

Утвержден Ученым советом ФГБНУ НИИ
 Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии
 Протокол заседания Ученого совета
 от «07» декабря 2018 г. № 6

План научно - исследовательской работы

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии"
 на 2019 - 2021 годы

1. Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований/Выполнение фундаментальных научных исследований

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

VIII 8.1. Исследование фундаментальных основ жизнедеятельности в норме и при патологии (M01) 71. Разработка технологий оптимизации механизмов адаптивного управления организма в экстремальных условиях (M01;06) "Сигнальные механизмы гипоксии и адаптации" (№ 0520-2019-0009)	В настоящее время доказано, что митохондриальная дыхательная цепь в условиях снижения доставки кислорода к клеткам вовлекается в процесс регуляции кислородного гомеостаза. Митохондрии, при этом, выполняют сигнальную роль модулятора потребления кислорода, регулируя скорость его поступления из внеклеточной среды. Вдыхаемый нами воздух отражает состояние и запросы митохондрий в кислороде. У млекопитающих до 98% потребляемого организмом кислорода связано с процессом окислительного фосфорилирования, протекающим в дыхательной цепи митохондрий. Однако, согласно современным представлениям, митохондрии участвуют не только в синтезе макроэргических соединений, но вовлекаются в важнейшие регуляторные процессы, определяющие внутриклеточные, межклеточные и системные взаимодействия. Они функционируют как активные сигнальные органеллы, принимающие участие в передаче информации по самым различным внутриклеточным сигнальным путям.	18 223,56	19 153,27	20 339,70	Поиск триггерных молекулярных мишеней гипоксии на разных ее стадиях и сигнальных механизмов формирования защитных реакций; установление роли митохондриальной дыхательной цепи в процессе формирования адаптации к гипоксии; разработка принципов научно-обоснованного регулирования срочных и долгосрочных механизмов адаптации; разработка стратегий терапевтической и профилактической оптимизации адаптивных механизмов к кислород-дефицитным состояниям через регулирование сигнальных таргетных митохондрио-контролируемых процессов.
--	---	-----------	-----------	-----------	---

	роли биоэнергетических процессов в формировании адаптивно-компенсаторных механизмов, задействованных в этих процессах; 6) подбора оптимальных условий для применения гипокситерапии и гипоксического прекондиционирования и ускорения формирования адаптивных признаков; в) разработки способов фармакологической коррекции выявленных нарушений, направленных на увеличение переносимости стрессовых воздействий; г) выявления фенотипических особенностей реакции дыхательной цепи на гипоксию у животных с различной резистентностью к дефициту кислорода.			Структурное подразделение не задано!
--	---	--	--	--------------------------------------

2. Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований/Выполнение фундаментальных научных исследований (ТП 01))

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

УШ 8.2. Геномика, протеомика, постгеномные технологии, метабомика. Нанотехнологии, наномедицина (M02) 76. Разработка методов молекулярного профилирования, обеспечения соотношения значимых заболеваний (M02;01) "Выявление роли и значимости биомаркеров при различных дисфункциях организма с использованием протеомных и метаболомных подходов" (№ 0520-2019-0011)	Разработка и усовершенствование способов определения S-аденозилметионина и S-S-аденозилметионина в моче, плазме, тканях и других биологических объектах, а также уровня N²-гомоцистеинил-лизина в плазме крови методами капиллярного электрофореза, жидкостной хроматографии и хромато-масс-спектрометрии. Будет выявлена связь индекса метилирования (отношение уровня S-аденозилметионина к S-аденозилгомоцистеину) с локализацией, степенью повреждения головного мозга и типом нарушения кровообращения в крови в модельных экспериментах на животных (крысы). Будет выявлена диагностическая значимость отношения S-аденозилметионина / S-аденозилгомоцистеина и уровня N²-гомоцистеинил-лизина в плазме крови, а также отношения S-аденозилгомоцистеин/S-аденозилметионин в моче, а также преимущества этих индикаторов перед определением	18 938,08	19 884,49	21 087,91	Данный исследование направлено, во-первых, на усовершенствование, ранее предложенных нами подходов, и разработку новых способов определения S аденозилметионина, S-аденозилгомоцистеина в различных биологических матрицах, которые могли бы удовлетворять высоким требованиям клинико-лабораторного анализа. Во-вторых, используя эти подходы, мы предлагаем поисковое исследование, направленное на выявление диагностической значимости вышеуказанных перспективных биомаркеров высокого риска сосудистых поражений при различных социально-значимых заболеваниях (ишемический инсульт, сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность). Выбор данных показателей основан на различных молекулярных механизмах цитотоксичности S аденозилметионина и S-аденозилгомоцистеина, отражающих особенности патогенеза заболеваний и с учетом возможности их использования в клинико-диагностических лабораториях. Исследования планируются проводить как на клиническо-лабораторном материале, так и на экспериментальных моделях у животных (крысы). Таким образом, цель проекта – разработать и внедрить в клиническую практику более совершенные методы диагностики и мониторинга и углубить представления о роли индекса метилирования в патологии сердечно-сосудистой системы. Также целью проекта является разработка методов оценки интеллектуальных функций человека в различные возрастные периоды и перспектив интеллектуального долголетия по твердофазным структурам биологических жидкостей в сопоставлении с традиционными методами определения когнитивных способностей. Предложить комплексные Структурное подразделение не задано!
--	---	-----------	-----------	-----------	---

3. Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований (Выполнение фундаментальных научных исследований (ГП 01))

