10-11 сентября 2015 г.

|| INTERNATIONAL CONFERENCE

PHYSTECH MED

ФИЗИКА ЖИВЫХ СИСТЕМ:

ЦЕЕ ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩ

ЧСОВ СБОРНИК ТЕЗИ

Министерство образования и науки Российской Федерации

МИНПРОМТОРГ РОССИИ

RFBR RUSSIAN FOUNDATION FOR BASIC RESEARCH

MIPT

ed.ru

www.fiztekhme

Спонсоры

Министерство промышленности и торговли Российской Федерации

Российский фонд фундаментальных исследований

Московский физико-технический институт

Организационный комитет

В.М. Заико – сопредседатель
заместитель заведующего кафедрой физики живых систем МФТИ

К.И. Агладзе – сопредседатель
заведующий лабораторией биофизики возбудимых систем МФТИ

А.В. Мелерзанов
декан факультета биологической и медицинской физики МФТИ

Е.В. Петерсен

Н.А. Ильюшенкова

В.В. Бревнов – ученый секретарь

Д.А. Ивлев — секретарь

Киреев В.Б., - **1**

Халявкин А.В., **2**

Шашкова И., **3**

Kozlov A., Murashev B., Nazarenko O., Akulova E., Vladimirova A., Verevochkin S., Astanina M., Krasnoselskih T., Lioznov D., Sokolovsky E., Poddubnyy V., Zozulya O., Vostokova N., **Progress and perspectives for HIV-1 vaccine in Russia.** **4**

Пиоткевич В., **5**

Piątkiewicz W., **Long way from artificial kidney to smart membranes.** **8**

Евин И.А., **11**

Kel A., Stelmashenko D., **12**

Кель А.Э., Стельмашенко Д.Е., **12**

Myshkin M.Yu., Gizatullina A.K., Paramonov A.S., Shulepko M.A., Lyukmanova E.N., Shenkarev Z.O., Arseniev A.S., **Study of the applicability of the two-stage folding model to membrane proteins on the example of isolated fragments of 2-adrenergic receptor.** **13**

Kolodkin A., Ignatenko A., Peters B., Simeonidis E., Brady N., Barberis M., Sahin N., Alberghina L.,Colangelo A.M., Jennen D., Skupin A., Price N.D., Balling R., Westerhoff H.V., **Virtual Human for personalized therapy: Mathematical modelling of energy metabolism and the defense against** **14**

Кульбацкий Д.С., Люкманова Е.Н., Шулепко М.А., Долгих Д.А., Кирпичников М.П., **VSTx** **15**
NTII

Karal M.S., Levadny V., Tsuboi T., Belaya M., Yamazaki M., **Electrostatic Interaction Effects on Tension-Induced Pore Formation in Lipid Membranes.** **16**

Shenkarev Z.O., Lyukmanova E.N., **Lipid-protein nanodiscs: multipurpose tool for stabilization, physical-chemical studies and delivery of membrane biomolecules.** **17**

Парамонов А.С., Шенкарев З.О., Мышкин М.Ю., Люкманова Е.Н., Шингарова Л.Н., Арсеньев А.С., **18**

in vitro

Лазарев П.М., **19**

in vivo

Шкловер В.Я., **20**

Notchenko A.V., Oganessian V.A., Gradov O.V., **A novel tunable laser diode microrefractometric and goniometric spectrotomography based on multi-axis robotized Feodorov stage and the multi- wavelength spectro-refrctometric technology of the data analysis.** **21**

Oganessian V.A., Notchenko A.V., Gradov O.V., **Multispectral topological laser speckle analyzers of proliferation and differentiation activity during morphogenesis based on tunable laser diodes and spectrometric fingerprinting of the cell cycle stages.** **22**

Катруха Е.А., Михайлова М., ван Бракель Х., ван Берген ен Хенегоуен П. М., Ахманова А., Хоогенраад К.К., Капитейн Л.К., **23**

Дьяченко А.И., **24**

Осипова А.А., Михайловская А.Н., Дьяченко А.И., **25**

-

Гончаров А.О, Дьяченко А.И., Шулагин Ю.А., **26**

Семенов Ю.С., **27**

Rukhlenko O.S., Dudchenko O.A., Zlobina K.E., Guria G.Th., **Hydrodynamic activation of intravascular blood coagulation in flows of intermediate intensity.** **28**

Levik Y. S., **Internal models in postural control and sensory-motor integration.** **29**

Зендриков Д.К., Параскевов А.В., **30**

Люкманова Е.Н., Шулепко М.А., Кульбацкий Д.С., Парамонов А.С., Шенкарев З.О., Долгих Д.А., Кирпичников М.П., **31**

Солопова И.А., Селионов В.А., Жванский Д.С., Иваненко Ю.П., Гурфинкель В.С., **32**

Новиков В.И., Мартынова Л.А., Монахов Н.Ф., Махортов Н.С., **33**

-

Ботин А.С., Попова Т.С., Буравцев В.Н., **34**

Ботин А.С., Буравцев В.Н., Николаев А.В., Полетаев А.И., **35**

Довгуша В.В., Рощин И.Н., Дьяков А.Ю., **36**

Мещерякова И.А., Демидова Е.В., Лагарькова М.А., Демидов Е.А., Горячковская Т.Н., Сергеева С. В., Кулипанов Г.Н., Попик В.Н., Киселев С.Л., Колчанов Н.А., Пельтек С.Е., **37**

Петухов С.В., **38**

Давыдовский А.Г., **-** **39**

Шмлмs д к мжя щ м цйt 0цйщgтптзммм тъмдп gт- s тgтt мый s тй фдлжмцмй

Ж2I 2S мфййж
Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия
kireevvikt@yandex.ru

Основой рассмотрения технологий функционирования и направлений развития живых систем с точки зрения физики является анализ потоков энергии, вещества и информации. Такой анализ, с одной стороны, позволяет сделать ряд выводов о принципах их эволюции и взаимодействия с окружающей средой на языке термодинамики неравновесных процессов (см., например пионерскую работу И. Р. Пригожина и П. Гленсдорфа [1]) и теории информации (см., например, фундаментальную работу Б. Б. Кадомцева [2]) с использованием понятий диссипативных и динамических систем, а с другой стороны, даёт надежду и возможность обобщить п применить эти подходы к описанию цивилизационной активности человечества в технологической и социально-экономической сферах деятельности. Начало этому направлению мысли положила работа С. А. Подолинского [3], написанная ещё в XIX веке, а его развитие можно найти в уже ставших классическими работах Г. Хакена, С.П. Курдюмова, Д.С. Чернавского и многих других современных исследователей-естествоиспытателей.

В частности, в работе [3] было сформулировано эмпирическое обобщение для развивающихся систем различного типа, в соответствии с которым успешное развитие системы характеризуется возрастанием её индивидуальных мощностных и энергетических характеристик (для повышения её конкурентоспособности и расширения возможностей оказывать воздействие на окружающую среду и её элементы), или мощностных и энергетических характеристик системы, в которую данная система интегрирована как составная часть системы более высокого иерархического уровня организации. Косвенным критерием такого успешного развития является величина скорости запасания свободной энергии в рассматриваемых системах. Следует иметь в виду, что на различных этапах эволюции системы возможно развитие по двум основным направлениям: «энтальпийному» (когда свободная энергия растёт за счёт увеличения вклада в неё энтальпии и притока свободной энергии извне) или «энтропийному» (когда величина свободной энергии растёт за счёт уменьшения энтропии, т.е. за счёт упорядочения системы и снижения в ней скорости диссипативных процессов). На основании данного эмпирического обобщения была сформулирована концепция экологической (биосферной) цены [3], в соответствии с которой с помощью оценки изменения скорости запасания и величины свободной энергии системы во времени можно выявлять, характеризовать и интерпретировать многие технологические и социально-экономические понятия и процессы. Таким образом, оценивать уровень и направление развития биологических и социально-экономических систем можно по скоростям поступления свободной энергии и скоростям её диссипации в них.

В равной степени в рассматриваемых развивающихся системах технологии, степень их инновационности и прогресс в их развития можно характеризовать энергетической эффективностью. Для всех развивающихся систем, в том числе и живых, характерной особенностью является их автокаталитичность, т.е. то, что запасаемая в них свободная энергия прежде всего расходуется на создание и совершенствование структур (исполнительных технологических структур – ИТС), обеспечивающих дополнительный приток свободной энергии из окружающей среды или снижающих скорость внутренних диссипативных процессов. В зависимости от соотношения энергетических затрат на создание ИТС и распределённой во времени энергетической отдачи от их функционирования можно установить межвременное соотношение стоимости энергии для конкретной системы, аналогичное денежному дисконтированию, используемому в экономических расчётах. Эта аналогия не является случайной. В её основе лежит тот факт, что денежное представление цены является искажённым и эволюционирующим отражением энергетической цены [3,4]. Следовательно, эффективность использования технического объекта (или технологии), направленного, в конечном итоге, на развитие рассматриваемой социально-экономической системы, определяется тем, каков расход энергии при получении заданного полезного эффекта или какой приток энергии и\или экономия расхода энергии в системе будут обеспечены за время применения соответствующего объекта (технологии) с учётом энергетических затрат на его разработку и создание, затрат на поддержание его функционирования в период эксплуатации, а также на его утилизацию и другие экологические издержки в энергетическом измерении. Примером использования такого подхода для оценки эффективности энергопотребляющих устройств является, например, оценка эффективности источников света [6].

[1] Гленсдорф П., Пригожин И. Термодинамическая теория структуры, устойчивости и флуктуаций. М.: Мир, 1973. 280 с.
[2] Кадомцев Б. Б. Динамика и информация. М.: Редакция журнала «Успехи физических наук», 1999. 396 с.
[3] Подолинский С.А. Труд человека и его отношение к распределению энергии. М.: Белые Альвы, 2005. 160 с.
[4] Kireev V. B. Can ecological safety and sustainable development be treated as a physical concept. *CEES Working Paper* (The Center for Eenergy and Environment Studies. Princeton University), **134,** (1996), 11 p.
[5] Kireeva G .I,. Kireev V. B., What is money? The money cost from the point of view of a physicist. *CEES Working Paper* (The Center for Eenergy and Environment Studies. Princeton University), **135**, (1996), 13 p.
[6] Бугаев А.С., Киреев В.Б., Шешин Е.П., Колодяжный А.Ю. Катодолюминесцентные источники света (современное состояние и перспективы). *Успехи физических наук,* **185** 853–883 (2015)

цдфйgмй цтьѕ м лфйgмє шмлцйщд2Уфт цт т птк gтt 2

Д2Ж2 дпє жѕ мg[1,2]
[1] *Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия*
[2] *Институт системного анализа РАН, Москва, Россия*
e-mail: antisenesc@mail.ru

Старение загадочно не потому, что пока не выявлен его главный инициатор, а потому, что оно существует, несмотря на то, что все компоненты сложного организма, в принципе, способны к полному самообновлению. Биофизика сложных систем позволяет наметить пути для разрешения этого парадокса.

Большие системы, к которым, несомненно, принадлежат живые организмы с их огромным диапазоном структурно-временн*ы*х параметров, являются трудным объектом для изучения всех их особенностей. Однако зачастую чем сложнее исследуемые системы или явления, тем проще могут быть не имитационные, а качественные модели, описывающие их основные свойства. Ведь при большом числе степеней свободы и сложности системы возможно перейти к агрегации и усредненным данным.

Кроме того, в естественных науках часто успешно используют идеализированные сущности, явления или понятия, заведомо отсутствующие в природе. Например, “точечный заряд”, “идеальный газ”, “абсолютно черное тело” и т.п. Применение подобных понятий и построение идеализированных моделей позволяет описать основные характеристики исследуемых систем. А введение «параметра возмущения» дает возможность приблизить их свойства к свойствам реальных систем.

В теоретической геронтологии таким идеализированным объектом мог бы быть “нестареющий организм”. Это понятие не является синонимом бессмертного существа. Ведь в природе невозможно исключить риск гибели от той доли внешних воздействий и внутренних флуктуаций, которая превышает ограниченные резервные возможности устойчивости организмов. Однако в неизменных (в среднем) условиях этот усредненный риск оставался бы постоянным за счет того, что резервы сопротивляемости не уменьшались бы с возрастом, как у стареющих особей. Поэтому *основное отличие нестареющих организмов от стареющих особей заключается в том, что для последних мгновенный риск гибели увеличивается с возрастом за счет неизбежного уменьшения сопротивляемости организмов из-за ухудшения его надежности в процессе старения*.

Интересно, что “нестареющие организмы” не такие уж нереальные объекты как это может показаться. Они описаны и у одноклеточных (напр., у амеб, парамеций и т.д.), и у многоклеточных (напр., у гидр, плоских червей, некоторых рыб и др.). Однако их неподверженность старению не абсолютна. Известно, что определенные сдвиги внешних условий запускают у них своеобразный “фазовый переход” из нестареющего состояния в старение. Например, уменьшение ниже критической величины концентрации питательных веществ в среде обитания амеб или температуры воды в аквариуме с гидрами неизбежно приводит к старению этих потенциально нестареющих существ. Причем, до определенного момента, к старению обратимому.

Поэтому следует выйти за пределы навязанной и ложной дихотомии ("программируемо или стохастично старение?"), и учесть, что устойчивость реально «устойчивых» систем и режимов возможна только в определенном, расчетном, диапазоне внешних условий. И тогда теории управления и системного подхода достаточно для того, чтобы и найти первопричину старения, и понять основные механизмы его реализации. Для этого надо сменить вектор подхода к проблеме старения, перейдя от анализа к синтезу, от поисков «внутренних механизмов старения» к изучению особенностей взаимодействия «организм-среда». Ведь именно при выходе из зоны адекватных режимов функционирования, диктуемых внешней средой, даже потенциально нестареющие организмы, такие как амебы и гидры, начинают стареть «по Гомперцу», т.е. с ростом интенсивности смертности по экспоненте, как это наблюдается у людей и других сложных организмов.

В этой связи есть веские основания полагать, что особи многих видов с повторными циклами размножения, включая человека, могут являться потенциально нестареющими. Стареют же они, функционируя в условиях, препятствующих полному самоподдержанию. Сравнение возрастных зависимостей интенсивностей смертности в странах с разным уровнем жизни показывает, что развитие цивилизации удаляет человека от адекватных "самоподдерживающих" режимов жизнедеятельности, ускоряя темп старения на фоне роста средней продолжительности жизни за счет снижения начальной интенсивности смертности.

Простая модель возникновения старения из нестареющего состояния (напр., [1,2]) совместима с данными, накопленными к настоящему времени. Некоторые дополнительные публикации на эту тему можно найти по адресу www.researchgate.net/profile/Alexander_Khalyavkin/contributions. Недавно появилась схожая модель [3].

Системный подход позволил оспорить господствующую парадигму касательно стволовых клеток эпидермиса [4]. Наш взгляд подтвердился 25 лет спустя [5]. Были и другие успешные предсказания.

[1] А.В. Халявкин, "Об одном подходе к контролю продолжительности жизни" *Проблемы биологии старения*, М.: Наука, 49-55 (1983).

[2] А.В. Халявкин, А.И. Яшин "Старение: роль управляющих сигналов" *Геронтология in silico*, М.: БИНОМ, 114-147 (2007).

[3] M.J. Wensink, T.F. Wrycza and A. Baudisch "Interaction mortality: senescence may have evolved because it increases lifespan" *PLoS One*, **9**, e109638 (2014).

[4] А.В. Халявкин, "Локальная гетерогенность базальных клеток эпидермиса" *Изв. АН СССР, сер. биол.*, **5**, 778-780 (1982).

