

## СПРАВКА

### ФГБУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» РАМН

НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН - один из старейших и эффективно работающих институтов Российской АМН. Созданный в 1944 г. на базе Всесоюзного института экспериментальной медицины, он сыграл выдающуюся роль в становлении и развитии отечественной биомедицины.

Организатором и первым директором института был ученик академика И.П. Павлова, выдающийся ученый-патолог академик АН и АМН СССР **А.Д. Сперанский** (до 1953 г.). Директорами Института в последующие годы были академик АН и АМН СССР **В.Н. Черниговский** (с 1953 г. по 1959 г.); академик АН и АМН СССР, вице-президент АМН СССР **В.В. Парин** (с 1960 г. по 1965 г.); академик АМН СССР, вице-президент АМН СССР **А.М. Чернух** (с 1965 г. по 1982 г.); академик РАМН, академик-секретарь ОМБН РАМН **Г.Н. Крыжановский** (с 1983 г. по 2001 г.), с 2001 года по март 2016 года академик РАН, лауреат Государственной премии РФ А.А.Кубатиев. С апреля 2016 года Врио директора Института стал д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН **Морозов Сергей Георгиевич**.

Институт расположен в г. Москве по адресу: ул. Балтийская, д. 8, где он занимает на праве безвозмездного пользования помещения общей площадью 5331,3 кв.м., включая отдельно стоящее здание вивария.

Общая штатная численность сотрудников института - 277 единиц, научного персонала - 201 единица. В Институте работают **51 доктор наук, 24 профессора, 6 академиков и 6 членов-корреспондентов РАМН, 1 член-корреспондент РАН, 6 лауреатов Государственных премий СССР, РФ, Правительства РФ, 3 лауреата премии Ленинского комсомола, 6 заслуженных деятелей науки РФ, 1 заслуженный врач РФ, 1 лауреат премии им. Н.И. Пирогова РАМН, 3 лауреата премии им. Н.Н. Богомольца РАМН.**

В структуру Института входят 4 научных отдела, объединяющих 32 лаборатории, а также 2 вспомогательных подразделения. В отдел **общей патологии** входят лаборатории общей патологии нервной системы, нейроиммунопатологии, патофизиологии боли, общей патологии микроциркуляции, патологии ионного транспорта и внутриклеточной сигнализации, ишемических повреждений мозга, эпилептогенеза, патоморфологии, полисистемных исследований, нервно-мышечной патологии человека. В отдел **общей патофизиологии** входят лаборатории стресса и адаптации, регуляторных механизмов адаптации, комбинированных повреждений и шока, патофизиологии дыхания, патофизиологии кровообращения и биоинженерная лаборатория. **Отдел молекулярной и клеточной патофизиологии** объединяет лаборатории функциональной геномики и липидомики, регуляции экспрессии генов, клеточных технологий и тканевой инженерии, нанопатологии с группой нанохимии, молекулярных механизмов тромбогенеза и тромболизиса, клеточных механизмов атерогенеза, клеточной биологии и патологии развития, регуляции репаративных процессов, биохимии, биоэнергетики, физиологических проблем невесомости, аналитической биохимии, когнитивных дисфункций, трансляционной медицины, молекулярной физиологии, физиологии и фармакологии физиологически активных соединений. В состав **научно-организационного отдела** входят группы координации научных исследований, международного сотрудничества, редакционно-издательская и патентно-лицензионная. Кроме того, в состав Института входят клиника подопытных животных и инженерно-технический отдел.

Основными направлениями уставной деятельности Института являются исследования общих закономерностей и базисных механизмов заболевания, выздоровления, адаптации и компенсации нарушенных функций в эксперименте и клинике; разработка новых научных теорий, концепций и направлений в области общей патологии и патофизиологии; разработка адекватных экспериментальных моделей и программно-аппаратных комплексов для

исследования патологических процессов, скрининга биологически активных и лекарственных препаратов на животных и человеке.

