

## **Использование культур клеток для решения фундаментальных и практических задач космической биологии и биотехнологии.**

(Программа исследований на 1998-2003 гг.)

Исследования на культурах клеток занимают значительное место в космической биологии и медицине. Использование клеток и тканей, изолированных из организма животных и растений, а также популяции одноклеточных организмов, для изучения эффектов измененной силы тяжести чрезвычайно полезно для регистрации первичных этапов развития ответной реакции живой системы на клеточном уровне. Вместе с тем, наблюдаемые изменения в структурно-функциональном статусе клетки зачастую являются следствием (эхом) сдвига физиологических характеристик многоклеточного организма, происходящих на системном уровне под действие факторов среды, в том числе и при изменении величины и направления вектора силы тяжести.

В обоих случаях, изучение особенностей и глубины преобразовательных процессов, происходящих в структурной организации и функциональной активности клетки, дает возможность оценить физиологическую значимость и энергетическую "стоимость" адаптации организма в целом к новым условиям существования, например, к условиям микрогравитации.

Сообщество клеток или одноклеточных организмов в «культуральной» среде свободно от влияния интегрирующих и координирующих механизмов многоклеточного организма, лишено внутриорганной, а зачастую, и внутритканевой регуляции, что позволяет изучать клеточные и внутриклеточные эффекты в "чистом" виде, "не затушеванными" влиянием высших системных механизмов регуляции.

Изучение физиологических реакций живых систем на действие факторов космического полета, главным образом микрогравитации, с использованием клеточных культур имеет многолетнюю историю. За это время были выполнены многочисленные эксперименты с различными типами клеток, изолированными из разных органов и тканей животных и растений (эпителиальными клетками, клетками легкого, миоцитами, фибробластами и остеобластами, соматическими клетками растений и протопластами), а также с культурами одноклеточных организмов (автотрофными и гетеротрофными). Исследования проводились как в условиях реального космического полета (микрогравитация), так и при моделировании эффектов измененной силы тяжести в лабораторных условиях на земле с использованием клиноштата и центрифуги. Основные результаты этих исследований представлены в работах (Жуков-Вережников с соавт., 1962; Газенко, Парфенов, 1967; Jenkins, 1968; Montgomery et al, 1974; Сушков, Руднева, 1978; Planel et al., 1981; Cogoli et al, 1987, 1990; Rasmussen, et al, 1989; Hemmersbach-Krause 1990; Mechamer et al, 1992, Таирбеков с соавт., 1992, 1994).

Было показано, что изменение величины силы тяжести в диапазоне от  $10^{-5}$  до  $10^0$  g, не повлияло на уровень и спектр хромосомных aberrаций. В культурах, экспонированных в условиях измененной силы тяжести, не происходило изменений числа хромосом. Не наблюдались отклонения в количественном содержании нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) в клетке. Кариотип клеток не претерпевал заметных изменений в условиях измененной силы тяжести. Таким образом, наследственный аппарат клетки, следовательно, и реализация генетической программы в условиях измененной силы тяжести не отличались от нормы. Более того, культуры соматических тотипотентных клеток, экспонированных на борту космического аппарата в условиях микрогравитации, в послеполетный период были способны образовывать нормальные взрослые растения из развившихся в невесомости зародышей (Стюард, Крикорян, 1979; Бутенко с соавт., 1979). Вместе с тем, в ходе этих исследований был накоплен большой экспериментальный материал, тщательный анализ которого позволил прийти к заключению, что при изменении величины и направления силы тяжести происходят существенные сдвиги в морфологических и физиологических характеристиках клеток и одноклеточных организмов. Изменяются форма и размеры

клеток, скорость и темпы их деления, содержание белка в клетке, нарушается внутриклеточный ионный баланс, что приводит к заметным изменениям в метаболической активности и уровне энергетического обеспечения клетки.

