

Форма сбора сведений, отражающая результаты научной деятельности
организации в период с 2015 по 2017 год,
для экспертного анализа

Организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования "Ярославский государственный
педагогический университет им. К.Д. Ушинского"
ОГРН: 1027600676487

I. Блок сведений об организации

п/п	Запрашиваемые сведения	Характеристика
РЕФЕРЕНТНЫЕ ГРУППЫ ОРГАНИЗАЦИИ		
1	Тип организации	Образовательная организация высшего образования
2	Направление деятельности организации	25. Фундаментальная медицина Все дальнейшие сведения указываются исключительно в разрезе выбранного направления.
2.1	Значимость указанного направления деятельности организации	6%.
3	Профиль деятельности организации	I. Генерация знаний
4	Информация о структурных подразделениях организации	кафедра медицины, биологии, теории и методики обучения биологии; кафедра медико-биологических основ спорта; научная группа, созданная с целью реализации научно-исследовательских работ по гранту Российского научного фонда 14-15-00787, приказ № 243 от 2015 г.

5	Информация о кадровом составе организации	<p>- общее количество работников на должностях педагогических работников, отнесенных к профессорско-преподавательскому составу [в соответствии с номенклатурой должностей педагогических работников организаций, осуществляющих образовательную деятельность (постановление Правительства Российской Федерации от 08.08.2013 № 678 «Об утверждении номенклатуры должностей педагогических работников организаций, осуществляющих образовательную деятельность, должностей руководителей образовательных организаций»): Ассистент, Декан факультета, Начальник факультета, Директор института, Начальник института, Доцент, Заведующий кафедрой, Начальник кафедры, Заместитель начальника кафедры, Профессор, Преподаватель, Старший преподаватель]; 2015 г. – 369 2016 г. – 366 2017 г. – 356</p> <p>- общее количество работников на должностях педагогических работников, отнесенных к профессорско-преподавательскому составу, и участвующих в научной деятельности: 2015 г. – 121 2016 г. – 118 2017 г. – 115</p> <p>- количество работников на должностях педагогических работников, отнесенных к профессорско-преподавательскому составу, участвующих в научной деятельности по выбранному направлению, указанному в п.2: 2015 г. – 8 2016 г. – 7 2017 г. – 7</p> <p>- общее количество научных работников (исследователей) организации: 2015 г. – 61 2016 г. – 62 2017 г. – 58</p> <p>- количество научных работников (исследователей), работающих по выбранному направлению, указанному в п.2: 2015 г. – 0 2016 г. – 0 2017 г. – 0</p>
---	---	---

6	Показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации	<p>В области изучения функционирования системы микроциркуляции и реологических свойств крови и механизмов их регуляции в норме и при различных формах патологии научный коллектив занимает ведущие позиции, что подтверждается высоким авторитетом научной школы как в нашей стране, так и за рубежом. Начиная с 1997 года в ЯГПУ проводятся уже ставшие традиционными конференции по микроциркуляции и гемореологии, очередная (12-я) конференция, поддержанная грантом РФФИ, состоится 1-3 июля 2019 г. В ней примут участие ведущие специалисты в данной области из России, Болгарии, Португалии, Израиля, Венгрии, Франции, Австрии и стран ближнего зарубежья. Сотрудники научного коллектива являются членами национальных и международных научных обществ, объединяющих специалистов, работающих в данной области, принимают активное участие в национальных и международных конференциях в данной области знаний (15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference on Clinical Hemorheology May 24-28, 2015, Seoul, Korea - 2 устных доклада и 1 стендовый (И.А. Тихомирова, А.В. Муравьев); 2nd Congress on Thrombosis & Hemostasis, Barselona, Spain, November 5-7, 2015 - 1 устный доклад (И.А. Тихомирова) и 1 стендовый (Малышева Ю.В.). 5th School on Biorheology and Symposium on micro and nanomechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems Varna, Bulgaria, September 1-5, 2015 - 2 устных доклада и 1 стендовый (Малышева Ю.В., Осякова А.О., Петроченко Е.П.); The Joint 28th European Society for Microcirculation (ESM) 8th European Vascular Biology Organisation (EVBO) Meeting June 3–6, 2015 Pisa, Italy – 2 устных доклада (И.А. Тихомирова, А.А. Ахапкина); 18th Conference on the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, 5-8 June 2016, Lisboa, Portugal – 2 устных доклада (Тихомирова И.А., Малышева Ю.В.), Тихомирова И.А. –председатель симпозиума; 3-м Всемирном Конгрессе “Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)” совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, Москва 20-22 октября 2016 г – 3 устных доклада (Тихомирова И.А., Муравьев А.В., Малышева Ю.В.). модераторы круглых столов – Тихомирова И.А., Муравьев А.В.; V съезд физиологов СНГ, V съезд биохимиков России, конференция ADFLIM, Сочи-Дагомыс, Россия, 4-8 октября 2016 – устный доклад</p>
---	--	--