За последние 10 лет в рамках указанных направлений получены новые научные данные, получившие широкое признание как в нашей стране, так и за ее пределами.

В нейропатофизиологических исследованиях обнаружено неизвестное ранее явление - формирование патологической интеграции в поврежденной нервной системе. Патологические интеграции возникают на разных структурно-функциональных уровнях ЦНС и являются патогенетической основой различных нейропатологических синдромов. На базе общей теории патологических интеграции созданы новые модели важнейших нейропатологических синдромов, включая нервно-психические расстройства, насильственное поведение, информационную патологию, патологическую боль, паркинсонический синдром, новый вид дофаминдефицитной депрессии и др.

Установлена ведущая роль деэнергизации митохондрий и дисфункции ионных насосов плазматической мембраны в механизме нарушений кальциевого гомеостаза нейронов мозга при патогенной активизации глутаматных рецепторов.

Разработана и внедрена в клинику эффективная комплексная патогенетическая терапия болезни Паркинсона.

Созданы новые направления в системе медико-биологических наук - общая патофизиология нервной системы и дизрегуляторная патология.

В области общей патологии сформулированы новые определения здоровья, болезни, гомеостаза, саногенеза.

Обоснована оригинальная концепция о связи генетически-детерминированной эффективности стресс-лимитирующих систем с устойчивостью организма к стрессорным воздействиям.

Разработаны клинико-электромиографические критерии дифференциальной диагностики ранних стадий бокового амиотрофического склероза и моторной мультифокальной невропатии, установлена важная диагностическая и прогностическая роль величины параметров генерируемых потенциалов двигательных единиц в степени восстановления двигательной функции у больных полимиозитом; получены положительные результаты использования метода лазерной корреляционной спектроскопии для оценки тяжести и эффективности лечения больных аутоиммунной миастенией, конгенитальными миастеническими синдромами и синдромом Ламберта-Итона.

Разработаны новые технологии диагностики и мониторинга эффективности лечения больных с миастеническими синдромами (внедрены в учреждениях здравоохранения системы РЖД и 51 ГКБ г. Москвы). Разработаны новые стандарты лечения больных миастенией и поэтапный план оказания экстренной помощи больным миастенией в состоянии криза (на утверждении в Минздравсоцразвития РФ). Создана новая технология хирургического лечения больных миастенией сочетающейся с тимомой (видеоторокоскопическая тимэктомия внедрена в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова, факультетской хирургической клинике ММА им. И.М.Сеченова, Медсанчасти № 59).

Экспериментально обоснована роль антител к нейромедиаторам серотонину и катехоламинам в механизмах развития таких форм нейроиммунопатологии, как наркомания, алкоголизм, паркинсонизм, патологическая боль. На этой основе предложен метод иммунотерапии алкоголизма, наркомании и экспериментального паркинсонизма антителами к серотонину.

Разработана электронная модель дыхательного центра, которая может быть использована для создания стимулятора дыхания при восстановлении самостоятельного дыхания у больных в терминальном состоянии. Сформулирована нейрогуморальная концепция нарушений регуляции дыхания, объясняющая причины возникновения в клинической практике некоторых форм патологических паттернов дыхания.

Экспериментально обоснована концепция о дислипидогенной микроангиопатии как обязательном начальном звене атеросклероза и его осложнений. Обнаружены существенные антигенные различия между нативными липопротеинами низкой плотности и множественно модифицированными липопротеинами, циркулирующими в крови больных атеросклерозом.

Сформулирована оригинальная концепция о липидоме как новом информационном уровне исследования генома человека. Обнаружена важная роль ДНК-связанных липидов в процессе трансформации нормальных клеток в опухолевые, который характеризуется увеличением содержания в ДНК нейтральных липидов и появлением фракций моно- и триглицеридов.

Предложена патогенетически обоснованная классификация неатероматозного артериального тромбоза, установлена неизвестная ранее роль мононуклеарных фагоцитов и полиморфно-ядерных лейкоцитов в регуляции функциональной активности тромбоцитов.

