

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «НИИОП»

Член-корреспондент РАН

С.Г. Морозов

«30» *декабря* 2019 г.



Программа развития

Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
на 2019-2021 годы

г. Москва

2019

РАЗДЕЛ 1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

1	Информация о научной организации	
1.1.	Полное наименование	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
1.2.	Сокращенное наименование	ФГБНУ «НИИОПП»
1.3.	Фактический (почтовый) адрес	125315, г. Москва, ул. Балтийская, д 8
2.	Существующие научно-организационные особенности организации	
2.1.	Профиль организации	медико-биологический
2.2.	Категория организации	1 категория: научные организации - лидеры В соответствии с приказом Федерального агентства научных организаций от 30-03-2018 №157
2.3.	Основные научные направления деятельности	Анатомия и морфология, Патология, Физиология, Экспериментальная медицина

РАЗДЕЛ 2. ЦЕЛЬ И ЗАДАЧИ ПРОГРАММЫ РАЗВИТИЯ

2.1. Цель Программы развития учреждения: обеспечение прогрессивного развития учреждения как современного научного комплекса, осуществляющего проведение фундаментальных и ориентированных научных исследований с использованием инновационных и прорывных научных технологий по ключевым направлениям фундаментальной медицины, направленных на решение актуальных проблем патологической физиологии и фундаментальной медицины в соответствии с «Приоритетными направлениями развития науки, технологии и техники Российской Федерации».

2.2. Задачи Программы развития:

- 1) актуализация исследовательской программы и повышение эффективности научно-исследовательской деятельности Института;
- 2) повышение мотивации труда, социальная защита работников и совершенствование кадровой политики в Институте с привлечением молодых и перспективных научных кадров за счет повышения привлекательности рабочих мест для научных сотрудников;
- 3) развитие материально-технической и приборной базы Института в соответствии с современными мировыми технологиями и перспективными разработками;
- 4) обеспечение интеграции результатов научных исследований в международную научную сферу и образовательный процесс.

РАЗДЕЛ 3. НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ПРОГРАММА «МОЛЕКУЛЯРНАЯ, КЛЕТОЧНАЯ И СИСТЕМНАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СТАРЕНИЯ: генерация, интеграция и трансляция фундаментальных знаний в клиничко-диагностические технологии коррекции возрастной патологии, улучшения качества жизни и увеличения ее продолжительности»

Важнейшим демографическим феноменом современности является увеличение продолжительности жизни населения и, как следствие, рост доли пожилых людей. Темп прироста пожилого населения значительно опережает темп прироста всего населения. При этом, чем старше возрастная группа, тем интенсивнее растет её численность. Резкое постарение населения является важнейшей социальной проблемой, которая оказывает значительное влияние на экономические, производственные и общественные отношения.

Многообразие процессов, влияющих на старение организма человека, диктует необходимость формирования комплекса государственных мер по профилактике патологических форм старения, по обеспечению динамического соответствия приспособительных возможностей организма человека естественным и антропогенным изменениям окружающей среды. Законодательная и исполнительная власть РФ систематически акцентирует на этом внимание общества и мотивирует на прогрессивное развитие данной области социально-экономической и научной деятельности. Президент России В.В. Путин по итогам заседания президиума Госсовета РФ (Воронеж, 5 августа 2014 г.) поручил Правительству РФ разработать и утвердить стратегию действий в интересах граждан пожилого возраста, направленную на стимулирование активного долголетия, улучшение качества жизни, использование знаний, опыта и трудового потенциала старшего поколения как важного ресурса экономического роста страны. В Указе «О национальных целях и стратегических задачах развития Российской Федерации на период до 2024 года», подписанным Президентом РФ 7 мая 2018 года, обеспечение устойчивого естественного роста численности населения Российской Федерации и повышение ожидаемой продолжительности жизни до 78 лет (к 2030 году – до 80 лет) обозначены в качестве первоочередных национальных целей развития Российской Федерации.

В этой ситуации представляется крайне актуальной формирование масштабной ориентированной фундаментальной программы исследований по патофизиологии старения и возрастной патологии с целью эффективного использования генерируемых медико-биологических знаний для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни граждан РФ.

Следует отметить, что биология старения в настоящее время переживает кризис, связанный с тем, что старые принципы создания концептуальных моделей старения, сводившиеся по

существо к абсолютизации отдельных наблюдаемых явлений и частных механизмов старения, в большинстве своём оказались несостоятельными, а интегральные подходы к анализу сущности старения человека находятся в крайне неразвитом состоянии.

Вместе с тем, в последние десятилетия биологическая и медицинская наука в целом переживает беспрецедентное ускорение своего развития. Это обусловлено разработкой и стремительным прогрессом в области высокопроизводительных многопараметрических методов молекулярного анализа, включая детектирование нуклеиновых кислот (секвенирование, микрочипы), методы протеомики, метаболомики. Благодаря экспоненциальному росту технологий был выполнен проект «Геном человека» и успешно развиваются не менее амбициозные проекты, такие, как ENCODE, 100000 Genomes Project, NIH Roadmap Epigenomics Project и др. Другой стороной этого прогресса является сложившееся в современной биомедицинской науке состояние, которое характеризуется как «потоп» данных («flood of biological and clinical data»). Несмотря на очевидные трудности анализа и интерпретации больших объемов данных (BIG DATA), совершенно очевидно, что при таком качественном переломе в методологии исследования живых организмов, существующие концепции о протекающих процессах в клетке и организме нуждаются в существенной ревизии.

Острая необходимость такой ревизии и применения нового интегративного подхода в первую очередь касается проблемы старения, которая была и остается одной из наиболее актуальных в естествознании. Патофизиология как медицинская научная дисциплина имеет богатый опыт решения комплексных проблем, требующих интеграции знаний, формирования концептуальных моделей, построения на основе них клинической идеологии и создания эффективных, научно обоснованных методов диагностики и терапии. В связи с этим, представляется целесообразным использовать патофизиологический научный задел в качестве основы Программы.

В этой связи следует отметить, что в настоящее время проблема старения привлекает к себе всё больший интерес не только биологов, но и клиницистов. Фундаментальные исследования в области биологии старения приобретают всё возрастающее значение для практической медицины. Так, например, в последние годы возрастает численность контингентов пожилых лиц с пограничными нервно-психическими расстройствами, различными степенями психической и социальной дезадаптации, личностными девиациями, неврозами. Отсутствие эффективных средств противодействия этим процессам связано, в первую очередь, с недостаточным уровнем фундаментальных патофизиологических исследований инволюции клеток головного мозга, без которых невозможна разработка новых геропротекторных технологий. Клинические проблемы геронтологии (наличие базовых функциональных и морфологических изменений со стороны

различных органов и систем, полиморбидность, преимущественно хроническое течение заболеваний, атипичность и нечеткая выраженность клинических проявлений заболеваний) требуют глубокого патофизиологического анализа на молекулярном, клеточном и системном уровнях.

Квалификация ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» как организации-исполнителя заявляемой Программы соответствует ее целям и задачам. ФГБНУ «НИИОПП» - учреждение 1 категории (научные организации – лидеры), один из старейших (в этом году исполняется 75 лет), эффективно работающих институтов. По наукометрическим показателям, в том числе по количеству публикаций в ведущих зарубежных журналах, Институт один из лучших среди научных организаций медико-биологического профиля. В структуре Института 19 научных лабораторий и 1 научная группа, объединенные в 4 отдела, в которых трудятся 5 академиков РАН, 5 член-корреспондентов РАН, 3 лауреата Государственных премий СССР, РФ и Правительства РФ, 4 лауреата премии Ленинского комсомола, 5 Заслуженных деятелей науки РФ, 39 докторов и 64 кандидатов наук, 64 молодых ученых (39,6%). Сотрудники Института имеют большой опыт совместной работы с учеными других стран, регулярно проходят стажировки научных сотрудников за рубежом.

Основные направления научной деятельности Института связаны с изучением базисных механизмов и закономерностей патологии органов и систем, поисками новых патогенетически обоснованных методов профилактики диагностики и терапии. В настоящее время активно разрабатываются фундаментальные и прикладные проблемы молекулярной и клеточной патофизиологии, функциональной геномики, липидомики и метаболомики. Важное место в научной работе Института отводится разработке и внедрению инновационных технологий, в том числе геномным, микрофлюидным, клеточным, тканеинженерным, биоинженерным, адаптационным. На базе Института осуществляются международные исследовательские проекты по клеточным технологиям, атеросклерозу. Согласно утвержденному государственному заданию, в Институте ведутся работы по 11 научным темам. Почти все они прямо или косвенно связаны с возраст-ассоциированной патологией. Важно отметить многоплановость тематики Института, которая касается разных уровней организации живых систем: от различных аспектов молекулярной и клеточной биологии до клинических исследований, проводимых совместно с различными лечебными учреждениями.

