

К ИСТОРИИ ИЗУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ПОДВИЖНОСТИ В ИНСТИТУТЕ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© 2024 г. А.И. Бурдыгин*, К.Б. Иванов*.,# , С.М. Коротков*, К.В. Соболев*, И.В. Шемарова*

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
просп. Тореза, 44, Санкт-Петербург, 194223, Россия

#E-mail: kbivanov@iephb.ru

Поступила в редакцию 03.11.2023 г.

После доработки 14.02.2024 г.

Принята к публикации 06.03.2024 г.

Данной работой группа научных сотрудников, отражая чувства многочисленных коллег бывшей Лаборатории функциональной биохимии мышц (Лаборатория № 18) Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, решила поздравить Владимира Петровича Нестерова с 90-летним юбилеем и выразить ему, как своему недавнему руководителю, искреннюю благодарность за годы совместной и дружной творческой работы, а также пожелать здоровья, семейного счастья и новых достижений в Науке.

Ключевые слова: Институт эволюционной физиологии и биохимии, история исследований, биологическая подвижность.

DOI: 10.31857/S0006302924020243, EDN: OTCXMU

21 января 2024 года исполнилось 90 лет главному научному сотруднику Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова (ИЭФБ РАН), доктору биологических наук Владимиру Петровичу Нестерову. Шестьдесят шесть лет он проработал в этом институте и большую часть своей жизни – 48 лет – заведовал Лабораторией функциональной биохимии мышц (Лаборатория № 18). За эти годы в ИЭФБ сформировался целый ряд самостоятельных творческих направлений, развивающих научное наследие основателя ИЭФБ РАН – академика Леона Абгаровича Орбели. Одним из создателей нового научного направления исследований участия и роли распространенных в биосфере физиологически активных неорганических катионов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и др.) в формировании и обеспечении сократительной функции мышц в процессе эволюции животных и человека стал В.П. Нестеров. Близость этой тематики с проблемами, изучаемыми в Институте теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН), который обеспечивает в нашей стране координацию исследований по научному направлению «Биологическая подвижность», неразрывно связывает работы коллективов наших институтов. Представляет интерес рассмотреть историю развития указанного направления исследований в ИЭФБ

РАН на примере конкретных фактов и событий, которые сопровождали на этом пути В.П. Нестерова.

Для лучшего понимания исходной обстановки, в которой зарождалось и формировалось это научное направление под руководством В.П. Нестерова, стоит также рассмотреть некоторые более ранние страницы общей истории биологической науки в нашей стране. Советская биология, находившаяся на высоком мировом уровне до Великой Отечественной войны 1941–1945 гг., в 50-е годы XX столетия была разгромлена. Две основные научные сессии – сессия ВАСХНИЛ в 1948 г. и, особенно, «Павловская» сессия в 1950 г., организованные Сталинским режимом для подчинения ученых идеологическому контролю, нанесли такой удар, от которого советская биология долгое время не могла полностью оправиться. К 1950 г. уже не стало академика И.П. Павлова, лично спасавшего арестованных ученых, но оставался Л.А. Орбели, который становится преемником И.П. Павлова на постах профессора, начальника кафедры физиологии ВМА, а в 1943–1950 гг. – и начальника Военно-медицинской академии. Однако И.В. Сталин не смог простить Леону Абгаровичу отказ в поддержке Лысенко, и в октябре 1949 г. он пишет Ю.А. Жданову: «... чем скорее будет разоблачен Орбели и чем основательнее будет

ликвидирована его монополия, — тем лучше...» В результате в 1950 г. Леон Абгарович был лишен всех занимаемых им должностей. Но время идет, и многое меняется. В СССР в 1956 г. был разоблачен культ личности И.В. Сталина, в этом же году в Ленинграде создается новый Институт эволюционной физиологии им. И.М. Сеченова АН СССР, директором которого назначается недавно реабилитированный академик Л.А. Орбели.

В 1952 г. Владимир Нестеров со своим приятелем Вадимом Глазуновым закончили среднюю школу № 308 и поступили на химический факультет Ленинградского государственного университета им. Ю.А. Жданова. По словам Владимира Петровича, ими, пережившими Великую Отечественную войну и блокаду Ленинграда, руководило желание выучиться и участвовать в научных разработках, связанных с укреплением обороноспособности нашей страны, в частности, с созданием ответной атомной бомбы. Еще не до конца представляя свой путь в науке, молодые люди с энтузиазмом окунулись в новую для них университетскую учебную среду. В 1957 г. они получили дипломы «Химика-исследователя» по специальности «Радиохимия».

Дипломную работу В.П. Нестеров выполнил в лаборатории чл.-корр. АН СССР, д.х.н. Иосифа Евсеевича Старика в Радиевом институте АН СССР (РИАН), где тот был зам. директора по научной работе, а также по совместительству исполнял обязанности заведующего кафедрой радиохимии на химфаке ЛГУ.

Осенью 1957 г. по инициативе Л.А. Орбели и рекомендации И.Е. Старика трое радиохимиков, выпускников химфака ЛГУ, — В.В. Глазунов, В.Г. Леонтьев и В.П. Нестеров — были зачислены в Группу естественной радиоактивности («Группа ЕР») Института эволюционной физиологии (ИЭФ) АН СССР, которой руководил к. вет. н. Л.Г. Шахиджанян. Свершилась мечта молодых людей — они были приняты на работу в Институт, которым руководил всемирно известный ученый с безупречной репутацией, академик, генерал-полковник медицинской службы Л.А. Орбели, а их научным куратором оставался чл.-корр. АН СССР И.Е. Старик, лауреат трех Сталинских премий первой степени, что говорило о многом!