		<p>(Тихомирова И.А.), стендовый доклад (Малышева Ю.В.) Тихомирова И.А. – председатель секции; Международная научно-практическая конференция «Кислород и свободные радикалы» г. Гродно, Беларусь, 19-20 мая 2016 г.- Тихомирова И.А. – устный доклад; VI Всероссийской с международным участием школе-конференции Физиология кровообращения, Москва, 2-5 февраля 2016 г. – 2 устных доклада (Тихомирова И.А., Муравьев А.В.), 2 стендовых доклада (Малышева Ю.В., Петроченко Е.П.), председатели симпозиумов – Тихомирова И.А., Муравьев А.В.; XXIII съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова 18-22 сентября 2017 г., Воронеж; 2nd Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) European Vascular Biology Organization (EVBO), Geneva, Switzerland, 29 May to 1 June 2017. (И.А. Тихомирова – устный доклад), Joint Meeting of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM), The International Society for Clinical Hemorheology (ISCH) and The International Society of Bio-rheology (ISB), Krakow, Poland, July 2-6, 2018.</p> <p>Исследовательские проекты научной группы неоднократно поддерживались грантами ведущих Российских фондов (Российским научным фондом и Российским фондом фундаментальных исследований, Министерства образования и науки (ГК П611 «Разработка методов оценки и способов оптимизации кровоснабжения органов и тканей в норме и при патологии» , «Разработка критериев оценки возрастных изменений параметров микроциркуляции, гемореологии и транспорта кислорода кровью для создания диагностической платформы анализа ишемического повреждения тканей и органов человека» в рамках реализации Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы».</p>
--	--	---

**II. Блок сведений о научной деятельности организации
(ориентированный блок экспертов РАН)**

п/п	Запрашиваемые сведения	Характеристика
НАУЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОРГАНИЗАЦИИ		
7	Наиболее значимые научные результаты, полученные в период с	1. На моделях гиперкапнии и механического стресса изучено влияние этих физиологических факторов на реологические свойства эритроцитов и их

	2015 по 2017 год.	<p>способность к регулируемому высвобождению АТФ и оценено участие циклических нуклеотидов и фосфодиэстераз в процессах трансдукции сигнала. Выявлены особенности влияния вазоактивных соединений (оксида азота, простаглицина, брадикинина), гормонов (катехоламинов, агонистов адренорецепторов и инсулина) на реологические свойства эритроцитов человека и их способность к регулируемому высвобождению АТФ, а также участия циклических нуклеотидов и фосфодиэстераз в процессах трансдукции сигнала в условиях нормы и при хронической сердечной недостаточности (ХСН).</p> <p>2. Выявлены основные закономерности функционирования системы микроциркуляции, гемореологического и гемокоагуляционного статуса пациентов со злокачественными новообразованиями. Определены ключевые факторы, ответственные за проявление гемореологических нарушений и изменение гемореологического статуса пациентов со злокачественными новообразованиями. Обоснованы факторы риска и предложены механизмы развития тромботических осложнений при онкологических заболеваниях.</p>
7.1	Подробное описание полученных результатов	<p>1. Тематика исследований относится к приоритетному направлению развития науки, технологий и техники в РФ. «Науки о жизни» и к критическим технологиям «Биомедицинские и ветеринарные технологии». Комплексное исследование сигнальных каскадов эритроцитов, ассоциированных с их микрореологическими свойствами и транспортными возможностями - относительно новое направление в биореологии и гемореологии, новое не только в отечественной науке, но и в мировой практике научных исследований. Если изучению сигнальных путей регуляции кислородного питания тканей в условиях механического стресса и гипоксии и роли эритроцитов в передаче сигнала в последнее время стало уделяться внимание и опубликованные результаты свидетельствуют о том, что красные клетки крови обладают достаточным набором сигнальных молекул для участия в регуляторных процессах [Jensen F.B. , 2009; Ellsworth M.L., et al., 2012], то вопросы регуляторного изменения микрореологических свойств эритроцитов до последнего времени поднимались лишь во фрагментарных исследованиях. Нами получены и опубликованы результаты по идентификации</p>

		<p>различных элементов сигнальных путей, задействованных в модификации реологических свойств крови через микрореологические характеристики эритроцитов [Muravyov A.V., Tikhomirova I.A., 2009; 2012;2014]. Свидетельством признания лидерства нашей научной группы в решении этих вопросов служит то, что проф. И.А. Тихомирова получила трэвел-грант для представления своих результатов по изучению сигнальных путей в модификации микрореологических свойств эритроцитов и обозначения перспектив в этой области исследований на 15-м Международном конгрессе по биореологии и клинической гемореологии в мае 2015 года в г. Сеул (Корея). Член научного коллектива Осякова Анна Олеговна представила результаты наших исследований в конкурсе молодых ученых на 5-й Европейской летней школе по биореологии и симпозиуме по микро- и наномеханике и механобиологии клеток, тканей и систем, проходивших 1-5 сентября 2015 г. в г. Варна (Болгария) и по результатам конкурса заняла второе место, что также подтверждает мировой уровень наших исследований и полученных данных. Таким образом, полученные в ходе реализации данного проекта результаты соответствуют мировому уровню исследований в данной области, а по некоторым позициям носят опережающий характер. На моделях гиперкапнии и механического стресса изучено влияние этих физиологических факторов на реологические свойства эритроцитов и их способность к регулируемому высвобождению АТФ и оценено участие циклических нуклеотидов и фосфодиэстераз в процессах трансдукции сигнала. Показано, что в условиях сдвиговой деформации в реализации процесса высвобождения АТФ эритроцитами задействованы цАМФ и цГМФ, повышение содержания которых ведет к росту деформируемости красных клеток крови, что необходимо в условиях деформационного стресса для прохождения клеток крови по кровеносным сосудам на уровне микроциркуляции. В трансдукции сигнала участвуют кальций-кальмодулинзависимая фосфодиэстераза ФДЭ1 и ФДЭ2, способная к гидролизу цАМФ и цГМФ с положительным кооперативным эффектом. При гиперкапнии показана значительная роль ФДЭ2, ФДЭ4 и ФДЭ5 в регуляции микрореологических свойств эритроцитов и внутриклеточного содержания АТФ. Как при сдвиговой деформации,</p>
--	--	---