Институт имеет богатый опыт научного сотрудничества, включая международное. Институт - организатор двух авторитетных международных научных обществ: Международного научного общества по патофизиологии и Международного научного общества по адаптационной медицине. В Институте функционируют штаб-квартиры двух российских научных обществ:

Российского научного общества по патофизиологии и Всероссийского научного общества по боли. Институт активно ведет образовательную деятельность – имеет аспирантуру и Диссертационный совет по специальности 14.03.03 "Патологическая физиология" по медицинским и биологическим наукам.

Таким образом, мы предполагаем, что фундаментальные проблемы старения могут эффективно решаться на основе общебиологических подходов, разрабатываемых в настоящее время в Институте, при этом широкое взаимодействие с другими научно-исследовательскими и клиническими центрами, а также вузами позволит интегрировать и транслировать знания в практику. Тем самым может быть создана уникальная, имеющая прорывной характер научно-практическая инфраструктура продления и улучшения качества жизни населения РФ. Предлагаемая Программа развития ФГБНУ «НИИОПП» соответствует Приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в Российской Федерации, а именно: «Переходу к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)». Программа использует и развивает технологии, входящие в Перечень критических технологий Российской Федерации. Предлагаемая Программа развития ФГБНУ «НИИОПП» является элементом и логическим развитием Программы фундаментальных научных исследований Российской академии наук применительно к ФГБНУ «НИИОПП».

3.1. Ключевые слова: старение, биологический возраст, геронтология, долголетие, здоровье, патофизиологические механизмы

3.2. Аннотация научно-исследовательской программы:

Важнейшим демографическим феноменом современности является увеличение продолжительности жизни населения и, как следствие, его резкое постарение. Это является важнейшей социальной проблемой, оказывающей значительное влияние на экономические, производственные и общественные отношения. В этой ситуации представляется крайне актуальной формирование масштабной ориентированной фундаментальной программы исследований по патофизиологии старения и возрастной патологии с целью эффективного использования генерируемых медико-биологических знаний для улучшения качества и увеличения продолжительности жизни граждан РФ.

Предлагаемая научно-исследовательская Программа как элемент Программы развития ФГБНУ «НИИОПП» соответствует Приоритетным направлениям развития науки, технологий и техники в Российской Федерации, а именно: «Переходу к персонализированной медицине,

высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)». Программа использует и развивает технологии, входящие в Перечень критических технологий Российской Федерации. Предлагаемая Программа развития ФГБНУ «НИИОПП» является элементом и логическим развитием Программы фундаментальных научных исследований Российской академии наук применительно к ФГБНУ «НИИОПП».

Целью научно-исследовательской Программы как комплекса экспериментальных, теоретических и клинических исследований является создание опережающего медико-биологического ориентированного фундаментального задела в области патофизиологии старения и возраст-ассоциированных патологических процессов на основе формируемого в Программе интегративного мультидисциплинарного представления о старении живых систем, а также создание технологий коррекции этих заболеваний.

Задачи научной программы включают в себя генерацию и интеграцию фундаментальных знаний о возраст-ассоциированных изменениях и старении; разработку и внедрение новых клинко-диагностических технологий оценки и коррекции возрастной патологии; подготовку высококвалифицированных клинических специалистов по патофизиологии старения; формирование научной грамотности в обществе о процессах старения.

В результате реализации Программы будут изучены механизмы старения разных типов клеток, включая репликативное и стресс-индуцированное, получены новые данные и установлены новые молекулярные механизмы дисфункций сердечно-сосудистой, нервной и других систем при возрастзависимых изменениях, отработаны методики определения биологического возраста на основе комплексного анализа степени метилирования генов, связанных со старением, и функциональных показателей, получены данные о молекулярных механизмах канцерогенеза в контексте процессов возрастзависимых изменений.

Будут разработаны и внедрены клинко-диагностические технологии, методы и препараты, направленные на коррекцию патологических изменений при старении, среди них: ткане- и биоинженерные конструкции для трансплантологии, технологии профилактики и коррекции нарушений сократительной функции сосудов и миокарда; технологии оптимальных режимов гипоксических тренировок для стимуляции биогенеза и функциональной активности митохондрий; технологии профилактики и мониторинга эндотелиальной дисфункции на основе анализа форм низкомолекулярных аминотиолов; диагностические системы для верификации ряда злокачественных новообразований; новая технология иммунотерапии злокачественных новообразований с использованием репрограммированных макрофагов, препараты внеклеточных везикул из культуральных жидкостей от разных типов стволовых клеток; новые технологии

диагностики атеросклероза для массового скрининга и выявления лиц, предрасположенных к раннему его развитию; новый метод коррекции митохондриальных дисфункций при старении мозга.

Предлагаемая Программа формирует новый комплексный подход к пониманию и возможным направлениям решения проблем патофизиологии старения фундаментального и прикладного характера, предлагает порядок формирования условий, обеспечивающих устойчивое увеличение продолжительности жизни, повышения социальной и трудовой активности пожилого человека.

Научная программа ФГБНУ «НИИОПП» соответствует современной стратегии действий в интересах граждан пожилого возраста, направленной на стимулирование активного долголетия, представленной Правительством РФ.

3.3. Цель и задачи научно-исследовательской программы

Целью научно-исследовательской программы развития как комплекса экспериментальных, теоретических и клинических исследований является создание системы знаний о патогенезе возрастных изменений в организме и развитии возраст-ассоциированных патологических процессов, создание технологий их коррекции.

Задачи научно-исследовательской программы:

1. Генерация и интеграция фундаментальных знаний о процессах старения на субклеточном, клеточном, тканевом, системном и организменном уровнях с использованием научного задела Института, современных высокопроизводительных методов молекулярного анализа, а также биоинформатических подходов и методов математического моделирования, в том числе: установление механизмов, лимитирующих срок жизни человека, объективизация биологического возраста, создание условий для максимизации использования биологических и видовых возможностей продления жизни;

2. Разработка и внедрение новых клинико-диагностических технологий, направленных на оценку и коррекцию процессов старения и возрастной патологии;

3. Подготовка и переподготовка высококвалифицированных специалистов (кадрового потенциала) по антиэйджинговым технологиям через формирование специализированных программ обучения в высших учебных заведениях и программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с вовлечением российской сети кафедр патофизиологии;

4. Популяризация знаний в обществе о процессах старения.

Все Задачи научно-исследовательской программы можно разделить на 3 основных научных направления:

- 1) Установление основных механизмов, являющихся причиной укорочения жизни человека, создание условий для полного использования биологических и видовых возможностей продления жизни, продление жизни до верхнего видового предела.
- 2) Объективизация биологического возраста, изучение биологических механизмов старения для "прорыва" видовых пределов продолжительности жизни, изменение запрограммированной продолжительности жизни индивидуума.
- 3) Старение - заключительный период онтогенеза: возможности коррекции наступления старости.

3.4. Уровень научных исследований по теме научно-исследовательской программы в мире и Российской Федерации

Современные исследования в области геронтологии на молекулярном уровне связаны, прежде всего, с изучением механизмов регуляции активности, «включение» и «выключение», тех генов, которые непосредственно вовлечены в процессы старения и антистарения. Основными механизмами регуляции такой активности являются метилирование ДНК и взаимодействие микроРНК с комплиментарными участками мРНК. Интенсивное метилирование ДНК с возрастом происходит в промотерных зонах, в то время как в других местах ДНК теряет метилирование с возрастом (кумулятивная корреляция 353 мест ДНК метилирования с календарным возрастом очень высока и равна 0,96). Исследования показали, что вероятность наследовать долголетие и скорость старения, по данным разных авторов, составляет примерно 20-40%, без учёта генов, которые определяют склонность каждого человека к тем или иным болезням и отсюда дополнительную вероятность смертности от них при неблагоприятных внешних условиях. Остальная часть (60-80%) вероятности продлить или сократить жизнь, ускорить или замедлить старение зависит от взаимодействия эпигенетических часов с индивидуальным эпигенетическим дрейфом через механизмы метилирования и деметилирования ДНК.

По нашему мнению, с учетом высокой защищенности физиологически важных процессов в клетке, а также наличия тканеспецифичных вариантов реализации этих процессов, в исследованиях старения следует акцентировать внимание не только на поиске единичных регуляторов - «магических выключателей», но и прежде всего на анализе сетевых взаимодействий генов и их белковых продуктов. Так, известно, что много разных микроРНК регулирует экспрессию одного гена – и, наоборот, много генов регулируется одной микроРНК. Т.е.,

соотношение многие-ко-многим является довольно распространенной моделью регуляции в клетке. Для фундаментального процесса реализации генетической информации в клетке - генной экспрессии - характерна сложная многоуровневая регуляция. Не вызывает сомнения, что в основе механизма старения могут лежать долгосрочные изменения генной экспрессии клеток, являющиеся или прямой причиной наблюдаемых изменений при старении, или имеющие характер адаптивных изменений клеток в ответ на программу (и факторы) старения. Таким образом, понимание изменений в программе генной экспрессии в клетках при старении, а также механизмов ее регуляции позволит выработать общие основания для увязывания в единое целое теорий старения, которые в настоящее время фрагментарны и требуют уточнения причинно-следственных связей.