НАУЧНО-ПРИКЛАДНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ЗАДАЧИ «ГРУППЫ ЕР»

Введение «Группы ЕР» в состав научных подразделений ИЭФ АН СССР было связано с пониманием того, что в мире в результате проведения интенсивных испытаний ядерного оружия возникла новая весьма актуальная проблема — в биосфере стали активно накапливаться осколочные радиоактивные изотопы (^{137}Cs , ^{90}Sr и др.), что

требовало глубокого и всестороннего изучения. Применительно к формируемому новому Институту это было мотивировано еще и тем, что в 1949 г. неожиданно в возрасте всего 33 лет умирает дочь Л.А. Орбели — Мария Леоновна, ученый-физик, которая трудилась в Радиевом институте, где и заработала острую лучевую болезнь. Личное горе объединило этих двух выдающихся российских ученых, которые решили, что в Мире появился новый опасный биосферный фактор в виде возрастающей радиации, который может повлиять на естественные процессы эволюции человека и животных, и что его необходимо тщательно исследовать. Именно с этой целью, опираясь на высочайший научный авторитет Л.А. Орбели и И.Е. Старика, и была создана «Группа ЕР» в новом Институте. Научной задачей ее коллектива стало изучение накопления радионуклидов в объектах биосферы и, в первую очередь, в органах и тканях человека и животных разного уровня эволюционного развития. На первом этапе были разработаны и внедрены в лабораторную практику самые надежные способы первичной обработки биоматериала и наиболее чувствительные и точные методы анализа содержания катионов в тканях, а также способы оценки уровней их естественной радиоактивности [1, 2].

ПРИМЕРЫ ВНЕДРЕНИЯ НАУЧНЫХ НАРАБОТОК В ПРАКТИЧЕСКУЮ ЖИЗНЬ СТРАНЫ

Первым профессиональным испытанием для сотрудников «Группы ЕР» в 1959 г. стала работа в экспедиции по приглашению Министерства здравоохранения Киргизии с целью определения возможности безопасной работы и проживания персонала рудника в районе, где над цистернами (с «хвостами» после извлечения солей урана) прошел сель. Последующий (в Ленинграде, в ИЭФ АН СССР) радиохимический анализ собранного биоматериала — образцов растений и тканей животных (отбор на мясокомбинате) и человека (извлечение образцов от свежих трупов в морге) — не выявил опасных уровней загрязнений.

Другой интересной ранней работой была оценка радиоактивности годовых колец деревьев в районе падения известного Тунгусского метеорита в 1908 г. Удалось выявить лишь небольшое увеличение естественной радиоактивности колец 1909–1910 гг., обусловленное повышенным накоплением в древесной ткани этих колец природного калия (попавшего в землю в виде удобрения после лесных пожаров вокруг), в котором радиоактивные изотопы (^{40}K) являются постоянной составляющей. Никакие прочие радиоактивные изотопы не были обнаружены.

НАЧАЛО СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В ЛАБОРАТОРИИ

После завершения радиохимических анализов образцов, собранных в специальных условиях экспедиций, В.П. Нестеров продолжил лабораторное изучение вопросов, определяющих причинную обусловленность специфического природного накопления и распределения основных неорганических катионов биосферы в тканях и клетках разных животных и человека, чтобы понять и предвидеть возможные пути и специфичность значительного накопления новых для биосферы осколочных радиоизотопов, например, ^{137}Cs и ^{90}Sr , в их организмах. Проведенное в «Группе ЕР» сравнительное изучение радиоактивности разных тканей человека и животных выявило существенное различие в накоплении радиоизотопов цезия в тканях головного мозга и в скелетных мышцах. Активность излучения ^{137}Cs на 1 г высушенной ткани мышц в несколько раз превышала таковую в ткани мозга. Появилось сомнительное предположение о возможной роли гематоэнцефалического барьера в дискриминации накопления ^{137}Cs для защиты мозга от облучения. Для экспериментальной проверки этой гипотезы биофизики Д.Г. Флейшман и И.В. Буровина, а также радиохимик В.П. Нестеров разработали масс-спектрометрическую методику изотопного разбавления для определения природных микроконцентраций рубидия и цезия в тканях животных и человека. Было установлено, что разные ткани проявляют химическую специфичность при естественном накоплении природного цезия, но при этом сохраняют неизменным его изотопный состав, что отвергло упомянутую гипотезу [3, 4]. Накопление результатов анализа тканевого и клеточного содержания и распределения основных неорганических катионов биосферы, а также их радиоактивных изотопов в тканях и органах человека и животных выдвинуло задачу систематизации полученных данных и выявления взаимосвязей между распределением радионуклидов и их физико-химическими макроаналогами. Затрудняла решение этой задачи еще существовавшая в те годы неопределенность представлений среди ученых, исследующих фундаментальные закономерности накопления и трансмембранного распределения ионов Na^+ и K^+ в живых клетках. Еще шла борьба между сторонниками мембранной и сорбционной теорий распределения этих катионов, описанная, например, в монографии известного американского биофизика Г.Н. Линга (G.N. Ling, 1962) [5]. Эти исследования выполнялись в «Группе ЕР», переименованной позднее в Лабораторию сравнительной биохимии неорганических ионов (Лаб-

оратория № 23), как часть исследований мышечной ткани по научно-технической проблеме 0.74.05 (Раздел 19, «Биологическая подвижность»). Целью и главным результатом работы В.П. Нестерова стало выявление закономерностей и факторов, определяющих формирование содержания и распределения основных физиологически значимых неорганических катионов биосферы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} и Mg^{2+}) в изолированных мышечных тканях и клетках животных разного уровня развития и экологии. Проводилось по возможности сочетанное изучение параметров внутритканевого распределения катионов и функциональных (сократительных) свойств этих же мышц для установления связи между этими характеристиками.