		<p>таки в условиях гиперкапнии отмечена оптимизация микрореологических свойств эритроцитов (снижение агрегируемости и рост деформируемости).</p> <p>В условиях нормы и при ХСН исследовано влияние вазоактивных соединений (оксида азота, простациклина, брадикинина) и гормонов (катехоламинов, агонистов адренорецепторов и инсулина) на реологические свойства эритроцитов человека и их способность к регулируемому высвобождению АТФ, оценено участие циклических нуклеотидов и фосфодиэстераз в процессах трансдукции сигнала. Зафиксирована стимуляция регулируемого высвобождения АТФ эритроцитами под влиянием простациклина и мастопарана 7 (прямого активатора Gi белка) и ингибирование этого процесса в присутствии донора оксида азота (SpermineNONOate) и инсулина. В присутствии инсулина зафиксирован значительный рост деформируемости эритроцитов . Показано участие цГМФ в реализации положительного реологического эффекта инсулина в норме. Подтверждено предположение о функциональном сопряжении рецепторов к простациклину и ФДЭ3 в эритроцитах и участие цАМФ и ФДЭ3 в изменения агрегатных свойств крови под влиянием этого простагландина. Использование селективных блокаторов фосфодиэстеразной активности продемонстрировало вовлеченность фосфодиэстераз 3 и 4 в регуляцию изменений агрегации и деформационных свойств эритроцитов при активации Gi белка мастопараном 7.</p> <p>При ХСН отмечена оптимизация неблагоприятно измененных по сравнению с нормой микрореологических свойств эритроцитов (агрегируемости и деформируемости) под влиянием донора оксида азота. Сохранены характерные для нормы эффекты NO (ингибирование высвобождения АТФ эритроцитами по цГМФ-независимому механизму) и простациклина (стимуляция высвобождения АТФ эритроцитами). У пациентов с ХСН зафиксировано цГМФ-зависимое ингибирование высвобождения АТФ эритроцитами под влиянием инсулина. Повышенная агрегация эритроцитов при ХСН еще более возросла под воздействием адреналина, мезатона и инсулина. Проагрегантный эффект адреналина реализовывался с участием цАМФ и ФДЭ 2 и 3. Влияние инсулина было опосредовано как цАМФ,</p>
--	--	---

		<p>так и цГМФ и участием ФДЭ 3 и 4. Мезатон усиливал агрегацию эритроцитов с участием цГМФ и ФДЭ 1.</p> <p>Рост сниженной при ХСН деформируемости эритроцитов под влиянием инсулина и норадреналина реализовывался с участием цАМФ и ФДЭ 3. Характерной особенностью реализации клеточного ответа изменений, нарушенных при ХСН микроерологических свойств эритроцитов под влиянием гормонов можно считать вовлеченность цАМФ и ФДЭ 3. Известно, что ингибиторы ФДЭ 3 снижают агрегацию тромбоцитов и вовлечены в регуляцию сократимости кардиомиоцитов и гладких миоцитов сосудистой стенки. Участие этого энзима в регуляции микроерологических свойств эритроцитов под влиянием гормонов при ХСН указывает на важную роль ФДЭ 3 в реализации функциональных свойств эритроцитов в условиях недостаточного кислородного снабжения тканей.</p> <p>В дальнейшем полученные результаты можно использовать в научных исследованиях по изучению регуляции кровоснабжения тканей и органов в различных физиологических условиях и при разных формах патологии. Выявление ключевых молекул в трансдукции сигнала и модификации микроерологических свойств эритроцитов послужит теоретической основой в определении мишеней для терапевтического воздействия с целью оптимизации кровоснабжения тканей. Метод прогнозирования и оценки влияния различных фармакологических препаратов на состояние кровотока возможно использовать в физиологии труда и спорта и клинической фармакологии.</p> <p>Исследование выполнено на базе ЯГПУ с участием ведущих специалистов в данной области (проф. А.В. Муравьев, проф. И.А. Тихомирова), молодых ученых (к.б.н. Петроченко Е.П., к.б.н. Овчинникова О.А., к.б.н. Осякова А.А.) и аспирантов (Мальшева Ю.В., Бабошина Н.В.). Материально-техническая база исследования – научные лаборатории, укомплектованные всем необходимым современным оборудованием, инструментарием и расходными материалами.</p> <p>Полученные результаты доложены на 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference on Clinical Hemorheology May 24-28, 2015, Seoul, Korea, 5th School on Biorheology and Symposium on micro and nanomechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems Varna, Bulgaria, September 1-5, 2015; 18th</p>
--	--	---