В последнее время значительное внимание уделяется исследователями клеточному старению как процессу, который может определять протекание старения на системном и организменном уровнях. Более 50 лет назад Леонардом Хейфликом (Hayflick, L. & Moorhead, 1961) было обнаружено, что после определенного числа удвоений первичная клеточная культура фибробластов не способна увеличиваться за счет клеточного деления, т.е. культивируемые первичные клетки имеют ограниченную пролиферативную способность. Это явление получило определение «репликативное старение», которое оказалось связанным в том числе с укорочением теломер, которое прогрессирует при каждом делении клеток (Shay, 2016). Это открытие в то время породило два умозрительных и отчасти противоречивых следствия. Первое - клеточное старение было предложено в качестве противоопухолевого механизма, ограничивающего развитие рака. Вторая гипотеза исходила из того, что регенерация и обновление тканей ухудшаются с возрастом, и клеточное старение было предложено как процесс, снижающий эффективность обновления и ухудшающий функционирование тканей.

Однако, не только превышение допустимого числа делений может вызывать клеточное старение. Старение клеток может происходить и без укорочения теломер. Ряд внешних и внутренних факторов, превышающих физиологический уровень и способных индуцировать клеточный стресс - таких как, активированные онкогены, цитокины, активные формы кислорода, повреждение ДНК, дефицит нуклеотидов и др., вызывают так называемый стресс-индуцированный «преждевременный» тип старения, фенотипически сходный с репликативным. Следует также отметить, что при укорочении теломер, сопровождающем репликативное старение, в клетках развивается стрессовый ответ на повреждение ДНК. Таким образом, по-видимому, инициирующие клеточное старение сигналы могут представлять собой повреждающиеся макромолекулы клеток. Не исключено, что эти повреждения могут способствовать перегрузке репарационных систем клетки, что может формировать порочный круг, когда поломки могут

распространяться на механизмы репарации и вызывать дальнейшее накопление повреждений. В связи с этим стресс-индуцированное старение можно рассматривать как механизм ответа клеток (Kuilman et al., 2010), имеющий ключевое значение для нормальной и патологической физиологии. Клеточное старение может рассматриваться как альтернативный апоптозу выход клетки из цикла с сохранением жизнеспособности стареющих клеток в течение длительного времени, но с существенными изменениями клеточного фенотипа и механизмов взаимодействия с микроокружением - стареющие клетки подвергаются глобальным эпигенетическим изменениям, которые влияют на их фенотип и функцию (Chandra, T. et al., 2015).

В частности, характерным признаком стареющей клетки является формирование так называемого ассоциированного со старением секреторного фенотипа (SASP). SASP представляет собой набор провоспалительных цитокинов и хемокинов, посредством которых стареющие клетки взаимодействуют с соседними (Corpe et al., 2010).

Важно отметить, что эффекты клеточного старения в различных физиологических и патологических процессах могут быть обусловлены не только и не всегда блоком пролиферации, но также, причем в существенной степени, измененными межклеточными взаимодействиями и профилями секретируемых факторов, которые влияют на окружающие клетки и, по-видимому, пространственно удаленные мишени.

Таким образом, стареющие клетки могут оказывать существенное влияние на гомеостаз тканей, изменять функционирование органов, модулировать функционирование других клеток и вызывать иммунные реакции. Все эти комплексные процессы, индуцируемые клеточным старением, могут разнонаправленно влиять на опухолевый рост.

Прогресс в области биологии клеточного старения затруднен по ряду причин. Прежде всего, по-видимому, необходима выработка более четкого определения клеточного старения. Физиологическое старение понимается как необратимый арест роста, устойчивый к экзогенным митогенам (Narita, M. et al., 2003), но неясно, в какой степени это состояние инициируется различными сигнальными триггерами, а не является ответом на сумму надпороговых стрессовых воздействий, для компенсации которых клетке не хватает ресурсов. Плохо понятны также биологические последствия сформировавшегося у клеток фенотипа старения. С вышеупомянутыми трудностями связаны недостаточно проработанные методы идентификации клеток с фенотипом старения. Часто используемые маркеры старения включают: связанную со старением активность β -галактозидазы (SA- β -gal), снижение уровня белка Ki67, связанного с клеточным циклом, высокий уровень экспрессии ингибитора циклинзависимой киназы (CDK) p16INK4a, отсутствие репликации ДНК, фокально и глобально повышенные уровни триметилированного гистона H3, лизина 9 (H3K9me3) и индукция факторов SASP (Dimri, G. P. et

al., 1995; Coppe, J. P. et al. 2008). Тем не менее, даже сочетание нескольких маркеров не позволяет однозначно идентифицировать клетки как стареющие и надежно отличать от клеток в состоянии длительного ареста клеточного цикла. Кроме того, неясно, насколько специфичны для старения морфологические признаки, такие, как увеличенные размеры и значительно распластанная форма клетки, расширенный лизосомальный компартмент и гетерохроматиновые фокусы в ядре. Стареющие клетки непросто определять *in vivo*, в связи с чем поиск надежной и чувствительной панели маркеров клеточного старения представляется актуальной задачей.

В ряде работ предполагается, что старение - статичная конечная точка жизненного цикла клетки, на что могут указывать признаки терминальной дифференцировки, которые были обнаружены в стареющих клетках (Seshadri, T. & Campisi, J., 1990). Однако, была также продемонстрирована обратимость фенотипа старения: клетки на стадии, непосредственно предвещающей старение или в ранней фазе старения оказались способными вернуться в клеточный цикл (Beausejour, C. M. et al., 2003; Yu Y. et al., 2018).

Переход клетки из одного состояния в другое часто сопровождается массивным эпигенетическим ремоделированием. Старение, являясь таким переходом, оказывается связанным с повышенной клеточной пластичностью и перепрограммированием (Mosteiro, L. et al., 2016) - клетки могут подвергаться дедифференцировке или даже трансдифференцировке. В этом контексте необходимо еще раз подчеркнуть важность выработки подходов, способных прецизионно отличать фенотип старения от дормантного состояния клеток, других обратимых состояний ареста клеточного цикла с активацией похожих сигнальных путей.

Накапливаются данные, которые указывают на более динамичный характер фенотипа старения. Клетки постоянно обновляют метку H3K9me3 для поддержания фенотипа старения на промоторах различных генов из-за периодического обновления гистонов (Milanovic, M. et al. 2018). Интересно, что часто старые клетки подвергают деградации гетерохроматин и переносят его в цитоплазму (Ivanov, A. et al., 2013). Более того, старые клетки инициируют неудачные попытки репликации ДНК, которые приводят к остановке репликационных вилок (Di Micco, R. et al., 2006).

Как было уже отмечено выше, в ядре при старении запускается ответ на повреждение ДНК, который приводит к активации блока клеточного цикла посредством p21 (CDKN1A), а также приводит к увеличению экспрессии p16INK (Ohtani, N. et al., 2001). Все эти белки останавливают клеточный цикл в фазе G1. Старение также связано с индукцией p53 и Rb-опосредуемого пути. Одним из заметных результатов становится формированию ассоциированных со старением гетерохроматиновых фокусов как часть процесса глобальной геномной реорганизации (Sadaie, M. et al., 2013). Типичные для G1-фазы R1-E2F комплексы в конечном итоге рекрутируют

НЗК9гистон-метилтрансферазы, опосредуя локальное формирование ассоциированных со старением и ингибированной транскрипцией гетерохроматиновых меток в непосредственной близости от промоторов генов-мишеней E2F, продукты которых стимулируют переход в S-фазу (Suram, A. et al., 2012). Как следствие, стареющие клетки, в отличие от других клеток с краткосрочным или долгосрочным арестом, становятся невосприимчивыми к митогенным сигналам.

Связанные со старением сигнальные пути ответа на повреждение ДНК, глобальная реорганизация генома и некоторые внешние стимулы значительно влияют на клеточный протеостаз и секрецию. Деграция ядерной ламина и истощение основного структурного компонента ламина B1 (Shah, P. P. et al., 2013) по механизму аутофагии не только способствует истощению гистонов и ремоделирования хроматина, но также приводят к образованию цитоплазматических фрагментов хроматина с белком LC3 (Shimi, T. et al., 2011). Интересно, что эти фрагменты могут удаляться из клеток с помощью секреции экзосомами (Takahashi, A. et al., 2017). Если этого не происходит, то они активируют циклическую GMP-AMP-синтазу (cGAS) и гены-стимуляторы продукции интерферона- γ (IFN- γ), что еще более усиливает продукцию SASP-подобных воспалительных цитокинов, хемокинов и ИФН типа I (Ablasser, A. et al., 2013). Следует отметить, что один из самых активно синтезируемых факторов SASP, интерлейкин-6, способствует старению независимым от секреции путем через активацию промотора гена, кодирующего ингибитор CDK4 / 6 p15INK4b (также известный как CDKN2B), который дополняет функции p16INK4a при аресте клеток в фазе G1.