[5] E. Clayton, D.P. Doupé, A.M. Klein, et al. "A single type of progenitor cell maintains normal epidermis" *Nature*, **446**,185-189 (2007).

t тфцтлдt й йgмй пйs дф цж жя лгжя м йф йs цмжя

2 дь s тжд

Компания АО «Рафафарма»
http://rafarma.ru/

- Государство активно поддерживает процесс импортозамещения лекарств. Однако импорт до сих пор в денежном выражении занимает около 75% от общего объема лекарственных госзакупок: в госпитальном сегменте – 70%, в программе ОНЛС (обеспечения необходимыми лекарственными средствами) – 86%. И в ближайшее время кардинально поменять соотношение этих цифр вряд ли удастся.
- Полноценное введение норм взаимозаменяемости импортных лекарств отечественными отнесено на 2018 год, при этом, одному МНН может соответствовать до 200 торговых наименований лекарств. Такого количества торговых марок нет нигде в мире.
- Уже зарегистрировано более 100 тыс. различных форм выпуска и дозировок лекарственных препаратов. Например, встречается такой разброс дозировок одного и того же лекарства: 0,5 мг; 0,49 мг; 0,48 мг; 0,51 мг; 0,52 мг; 0,53 мг и т.д.
- Цель импортозамещения состоит в насыщении российского рынка качественными лекарствами по доступной цене. Но с «новой» дозировкой - появляется новая цена. На 500-600 препаратов перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП) зарегистрировано более 19 тыс. различных цен (разница до 60 раз, по информации ФАС).
- Кроме того, до сих пор не является предметом регулирования конечная цена в аптеке. На рынке присутствуют более 2,5 тыс. дистрибьюторов, которые вместе с аптечными сетями имеют неограниченные возможности в ценовых играх.
- Одной из ключевых проблем отрасли в контексте импортозамещения остается также переход на стандарты GMP, который стал обязательным с 1 января 2014 года. Но до сих пор у фармпредприятий есть возможность игнорировать существование этого стандарта.
- В 2014 году лишь 28 компаний получили лицензии, подтвердив соответствие своего производства GMP. Таким образом, лишь 80% продукции в денежном выражении и 67% в натуральном соответствует стандарту.
- Сегодня очевидно, что полноценное импортозамещение лекарств невозможно без развития производства фармацевтических субстанций. Но потребности фармрынка России в субстанциях только на 15-20% обеспечиваются внутренним сырьем

Progress and perspectives for HIV-1 vaccine in Russia

Kozlov A., Murashev B., Nazarenko O., Akulova E., Vladimirova A., Verevochkin S., Astanina M., Krasnoselskih T., Lioznov D., Sokolovsky E., Poddubnyy V., Zozulya O., Vostokova N.

The Biomedical Center and Research Institute of Pure Biochemicals

Background and aims. Identifying correlates of protection remains one of the most important points providing the key to understand how immune responses are relevant to protection against HIV acquisition. In this study we assessed specific immune responses induced in healthy HIV-1 uninfected adults by the vaccination with candidate DNA-vaccine against HIV. We also compared them with immune responses observed in highly exposed seronegative (ESN) individuals to figure out the possible immune correlates.

Methods. 21 participants of the 1st phase of «DNA-4» vaccine clinical trial, 9 seronegative injection drug users (IDUs), 10 seronegative individuals and 9 their HIV-positive sexual and/or IDU partners from the cohort of IDUs were included in the study. Trial participants received 0.25 or 0.5 or 1.0 mg of DNA-4 at days 0, 6, 10 and 14. Detection of HIV-1 specific cellular responses was performed using the IFN-γ ELISPOT assay and Intracellular cytokine staining after stimulation with HIV peptide pools (Nef, Gag, RT, Env).

Results. 17 out of 19 (89%) seronegative study subjects had strong Nef peptide pool specific cellular immune responses, 4 (21%) subjects responded against Gag peptide pool, and 1 subject had RT peptide pool response. All HIV-positive subjects had strong cellular responses against all four peptide pools. The functional profiles of the immune responses were different between the ESN group and the HIV-positive group. In ESN group we observed increased level of TNFα expression by CD4+ T-cells after the stimulation with Nef protein. And number of polyspecific T-cells was also increased.

"DNA-4" causes the formation of CD4+ and CD8+ T cells expressing cytokines in response to specific peptide stimulation, as well as polyspecific T-lymphocytes. And it may be noted that the number of T cells expressing TNFα was increased among CD4+ cells. Number of polyspecific lymphocytes was higher among cytotoxic T cells.

Conclusions. We observed high rate of specific immune responses in ESN individuals. We could assume that observed responses were induced by the infection of the cells with HIV-1. It means that this T-cellular response is probably protective. Moreover, immune responses induced in healthy clinical trial participants by DNA vaccination were similar to responses discovered in ESN individuals. So increased TNFα expression by CD4+ T-cells in response to the specific stimulation is probably one of the immune correlate of the effective HIV vaccine.

Currently Phase II clinical trial of “DNA-4” vaccine is being conducted on 60 HIV infected patient.

ё **Итпзмн чц тц м ѕ ч цжйgg тн тьѕ м ит чt g я щt йt і фдg** ы

Уфтш2Ж2Умтцѕ йжмы
Polymemtech
Institute For Sustainable Technology - National Research Institute
Варшава, Польша
w.piatkiewicz@polymemtech.pl; w.piatkiewicz@ichip.pw.edu.pl

Гораздо ближе к сути проблемы было бы название "Quo Vadis", но не вызывало желанной ассоциации с предметом этой презентации.

п р о б л е

В 1854 году, Thomas Graham, (1) опубликовал результаты своих работ, которые были подведены итогами, что тонкие единые творения, называемые мембранами, способны разделять компоненты водных растворов. Он также предложил ряд решений инженерного оборудования для реализации этого процесса, которые называл диализаторами. Несколько десятилетий спустя, то есть в 1911 году, американский профессор Abel (2) фармацевт по образованию, предложил использовать это явление для создания устройства для обработки крови в экскорпоральных условиях. К сожалению, отсутствие достаточных знаний о механизмах свертываж змЖкрови было

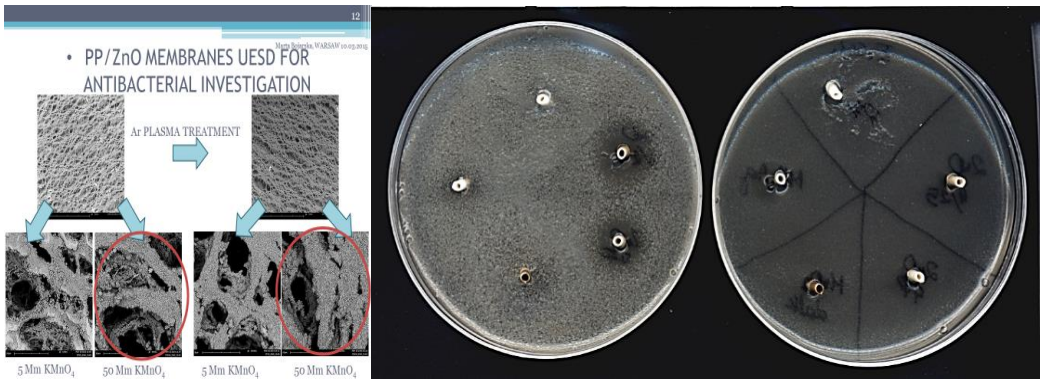
м к Ц К у

В [ы ш е к о п

р е 5 у

способами (например, предоставление бактериостатических свойств мембран-рис. 1). В настоящее время проводятся исследования о путях "имплантации" на поверхности мембраны специальных полимеров, называемых *stimuli sensitive polymers* (prof. M. Ulbricht, Германия). Вторая линия исследования (4) направленная на прикрипление на поверхности мембраны большой группы наночастиц на постоянной основе.

А.. Б.

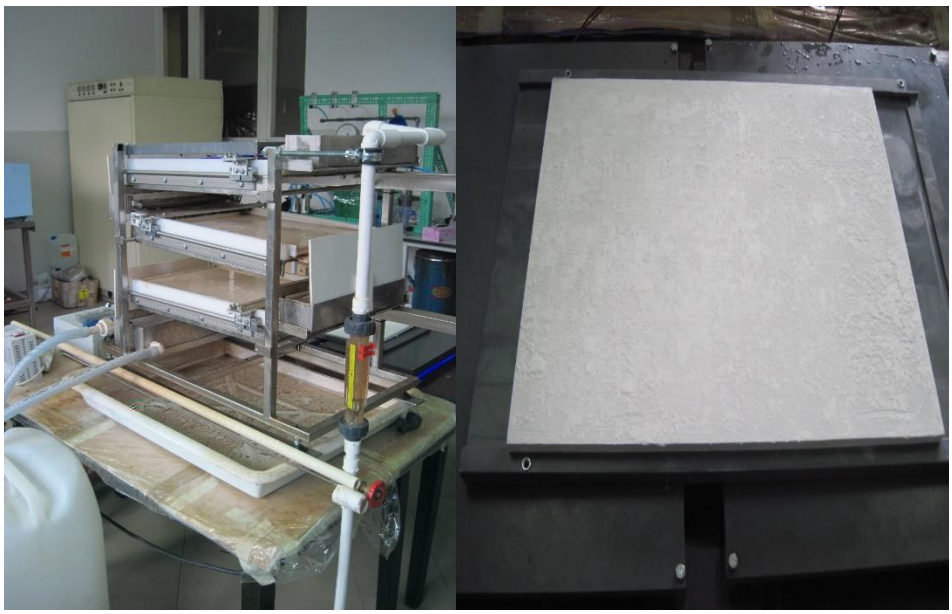


Фм 21 А) Полипропиленовая мембрана покрытая наночастицами оксида цинка
В) Влияние наночастиц оксида цинка на бактериостатические свойства мембраны
Marta Bojarska "New Properties of Surface Modified Membranes",(4)

Оба направления исследований дают надежду, что будущие поколения мембран в дополнение к их характерным особенностям эффекта сетки будут иметь присущие им другие дополнительные функции, такие как бактериальная стойкость, фотокаталитический эффект окисления, обрастания („antyfouling"), автоматически регулируемый поток фильтрации и другие.

Первые результаты являются весьма многообещающими. В частности, производительность в плане углублённого окисления (рис. 2) дают надежду на относительно простое и недорогое техническое решение удаления из воды тяжело биоразлагаемых токсических органических соединений, что должно позволить на более быстрое внедрение технологий закрытия контуров воды как и станциях диализа, в больницах и на промышленнных заводах. Проведенные исследования водных растворов пестицидов и гербицидов (в том числе ДДТ), а также гуминовых кислот показали высокую эффективность разработаного процесса. И так, в процессе фотокаталитического снижения массы гуминовых кислот с объема 20 дм3 (в начальной концентрации 20 мг / дм3) на поверхности подложки 1200cm2, покрытой монослоем диоксида титана составила почти более 57% при энергозатратах 10Wh

А. Б.



Фм 2 А) Аппарат для углублённого окисления с использованием фотокаталитического эффекта
В) поверхность покрыта TiO2
POLYMEMTECH (Программа "BLUE GAS")

цтзм

1. Работы по строительству мембран, обладающих интеллектуальными свойствами, кажутся быть необходимыми. Возможность присвоения мембранам новой целевой функциональности может вызвать технологический прорыв в процессах комплексной регулировки состава крови (искусственная почка и не только)
2. Вопрос о закрытии круговорота воды как и на станциях диализа (в целом), так и с точки зрения одной камеры искусственной почки, кажется, должен быть сложной задачей, требующей быстрого решения
3. Вопрос о финансировании программ гемодиализа требует новой концепции медицинского страхования и быстрой реализации.

Пмцйфдцчфд:

1. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 144:177-228(1854); The bakerian Lecture on Osmotic Force by Thomas Graham F.R.S.&s
2. London, Monday, The Times, August 11,1913
3. Ueber Diffusion von Dr .Adolf Fick, Ann. Physic u. Chemie, 94:59-86 (1855)
4. Marta Bojarska: ”New Properties of Surface Modified Membranes”,Ph.D Thesis, Supervisor prof. W. Piątkiewicz, Warsaw University of Technology, faculty of Chemical and Process Engineering, Warsaw 2014

І пдзтидфgт цм:

1. Автор хочет поблагодарить prof. Mathias Ulbricht, prof. Joerg Vinken, prof. Driolli, prof. Leon Gradoń, dr Maciej Szwast , магистра инженера Marek Reguski и dr Marta Bojarska за помощь и возможность использования части предоставляемых материалов.
2. Часть из представленных результатов проводился в рамках Программы Голубой Газ - польский сланцевый газ; Проект: "Разработка технологии очистки и закрытия циркуляции воды, используемой в процессе гидроразрыва с использованием мембранных технологий", договор nr.BG1 / Polymemtech / 13 финансируется Национальным центром исследований и развития.

Long way from artificial kidney to smart membranes

sngringl Tmxomn rg
Polymemtech, 02-577 Warsaw, Al. Niepodległosci 118/90,
And Institute For Sustainable Technology- National Research Institute 26-600 Radom, Pulaski str. 6/10
e-mail: w.piatkiewicz@polymemtech.pl; w.piatkiewicz@ichip.pw.edu.pl

The title better capturing the essence of the problem would be „Quo Vadis", however, it would not be associated with the subject area of this dissertation.

In 1854, Thomas Graham (1) published the results of his works, in which he summed up that the thin, homogenous structures, called membranes, have the ability to divide the water elements of the solution. He also proposed a few construction solutions concerning devices for such a division, the devices were named dialyzers. A few decades later, i.e. in 1911, the American Professor Abel (2), a pharmacist by education, suggested applying this phenomenon to construct a device designed for in vivo blood purification. Unfortunately, the insufficient knowledge of the blood coagulation was the reason for the failure of testing performed in 1911 -1913. The results received by Thomas Graham and Prof. Abel's conception stimulated the scientists' minds and imagination, both in the area of theory (Fick's Law) (3) and in the field of experiments. Unsuccessful attempts of constructing the devices for blood purificatio took very long periods of time, i.e. until the German scientist Hass carried out the first internationally successful experiment on the dog concerning the extracorporeal haemodialysis. It was possible due to the discovery of heparin. At the end of World War II, W. Kolff, a young Dutch doctor carried out the first successful blood dialysis saving a teenage girl's life, as it turned out later, the girl suffered from severe renal failure. Soon after the war, W.Kolff emigrated to the USA, where he tried to awaken an interest with his achievement among the medical doctors. Kolff's efforts were taken in a friendly manner, however, with the limited interest. Only the huge wave of American soldier fighting in the Korean war and suffering from the acute post-traumatic renal failure resulted in the growing interest of the haemodialysis issue. With the help of American engineers, A. Kolff managed to construct the prototype very quickly, shortly afterwards, i.e. in 1954, in Cleveland Clinic the first haemodialysis station was opened. From that moment, things happened very quickly, highly-specialized industry has developed. We achieved a high technological level, research centres dealing with the membrane technology have been opened. The development of the mathematical model and mechatronics has enabled to reach the perfection in the extracorporeal haemodialysis procedures. Our knowledge concerning this blood purification method has been broaden significantly. Have we definitely solved that problem? It seems that we have not. The great progress has been made, however, we have disclosed some new serious issues:

1. an artifical kidney is a prosthesis, which works quite properly, however, it is not a perfect solution and causes some problems while using it,
2. a present, artificial kidney slows down the processes destructing the body, but it does not eliminate them,
3. it seems to be economically impossible to fully meet the needs concerning the haemodialysis.

The medical world claims „the better membranes" (whatever that might mean), and the technologists would like to be provided with the precise definition of "the better membranes". It should be also noticed that the current methods of carrying out haemodialysis cause some serious technical issues and finally the economic problems:

1. The total financial expenses on the dialyses increase very quickly, in spite of the fact that the cost of the single treatment decreases slowly and systematically. It results from the rapid growth of the patients (rate of natural increase, the average survival rate of patients, increase of patient population covered by the programme as a result of development of health service and extending the scope of the treatment cost refund).
2. Permanent increase (approximately 8-10% per year) of demand on haemodialyzers (thousands of millions units/year). It necessitates an increase of supply of high quality polymers and causes a serious issue of their reprocessing.
   Increasing total consumption of high quality water (dialysate) and its decreasing supplies result in the fast approaching problem of access to water. In such a situation, sooner or later, the issue of closing water circuit in the dialysis stations shall be required.

The above suggests that there arises a natural necessity for changing the research plans. We believe that possibilities providing separation of toxic molecules by the mechanism according to the geometric dimensions measured e.g. in Daltons., have been exhausted. The efforts on finding mechanism, which would enable the membranes to acquire new functionalities (e.g. anti-bacteriological properties – Fig.1). , become necessary. The specialists are currently carrying out their research on the "implantation" methods on the surface of the special kind of polymers, commonly known as *stimuli sensitive polymers* (Prof. M. Ulbricht, Germany). The second experimental direction

(4) is targeted on „culturing", on the membrane surface, the extensive colony of nanoparticles linked permanently to the underlying layer.