		<p>Conference on the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, 5-8 June 2016, Lisboa, Portugal; на V съезде физиологов СНГ, V съезде биохимиков России, конференция ADFLIM, Сочи-Дагомыс, Россия, 4-8 октября 2016; Международной научно-практической конференции «Кислород и свободные радикалы» г. Гродно, Беларусь, 19-20 мая 2016 г.; VI Всероссийской с международным участием школе-конференции «Физиология кровообращения», Москва, 2-5 февраля 2016 г., XXIII съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова 18-22 сентября 2017 г., Воронеж; Joint Meeting of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM), The International Society for Clinical Hemorheology (ISCH) and The International Society of Biorheology (ISB), Krakow, Poland, July 2-6, 2018.</p> <p>Публикации по результатам исследований:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Muravyov A.V., Mikhailova S.G., Tikhomirova I.A. Role of intracellular signaling systems in regulation of erythrocyte microrheology // Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology. - 2015. - Vol. 9, No. 3, - pp. 178–184. 2. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Ахапкина А.А., Булаева С.В., Михайлов П.В., Муравьев А.А. Микромеханические ответы эритроцитов человека на стимулирование мембранных рецепторов, ионных каналов и ферментов // Российский журнал биомеханики. - 2016. - Т. 20. - № 1. - с. 28-36. 3. Muravyov A.V., Petrochenko E.P., Kislov N.V., Cheporov S.V., Peganova E.V. Alteration of Red Blood Cell Microrheology by Anti-Tumor Chemotherapy Drugs // Biochemistry (Moscow) Supplement Series A: Membrane and Cell Biology, 2016 - Vol.10. –No 2. – p. 135-141. 4. Tikhomirova I.A., Petrochenko E.P., Muravyov A.V., Malysheva Yu.V., Petrochenko A.S., Yakusevich V.V., Oslayakova A.O. Microcirculation and blood rheology abnormalities in chronic heart failure // Clinical Hemorheology. - 2017. - vol. 65. - no. 4. - pp. 383-391. 5. Tikhomirova I.A., Muravyov A.V., Petrochenko E.P. Signaling pathways in regulation of RBC microrheological properties by catecholamines // Biorheology. – 2018. – Vol. 55. – N 2-4. – p. 119-120. <p>2. Тематика исследований относится к приоритетному направлению развития науки, технологий и техники в РФ. «Науки о жизни» и к критическим технологиям «Биомедицинские и</p>
--	--	--

		<p>ветеринарные технологии». Исследование направлено на решение фундаментальной проблемы биологии и медицины, связанной с изучением кровоснабжения органов и тканей и механизмов регуляции периферического кровотока в норме и при патологии. Цель проекта - исследование факторов риска и механизмов развития тромботических осложнений при онкологических заболеваниях. В развитых странах онкологические заболевания являются одной из ведущих причин смертности, и второй по частоте причиной смерти у пациентов онкологического профиля являются тромбоэмболические осложнения. Механизм развития нарушений системы гемостаза достаточно сложен и включает множество взаимосвязанных факторов на различном уровне гемокоагуляции, многие из которых недостаточно изучены, что создает определенные трудности в прогнозировании течения основного заболевания с учетом возможных осложнений и выборе методов профилактики и лечения тромботических осложнений.</p> <p>Предложенный подход к решению проблемы повышенного тромбообразования, основанный на исследовании состояния микроциркуляции и ее регуляторных механизмов, гемореологического статуса пациентов и эритроцитарно-тромбоцитарных взаимодействий, является абсолютно новым и оригинальным.</p> <p>Комплексная оценка состояния регионарного кровотока наряду с выяснением особенностей межклеточных взаимодействий форменных элементов крови и их участия в регуляции кровотока позволяет определить закономерности обеспечения оптимального функционирования системы периферического кровообращения в условиях нормы и при онкологических заболеваниях. Изучение механизмов регуляции регионарного кровообращения и выявление ведущих факторов, ответственных за нарушения кровоснабжения органов и тканей при онкологических заболеваниях служит теоретическим обоснованием для разработки новых подходов и методов профилактики и коррекции таких нарушений.</p> <p>Проведено сравнение параметров микроциркуляции в группе практически здоровых женщин и пациенток онкогинекологического профиля до операции и в раннем послеоперационном периоде. Зафиксировано значительное снижение перфузии у пациенток как в исходном состоянии, так и после</p>
--	--	--

		<p>оперативного вмешательства по сравнению со здоровым контролем; выявлен существенный рост вариабельности микроциркуляции, свидетельствующий о напряженности функционирования ее регуляторных механизмов при онкопатологии. Повышенные нормированные амплитуды миогенных и респираторных осцилляций у пациенток указывали на увеличение вклада этих регуляторных механизмов в модуляцию микрокровотока, о замедлении кровотока в системе микроциркуляции и ухудшение оттока крови в сравнении с контролем свидетельствовала повышенная амплитуда дыхательных осцилляций микроциркуляции у пациенток. Сниженный миогенный тонус на уровне микрососудистого русла у пациенток можно рассматривать в качестве компенсаторной реакции, направленной на поддержание тканевой перфузии в условиях данной патологии. Эффективность микроциркуляции у пациенток была снижена в сравнении с контролем как до операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Анализ ЛДФ-грамм с позиций нелинейной динамики продемонстрировал существенное снижение всех оцениваемых параметров фрактального анализа, энтропии и фазового портрета у пациенток спустя 1 час после операции; через 24 часа значения некоторых из этих параметров в определенной степени возросли, однако размерность Хаусдорфа, относительная энтропия и энтропия информации, так же, как и нормированная корреляционная размерность оставались значительно более низкими, чем в контроле. Фрактальная размерность может рассматриваться как мера «общей» сложности. Чем более нерегулярным и сложным является объект, тем выше его фрактальная размерность. Снижение размерности Хаусдорфа отражает более высокую регулярность микрокровотока в группе пациентов, особенно после операции, в сравнении с группой контроля. Отмеченное снижение показателя Херста у пациенток с онкопатологией указывает на утрату мультифрактальности периферического кровотока. Низкие значения показателей энтропии подтверждают высокую степень регулярности и снижение сложности ЛДФ-сигнала в группе пациенток. Нормированная корреляционная размерность в группе пациенток была значительно снижена, фазовые портреты здоровых лиц и пациенток с онкопатологией существенно отличались. Таким образом, основными</p>
--	--	--