Ряд авторов считает, что факторы SASP способны инициировать протеотоксический стресс, продукты которого должны быть устранены энергозатратной деграцией через аутофагию (Dott, J. R. et al., 2013). Не вызывает сомнений, что нарушение клеточного протеостаза и накопление неправильно свернутых беков – ключевые процессы при старении клетки, однако, причины их развития могут оказаться более сложными и глубокими.

Важным аспектом клеточного старения, как уже подчеркивалось выше, является существенное влияние на окружающие клетки благодаря высокой секреторной активности клеток с фенотипом старения. Стареющие клетки взаимодействуют с окружающими их клетками и средой через прямые межклеточные контакты посредством лиганд-рецепторных взаимодействий, межклеточных цитоплазматических каналов, через слияние клеток и ассоциированный со старением экспорт инкапсулированных в мембраны макромолекул посредством экзосом и микровезикул (Lee & Schmitt, 2019). SASP-факторы могут модулировать окружение по-разному в зависимости от тканевого контекста, изменять состояние SASP-продуцирующих и SASP-акцепторных клеток (например, клеток-мишеней, находящихся в предопухолевом состоянии).

Эффекты также будут зависеть от того, будут ли SASP-взаимодействия являются гомо- или гетеротипичными. Опосредованная SASP взаимосвязь между стареющими клетками и их окружением может прерваться, когда иммунные эффекторные клетки элиминируют старые клетки, в связи с чем принципиально важно учитывать влияние иммунной системы на гомеостаз стареющей ткани и целого организма.

Несмотря на детально исследованные функции и роль отдельных генов и их белковых продуктов в клеточном старении, комплексное представление об изменении клеточного контекста при старении недостаточно сформировано. Для прогресса в этом направлении чрезвычайно важно активное использование многопараметрических омиксных методов. Высокопроизводительный молекулярно-генетический анализ представляется одним из ключевых направлений Программы. Отличительной чертой Программы является комплексность – наряду с анализом метилирования белоккодирующих генов и генов некодирующей РНК, большой опыт по проведению которого накоплен в лаборатории патогеномики и транскриптомики Института, важным подходом являются интегральные исследования клеточных транскриптомов, включая экспрессию некодирующих РНК, ассоциированных со старением – таких, как микроРНК и *tiRNA*.

Исследования изменений транскриптомов, включая белоккодирующую мРНК и некодирующую малую РНК, проводятся в Отделе молекулярной и клеточной патофизиологии Института с применением высокопроизводительных технологий, таких, как микрочипы Affymetrix и секвенирование нового поколения NGS. Сравнительно недавно установлено вовлечение нового вида малых некодирующих РНК - *tiRNA* - в регуляцию экспрессии генов при ответе клеток на стресс эндоплазматического ретикулума. (Mesitov et al., 2017). Как известно, возможность клеток формировать стрессовый ответ и их адаптивные возможности – ключевые модулируемые при старении свойства клеток. Циркулирующие в плазме крови малые РНК, включая микроРНК и РНК, формируемые при процессинге тРНК (*tiRNA*), могут выступать в качестве информативных биомаркеров возрастной патологии. МикроРНК-миметики и антагомиры, а также другие малые РНК могут выступать в роли модуляторов генной экспрессии при старении.

Фундаментальные цитогеронтологические исследования проводятся в Отделе на моделях репликативного и химически-индуцируемого старения на первичных культурах фибробластов, лимфоцитов. Основываясь на накопленном опыте изучения стрессовых ответов клеток, оцениваются различия в адаптационных возможностях «нормальных» клеток и клеток с признаками старения, в частности, возросшей ферментативной активностью бета-галактозидазы и экспрессии ряда маркеров секреторного фенотипа старения (Senescence-Associated Secretory Phenotype, SASP). Изучаются ответы таких клеток на стресс эндоплазматического ретикулума, на окислительный, генотоксический стрессы и тепловой шок.

В лаборатории патогеномики и транскриптомики накоплен обширный опыт в изучении метилирования и экспрессии, как генов, кодирующих белки, так и генов регуляторных микроРНК, при онкологических заболеваниях. На эту тему нами опубликовано до 40 статей в высокорейтинговых отечественных и зарубежных журналах, начиная с 2001 г., например: [Braga et al., PNAS (2001), Int. J. Cancer (2002); Senchenko, Braga, et al., Oncogene (2003, 2004); Loginov et al., Plos One (2015); Pronina et al., Gene (2016)]. Представляется полезным применить этот опыт в изучении проблем геронтологии. Сравнительно недавно стал известен интересный феномен - эпигенетическая инактивация, ассоциированная с метилированием промоторных CpG-островков, которая встречается у 12% генов микроРНК, что на порядок чаще, чем у генов, кодирующих белки [Логинов и др., 2015]. В связи с этими данными, мы предлагаем начать поиск новых и возможно более эффективных маркеров старения и долголетия с анализа вовлеченности в процессы старения/долголетия метилирования генов регуляторных микроРНК. Биоинформатический анализ микроРНК, потенциально участвующих в регуляции генов, связанных со старением, планируется выполнить с привлечением известных баз данных (mirWalk 2.0) и оригинальных программ. Необходимым также считаем тестировать статус метилирования и экспрессионную активность генов, кодирующих ДНК метилтрансферазы (DNMT1, DNMT3a и DNMT3b), активность которых в целом снижается при старении.

В лаборатории клеточной биологии и патологии развития имеется большой задел по коррекции многих видов возраст-ассоциированных дистрофических и атрофических процессов, который можно будет успешно реализовать в клинике после вступления в силу закона о клеточных технологиях и получения соответствующей разрешительной документации. Будут созданы новые возможности в коррекции нейродегенеративных заболеваний, возрастной патологии сетчатки глаза, костной ткани, ряда паринхиматозных органов. В основе этих технологий – новые методы получения и культивирования мезенхимальных и нейрональных стволовых клеток, создание новых оригинальных тканеинженерных конструкций, получаемых с помощью культивирования клеток в 3D формате.

В лаборатории регуляции репаративных процессов получены данные, указывающие на возможный механизм регенерации нервной ткани, который может иметь большое значение при компенсаторных процессах в пожилом и старческом возрасте – слияние региональных клеток мозга: олигодендроцитов и нейронов. После слияния ядро олигодендроцита перепрограммируется по нейрональной программе и становится морфологически и функционально вторым ядром нейрона.

Следует особо отметить достижения Института в раскрытии механизмов развития такой важнейшей возраст-ассоциированной патологии как атеросклероз. Так, например,

идентифицированы мутации митохондриального генома, ассоциированные с атеросклерозом сосудов. Сотрудники Института приняли участие в разработке целого ряда нелекарственных препаратов для профилактики атеросклероза, которые поставлены на производство. По данной тематике Институт на протяжении многих лет имеет госконтракты в рамках ФЦП.

Известно, что одним из основных факторов старения является гипоксическая ишемия. В Институте на высоком уровне ведутся работы по адаптации различных органов и тканей к гипоксии, что имеет особое значение при различной возрастной патологии. Выявлены принципиально новые механизмы экстренной адаптации к гипоксии. Текущие разработки и ранее полученные Институту результаты в этом направлении могут быть использованы при формировании новых программ профилактики острых и хронических ишемических состояний, а также лечебно-реабилитационных программ пациентов в постишемических фазах при инсультах и инфарктах.

Разработка микрофлюидной системы с искусственными капиллярными структурами из эндотелиальных клеток для тканевой инженерии направлена на решение проблемы регенерации ткани и старения эндотелия.

Исследования, проводимые в Институте по темам «Дофаминергические механизмы отсроченной патологии когнитивных функций при экспериментальном нарушении мозгового кровообращения», «Морфологические и когнитивные расстройства при очаговом ишемическом повреждении коры головного мозга и разработка методов коррекции нарушенных функций ЦНС», «Разработка технологии иммунотерапии болезней Альцгеймера», безусловно, нуждаются в постоянном контакте больного, врача-клинициста и исследователя-разработчика, только при таком условии можно достичь успехов в профилактике и лечении возрастных изменений головного мозга.

Хронический болевой синдром является наиболее частой причиной резкого снижения качества жизни пожилого человека. Имеющая исключительно важное значение для геронтологии, проводимая в Институте работа по изучению механизмов развития хронических болевых синдромов и объективных методов оценки их тяжести, может протекать успешно лишь в экспериментально-клиническом варианте. Только при сравнительном анализе искусственных болевых реакций у животных и формирующихся возрастных болевых реакций у человека могут быть поняты тонкие механизмы болевого синдрома и разработаны эффективные противоболевые средства.

Проводимая в Институте работа по изучению патогенеза и коррекции нарушений функции и метаболизма сердца и печени при сахарном диабете первого типа у животных, безусловно, требует одновременного анализа клинических параллелей данной патологии и активного участия

врача-клинициста, хорошо ориентирующегося во всех деталях течения данного заболевания у человека. Сотрудниками Института опубликованы данные о новых патогенетических формах (мозговых и периферических подтипах) диабета 2 типа, как одного из факторов, ускоряющих старение. Чувствительность этих новых подтипов диабета к разным формам профилактики и терапии, получили резонанс в средствах массовой информации, что требует внедрения этого передового научного подхода в диагностику диабета в современную клиническую практику.