A. B.

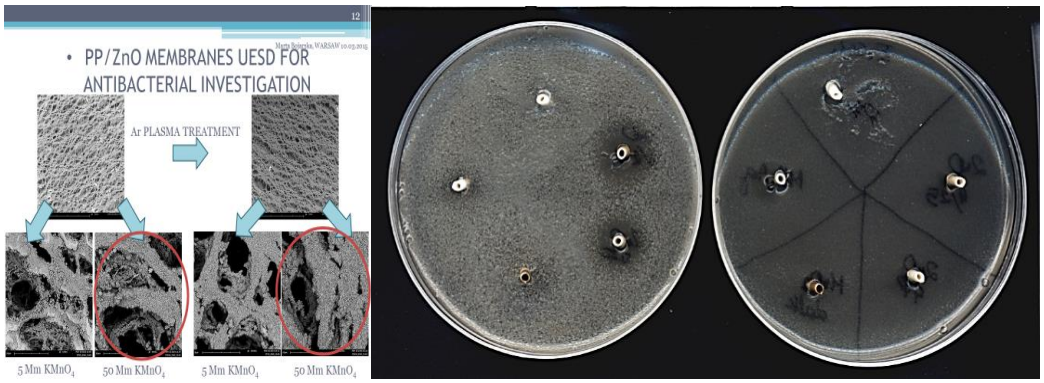


Fig. 1 A) Polypropylene membrane coated with the nanoparticle zinc oxide
B) The impact of the nanoparticle zinc oxide on the anti-bacteriological properties of the membrane
Marta Bojarska:"New Properties of Surface Modified Membranes", (4)

Both experimental directions give hope that the future generations of membranes, apart from the typical for them a sieve effect, will acquire new additional functions, such as anti-bacteriological properties, photocatalytic oxidation effect, antifouling, automatically regulated filtration flow, trapping and others. The first results are very promising. In particular, the results concerning advanced oxidation (Fig. 2) give hope for a quite simple and inexpensive technical solution of the process of removing from water the hard–to-degrade, organic and significantly toxic compounds, which should enable the faster implementation of closing water circuit, both in the dialysis stations, hospitals and industrial plants. The researches carried out on aqueous solutions of pesticides and herbicides (including DDT) or humic acid have proved high efficiency of the process being developed. Thus, in the process of photocatalysis, the reduction of humic acid mass of 20 dm^3 volume (of an initial strength of 20 mg/dm^3) on the surface of underlying layer of 1200 cm^2 , coated with the monolayer of titanium dioxide, amounted to almost 57% at the energy loss of 10Wh.

A. B.

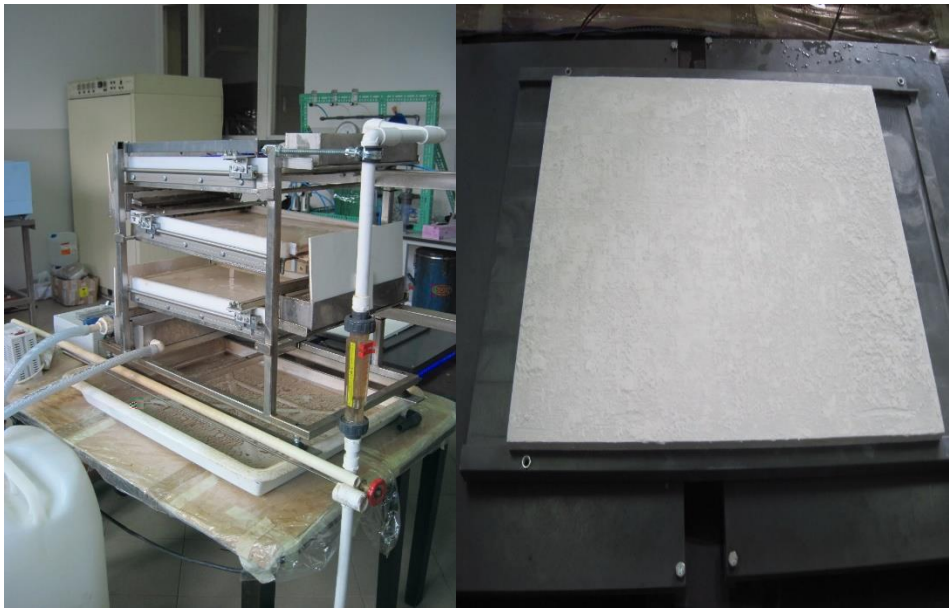


Fig. 2 A) An instrument for advanced oxidation using photocatalytic effect applying
B) The surface coated with TiO2
POLYMEMTECH (Program "BLUE GAS")

Summary

1. The works on creating smart membranes seem to be a necessity. The ability to provide the membranes with the new targeted functions may result in technological breakthrough in the processes of a broadly defined regulation of blood composition (an artificial kidney and others).
2. The issue of closing water circuit, both in the dialysis stations (as a whole) and in the single instrument of an artificial kidney, seems to be a task, which requires a quite fast solution.
3. The issues of funding the dialysis programmes requires some new ideas of health security and smooth implementations.

Bibliography:

5. Philosophical Transactions of the Royal Society of London, 144:177-228(1854); The bakerian Lecture on Osmotic Force by Thomas Graham F.R.S.&s
6. London, Monday, The Times, August 11,1913
7. Ueber Diffusion von Dr .Adolf Fick, Ann. Physic u. Chemie, 94:59-86 (1855)
8. Marta Bojarska: ”New Properties of Surface Modified Membranes”,Ph.D Thesis, Supervisor Prof W. Piatkiewicz, Warsaw University of Technology, faculty of Chemical and Process Engineering, Warsaw 2014

Acknowledgements:

3. The Author whises to express special acknowledgements to Prof. Mathias Ulbricht, Prof. Joerg Vinken, Prof. Driolli, Prof. Leon Gradoń, Dr Maciej Szwast, M.Sc. Eng. Marek Roguski and Dr Marta Bojarska for support and sharing the part of presented materials.
4. The part of the presented results has been executed under the Programme Blue Gas – Polish Shale Gas Project: Developing the technologies of water treatment and closing water cycle, water used in the hydraulic fracturing applying the membrane technologies, Agreement No. BG1/Polymemtech/13 funded by The National Centre for Research and Development.

Т йимьмg д м цйтфмє птк g я щ йцйн

2Д2 жмg
Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия
e-mail: yevin@list.ru

В конце двадцатого века на основе теории графов сформировалась новая область статистической физики – теория сложных сетей, ставшая эффективным инструментом исследования сложных систем различной природы, в том числе биологии и медицины [1]. Цель моего выступления – представить обзор наиболее важных приложений теории сложных сетей в медицине.

Наиболее известные исследования на основе сетевого подхода в медицине посвящены природе различных болезней человека и их связями с патологиями на молекулярно-генетическом уровне. Очень часто каждое заболевание лечится независимо от других, хотя многие болезни зависят друг от друга. Исходя из того, что один патоген может вызвать различные заболевания, в 2007 году была построена первая сетевая структура заболеваний человека, в которой каждому узлу соответствует определенное заболевание и между узлами существует связь, если соответствующие им заболевания вызваны одним патогеном [2]. Позднее аналогичные сетевые структуры стали создавать на основе патологий в метаболических реакциях, в белок-белковых взаимодействиях, регуляторных сетях и т.д., а также учитывались взаимодействия людей в социальных сетях, что позволило саму медицину изучать методами теории многослойных сетей [3]. В докладе будет представлен пример многослойной сетевой взаимосвязи таких заболеваний как ожирение, сахарный диабет и астма. Последние публикации посвящены изучению сетей «симптомы-заболевание» [4]. В заключение на примере сахарного диабета 2 типа будут показаны особенности спектра собственных значений матрицы смежности для сети взаимодействий белок-белок этого заболевания, что открывает новые возможности для создания новых лекарств и для терапии [5].

1. Barabasi A.-L. Network Science. http://barabasi.com/networksciencebook/
2. Goh *et al*. Human disease network. *PNAS*. May 22, 2007, **104**, no. 21, 8687
3. Barabasi *et al*. Network medicine: a network based approach to human disease. *Nature Review. Genetics*. **12**, 57 (2011)
4. Zhou *et al.* Human symptoms-disease network. *Nature Communications*., 5-4212.DOI: 10.1038 (2014)
5. Rai *et al.* Prognostic interaction patterns in diabetes mellitus II: A random-matrix-theory relation. *Phys.Rev.E* **92,** 0228061(2015)

epomktexl e w0gergiverhizspyxnar

Kel A., Stelmashenko D.
LLC "BIOSOFT.RU"

"If our genes are so similar, what really makes a human different from E. coli? The answer lies in the difference in [mechanisms of] gene regulation used." (Nature education, 2008). In this presentation we will discuss the evolutional advantages of high plasticity of gene regulatory networks that is an important characteristic of multicellular eukaryotic organisms. Unfortunately, such evolutional advantages have a high price to pay - terrible diseases such as cancer and other systemic human diseases. Non-reversible structural changes of the regulatory networks due to an epigenetic "evolution" of genome regulatory regions provide the basis for realization of normal development programs. On the other side they may cause transformations switching the normal state to a disease state. We call such structural network changes as "walking pathways". The analysis of this phenomenon helps us to understand the mechanisms of molecular switches (e.g. between programs of cell death and programs of cell survival) and to identify prospective drug targets of cancer. Such structural plasticity of regulatory networks observed in genomes of higher eukaryotes, in my view, is the result of an evolutional "aramorphose" towards emergence of completely new mechanism of evolution of multi-cellular organisms.

дзд мй д жйм 0фдs м жтп ъмє

Sйп ДЗб20 цйп t дь йgs т И2 2
ООО «БИОСОФТ.РУ»

«Если наши гены так похожи, то что же на самом деле отличает нас от кишечной палочки? Ответ кроется в различии регуляции генов» (Nature education, 2008). В этом докладе мы раскроем эволюционные преимущества высокой пластичности сетей генной регуляции, которая является важной характеристикой многоклеточных эукариотических организмов. Однако эти эволюционные преимущества имеют большую цену – комплексные, системные болезни человеческого организма, такие как рак. Необратимые структурные изменения регуляторных сетей из-за эпигенетической «эволюции» регуляторных участков генома служат основой для реализации программ нормального развития. С другой стороны, они могут вызвать трансформации, переключающие нормальное состояние на состояние болезни. Мы называем такие структурные изменения «шагающими пассвеями». Анализ этого феномена помогает нам понимать механизмы молекулярных переключений (например, между программами смерти клетки и программами выживания клетки) и распознавать перспективные терапевтические мишени для рака. Такая структурная пластичность регуляторных сетей, наблюдающаяся в геномах более развитых эукариот, на мой взгляд, является результатом эволюционного «араморфоза» в направлении возникновения совершенно нового механизма эволюции многоклеточных организмов.

Study of the applicability of the two-stage folding model to membrane proteins on the example of isolated fragments of 2-adrenergic receptor

Myshkin M.Yu.[1,2], Gizatullina A.K.[1], Paramonov A.S.[1], Shulepko M.A.[1], Lyukmanova E.N.[1], Shenkarev Z.O.[1,*], Arseniev A.S.[1]

1. Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, RAS, Moscow, Russia

2. Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Russia

** e-mail: zakhar-shenkarev@yandex.ru*

The folding of multi-helical (polytopic) integral membrane proteins (MPs) is frequently described using the two stage model, in which the formation of individual TM helices is followed by their mutual interactions within the membrane to form tertiary contacts and higher order structure. Here we investigated the applicability of the two-stage folding model using heteronuclear NMR spectroscopy on the example of isolated transmembrane (TM) helical fragments of human β2-adrenergic receptor (B2AR). B2AR belongs to the family of G-protein-coupled receptors (GPCRs) and is a major target for current and emerging drugs aimed at the treatment of bronchial asthma. B2AR consists of 7 TM helices. According to high-resolution X-ray structure, the TM helices of B2AR form many interhelical contacts stabilizing spatial structure of the receptor. For instance, the 'strong' helix-helix interactions are observed between the two first TM fragments S1 and S2.

One of the main bottlenecks encountered in the NMR structural studies of hydrophobic peptides corresponding to the isolated TM helices from larger proteins is the difficulty to produce sufficient amounts of the isotopically labeled samples. Cell-free systems based on bacterial extracts from *E. coli* cells attract much attention as a cheep and robust alternative to the conventional cell-based methods for recombinant protein production. Therefore, we developed systems for cell-free production of the three B2AR fragments corresponding to S1 and S2 helices, and longer S12 region. Several approaches for solubilization of the precipitated peptides using organic solvents or detergents were tested. The secondary structures of the S1, S2 and S12 peptides were studied by NMR in the micelles of zwitterionic detergent DPC.

It was shown that S1 fragment solubilized in DPC forms helical structure, which undergoes spontaneous transition into β-structural aggregates during several days at room temperature. Asn26/Lys substitution stabilizes the helical conformation and leads to increase of helicity in the *C*-terminal part of the peptide (Leu29-Ser43). In contrast, the S2 fragment adopts stable mostly helical conformation in the DPC environment. The disruption of regular helical structure was observed in two regions, which precede Asp20 and Pro29 residues. In the NMR spectra of S12 fragment only 59 spin-systems (from 83 expected) were observed. This points to the conformational exchange process which is probably related to the dynamic interactions between S1 and S2 helices. Covalent attachment of S1 to S2 (within the S12 construct) prevented the transition of S1 fragment to the β-helical aggregates. However, the addition of equimolar S2 amount to the S1 sample did not prevent the S1 aggregate formation. These results indicate that helix-helix interactions between isolated S1 and S2 fragments are 'weak', but the presence of interhelical contacts is required to stabilize the secondary structure of the S1 helix. Thus the two-stage model may not be fully applicable for description of polytopic MPs folding.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (14-04-31939)

Virtual Human for personalized therapy: Mathematical modelling of energy ixefspmw erhxli hijirwi ekemwxs mhexmi wxviwwmxli gsrxi xsjTevomwsr w disease

Alexey Kolodkin[1*], Andrew Ignatenko[2], Bernhard Peters[2], Evangelos Simeonidis[3], Nathan Brady[4], Matteo Barberis[5], Nilgun Sahin[6], Lilia Alberghina[7], Anna Maria Colangelo[7], Danyel Jennen[8], Alex Skupin[1], Nathan D. Price[3], Rudi Balling[1] and Hans V. Westerhoff[5,6,9]

[1]Luxembourg Centre for Systems Biomedicine, University of Luxembourg, LUXEMBOURG
[2]Faculty of Science, Technology and Communication, University of Luxembourg, LUXEMBOURG
[3]Institute for Systems Biology, Seattle, USA
[4]German Cancer Research Center and Bioquant, GERMANY
[5]Synthetic Systems Biology, SILS, University of Amsterdam, THE NETHERLANDS
[6]Molecular Cell Physiology, VU University Amsterdam, THE NETHERLANDS
[7]SysBio centre of Systems Biology, University of Milano-Bicocca, ITALY
[8]Toxicogenomics, Maastricht University, THE NETHERLANDS
[9]Manchester Centre for Integrative Systems Biology, UK
[*] e-mail: alexey.kolodkin@uni.lu

Keywords: *Systems Biology, Dynamic modelling, Virtual Human, Oxidative stress, Reactive Oxygen Species, Parkinson's disease*

Following the paradigm that biological function emerges from nonlinear interactions between physical components, we understand how the disturbance of interactions between components leads to the malfunctioning of living systems that are so robust otherwise. This may reveal the essence of the molecular basis of many diseases. However, the millions of interactions make the living organism too complex to be handled intuitively in a human brain or on the back of an envelope. Systems biology developed an approach to reconstruct biological emergence in a computer model in silico, based on realistic component-interaction properties. A whole body model is being developed in the framework of so-called Virtual/Digital/Silicon Human projects. This whole human body model holds great promise for medicine. When it becomes available, it may be parameterized for any patient individually and propel personalized medicine.

Contributing to the global efforts in this direction, we have built and somewhat validated experimentally an ODE-based dynamic model of energy metabolism coupled to an intracellular signalling network controlling the response to oxidative stress; formation of the toxic reactive oxygen species (ROS) is an unavoidable side-effect of the otherwise rather beneficial oxidative phosphorylation. The living cell employs a special system to control ROS concentrations and to adapt to oxidative stress ROS produce. Mistuning of this response to oxidative stress may be associated with many systems biology diseases such as obesity, cancer and Parkinson's disease (PD). But if ROS abounds, why aren't we all subject to PD at a young age?