Согласно планам НИР у В.П. Нестерова основными объектами исследования стали мышечные ткани животных, обитающих как на суше, так и в морских водоемах. При этом большое внимание уделялось именно морским животным, так как среди них встречались представители всех основных филогенетических типов, обитающих в относительно постоянных условиях общей жидкой среды, что способствовало более точному выявлению факторов формирования специфического внутриклеточного накопления и внутритканевого распределения катионов в системах мышечная клетка/внеклеточная среда. В.П. Нестеров для повышения эффективности работы в экспедициях на побережьях морей закончил на базе Института биологии южных морей АН УССР (ИНБЮМ) в Севастополе в 1962 г. школу аквалангистов и получил официальное право (удостоверение) на подводную работу с аквалангом. Можно считать, что в эти годы завершилась специализация радиохимиков бывшей «Группы ЕР» по профессиональным интересам. В.В. Глазунов продолжил работу с радиоизотопами в группе Д.Г. Флейшмана, В.Г. Леонтьев проявил больший интерес к работе с тканями мозга, а В.П. Нестеров продолжил работу с мышечными тканями, что соответствовало проблеме «Биологическая подвижность». В эти же годы изменилось и руководство научного подразделения. После увольнения Л.Г. Шахиджания временно исполняющим обязанности заведующего «Группой ЕР» был назначен ст.н.с., к. ф.-м. н. Д.Г. Флейшман. В качестве возможного будущего заведующего лабораторией № 23 был приглашен из РИАН СССР радиохимик, к. х. н. И.А. Скульский, тогда еще младший научный сотрудник.

В новых условиях работы В.П. Нестеров склеил себе резиновый костюм-скафандр по лекалам клуба подводников-любителей Петроградской стороны и во время второй экспедиции в Дальние Зеленцы (Мурманская обл.) в 1963 г., лично опускаясь с аквалангом на дно во время отлива, со-

брал большое количество придонных животных, обитающих в прибрежных водах Баренцева моря. Живых рыб и некоторых беспозвоночных Черно-го, Баренцева и Японского морей он получал во время экспедиций от местных профессиональных рыбаков. Во всех экспедициях с помощниками он проводил предварительную обработку материала для последующих анализов в ИЭФ АН СССР. В качестве наиболее информативных показателей были выбраны коэффициенты клеточного и/или тканевого накопления катионов: $P_K = [K^+]_{in}/[K^+]_o$, где $[K^+]_{in}$ – (мг-экв/кг влажного веса ткани или клеточной массы) и $[K^+]_o$ – (мг-экв/л внеклеточной жидкой среды), а также коэффициенты относительной клеточной или тканевой избирательности к катионам: $S_{K/Na} = P_K/P_{Na}$ (по возможности для оценки внутриклеточных концентраций катионов определяли межклеточный объем ткани, используя расчетное «инулиновое» пространство).

В.П. Нестеровым были выполнены многочисленные сравнительные исследования, которые показали, что для мышечной ткани разных сравниваемых животных, независимо от их таксономического ранга, наибольшие положительные отклонения средних значений $S_{K/Na}$ наблюдались в том случае, когда основной функциональный признак данной ткани (для мышц – скорость сокращения) был развит в наибольшей степени, а мышца находилась в хорошем физиологическом состоянии. Сопоставление параметров распределения катионов в тканях более чем 50 видов организмов исследованных многоклеточных животных показало, что тканевое содержание и значения параметров распределения катионов K^+ и Na^+ не могут быть классификационными признаками, свидетельствующими о принадлежности данного животного к тому или иному таксону, т.е. они не отражают этапы эволюционного процесса, а являются функционально обусловленными показателями, характеризующими уровни развития сократительной функции мышечных тканей [10–12].

Выявление функциональной обусловленности характера распределения щелочных ионов в мышечных тканях привлекло внимание сотрудников «Группы ЕР» к новым сведениям, содержащимся в публикации Анны Тидьи-Шебеш (A. Tigyí-Sebes, 1962) [6] из Института биофизики в Венгрии (г. Печ), где она под руководством академика Э. Эрнста (E. Ernst) показала, что микроозоление при 380–400°C изолированных миофибрилл пчелы после их предварительной обработки раствором кобальтинитрата натрия ($Na_3Co(NO_2)_6$) и промывки дистиллированной водой образует регулярно расположенные по миофибрилле поперечные полосы, отражаю-

щие, видимо, локализацию нерастворимого в воде осадка ($K_3Co(NO_2)_6$), а значит и ионов K^+ . В.П. Нестеров списался с А. Тидьи-Шебеш и получил от АН СССР финансовую поддержку на выезд в конце 1963 г. в научную командировку в Венгрию в Институт биофизики с целью ознакомления и совместной работы с А. Тидьи-Шебеш на миофибриллах пчелы *Apis mellifica*. После приезда в г. Печ и обсуждения проблем с акад. Э. Эрнстом и докт. А. Тидьи-Шебеш В.П. Нестеров приступил к совместной с ними работе.

Подробно ознакомившись и овладев навыками работы с этими миофибриллами, В.П. Нестеров предложил А. Тидьи-Шебеш попробовать испытать другое вещество – тетрафенилборат натрия ($NaB(C_6H_5)_4$), также образующее с ионами калия нерастворимый в воде, но больший по массе осадок, т.к. тетрафенилборат натрия был основным реагентом, а кобальтинитрит – трехосновным. В Венгрии в это время тетрафенилбората натрия не оказалось, и В.П. Нестеров написал письмо с просьбой найти и прислать ему, если возможно, небольшое количество этого вещества (производимого в Чехословакии) своему коллеге по ИЭФ Юрию Викторовичу Наточину, который в это время также находился в научной командировке, но в Чехословакии. Наточин прислал Нестерову это вещество, что дало возможность выполнить задуманную работу в положенный командировкой срок, за что В.П. Нестеров до сих пор очень благодарен Ю.В. Наточину. С помощью интерференционного микроскопа был определен вес сухих масс промытых дистиллированной водой и высушенных миофибрилл пчелы, обработанных $NaB(C_6H_5)_4$, но без их микроозоления. Новый способ анализа показал, что около 60% внутриклеточного содержания K^+ было аккумулировано в анизотропных А-дисках, примерно такое же содержание K^+ (по оптической плотности) наблюдалось в Z-полосках изотропных I-дисков, а в центре А-дисков, куда не доходили актиновые филаменты, сохранялась осветленная Н-полоска, что свидетельствовало об отсутствии там накопления K^+ . Такая картина говорила о специфической микролокализации связанных ионов калия в уплотненном пространстве, заполненном мостиками между миофибриллами и актиновыми филаментами. Был сделан вывод, что одной из основных функций ионов калия внутри миоцитов фазно сокращающихся мышц является нейтрализация фиксированных отрицательных зарядов белковых полиэлектролитов, образованных триадными комплексами, включающими миофибрилловые толстые филаменты + актиновые тонкие филаменты + мостики, соединяющие их. Практически дегидратированные ионы калия