3.5. Основные ожидаемые результаты по итогам реализации научно-исследовательской программы и возможность их практического использования (публикации, патенты, новые технологии).

Согласно основным направлениям Задач научно-исследовательской программы ФГБНУ «НИИОПП» по пункту 1 «Установление основных механизмов, являющихся причиной укорочения жизни человека, создание условий для полного использования биологических и видовых возможностей продления жизни, продление жизни до верхнего видового предела» планируется получить следующие результаты:

- ***Раздел молекулярные механизмы клеточного старения:***

- Будут изучены механизмы клеточного старения, индуцированного стрессом эндоплазматического ретикулума, будут сопоставлены фенотипические изменения при ЭПР-стресс-индуцированном и репликативном клеточном старении с использованием биохимических, иммунологических и транскриптомных подходов.

- Будут установлены ассоциированные с малыми РНК регуляторные процессы при пролонгированном стрессе ЭПР и стресс-индуцированном старении. В экспериментах *in vitro* будут изучены возможности реверсии фенотипов стресс-индуцированного и репликативного клеточных фенотипов с использованием модулирования экспрессии генов малыми РНК.

- Будет осуществлена пилотная интеграция транскриптомных данных по различным видам клеточного стресса и стресс-индуцированному старению у клеточных линий различного тканевого происхождения. Совместно с Международным обществом клеточного стресса (Cell Stress Society International) будет создан международный веб-ресурс-репозиторий для размещения транскриптомных данных по стрессовым ответам и старению клеток. С учетом того, что клеточный стресс, как и старение, являются неспецифическими клеточными реакциями,

объединение данных в одном репозитории будет способствовать развитию обобщенных представлений о протекании этих процессов.

- Будет изучено старение эндотелия в микрофлюидной модели микроциркуляторного русла в зависимости от гидродинамических условий потока.

• *Раздел молекулярно-клеточные и системные механизмы возрастзависимых изменений в организме при ассоциированной с этими изменениями патологией:*

- Будут получены новые данные об изменениях с возрастом экспрессии целого ряда рецепторных и регуляторных белков, которые могут лежать в основе нарушения сократительной функции сосудов и миокарда, что может быть одним из механизмов развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, ассоциированных с возрастом; планируется разработать новую медицинскую технологию, направленную на профилактику выявленных нарушений.

- Будут идентифицированы мутации митохондриального генома, ассоциированные с атеросклерозом и предложена актуализированная с учетом новых данных модель патогенеза атеросклероза с учетом возрастзависимой составляющей.

- С помощью мультипараметрического флуоресцентно-микроскопического анализа внутриклеточных концентраций различных ионов и молекул (например, Ca^{2+} , Na^{+} , АТФ, H^{+}), потенциала плазматической и митохондриальной мембран будут получены новые данные о механизмах патогенного воздействия различных факторов, индуцирующих нейродегенеративный процесс, в частности, токсических доз глутамата. Будет предложена модель ионного дисбаланса и дисрегуляции кальциевой сигнализации при возрастзависимых нарушениях функционирования нейронов.

- Будут получены новые данные о механизмах отсроченной патологии когнитивных функций при нарушении мозгового кровообращения (в эксперименте), будет предложена новая модель возрастзависимых когнитивных дисфункций.

- Будут получены новые данные по механизму развития патологического дыхания при ишемии мозга и старении и предложена технология его коррекции.

- Будет изучена взаимосвязь между сенсibilизацией материнского организма к различным антигенам, принимающим участие в регуляции развития эмбриона/плода (в частности, к негистоновым белкам хроматина) и фенотипом потомства и продолжительностью его жизни (в эксперименте).

- Планируется получить новые данные об особенностях развития болевых синдромов в различных возрастных группах.

- Будут получены новые данные о биологических эффектах наночастиц различных металлов на различные клетки организма и организм в целом (в эксперименте).

• **Раздел возрастзависимые изменения, старение и механизмы канцерогенеза:**

- Будут установлены новые механизмы нарушения регуляции целой группы опухоль-ассоциированных генов, будет показана роль микроРНК и метилирования генов микроРНК в этих процессах.

- Будут получены новые данные о роли микроРНК в процессах перепрограммирования опухолевой клетки при метастазировании.

- Будет изучена роль механизмов клеточного старения в противоопухолевой защите, будет проанализирована роль факторов SASP в опухолевой прогрессии.

По пункту 2 направления задач научно-исследовательской программы ФГБНУ «НИИОП» «Объективизация биологического возраста, изучение биологических механизмов старения для "прорыва" видовых пределов продолжительности жизни, изменение запрограммированной продолжительности жизни индивидуума» будут получены следующие результаты:

• **Раздел объективизация биологического возраста:**

- Будут отработаны методики определения биологического возраста на основе комплексного анализа степени метилирования генов, связанных со старением (PDE4C, ASPA, ITGA2B и др.), SNP полиморфизма гена ряда генов, в частности Sirt1 и ряда функциональных параметров.

• **Раздел разработка и внедрение новых клинко-диагностических технологий:**

- На основе отработанных в Институте методик воспроизводимого серийного получения эпителиальных и мезенхимных микросфер из соматических клеток человека будут созданы технологии репрограммирования/программирования соматических клеток человека для получения универсальных и/или тканеспецифических сфероидов для трансплантологии и создания биоинженерных конструкций.

- Будут созданы технологии оптимальных режимов гипоксических тренировок, эффективно стимулирующих биогенез и функциональную активность митохондрий. Это позволит не только формировать эффективные схемы гипокситерапии, но и обосновывать применение фармакологических модуляторов работы энергопродуцирующей системы митохондрий.

- Будет отработана технология предупреждения развития посттравматических стрессовых расстройств и его последствий путем адаптации к гипоксии.

- Будут разработаны новые технологии профилактики эндотелиальной дисфункции и ее мониторинга по комплексному содержанию в крови различных форм (восстановленная, окисленная) низкомолекулярных аминотиолов. Предполагается, что данные технологии найдут широкое применение для профилактики нарушений мозгового кровообращения и различных поражений почек.

- Будет создана технология прогноза продолжительности жизни по твердофазным структурам сыворотки крови.

- Планируется создать панель новых диагностических систем для верификации ряда злокачественных новообразований, прогноза метастазирования.

- Будут предложены новые методы терапевтически индуцируемого старения для лечения онкологических заболеваний с помощью микроРНК.

- Планируется создать новую технологию иммунотерапии злокачественных новообразований на основе введения комбинированного пула репрограммированных *in vitro* макрофагов с фенотипом М3, т.е. сохраняющих свои противоопухолевые свойства после контакта с опухолевыми клетками, и *in vitro* антиген-репрограммированных лимфоцитов.

- Будет оценен терапевтический потенциал препаратов внеклеточных везикул из культуральных жидкостей от разных типов стволовых клеток при различных патологических состояниях, в частности, при лечении последствий облучения экспериментальных животных и при коррекции возрастных изменений.

- Планируется создание новых медицинских технологий по улучшению микроциркуляции в различных органах и тканях с помощью лимфостимуляторов прямого действия, что имеет важное значение в коррекции микроциркуляторных расстройств при старении.

- На основе изучения вариабельности митохондриальных мутаций будут разработаны новые технологии диагностики атеросклероза, предназначенные для массового скрининга и выявления лиц, предрасположенных к раннему развитию атеросклероза, а также его профилактики с помощью препаратов растительного происхождения. Применение данной технологии поможет обеспечить переход к персонализированной медицине, обеспечивающей своевременную идентификацию лиц с высоким риском атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний. Последнее необходимо для проведения своевременных профилактических мероприятий с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости - одной из ключевых групп возрастзависимых заболеваний.

- Будут описаны новые механизмы действия существующих на рынке фармпрепаратов для торможения нейродегенеративных процессов и предложены новые оригинальные препараты.

- Будет предложен новый подход к коррекции митохондриальных дисфункций при старении мозга и возрастзависимом снижении толерантности мозга к ишемии.

По пункту 3 направления задач научно-исследовательской программы ФГБНУ «НИИОПП» «Старение - заключительный период онтогенеза: возможности коррекции наступления старости» планируется:

- Оработать инновационные подходы к ингибированию опухолевого роста с помощью микроРНК.

- Изучить возможность использования ряда уникальных свойств наночастиц в качестве диагностических и терапевтических препаратов для коррекции возрастзависимой патологии.

- Разработать методические рекомендации по лечению невропатической боли, основанные персонализированной терапии, в основе которой фенотипическая кластеризация сенсорных симптомов.

- Создать новый препарат для коррекции возрастных изменений памяти.

В Программе представлен новый подход к пониманию и возможным направлениям решения проблем патофизиологии старения фундаментального и прикладного характера, предложен порядок формирования условий, обеспечивающих устойчивое увеличение продолжительности жизни, определена методология укрепления здоровья, повышения социальной и трудовой активности пожилого человека, максимального сокращения периода немогности и возрастной инвалидизации населения РФ. Материалы Программы многократно заслушивались на различных съездах, конференциях и других научных форумах.