		<p>отличительными чертами микроциркуляция при онкогинекологической патологии являются: ограниченная перфузия на уровне микроциркуляции; активация регуляторных механизмов микрокровотока с целью поддержания кровоснабжения тканей; замедление кровотока и ухудшение оттока крови из микроциркуляторного русла; сниженный микрососудистый тонус; снижение эффективности микроциркуляции; утрата сложности и иррегулярности микрокровотока. На втором этапе исследования анализ гемореологических показателей практически здоровых лиц и пациентов в дооперационном периоде выявил значительные изменения макро- и микрореологических характеристик крови при колоректальном раке в сравнении с нормой. Уменьшение высокосдвиговой вязкости крови в группе пациентов было обусловлено значительным снижением гематокрита, которое перекрыло повышающие вязкость эффекты роста вязкости плазмы и сниженной деформируемости эритроцитов. При низких скоростях сдвига к указанным повышающим вязкость крови эффектам добавился выраженный рост степени агрегации эритроцитов в сочетании с повышенной прочностью агрегатов к сдвигу, что нивелировало влияние низкого гематокрита и вязкость крови была сравнима с контрольными значениями. Такие изменения макро- и микрореологических свойств крови у пациентов со злокачественными новообразованиями привели к заметному снижению эффективности кислородтранспортной функции крови. Известно наличие порочного круга при онкологических заболеваниях, когда неконтролируемый рост опухоли ведет к гипоксии тканей, которая, в свою очередь, является мощным стимулом экспрессии генов, кодирующих выработку факторов, способствующих росту опухоли. В дооперационном периоде у пациентов зафиксирована интенсификация контактной фазы коагуляции крови, увеличение интенсивности протеолитического этапа фибринообразования, сокращение времени свертывания крови, времени полимеризации сгустка и времени формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка. Максимальная плотность сгустка была ниже, интенсивность лизиса и ретракции сгустка у пациентов была снижена в сравнении с нормой, а суммарная противосвертывающая активность выше, чем в группе здорового контроля. В раннем</p>
--	--	--

		<p>послеоперационном периоде отмечен прогрессирующий рост интенсивности контактной коагуляции, постепенное удлинение времени свертывания крови, замедление протеолитического и полимеризационного этапов свертывания крови, что свидетельствует о выраженном влиянии применяемых в терапии пациентов в раннем послеоперационном периоде низкомолекулярных гепаринов, оказывающих ингибирующее действие на систему плазменного гемостаза.</p> <p>Анализ состояния тромбоцитарного звена гемостаза показал, что несмотря на сниженное количество тромбоцитов у пациентов, их агрегационная активность была существенно повышена. Об этом свидетельствовали низкие значения фактора формы и повышенная спонтанная и АДФ-индуцированная агрегация тромбоцитов. Среди факторов, вызывающих спонтанную агрегацию тромбоцитов, выделяют влияние напряжения сдвига, увеличение количества рецепторов на мембране тромбоцитов, разрушение клеток крови и влияние антикоагулянтов. Корреляционный анализ показателей свертывания крови, полученных методом низкочастотной пьезотромбоэластографии и параметров тромбоцитарного гемостаза выявил ряд статистически значимых взаимосвязей. Фактор формы тромбоцитов коррелировал с интенсивностью контактной коагуляции и интенсивностью тотального свертывания крови. Выявленные взаимосвязи подчеркивают важную роль измененных свойств тромбоцитов (их активации) в процессе свертывания крови в группе пациентов с колоректальным раком.</p> <p>Анализ взаимосвязи гемореологического статуса пациентов и их тромбоцитарного гемостаза выявил корреляции реологического параметра critical time (минимальное время, необходимое для формирования агрегатов эритроцитов) со степенью и скоростью как спонтанной, так и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, что указывает на тесную взаимосвязь агрегационной активности эритроцитов и тромбоцитов.</p> <p>Сравнение результатов клинических анализов крови пациентов, прошедших хирургическое лечение злокачественных новообразований без тромботических осложнений и пациентов, причиной смерти которых в раннем послеоперационном периоде стали тромбозы (ТЭЛА, тромбоз легочных артерий) не выявил достоверных отличий в показателях рутинных лабораторных</p>
--	--	--