To address this issue, we have analyzed two PD-related perturbations: an increased concentration of misfolded alpha-synuclein and a decreased concentration of DJ1 protein. Both of these could be the effect of an individual's Single Nucleotide Polymorphisms. But there is more: Activation of Nrf2 synthesis is a known effect of caffeine consumption, and our model predicts that, such activation may compensate for a reduction in alpha-synuclein, but not for a perturbation in DJ-1. This observation fits published data of a negative and limited correlation between regular coffee consumption and PD progression. It is Nature and Nurture: coffee drinking benefits only a certain fraction of PD patients. Fed with our genome sequence or SNP pattern, our Silicon Human may soon predict who should drink more coffee.

Our model is able to reconstruct the emergence of the response to oxidative stress and can be already used in the design of personalized medicine that has been demonstrate with PD-related contextualization and simulation.

Использование фагового дисплея для поиска новых VSTx и NTII0 пептидов

Кульбацкий Д.С.[1,2,*], Шенкарев З.О.[1], Арсеньев А.С.[1,2], Кирпичников М.П.[1,2]

[1]*Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва*

[2]*Биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, , Москва*

[*] *e-mail: d.kulbatskiy@gmail.com*

Нейротоксины ядов животных являются высокоспецифичными ингибиторами жизненно важных рецепторов человека. Токсины являются удобным инструментом для структурно-функциональных исследований рецепторов, а молекулы, созданные на их основе, находят все более широкое применение в медицине в качестве диагностических и терапевтических средств направленного действия. Большинство нейротоксинов имеют компактную пространственную структуру, стабилизированную системой пространственно-сближенных дисульфидных связей, что значительно затрудняет их рекомбинантную продукцию. Таким образом, поиск новых подходов для рекомбинантной продукции нейротоксинов является актуальной научной задачей.

Целью данной работы является разработка высокоэффективных методов рекомбинантной продукции нейротоксинов из ядов животных на основе бесклеточных белоксинтезирующих систем (ББС). В данной работе были использованы два модельных объекта - токсин **VSTx1** из яда паука *Grammostola spatulata*, ингибирующий потенциалозависимую активацию K+ каналов (34 аминокислоты, 3 дисульфидные связи) и обладающий мембранной активностью и **нейротоксин NTII**(NTII) из яда кобры *Naja oxiana*, специфический ингибитор никотинового ацетилхолинового рецептора (61 аминокислотный остаток, 4 дисульфидные связи).

В качестве ключевых параметров высокоэффективной системы продукции нейротоксинов рассматривались уровень продукции целевого белка в расчете на фиксированное количество субстрата и доля белка с корректно замкнутыми дисульфидными связями.

Для повышения уровня продукции целевых белков в ББС на 5'-конец гена целевого белка были введены дополнительные последовательности, которые, как было ранее показано авторами [1], способны значительно увеличивать уровень продукции целевого белка в ББС.

Для обеспечения корректного замыкания дисульфидных связей во время синтеза было исследовано влияние различных модификаций состава ББС: создание необходимого окислительно-восстановительного потенциала в реакционной смеси ББС путем добавления окисленной и восстановленной форм глутатиона; ослабление редуктазной активности среды ББС путем обработки рибосомального экстракта йодацетамидом, блокирующим свободные SH-группы, использование системы регенерации АТФ, основанной на креатинфосфате; введение в став реакционной смеси дисульфид-изомеразы DsbC из *E.coli*, катализирующей формирование корректного набора дисульфидных связей в периплазматическом пространстве.

Работа подержана грантом РФФИ № 14-04-32096.

[1]. Е.Н. Люкманова, З.О. Шенкарев, Н.Ф. Хабибуллина, Д.С. Кульбацкий, М.А. Шулепко, Л.Е. Петровская, А.С. Арсеньев, Д.А. Долгих, М.П. Кирпичников. "N-концевые партнеры для эффективной продукции рецепторов сопряженных с G-белками в бактериальных бесклеточных системах." *Acta Naturae*, **4(15)**, 59-66 (2012).

Electrostatic Interaction Effects on Tension-Induced Pore Formation in Lipid Membranes

Karal M.S. [1], **Levadny V.** [2, 3], **Tsuboi T.**[3], **Belaya M.**[4,*], **Yamazaki M.** [1, 3],
[1]*Integrated Bioscience Section, Shizuoka University, Shizuoka, Japan*
[2]*Theoretical Problem Center of Physico - Chemical Pharmacology, RAS, Moscow, Russia*
[3] *Department of Physics, Shizuoka University, Shizuoka, Japan*
[4]*NC-Farm, Moscow, Russia*
[*] *e-mail: mbelaya@mail.ru*

When external forces are applied to cells or liposomes, lateral tension is induced in biomembranes or lipid membranes, causing stretching. When the tension reaches a critical magnitude, pore formation occurs, causing rupture of cells or liposomes. We investigated the effects of lateral tension on the rupture of giant unilamellar lipid vesicles (GUVs). The lateral tension was induced in framework of micropipette aspiration method (see [1, 2]). We analyzed the time-course of the fraction of intact GUVs among all the GUVs under constant tensionσ, and obtained the rate constants of pore formation $k_p(\sigma)$. To determine k_p, we developed an approach using the mean first passage time [3,4].

We investigated also the effects of electrostatic interactions on the rate constant (k_p) for tension-induced pore formation in lipid membranes of giant unilamellar vesicles under constant applied tension. It was obtained as a decrease in salt concentration in solution as well as an increase in surface charge density of the membranes increased k_p. These data indicate that k_p increases as the extent of electrostatic interaction increases. We developed a theory on the effect of the electrostatic interactions on the free energy profile of the membrane containing a prepore and also on the values of k_p. We hypothesized that a decrease in the free energy barrier of the prepore state due to electrostatics is the main factor causing an increase in k_p.

[1] E. Evans et al., "Dynamic tension spectroscopy and strength of biomembranes", *Biophys. J*., **85**, 2342 (2003).
[2] E. Evans and B. Smith, "Kinetics of hole nucleation in biomembrane rupture ", *New J. Phys.* **13**, 095010 (2011).
[3] M. S. Karal, V. Levadny , T. Tsuboi, M. Belaya and M. Yamazaki, "Electrostatic Interaction Effects on Tension-Induced Pore Formation in Lipid Membranes", *Phys. Rev. E*, **9**2, 012708 (2015).
[4] V. Levadny , T. Tsuboi, M. Belaya and M. Yamazaki, 'Rate Constant of Tension-Induced Pore Formation in Lipid Membranes', *Langmuir*, **29** , 3848 (2013).

Lipid-protein nanodiscs: multipurpose tool for stabilization, physical-chemical studies and delivery of membrane biomolecules

Z.O. Shenkarev[1,2], E.N. Lyukmanova[2]
[1]Moscow Institute of Physics and Technology, Russia
[2]Shemyakin-Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry, Moscow, Russia

Membrane proteins (MPs) play key roles in many biological processes essential for living cells, whole organisms and their communities. These molecules are responsible for cell energetics, reception of intercellular signals, as well as for functioning of nervous, endocrine and immune systems of higher animals. About one quarter of the human genes are predicted to encode for MPs and more than 50% of current pharmaceutical drugs target membrane proteins. MPs provoke much interest due to their perspective application in biotechnology (membrane enzymes), bio-nanotechnology (chemical sensors, photoactive proteins), pharmacology and medicine (membrane receptors, membrane-active drugs, delivery of hydrophobic compounds). The practical applications and fundamental studies of MPs are significantly complicated. For example, from about 90,000 presently known protein structures less then 3% represent integral MPs. The main difficulties in this field are connected with the requirement of biological membrane or suitable membrane mimicking medium for formation and stabilization of MPs native spatial structure.

The commonly used membrane mimetics (low-polarity organic solvents, detergent micelles and bicelles) display some serious shortcomings and in many cases do not able to adequately represent membrane environment and provide enough stability for encapsulated MPs. On the other hand, the real bilayered systems (in a form of lipid vesicles) are too large to be used directly in biotechnological and pharmacological applications. The present report describes an emerging field of application of an alternative membrane mimicking medium – Lipid-Protein Nanodiscs (LPNs). Each LPN represents a fragment of lipid bilayer stabilized by a dimer of human apolipoprotein A1 or it synthetic analogue. These particles have discoid shape with diameters 8 - 12 nm and thickness about 4 nm. The integral and peripheral MPs, membrane active peptides and other hydrophobic compounds could be incorporated into bilayer of nanodisc using "self-assembly" protocol. The LPNs provide superior membrane mimicking characteristics and enhanced sample stability as compared with conventional membrane mimetics. In contrast to micelles and liposomes nanodiscs permit to control the aggregation state of the encapsulated MPs. The application of nanodiscs for cell-free production and refolding of recombinant MPs, for physical-chemical studies of membrane receptors, retinal proteins (bacteriorhodopsins) and membrane-active peptides, as well as the possible usage of nanodiscs for delivery of hydrophobic compounds are discussed in the report.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (14-04-01270), the President of the Russian Federation (grant SS-1766.2014.4.)

б gитцйфt мый s мн щдфдs цйф фтъй д шгфt мфтжлgмє фт цфдg цжйggтн цфчs цчфя t йt iфлggтзт iйпs д *in vitro* м пйитжлgмє t йцтитt г Т Ф жя тs тзт фдлфйь йgмє

Д2 2Удфдt тgтж[1*]0ЛZX2 йgs дфйж[1]0Т 2в 2Т я ь s мg[1,2]0 2G2П s t дgтжд[1]0 П2G2 мgздфтжд[1],
Д2 2Дф йg йж[1,2]

[1] *Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия*
[2] *Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия*
[*] *e-mail: apar@nmr.ru*

Исследование механизмов формирования пространственной структуры («фолдинга») мембранных белков является одной из наиболее актуальных задач для современной молекулярной биофизики и структурной биологии. На сегодняшний день, несмотря на достаточно глубокое понимание механизмов формирования пространственной структуры водорастворимых глобулярных белков, прогресс в этой области применительно к мембранным белкам значительно затруднен.

В настоящей работе были изучены механизмы процесса формирования пространственной структуры мембранного белка на примере потенциалочувствительного домена канала KvAP (ПЧД-KvAP) из археи *Aeropyrum pernix,* представляющего собой связку четырех трансмембранных спиралей. Было показано, что при использовании в качестве мембраномоделирующей среды мицелл цвиттерионных (DPC) и слабокатионных (LDAO) детергентов, ПЧД-KvAP находится в нативной «свернутой» конформации. Однако добавление в мембраномоделирующюю среду анионных детергентов (LPPG) приводит к частичному разрушению нативной пространственной структуры (денатурации) при практически полном сохранении вторичной структуры. В денатурированном состоянии, по данным релаксации ядер ^{15}N наблюдалось увеличение подвижности основной цепи ПЧД-KvAP в пс-нс диапазоне времен ($S^2 \sim 0.81\pm0.08$, против $S^2 \sim 0.93\pm0.11$ в нативном состоянии), а также увеличение межспиральных расстояний, измеренное методом парамагнитного усиления ЯМР релаксации (PRE). При этом результаты диффузионных измерений, а также наличие «остаточных» межспиральных контактов, наблюдаемых методом PRE, свидетельствовали о сохранении общей компактности упаковки молекулы при частичной денатурации. По своим свойствам это состояние молекулы ПЧД-KvAP напоминает состояние «расплавленной глобулы», наблюдаемое при частичной денатурации водорастворимых глобулярных белков.

Детальное изучение процесса перехода ПЧД-KvAP между нативным и частично денатурированным состоянием показало, что процесс денатурации является обратимым: так, при уменьшении в составе мембраномоделирующей среды содержания «денатурирующего» детергента LPPG происходит самопроизвольный переход ПЧД-KvAP в нативное свернутое состояние. При этом оказалось возможным наблюдение в спектрах ЯМР за содержанием отдельно нативной и денатурированной формы. Анализ зависимости содержания обеих форм от концентрации денатурирующего детергента и от температуры позволил оценить термодинамические характеристики процесса фолдинга. В частности было показано, что процесс «сворачивания» ПЧД-KvAP в зависимости от содержания в среде LPPG (χ), может быть описан двустадийной моделью $\Delta G_u(\chi)=\Delta G_u(0)+m\chi$ с параметрами $\Delta G(0) \sim$ -8.4 ккал/моль и $m \sim$ 14.8 ккал/моль. Температурная зависимость изменения содержания обеих форм белка в присутствии 50–60% LPPG показала, что при увеличении температуры происходит увеличение содержания свернутой формы. Таким образом, было показано, что процесс перехода молекулы ПЧД-KvAP из частично денатурированного в нативное свернутое состояние при содержании денатурирующего детергента 50–60% и температурах 298–318K является эндотермическим и характеризуется близкими по величине энтальпийным и энтропийным вкладами ($\Delta H^0 \sim T\Delta S^0 \sim$ +30-40 ккал/моль при 318K).

Увеличение энтальпии в процессе «сворачивания» ПЧД-KvAP может быть объяснено разрывом связей между молекулами анионного LPPG и заряженными боковыми цепями ПЧД. В то же время, высвобождающиеся в раствор молекулы детергента обуславливают повышение энтропии системы.

Т чп цм йs цфдп gдє т цтдs ч цмый s дє цтt тзфдшмє ,Т ХЦ-ипє жмлндпмлдъмм gитзйggя щм s лгзйggя щ тйимgйgмн *in vivo* жшдфt дъмм м t йимъмgй

У2Г 2Пдлдфйж

Благодаря появлению новых технических решений, визуализация биологических объектов претерпела качественный переход от получения отдельных статических изображений к наблюдению за динамикой клеточных событий в организмах живых животных в реальном времени *in vivo*. Важнейшее и уникальное свойство визуализации *in vivo* - это возможность неинвазивно в условиях, приближенных к физиологическим, получать изображение и наблюдать динамику клеток внутри органов и тканей, анализировать биохимические процессы, кинетику биораспределения. Этот подход активно развивается и успешно применяется для фармакологических и медико-биологических исследований моделей человеческих заболеваний на экспериментальных животных.

Мультиспектральная оптоакустическая томография (МСОТ) основана на регистрации акустических волн, возникающих в результате поглощения сверхкоротких импульсов света (1-100 нм) молекулами эндогенных и экзогенных флуорофоров. Спектр поглощения молекул-мишеней для детекции методом МСОТ должен находиться в отличной от фонового поглощения (гемоглобин, меланин, липиды, вода) области, т.е. должен находится в красной и дальне-красной области спектра и иметь другую форму. Для количественного анализа пробы глубоко в тканях (>100 мкм) в МСОТ применяют сложные алгоритмы, учитывающие проводимость тканей для света. Таким образом, мультиспектральная оптоакустическая томография делает возможным изучение образцов до 5-6 см в диаметре с пространственным разрешением 100 мкм. В настоящий момент опубликовано множество примеров применения МСОТ для визуализации у мелких млекопитающих и даже в клинических исследованиях заболеваний человека (меланома).

Основные области применения технологии:

- доклинические исследования препаратов (существенное сокращение расходов на их проведение);
- исследования в онкологии (в т.ч. таргетная доставка активных компонентов);
- визуализация сердечно-сосудистой системы;
- нейровизуализация;
- фармакокинетика.

Информация получаемая с помощью МСОТ:

- Анатомическая информация (по оптической абсорбции в тканях и органах);
- Функциональная информация (перфузия, оксигенация);
- Молекулярная информация (адресная доставка, флуоресцентные зонды);
- Информация о кинетике (фармакокинетика и биораспределение).

Т чп цмt д ь цдi gдє ті юйt gдє t мs фт s т мє жі мтt йимьmg s мщм пйитждgмєщ

s птжйфЖ2г .
ООО Системы для Микроскопии и Анализа
microscop@microscop.ru

Целью настоящего доклада является представление результатов многолетнего цикла работ по исследованию биологических объектов методами объемной микроскопии и перспектив дальнейших исследований.

В последнее время все большую актуальность приобретают методы объемной микроскопии и средства 3D-визуализации микроструктур: объемные реконструкции исследуемого объекта выполняются в макро-, микро- и субмикронном/нанометровом масштабе, позволяющие лучше понять пространственные взаимоотношения элементов исследуемого объекта на разных уровнях структурной детализации и получить полную морфологическую картину – от органа до клетки и субклеточных структур.