РАЗДЕЛ 4. РАЗВИТИЕ КАДРОВОГО ПОТЕНЦИАЛА ОРГАНИЗАЦИИ

1. Планируется разработать механизм тесного взаимодействия подразделений Института в рамках близких тематик НИР, что позволит получить комплексное решение конкретной крупной научной задачи с применением широкого спектра современных методологических подходов.

2. Предполагается постепенно изменить диспропорцию в гендерном составе, понизить возрастной и повысить образовательный уровни исследователей, включая зарубежные стажировки, способствовать участию научных сотрудников в мировой научной жизни: международные научные конференции, публикации в ведущих мировых журналах в своей области знаний.

3. Привлечение молодых сотрудников из числа закончивших аспирантуру в ФГБНУ «НИИОПП» и магистратуру в профильных ВУЗах.

4. Обучение, переподготовка и повышение квалификации сотрудников на базе РМАНПО.

5. Планируется проведение лекционных курсов по молекулярной патофизиологии в ряде ведущих вузов страны, включая МФТИ, имеющих своей целью не только повышение образовательного уровня в области современной патофизиологии, но также привлечение студентов и выпускников к научной работе на базе ФГБНУ «НИИОПП».
6. Будет сформирован спецкурс по теме молекулярная патофизиология, значительным фрагментом которого станет рассмотрение механизмов развития возрастных изменений и характеристика старения, будут подготовлены выпускники по этому профилю.
7. Будет сформирован профиль «Патофизиология старения» для обучения в аспирантуре ФГБНУ «НИИОПП», будут приняты аспиранты, подготовлены выпускные квалификационные работы, а также кандидатские диссертации по этому профилю.
8. Будет сформирован факультативный тематический курс «Патофизиология старения» для студентов Сколтеха.
9. Будет сформирован курс повышения квалификации «Патофизиология старения» для компаний-резидентов биокластера Сколково на базе аккредитованного в Сколково ЦКП ФГБНУ «НИИОПП».

РАЗДЕЛ 5. РАЗВИТИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ ОРГАНИЗАЦИИ

5.1. Краткий анализ соответствия имеющейся научно-исследовательской инфраструктуры организации научно-исследовательской программе

ФГБНУ «НИИОПП» - учреждение 1 категории (научные организации – лидеры) с большой и славной историей своего развития, которому в этом году исполняется 75 лет.

Основные направления научной деятельности Института всегда были связаны с изучением базисных механизмов и закономерностей дисрегуляторной патологии органов и систем, патологических интеграций, поисками новых патогенетически обоснованных методов профилактики диагностики и терапии. В настоящее время активно разрабатываются фундаментальные и прикладные проблемы молекулярной и клеточной патофизиологии, нанобиотехнологии, нанопатологии, функциональной геномики, липидомики и метаболомики, внедряется антиэйджинговое направление исследований. Важное место в научной работе Института отводится разработке и внедрению инновационных технологий: геномным, нано- и микрофлюидным, клеточным, тканеинженерным, биоинженерным, биоинформационным, адаптационным, когнитивным, гравитационным и иммунокорректирующим.

На базе Института осуществляются международные исследовательские проекты по клеточным технологиям, атеросклерозу, а также имеются штаб-квартиры двух российских научных обществ (Российского научного общества по патофизиологии и Всесоюзного научного общества по боли), Диссертационный совет по специальности 14.03.03 "Патологическая физиология" по медицинским и биологическим наукам.

Накоплен большой опыт международного сотрудничества. Институт был инициатором и организатором двух авторитетных международных научных обществ (Международного научного общества по патофизиологии и Международного научного общества по адаптационной медицине).

Сотрудники Института имеют большой опыт совместной работы с учеными других стран, регулярно проходят стажировки научных сотрудников за рубежом.

В структуре Института 19 научных лабораторий и 1 научная группа, объединенные в 4 отдела, в которых трудятся 5 академиков РАН, 5 член-корреспондентов РАН, 3 лауреата Государственных премий СССР и РФ и Правительства РФ, 4 лауреата премии Ленинского комсомола, 5 Заслуженных деятелей науки РФ, 39 докторов и 64 кандидатов наук, 64 молодых ученых (39,6%).

Приборная база Института включает в себя оборудование, распределенное по лабораториям; также в структуре Института выделено специализированное подразделение – Центр коллективного пользования научным оборудованием «Молекулярно-клеточные технологии и микрофлюидное биомоделирование в медицине», включающее в себя высокопроизводительное и дорогостоящее оборудование. Кроме того, в состав научно-исследовательской инфраструктуры входит также виварий.

Научно-исследовательская инфраструктура ФГБНУ «НИИОПП», включая ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии и микрофлюидное биомоделирование в медицине», ориентирована на проведение фундаментальных и прикладных исследований патофизиологических механизмов сердечно-сосудистых, эндокринных, онкологических и ряда других заболеваний с использованием подходов общей патологии, молекулярной и клеточной биологии, молекулярной генетики, биофизики, физико-химии.

Ключевой особенностью научной инфраструктуры ФГБНУ «НИИОПП» является ее комплексность, отражающая систематически упорядоченный спектр ключевых фундаментальных проблем здоровья человека, изучаемых в Институте. Фундаментальные и прикладные исследования проводятся практически по всем органам и системам человеческого организма с использованием разнообразных модельных систем – от реконструкции молекулярных комплексов и клеточных моделей *in vitro* до лабораторных животных и клинических исследований, последние

проводятся совместно с рядом ведущих клинических центров РФ, таких как Центр неврологии, Онкологический научный центр, Кардиологический научный центр.

Научная инфраструктура ФГБНУ «НИИОПП» уникальна своим значительным интегративным потенциалом и опытом проведения междисциплинарных исследований. Внутринститутский обмен данными и знаниями, привлечение широкого спектра сторонних коллабораторов, как российских, так и зарубежных, позволяют формировать обобщенный подход к пониманию развитию заболеваний, результатом чего становится формализация биологических процессов патогенеза заболеваний, которые могут быть более эффективно представлены с помощью формальной логики, алгоритмизации и впоследствии переложены на язык математического моделирования.

Таким образом, научно-исследовательская инфраструктура ФГБНУ «НИИОПП»:

- генерирует новые фундаментальные знания о болезнях человека на разных уровнях организации живых систем,
- обеспечивает интеграцию знаний, полученных на разных уровнях и разными методами, в единые концептуальные модели заболеваний,
- благодаря интегративному подходу, способна экстраполировать обобщенные принципы протекания патологических процессов на малоизученные заболевания, увеличивая тем самым эффективность поисковых исследований в этих областях,
- обеспечивает трансляцию полученных медико-биологических знаний в практическую медицину в виде конкретных клинических протоколов и практик,
- поддерживает преемственность развития идей и научных школ в биомедицине,
- способствует формированию фундаментального медицинского бэкграунда у молодых специалистов,
- может предложить уникальный инновационный подход по цифровизации фундаментальных медико-биологических данных.

Специализацией ЦКП как элемента научно-исследовательской инфраструктуры ФГБНУ «НИИОПП» являются исследование механизмов РНК-опосредуемой регуляции клеточных функций. Анализ кодирующей и не кодирующей белок частей транскриптома осуществляется с применением полнотранскриптомных микрочипов Affymetrix, RT-qPCR, секвенирования. Обработка данных проводится с применением программных продуктов, включающих в себя методы многопараметрической статистики.

Оснащение ЦКП позволяет проводить культивирование клеток различного тканевого происхождения, комплексную цитологическую характеристику, оценку функций клеток рядом методов, включая конфокальную лазерную сканирующую микроскопию и проточную

цитометрию. ЦКП располагает возможностями в области метаболомного анализа на основе метода масс-спектрометрии.

Технологическое обеспечение ЦКП формируется с приоритетным вниманием к высокопроизводительным многопараметрическим методам, таким, как биологические микрочипы, секвенирование, а также системам анализа процессов в режиме реального времени. Важная задача ЦКП - внедрение междисциплинарных решений. Перспективными новыми направлениями, представленным в ЦКП, являются биомедицинская микрофлюидика и масс-спектрометрия. Увеличение веса математических методов в биомедицинских исследованиях определяет необходимость использования и развития новых биоинформационных и статистических технологий обработки данных.