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

УШ 8.5. Проблемы охраны здоровья матери и ребенка (М05) 85. Технологии диагностики, лечения и профилактики патологии плода и новорожденного (М05.02) "Изучение влияния иммунной системы на антенатальное и постнатальное развитие (экспериментальное и клиническое исследование)" (№ 0520-2019-0016)	Обработать новый кросс-фостерный дизайн исследования внутри и между группами иммунизированных и неиммунизированных матерей для оценки раздельного влияния изменений в уровне белка S100B у матери на нейроразвитие потомства в антенатальный (поступление через плаценту) и постнатальный (поступление через молоко) периоды развития с контролем влияния самого фактора пересадки между матерями. Провести сбор биоматериалов в процессе онтогенеза потомства для выяснения эпигенетического механизма действия дефицита S100B при наличии и отсутствии обогащённой стрессом среды. Выяснить влияние (взаимоотношение) обогащённой и небогатой стрессом среды с действием дефицита S100B на формирование патологических и нормальных фенотипов у потомства в постнатальный и подростковый периоды.	18 035,64	18 958,53	20 137,65	Нейротропные белки матери и, в частности, S100B, могут проникать в кровь плода через плаценту и, благодаря их устойчивости к действиям протеаз ЖКТ, через молоко матери при кормлении младенцев. Это позволило предположить, что эти белки могут принимать участие в регуляции нейроразвития как плода, так младенцев при грудном вскармливании. На предыдущем этапе данного исследования было показано, что различие в уровне S100B влияло на развитие в раннем онтогенезе двух разных форм фенотипической устойчивости: либо к стабильным, либо к изменяющимся условиям внешней среды. Однако оставалось невыясненным, насколько первый (через плаценту) и второй (через молоко) путь поступления нейротропных белков матери наиболее важен для развития детей и формирования нормальных и девиантных форм поведения, а также аффективных расстройств в подростковом возрасте. Цель: выяснение основного пути поступления нейротропных белков от матери к ребёнку, чтобы использовать это знание для формирования терапевтических рекомендаций для коррекции их дефицита в определённые онтогенетические окна. Например, во время беременности это может быть таргетная терапия ауто-антителами или ауто-идиотипами, а в раннем постнатальном периоде – смена молочных смесей на донорское или материнское молоко.
					Структурное подразделение не задано! доктор медицинских наук, член-корреспондент, Морозов С.Г.

4. Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований/Выполнение фундаментальных научных исследований (ТП 011)

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объём финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

VIII 8.7. Новые технологии формирования здорового образа жизни, первичной профилактики, диагностики и лечения основных заболеваний человека (M07) 94. Сердечно-сосудистые заболевания (M07:01)	Ключевой задачей НИР является разработка метода генетического тестирования предрасположенности к метаболическому синдрому, а основной научно-технической задачей - разработка методики анализа сочетаний вариантов митохондриального генома - генетических маркеров предрасположенности к к метаболическому синдрому. Такой подход позволит проводить диагностику генетической предрасположенности к к метаболическому синдрому путем измерения суммарной мутационной нагрузки митохондриального генома. В основе системы оценки риска будет лежать определение степени гетероплазмии по ряду мутаций (вариантов) митохондриальной ДНК. К настоящему времени установлено, что некоторые мутации митохондриального генома тесно сопряжены с высоким риском метаболических и атеросклеротических заболеваний. Наиболее эффективным научно-техническим решением проблемы	19 574,16	20 552,28	21 790,18	Цель: определение общих и популяционно-специфических вариантов митохондриального генома как генетических факторов риска метаболического синдрома, который сам по себе является самостоятельным фактором риска и определяет предрасположенность к дальнейшему развитию ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии и атеросклероза. Предполагается получить новые научные данные о роли системной эндотоксинемии в индукции атеросклероза, способности гепатопротекторов и энтеросорбентов предупреждать прогрессирование атеросклеротического процесса. Планируемые исследования также связаны с изучением механизмов нейродегенеративных поражений головного мозга при атеросклерозе. Известно, что фосфолипиды играют существенную роль в физиологических и биохимических процессах, имеющих место в структурах мозга. В связи с этим можно полагать, что изучение особенностей фосфолипидного биосинтеза синтетических мембран при атеросклерозе является основой для определения путей воздействия на их структуру с помощью наночастиц.
"Исследование механизмов атеросклероза человека, разработка методов доклинической диагностики и антиатеросклеротических средств" (№ 0520-2019-0022)	разработка метода генетического тестирования предрасположенности к метаболическому синдрому, а основной научно-технической задачей - разработка методики анализа сочетаний вариантов митохондриального генома - генетических маркеров предрасположенности к к метаболическому синдрому. Такой подход позволит проводить диагностику генетической предрасположенности к к метаболическому синдрому путем измерения суммарной мутационной нагрузки митохондриального генома. В основе системы оценки риска будет лежать определение степени гетероплазмии по ряду мутаций (вариантов) митохондриальной ДНК. К настоящему времени установлено, что некоторые мутации митохондриального генома тесно сопряжены с высоким риском метаболических и атеросклеротических заболеваний. Наиболее эффективным научно-техническим решением проблемы				

	вариантов митохондриального генома клеток крови, ассоциированных с метаболическим синдромом. Генотипирование (определение вариантов) митохондриальной ДНК будет проводиться по позициям митохондриального генома 73 (гипервариабельный сегмент 2), 930 (ген MT-RNR1, кодирующий субединицу 1 12S рНК), 2581, 2706 (ген MT-RNR2, кодирующий субединицу 1 16S рНК), 5210, 5460 (ген MT-ND2, кодирующий субединицу 2 NADH-дегидрогеназы), 7028 (ген MT-CO1, кодирующий субединицу 1 цитохром оксидазы), 8269 (ген MT-CO2, кодирующий субединицу 2 цитохром оксидазы), 8286 (некодирующий регион), 10595 (ген MT-ND4L, кодирующий субединицу 4L NADH-дегидрогеназы), 11251, 11404, 11719 (ген MT-ND4, кодирующий субединицу 4 NADH-дегидрогеназы), 12622, 12738 (ген MT-ND5, кодирующий субединицу 5 NADH-дегидрогеназы), 14233, 14281 (ген MT-ND6, кодирующий субединицу 6 NADH-дегидрогеназы), 14766, 14905, 15452					Структурное подразделение не задано! доктор медицинских наук, профессор, Орехов А.Н.
--	--	--	--	--	--	--