Разработаны и внедрены в экспериментальную практику методы изучения микроциркуляции в подкожной жировой клетчатке. Созданы уникальные миниатюрные датчики для регистрации кровотока в условиях прижизненной микроскопии микрососудов. Разработана и внедрена в практику здравоохранения компьютерная биофизическая система экспрессной доклинической диагностики.

Показаны принципиальные различия между физиологической и патологической болью. Установлено, что хроническая патологическая боль представляет собой один из частных случаев дисрегуляционной патологии и может являться самостоятельной болезнью. Доказано, что патофизиологической основой патологической боли является патологическая алгическая система, возникающая при недостаточности контролирующих механизмов антиноцицептивной системы.

Наряду с традиционными научными направлениями, связанными с изучением общих закономерностей и базисных механизмов типовых патологических, адаптационных и компенсаторных процессов на разных уровнях интеграции

живых систем, коллектив Института в последние годы включился в разработку современных проблем молекулярной и клеточной биологии, нанофизиологии, нанопатологии, наномедицинской биотехнологии, генной терапии и тканевой инженерии. Для форсированного внедрения результатов фундаментальных исследований в клиническую практику создана лаборатория трансляционной медицины.

Выдвинута гипотеза о принципиально новом механизме сегрегации хромосом, согласно которой основными биомеханическими движителями хромосом в митозе являются микротрубочки. С помощью оригинальной установки «Лазерный пинцет» и разработанной математической модели доказано, что микротрубочки являются биомеханическими движителями с уникальным механизмом генерации силы за счет энергии, освобождающейся при разрушении микротрубочки.

Доказана ключевая роль пуринэригической сигнальной системы и натрий- калий-хлор котранспорта в регуляции миогенного тонуса сосудов - основной системы защиты органов мишеней от долгосрочного повышения системного артериального давления.

Проведено исследование механизма тканеспецифического действия кардиотонических стероидов на пролиферацию и смерть клеток. Установлено что смерть клеток эпителия дистального сегмента почечных канальцев при действии кардиотонических стероидов обусловлена их взаимодействием с  $\alpha 1$ -субъединицей  $\text{Ca}_v2$ -АТФазы и опосредована активацией миоген-активируемой р38 стресс-киназы.

Впервые описан и функционально охарактеризован новый скавенджер-рецептор стабиллин-1. Он специфично эндоцитирует ряд экзогенных лигандов и транспортирует их по различным везикулярным путям. Установлено, что стабиллин -1 отвечает за распознавание и интернализацию апоптотических телец в макрофагах человека.

Доказано, что кальциевая дисрегуляция нейронов мозга, предшествующая их гибели после гиперстимуляции глутаматных рецепторов, является следствием

избыточного потребления митохондриями электронного донора NADH, утраты митохондриального потенциала и необратимого нарушения функций Ca и Na<sup>+</sup> насосов плазматической мембраны в условиях драматического падения уровня внутриклеточного АТФ и продолжающейся внутриклеточной кальциевой перегрузки.

Открыт новый HSP40 кошаперон, DNAJD8. Доказано, что он играет важную роль в сперматогенезе участвуя в регуляции клеточного цикла, супрессируя аномальное количество centrosom в клеточных линиях.

Экспериментально обоснована гипотеза о существовании в хроматине и геномной ДНК нового информационного уровня, носителем которого являются т.н. «липидный код» ДНК и липиды хроматина, прочно связанные с ДНК. Сформулированы положения о ключевой роли липидома в регуляции экспрессии генов, а также в стабилизации геномной ДНК. Предложены 6 новых невирусных систем перспективных для направленного транспорта терапевтических генов в органы и ткани.

Впервые показано, что адаптация к гипоксии вызывает формирование депо NO в стенке коронарных сосудов и увеличивает эффективность этого процесса. Адаптация к периодической нормобарической гипоксии замедляет повышение АД у спонтанно-гипертензивных крыс и предупреждает развитие дисфункции эндотелия сосудов при гипертензии.