Ключевыми единицами оборудования ЦКП являются:

Исследовательский комплекс на базе конфокального лазерного сканирующего микроскопа NIKON C1, в составе: конфокальный лазерный сканирующий модуль с двумя лазерами (488 и 543 нм), инвертированный микроскоп Eclipse TE2000U; перфузируемая термостатируемая проточная ячейка";

Генетический анализатор Applied Biosystems 3130

ПЦР-амплификатор GeneAmp PCR 9700 Applied Biosystems

Контактный споттер PerkinElmer SpotArray 24

Сканер Axon GenePix 4000B

Градиентный ПЦР-амплификатор PalmCycler

ПЦР-амплификатор Real-time PCR RotorGene 3000

ПЦР-амплификатор Real-time PCR BioRad CFX96

Проточный цитофлуориметр FACS Calibur

Станция регистрации изображений Kodak 440 CF

Капиллярный электрофорез Agilent CE – электрораспылитель (ESI) – масс-спектрометр

Agilent Ion Trap

Жидкостной хроматограф PerkinElmer серии 200, сопряженный с масс-спектрометром

Agilent Ion Trap

Времяпролетный масс-спектрометр Waters Xevo G2 QToF MS System с системой Acquity UPLC

Мультискан Chameleon

Спектрофлуориметр HORIBA FluoroMax 4

Спектрофотометр PerkinElmer

Спектрофотометр NanoDrop

Станция автоматической пробоподготовки и дозирования Eppendorf Epimotion 5075TMX

Жидкостной хромато-масс-спектрометр с тройным квадрупольным масс-анализатором Agilent Technologies 6490

12-канальная система высокоточного дозирования жидкостей Cetoni для микрофлюидных приложений (уникальное оборудование)

Установка для плазменной обработки (используется для производства микрофлюидных биочипов методом мягкой литографии)

Проточный цитометр Beckman Coulter Cytomics FC 500

Станция для инкубирования и цейтраферной съемки клеток CellIQ

Оборудование для анализа чипов Affymetrix: GeneChip Scanner 7G в комплекте со станцией для промывки чипов Affymetrix GeneChip Fluidics Station 450

Флуоресцентный микроскоп Olympus BX 51 с системой структурированного освещения Optigrid и камерой Olympus XM-10

Ультрамикротом Leica EM UC6

Вибротом

Chrono-Log Whole Blood Lumi-Aggregometer [Ca²⁺] i

Chrono-Log Whole Blood Lumi-Aggregometer 700

Установка для моделирования микрогравитации Random Positioning Machine (Дания) (уникальное оборудование)

К перечню ключевых методик, проводимых в ЦКП, относятся:

Методика микроскопии в проходящем свете с фазовым контрастированием и контрастированием Хоффмана.

Методика флуоресцентной микроскопии

Методика цифровой цейтраферной съемки клеточных культур с использованием миниинкубатора

Методика конфокальной микроскопии с 3D-реконструкцией

Методика иммуногистохимии и иммунофлуоресцентного анализа

Методика "Секвенирование ДНК"

Методика "Микросателлитный анализ"

Методика "Потеря гетерозиготности LOH"

Методика "Анализ метилирования ДНК"

Методика определения генных полиморфизмов

Методика фрагментного анализа ДНК

Методика количественной ПЦР в режиме реального времени

- Методика анализа экспрессии генов, включая гены микроРНК, с использованием количественной ПЦР кДНК, полученной с РНК в результате реакции обратной транскрипции
- Методика анализа кривых плавления амплифицированного продукта с высоким разрешением (HRM)
- Методики проточной цитометрии (фенотипирование, оценка клеточной гибели, анализ клеточного цикла)
- Методика хемилюминесцентного анализа
- Методика денситометрии
- Методика мягкой литографии для производства микрофлюидных чипов (уникальная методика)
- Методика иммуноферментного анализа
- Методика спектрофотометрии
- Методика спектрофлуориметрии
- Методика автоматической пробоподготовки для ПЦР-анализа
- Методика "вестерн-блоттинг"
- Методика "нозерн-блоттинг"
- Методика времяпролетной масс-спектрометрии
- Методика капиллярного электрофореза с масс-спектрометрическим детектированием
- Методика анализа экспрессии генов в микрочиповом формате Affymetrix
- Методика моделирования микрогравитации для клеточных культур (уникальная методика)
- Методика трансфекции эукариотических клеток с использованием электропорации
- Методика трансфекции эукариотических клеток с использованием липофекции
- Методика биоинформатического анализа данных высокопроизводительного секвенирования с установлением и аннотированием дифференциально экспрессируемых микроРНК
- Методика подготовки тканей для просвечивающей электронной микроскопии
- Методика подготовки клеточных культур для просвечивающей электронной микроскопии
- Методика прижизненной микроскопии клеток с определением функциональной активности с использованием флуоресцентных зондов
- Методики культивирования линий и первичных культур клеток, включая анализ скорости роста
- Методика прижизненной микроскопии клеток с определением функциональной активности с использованием флуоресцентных зондов в микрофлюидном реакторе (уникальная методика)
- Методики культивирования линий и первичных культур клеток, включая анализ скорости роста, в микрофлюидном реакторе с возможностью исследования межклеточных взаимодействий, моделирования гистогематических барьеров и формирования гистотипических трехмерных культур клеток (уникальная методика)

Методика микрофлюидного инкапсулирования единичных клеток с возможностью сортинга (уникальная методика)

Методика моделирования микроциркуляции в микрофлюидном реакторе с детектированием конфокальной лазерной микроскопией (уникальная методика)

Среди перечисленных методов, осуществляемых ЦКП, следует отметить технологию микрофлюидных биореакторов для культивирования клеток. Актуальность этой технологии обусловлена растущей перспективой использования микрофлюидных систем типа «орган-на-чипе» для проведения доклинических исследований (ДИ) фармакологических препаратов, а также анализа специфических механизмов их действия. В РФ эффективность ДИ остается по-прежнему невысокой из-за низкой стандартизованности условий и используемых при их проведении моделей, в результате чего ДИ не всегда являются высоко достоверными. Это является дополнительным фактором, ограничивающим эффективность новых лекарств. Следует отметить, что в области клеточных технологий ДИ ситуация часто бывает также далека от приемлемой, несмотря на улучшающееся оснащение оборудованием. Часто имеют место низкое качество клеточных линий, их кроссконтаминация, у клеточных линий отсутствует входной контроль качества по кариотипу, фенотипу.

Представленная в ЦКП новая технология биомоделирования – микрофлюидные биореакторы (МФБР) – позволяет приблизить моделирование на клетках *in vitro* к условиям 3D-тканей *in vivo*. Преимуществами МФБР являются более высокая степень стандартизации условий, имитация тканевой организации и условий *in vivo*. Прецизионный контроль микроокружения и состояния клеток разных типов в МФБР обеспечивает данной технологии возможность использования в качестве моделей тканевых элементов, гистогематических барьеров, межклеточных взаимодействий в фундаментальных научных и доклинических исследованиях эффектов фармпрепаратов. МФБР вкупе с перечисленными технологиями молекулярного анализа белков и нуклеиновых кислот, таким образом, составляют привлекательную платформу нового типа для тестирования лекарств. Предлагаемый микрофлюидный формат культивирования клеток обеспечивает большую технологичность и возможность эффективной автоматизации процесса поддержания роста культуры клеток, кроме того, он сравнительно дешевый.

Научно-исследовательская инфраструктура ФГБНУ «НИИОПП» и материально-техническое оснащение ЦКП «Молекулярные и клеточные технологии и микрофлюидное биомоделирование в медицине» на момент приобретения оборудования соответствовало уровню мировых лабораторий и исследовательских центров. Это подтверждается полученными с использованием научно-исследовательской инфраструктуры результатами, опубликованными в

высокорейтинговых научных журналах, таких, как PNAS, Nature, Scientific Reports и ряда других. Помимо перечисленного оборудования, инфраструктура включает в себя также виварий и оборудование для работы с лабораторными животными. Общая закупочная стоимость оборудования составляет 205 784 274,70 руб. на 31.12.2018. Однако, в связи с отсутствием обновления парка оборудования, текущая стоимость составляет 52 096 751,27 руб, т.е. амортизация составляет приблизительно 75%. Закупка некоторых ключевых элементов инфраструктуры, таких, как исследовательский комплекс на базе конфокального лазерного сканирующего микроскопа NIKON C1, была проведена более 15 лет назад (2003-2004 г.г.), что указывает на острую необходимость приобретения современных приборов, обладающих качественно и количественно иными методическими возможностями.

5.2. Основные направления и механизмы развития научно-исследовательской инфраструктуры организации (включая центры коллективного пользования и уникальные научные установки)

Планируется сбалансированное многовекторное развитие научно-исследовательской инфраструктуры в сторону различных направлений патофизиологии: молекулярно-клеточных, органных, системных, организменных. При выборе приоритетов в переоснащении оборудованием научных групп внутри Института была использована система критериев, включающих в себя следующие ключевые аспекты:

- соответствие тематики научной группы заявляемым целям и задачам Программы развития,
- перспективность получения ей значимых результатов в период действия Программы,
- достижение целевых показателей Программы,
- текущая эффективность,
- состояние (амортизация) основных средств на балансе научной группы (лаборатории),
- наличие четко сформулированных задач, для решения которых требуется приобретение оборудования,
- возможность привлечения молодых специалистов.