могли, видимо, проходить между этими мостиками и создавать специфическую ионную среду, в которой они, накапливаясь, образовывали лабильные ассоциаты и, таким образом, обеспечивали циклические перемещения актиновых филаментов относительно миозиновых. Подобная аккумуляция сильно гидратированных ионов Na^+ или Li^+ в межмостиковом пространстве была, по-видимому, невозможной. Тем самым проявилась главная причина значительного накопления ионов K^+ , а значит, и радиоактивных изотопов ^{137}Cs в фазных мышечных волокнах человека и животных.

Результаты этой работы были опубликованы впервые в СССР в 1964 г. в журнале «Цитология» как отчет о проделанной В.П. Нестеровым работе [7], а переведенный на английский язык вариант текста статьи был опубликован в 1965 г. в Венгерской народной республике в журнале “Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.” [8]. Эта работа с миофибриллами пчел была очень интересной для В.П. Нестерова, а доброжелательное общение с академиком Э. Эрнстом и его сотрудниками было полезным и надолго запоминающимся. Данная работа привязала В.П. Нестерова на всю жизнь к исследованию мышечных тканей. Ко времени завершения данного исследования стало ясно, что полученные результаты будут активно обсуждаться и перепроверяться научным сообществом, как весьма важные для развития общего понимания роли и механизмов селективного внутриклеточного накопления ионов K^+ в произвольных мышечных тканях животных и человека. Ведь выявлялись новые знания, имеющие отношение к исследованию физико-химических основ возникновения жизни на Земле и изучению закономерностей формирования сократительной ткани в эволюции структурно-химической организации живых организмов на нашей планете!

ОФИЦИАЛЬНОЕ ПРИЗНАНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Докт. Г.Н. Линг (G.N. Ling) в своей монографии «In search of the physical basis of life» (1984 г., глава 8.2) сделал акцент на том, что В.П. Нестеров с А. Тидьи-Шебеш в 1964–1965 гг. в Институте биофизики под руководством академика Э. Эрнста (г. Печ, Венгрия) впервые количественно оценили характер селективного накопления ионов K^+ в миоцитах произвольных мышц на примере изолированных миофибрилл крыловой мышцы медоносной пчелы *Apis mellifica* («In another paper from the same laboratory, Nesterov and Tigyí-Sebes (1965) exposed isolated myofibrils to another K^+ reagent, tetraphenylborate, followed by washing. Using

an interferometer, they recorded the dry matter distribution in the myofibrils...») [9].

Время шло, и появлялись исследователи, которые старались применить новые технические устройства и способы для получения результатов, которые могли бы достоверно подтвердить или отвергнуть полученные В.П. Нестеровым и А. Тидьи-Шебеш данные. Г. Линг и М. Ошсенфельд (М.М. Ochsenfeld) в 1966 г. представили доказательство того, что Cs^+ и Tl^+ могут стехиометрически конкурировать за те же сайты, которые адсорбируют K^+ в мышцах. Эти тяжелые катионы обладают повышенной электронной плотностью и имеют большие атомные массы — 132.9 и 204.4 соответственно, значительно превышающие массу K^+ . Поэтому они позволяют непосредственно визуализировать катионы, используя их плотность в пучке электронного микроскопа. Л. Эдельман (Ludwig Edelmann, 1977) развил этот метод и применил метод freeze-drying и другие способы первичной обработки, сохраняющие нативную структуру мышечного препарата. Многочисленные работы Эдельмана и других специалистов в последующие годы, использовавших метод электронной микроскопии, подтвердили, что большая часть Cs^+ , Tl^+ и K^+ локализована в А-дисках, и их концентрация там в три раза больше, чем в I-дисках. Таким образом, стало возможно уверенно утверждать, что В.П. Нестеров и А. Тидьи-Шебеш в своей совместной работе 1964–1965 гг. впервые в мире получили подтвержденные количественные результаты, характеризующие реальную микролокализацию K^+ в структурах саркомеров миофибрилл пчелы. Эти новые знания отражали принципиальный характер внутриклеточного распределения и селективного накопления щелочных катионов семейства слабо гидратированных ионов калия (K^+ , Rb^+ , Cs^+) в фазных скелетных и сердечных мышцах высших животных и человека.