Выявлены принципиально новые механизмы срочной адаптации к гипоксии. Впервые установлено, что репрограммирование работы субстратного участка митохондриальной дыхательной цепи (ингибирование митохондриального комплекса I и сопряженная активация митохондриального комплекса II) является специфической сигнальной реакцией клетки на гипоксическое воздействие, которая запускает формирование других механизмов срочной адаптации.

Доказан феномен слияния региональных клеток мозга: олигодендроцитов и нейронов. После слияния ядро олигодендроцита перепрограммируется по нейрональной программе и становится морфологически и функционально

вторым ядром нейрона. Доказано, что двуядерный нейрон способен выполнять повышенную функциональную нагрузку.

На модели депрессивного синдрома у крыс показано, что ингибиторы пролилэндопептидазы с разным механизмом действия предотвращают развитие ряда симптомов депрессивного синдрома у животных или ускоряют нормализацию поведения в восстановительном периоде, что позволяет развивать исследования по разработке комплексной патогенетической терапии депрессивных расстройств с включением в нее ингибиторов пролилэндопептидазы.

Сформулированы и экспериментально обоснованы новые представления о нанопатологиях, возникающих в результате нарушения структурно-функциональных свойств, проведения и взаимодействия наночастиц различной природы в организме человека и животных.

За последние годы в Институте разработан целый ряд оригинальных **инновационных медицинских технологий**. Некоторые из них уже внедрены, другие подготовлены к внедрению.

Совместно с Санкт-Петербургским институтом ядерной физики РАН создан программно-аппаратный комплекс, позволяющий проводить раннюю донозологическую оценку состояния организма путем анализа состояния основных его систем.

Создана оригинальная установка для электропорации и ударно-волновой сонопорации клеточных культур совместно с ГНЦ РФ Троицкий институт инновационных и термоядерных исследований (демонстрировалась на выставке на «Международном форуме по нанотехнологиям» Москва, ЦВК «Экспоцентр» 3-5 декабря 2008г. и в Президиуме РАМН 2010г., готовится документация для серийного производства).

Завершена разработка опытного образца программно-аппаратного комплекса для многоточечного двухволнового флуоресцентного анализа биочипов высокой



плотности «Флуоресцентный анализатор биологических микрочипов ЛФА GCM-02.10» совместно с ООО «медицинские инновационные технологии» (демонстрировался на выставке на «Международном форуме по нанотехнологиям» Москва, ЦВК «Экспо-центр» 3-5 декабря 2008г. и в Президиуме РАМН 2010г).

Разработана принципиально новая технология диагностики атеросклероза на основе определения множественно модифицированных липопротеидов низкой плотности в циркулирующих иммунных комплексах.

Идентифицированы мутации митохондриального генома, ассоциированные с атеросклерозом на уровне сосудистой ткани и организма в целом. Показано, что точность нового метода прогноза с определением новых генетических маркеров превышает 98%.

Разработана технология изучения пространственно-временной организации натрий зависимого всасывания и мембранного пищеварения в кишечнике человека. (внедрена в ЦНИИ гастроэнтерологии и на кафедре пропедевтики внутренних болезней 1 МГМУ им. И.М.Сеченова).

Разработан новый метод определения содержания общего гомоцистеина (маркера сердечно-сосудистых заболеваний) и его фракций в плазме крови с использованием капиллярного электрофореза с масс-спектрометрическим детектированием.

Создана новая технология «Нейро-тест» для лабораторной диагностики последствий перинатальных поражений у детей первых лет жизни (внедрена во всех детских поликлиниках 4 округов г. Москвы).

Разработана новая технология выделения и культивирования аутологичных миобластов для лечения нервно-мышечных заболеваний (в стадии внедрения).

Созданы новые методы получения и культивирования мезенхимальных и нейрональных стволовых клеток. Данные культуры были использованы для ограниченных клинических исследований, которые дали выраженный положительный эффект.