Наши методы мультимасштабной объемной микроскопии позволяют не только проводить количественные структурные исследования, но и моделировать функциональные процессы в тканях, такие как капиллярные процессы, перфузии, газообмен.

Мультимасштабность исследований обеспечивается современными аппаратными средствами, которыми располагает ЦКП «Микроанализ», в частности растровая электронно-ионная микроскопия FIB/SEM, просвечивающая электронная микроскопия, рентгеновская микротомография (рентгеновская микроскопия), а также программные средства реконструкции, визуализации, количественных расчетов и функционального моделирования тканей и органов (AMIRA Resolve RT, AVIZO Fire, Xlab HYDRO).

В докладе представлены результаты применения методов и возможностей мультимасштабной объемной микроскопии и 3D-реконструкции при исследовании биологических объектов, а именно:

- Исследование объемных клеточных структур коры головного мозга человека;
- Объемная реконструкция клеточных структур и микрофлоры эпителия трахеи мыши;
- Анализ и применение полученной информации для численно моделирования;
- Объемная микроскопия поверхности металла, пораженной биокоррозией.

Данные объемной микроскопии дополняют и расширяют возможности традиционных методов структурных биологических исследований, таких как конфокальная и световая микроскопия.

В перспективе планируется разработка новых методик мультимасштабной объемной микроскопии применительно к биологическим объектам на основе принципов корреляционной микроскопии, а также применение методов трехмерной визуализации в области криомикроскопии, микроскопии естественной среды и электронной микротомографии.

A novel tunable laser diode microrefractometric and goniometric spectrotomography based on multi-axis robotized Feodorov stage and the multi- wavelength spectro-refrctometric technology of the data analysis

Notchenko A.V.[1], Oganessian V.A.[2], Gradov O.V.[3]

[1]Moscow, Institute for Information Transmission Problems, RAS; [2]Bauman Moscow State Technical University; [3]Moscow, Institute for Energy Problems of Chemical Physics, RAS.

The diagnostic potential of non-laser microrefractometric measurements for the analysis of the endocrine functions [1-3] and in clinical microbiological studies [4-6] is well known in modern physico-chemical medicine. The need of their implementation into the practice of microtomography is proved by the fact that in the novel papers on label-free visualization [7], optofluidics of biomolecular samples considering the capillary phenomena [8], as well as in the biological fiber technique [9] one has to use microrefractometric sensors and to refer to the early papers considering the microrefractometric approaches. Nevertheless, there are still no precedents of using laser refractography [10] or spectral laser refractography in non- absorption microtomography. We propose to use a rotational goniometric stage for 3D reconstruction, with either 3, 4 or 5 axes in different modifications [11-14], which represents a refractometer from the standpoint of optics. In order to provide a sufficient image quality we propose to use in 3D reconstruction the refraction criterion at different wavelengths, i.e. a spectrorefractometric microtomographical reconstruction based on tunable laser diodes, and hence, a compatible with it TDLS.

[1] G.Gerzeli and E.Mira, Acta Anat. Vol. 65, No. 1, pp. 256-274 (1966).
[2] G.Gerzeli, E.Mira and G. Bernocchi, Acta Anat., Vol. 88, No. 2, pp. 245-266 (1974).
[3] G. Gerzeli and S. Barni, Riv. Istochim. Norm. Patol., Vol. 20, No. 1-3, pp. 67-88 (1976). [4] B.Ju. Shuster, Zhurn. Mikrob., Epidemiol. i Immunobiol., 44, pp. 28-33 (1967). [Russian]
[5] B.A. Fihman and M.D. Prjadkina. Ibid., 32, pp. 60-64 (1961). [Russian]
[6] B.A. Fihman Pokazateli prelomlenija zhivyh bakterial'nyh kletok. In: «Nauchnye osnovy proizvodstva vakcin i syvorotok», Moscow, Medicina, 1965, pp. 36-44. [Russian]
[7] G. Gauglitz and G. Proll. Adv. Biochem. Eng. Biotech., Vol. 109, pp. 395-432 (2008).
[8] K.J. Rowland, A. François, P. Hoffmann and T.M. Monro. Opt. Expr., 21(9), pp. 11492- 11505 (2013).
[9] B. Wittgren, M. Stefansson and B. Porsch, Journ. Chromatogr. A., Vol. 1082, No. 2, pp. 166-175 (2005).
[10] O. A. Evtihieva, I. L. Raskovskaja and B. S. Rinkevichjus, Lazernaja refraktografija, Moscow, Fizmatlit, 2008, 175 p. [Russian]
[11] A.F. Hallimond and E.W. Taylor. Mineralogical Magazine, Vol. 29, pp. 150-162 (1950).
[12] E.S. Fedorov, Tschermak's Mineral. Petrograph. Mittheil., Vol. 12, pp. 505-509 (1892).
[13] E.S. Fedorov, Zeitschrift für Kristallogr. und Mineralogie, Vol. 22, pp. 229-268 (1894). [14] P.R.J. Naidu. 4-Axes Universal Stage // Madras, Com. Print. Pub. House, 1958, 106 p. [15] O.V. Gradov, A.V. Notchenko and V.A. Oganesssian // The 3rd International Conference "Practical microtomography", pp. 41-44 (2014) [Russian; with Eng. title]

Multispectral topological laser speckle analyzers of proliferation and differentiation activity during morphogenesis based on tunable laser diodes and spectrometric fingerprinting of the cell cycle stages

Oganessian V.A.[1], Notchenko A.V.[2], Gradov O.V.[3]

[1]Moscow, Bauman Moscow State Technical University;
[2]Moscow, Institute for Information Transmission Problems, RAS;
[3]Moscow, Institute for Energy Problems of Chemical Physics, RAS.

An automated system for morpho-topological determination of the cell division phases and structural differentiation of tissues during morphogenesis was implemented on the basis of topological properties of the cellular cultures, analyzed within the theory of sets. A simple robotic hardware and software system based on a Zeiss microscope with a modified stage and a multi-axis robotic manipulator allows to control the laser beam position, to carry out the angular irradiation of the samples using tunable laser diode sources. In the case of selective fluorescent staining which reveals the intracellular agents responsible for the histogenesis and morphogenesis regulation the use of tunable lasers with different spectral parameters allows to distinguish between the various cell types, since the topological tissue speckle patterns of different subpopulations corresponding to different wavelengths are rather different. We have currently developed a special software for the analysis and recognition of the patterns obtained from the setup described above, as well as the GUI for the precision positioning control of the stage relative to the tunable laser diode sources. Using spectrozonal overlap of the contours of the cellular speckles and the fluorescent patterns one can reveal the coherence of the functional cellular assemblies and subpopulations in tissues, cultures or an experimental matrix. This allows to obtain spectrally verifiable and derived from the local TDLS data on the metabolic relationships in a tissue or a cell culture, plasticity and adaptability of the cells (according to the gradient of the spectrochemically selective staining between different cellular points). The early prototypes of the above system without tunable diode lasers and spectral subsystems were described in [1-5], while this report describes for the very first time its spectral modification based on tunable diode lasers.

[1] A.V. Notchenko and O.V. Gradov, Visualization, Image Processing and Computation in Biomedicine, Vol. 2, DOI: 10.1615/VisualizImageProcComputatBiomed.2013005967 (2013) [2] A.V. Notchenko and O.V. Gradov, Zhurn. Radioel. [Journ. Radioelectr.], 1, # 6 (2012). [3] Notchenko A.V., Gradov O.V. Topological laser speckle analyzer of differentiation and proliferation activity during morphogenesis in cell cultures. Index. in: Max Planck Institute of RCG Libr. [index.]: http://core.coll.mpg.de/Record/DOAJ023272759 (2011)
[4] O.V. Gradov, A.V. Notchenko and V.A. Oganesssian // The 3rd International Conference "Practical microtomography", pp. 41-44 (2014) [Russian; with Eng. title]
[5] Gradov O.V., Notchenko A.V., Oganessian V.A. Mechanotronic Neurogoniometry For *in vivo* & *in situ* Measurements on Neuroblast Cultures, Neurosphere-Like Stem Cell Clusters, Embryonic Brain Tissues and Living Brain Slices. The Skoltech Biomedical Conf: "Towards Therapies of the Future" (May 26-28, 2014). DOI: 10.13140/2.1.2616.1281 (2014).

Имgдt мs д д мжgтзт м дs цмжgтзт жg чщфms пйцтьgтзт цфдg тфщд

2Д2S дщфчщд[1*] 0Т 2Т мщднптжд[1]0 2ждg I фдs йп [1]0У2Т 2ждg I йфзйg йg йgйзтчйg[1]0Д2Дщt дgтжд[1]0S 2S 2 т1 тзйgфддu[1]0П2S 2S д мщйng[1]

[1] *Cell Biology, Department of Biology, Faculty of Science, Utrecht University, Padualaan 8, 3584 CH Utrecht, The Netherlands*

[*] *e-mail: y.katrukha@uu.nl*

Изучение поведения внутриклеточных частиц-проб при помощи микроскопии высокого разрешения помогает понять, как организация и динамика цитоскелета влияет на процессы цитоплазматического транспорта. В ряде недавно опубликованных работ, где в качестве частиц использовались пластиковые сферы или карбоновые нанотрубки, наблюдались неожиданно низкие величины коэффициента диффузии [1,2]. Исходя из этого был сделан вывод, что характеристики как пассивного диффузионного, так и активного, осуществляющегося по микротрубочкам, транспорта значительно ограничены активными флуктуациями сети актинового цитоскелета, в который погружены частицы-трейсеры. Тем не менее, вопрос о том, как высокая пространственная неоднородность организация актина и микротрубочек влияет на поведение проб, остается мало изученным.

В данной работе мы разработали новый подход к помещению проб внутри клетки и их последующей функционализации и применили его для анализа внутриклеточной динамики цитоплазматических квантовых точек (КТ) в различных частях клетки. Мы обнаружили, что квантовые точки либо оказываются захваченными на периферии клетки плотной актиновой сетью, либо свободно двигаются в областях клетки, лишенных актина. Высокоскоростная видеосъемка показала присутствие двух подгрупп диффундирующих квантовых точек, средний коэффициент диффузии между которыми различается почти на два порядка. Количество точек в «быстрой» подгруппе увеличилось после деполимеризации актина. Коэффициенты диффузии квантовых точек, которые были связаны с белками, расположенными на внутриклеточных мембранах, оказались в промежуточном диапазоне.

В последней части работы мы исследовали движение КТ по микротрубочкам под действием кинезинов различных семейств. В движении кинезинов-2, 3 и 4 мы не наблюдали значительных поперечных флуктуаций (вызванных актином), тогда как траектории КТ связанных с кинезином-1 резко меняли направление случайным образом. Мы обнаружили, что подгруппа микротрубочек, по которым предпочтительно двигается кинезин-1, подвергается более частым механическим перестройкам. В заключении мы приходим к выводу, что пространственная и структурная неоднородность цитоскелета вызывает разнообразие неравновесной клеточной динамики.

[1] M. Guo, *et al.* “Probing the stochastic, motor-driven properties of the cytoplasm using force spectrum microscopy.” *Cell* **158**:822-832 (2014)

[2] N. Fakhri *et al.* “High-resolution mapping of intracellular fluctuations using carbon nanotubes.” *Science* **344**:1031-1035 (2014).

тжфйt йggя н чфтжйg фдлжмцмєфй мфдцтфgтн дs ч цмs м

Д2 2И єыйgs т[1,2,3]

[1] ФГБУН Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия
[2] Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия
[3] ФГБУН Государственный научный центр РФ - Институт медико-биологических проблем РАН , Москва, Россия
e-mail: alexander-dyachenkol@yandex.ru

Респираторная акустика как область практической диагностики легочных заболеваний насчитывает, по-видимому, более 2000 лет. Респираторная акустика как область научного знания возникла почти 200 лет назад, когда René Laënnec (1781-1826) в 1816 г. изобрел стетоскоп, позволивший начать систематические исследования легочных звуков.

В последние десятилетия компьютеризованный анализ легочных звуков (Computerized Respiratory Sounds Analysis (CRSA) получает все более широкое распространение. Его распространению способствует доступность высококачественных и недорогих средств регистрации и анализа легочных звуков. Не случайно CRSA широко используется врачами Японии.

Современный уровень развития респираторной акустики определяется как возможностями регистрации и анализа звуков в легких, так и пониманием механизмов генерации и распространения звуков в системе дыхания.

Из всего огромного круга вопросов в настоящем сообщении рассматривается только малая часть респираторной акустики, связанная с физикой распространения звука и в целом механических колебаний в системе дыхания.

Подробно рассматриваются экспериментальные данные и модели распространения и затухания звука в легочной ткани и в системе дыхания в целом. При анализе распространения волн необходимо учитывать, что система дыхания является многокомпонентной и многослойной системой. С точки зрения акустики обычных звуковых частот легочная ткань – это пористая среда, причем объемная доля воздуха всего в несколько раз больше объемной доли ткани, что создает значительные трудности для теоретического описания акустических свойств. Дополнительные трудности возникают из-за иерархического строения дыхательных путей и кровеносных сосудов. Поэтому переход к континуальному описанию среды имеет особенности.

Рассматривается обнаруженное в последние годы «окно прозрачности» легких для акустических волн в диапазоне частот 10-100 кГц. Обсуждается перспективность исследований распространения звука на этих частотах для создания метода акустической томографии легких.

Хъйgs д т ті йggт цйн цтgтж йфиъд ж чщгн мt t йф мм тt т жйнжпйц- фйті фдлгждgмє

Д2Д2Х м тжд[1]0Д2G2Т мщднптж s дє [1], Д2 2И єыйgs т [1,2,3]

[1] *Учреждение Российской академии наук ГНЦ РФ - Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия*
[2] *Учреждение Российской академии наук Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия*
[3]*Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия*

В эксперименте с 5-суточной сухой иммерсией с участием 7 здоровых мужчин в возрасте от 21 до 25 лет в ГНЦ РФ - ИМБП РАН [1] проведено изучение динамики параметров I-го и II-го тонов сердца. Тоны сердца регистрировали с помощью микрофона. Зарегистрированные звуки сердца подвергали непрерывному вейвлет-анализу на базе программного обеспечения «Акустокард», разработанного сотрудниками МГТУ им. Н.Э. Баумана и ЗАО «НПО «Эшелон» к.т.н. Горшковым Ю.Г., Каиндиным А.М., Романовским К.В. [2]. Использовали материнский вейвлет Морле с полосой частот от 1 до 2000 Гц и коэффициентом масштабирования 10. Определяли частотный разброс I-го и II-го тонов до начала «сухой» иммерсии, на 1-е и 4-е сутки «сухой» иммерсии и через день после её окончания. В каждой серии испытаний получали 5 записей тонов сердца: по одной записи длительностью 10 секунд на каждую точку выслушивания. Точки выслушивания соответствовали стандартным точкам аускультации сердца: 1 – околососковая точка слева, 2 – второе межреберье справа, 3 – второе межреберье слева, 4 – четвертое межреберье слева (точка Боткина), 5 – посреди грудины, у основания мечевидного отростка. В настоящей работе исследованы тоны сердца (всего 34 записи), записанные в точке выслушивания номер 5, точке наилучшего выслушивания трехстворчатого клапана.

При помощи вейвлет преобразований были получены следующие параметры: частоты нижней и верхней границ акустокардиограммы (АКГ) (f I- II тон ниж, f I- II тон верх), частоты амплитудных максимумов АКГ (f I- II тон макс), временной интервал между I-ым и II-ым тоном (Δt I-II), временной интервал между двумя соседними первым и вторым тонами (ΔT I-I, ΔT II -II).

По результатам исследования, ширина частотного спектра первого тона в условиях 5-суточной иммерсии, начиная с 4-х суток, расширяется как в область высоких, так и в область низких частот; аналогичные, но менее выраженные, изменения происходят и с частотным спектром II-го тона. Так, фоновые значения f I тон ниж и f I тон верх составили 22 Гц и 75 Гц соответственно, на 4-е сутки – 20 Гц и 94 Гц. Фоновые значения f II тон ниж и f II тон верх составили 28,5 Гц и 74,5 Гц соответственно, на 4-е сутки – 25,5 Гц и 75 Гц, в данном случае эти изменения не были достоверными.