	По результатам кросс-секционного клинического исследования будут определены диагностически значимые варианты митохондриального генома, будет выполнена оценка диагностических характеристик метода генетического тестирования, а также разработаны и определены условия и технические средства, обеспечивающие проведение измерений. Поскольку вариабельность митохондриального генома может существенно различаться в популяциях, то для определения эффективности генодиагностики совместно с иностранным партнером будет выполнено исследование на двух независимых выборках, сформированных по территориальному признаку в Москве (300 человек, российская популяция) и Хельсинки (300 человек, финская популяция). Разработка системы оценки генетического риска, проведенная на двух популяциях, подвергнутых гетерогенному воздействию социально-экономических и средовых факторов, позволит оптимизировать				Цель: определение общих и популяционно-специфических вариантов митохондриального генома как генетических факторов риска метаболического синдрома, который сам по себе является самостоятельным фактором риска и определяет предрасположенность к дальнейшему развитию ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии и атеросклероза. Предполагается получить новые научные данные о роли системной эндотоксикемии в индукции атерогенеза, способности гепатопротекторов и энтеросорбентов предупреждать прогрессирование атеросклеротического процесса. Планируемые исследования также связаны с изучением механизмов нейродегенеративных поражений головного мозга при атеросклерозе. Известно, что фосфолипиды играют существенную роль в физиологических и биохимических процессах, имеющих место в структурах мозга. В связи с этим можно полагать, что изучение особенностей фосфолипидного биосинтеза синтетических мембран при атеросклерозе явится основой для определения путей воздействия на их структуру с помощью наночастиц.
					Структурное подразделение не задано! доктор медицинских наук, профессор, Орехов А.Н.

5. Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований/Выполнение фундаментальных научных исследований (ТП 01))

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

VIII 8.1. Исследование фундаментальных основ жизнедеятельности в норме и при патологии (M01) 72. Исследование механизмов развития патологических процессов при критических, терминальных и пострансационных состояниях (M01;07) "Исследование влияния возраста на рецепторопосредованные механизмы регуляции дыхания, сократимости кровеносных, лимфатических сосудов и миокарда" (№ 0520-2019-0024)	Как стареют сосуды и сердце, где грань трансформации возрастных адаптивных изменений в патологическое состояние и развитие заболеваний? Какие механизмы физиологического старения наиболее уязвимы и находятся в первую очередь? Эти и многие другие вопросы требуют своего решения, что позволит разработать стратегию предотвращения возникновения заболеваний, ассоциированных с возрастом. Молекулярные механизмы, лежащие в основе старения сосудов и сердца, реализуются на уровне экспрессии генов и сигнальных каскадов (Logeiz et al., 2009; Muslim, 2008; Netenke, Molkenin, 2006; Ptasad, Inesi, 2011). Исследования будут направлены на изучение механизмов регуляции сократимости сосудов и миокарда на постранскрипционном уровне у животных в зависимости от продолжительности жизни. Планируется изучить роль возрастного фактора на функциональное состояние и уровень экспрессии рецепторных и сигнальных белков в сосудах и	19 348,00	20 305,47	21 519,76	Целью настоящего исследования является: 1. Изучение влияния возраста на функциональную активность и экспрессию рецепторных и регуляторных белков в сосудах и сердце крыс и оценка роли стрессорного компонента в этих процессах. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний формируется на фоне высокой активности нейротормональных систем, таких как гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатическая нервная системы. В последние десятилетия доказано наличие локальных ренин-ангиотензиновой, эндотелиновой, вазопрессинной и др. систем, осуществляющих аутокеринно/паракеринную регуляцию многочисленных процессов в различных клеточных структурах сердца и сосудов. Эти системы действуют синергично, что приводит к прогрессированию патологических процессов, основным из которых является процесс ремоделирования, что приводит к утолщению стенок сосудов, потере их эластичности, а также к гипертрофии кардиомиоцитов и аритмии. На молекулярном уровне процессы ремоделирования в миокарде и сосудах опосредуются рецепторами для ангиотензина II (AT1A-R), катехоламинов (?-AR), эндотелина-1 (ET1A-R) и вазопрессина (V1A-R). Кроме того, объектами настоящего исследования будут рецепторные и регуляторные белки, контролирующие тонус кровеносных сосудов (?-AR, серотониновые 5HT-рецепторы, кальмодулин, белки Erac и др.), а также рецепторы глюкокортикоидных гормонов (GR). 2. Изучение условий формирования патологического типа дыхания центрального генеза. В эти условия входят кровоснабжение стволовой части мозга в области расположения дыхательного центра и вазомоторного центра, а структурное подразделение не задано!
---	---	-----------	-----------	-----------	---

	В задачи настоящего исследования входит изучение капиллярного кровотока, выполняющего обменные метаболические функции, методом лазерной доплерографии, а также динамическое изучение насыщения гемоглобина кислородом в микрососудах стволочной части мозга. Эта зона ствола содержит центры регуляции вегетативных функций, такие как дыхательный центр и центр вазомоторной регуляции. Кроме того, лазерный флуоресцентным методом будет произведена оценка свойств ферментов дыхательной цепи и ферментов, участвующих в окислительно-восстановительных процессах нервной ткани указанной части ствола головного мозга. Одновременно с изучением капиллярного кровотока будет производиться оценка состояния кровотока по магистральным артериям, обеспечивающим кровоснабжение мозга в зависимости от их состояния (активное и пассивное) и величина и форма венозного оттока по венам, несущим кровь от мозга к сердцу. Для определения венозного оттока будет				Целью настоящего исследования является: 1. Изучение влияния возраста на функциональную активность и экспрессию рецепторных и регуляторных белков в сосудах и сердце крысы и оценка роли стрессорного компонента в этих процессах. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний формируется на фоне высокой активности нейромодуляторных систем, таких как гипоталамо-гипофизарно-кортикоадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатическая нервная системы. В последние десятилетия доказано наличие локальных ренин-ангиотензиновой, эндотелиновой, вазопрессинной и др. систем, осуществляющих аутокринно/паракринную регуляцию многочисленных процессов в различных клеточных структурах сердца и сосудов. Эти системы действуют синергично, что приводит к прогрессированию патологических процессов, основным из которых является процесс ремоделирования, что приводит к утолщению стенок сосудов, потере их эластичности, а также к гипертрофии кардиомиоцитов и аритмии. На молекулярном уровне процессы ремоделирования в миокарде и сосудах опосредуются рецепторами для ангиотензина II (AT1A-R), катехоламинов (β-AR), эндотелина-1 (ETA-R) и вазопрессина (V1A-R). Кроме того, объектами настоящего исследования будут рецепторные и регуляторные белки, контролирующие тонус кровеносных сосудов (β-AR, серотониновые 5HT-рецепторы, кальмодулин, белки E_{rac} и др.), а также рецепторы глюкокортикоидных гормонов (GR). 2. Изучение условий формирования патологического типа дыхания центрального генеза. В эти условия входят кровоснабжение стволочной части мозга в области расположения дыхательного центра и вазомоторного центра, а Структурное подразделение не задано!
--	---	--	--	--	--