Разработана оригинальная методика выделения и культивирования стромальных клеток пупочного канатика, обладающих высокой пролиферационной активностью и дифференцировочным потенциалом. Данная технология позволяет создавать аутологичные банки стволовых прогениторных клеток для лечения целого ряда нозологий в том числе миодистрофий и сердечной недостаточности.

Предложены новые технологии биохимического синтеза малотоксичных для организма наночастиц серебра и золота. (Демонстрировались на выставке на «Международном форуме по нанотехнологиям» (Москва, ЦВК «Экспо-центр» 3-5 декабря 2008г.)

Разработана технология получения полиамидных мембран, модифицированных нанесением частиц серебра, используемых в фильтрующих устройствах для получения обеззараженной воды, которые показали более высокую антимикробную активность по сравнению с мембранами известной фирмы «Миллипор» (США).

Разработана установка для введения наноразмерных объектов и микрочастиц в клетки.

Создана новая технология экспресс-контроля токсичности поверхностных, питьевых и очищенных сточных вод путем биотестирования с помощью приборного комплекса «Цито-Эксперт» (Свидетельство об аттестации № 223.1.01.03.67/2008. Идет подготовка к производству приборного комплекса).

Разработаны 3 новых нелекарственных препарата для профилактики атеросклероза (Алликор, Каринат, Инфламинат); в контролируемых исследованиях подтверждена их клиническая эффективность. Один из них (Алликор) проходит регистрацию в качестве антиатеросклеротического лекарственного средства. Все разработанные препараты поставлены на производство.

В рейтинге научно-исследовательских учреждений страны, составленном экспертной группой **Федерального информационного портала «Российский**

**индекс научного цитирования» (РИНЦ) институт занимает 167 позицию из 6009.** Более высокий рейтинг имеют лишь 2 учреждения РАМН (РОИЦ РАМН и ИБМХ РАМН).

Институт имеет большой опыт международного сотрудничества с учеными и специалистами из США, Канады, Швеции, Швейцарии, Германии, Дании, Франции, Болгарии, Венгрии, Польши, Чехии, Словакии, Хорватии и др. стран.

**НИИОПП РАМН - единственное в стране научное учреждение, на базе которого были организованы два Международных научных общества:** Международное общество по патофизиологии (1991) и Международное общество по адаптационной медицине (1990). Основатель и первый Президент Международного общества по патофизиологии академик РАМН Г.Н. Крыжановский в настоящее время является Почетным президентом Международного общества по патофизиологии и Председателем Российского научного общества патофизиологов.

В 2006 году на 8 Всемирном конгрессе по адаптационной медицине руководитель отдела «Биоэнергетики» и проблем гипоксии» Института член-корреспондент РАМН Л.Д. Лукьянова избрана президентом Международного общества по адаптационной медицине.

В 2010 г. главный научный сотрудник лаборатории молекулярных механизмов тромбогенеза и тромболизиса д.б.н. проф. С.Н. Орлов был избран на VI Международном конгрессе патофизиологов Генеральным секретарем международного общества патофизиологов.

Ряд сотрудников Института входят в состав международных научных обществ и ассоциаций по боли, воспалению, экспериментальной кардиологии, стрессу и атеросклерозу.

Институт является базовым учреждением Российского научного общества патофизиологов, Российского научного общества по изучению боли.

**Институт является единственным учреждением РАМН, на базе которого функционируют два Научных совета:** по общей патологии и патофизиологии,

и по проблемам гипоксии, Специализированного ученого совета для защиты докторских и кандидатских диссертаций по специальности «Патологическая физиология». Как головное учреждение по проблемам общей патологии и патофизиологии он возглавляет и координирует работу более 130 научных учреждений страны, лабораторий и кафедр медицинских институтов, организует и проводит международные и Российские конгрессы, конференции, симпозиумы и семинары, конкурсы молодых ученых-патофизиологов, проводит научные чтения имени академика А.Д. Сперанского и академика РАМН А.М. Чернуха, принимает участие в организации чтений имени академиков В.В. Парина и В.Н. Черниговского.