В качестве зримого знака дополнительного подтверждения результатов, полученных В.П. Нестеровым и А. Тидьи-Шебеш в 1964 г., стоит кратко рассказать историю, которая произошла с В.П. Нестеровым в декабре 1967 г. в Лондоне. В это время он находился в научной командировке в Лондонском университете и работал в лаборатории докт. Э.Дж. Харрис (E.J. Harris), изучая особенности обращенного транспорта Na^+ и K^+ через поверхностную мембрану «теней» (ghosts) эритроцитов человека. Однажды В.П. Нестеров рассказал ему о своей работе в Венгрии с А. Тидьи-Шебеш. Через несколько дней Э. Харрис неожиданно передал В.П. Нестерову приглашение встретиться с сопредседателями предстоящей Зимней Лондонской международной конференции по биофизике мышечного сокращения

(Winter Meeting of British Biophysical Society on «Muscular contraction», 18–20th December of 1967). В назначенный день и час В.П. Нестеров пришел в соответствующий кабинет и познакомился с профессорами Хью Хаксли и Д.Р. Уилки (H.E. Huxley and D.R. Wilkie), которые с интересом выслушали его рассказ об исследовании микролокализации ионов K^+ в структурах миофибрилл пчелы и предложили ему выступить с устным докладом на тему: «Some aspects of intracellular distribution of K^+ ions» на пленарном заседании конференции. Как оказалось, в первый же день после ее открытия были запланированы доклады и В.П. Нестерова (утром), и директора Института биофизики АН СССР академика Г.М. Франка (вечером). Когда они встретились в холле, В.П. Нестеров подошел к хорошо знакомому с ним Глебу Михайловичу, чтобы поздороваться, но тот, услышав русскую речь, сильно взволновался и быстро куда-то исчез, не узнав своего знакомого. В.П. Нестеров выступил с докладом на утреннем заседании и во второй половине дня уже сидел в зале в ожидании начала вечерней сессии. Неожиданно к нему подошел Глеб Михайлович и, извинившись, что утром из-за волнения не узнал хорошо знакомого ему Владимира Нестерова, объяснил ему свое необычное поведение. Оказалось, что Г.М. Франк, уверенный в том, что он единственный ученый из СССР, командированный на эту конференцию, испугался, что другой русскоговорящий человек на конференции может быть кем-то из белоэмигрантской среды, что, как его предупреждали в Москве, может спровоцировать международный инцидент. Поэтому Г.М. Франк позвонил в советское посольство и сообщил об инциденте. В посольстве ему подтвердили участие еще одного советского специалиста в данной конференции. Рассказав эту историю, Глеб Михайлович по-дружески обнял В.П. Нестерова, и они вместе повеселились над происшедшим. Реакция участников заседания на конференции подтвердила их интерес к проблеме и значимость представленных результатов изучения микролокализации ионов калия в миофибриллах мышц пчелы.

Последующая работа В.П. Нестерова в СССР выполнялась снова в Лаборатории сравнительной биохимии неорганических ионов (Лаборатория № 23, бывшая «Группа ЕР») как часть плановых исследований по научно-технической проблеме 0.74.05 (Раздел 19, «Биологическая подвижность»). Целью и главным результатом работы В.П. Нестерова стало дополнительное подтверждение связи между формированием повышенного содержания ионов калия в разных произвольных мышечных тканях животных и уровнем специализации этих мышц для выполнения быстрых фазных сократительных актов.

Выявление этой взаимосвязи при различных воздействиях на животных дало В.П. Нестерову возможность предложить и обосновать использование данных о распределении Na^+ и K^+ в изолированных мышцах при их извлечении из животного в опытах *in vitro* в качестве диагностического теста («ионное тестирование») оценки состояния сократительных тканей при воздействии на их организмы экстремальных факторов окружающей среды, например, при гипербарии, гипоксии и длительной микрогравитации.

В начале 1970 г. директор ИЭФБ АН СССР академик Е.М. Крепс предложил В.П. Нестерову перейти работать в Дирекцию Ученым секретарем Института. В новой должности В.П. Нестерову пришлось научиться сочетать административную работу с более интенсивной научной деятельностью по уже традиционному направлению «Биологическая подвижность». В это же время В.П. Нестерову удалось установить контакт с руководством Института медико-биологических проблем (ИМБП) МЗ СССР и стать ответственным исполнителем заданий по теме диагностики состояния мышечных тканей крыс, совершивших полет на биоспутниках, путем использования «ионного тестирования» в соответствии с Международной программой «Интеркосмос». В.П. Нестеров лично участвовал в проведении многих полетных экспериментов на крысах (с 1970 по 1979 гг.), которые летом и зимой начинались с установки лабораторных палаток в степях Казахстана сразу после приземления спутников для ускоренного первичного отбора материала от животных. Затем обработка материала продолжалась в Москве в лабораторных условиях ИМБП и заканчивалась анализами образцов в ИЭФБ. Одним из наиболее заметных результатов работы было выявление того, что из скелетных мышечных тканей белых крыс, перенесших более трех недель полета, наиболее подверженными влиянию силовой разгрузки в условиях невесомости оказались мышцы, специализированные на выполнении поздно-тонической антигравитационной функции (например, *m. soleus*). Продолжительное понижение уровня функциональной активности таких мышц приводило к значительному уменьшению коэффициентов тканевой избирательности к K^+ относительно Na^+ (S_{K/Na^+}). Вместе с тем было установлено, что такие изменения являются отражением адаптационных реакций на «функциональное выключение» двигательного аппарата, и они проходят в процессе реадaptации к наземной гравитации [13]. Эти результаты были учтены при модернизации костюмов космонавтов на Международной космической станции (МКС).

В 1975 г., перед уходом Е.М. Крепса с поста директора ИЭФБ, по его инициативе, а также ново-

го директора Института — чл.-корр. АН СССР В.А. Говырина, В.П. Нестеров был назначен заведующим «Лабораторией сравнительной биохимии мышечных белков», позднее переименованной в «Лабораторию функциональной биохимии мышц» (№18). Ученый Совет Института единогласно утвердил его избрание, и он руководил этой Лабораторией до июля 2021 года. Следует сказать, что В.П. Нестеров постоянно привлекал к участию в программе «Интеркосмос» и других сотрудников своей лаборатории, что расширяло рамки его исследований [14].