	Создание стабильной модели инфаркта миокарда. Выявление причин различного течения и смертности при стандартных условиях эксперимента. Определение оптимального участка литирования ветви коронарной артерии. Выбор наиболее эффективного лимфостимулятора прямого действия при скрининге в условиях биомикроскопии известных и новых синтезируемых пептидов по следующим показателям: частота сокращения стенки, клапана и скорости лимфотока. Освоение гистологического исследования миокарда. Изучение структуры сердца и его сосудов в динамике инфаркта и при использовании пептида – стимулятора лимфотока. Освоение макро- и микро- фото и видеосъемки сердца и сосудов. Изучение реакции кровеносных и лимфатических микрососудов брыжейки				Целью настоящего исследования является: 1. Изучение влияния возраста на функциональную активность и экспрессию рецепторных и регуляторных белков в сосудах и сердце крыс и оценка роли стрессорного компонента в этих процессах. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний формируется на фоне высокой активности нейротормональных систем, таких как гипоталамо-типофизарно-кортикадреналовая, ренин-ангиотензин-альдостероновая и симпатическая нервная системы. В последние десятилетия доказано наличие локальных ренин-ангиотензиновой, эндотелиновой, вазопрессинной и др. систем, осуществляющих аутокеринно/паракеринную регуляцию многочисленных процессов в различных клеточных структурах сердца и сосудов. Эти системы действуют синергично, что приводит к прогрессированию патологических процессов, основным из которых является процесс ремоделирования, что приводит к утолщению стенок сосудов, потере их эластичности, а также к гипертрофии кардиомиоцитов и аритмии. На молекулярном уровне процессы ремоделирования в миокарде и сосудах опосредуются рецепторами для ангиотензина II (AT1A-R), катехоламинов (?-AR), эндотелина-1 (ET1A-R) и вазопрессина (V1A-R). Кроме того, объектами настоящего исследования будут рецепторные и регуляторные белки, контролирующие тонус кровеносных сосудов (?-AR, серотониновые 5HT-рецепторы, кальмодулин, белки Ерас и др.), а также рецепторы глюкокортикоидных гормонов (GR). 2. Изучение условий формирования патологического типа дыхания центрального генеза. В эти условия входят кровообращение стволовой части мозга в области расположения дыхательного центра и вазомоторного центра, а Структурное подразделение не задано!
--	--	--	--	--	--

6. *Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований (Выполнение фундаментальных научных исследований (I II 01))*

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

VIII 8.2. Геномика, протеомика, постгеномные технологии, метаболомика. Нанотехнологии, наномедицина (M02) 76. Разработка методов молекулярного профилирования, обеспечивающих прогнозирование рисков развития социально значимых заболеваний (M02;01) "Стресс эндоплазматического ретикулума: фундаментальные основы динамической регуляции системы сигнальных каскадов UPR (Unfolded Protein Response) и стресс-ассоциированного процессинга РНК в клетках разных типов" (№ 0520-2019-0025)	В проекте решаются следующие задачи: Обработать клеточные модели стресса ЭПР с использованием разных клеточных индукторов и различных схем их применения (однократно, многократно) в репрезентативных клеточных типах несекретирующих и секретирующих клеток, например, в Т-лимфоцитах и фибробластах. Установить условия формирования в клетках фенотипа стресс-индуцированного преждевременного клеточного старения SIPS в неоухоловляемых клетках. С использованием методов высокопроизводительного секвенирования и микрочипов Affmetrix определить ключевые изменения во фракции малых РНК при однократном и многократном стрессе ЭПР, а также стресс-индуцированном клеточном старении Установить влияние стресса ЭПР и клеточного старения на биогенез микроРНК Установить влияние ключевых малых РНК, значимо меняющих уровни своей экспрессии, на распределение Предложить систему доставки РНК-терапевтических конструкций и испытать эффективность РНК-терапевтической системы в целом	18 938,08	19 884,49	21 087,91	При большинстве нефизиологических воздействий клетки активируют в качестве автономного защитного механизма эволюционно древнюю неспецифическую клеточную реакцию - клеточный стрессовый ответ. Клеточный стрессовый ответ вовлечен в патогенез большинства заболеваний и является фундаментальным молекулярным механизмом адаптации клеток, в ходе которого определяется дальнейшая «судьба» клетки – выживание, гибель, старение. В этой связи, от эффективности стрессового ответа существенно зависит сохранение функциональности ткани, органов, систем и организма в целом при широком спектре патологий. Одним из наиболее изученных на настоящий момент видов клеточного стресса является стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Внешние и внутренние стрессорные факторы, действующие на клетку при различных патологиях, могут вызывать дисфункцию системы фолдинга белков ЭПР с накоплением в его просвете токсичных и склонных к агрегации белков с дефектными конформациями и развитием протеотоксического стресса, способного привести к значительным нарушениям клеточных функций и даже к клеточной гибели. Наиболее важным аспектом стрессовой реакции клетки является изменение экспрессии генов. При стрессе трансформируются базовые механизмы реализации генетической информации: модулируются процессы транскрипции, трансляции, а также сплайсинга, транспорта, деградации и стабилизации различных видов РНК, что приводит к существенным изменениям клеточного рибонуклеома. При этом вклад посттранскрипционных механизмов в регуляцию экспрессии генов, в норме Структурное подразделение не задано!
--	--	-----------	-----------	-----------	---