		<p>гемостазиологических анализов.</p> <p>На третьем этапе исследования подтверждены основные закономерности гемореологического и гемокоагуляционного статуса пациентов с колоректальным раком, зафиксированные нами на предыдущем этапе работ. Анализ влияния тромбоцитоактивных соединений на микрореологические свойства эритроцитов выявил неблагоприятное влияние известных индукторов агрегации тромбоцитов адреналина и тромбина на агрегацию и деформируемость эритроцитов и вязкость крови и в условиях нормы, и у пациентов с колоректальным раком. Позитивный эффект АДФ на клеточные свойства эритроцитов и текучесть крови, характерный для нормы, в группе пациентов не проявился. Отмечено статистически значимое ингибирование влияния адреналина в присутствии α1- и α2-блокаторов коринантина и йохимбина, ингибитора протеинкиназы С стауроспорин агликона, веществ, повышающих содержание цАМФ в клетке (проникающего аналога цАМФ и простагландина E1) и ингибитора Гардош-каналов $CaCl_2$. Из чего можно заключить, что эффект адреналина на микрореологические свойства эритроцитов опосредуется стимуляцией как α1-, так и α2-адренорецепторов с вовлеченностью аденилатциклазы, протеинкиназы С и ионизированного кальция. Ингибирование проагрегантного эффекта тромбина в присутствии проникающего аналога цАМФ и хлорида бария свидетельствуют о сходстве механизмов активации тромбином агрегации эритроцитов и тромбоцитов: этот процесс, по всей видимости, реализуется с участием цАМФ и ионизированного кальция. С использованием селективного агониста (M7510) и селективного блокатора (MRS 2159) P2X1-пуринорецепторов показано, что позитивный гемореологический эффект АДФ в группе здорового контроля обусловлен активацией этих рецепторов эритроцитов. Отсутствие такого эффекта у пациентов с колоректальным раком может быть обусловлен десенситизацией этих рецепторов на мембране эритроцитов или существенным снижением их плотности вследствие фоновой повышенной агрегационной активности тромбоцитов и высвобождения ими АДФ. Анализ влияния на агрегацию тромбоцитов сигнальных молекул, продуцируемых эритроцитами в условиях гипоксии (NO и АТФ), и других вазоактивных соединений (простациклина и</p>
--	--	--

		<p>аденозина) не выявил статистически значимых изменений показателей тромбоцитарного гемостаза в группе пациентов с колоректальным раком, что могло быть обусловлено их неоднозначными эффектами, а также возможной десенситизацией или нарушением структуры и/или представительства соответствующих рецепторов в условиях повышенной тромбогенной активности при колоректальном раке.</p> <p>Изучение плазменных факторов гемостаза и их взаимосвязи с агрегационной активностью эритроцитов и тромбоцитов не выявило существенных изменений в содержании общего белка, альбумина и фибриногена в плазме крови у пациентов. Зафиксировано выраженное прогрессирующее снижение фибринолитической активности плазмы у пациентов в сравнении с контролем, что отчасти это может быть обусловлено использованием гепаринотерапии в раннем послеоперационном периоде. Активность плазминогена в группе пациентов не отличалась от нормальных значений и лишь в послеоперационном периоде несколько снизилась. Ингибирование Хагеман-зависимого фибринолиза может приводить к истощению фактора XIIIa, вызывая развитие дисфибриногемии и тромботических состояний.</p> <p>О взаимосвязи микрореологических свойств эритроцитов и агрегационной активности тромбоцитов свидетельствуют выявленные в группе пациентов корреляционные взаимосвязи между значениями интенсивности контактной коагуляции крови и показателями деформируемости эритроцитов и их агрегируемости. Известны данные о прокоагулянтном действии мембранных и стромальных липопротеидам эритроцитов, в состав этого комплекса входят пептиды, холестерин и отрицательно заряженные фосфолипиды, которые вносят существенный вклад в мембранную вязкоэластичность красных клеток крови, что, по всей видимости, обуславливает выявленную нами корреляцию показателей тромбоцитарного гемостаза и деформационных характеристик эритроцитов. Взаимосвязь агрегатных свойств эритроцитов и тромбоцитов определяется некоторым сходством механизмов регуляции их агрегационной активности (адреналином и тромбином), что было показано в нашем исследовании. Роль эритроцитов в развитии гиперкоагуляции существенно возрастает при разных патологических состояниях: разрушенные и</p>
--	--	--

		<p>интактные эритроциты, а также образуемые ими микровезикулы, оказывают выраженное влияние на процесс свертывания крови, при этом действие прокоагулянтов преобладает над влиянием антикоагулянтов.</p> <p>Результаты исследований доложены на 15th International Congress of Biorheology and 8th International Conference on Clinical Hemorheology May 24-28, 2015, Seoul, Korea; 2nd Congress on Thrombosis & Hemostasis, Barselona, Spain, November 5-7, 5th School on Biorheology and Symposium on micro and nanomechanics and mechanobiology of cells, tissues and systems Varna, Bulgaria, September 1-5, 2015; The Joint 28th European Society for Microcirculation (ESM) 8th European Vascular Biology Organisation (EVBO) Meeting June 3–6, 2015 Pisa, Italy; 18th Conference on the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation, 5-8 June 2016, Lisboa, Portugal, 3-м Всемирном Конгрессе “Controversies in Thrombosis and Hemostasis (CiTH)” совместно с 8-й Всероссийской конференцией по клинической гемостазиологии и гемореологии, Москва 20-22 октября 2016 г; на VI Всероссийской с международным участием школе-конференции «Физиология кровообращения», Москва, 2-5 февраля 2016 г.; XXIII съезде Физиологического общества им. И. П. Павлова 18-22 сентября 2017 г., Воронеж; 2nd Joint Meeting of the European Society for Microcirculation (ESM) European Vascular Biology Organization (EVBO), Geneva, Switzerland, 29 May to 1 June 2017; Joint Meeting of the European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESCHM), The International Society for Clinical Hemorheology (ISCH) and The International Society of Biorheology (ISB), Krakow, Poland, July 2-6, 2018.</p> <p>Публикации по результатам исследования:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Malysheva Yu.V., Tikhomirova I.A., Ryabov M.M., Kislov N.V. Hemorheological properties in patients with solid tumors // Series on Biomechanics, 2015, Vol.29, No. 4, p. 72 -77. 2. Petrochenko E.P., Tikhomirova I.A., Ryabov M.M., Kislov N.V., Petrochenko A.S. Platelet hemostasis in patients with non-myeloid cancer// Series on Biomechanics, 2015, Vol.29, No. 4, p. 66 -71. 3. Tikhomirova I.A., Petrochenko E.P., Malysheva Yu.V., Ryabov M.M., Kislov N.V. Interrelation of blood coagulation and hemorheology in cancer // Clinical Hemorheology. – 2016. – vol. 64. – no. 4– pp. 635-644. 4. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Петроченко
--	--	--