НЕОЖИДАННЫЙ ВИЗИТ НОБЕЛЕВСКОГО ЛАУРЕАТА Э.Ф. ХАКСЛИ

Продолжая последовательно рассматривать историю изучения в ИЭФБ АН СССР проблемы «Биологическая подвижность», стоит вспомнить такое событие, как неожиданный приезд в 1988 г. в Лабораторию № 18 лауреата Нобелевской премии сэра Эндрю Ф. Хаксли (Andrew Fielding Huxley). Он приехал специально, чтобы встретиться с В.П. Нестеровым и пригласить его принять участие в качестве докладчика на XVIII Европейской Конференции по мышцам и подвижности, которая должна была состояться в Голландии (г. Лунтерен). Э. Ф. Хаксли, как выяснилось позднее, отобрал и затем лично пригласил пятерых ученых из разных городов СССР — из Москвы (2), Ленинграда (1), Свердловска (1) и Киева (1), работы которых были ему наиболее интересны, и он хотел обсудить их на Конференции. В.П. Нестеров участвовал в этой Конференции с докладом «Inorganic cations and muscle contractility» [15] и был очень благодарен профессору Э. Ф. Хаксли и Оргкомитету Конференции за приглашение и финансовую поддержку этой командировки.

В последние годы XX века все большее место среди работ В.П. Нестерова стали занимать вопросы изучения общей стратегии отбора и использования основных неорганических катионов биосферы для обеспечения подвижности животных, а также триггерной роли Na^+ и Ca^{2+} в процессах электромеханического сопряжения в миокарде и скелетных мышцах. В 1990 г. В. П. Нестеров был приглашен проф. Дж.Б. Франком (J.B. Frank) в Университет г. Эдмонта в Канаде для выполнения совместной работы. Ее целью было проведение экспериментального исследования, чтобы убедиться в возможности участия не только Na^+ -, но и Li^+ -тока в трансмембранной исходной передаче активирующего сигнала, высвобождающего Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула. В лаборатории проф. Дж.Б. Франка были выполнены эксперименты, аналогичные тем, которые проводил В.П. Нестеров у себя в ИЭФБ в Ленинграде. Были получены результаты,

подтверждающие созданные ранее представления о разных фундаментальных функциях ионов натриевого и калиевого семейств в мышцах животных. В 1991 г. В.П. Нестеров был снова приглашен в Канаду, где выступил с устным докладом «The significance of Na^+ and K^+ in E.-C. Coupling in muscle» на III Международном симпозиуме по электромеханическому сопряжению в скелетных, сердечной и гладких мышцах (Banff, Canada) [16].

Наступили тяжелые 90-е годы. Становилось ясно, что уходят в прошлое морские экспедиции и активная работа с животными на биоспутниках. В Лаборатории № 18 ИЭФБ РАН продолжалось изучение физико-химических механизмов функционирования внутриклеточных катион-зависимых структур, обеспечивающих запуск и регуляцию [17–19], а также энергообеспечение [20–22] мышечного сокращения у животных. В то же время накопленный опыт исследований *in vitro* сократительных характеристик и свойств изолированных мышц разнообразных животных мотивировал расширение диапазона исследований в лаборатории и возбуждал естественный интерес к изучению *in vivo* мышечных структур на экспериментальных моделях у человека. Для В.П. Нестерова был необходим качественный разворот в его научной деятельности, который вывел бы его на новый уровень *неинвазивных* исследований функционирования мышц у человека. Анализ соответствующих литературных данных показал перспективность разработки для этого новой версии метода дифференциальной сфигмографии, использующей современные пьезодатчики, а также компьютерные технологии и алгоритмы. Такую возможность могла предоставить работа с мышечными эффекторами сердечно-сосудистой системы у пациентов — кардиомиоцитами левого желудочка сердца. Об их сократительных свойствах можно было бы судить неинвазивно по характеристикам пульсовых волн артериального давления крови, циклично выбрасываемой из левого желудочка в аорту. В результате В.П. Нестеров увлек этой идеей молодых людей — инженера-программиста А.И. Бурдыгина и студента медицинского факультета ЛГУ С.В. Нестерова, что позволило разработать и создать новый способ неинвазивного исследования функционирования мышечных эффекторов ССС у человека. Первые основные результаты их напряженной работы удалось представить в докладе В.П. Нестерова в июне 1997 г. на Первом Петербургском международном экономическом форуме. Было показано, что данный метод не только оценивает динамику изменения пульсового артериального давления крови, но и количественно определяет сократительные свойства мышечных эффекторов и характер их регуляции, используя параметры волн пульсового артериального давления крови.

Выявление новых возможностей неинвазивной диагностики сердечных сокращений у человека было замечено, начались контакты с российскими венчурными компаниями, что подтвердило актуальность данной разработки. Такие представления легли в основу создания нового, информативного и точного аналитического неинвазивного метода оценки сократительных параметров мышечных эффекторов левого желудочка сердца, характеризующих функциональное состояние сердечно-сосудистой системы и особенности ее автономной регуляции у человека. Был создан современный двухканальный компьютерный комплекс и разработан метод неинвазивного дифференциального анализа показателей динамики волн пульсового давления крови (pulse blood pressure — DPP) по скорости изменения пульсового артериального давления крови V_{pp} от времени t ($V_{pp} = dPP/dt$), который отражал и характер нейроэндокринной регуляции инотропной функции сердечно-сосудистой системы у человека (Патенты РФ на изобретения 2006–2023 гг.). Опытные образцы этого комплекса прошли клинические испытания в НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, а также в Санкт-Петербургской клинической больнице РАН. Испытания показали, что данный метод достоверно и неинвазивно оценивает параметры пульсовых волн DPP у человека и не оказывает негативного воздействия на его организм. Такой проект в 2004–2007 гг. был поддержан грантами РФФИ, Президиума РАН, а также Фонда содействия развитию малых форм предприятий в науч.-но-технической сфере. По условиям этого Фонда для дальнейшей разработки предложенного метода диагностики сердечно-сосудистой системы у человека было создано малое предприятие ООО «ВАСА-Пульс», а группа В.П. Нестерова должна была найти внебюджетного инвестора для дальнейшего развития этого проекта. К сожалению, коллегам не удалось встретить подходящего инвестора. Тем не менее в медицинской практике данная разработка была использована в кардиологии и впервые применена на Международной космической станции в соответствии с «Протоколом медико-биологического исследования на МКС», заключенным в 1999 г. с ГНЦ РФ – ИМБП на выполнение «Компьютерного контроля состояния сердечно-сосудистой системы человека в условиях невесомости» (руководители — д.м.н. Р.М. Баевский и д.б.н. В.П. Нестеров) [23], а также в Институте кардиологии МЗ РФ (ныне НМИЦ им. В.А. Алмазова) в Санкт-Петербурге в 2001 г. [24]. В 2012 г. на Международной технической выставке в Санкт-Петербурге работа «Артериальный пьезопульсометр для экспресс-диагностики сердечно-сосудистой системы у человека» была признана «Лучшим инновационным проек-

том в области медицины» и получила золотую медаль.