	Характеристика клеточного цикла и экспрессии регуляторных белков, контролирующих клеточный цикл мегакариотических клеток в условиях моделируемой гравитации. Морфологическая оценка организации цитоскелета и биохимических изменений апоптоза мегакариотических и эндотелиальных клеток в условиях моделируемой гравитации. Изучение влияния моделируемой гравитации на функциональный статус тромбоцитов крыс с гипертонической болезнью.				При большинстве нефизиологических воздействий клетки активируются в качестве автономного защитного механизма эволюционно древнюю неспецифическую клеточную реакцию - клеточный стрессовый ответ. Клеточный стрессовый ответ выявлен в патогенез большинства заболеваний и является фундаментальным молекулярным механизмом адаптации клеток, в ходе которого определяется дальнейшая «судьба» клетки – выживание, гибель, старение. В этой связи, от эффективности стрессового ответа существенно зависит сохранение функциональности тканей, органов, систем и организма в целом при широком спектре патологий. Одним из наиболее изученных на настоящий момент видов клеточного стресса является стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР). Внешние и внутренние стрессорные факторы, действующие на клетку при различных патологиях, могут вызывать дисфункцию системы фолдинга белков ЭПР с накоплением в его просвете токсичных и склонных к агрегации белков с дефектными конформациями и развитием протеотоксического стресса, способного привести к значительным нарушениям клеточных функций и даже к клеточной гибели. Наиболее важным аспектом стрессовой реакции клетки является изменение экспрессии генов. При стрессе трансформируются базовые механизмы реализации генетической информации: модулируются процессы транскрипции, трансляции, а также сплайсинга, транспорта, дегградации и стабилизации различных видов РНК, что приводит к существенным изменениям клеточного рибонуклеома. При этом вклад посттранскрипционных механизмов в регуляцию экспрессии генов, в норме
					Структурное подразделение не задано!
					доктор медицинских наук, академик, Кубатиев А.А.

7. Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований/Выполнение фундаментальных научных исследований (ПН 01))

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

УШ 8.3. Медицинские клеточные технологии (МО3) 81. Создание новых клеточных технологий (МО3;02) "Исследование механизмов старения, регенерации и разработка условий получения ткане-инженерных конструкций с использованием 2D- и 3D-культур клеток" (№ 0520-2019-0026)	Разработка методов 2D- и 3D-культивирования клеток биологического эпителия, ротовицы и пигментного эпителия сетчатки глаза человека с поддержанием их эпителиального фенотипа. Получение васкуляризованных микроотделов на основе сфероидов из мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани и пупочного канатика человека; Создание тканеинженерных конструкций на основе сфероидов из эпителиальных клеток биологического эпителия, ротовицы и пигментного эпителия сетчатки глаза и мультипотентных мезенхимных стромальных клеток жировой ткани и пупочного канатика человека. Сфероиды планируется получить из соматических клеток человека с помощью 3D-культивирования суспензии клеток на аттачментных планшетах, полученных при помощи 3D PetriDish, (Microtissues Inc). Для этого будет разработан протокол забора, транспортировки и обработки различных тканей человека, подобранные оптимальные условия культивирования клеток. Полученные	27 975,87	27 963,22	25 470,67	Провести сравнительное исследование клеточных и молекулярных механизмов старения на 2D и 3D культуре соматических клеток человека разного возраста по молекулярным маркерам старения. Изучить процессы репаративной регенерации на разработанной простой воспроизводимой уникальной модели с применением бесконтактной лазерной микродиссекции клеточных сфероидов разного фенотипа из соматических клеток человека из разных тканей и органов. Полученные результаты позволят дополнить фундаментальные данные о механизмах клеточного старения и регенерации, а также помогут разработать подходы влияния на возрастные и регенеративные процессы. Разработать в результате данного исследования, используя комплексный подход, включающий применение современных клеточных технологий, различных природных и/или синтетических матриц, модели многослойных васкуляризованных ткане-инженерных конструкций. Применяя 3D-клеточные культуры эпителиального и/или мезенхимного фенотипа, разработать условия получения биосовместимых эпителиальных тканей, хрящевых и костных тканей. Разработанные технологии и предложенные подходы могут быть использованы для репарации и замещения дефектов разных тканей и органов: восстановления обширных повреждений костной и хрящевой ткани, восстановления эпителия ротовицы и сетчатки, кожного эпителия и многослойного эпителия уретры.
---	---	-----------	-----------	-----------	--

	и культуры клеток со стабильными культуральными характеристиками. Требуется провести анализ экспрессии основных эпителиальных (Цитокератина 18/19, Е-кадгерина, ZO-1) и мезенхимных маркеров (N-кадгерина, виментина, фибронектина, ?-SMA) в монослойной 2D-культуре соматических клеток человека, выделенных из различных тканей, для контролирования процессов эпителиомезенхимной пластичности. Подбор оптимальных сроков 3D культивирования каждого типа соматических клеток человека с целью восстановления и поддержания тканеспецифичного фенотипа клеток и индукции васкулогенеза в составе сфероидов. Характеристика экспрессии эпителиальных маркеров (Цитокератина 18/19, Е-кадгерина, ZO-1) и мезенхимных маркеров (N-кадгерина, виментина, фибронектина, ?-SMA), белков внеклеточного матрикса (коллагена I, III, IV типов, ламинина) и эндотелиальных маркеров (CD31, Flk-1) в клетках полученных сфероидов. Планируется получить данные об оптимальных размерах сфероидов в культуре и				Структурное подразделение не задано!
--	--	--	--	--	--------------------------------------

8. *Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований/Выполнение фундаментальных научных исследований (ТП 01))*