Кроме того, в результате этих исследований были четко выявлены противоположные эффекты измененной силы тяжести в зависимости от типа клеток и их эколого - физиологических характеристик (уровня метаболизма и двигательной активности, а также среды обитания). Так, например, при использовании в качестве объекта исследования культуры одноклеточных свободноплавающих организмов (автотрофных или гетеротрофных) в условиях микрогравитации во всех случаях наблюдалась стимуляция пролиферативной активности клеток и прироста биомассы. Однако, увеличенная сила тяжести в диапазоне ускорений от 2 до 5 g приводила к снижению темпов роста культуры после очень короткого начального периода стимуляции. В то же время при проведении экспериментов с культурами клеток (*in vitro*), растущими на твердом субстрате, гипергравитация в том же диапазоне ускорений силы тяжести (2-5g) приводила к улучшению состояния культуры, увеличению скорости деления клеток, ускорению образования монослоя и передвижению клеточных пластов по субстрату. Тогда как резкое снижение уровня гравитационного поля (микрогравитация ) во всех случаях вызывало торможение темпов деления клеток и скорости роста культуры. Основные причины и молекулярные механизмы этих эффектов на клетки и клеточные ассоциации, различающиеся по своим условиям обитания, уровню метаболизма и двигательной активности обсуждаются в наших работах (Таирбеков с соавт., 1992, 1994, 1996, Tairbekov, 1991, 1992, 1997).

Таким образом, было показано, что варьируя силой тяжести как переменной величиной можно регулировать скорость роста и темпы деления клеток, а следовательно, и прирост биомассы. Это, в свою очередь дает возможность оптимизировать биотехнологические процессы при культивировании популяций клеток и одноклеточных организмов в условиях измененной величины и направления вектора силы тяжести.

Накопленная нами к настоящему времени научная информация об особенностях структурно- функциональной организации и поведенческих характеристиках клеток и клеточных ассоциаций в условиях измененной силы тяжести, может служить надежной основой для разработки и обоснования перспективной целевой программы исследований, необходимой для решения ряда фундаментальных и практических задач космической биологии, биотехнологии и медицины.

Во-первых, эти исследования позволят завершить работы по изучению молекулярных механизмов гравитационной чувствительности клеток и окончательно сформулировать гипотезу о путях восприятия и реализации гравитационного стимула в различных типах клеток. Это даст возможность оценить роль, значимость и степень участия гравитации как фактора окружающей среды в адаптации живых систем к новым условиям существования, в частности к условиям длительного космического полета.

Во-вторых, полученные результаты, могут быть использованы в практических целях при развитии различных направлений космической биологии, биотехнологии и медицины. Так, например, эти данные могут найти применение при разработке отдельных элементов системы биологического жизнеобеспечения, а также в земной биотехнологии для оптимизации технологических процессов в промышленных биокультураторах. Кроме того, результаты исследований с культурой клеток (*in vitro*) позволят решить ряд важных проблем практической космической медицины, в частности при решении вопросов посттравматической регенерации и заживления ран.

При приведении исследований с культурами клеток применительно к задачам космической биологии необходим тщательный подбор наиболее адекватных объектов исследования как по морфологическим параметрам (форма, размеры, структура и ультраструктурная организация), так и их эколого-физиологическим характеристикам (метаболическая и двигательная активность, уровень энергетического обмена, физико-

химические параметры среды обитания).

Таковыми объектами, с нашей точки зрения, могут служить: во-первых, культуры эпителиальных (каратиоциты), соединительнотканых (фибробласты) и костных (остеобласты) клеток, изолированных из соответствующих органов и тканей животных; во-вторых, клетки крови (лимфоциты, лейкоциты и др.); в-третьих, соматические клетки и протопласты, изолированные из различных органов растений, и наконец, культуры одноклеточных свободноплавающих организмов (автотрофных и гетеротрофных). Следует отметить, перечисленные типы клеток и клеточных ассоциаций не являются новыми объектами исследования в космической биологии. Их использование позволило специалистам изучить различные аспекты молекулярных и клеточных механизмов адаптации биологических систем к факторам космического полета, в том числе и микрогравитации. Однако, целенаправленных биотехнологических экспериментов с упомянутыми объектами, с нашей точки зрения, проводилось недостаточно.