Реформирование РАН привело к изменению научных приоритетов, и с 2009 г. проект лишился официальной финансовой поддержки РАН, превратившись для авторов в хобби. Однако разрабатываемый метод продолжал жить и развиваться за счет личных средств разработчиков и нашел применение в Лаборатории № 18 ИЭФБ РАН при обследованиях функционирования сердечно-сосудистой системы у пациентов, проводимых студентами старших курсов университетских биомедфакультетов в процессе подготовки ими выпускных дипломных работ, а также аспирантами, врачами и научными сотрудниками — соискателями ученой степени кандидата наук, работа которых была связана с изучением проблем кардиологии в клиниках Минздрава России и РАН. Разработка была применена при исследовании функционального состояния сердечно-сосудистой системы и характера автономной регуляции сердечных сокращений при воздействии на испытуемых добровольцев острой экспериментальной гипоксической дыхательной газовой смеси [25], при инсульте [26], при болевом синдроме, вызванном физической травмой [27], и других заболеваниях, а также при изучении возрастных изменений периферических механизмов автономной регуляции пульсового давления крови при старении организма человека [28]. Несмотря на сохраняющиеся затруднения, В.П. Нестеров продолжает активно трудиться, о чем свидетельствуют его научные работы, список которых насчитывает более 350 публикаций.

Заканчивая описание наиболее значимых этапов истории развития исследований в рамках научной проблемы «Биологическая подвижность» в ИЭФБ РАН, стоит заметить, что, несмотря на определенные успехи сотрудников Лаборатории № 18 в их профессиональной деятельности, иногда на их жизнь и работу оказывалось негативное воздействие со стороны недоброжелателей, которые негласно и анонимно создавали препятствия на пути естественного роста и утверждения научной компетенции активных коллег. Например, В.П. Нестеров написал и представил в 1978 г. в защитный ученый совет ИЭФБ АН СССР свою докторскую диссертацию, но защитить ее удалось (единогласно) только в 1988 г. И эта задержка произошла, несмотря на официальную поддержку его диссертационной работы такими известными в нашей стране учеными, как О.Г. Газенко, П.Г. Костюк, Г.М. Франк, Б.Ф. Поглазов, Р.С. Орлов, М.М. Заалишвили, М.Д. Курский и другие. Тем не менее стоит отметить, что коллектив Института, несмотря на все сложности своей деятельности сумел создать и сохранить положительную внутреннюю креативную среду, способствующую зарождению и развитию новых идей и

знаний у регулярно приходящих в его состав на протяжении уже длительного периода времени многих молодых специалистов — наших будущих ученых. В виде своеобразной эстафетной палочки для них мы прикладываем ссылку на нашу последнюю публикацию 2023 г. по научному направлению «Биологическая подвижность» [29].