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

VIII 8.9. Изучение закономерностей и механизмов влияния окружающей и производственной среды (климато-географические, территориальные, экологические, антропогенные, производственные факторы) и условий жизнедеятельности на состояние здоровья и качество жизни населения России и разработка основ государственной политики в целях профилактики, сохранения и укрепления здоровья населения (М09) 11.3. Изучение закономерностей и механизмов влияния факторов производственной среды и трудового процесса на здоровье работающих (М09:02) "Разработка современных методических подходов к интегральной оценке индивидуального уровня устойчивости организма к воздействию внешних факторов" (№ 0520-2019-0028)	Разработать критерии оценки индивидуальной чувствительности к различным воздействиям для спешконтингентов, населения и обучающихся. Провести обследование репрезентативных выборок сотрудников предприятий, обучающихся и участников экстремальных экспедиций. На клинической базе отработать методы прогнозирования развития заболеваний и оценки эффективности лечения с помощью полисистемного саногенетического мониторинга. Создать базу данных результатов саногенетического мониторинга, разработать интерфейс доступа к базе и формирования запросов, обеспечить безопасный доступ к данным с системой приоритетов и защиты базы от несанкционированного доступа. Применить метод лазерной корреляционной спектроскопии и семиотический подход к задачам диагностики функционального состояния в современном спорте, отягчающемся чрезмерными физическими и психоэмоциональными нагрузками.	24 554,11	23 966,13	23 213,60	Определение критериев устойчивости и чувствительности к радиации на основе данных, полученных при исследовании изменений сывороточного гомеостаза, целостности геномной ДНК и оценке репаративных возможностей клеток лабораторных животных. Создание эффективной системы оценки состояния здоровья и работоспособности населения и спешконтингентов с помощью программно-аппаратного комплекса полисистемных исследований. Изучение особенностей адаптации организма к меняющимся климатогеографическим условиям и повышенным физическим нагрузкам (высокоширотные и высотные экспедиции, спорт высоких достижений, полводная деятельность). Исследование роли экзосом/микровезикул в межклеточном сигнальном при экспериментальной клеточной терапии нарушений, вызванных лейкемией радиации. Исследование влияния электронных потерь на кинетику повреждений и химические изменения сухих молекул ДНК, обусловленных быстрыми тяжелыми ионами. Определение безопасных концентраций наночастиц серебра, полученных разными способами, в параллельных экспериментах на животных и клетках in vitro Изучение механизмов нейродегенеративных поражений головного мозга при атеросклерозе. Известно, что фосфолипиды играют существенную роль в физиологических и биохимических процессах, имеющих место в структурах мозга. В связи с этим можно полагать, что изучение особенностей фосфолипидного биосинтеза синаптических мембран при атеросклерозе является основой для определения путей воздействия на их структуру с помощью наночастиц. Структурное подразделение не задано! доктор биологических наук, профессор, Каранов М.Ю.
---	--	-----------	-----------	-----------	---

	В исследовании решаются следующие задачи: I. Для данного образца наночастиц серебра на клеточных культурах определяются критерии токсичности (полунитибирующая концентрация, порог токсичности), на основании которых будет определяться область безопасных концентраций наночастиц (в мкг/мл клеточной суспензии). II. Для 2-х – 3-х концентраций наночастиц, выбранных в области безопасных концентраций из опытов на клетках, рассчитываются концентрации наночастиц в мкг(мг)/г(мл) клеточного вещества соответствующих органов. III. В экспериментах на животных вводятся дозы наночастиц, определяемые с учетом рассчитанных безопасных концентраций из опытов на клетках. Проводится мониторинг психофизиологического состояния (поведения) животных в течение более или менее длительного времени с начала введения наночастиц; параллельно проводится мониторинг поведения животных, получающих контрольные растворы стабилизаторов. В этих				Определение критериев устойчивости и чувствительности к радиации на основе данных, полученных при исследовании изменений сыровоточного гомеостаза, целостности геномной ДНК и оценке репаративных возможностей клеток лабораторных животных. Создание эффективной системы оценки состояния здоровья и работоспособности населения и специалистов с помощью программно-аппаратного комплекса полисистемных исследований. Изучение особенностей адаптации организма к меняющимся климатогеографическим условиям и повышенным физическим нагрузкам (высокошпротные и высотные экспедиции, спорт высоких достижений, подводная деятельность). Исследование роли экзосом/микровезикул в межклеточном сигнализме при экспериментальной клеточной терапии нарушений, вызванных действием радиации. Исследование влияние электронных потерь на кинетику повреждений и химические изменения сухих молекул ДНК, обученных быстрыми тяжелыми ионами. Определение безопасных концентраций наночастиц серебра, полученных разными способами, в параллельных экспериментах на животных и клетках in vitro Изучение механизмов нейродегенеративных поражений головного мозга при атеросклерозе. Известно, что фосфолипиды играют существенную роль в физиологических и биохимических процессах, имеющих место в структурах мозга. В связи с этим можно полагать, что изучение особенностей фосфолипидного биосинтеза мембран при атеросклерозе является основой для определения путей воздействия на их структуру с помощью наночастиц.
					Структурное подразделение не задано!
					доктор биологических наук, профессор, Карганов М.Ю.

9. Наименование государственной работы - *Проведение фундаментальных научных исследований (Выполнение фундаментальных научных исследований (ТП 01))*

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

VIII 8.1. Исследование фундаментальных основ жизнедеятельности в норме и при патологии (M01) 66. Интегративные основы деятельности головного мозга в норме и при патологии (M01.01) "Патогенетические механизмы нейродегенеративных заболеваний и разработка их комплексной терапии" (№ 0520-2019-0029)	Модификация модели фотохимического трюмбоза сосудов префронтальной коры крыс и оценка морфологических, нейрохимических и когнитивных постишемических нарушений. Разработка модели дозированной открытой черепно-мозговой травмы в эксперименте и оценка зависимости морфофункциональных нарушений от степени повреждения сенсомоторной коры головного мозга крыс для определения реабилитационного потенциала и дальнейшего выбора нейропротекторных стратегий. Разработка методов комплексной патогенетической коррекции ишемического и травматического повреждений мозга. Изучение клеточных и молекулярных механизмов развития нервной системы в фило- и онтогенезе; изучение клеточных и молекулярных механизмов межклеточных взаимодействий в нервной системе в норме и при патологии с акцентом на нейропластичность Изучение влияния комбинированной нейрометаболической терапии на срочные компенсаторные	25 691,24	25 034,40	24 064,40	Комплексное экспериментальное изучение молекулярно-клеточных механизмов морфофункциональных нарушений деятельности ЦНС при ишемическом и травматическом повреждениях головного мозга и разработка методов их комбинированной нейрометаболической коррекции. Дофаминергические (ДА) механизмы отсроченной патологии когнитивных функций будут исследоваться на крысах на модели хронической гипоперфузии мозга (двухсторонняя перевязка общих сонных артерий, модель 2VO). В условиях 2VO будут оцениваться: способности к обучению и формированию памяти в водном лабиринте Морриса и в модели распознавания объекта (object recognition), а также морфо-функциональное состояние ДА системы по активности тирозингидроксилазы и содержанию белка в субсинантических фракциях неокортекса и гиппокампа. Ожидается выявление закономерностей в реорганизации ДА. Разработка методов медико-биологической безопасности, приводящей к снижению потери от социально значимых заболеваний центральной нервной системы, а именно нейродегенеративных повреждений головного мозга, связанных с развитием когнитивных нарушений, выражающихся, первую очередь в снижении и утрате памяти (болезнь Альцгеймера, деменция альцгеймеровского типа), а также в возрастных нарушениях памяти при старении широко распространенных в настоящее время в современном обществе. Целью настоящего этапа исследования будет иммунологический подход к изучению молекулярно-клеточных механизмов старения и нейродегенеративной патологии головного мозга, в частности участия антител к нейромедиаторам, а именно антител к глутамату в защитных Структурное подразделение не задано!
--	--	-----------	-----------	-----------	--