		<p>Е.П., Кислов Н.В. «Гемореологические профили у больных злокачественными новообразованиями», Изд-во «Канцлер», Ярославль, 2015, 108 с. ISBN 978-5-91730-477-9</p> <p>5. Муравьев А.В., Тихомирова И.А., Михайлов П.В. «Микроциркуляция и ангиогенез в опухолях», Ярославль, ИД «Канцлер», 2016. – 95 с. ISBN 978-5-91730-614-8.</p>
8	<p>Диссертационные работы сотрудников организации, защищенные в период с 2015 по 2017 год.</p>	<p>«Гемореологические профили и микроциркуляция у нормотензивных лиц с разным уровнем артериального давления» соискатель Ахапкина Анна Александровна, кандидат биологических наук 2016 год.</p>
ИНТЕГРАЦИЯ В МИРОВОЕ НАУЧНОЕ СООБЩЕСТВО		
9	<p>Участие в крупных международных консорциумах и международных исследовательских сетях в период с 2015 по 2017 год</p>	
10	<p>Наличие зарубежных грантов, международных исследовательских программ или проектов в период с 2015 по 2017 год.</p>	<p>2016 год - выполнение научно-исследовательских работ по договору между ЯГПУ им. К.Д. Ушинского и Институтом механики Болгарской академии наук (София). Проф. А.В. Муравьев обеспечивал научное консультирование выполнения работ по докторской диссертации Александровой А. (Болгария) на базе научной лаборатории ЯГПУ.</p>
11	<p>Участие в качестве организатора крупных научных мероприятий (с более чем 1000 участников), прошедших в период с 2015 по 2017 год</p>	
12	<p>Членство сотрудников организации в признанных международных академиях, обществах и профессиональных научных сообществах в период с 2015 по 2017 год</p>	<p>1. проф. Муравьев А.В.- European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESHM), International Society of Clinical Hemorheology (ISCH), European Society for Microcirculation (ESM), International Society of Biorheology (ISB), Всероссийское физиологическое общество им. И.П. Павлова, Ассоциация «Микроциркуляция и регионарная гемодинамика» РФ;</p> <p>2. проф. Тихомирова И.А. - European Society for Clinical Hemorheology and Microcirculation (ESHM), International Society of Clinical Hemorheology (ISCH), European Society for Microcirculation (ESM), American Physiological Society (APS), Национальная ассоциация специалистов по тромбозам,</p>

		клинической гемостазиологии и гемореологии (НАТГ), Всероссийское физиологическое общество им. И.П. Павлова, Ассоциация «Микроциркуляция и регионарная гемодинамика» РФ;
ЭКСПЕРТНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ		
13	Участие сотрудников организации в экспертных сообществах в период с 2015 по 2017 год	<p>1. проф. Муравьев А.В. - член редколлегии журналов Cellular Biothechnology (IOS Press, Netherlands), Биологические мембраны: журнал мембранной и клеточной биологии (Biochemistry (Moscow) Supplement. Series A: Membrane and Cell Biology) WoS, Scopus, Регионарное кровообращение и микроциркуляция ВАК, РИНЦ), Тромбоз, гемостаз и реология (ВАК, РИНЦ); организатор 11 конференций по гемореологии и микроциркуляции (проводятся с 1997 года 1 раз в 2 года).</p> <p>2. проф. Тихомирова И.А. - член экспертного совета ВАК по биологическим наукам; эксперт Российского научного фонда; член экспертного совета Российского фонда фундаментальных исследований; эксперт разработок, выдвинутых на соискание премии Правительства Российской Федерации 2016 года в области образования; член редколлегии журнала "Медико-биологические исследования" (ВАК, РИНЦ); рецензент журнала Microscopy Research and Technique (Wiley) WoS, Scopus.</p>
14	Подготовка нормативно-технических документов международного, межгосударственного и национального значения, в том числе стандартов, норм, правил, технических регламентов и иных регулирующих документов, утвержденных федеральными органами исполнительной власти, международными и межгосударственными органами в период с 2015 по 2017 год	
ЗНАЧИМОСТЬ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ		
15	Значимость деятельности организации для социально-экономического развития	

	соответствующего региона в период с 2015 по 2017 год	
ИННОВАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗАЦИИ		
16	Инновационная деятельность организации в период с 2015 по 2017 год	

III. Блок сведений об инфраструктурном и внедренческом потенциале
организации, партнерах, доходах от внедренческой и договорной
деятельности
(ориентированный блок внешних экспертов)