В заключение мы от имени всех многочисленных сотрудников бывшей Лаборатории функциональной биохимии мышц (Лаборатории № 18) ИЭФБ РАН, включая группы, возглавляемые профессорами М.Н. Перцевой и В.И. Розенгартом, которые в течение ряда лет входили в состав Лаборатории № 18, поздравляем Владимира Петровича с 90-летним юбилеем и желаем ему здоровья, семейного счастья и новых достижений на творческом пути в Науке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Шахиджаниян Л. Г., Флейшман Д. Г., Глазунов В. В., Леонтьев В. Г. и Нестеров В. П. Измерение естественной радиоактивности в органах человека. *ДАН СССР*, **125** (1), 208–209 (1959).
2. Шахиджаниян Л. Г., Старик А. С., Флейшман Д. Г., Глазунов В. В., Леонтьев В. Г. и Нестеров В. П. Распределение радиоактивного цезия и стронция в органах человека и животных. *Изв. АН СССР, сер. биол.*, **3**, 442–448 (1962).
3. Буровина И. В., Флейшман Д. Г. и Нестеров В. П. Масс-спектрометрический метод определения микрочислеств цезия. *Радиохимия*, **5** (2), 272–276 (1963).
4. Burovina I. V., Flayshman D. G., Shmitko M. N., Nesterov V. P., and Skulsky I. A. Concentration of common caesium in animal and human muscles. *Nature*, **205** (976), 1116–1117 (1965).
5. Ling G. N. *A Physical Theory of the Living State (the Association — Induction Hypothesis)* (Blaisdell Publ. Comp., New York—London, 1962).
6. A. Tigy-Sebes, Localization of potassium in the myofibril. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **22** (3–4), 243–247 (1962).
7. В.П. Нестеров. Исследование микролокализации калия в миофибрилле с помощью тетрафенибората натрия и интерференционного микроскопа. *Цитология* **6**, 754–759 (1964).
8. Nesterov V. P. and Tigy-Sebes A. Localization of myofibrillar potassium with sodium tetraphenylborate. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, **28**, 97–104 (1965).
9. Ling G. N. In *Search of the Physical Basis of Life* (Plenum Press, New York—London, 1984). DOI: 10.1007/978-1-4613-2667-0
10. Скульский И. А. и Нестеров В. П. Сравнительное исследование распределения Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ и Cs^+ в мышечной ткани морских животных. *Журн. эвол. биохимии и физиологии*, **1** (2), 151–157 (1965).
11. Нестеров В. П. О связи между сократительными параметрами и распределением ионов натрия и калия в скелетных мышцах позвоночных животных. *Физиол. журн. СССР*, **60** (8), 1186–1192 (1974).
12. Нестеров В. П. О взаимосвязи между параметрами распределения ионов натрия и калия и сократительными свойствами мышц. *Журн. эвол. биохимии и физиологии*, **20** (5), 453–459 (1984).
13. Григорьев Ю. Г., Егоров И. А. и Нестеров В. П. Физиологический эксперимент на биоспутнике «Космос-605». В *Сб. матер. Междунар. симп. по космич. биологии и медицине по программе «Интеркосмос»* (Будапешт, 1976), сб. 9, с. 82.
14. Nesterov V. P., Zheludkova Z. P., and Kuznetsova L. A. Effects of prolonged space flight on rat skeletal muscle. *Acta Astronautica*, **6**, 1305–1311 (1979).
15. Nesterov V. P. Inorganic cations and muscle contractility. In *Proc. XVIII Eur. Conf. on Muscle and Motility* (The Hague, 1989), 1 page.
16. Нестеров В. П., Демина И. Н., Франк Дж. Б. и Нестеров С. В. Механизмы внутриклеточной передачи пускового сигнала в мышцах: стратегия преобразования в эволюции сократительной функции. *Журн. эволюц. биохим. и физиол.*, **36** (3), 268–272 (2000).
17. Пахомова Е. А., Гроховский Л. П., Нестеров В. П. и Демина И. Н. О клеточных механизмах нарушения локомоторной функции мышц при церебральном спастическом параличе у детей. *Физиология человека*, **12** (5), 124–132 (1986).
18. Михайлова М. В., Сафарян Э. Х. и Нестеров В. П. Локализация Mg^{2+} -АТФазы в мембранах скелетных мышц и миокарда лягушки. *Журн. эвол. биохимии и физиологии*, **23** (2), 180–185 (1987).
19. Шмелев В. К., Серебrenникова Т. П. и Нестеров В. П. Роль киназы гликогенфосфорилазы в регуляции Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума лягушки *Rana temporaria*. *Журн. эвол. биохимии и физиологии*, **40** (1), 82–84 (2004).
20. Shemarova I. V., Sobol K. V., Korotkov S. M., and Nesterov V. P. Effect of yttrium on calcium-dependent processes in vertebrate myocardium. *J. Evol. Biochem. Physiol.*, **50** (3), 221–226 (2014).
21. Korotkov S. M., *Mitochondria as a Key Intracellular Target of Thallium Toxicity* (Elsevier Inc., 2022). DOI: 10.1016/C2021-0-03341-1
22. Korotkov S. M., Mitochondrial Oxidative Stress Is the General Reason for Apoptosis Induced by Different-Valence Heavy Metals in Cells and Mitochondria. *Int. J. Mol. Sci.*, **24** (19), 14459 (2023). DOI: 10.3390/ijms241914459
23. *Протокол медико-биологического исследования на МКС на выполнение «Компьютерного контроля состояния сердечно-сосудистой системы человека в условиях невесомости»* (ГНЦ — ИМБП, М., 1999).
24. Нестеров В. П., Хирманов В. Н., Нестеров С. В., Тюрина Т. В. и Бурдыгин А. И. Пульсометрическое изучение функционального состояния сердечно-сосудистой системы в условиях, провоцирующих развитие нейрогенных обмороков. *Бюлл. экпер. биологии и медицины*, **132** (9), 310 (2001).

25. Nesterov S. V. Autonomic regulation of the heart rate in humans under conditions of acute experimental hypoxia. *Human Physiol.*, **31** (1), 70–74 (2005).
26. Нестеров В. П., Баллюзек М. Ф., Конради А. О., Бурдыгин А. И., Коротков С. М., Шемарова И. В., Цыгвинцев С. Н. и Нестеров С. В. Осложненная инсультом кардиогемодинамика в пожилом возрасте. *Усп. геронтологии*, **29** (1), 107–115 (2016).
27. Nesterov V., Burdygin A., Ivanov K., Nesterov S., and Soroko S. I. Piezopulsometric analysis of autonomous regulation of the cardiovascular system in an elderly person under stress. *Adv. Gerontol.*, **12** (2), 149–156 (2022). DOI: 10.1134/S207905702202014X
28. Нестеров В. П., Бурдыгин А. И., Иванов К. Б., Коротков С. М., Шемарова И. В. и Нестеров С. В. Особенности автономной регуляции сердечно-сосудистой системы в позднем онтогенезе у человека. *Усп. геронтологии*, **33** (1), 74–81 (2020). DOI: 10.34922/AE.2020.33.1.009
29. Нестеров В. П., Бурдыгин А. И., Иванов К. Б., Соболев К. В. и Шемарова И. В. Пьезопульсометрический анализ функционального состояния сердечно-сосудистой системы у человека. *Биофизика*, **68** (6) 1280–1291 (2023). DOI: 10.31857/S0006302923060194

On the History of Studying of Biological Motility at the Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences

A.I. Burdygin*, K.B. Ivanov*, S.M. Korotkov*, K.V. Sobol*, and I.V. Shemarova*

**I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, prosp. Thoreza 44, St. Petersburg, 194223 Russia*

On the occasion of the 90th birthday of Vladimir Petrovich Nesterov, a group of research scientists and a brigade of colleagues who have worked with him in the past in the laboratory of functional biochemistry of muscles (known as Laboratory № 18) at I.M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences who extend with this paper felicitations and congratulations on this special day and send heartfelt thanks for the marvelous memories of cooperation with him and work experience that was good as every team member was friendly and creative wishing him good health, the happiness that he is able to share with his family members and new achievements in Science.

Keywords: Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, history of research, biological mobility.