	Будут проведены исследования содержания биогенных аминов и их метаболитов в префронтальной коре и гиппокампе мышей в разные возрастные периоды с нарушениями памяти, а также у мышей с экспериментальной болезнью Альцгеймера вызванной введением амилويدогенных структур провоспалительного белка S100A9 или нейротоксического фрагмента Aβ25-35. Уровень нейромедиаторов и их метаболитов будет определяться в структурах мозга мышей методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЖХ) с электрохимической детекцией (ВЖХ/ЭД). На разных возрастных группах мышей при их старении будут изучены нарушения памяти с использованием метода выработки условного рефлекса пассивного избегания и автоматизированного теста водного лабиринта Морриса. У животных также будет изучена двигательная активность в тесте «Открытое поле». При помощи автоматизированного теста по программе «AutoTrack» в системе «Orto-Varimex» («Colymbus				Комплексное экспериментальное изучение молекулярно-клеточных механизмов морфофункциональных нарушений деятельности ЦНС при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга и разработка методов их комбинированной нейрореставляющей коррекции. Дофаминергические (ДА) механизмы отсроченной патологии когнитивных функций будут исследоваться на крысах на модели хронической гипоперфузии мозга (двухсторонняя перевязка общих сонных артерий, модель 2VO). В условиях 2VO будут оцениваться: способности к обучению и формированию памяти в водном лабиринте Морриса и в модели распознавания объекта (object recognition), а также морфо-функциональное состояние ДА системы по активности тирозинтироксиглазы и содержанию белка в субсинантисических фракциях неокортекса и гиппокампа. Ожидается выявление закономерностей в реорганизации ДА. Разработка методов медико-биологической безопасности, приводящей к снижению потерь от социально значимых заболеваний центральной нервной системы, а именно нейродегенеративных повреждений головного мозга, связанных с развитием когнитивных нарушений, выражающихся, первую очередь в снижении и утрате памяти (болезнь Альцгеймера, деменция альцгеймеровского типа), а также в возрастных нарушениях памяти при старении широко распространенных в настоящее время в современном обществе. Целью настоящего этапа исследования будет иммунологический подход к изучению молекулярно-клеточных механизмов старения и нейродегенеративной патологии головного мозга, в частности участия антител к нейромедиаторам, а именно антител к глутамату в защитных Структурное подразделение не задано!
	приводящих к нарушению когнитивных функций ЦНС (болезнь Альцгеймера, ишемические инсульты, старение), антителами к глутамату, проведена оценка ее эффективности при доклинических испытаниях.				

	На экспериментальных моделях паркинсонизма планируется изучить влияние комбинаций веществ с различным механизмом действия на развитие паркинсонической симптоматики.				Комплексное экспериментальное изучение молекулярно-клеточных механизмов морфофункциональных нарушений деятельности ЦНС при ишемическом и травматическом повреждении головного мозга и разработка методов их комбинированной нейростабилизирующей коррекции. Дофаминергические (ДА) механизмы отсроченной патологии когнитивных функций будут исследоваться на крысах на модели хронической гипоперфузии мозга (двухсторонняя перевязка общих сонных артерий, модель 2VO). В условиях 2VO будут оцениваться: способности к обучению и формированию памяти в водном лабиринте Морриса и в модели распознавания объекта (object recognition), а также морфо-функциональное состояние ДА системы по активности тирозингидроксилазы и содержанию белка в субсинаптических фракциях неокортекса и гиппокампа. Ожидается выявление закономерностей в реорганизации ДА. Разработка методов мелико-биологической безопасности, приводящей к снижению потерь от социально значимых заболеваний центральной нервной системы, а именно нейродегенеративных повреждений головного мозга, связанных с развитием когнитивных нарушений, выражающихся, первую очередь в снижении и утрате памяти (болезнь Альцгеймера, деменции альцгеймеровского типа), а также в возрастных нарушениях памяти при старении широко распространенных в настоящее время в современном обществе. Целью настоящего этапа исследования будут иммунологический подход к изучению молекулярно-клеточных механизмов старения и нейродегенеративной патологии головного мозга, в частности участки антигел к нейромедляторам, а именно антигел к глутамату в защитных структурное подразделение не задано!
--	--	--	--	--	---

10. Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований/Выполнение фундаментальных научных исследований (ПП 01))

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направления исследований	Содержание работы	Объем финансирования, тыс. руб.			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