п/п	Запрашиваемые сведения	Характеристика
ИНФРАСТРУКТУРА ОРГАНИЗАЦИИ		
17	Научно-исследовательская инфраструктура организации в период с 2015 по 2017 год	<p> \1. DV2TLV CP вискозиметр с системой "конус-плита" в комплекте (США) 2. Анализатор лазерный микроциркуляции крови "ЛАКК-02" (Россия) 3. Анализатор лазерный двухканальный агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 с определением среднего R-агрегатов, встроенным счетчиком тромбоцитов и определением фактора Виллебранда с двумя измерительными ячейками (Россия) 4. Анализатор ЛАКК-02 с блоком "ЛАКК-ТЕСТ" (Т) (Россия) 5. Аппаратно-программный комплекс для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови АРП-01М "МЕДНОРД" (ноутбук ISUS №2512 +аппарат АРП-01М) (Россия) 6. Весы лабораторные АН-420СЕ (Польша) 7. Люминометр модель ЛЮМ-1 (Россия) 8. Микроскопы МС-20 9. Прибор для измерения агрегации и деформируемости эритроцитов RheoScan D300 (Южная Корея) 10. Спектрофотометр UNICO1201 (США) 11. Термостат суховоздушный электрич.ТС-1/20СПУ 12. Центрифуга СМ-6 лабораторная 13. Центрифуга СМ-6 медицинская 14. Центрифуга СМ-70 гематокритная 15. Шкаф сушильный СНОЛ-58/350(камера из углерод.стал.) 16. Цифровой инвертированный микроскоп Альтами ИНВЕРТ 3 (Россия) 17. Агрегометр эритроцитов Muenpe (Германия) </p> <p> В распоряжении научного коллектива имеются собственные разработки для оценки микрореологических характеристик клеток крови, защищенные патентами РФ: 1. установка для оценки деформируемости эритроцитов 2441235 от 27.01.2012 г. Способ оценки деформируемости клеток крови и устройство для его реализации 2. установка для определения степени агрегации эритроцитов оптическим методом с видеорегистрацией и компьютерным анализом изображения (патент 2484465 от 10.06.2013 г. Способ определения степени агрегации клеток крови </p>

18	Показатели деятельности организаций по хранению и приумножению предметной базы научных исследований в период с 2015 по 2017 год	
ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПАРТНЕРЫ ОРГАНИЗАЦИИ		
19	Стратегическое развитие организации в период с 2015 по 2017 год.	
РИД И ПУБЛИКАЦИИ ОРГАНИЗАЦИИ		
20	Количество созданных результатов интеллектуальной деятельности, имеющих государственную регистрацию и (или) правовую охрану в Российской Федерации или за ее пределами, а также количество выпущенной конструкторской и технологической документации в период с 2015 по 2017 год, ед.	2015 г. – 0 2016 г. – 0 2017 г. – 0
21	Объем доходов от использования результатов интеллектуальной деятельности в период с 2015 по 2017 год, тыс. руб.	2015 г. – 0.000 2016 г. – 0.000 2017 г. – 0.000
22	Совокупный доход малых инновационных предприятий в период с 2015 по 2017 год, тыс. руб.	2015 г. – 0.000 2016 г. – 0.000 2017 г. – 0.000

23	Число опубликованных произведений и публикаций, индексируемых в международных информационно-аналитических системах научного цитирования в период с 2015 по 2017 год, ед.	2015 г. – 6 2016 г. – 11 2017 г. – 3
ПРИВЛЕЧЕННОЕ ФИНАНСИРОВАНИЕ		
24	Гранты на проведение исследований Российского фонда фундаментальных исследований, Российского научного фонда и др. источников в период с 2015 по 2017 год.	Суммарное количество -2: 1. Грант на проведение исследований Российского фонда фундаментальных исследований 14-04-01703-а «Роль циклических нуклеотидов и фосфодиэстераз в трансдукции сигнала в эритроцитах человека в ответ на физиологические и фармакологические стимулы» 2014-2016 гг. суммарный объем финансирования 1 млн 770 тыс. руб; 2. Грант на проведение исследований Российского научного фонда 14-15-00787 «Механизмы обеспечения перфузии тканей в норме и при онкологических заболеваниях» суммарный объем финансирования 15 млн. руб.
25	Перечень наиболее значимых научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ и услуг, выполненных по договорам (в том числе по госконтрактам с привлечением бизнес-партнеров) в период с 2015 по 2017 год	
26	Доля внебюджетного финансирования в общем финансировании организации в период с 2015 по 2017 год,	0.05000
26.1	Объем выполненных работ, оказанных услуг (исследования и разработки, научно-технические услуги, доходы от использования результатов интеллектуальной	2015 г. – 5600.000 2016 г. – 5570.000 2017 г. – 0.000

	деятельности), тыс. руб.	
26.2	Объем доходов от конкурсного финансирования, тыс. руб.	2015 г. – 5600.000 2016 г. – 5570.000 2017 г. – 0.000
УЧАСТИЕ ОРГАНИЗАЦИИ В ЗНАЧИМЫХ ПРОГРАММАХ И ПРОЕКТАХ		
27	Участие организации в федеральных научно-технических программах, комплексных научно-технических программах и проектах полного инновационного цикла в период с 2015 по 2017 год.	
ВНЕДРЕНЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗАЦИИ		
28	Наличие современной технологической инфраструктуры для прикладных исследований в период с 2015 по 2017 год.	
29	Перечень наиболее значимых разработок организации, которые были внедрены в период с 2015 по 2017 год	
30	Участие организации в разработке и производстве продукции двойного назначения (не составляющих государственную тайну) в период с 2015 по 2017 год	