На вторые сутки после окончания иммерсии частотный спектр I-го тона по сравнению с фоновыми значениями сохраняет увеличенный диапазон частот, что говорит о длительном периоде восстановления и соответствует литературным данным. Особенно хорошо этот эффект заметен на примере f I тон верх , где различия были достоверными (фон: f I тон верх = 75 Гц, последействие: f I тон верх = 92,5 Гц).

Возможно, расширение частотного спектра I-го и II-го тонов сердца в иммерсии связано с двумя причинами: 1) Перемещением жидких сред организма (прежде всего – крови) в грудную клетку. Это может изменить акустические свойства тканей, окружающих клапаны и способствовать более слабому затуханию звуков при прохождении звуков от клапанов до грудины. 2) Вызванными иммерсией изменениями в биомеханике самой системы кровообращения. Однако, данные предположения нуждаются в дополнительной экспериментальной проверке путем сопоставления перемещения жидких сред и изменения спектра тонов сердца, а также параметров кровообращения и тонов сердца.

[1] Михайловская А.Н., Осипова А.А., Дьяченко А.И. Акустические и спирометрические показатели шумов форсированного выдоха в условиях 5-суточной иммерсии,"Авиакосмическая и экологическая медицина" 2011. Т. 45, № 6 (32).

[2] http://acustocard.ru/

Т тийпмфтгждgмйt йщдgмлt д фя жд лдийфкs м ия щдgмє

Simulation of breath hold failed

1 *1,2,3* *1*

[1] ГНЦ РФ – Институт медико-биологический проблем РАН, Москва, Россия

[2] Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия

[3] Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН, Москва, Россия

Тел.: +7(499)195-63-91; факс: +7(499)195-63-91; e-mail: der.spiegel@mail.ru

Проблеме произвольной задержки дыхания и ее срыва в последние десятилетия уделяется большое внимание. Однако до сих пор точно не известны все механизмы, препятствующие проведению задержки дыхания до потери сознания. Особый интерес вызывает исследование физиологических механизмов срыва задержки [1,2]. Большинство экспериментальных исследований с участием человека носят феноменологический характер, так как экспериментальное изучение тонких нейрофизиологических процессов проводится только на животных. Поэтому одним из эффективных способов исследования механизмов произвольной задержки дыхания и ее срыва у человека является математическое моделирование, позволяющее теоретически оценить возможный вклад различных процессов в срыв задержки дыхания.

Целью данного исследования являлась разработка модели дыхательной системы человека, включающей в себя как генератор дыхательного ритма, так и газообмен в легких и тканях, а также перенос газов кровью; постановка эксперимента для проверки результатов моделирования и оценка некоторых механизмов срыва задержки дыхания.

Рабочей гипотезой модели являлось предположение о том, что основную роль в формировании стимула, вызывающего срыв задержки дыхания, играют хеморецепторы, реагирующие на изменение газового состава крови. Разработанная модель представляет собой развитие модели [3], описывающей динамику электрической активности дыхательных мышц. На основе сравнения расчетной зависимости диафрагмальной активности от длительности задержки дыхания и измеренной длительности задержки планируется оценка индивидуальных порогов срыва задержки дыхания.

В качестве экспериментальных методик предполагается использование задержки дыхания на вдохе и на выдохе, с фиксированием момента возобновления активности дыхательных мышц. Таким образом, возможно определение физиологического порога, по достижении которого наступают непроизвольные сокращения дыхательных мышц, и волевого порога, за которым следует срыв задержки дыхания. Причем, если величиной физиологического порога можно попытаться охарактеризовать хемочувствительность системы дыхания, то по волевому порогу можно судить о сопротивляемости организма стимулу срыва задержки дыхания и эффективности тренировок по повышению этой сопротивляемости.

Имитация процесса задержки дыхания на основе разработанной модели показала, что задержка дыхания на вдохе всегда является более продолжительной, чем на выдохе. Основной причиной этого различия является больший объем альвеолярного пространства на вдохе, что уменьшает скорость снижения парциального давления кислорода и повышения парциального давления углекислого газа.

Модельный расчет был применен к ряду экспериментальных данных. Газовый состав альвеолярного воздуха в момент срыва задержки дыхания на вдохе хорошо согласуется с моделью. Модель и концепция индивидуального порога удовлетворительно объясняют соотношение времен задержки дыхания при задержках на вдохе и на выдохе.

1. Бреслав И.С., Бедров Я.А. и Шмелева А.М.; «К анализу императивного стимула, ограничивающего произвольную задержку дыхания» / Физиологический журнал СССР им. И.М. Сеченова, 1976. №7. С.997-1005.
2. M.J. Parkes; «Breath-holding and its breakpoint» / Exp Physiol 91.1 pp 1–15.
3. A. Ben-Tal and J.C. Smith; «A model for control of breathing in mammals: coupling neural dynamics to peripheral gas exchange and transport» / J Theor Biol. 2008; 251(3): pp 480–497.

Ия щдgмй ти тцфмьдцйп gя t иджпйgмйt шмлмтптзмый s мй шшйsця м йф йs цмжя фмt йgйgмє

в 2 2 йt йgтж[1,2,*]

[1] *ГНЦ РФ - Институт медико-биологических проблем РАН, Москва, Россия*
[2] *Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия*
[*] *e-mail: semenov.yury@gmail.com*

Термин *дыхание под отрицательным давлением (negative pressure breathing)* используют для описания такого режима дыхания, при котором на протяжении всего дыхательного цикла или на отдельных его фазах в дыхательных путях поддерживают заданное давление ниже атмосферного. Причем разрежение в дыхательных путях больше по величине, чем наблюдаемое при спокойном вдохе, а длительность такого режима дыхания должна составлять не менее нескольких десятков дыхательных циклов. Дыхание под отрицательным давлением может использоваться в исследовательских целях, при проведении лечебных мероприятий, спортивных тренировок или является побочным эффектом использования средств защиты органов дыхания, например, при применении противогаза. Величина разрежения в верхних дыхательных путях при дыхании под отрицательным давлением может лежать в диапазоне 5 – 50 см вод. ст., при длительном применении не более 20 см вод.ст.

Дыхание под отрицательным давлением по физическому механизму близко к дыханию с повышенным инспираторным сопротивлением, и в некоторых случаях физиологические эффекты данных режимов дыхания могут быть похожи. Однако в силу независимости заданного уровня разрежения от величины инспираторного или экспираторного потока физиологические реакции, наблюдаемые при дыхании под отрицательным давлением, могут отличаться от реакций на дыхание с повышенным сопротивлением. Данные режимы дыхания следует рассматривать отдельно. В отличие от дыхания с повышенным сопротивлением, привлекавшего внимание многих исследователей, дыхание под отрицательным давлением остается мало изученным.

Дыхание под отрицательным давлением возможно реализовать как на протяжении всего дыхательного цикла, так и на отдельных его фазах. Вариант с разрежением только на вдохе технически проще. Поэтому наиболее изученными являются два вида дыхания под отрицательным давлением: на протяжении всего дыхательного цикла (ДОД) и только на вдохе (ДОДвд).

Вне зависимости от варианта дыхания под отрицательным давлением первым звеном в цепочке физиологических реакции, вызываемых ДОД и ДОДвд, по всей видимости, является снижение внутригрудного давления и сопутствующее растяжение различных анатомических структур, расположенных в грудной клетке, в первую очередь – кровеносных сосудов. Снижение внутригрудного давления у человека при ДОД составляет примерно половину от величины разрежения в верхних дыхательных путях [1], аналогичное по величине снижение внутригрудного давления можно ожидать и при ДОДвд во время вдоха.

Со стороны дыхания при ДОД существенных изменений не наблюдается, однако возможен рост частоты дыхания [1]. При ДОДвд происходит существенное снижение частоты дыхания (до четырех раз в минуту) [2] и увеличение дыхательного объема, минутный объем дыхания не изменяется.

Со стороны кровообращения при ДОД может наблюдаться небольшое увеличение ЧСС, артериальное давление практически не изменяется, центральное венозное давление существенно снижается [1,3]. При ДОДвд усредненные за несколько минут значения ЧСС и артериального давления не отличаются от контрольных, однако и ЧСС, и артериальное давление испытывают существенные дыхательные колебания [4]. В фазе вдоха происходит снижение артериального давления и ударного объема, компенсируемое ростом ЧСС.

Наблюдаемые со стороны кровообращения эффекты ДОД и ДОДвд косвенно свидетельствуют об увеличении кровенаполнения легких (постоянного при ДОД и только во время вдоха при ДОДвд). Увеличение кровенаполнения легких, вероятно, является основным звеном в цепочке физиологических реакций. Управляемое увеличение кровенаполнения легких при ДОД или ДОДвд позволяет использовать данные режимы дыхания в различных практических приложениях. ДОД было предложено в качестве средства коррекции негативных изменений гемодинамики, происходящих в невесомости, и средства профилактики последствий длительного пребывания в невесомости [1]. ДОДвд усиливает венозный возврат к сердцу и может применяться в ситуациях, связанных с его нежелательным снижением, например при гиповолемии [5]. Также ДОД и ДОДвд позволяют снизить неравномерность вентиляции и перфузии легких, что может быть полезным при лечении туберкулеза. ДОДвд также может быть использовано в спорте для тренировки дыхательных мышц и повышения выносливости спортсменов.

[1] Ж.А. Донина, В.М. Баранов, Н.П. Александрова, А.Д Ноздрачев, "Дыхание и гемодинамика при моделировании физиологических эффектов невесомости", М.: Наука, 2013.

[2] Е.А. Гусева, А.И. Дьяченко, А.В. Суворов и др., "Влияние дыхания с дополнительным сопротивлением на вдохе на кардиореспираторную систему в условиях водной иммерсии " *Альманах клинической медицины*, **17**, 2 (2008).

[3] H. Kaye, H. Kilburn, H.O. Sieker, "Hemodynamic effects of continuous positive and negative pressure breathing in normal man" *Circulation Research,* **8**, 3 (1960).

[4] Ю.С. Семенов, Ю.А. Попова, А.И. Дьяченко и др., "Особенности влияния дыхания под отрицательным давлением на вдохе на кардиореспираторную систему человека в условиях 5-суточной иммерсии", *Авиакосмическая и экологическая медицина,* **45**, 6 (2011).

[5] V. Convertino, W. Cooke, K. Lurie, "Restoration of central blood volume: application of a simple concept and simple device to counteract cardiovascular instability in syncope and hemorrhage", *Gravitational Physiology*, **12**, 1(2005).

Hydrodynamic activation of intravascular blood coagulation in flows of intermediate intensity

Rukhlenko O.S.[1,3], Dudachnko O.A.[1,4], Zlobina K.E.[2], Guria G.Th.[1,2]

1 – Moscow Institute of Physics and Technology
2 – National Research Chnter for Hematology, Russia
3 – Cherkasy National University
4 – Baylor College of Medicine, Rice University, University of Houston
E-mail: aleksey.rukhlenko@gmail.com

An activation of blood coagulation system usually happens in a threshold manner and leads to avalanche-like fibrin generation followed by subsequent thrombus formation. While a lot of attention has been paid to the analysis of blood coagulation processes at low Rhynolds numbers (Rh < 10), clot formation at relatively high Rhynolds numbers (Rh > 10) still remains poorly understood.

The mechanism of blood coagulation activation in intensive blood flow qualitativhly differ from those in slow flows. Namely, in intensive flows vessel wall permeability for a number of procoagulant substances essentially depends on wall shear stress. Present work is devoted to theoretical study of processes of hydrodynamic activation of intravascular blood coagulation under in intensive flow conditions.

Typical scenarios of developmhnt of thrombus formation processes were established. It was shown that in intensive blood flow in presence of recirculation zone the formation of fibrin clot always passes the stage of fibre-like polymer structure formation. The direction of fibre-like structure growth is determined by the blood flow topology. Namely, the fibre-like structure grows along the border separating the straight and closed flow streamlines (separatrix). The subsequent development of coagulation processes may lead either to formation of massive solid thrombus or to formation of a filament-like loose polymer structure floating in the flow. The results obtained give evidence for the conclusion that detection of intravascular fibre-like structures by means of ultrasound techniques may serve as an early predictor of subsequent thrombosis events.

Parametric diagrams of stability of liquid state of blood were established. It appeared that in intensive blood flow the activation of blood coagulation system may result not only as a result of local blood flow reduction, as occurs at low Rhynolds numbers, but also as a result of the super-threshold increase of flow intensity. The dependence of blood coagulation threshold upon the geometrical parameters of atherosclerotic plaque was explored. The results indicate that under intensive blood flow conditions (Rh 100) the most thrombogenous plaques are the medium-sized ones (resulting in less than 50% of lumen area reduction).

References:

1. O.S. Rukhlenko, O.A. Dudchenko, K.E. Zlobina, G.Th. Guria. Mathematical modeling of intravascular blood

Internal models in postural control and sensory-motor integration

Y. S. Levik

Institute for information transmission problems, Moscow

The theory of reflexes has been influential since Sherrington and Pavlov. In theory motor and postural complexities were described as coordination of multiple reflexes and their "switching". However these interpretations ran into a number of problems, so a new theory was needed. While maintaining posture and performing voluntary movements, the brain must solve the problem of coordination of afferent information of different modalities and controlling of complex articulated structure of human body. Nicolai Bernstein proposed new approach stressing not “reactions” but “actions”. His scheme of multi-level hierarchical organization of movements included levels dealing with representations of spatial and topological aspects of movements. V.S. Gurfinkel and colleagues developed these new ideas and applied them to motor control in humans (and animals). He realized that motor tasks require elaboration of internal model of own body and extrapersonal space and developed a new paradigm in physiology of motor system – the study of the role of the internal representation (internal model of body) in the processing of sensory information and accomplishing of spatially oriented movements. The core of the new theory was that an internal model universally handles perceptions, posture and movements. They demonstrated that reactions that in animals are considered as classic examples of postural reflex automatisms, in humans are to a large extent determined by the state of the internal model. Investigations of the coordinate system used by the central nervous system in the planning of spatially oriented movements have shown that the transition from the egocentric coordinate system to allocentric leads to a change in the interpretation of sensory signals and to the modification of motor reactions that occur in response to these signals. Thus, classic paradigms for simply using reflex automatisms are shifting to implementation of internal models for shaping reflex responses and selecting input-output pathways appropriate for the task at hand. Studies on the influence of the internal representation of the own body and of the external space on postural responses, eye movements and tone of axial muscles deepened our understanding of the role of higher levels of CNS in control of posture and movement. So, the Russian scientific school made an important step to deeper understanding of organization of movements and initiated a paradigm shift in motor control theory – from reflexes to internal model of the body.

Джцтжтпgя мgцфтgмлдъмм днs тжтн дs цмжgт цм жt тийп gтн gйнфтggтн йцм фйпds дъмтggтн мgд цмьйs тн пд цмьgт ц

ИZS 2.Лйgифмs тж*[1,2]0Д2Ж2У дфд s йжтж[2]

[1]*Московский физико-технический институт (государственный университет), Долгопрудный, Россия*

[2]*Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия*

* *e-mail: dzendrikov@gmail.com*

В планарных нейронных сетях, выращенных in vitro из первоначально диссоциированных нейронов коры или гиппокампа, наблюдается спонтанная воспроизводящаяся кратковременная (100мс) синхронизация спайковой активности. Это явление называется популяционной пачкой (ПП) или сетевым спайком [1]. Существуют экспериментальные предпосылки [2] того, что ПП может распространяться по нейронной сети как бегущая волна, расходящаяся из некоторого случайного центра.

Мы обобщили результаты [3], где ПП возникали в модельной нейронной сети из leaky integrate-and-fire (LIF) нейронов с кратковременной релаксационной синаптической пластичностью, на случай пространственно-зависимой топологии, когда вероятность образования связи между нейронами зависит от их взаимного расположения [4]. В частности, мы показали, что типичная популяционная пачка имеет сложную пространственную динамику с несколькими случайными источниками возникновения спайковой синхронизации, из которых она распространяется по плоской сети в виде бегущих волн, аналогично расходящимся круговым волнам на поверхности воды, возникающим в результате её локального возмущения. Это качественно согласуется с результатами [2].