Наибольший интерес, с этих позиций, представляет сравнительное изучение морфо-физиологических характеристик клеток, развивающихся в монослойной культуре на твердом субстрате и клеток пассивно распределенных в жидкой среде. Очевидно, что наряду с традиционно изучаемыми морфологическими (форма, размеры, ультраструктурная организация) и физиологическими (скорость роста, темпы деления) характеристиками клетки, следует сосредоточить внимание на исследовании количественных характеристик, а также Особенности пространственного распределения основных внутриклеточных органелл (ядра, центриоли, пластид и митохондрий), молекулярной организации цитоскелетного комплекса, биофизических и биомеханических характеристиках клетки, двигательной активности и уровня энергозатрат при изменении величины и направления гравитационного вектора. Основными методами, которые могут быть использованы в этих исследованиях, являются: морфометрия клеток и внутриклеточных органелл с применением микроскопа, анализатора изображения и специальной компьютерной программы, цитофотометрия с использованием специальных красителей и антител для выявления молекулярной организации и динамики перестройки элементов цитоскелета, а также специальные методы биофизики, биохимии и биомеханики.

Из многочисленных задач космической биологии и медицины, которые могут быть решены с использованием в качестве объекта исследования культуры клеток (*in vitro*) или культуры одноклеточных организмов (*in vivo*), наиболее актуальными, с нашей точки зрения, являются: во-первых изучение клеточных механизмов неблагоприятного влияния условий микрогравитации на опорно-двигательный аппарат позвоночных животных в условиях космического полета, и, во-вторых - оптимизация биотехнологических процессов при культивировании одноклеточных организмов с целью разработки и совершенствования системы биологического жизнеобеспечения космических объектов.

Высокая чувствительность опорно-двигательного аппарата и его жесткого каркаса - костной ткани к снижению механической нагрузки в условиях космического полета (микрогравитации) может стать серьезным фактором, лимитирующим длительность пилотируемых полетов. Поэтому, изучение механизмов влияния факторов космического полета, прежде всего микрогравитации, на состояние костной ткани и поиск практических решений, направленных на стабилизацию процесса в условиях космического полета - является одной из наиболее актуальных задач космической биологии и медицины.

В рамках настоящей программы планируется провести комплексное изучение структурно- функциональных изменений, происходящих в клетках соединительной и костной тканей (фибробластах и остеобластах ) развивающихся в культуре (*in vitro*) в в условиях измененной силы тяжести, главным образом, микрогравитации. В этих исследованиях будут проанализированы и сопоставлены с контролем (нормальная сила тяжести 1g) различные параметры клеточных культур (число образующихся клонов, митотический индекс, адгезивные свойства, способность к движению, пролиферативная активность и др.) Планируется выполнить серию экспериментов для изучения

особенностей прохождения различных стадий формирования первичной культуры клеток, а также путей образования колоний. Кроме того, с целью изучения процессов регенерации и биопротезирования планируется провести сравнительные исследования на культурах клеток бластом, с применением методов ауторадиографии и иммуногистохимии.

Для выполнения полетных экспериментов в настоящее время разрабатывается соответствующий комплекс бортовой аппаратуры - система "ОСТЕОГЕНЕЗ" в состав которой входит биокультиватор клеток, блок управления, термостаты для транспортировки и хранения биоматериала. Эксперимент планируется провести на борту Российского сегмента Международного орбитального научного комплекса "АЛЬФА" в 2003-2005 г.г.

