технологии. Глава 2. Хирургическая анатомия печени. Руководство для врачей (под ред. О.Г.Скипенко).

Франк Г.А., Зайратьянц О.В., Мальков П.Г., Кактурский Л.В. Формулировка патолого-анатомического диагноза. Клинические рекомендации.

Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. Ультразвуковое исследование структур головного мозга при экстрапирамидной патологии.