[1] Eytan and S. Marom. Dynamics and e ective topology underlying synchronization in networks of cortical neurons. J. Neurosci. 26, 8465-8476 (2006)

[2] E. Maeda, H.P. Robinson, A. Kawana. The mechanisms of generation and propagation of synchronized bursting in developing networks of cortical neurons. J. Neurosci. 15, 6834-6845 (1995)

[3] M. Tsodyks, A. Uziel and H. Markram. Synchrony generation in recurrent networks with frequency-dependent synapses. J. Neurosci. 20, RC50 (2000)

[4] R.D. Traub and R. Miles. Neuronal Networks of the Hippocampus. Cambridge University Press, 1991

Жidmt тийн цжмй gитзйggтзт gйнфtt тичпєцтфд ьййптжйs д P r жтитфд цжтфmt я t зtt тптзtt gms тцмgтжтзт дъйцмпщтпmgтжтзт фйьй цтфд дп шд цм д

2G2П s t дgтжд[1,2]0Т 2Д2 чпй s т[1,2]0И2 2S чп i дъs мн[1,2]0Д2 2У дфдt тgтж[1,2]0JZX2 йg1 s дфйж[1,2,3]0И2Д2Итпзмщ[1,2]0Т 2У2S мф мьgms тж

[1]Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова, Москва
[2]Биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва
[3]Московский Физико-Технический Институт
e-mail: ekaterina-lyukmanova@yandex.ru

Никотиновый ацетилхолиновый рецептор (nAChR) является лигандозависимым ионным каналом. С дисфункциями nAChR связаны возникновение и развитие ряда расстройств нервной, мышечной, иммунной и эндокринной систем, а также, возможно, развитие некоторых онкологических заболеваний. В современной фармакологии лигандозависимые ионные каналы, к которым относится и nAChR, рассматриваются в качестве одной из основных мишеней для создания новых лекарственных препаратов.

Открытие в центральной нервной системе и других тканях млекопитающих эндогенных нейропептидов семейства Ly6/uPAR, голомологичных «трехпетельным» альфа-нейротоксинам яда змей, вызвало огромный интерес к этим молекулам. В отличие от альфа-нейротоксинов, высокоспецифичных ингибиторов nAChR, эндогенные нейропептиды (Lynx1, SLURP-1 и SLURP-2) проявляют активность только в присутствии агонистов рецептора, модулируя (увеличивая/уменьшая) токи через канал nAChR.

В работе получен ген химерного белка, состоящего из внеклеточного домена никотинового ацетилхолинового рецептора альфа 7 типа и ацетилхолин-связывающего белка из Lymnaea stagnalis (альфа7-АХСБ), и получен экспрессионный вектор pPICZαA/L10, содержащий ген альфа7-АХСБ. Разработана система рекомбинантной продукции альфа7-АХСБ в эукариотических клетках *Pichia pastoris*, а также протоколы для выделения и очистки целевого белка. Наработаны миллиграммовые количества ^{15}N-изотопно-меченого варианта нейромодулятора человека Lynx1 и проведены предварительные эксперименты по взаимодействию нейромодулятора Lynx1 с альфа7-АХСБ методами ЯМР-спектроскопии. Показано, что при этом взаимодействии наблюдается селективное уширение ЯМР-сигналов, принадлежащих остаткам первой петли и «головы» нейромодулятора. Это свидетельствует о наличии специфического взаимодействия между этими регионами Lynx1 и химерным белком.

Работа подержана грантом РФФИ № 14-04-01376.

Дѕцмждъмє м ч фджпйgмйфмцt мый ѕмt м ижмкйgмєt м ѕтgйьgт цйн ч ьйптжйѕд

тпт тжд 2Д2[1]0 йпмтgтжЖ2Д2[1]0 К ждg ѕмн И2 2[1]0 ждgйgѕ т в 2У2[2]0 З чфшмgѕйп Ж2 2[3]

[1]Институт проблем передачи информации им. А. А. Харкевича, РАН, Москва, Россия
[2] Laboratory of Neuromotor Physiology, IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy
[3] Biomedical Engineering Department, Oregon Health and Science University, Portland, OR, USA

Ползание, ходьба, бег, плавание – все это примеры циклических движений, в основе которых лежат пейсмекерные свойства нервных сетей спинного мозга. У большего числа высших млекопитающих, включая человека, существование специализированных нейронных сетей (так называемые центральные генераторы ритмики, ЦГР), лежащих в основе управления локомоторными движениями, считается общепризнанным фактом. На животных была показана способность нейронных сетей, локализованных в люмбосакральном отделе спинного мозга, генерировать ритмическую активность в отсутствие как корковых влияний, так и сенсорной обратной связи. В то же время у человека существование таких ЦГР и их роль в управлении локомоторными движениями до конца не выяснена. Для исследования ритмогенеза человека уникальной моделью является вывешивание ног «в воздухе» при горизонтальном положении тела и конечностей , т к в этом положении отсутствие контакта с опорой, снятие задачи поддержания равновесия и минимальное влияние гравитации облегчают доступ к генераторным цепям спинного мозга, и позволяют исследовать возможность их активации и управления. В условиях вывески была показана способность центральной нервной системы генерировать непроизвольные ритмические движения ног воздействием на афферентные входы вибрацией мышц ног, электрической стимуляцией нервов, иннервирующих стопу, а также центральными влияниями: прием Ендрассика, феномен Конштамма. Управление такими ритмическими движениями может осуществляться симуляцией опорной афферентации, выполнением ментальной задачи на фоне вызванных движений, прямой активацией кортико-спинального тракта. Вызванные движения были сходны по своим кинематическим и электрофизиологическим характеристикам с произвольными шагательными движениями в тех же условиях. Методом тестирования Н-рефлекторной возбудимости мотонейронов спинного мозга и методом транскраниальной магнитной стимуляции моторной коры показано, что в генерации непроизвольных ритмических движений конечностей человека участвуют как нейронные цепи спинного мозга, так и нейроны моторной коры мозга, которые вносят существенный вклад в общий паттерн шагания.

Другой существенной чертой локомоции человека являются сочетанные движения верхних и нижних конечностей. В экспериментах на животных показано существование генераторных сетей спинного мозга, активирующих ритмические движения как задних, так и передних конечностей. В предположении, что механизм генерации ритмических движений рук может иметь общие черты с таковым у животных, было проведено исследование возможности активации непроизвольных качательных движений рук воздействиями, аналогичными используемыми для активации непроизвольной шагательной ритмики. Для этого использовали экспериментальную установку с блоком для вывески верхних конечностей в горизонтальной плоскости. Показано, что цервикальный отдел спинного мозга, также как и люмбарный, обладает нейронными сетями, способными генерировать ритмические движения рук. Также было показано, что движения верхних конечностей оказывают существенное влияние на паттерн как произвольных, так и вызванных шагательных движений, что указывает на тесное взаимодействие этих двух уровней управления ритмическими движениями.

Таким образом, получены косвенные доказательства существования нейронных сетей спинного мозга, генерирующих ритмические движения как нижних, так и верхних конечностей, и показана возможность их активации и управления внешними неинвазивными воздействиями. Существование таких генераторных механизмов и возможность влиять на их работу могут быть использованы в клинической практике для восстановления моторных функций у больных с двигательными нарушениями различной этиологии.

gg тждъмм жфдлфді тцs й тфцйлгжипє мg ждпмитжм і тп gя щ тфдк йgмє t м т тфgт-ижмздцйп gтн м цйt я

Gтжмs тжЖ2 20Т дфця gтжд П2Д20Т тg дщтжG2Ш20Т дщтфцтжG2 2
ООО «Протезно-ортопедическое малое предприятие «ОРТЕЗ»;
115516, г. Москва, ул. Солнечная, д.3.
Тел.: +74953220946, факс: +74953210666, email: mp-ortez@yandex.ru, http://www.mp-ortez.ru/

Для инвалидов и больных с поражениями опорно-двигательной системы одним из важнейших компонентов комплексной реабилитации является ортезирование – обеспечение в зависимости от медицинских показаний индивидуально назначаемыми ортопедическими аппаратами, туторами, корсетами, и другими ортезами.

Однако в последние годы новые современные отечественные ортезы появляются весьма редко. Все чаще в процессе реабилитации используются зарубежные конструкции и применяются иностранные материалы. Найти пути создания инновационных импртозамещающих ортезов из отечественных материалов и внедрить их в практику ортезирования является весьма актуальной задачей.

Целью работы являлась выработка критериального медико-биомеханического системного подхода к оценке опорно-двигательной системы больного, проведение критериального анализа, создание на его основе инновационных высокофункциональных ортезов с использованием отечественных композиционных материалов, применение их в практике и оценка результатов ортезирования.

Пациентами являлись инвалиды и больные с патологиями опорно-двигательной системы различной этиологии, разбитые по группам в соответствии с видом, степенью и уровнем поражения. Больные наблюдались как амбулаторно, так и на базе специализированных лечебных учреждений, реабилитационных центров до ортезирования, в процессе ортезирования и в отдаленный период.

Разработан системный критериальный медико-биомеханический подход к оценке состояния как опорно-двигательной системы больного, так и степени воздействия на нее со стороны ортеза за счет его конструктивных особенностей. В качестве критериев приняты степени свободы, амплитуды движений, моменты сил и координаты осей вращения в суставах конечностей и шарнирах ортезов.

На основе разработанного критериального подхода созданы биомеханические схемы, выработаны медико-технические и биомеханические требования к конструкциям и разработан ряд инновационных ортезов, на каждый из которых получен патент на изобретение, что отражает их новизну.

В результате были получены и внедрены в практику ортопедические аппараты на голеностопный сустав для детей-инвалидов со спастическими параличами с гильзами из композиционных материалов на основе углепластиков и оригинальными упругими полимерными элементами, выполняющими роль голеностопных шарниров.

В разработанных ортопедических аппаратах на верхнюю конечность предложены динамичные углепластиковые гильзы и пространственные узлы оригинальной конфигурации с полимерными шарнирами, а созданные корсеты из углепласта с использованием углеродных, СВМ и «Русар» тканей осуществляют у пациента постоянное деротационное воздействие на туловище в сторону, противоположную дуге искривления оси позвоночника.

Оригинален и модульный ортопедический аппарат для детей с патологиями тазобедренных суставов, в котором имеются упругие элементы.

Проведенное на базе ведущих лечебных учреждений и амбулаторное ортезирование на базе ПРОП МП «ОРТЕЗ» более 300 инвалидов и больных с различными патологиями показало высокую эффективность разработанных ортезов. Отмечалось улучшение биомеханических характеристик движений и повышение функциональных показателей опорно-двигательной системы, улучшение лечебного эффекта.

Выводы:

1. Системный критериальный медико-биомеханический подход позволил создать ряд инновационных высокофункциональных ортезов.
2. Положительные результаты применения разработанных ортезов позволяют широко использовать их в практической работе в ходе комплексной реабилитации детей в стационарах специализированных лечебных учреждений, реабилитационных центров, а также в условиях амбулаторного приема.
3. Для ускорения шагов по созданию импортозамещающих инновационных ортезов, целесообразно создать кластер, включив в него разработчиков, представителей ведущих лечебных учреждений, производителей материалов, полуфабрикатов и ряда других специалистов.

І йлг д gт ц gцйфті тфі ъмм фмt йgйgмйt Утпм3фдшйgд2

Д2 2І тцмg[1]0Ц2 2Ут тжд[1]0ЖЗG2І чфджъйж[2]
[1] *НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва, Россия*
[2] *Институт химической физики РАН, Москва, Россия*
e-mail: botinalex@yahoo.com

йп фді тця 2Изучение взаимодействия углеродного сорбента нового поколения ПолиГрафен со структурой слизистой тонкой кишки и компонентами химуса для определения возможности использования ПолиГрафена для детоксикации общего и селективного действия.

Т дцйфмдпя мt йцтия 2ПолиГрафен – углеродный порошок с высокой удельной поверхностью и удельным весом 0,25г/см^3. Частицы ПолиГрафена выглядят как смятые пленочные структуры или деформированные стопки из 10-40 углеродных слоев, толщина каждой стопки 20-50 нм, что позволяет однозначно отнести данный материал к классу нанокомпозитных сорбентов и графеноподобных форм углерода [1]. Обработка предварительно полученного расширенного графита с помощью ультразвуковых технологий в сочетании с химической модификацией в целом позволяет сохранить многослойность и повысить раскрытие межслойного пространства, которое приводит к частичному отщеплению монослоев графена.

пт жмє s йфмt йgцтж2Гистологическое исследование тонкой кишки. 10-ти крысам через зонд в начальный отдел двенадцатиперстной кишки вводили суспензию ПолиГрафена. Через 2,5 часа крыс забивали, вскрывали брюшную полость и отсекали участки медиального отдела двенадцатиперстной, начального отдела тощей и дистального отдела подвздошной кишки. Образцы помещали в охлажденный раствор фиксатора и обрабатывали по стандартной схеме для гистологического исследования.

Фйлчп цдця 2Результаты проведенных морфологических исследований свидетельствуют о том, что при одноразовом введении суспензии ПолиГрафена через зонд в начальный отдел двенадцатиперстной кишки, через 2,5 часа ПолиГрафен не задерживаясь полностью покидает двенадцатиперстную и начальный отдел тощей кишки. В тот же период времени (через 2,5 часа после введения) ПолиГрафен остается в составе химуса и в люминальной области пристеночной зоны слизистой оболочки дистального отдела подвздошной кишки. При этом ПолиГрафен не проникает непосредственно к поверхности эпителиальных клеток. Это относится не только к достаточно крупным частицам ПолиГрафена (100-500 мкм), но и более мелким частицам (10-50 мкм). Можно предположить, что при одноразовом введении ПолиГрафена, он проходит транзитом через тонкую кишку, не задерживаясь и не проникая непосредственно к поверхности кишечного эпителия, который закрыт непрерывным плотным слизистым слоем, а также в пространство между кишечными ворсинками. По всей вероятности, ПолиГрафен работает, преимущественно в просвете кишечника и на люминальной поверхности слизистого слоя, не оказывая непосредственного цитопротективного действия на кишечный эпителий. Вопрос о распределении частиц ПолиГрафена в просвете кишки и в пристеночной зоне эпителия при длительном (многодневном) его применении остается открытым и требуют проведения дополнительных, хронических исследований.

Полученные данные можно считать хорошей предпосылкой для развития работ с целью создания энтеросорбентов на основе ПолиГрафена.

[1] Буравцев В. Н, Чебышев А.В., Ботин А.С., Попова Т.С. Патент «Сорбент на основе ультрадисперного графита для детоксикации и стерилизации жидких и газообразных сред и способ его получения» RU 2327517, МПК B01J 20/20, C01B 31/04, опубл. 27.06. 2008.

тп лгждgмй тs м пйgg тзт тпмзтзфдшйgд
ипє ийцтs мs дъмм здлгжя щм к миs мщ фйи

Д2 2I тцмg[1]0Ж2G2I чфджьйж[2]0Д2Ж2Gмs тпдйж[2]0Д2 2Утпйцдйж[3]
[1] *НИИ Скорой помощи им. Н.В.Склифосовского, Москва, Россия*
[2] *Институт химической физики РАН, Москва, Россия*
[3] *Московский физико-технический институт*
e-mail: botinalex@yahoo.com

Модифицированный кислородсодержащий графит (МКГ) – оригинальный аналог хорошо известного и широко распространенного терморасширенного графита (ТРГ). Один из вариантов российской технологии получения МКГ запатентован в 2003 году [1]. Было обнаружено, что МКГ образует прочные «комплексы» с микроорганизмами [2]. Материалы типа МКГ и ТРГ обладают очень высокой поглотительной емкостью, особенно по отношению к гидрофобным соединениям (1:30 - 1:100). По этой причине такие материалы эффективно используются для очистки водных растворов и суспензий от широкого спектра органических загрязнений (от бензола до масел). Поскольку оболочки бактерий и вирусов, а также многие токсины – гидрофобны, формы графита, полученные путем термодеструкции, могут эффективно сорбировать и удерживать токсины, антибиотики, вирусные частицы, патогенную микрофлору и многие ксенобиотики (например, диклофенак) [3-5]. Приведенные факты указывают на возможные биотехнологические применения МКГ.

Электронная микроскопия различных образцов МКГ показала, что этот материал представляет собой стопки графеновых листов с кратностью 5-20 в зависимости от технологии приготовления. Многократная химическая модификация и термоактивация позволяет получать материал со стопками меньшей кратности, вплоть до одиночных листов графена. Эти наблюдения позволили считать, что мы имеем дело с окисленным олигографеном (ООГ).