Экспериментам в космосе, должны предшествовать исследования в лабораторных условиях на земле, которые необходимо начать в самое ближайшее время. Программа этих исследований разработана группой специалистов, представляющих различные научные направления (биофизику, биомеханику, генетику и цитологию), а также коллективом врачей - клиницистов из различных научно-исследовательских центров. Лабораторные исследования рассчитаны на 2-3 года. При необходимой финансовой поддержке проекта, ожидается отработать методику полетного эксперимента и сконструировать комплекс полетной аппаратуры.

Второй блок исследований, предусматриваемый данной программой, включает эксперименты с культурами одноклеточных свободноплавающих организмов (автотрофных и гетеротрофных). Эти работы проводятся с целью оптимизации, разработки и внедрения в практику космической и земной биотехнологии методов культивирования с использованием установок, позволяющих варьировать величиной и направлением вектора силы тяжести, Теоретические аспекты этой проблемы рассмотрены в наших работах (Таирбеков с соавт. 1991,1992).

В настоящее время имеются расчетные данные и методические подходы для разработки и конструирования бортовой аппаратуры, которая позволит усовершенствовать процесс и оптимизировать параметры культивирования одноклеточных организмов и индивидуальных клеток в ограниченных замкнутых объемах. Получены экспериментальные доказательства того факта, что кратковременные импульсы силы тяжести (гипергравитационные воздействия чередующиеся с условиями гипогравитации) позволяют существенно улучшать условия культивирования и повышать выход биомассы при различных объемах культиватора. Таким образом, накопленный нами опыт позволяет в настоящее время перейти к исследованиям в рамках представленной программы при условии ее финансирования со стороны заинтересованных организаций и коллективов, При наличии заказчика, специалисты лаборатории гравитационной биологии ИМБП готовы в кратчайшие сроки представить научно- методическое обоснование по каждому разделу программы и конкретные технические задания на бортовой прибор и лабораторную установку.

Бутенко Р.Г., Дмитриева Н.Н., Онко ВВ., Басырова С.Н. Влияние невесомости на соматический эмбриогенез. В кн. Биологические исследования на биоспутниках «Космос» М. «Наука», 1979, с. 118-124

Газенко О.Т., Парфенов Г.П. Результаты и перспективы исследований в области космической генетики Космическая биология и медицина, 1967, т. 1, N.5, с. 12-21

Жуков-Вережников Н.Н, Майский И. И., Яздовский В.Н. и др. Микробиологические и цитологические исследования на космических кораблях. В кн. Проблемы космич. биологии.. Изд. АН СССР, 1962, т.2, с. 140-148

Стюарт Ф., Крикорян А. Морфогенез тотипотентных клеток в невесомости. В кн. Биологические исследования на биоспутниках «Космос», М. «Наука», 1979, с. 96-117

Сушков Ф.В., Руднева С.Н. Эксперименты с культурой клеток млекопитающих. В кн. Биологические исследования на биоспутниках «Космос», М. «Наука», 1979, с. 199-214

Таирбеков М.Г., Кордюм Е.Л., Иверсен Т.-Х., Расмуссен О. и др. Развитие изолированных растительных клеток в условиях космического полета. Изв. РАН (сер. биол.), 1992, 1, с.5-17

Таирбеков М.Г., Марголис Л.Б., Байбаков Б.А., Габова А.В. Рост и подвижность клеток в культуре (in vitro) в условиях космического полета Изв. РАН (сер. биол), 1994, 5, с. 745-750

Таирбеков М.Г., Габова М. В., Гаврилова О.Н. Закономерности роста и функционирования одноклеточных организмов в условиях измененной силы тяжести. Изв. РАН (сер. биол.) 1997, 3, с. 273-286

Cogoli A. Cell culture in space. Basic research to biotechnology Procee. 3-rd. Europ. Sym. of Life Sci. Res. on Space, 1987, p. 285-290

Jenkins F. USSR-US bioscience Bioscience 1968, v. 18, N.6, p. 543-556

Hemmersbach-Krause R., Hoeh D., Kohier M et al. Cellular function of Paramecium under differ gravity condition. Proceed. 4-th Europ. Sym. in Life Sci. Res. on Space, 1990, p. 185-190