Институт является признанным центром по подготовке научных кадров. В его лабораториях за последнее десятилетие подготовлено свыше 50 докторов и 150 кандидатов наук. В Институте предусмотрены аспирантура по специальности «Патологическая физиология» и клиническая ординатура по специальности «Нервные болезни».

На базе института расположены две учебные кафедры патофизиологии МГМСУ и РМАПО, осуществляющие непрерывную подготовку специалистов на до- и последипломном уровне, а также Научно-образовательный центр «Биомедицинские клеточные технологии» и Научно-образовательный центр атеросклероза и тромбоза.

Работы сотрудников института публикуются в престижных зарубежных журналах с наиболее высоким импакт-фактором: **Nature, Cell, PNAS, Molecular Biology, JBS, J.Immunology, Blood, Amer.J.Physiology, Amer.J.Experimental Biology & Medicine** и др.

**За последние пять лет в этих и других авторитетных зарубежных изданиях опубликовано 207 статей и 2 монографии. Средневзвешенный импакт-фактор всех этих публикаций в два-три раза превосходит соответствующий показатель большинства научных центров и институтов биомедицинского профиля.**

Институт выпускает два рецензируемых научных журнала: **«Патологическая физиология и экспериментальная терапия»** и **«Патогенез»**.

За последние 5 лет Институт **заключил 19 Госконтрактов** с Роснаукой, Роскосмосом и Росатомом, **получил 45 грантов** РФФИ и РГНФ, разработал **10 новых препаратов (включая БАДы), 38 новых медицинских технологий**. Сотрудники Института в настоящее время имеют **22 поддерживаемых патента на изобретения (4 международных)**.

В 2010 г. и в 2011 г. Институт награжден Золотой медалью «100 лучших научно-исследовательских учреждений и организаций России». В 2010 г. Директор Института академик РАМН А.А. Кубатиев удостоен почетного знака «Ученый года» решением Комитета Совета Федерации по образованию и науке, Комитета Госдумы по науке и наукоемким технологиям, Комитета Госдумы по образованию.

Институт располагает современным технопарком, оснащенным прецизионным импортным оборудованием, позволяющим выполнять научные исследования на молекулярно-клеточном уровне. Для проведения морфологических исследований имеется конфокальный лазерный микроскоп, флуоресцентные микроскопы; для биохимических и протеомных исследований - времяпролетный масс-спектрометр, высокоэффективные жидкостные хроматографы, оборудование для капиллярного электрофореза с масс-спектрометрической приставкой, оборудование для производства биочипов, ультрацентрифуги последнего поколения, высокопроизводительный биохимический анализатор, люмиагрегометры для изучения агрегации клеток в цельной крови, комплекты оборудования для проведения иммуноферментного анализа. Институт оснащен полным комплектом оборудования для проведения исследований в культуре клеток и для проведения количественной ПЦР в реальном времени. Институт также располагает современным оборудованием для проведения электрофизиологических и поведенческих исследований.

Прогресс Института в научно-исследовательской деятельности последних лет был обеспечен: во-первых - за счет существенного обновления научной

тематики института, изменившей вектор научных интересов сотрудников в сторону новых перспективных направлений молекулярной и клеточной патофизиологии, нанобиологии, нанопатологии, ангиопатологии, нейропатобиологии, геномики, липидомики, микрофлюидики, транскриптомики, адаптационной и гравитационной патологии; во-вторых - за счет омоложения кадрового состава и привлечения к работе в институте высококвалифицированных специалистов смежных биомедицинских дисциплин и, в-третьих - за счет кардинального перевооружения технологической базы, позволившего институту выстроить эффективную систему научного сотрудничества с ведущими молекулярно-биологическими центрами и университетами России, Европы, США, Японии и Канады и др. высокоразвитых стран.