Было показано, что ООГ может быть использован в нескольких областях: как действующая основа и модификатор для энтеросорбентов – препаратов для профилактики и лечения широко распространенных патологий путем связывания и выведения из желудочно-кишечного тракта патогенных веществ и микроорганизмов; в качестве иммуносорбента – основного биоактивного компонента тест-систем для иммунодиагностики вирусных инфекций; поглотителя для очистки воды от вредных примесей – в том числе биологических; поглотителя для стерилизации воздуха. Для микробиологической очистки газовых смесей ООГ использовали в фильтрах типа «кипящий слой». Испытания проводили на экспериментальной базе ИМБП РАН.

Исследование стерилизации жидких сред показало, что ООГ фильтры способны задерживать и инактивировать до 10^6 клеток на 1мг сорбента. Исследование фильтров на основе ООГ показало, что вода из загрязненного открытого источника (городской пруд) после однократной фильтрации через патрон с ООГ приобретает свойства питьевой воды в соответствии с санитарными показателями. Наличие окисленных углеродных остатков наделяет ООГ способностью связывать ионы тяжелых металлов.

Использование ООГ для очистки газовых смесей имеет ещё одну привлекательную перспективу: химическая модификация углеродных остатков (окисление) позволяет легировать сорбент с каталитическими добавками, которые, например, могут окислять окись углерода до двуокиси, а также выполнять другие функции детоксикации.

Сорбенты на основе ООГ могут служить основой для создания комплексных систем с введением дополнительных компонент, имеющих специфические сорбционные характеристики. Это позволяет считать, что сорбенты на основе ООГ являются перспективным материалом для разнообразных применений в области экологии окружающей среды и эндоэкологии – нормализации параметров внутренней среды организма.

[1] Головач О.С.; Махонин И.К.; Фесенко А.В.; Щербаков В.А.; Чебышев А.В. Патент «Модифицированный графит и способ его получения» RU 2198137, C01B31/04, опубл. 10.02.2003.

[2] Буравцев В. Н, Чебышев А.В., Ботин А.С., Попова Т.С. Патент «Сорбент на основе ультрадисперного графита для детоксикации и стерилизации жидких и газообразных сред и способ его получения» RU 2327517, МПК B01J 20/20, C01B 31/04, опубл. 27.06. 2008.

[3] В.Т. Иванова, Я.Е. Курочкина, В.Н. Буравцев, А.В. Николаев, А.В. Тимофеева, Л.А. Баратова.. "Взаимодействия вирусов гриппа А и В с углеродсодержащим сорбентом" Вопросы вирусологии. 2008, т.53, № 2, стр. 40-43.

[4] Иванова В.Т., Курочкина Я.Е., Баратова Л.А., Тимофеева А.В., Буравцев В.Н., Николаев А.В. Патент «Способ получения иммуносорбента для связывания вирусоспецифических антител» RU 2329505, МПК G01N 33/531, опубл. 14.02.2007.

[5] А.В. Тимофеева, Л.П. Терехова, О.А. Галатенко, В.Н. Буравцев, И.В. Толстых, Л.А. Баратова, Г.С. Катруха. «Изучение адсорбционных свойств УДУСа в отношении клеток метициллинорезистентного штамма Staphylococcus aureus (MRSA). Всероссийский симпозиум с международным участием «Биологически активные вещества микроорганизмов прошлое, настоящее, будущее» к 90- литию Н. С. Егорова Москва 27-29 января 2011г., С. 160 (Биофак МГУ).

Фтп м і мтt йимьмg s мй жтн цжд s йgтgд

Итжзчь д Ж2Ж20Фт мg 2G20И єs тжД2в 20

Цель данного обзора определена как описание в известных в настоящее время биомедицинских свойств, некоторых механизмов действия и применения ксенона (Xe) и неполярных газов в биологии и медицине. Во избежание элементарных физико-химических противоречий, во главу изложения материала мы поставим тезис: **gй t тк йц gйнцфдп gдє ,мgйфцgдє - t тпйs чпд ,дцтt - і я ц gдфs тцмs тt 0цйt і тпйй ит мgзтt 2** Самое серьёзное, к чему может привести повышенная концентрация инертных и неполярных газов – это гипоксия, вплоть до летального исхода. Мы считаем, что для оценки биологического действия инертных (в том числе и ксенона) и неполярных газов на живые системы необходимо исходить из ряда положений (принципов):

- рассматривать физико-химические и биологические свойства отдельно легких (H2, He, Ne) и тяжелых (Ar, Kr, Xe) инертных газов, азота, CO2 и других;

- действие инертных газов на биологические системы оценивать с позиции как непосредственного действия – в основном состоянии или с приобретённым индуцированным дипольным моментом (ИДМ), так и их последействия, когда эффекты остаются, а газ, как элемент отсутствует (элиминирует);

- механизм биологического действия инертных газов необходимо рассматривать с позиции образования единого действующего комплекса водного кластера - газ и ассоциаты воды биологических жидкостей;
- поляризация и возникновение индуцированного дипольного момента – это главное во всех физико-химических и биофизических взаимодействиях инертных газов с биосистемами. Недооценка необходимости такого подхода, а так же разграничения прямого действия ксенона и его последействия приводит к получению разнонаправленных эффектов и вводит в заблуждение. Эффекты прямого действия и последействия могут отличаться совершенно противоположной направленностью. Это отчётливо видно по полифункциональности показателей и эффектов у различных авторов, особенно в физиологических исследованиях.

Жглийн цжмй цйффдзйфьтжтзт млпчьйgмє gд к мжя й ті юйѕ ця

Т й йфєѕ тжд 2Д20Ийt митжд 2Ж20Пдздф ѕ тжд Т 2Д20Ийt митж 2Д20З тфєьѕ тж ѕ дє Ц2G20 йфзййжд 2Ж20 Ѕ чпм дg тж З2G20Ут мѕ Ж2G20Ѕ м йпйж 2П20Ѕ тпьдg тжG2Д20 Уйп цйѕ 2 2

Институт цитологии игенетики СО РАН, НИИ физико-химической медицины, НИУ «Институт ядерной физики им. Г.И.Будкера», Институт общей генетики им. Н.И. Вавилова РАН

Изучено воздействие террагерцового излучения на стресс-чувствительные системы клеток E.Coli . При помощи теста Эймса показано отсутствие мутагенного воздействия на живые организмы. Облучение террагерцовым излучением не вызывает хромосомных аберраций стволовых клеток человека, однако меняет состав протеома.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения воздействия террагерцового излучения на живые объекты с целью определения его биобезопасности.

Sтgъй ъмє фйлгgдg тжжзйgйцмsй, Фйлгgдg gдє зйgйцмsд - мзйgйцмый sдє t чля sд

2Ж2Уйцчщгж
Зав. лаб. биомеханических систем Института машиноведения РАН
spetoukhov@gmail.com , http://petoukhov.com/

Доклад посвящен вопросам вибрационной медицины и биологии на основе нового модельного подхода к системам колебательных процессов в генетически наследуемой организации живых тел. Живой организм представляет собой огромный хор согласованных и наследуемых колебательных процессов. С древних времен хрономедицина и биоритмология полагают, что все болезни являются результатом рассогласований в этом упорядоченном множестве колебательных процессов. С формальной точки зрения живой организм является колебательной системой с большим числом степеней свободы. Для изучения таких колебательных систем в теории колебаний используется матричный аппарат моделирования их резонансных особенностей, поскольку матрицы наделены замечательным свойством отображать резонанс, который иногда называют их главным качеством. Автором обнаружено пересечение мира генетических структур с математикой резонансных спектров вибрационных систем со многими степенями свободы. На этой основе развивается матричный анализ систем генетического кодирования и генетических феноменов (Петухов, 2008, 2015; Petoukhov, 2015; Petoukhov, He, 2010). Полученные результаты говорят в пользу следующего:

- алфавиты генетического кода есть алфавиты резонансов; соответственно, генетический код есть код систем резонансов;
- решетки Пеннета, описывающие в генетике полигибридное скрещивание по законам Менделя, аналогичны таблицам наследования собственных значений матриц при тензорном умножении (2*2)-матриц;
- аллели генов, фигурирующие в законах Менделя, можно интерпретировать как резонансы (собственные значения матриц) некоторых колебательных систем;
- основной психофизический закон Вебера-Фехнера и морфогенетические законы филлотаксиса можно моделировать сходным образом на языке резонансов вибросистем с двумя степенями свободы;
- возможна теория морфогенетического («морфорезонансного») поля на основе метрических тензоров и их полей, связанных с системами резонансных частот.

Описаны генетические Фибоначчи-ступенные музыкальные строи, выведенные из параметров ДНК. Московская консерватория, в которой на их основе создается «генетическая музыка», организовала ее первый концерт в Вене 04.06.2015 (его видео дано на сайте http://youtu.be/rB1qi1NtPzw)

Пмцйфдцчфд:

1. Петухов С.В. Матричная генетика, алгебры генетического кода, помехоустойчивость. – М., РХД, 2008, 316 с. (http://petoukhov.com/).
2. Петухов С.В. Вибрационная генетическая биомеханика и наследуемые системы биологических резонансов. - Медицина и высокие технологии, 2015, №2, с. 16-28.
3. Petoukhov S.V. Music and the Modeling Approach to Genetic Systems of Biological Resonances. – Intern. Conf. «ISIS Summit Vienna 2015», Vienna, Austria, 3-7.06.2015 (http://sciforum.net/conference/70/paper/2812).

gшгфt дъмтggт- gцфт мngя н дgдпмлч цтньмжт цм і мт тъмдп gя щ м цйt ж пді т цфчs цчфмфтждggтн жgйь gйн фййий

Д23. Иджя итж s мн
Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники, Минск, Беларусь
[*] *e-mail: agd2011@list.ru*

Биосоциальные системы (БС) являются сообществами, включающими особей (индивидов) одного (гомотипичные) или нескольких видов (гетеротипичные), характеризующиеся коммуникацией, аффилиацией и кооперацией между элементами. БС широко представлены в биосфере и человеческом социуме [1]. В зависимости от числа элементов можно выделить малые ($10 – 10^3$), сложные ($10^4 – 10^7$), ультрасложные ($10^7 – 10^{30}$), суперсистемные (10^{30} до 10^{200}) БС.

Целью исследования является обоснование метода информационно-энтропийного анализа (МИЭА) для оценки устойчивости БС в условиях слабоструктурированной внешней среды (СВС).

В рамках МИЭА степень устойчивости БС в условиях СВС можно охарактеризовать на основе комплекса критериев энтропии, информации, вероятности состояния системы, относительной организованности, анэнтропии, абсолютной энтропии и сложности БС.

1) Энтропия (H) – мера неопределенности (недетерминированности) БС:

$$H = -\sum_{i=1}^{n} \left(P_i * \log_2 P_i \right),$$

где *Pi* – вероятность (или частота) i-го состояния из n возможных в БС. Чем ближе H→0, тем выше детерминированность и устойчивость БС в условиях СВС.

Состояние БС в СВС обусловлена двумя множествами условий {X} и {Y}, где вероятность выполнения условий из {Y} функционирования БС зависит от выполнения условий из {X}, задаваемых СВС. Например, в случае конкуренции между различными сообществами в захвате жизненного пространства и ресурсов, при изменении климата, агрессии, взаимном уничтожении и т.д., среднюю неопределенность состояния БС до совместной реализации условий X и Y можно выразить:

$$H(X,Y)_{БС} = -\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} p(x_i, y_j)\log_2(x_i, y_j), \quad (1)$$

где x_i и y_j – i-е событие из множества факторов {X} и j-е событие из множества факторов {Y}.

2) Информация о БС (I), характеризующая степень упорядоченности системы:

$$I(X,Y) = -\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{m} p(x_i, y_j)\log_2 \frac{p(x_{i,} y_j)}{p(x_i)p(y_j)}, \quad (2)$$

причем $I(X,Y) \geq 0$ и если множества {X} и {Y} независимы, то $I(X,Y) = 0$, если множества зависимы, то $I(X,Y) > 0$ и информацию о БС можно оценить как:

$$I = \log_2 n + \sum_{i=1}^{n} p_i \log_2 p_i \ , \quad (3)$$

где p_i – вероятность (частота); n – число вариантов состояния БС.

3) Вероятность состояния системы (W) – отношение числа состояний K, к числу всех возможных состояний *L*: *W = K/L*. Если *N* – число элементов БС, m_i – число элементов на *i*-м уровне иерархии, то:

$$Q = \frac{N!}{\prod_{i=1}^{N} m_i!} \cdot$$

4) Относительная организованность (R): $R = 1 - \frac{H}{H\max i}$. По классификации систем С.Бира, БС является: вероятностной (стохастической) при $R \leq 0{,}1$; детерминированной при $R > 0{,}3$; квазидетерминированной при $0{,}1 < R \leq 0{,}3$ [2].

5) Анэнтропия (A) – характеристика энтропии, обусловленная влиянием наблюдений на состояние исследуемой системы (мера малых возмущений):

$$A = -\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{n} \ln p_i - \ln N \quad \text{или} \quad A = \frac{\sum_{i=1}^{n} \log_2 P_i}{n} - H\max \cdot \quad (4)$$

6) Абсолютная энтропия (H_a). Если объем факторного пространства внутренних и внешних связей между элементами БС представлен числом M из диапазона N, а m_i – это число заполнения связями *i*-го уровня иерархии БС (т.е. $P(X_i)=m_i/M$), то:

$$H_a = \ln K = M \ln M - \sum_{i=1}^{Y} m_i \ln m_i = -M \sum_{i=1}^{Y} P\left(X_i\right) \ln P\left(X_i\right), \quad (5)$$

где Xi – некоторое отклонение БС от оптимального состояния, характеризующееся набором изменений из Y-диапазона.

7) Сложность (Cmpl) обусловлена структурой БС: числом элементов (N), связей между ними (C) и иерархических уровней (L):

$$Cmpl_{БС} = \sum_{j=1}^{L} L_i N_i \exp\left(C_i\right). \quad (6)$$

Охарактеризовав по всем семи критериям БС и СВС, обозначая их как Ch(БС)i и Ch(СВС)i, соответственно, можно оценить степень дифференциации БС от внешней среды $D_{(БС\text{-}СВС)}$:

$$D_{(БС\,-\,СВС)} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n} Ch(БС)_i * Ch(СВС)_i}{\sqrt{\sum_{i-1}^{n} Ch(БС)^2{}_i} * \sqrt{\sum_{i=1}^{n} Ch(СБС)^2{}_i}} \quad (7)$$

Для оценки относительной устойчивости БС в среде предложены индексы информационно-энтропийного статуса: $K_{ИЭС(БС)} = \frac{I_{БС}}{H_{БС}}$ и $K_{ИЭС(СВС)} = \frac{I_{СВС}}{H_{СВС}}$. Соотношение $K_{ИЭС(БС)} >> K_{ИЭС(СВС)}$ является условием устойчивости БС в динамичной СВС. Вероятность устойчивости БС в условиях СВС $P_{(БС\text{-}СВС)}$ можно оценить как:

$$P_{(БС\,-\,СВС)} = \frac{I_{БС} * I_{СВС} + H_{БС} * H_{СВС}}{\sqrt{I_{БС}{}^2 + H_{БС}{}^2} * \sqrt{I_{СВС}{}^2 + H_{СВС}{}^2}} \quad (8)$$

Многие искусственные социотехнические системы, включая онлайновые социальные сети, обладают свойствами БС и могут быть отнесены к системам третьего типа, находящиеся в непрерывной хаотической динамике и для которых отсутствует возможность какого-либо прогноза конечного состояния в классическом смысле понимания прогнозирования. Как правило, БС имеют кластерное строение, их развитие направлено к некоторому конечному квазиаттрактору, они эволюционируют и способны выходить не только за 3 «сигмы», но и за 10 и более «сигм», что недопустимо для систем первого (большинство технических систем) и второго (физические системы) типов, которые можно рассматривать как стохастические [3]. МИЭА является относительно универсальным и может быть использован для описания поведения систем всех трех типов.

[1] Ю.М. Плюснин, «Проблема биосоциальной эволюции: Теоретико-методологический анализ».– Новосибирск, 240 (1990).
[2] С. Бир, «Кибернетика и менеджмент=Cybernetics and Management» / Пер. англ. В. Алтаев. – М., 280 (2011).
[3] M. Gell-Mann, «Fundamental Sources of Unpredictability» // *Complexity*, **3(1)**, 9 (1997).