Mechamer H., Braucker R. Gravity reception in ciliates. Acta Protozoology, 1992, v.31, p. 185-214

Montgomery P., Cook J., Reynolds R et al. The response of single human cells to zero gravity. In Vitro, 1978, v.14, N.2, p. 165-173

Planel H, Tixador R., Neviedof Yu. Et al. Effect of space flight factors at the cellular level. Aviat. Space Euronment. Med., 1982, v.53, p. 370-374

Rasmussen O., Iversen T-X., Tairbekov M. et al. Plant protoplasts development on "Bioscosmos - 9" Proceed. 4-th. Europ. Sym. of Life Sci. Res. on Space, 1990, p. 162-170

Tairbekov M.G. Physiological mechanisms of cell adaptation to microgravity The Physiologist, 1991, v.34, N. 1 (suppl) p. 62-63

Tairbekov M.G. Cell in gravitational field The Physiologist, 1992, v.35, N.1 (suppl) p. 16-18

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТ И ЭТАПЫ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРОГРАММЫ

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТ	ИСПОЛНИТЕЛИ	СРОКИ
<p>Комплексное изучение структурно - функциональных характеристик клеток соединительной и костной тканей (фибробластов и остеобластов) в культуре (in vitro) в условиях измененной силы тяжести.</p> <p>Разработка и изготовление прибора «БИОФИКСАТОР» для проведения исследований на борту орбитального научного комплекса «АЛЬФА»</p> <p>1. Эксперименты в лабораторных условиях при моделировании эффектов измененной силы тяжести с использованием клиностата и центрифуги.</p> <p>2. Подготовка и проведение полетного эксперимента с использованием прибора «БИОФИКСАТОР» на борту орбитального научного комплекса «АЛЬФА»</p> <p>Сравнительное изучение гравитационной чувствительности клеток и клеточных ассоциаций, отличающихся по своим морфологическим и эколого-физиологическим характеристикам.</p> <p>Разработка и конструирование прибора «БИОКУЛЬТИВАТОР» для проведения полетных экспериментов на борту орбитального научного комплекса «АЛЬФА».</p> <p>1. Эксперименты в лабораторных условиях при моделировании эффектов измененной силы тяжести</p> <p>2. Подготовка и проведение полетного эксперимента с использованием прибора «БИОКУЛЬТИВАТОР» на борту орбитального научного комплекса «АЛЬФА».</p>	<p>Государственный научный центр РФ - Институт медико-биологических проблем</p> <p>Институт травматологии и ортопедии Минздрава РФ</p> <p>Институт биологии развития РАН</p> <p>Институт механики МГУ</p> <p>Государственный научный центр- Институт медико-биологических проблем</p> <p>Институт цитологии РАН</p> <p>Биологический институт ЛГУ</p> <p>Институт ботаники НАН Украины</p>	<p>1998- 2003 гг.</p> <p>1998-2000 гг.</p> <p>1998-2000гг.</p> <p>2001-2003 гг.</p> <p>1998-2003 гг.</p> <p>1999-2001гг.</p> <p>1999- 2001гг.</p> <p>2002-2003гг.</p>

Обширный экспериментальный материал, накопленный в космической биологии к настоящему времени позволяет утверждать, что в основе регуляторных процессов, направленных на сохранение и поддержание физиологического гомеостаза организма в условиях измененной силы тяжести, лежат клеточные и молекулярные механизмы. Однако, до сих пор нет окончательного ответа на вопрос каким образом физический сигнал об изменении величины и направления вектора силы тяжести воспринимается клеткой и трансформируется в физиологический импульс во внутриклеточном континууме.