Наиболее важной задачей обновления парка оборудования Института является достижение высокой востребованности закупаемых единиц оборудования эффективными научными группами. В этой связи закупаемое оборудование разделено на мелкое, среднее и крупное по себестоимости и планируемому количеству пользователей. Мелкое оборудование (например, автоматические дозаторы, микроцентрифуги, вортесксы и прочее) поступает на баланс отдельных лабораторий. Среднее оборудование (например, спектрофотометры, многофункциональные центрифуги,

низкотемпературные морозильники и прочее) поступает на баланс межлабораторных объединений (отделов), при этом доступ к нему сотрудников других отделов осуществляется через ЦКП.

Крупное оборудование будет отнесено к ЦКП. Перечень крупного оборудования подобран так, что удовлетворяет наиболее общим потребностям активно работающих на мировом уровне научных групп Института. Кроме того, нами был опрошен ряд взаимодействующих с ФГБНУ «НИИОПП» научных организаций, и были обнаружены потребности в схожем оборудовании. Проведенное нами изучение внутренних и потенциальных внешних пользователей приобретаемого оборудования свидетельствует о том, что загрузка оборудования только за счет внутренних пользователей может достигать 70% на начальном этапе работы и впоследствии может вырасти за счет разработки/внедрения новых методов, использующих ранее недоступные нам методические возможности. Привлечение внешних пользователей обеспечит полную загрузку крупного оборудования при условии соответствия объемов доводимого финансирования разрабатываемому перечню его методических возможностей (опций).

Пути развития научно-исследовательской инфраструктуры будут являться:

- Повышение квалификации персонала и привлечение молодых мотивированных специалистов.
- Расширение сотрудничества с ведущими научными и образовательными организациями РФ и мира.
- Развитие уже имеющегося взаимодействия с Технопарком «Сколково» (ЦКП повторно аккредитован в 2018 году как ЦКП «Сколково» и выполняет ряд проектов).
- Инициация взаимодействия с исследовательской инфраструктурой и технопарками г.Москвы;
- Расширение сотрудничества и установление новых контактов с фирмами-производителями оборудования и реагентов.

В рамках программы обновления научно-исследовательской инфраструктуры ФГБНУ «НИИОПП» планируется закупить моторизованный лазерный конфокальный микроскоп Nikon A1R HD25 на базе микроскопа ECLIPSE Ti2-E, оборудованный спектральным детектором, резонансным сканером и системой сверхвысокого разрешения. Кроме того, планируется закупить также секвенатор нового поколения IlluminaNextSeq 550 или IlluminaMiseq, а также сопутствующее среднее и мелкое лабораторное оборудование. Запланирована также модернизация вивария путем закупки системы индивидуального содержания животных в вентилируемых клетках.

Общая стоимость предполагаемых закупок около 170 млн. руб.

РАЗДЕЛ 6. РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ И ПОПУЛЯРИЗАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

1. Планируется развивать сотрудничество с организациями клинической направленности, что позволит выявить перспективы практического применения фундаментальных знаний, накопленных в Институте, способствовать развитию на договорной основе научных связей с научными коллективами и научными центрами в России и за рубежом в целях поддержки сформировавшихся и создания новых научных школ в области патологической физиологии.

2. На основе договоров о научном сотрудничестве развивать сотрудничество с ведущими ВУЗами РФ с целью вовлечения студентов в научно-исследовательскую деятельность Института, и привлечения преподавателей ВУЗов в педагогическую деятельность Института по подготовке кадров высшей квалификации.

3. Международная коммуникация: организация новой периодической международной конференции/симпозиума в области патофизиологии с участием молодых ученых; заключение новых договоров о сотрудничестве с крупными зарубежными научными центрами для совместного проведения научных работ и обмена опытом ведущих специалистов.

4. Популяризация научных исследований путем ведения постоянной новостной информационной колонки на сайте Института, посвященной современным исследованиям и разработкам ведущих ученых мира, научных сотрудников Института, полученным результатам в рамках НИР, проведение обучающих семинаров для практикующих медицинских работников по современным и перспективным технологиям и достижениям в области экспериментальной медицины и патофизиологии.

5. Будет организован ряд публикаций масс-медиа для обучения и информирования общественности о прогрессе в области патофизиологии старения, включая популярные статьи в журналах «Патогенез», «Патологическая физиология», на сайте Института niiorp.ru, сформирован youtube-канал, специализированные группы в соцсетях.

6. Будет проведен ряд публичных лекций на тему «Старение. Патофизиология».

РАЗДЕЛ 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ

1. Поиск партнеров в системе институтов Европейского молекулярно-биологического общества для реализации общих научных интересов.

2. Разработка программы по повышению квалификации научных сотрудников и повышению эффективности (продуктивности) их работы, в том числе их мотивация и поддержка творческих инициатив.

3. Создание кадрового резерва Института для обеспечения стабильной работы существующих научных и научно-вспомогательных подразделений. С этой целью в каждом научном подразделении должен быть подготовлен молодой ученый, выполняющий функции заместителя заведующего подразделением и, в перспективе, способный возглавить НИР.

4. Проведение регулярной аттестации научных работников, мониторинг выполнения эффективных контрактов, учет результативности работы научных сотрудников на основе ежемесячных индивидуальных отчетов научных сотрудников.

5. Проведение аттестации всех сотрудников административно-управленческого персонала и вспомогательных подразделений.

**Раздел 8. СВЕДЕНИЯ О РОЛИ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ В ВЫПОЛНЕНИИ
МЕРОПРИЯТИЙ И ДОСТИЖЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗНАЧЕНИЙ ЦЕЛЕВЫХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ НАЦИОНАЛЬНОГО ПРОЕКТА «НАУКА» И ВХОДЯЩИХ В ЕГО
СОСТАВ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ПРОЕКТОВ.**

Для достижения целей и целевых показателей НП «Наука» в рамках ФП 4.2. «Развитие передовой инфраструктуры для проведения исследований и разработок в РФ» и ФП 4.3. «Развитие кадрового потенциала в сфере исследований и разработок, таких как:

- обновление приборной базы ведущих организаций науки относительно 2017 года

Планируется обновление приборной базы нашего учреждения на 8,7% в год за счет гранта в форме субсидии на 3 года.

.- увеличение количества статей в изданиях, индексируемых в международных базах данных
Планируется увеличить публикационную активность сотрудников на 22% по приоритетам научно-технического развития к 2021 году.

- увеличение количества статей в изданиях, индексируемых в базе данных WOS и Scopus
ФГБНУ «НИИОПП» имеет большое количество публикаций в международных базах данных и планирует увеличение публикаций в WOS и Scopus к 2021 году на 16 и 14% к исходным цифрам 2017 года за счет повышения эффективности работы научных сотрудников и обновления приборной базы учреждения.

- увеличение численности российских и зарубежных ученых, работающих в организации и имеющих статьи в научных изданиях первого и второго квартилей, индексируемых в международных базах данных

В «НИИОПП» будет увеличено число научных сотрудников за счет привлечения молодых специалистов к написанию публикаций в высокорейтинговых журналах на 17% к 2021 году.

- увеличение доли исследователей в возрасте до 39 лет к общей численности исследователей

В нашем учреждении планируется создание особых условий для молодых ученых, исследователей в возрасте до 39 лет и привлечение их к научной работе, за счет чего их доля будет увеличена на 16% в 2021 году по отношению к 2017 году.

- увеличение объема внебюджетных средств

Предполагается увеличить объем внебюджетных поступлений за счет расширения спектра оказываемых услуг на базе ЦКП и повышение заинтересованности научных сотрудников к выполнению грантовых исследований.

РАЗДЕЛ 9. ФИНАНСОВОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРОГРАММЫ РАЗВИТИЯ

№	Показатель	Единица измерения	Отчетный период 2018	Значение		
				2019 год	2020 год	2021 год
1.	Общий объем финансового обеспечения Программы развития ¹	тыс. руб.	226130,0	299321,5	302435,38	302429,88
	Из них:					
1.1.	субсидии на финансовое обеспечение выполнения государственного задания из федерального бюджета	тыс. руб.	117771,1	248625,0	250589,6	246954,9
1.2.	субсидии на финансовое обеспечение выполнения государственного задания из бюджета Федерального фонда обязательного медицинского страхования	тыс. руб.	0	0	0	0
1.3.	субсидии, предоставляемые в соответствии с абзацем вторым пункта 1 статьи 78.1 Бюджетного кодекса Российской Федерации	тыс. руб.	39716,5	1016,5	0	0
1.4.	субсидии на осуществление капитальных вложений	тыс. руб.	0	0	0	0
1.5.	средства обязательного медицинского страхования	тыс. руб.	0	0	0	0
1.6.	поступления от оказания услуг (выполнения работ) на платной основе и от иной приносящей доход деятельности	тыс. руб.	68642,4	49680,0	51845,78	55474,98
1.6.1.	В том числе, гранты	тыс. руб.	57272,0	37330,0	32000,0	10000,0

Директор ФГБНУ «НИИОПИИ»
 член-корр РАН
 24.05.2019

С.Г. Морозов



¹ Указывается в соответствии с планом финансово-хозяйственной деятельности организации