В лаборатории гравитационной биологии ГНЦ РФ - ИМБП в рамках выполнения темы 9856 в течение 2-лет (1998-1999гг) предполагается провести анализ результатов экспериментальных исследований, выполненных ранее на различных типах клеток и клеточных ассоциаций в условиях измененной силы тяжести. Исследования были проведены с культурами одноклеточных организмов (*in vivo*) и с культурами клеток, (*in vitro*), изолированными из различных органов и тканей растений и животных, как при моделировании эффектов измененной силы тяжести в лабораторных условиях (гипер- и гипогравитация), так и в условиях реального космического полета (микрогравитация).

В 1998 г. был проведен анализ результатов исследований на одноклеточных свободноплавающих организмах. Культура одноклеточных организмов - это естественное образование, способное к самостоятельному существованию в природных условиях. С этих позиций свободноплавающие одноклеточные организмы представляют собой весьма адекватный объект для изучения особенностей структурно-функциональной организации и поведенческих характеристик как отдельно взятой клетки, так и популяции в целом при изменении факторов окружающей среды, в том числе и силы тяжести.

Результаты анализа представляющие, с нашей точки зрения, как теоретический, так и практический интерес, суммированы в этапном отчете за 1998г. Полученные данные, прежде всего, позволяют окончательно сформулировать рабочую гипотезу о механизме гравитационной чувствительности живых систем на клеточном уровне. Суть этой гипотезы заключается в том, что гравитационная чувствительность (толерантность) одноклеточного организма как индивидуальной самостоятельной и самодостаточной биологической конструкции, является функцией от ее метаболической и двигательной активности. Это означает, что главным условием, определяющим гравитационную чувствительность одноклеточных организмов, являются не масса и размеры, а функциональная активность.

Выдвинутая нами гипотеза позволяет внести существенные коррективы в один из основополагающих постулатов гравитационной биологии о наличии прямой зависимости между массой (размерами) организмов и их гравитационной чувствительностью. Данное правило, оставаясь, с нашей точки зрения, справедливым для многоклеточных наземных организмов требует, очевидно, дополнений и изменений при обсуждении проблемы на клеточном уровне.

Кроме того, доказано, что влияние силы тяжести на индивидуальные клетки распределенные в жидкой среде или ассоциации свободноплавающих одноклеточных организмов осуществляется, главным образом, опосредовано, через изменение физико-химических параметров окружающей среды (концентрационных градиентов высокомолекулярных соединений и соотношения площадей поверхности фаз: газ-жидкость).

Вместе с тем, полученные результаты представляют определенный практический интерес для космической биологии и биотехнологии. Было показано, что варьируя силой тяжести как переменной величиной, можно управлять процессами роста и деления клеток, а следовательно и скоростью прироста биомассы. Эти результаты могут найти применение при разработке и конструировании систем биологического жизнеобеспечения (БСЖО) на перспективных космических летательных аппаратах, а также в земной биотехнологии, при внедрении новых усовершенствованных методов.

Другим, не менее важным направлением исследований в гравитационной биологии, является изучение механизмов гравитационной чувствительности клеток, растущих в культуре (*in vitro*). Анализ результатов многочисленных экспериментов с культурой клеток, выполненных нами

ранее в условиях измененной силы тяжести (гипо-, гипер-, и микрогравитации) планируется провести в 1999 г. в рамках выполнения 2-этапа темы «Молекулярные механизмы гравитационной чувствительности клеток». При анализе результатов экспериментов с культурой клеток (*in vitro*) выполненных в условиях измененной силы тяжести особый интерес, с нашей точки зрения, представляет оценка степени прямого непосредственного воздействия этого фактора на клетку как биомеханическую конструкцию и расчет значений вероятности механических деформаций, происходящих во внутриклеточном континууме и при межклеточных взаимодействиях.

Сообщество клеток в культуральной среде свободно от влияния интегрирующих и координирующих систем многоклеточного организма, лишено внутритканевых и внутриорганных связей, хотя и подчиняется закономерностям, присущим клеточной популяции в целом. Использование клеточных культур (*in vitro*) в качестве объекта исследования зачастую дает специалистам гораздо больше информации и позволяет более детально судить о клеточных эффектах, вызванных внешними и внутренними факторами. Поэтому, исследования с культурами клеток (*in vitro*) занимают заметное место в биологии и медицине. Наряду с возможностью решать фундаментальные научные проблемы, эти исследования, вносят большой практический вклад в различные разделы биологии, медицины и биотехнологии, в частности при разработке и внедрении новых методов и технологий в космической медицине, медицине экстремальных ситуаций и катастроф.

Так, например, выполнение конкретной практической задачи - нормализации опорно-двигательного аппарата организма человека в условиях влияния неблагоприятных факторов окружающей среды и в посттравматический период тесно связано с изучением клеточных и молекулярных механизмов генезиса и формирования костной ткани. Поэтому для анализа процессов регенерации и ремоделирования костной ткани при внешних воздействиях, приводящих к травматическим последствиям различной тяжести, одним из перспективных представляется использование в качестве объекта исследования культуры остеогенных клеток *in vitro*. Анализ клеточных культур с помощью современных методов позволяет изучать в полностью контролируемых условиях любые аспекты жизнедеятельности клетки, такие как пролиферативная активность, поляризация и дифференциация, подвижность, «узнавание», межклеточные контакты, адгезивные свойства и др. При этом, могут быть выявлены и все патологические процессы, связанные с нарушением клеточных функций. Очевидно, что совокупность этих характеристик представляющий «клеточный фенотип», отражает «фенотип организма» в целом. Такая постановка вопроса и такой методический подход к проблеме, дает возможность проследить также и общие пути «структурогенеза» костной ткани, т.е. особенности создания интегрированных макроструктур (клеточных колоний), являющихся первым и элементарным звеном морфогенеза.

Составными компонентами опорно-двигательного аппарата, как известно, является соединительная ткань и ее специализированные типы: костная и хрящевая ткани. Основу этих тканей соответственно составляют остеогенные и хрящевые клетки: фибробласты, остеобласты и хондроциты. Общими предшественниками перечисленных типов клеток служат стромальные клетки костного мозга. Такая последовательность в генезисе костной ткани дает основание считать, что оценка качественных и количественных характеристик клеток-предшественников может быть использована для изучения состояния osteo- и хондрогенеза при различных нарушениях и травмах опорно-двигательного аппарата.

Предполагается выбрать наиболее чувствительные, в частности к механическим воздействиям, цитогенетические характеристики, которые в последствии необходимо будет учитывать при оценке индивидуальной динамики развития ответной реакции организма на травматический шок, а также в посттравматический период. Полученные данные могут быть использованы для клинического анализа патогенеза развития остеопороза различной этиологии, разработки средств его профилактики и лечения.

В настоящее время в Институте проводятся исследования на различных типах клеток в культуре *in vitro* в том числе на фибробластах и остеобластах. Изучены методы культивирования соединительнотканых и остеогенных клеток. Разработаны и успешно



используются ауторадиографический и морфометрический методы клеток в культуре. Анализ индукционно-морфогенетических взаимоотношений между пролиферативной активностью клеток и биологическими индукторами при системном остеопорозе, выполненный за последнее время позволяет считать эти нарушения как следствие изменения надклеточных регуляторных процессов (нейротрофических и гормональных), так и свойств самих пролиферирующих клеток (внутриклеточных процессов).

На основе анализа результатов экспериментальных исследований на культурах клеток (*in vitro*) и культурах одноклеточных организмов (*in vivo*) будет сформулирована концепция (понятие) о чувствительности (толерантности) различных типов клеток к механическим деформациям, вызванных факторами окружающей среды, в том числе и изменением напряженности гравитационного поля. Изучены основные закономерности адаптации живых систем к экстремальным факторам среды и определены возможные пути сохранения и поддержания физиологического гомеостаза клетки в этих условиях.