УИП 8.2. Геномика, протеомика, постгеномные технологии, метаболомика. Нанотехнологии, наномедицина (M02) 78. Разработка новых технологий выявления различных типов мутаций генома, методов их профилактики и коррекции (M02.03) "Исследование роли микроРНК, метилирования ДНК и перепрограммирования клеток иммунной системы в онкогенезе" (№ 0520-2019-0030)	Изучить экспрессию 14 микроРНК, гиперметилированных при раке почки, а именно: miR-124-3p, -125b-5p, -129-5p, -137, -34a, -34b, -34c, -375, -203, -193a-5p, -107, -132-3p, -191-5p, -127-5p, - на выборке до 30 парных образцов рака почки. Провести анализ корреляции между данными экспрессии и метилирования на общей выборке парных образцов рака почки. Проверить функциональную роль метилирования генов микроРНК при раке почки. Валидировать применимость панели маркеров для диагностики светлокислотного почечно-клеточного рака (скПКР) на основе предложенной нами ранее группы из 7 генов микроРНК (MIR-132, MIR-125b-1, MIR-137, MIR-375, MIR-193a, MIR-1258, MIR-34b/c) на выборке из 100 парных образцов скПКР. Валидировать применимость панели маркеров для предсказания метастазирования скПКР на основе предложенной нами ранее группы из 5 генов микроРНК (MIR-125b-1, MIR-375, MIR-107, MIR-1258, MIR-203) на выборке из 100 парных образцов скПКР, включая образцы опухолей от	25 974,14	24 862,99	23 341,63	Цель исследований состоит в проверке гипотезы о возможности ограничения развития солидной карциномы in vivo и in vitro с помощью репрограммированных in vitro M3 макрофагов и антиген-репрограммированных лимфоцитов. Макрофаги играют ключевую роль в нарушении иммунного ответа при канцерогенезе. В зависимости от действующих факторов и микроокружения, макрофаги приобретают или провоспалительный M1 фенотип, или противовоспалительный M2. M1 макрофаги содействуют уничтожению опухолевых клеток благодаря усиленной продукции оксида азота (NO), провоспалительных цитокинов, активации натуральных киллеров и презентации опухолевых антигенов лимфоцитам. Однако опухоли, как правило, продуцируют много противовоспалительных цитокинов TGF-β, IL-10, IL-13 и др., которые активируя факторы транскрипции M2 фенотипа STAT3, STAT6 и SMAD3 перепрограммируют антиопухолевые M1 макрофаги в проопухолевые M2. При этом M2 фенотип макрофагов начинает продуцировать большее количество противовоспалительных цитокинов, плохо представлять опухолевые антигены и благодаря этому начинают способствовать росту опухоли. Ранее было показано, что блокирование STAT3, STAT6 и SMAD3 предупреждает проопухолевое репрограммирование M1 макрофагов. M1 макрофаги с заблокированными STAT3, STAT6 и SMAD3, в отличие от исходных M1 макрофагов, в ответ на действие проопухолевых противовоспалительных цитокинов отвечали усилением продукции антиопухолевых провоспалительных цитокинов и благодаря этому сохраняли свои антиопухолевые свойства и замедляли деление опухолевых клеток in vitro и увеличивали продолжительность жизни мышей с асцитной
---	--	------------------	------------------	------------------	--

	124, miR-125b, miR-137, miR-129, miR-212, miR-375 и miR-1258. Провести анализ корреляции между данными экспрессии и метилирования 11 микроРНК на общей выборке парных образцов НМРЛ. Проверить функциональную роль метилирования генов микроРНК при НМРЛ. Валидировать применимость панели маркеров для диагностики немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) на основе предложенной ранее группы из 4 генов микроРНК (MIR-129-2, MIR-125b-1, MIR-137, MIR-375) на выборке до 100 парных образцов НМРЛ.				Структурное подразделение не задано!
--	--	--	--	--	--------------------------------------

	Обработать in vitro способы протамирования M3 фенотипа переклощения макрофагов и антиген-репротамирования лимфоцитов мыши и человека, обладающих способностью усиливать продукцию антиопухолевых цитокинов в ответ на действие проопухолевых медиаторов аденомы и РПЖ. Обработать способы введения репротамированных иммунных клеток (макрофагов и лимфоцитов) и оценку антиопухолевого эффекта in vitro на мышинной модели РПЖ. Обработать способы введения репротамированных иммунных клеток и оценку антиопухолевого эффекта in vitro на опухолевых клетках РПЖ человека. Иницировать мероприятия для доведения до потребителя результатов проекта Охарактеризовать изменение функционального (секреторного) фенотипа макрофагов при РПЖ. По анализу цитокинов, мы ожидаем получить подтверждение репротамирования макрофагов на проопухолевый фенотип и получить представление за счет каких				Цель исследований состоит в проверке гипотезы о возможности ограничения развития солидной карциномы in vitro и in vitro с помощью репротамированных in vitro M3 макрофагов и антиген-репротамированных лимфоцитов. Макрофаги и трают ключевую роль в нарушении иммунного ответа при канцерогенезе. В зависимости от действующих факторов и микроокружения, макрофаги приобретают или провоспалительный M1 фенотип, или противовоспалительный M2. M1 макрофаги содействуют уничтожению опухолевых клеток благодаря усиленной продукции оксида азота (NO), провоспалительных цитокинов, активации натуральных киллеров и презентации опухолевых антигенов лимфоцитам. Однако опухоль, как правило, продуцирует много противовоспалительных цитокинов TGF-β, IL-10, IL-13 и др., которые активируя факторы транскрипции M2 фенотипа STAT3, STAT6 и SMAD3 репротамируют антиопухолевые M1 макрофаги в проопухолевые M2. При этом M2 фенотип макрофагов начинает продуцировать большое количество противовоспалительных цитокинов, плохо представлять опухолевые антигены и благодаря этому начинают способствовать росту опухоли. Ранее было показано, что блокирование STAT3, STAT6 и SMAD3 предупреждает проопухолевое репротамирование M1 макрофагов. M1 макрофаги с заблокированными STAT3, STAT6 и SMAD3, в отличие от исходных M1 макрофагов, в ответ на действие проопухолевых противовоспалительных цитокинов отвечали усилением продукции антиопухолевых провоспалительных цитокинов и благодаря этому сохраняли свои антиопухолевые свойства и замедляли деление опухолевых клеток in vitro и увеличивали продолжительность жизни мышей с асцитной
					Структурное подразделение не задано!
					доктор биологических наук, профессор, Брага Э.А.

11. *Наименование государственной работы - Проведение фундаментальных научных исследований (Выполнение фундаментальных научных исследований (ПП 01))*

Пункт программы ФНИ государственных академий наук на 2013-2020 годы и наименование направлений исследований	Содержание работы	Объем финансирования (Выполнение фундаментальных научных исследований (ПП 01))			Планируемый результат выполнения работы, подразделение научного учреждения РАН и руководитель работы
		2019	2020	2021	

VIII 8.1. Исследование фундаментальных основ жизнедеятельности в норме и при патологии (М01) 70. Дисрегуляторная патология органов и систем. Патологические интеграции (М01:05) "Патофизиологические и молекулярные механизмы развития болевых синдромов, эпилептогенеза и психоэмоциональных нарушений, разработка методов их лечения и профилактики" (№ 0520-2019-0031)	Изучить влияние острых генерализованных судорог и хронической эпилептизации мозга (фармакологический киндлинг) на развитие болевых синдромов с оценкой в баллах по соответствующим шкалам выраженности боли. Изучить влияние мультимодального препарата цитиколина на болевую чувствительность и развитие нейропатического болевого синдрома. Провести анализ влияния конвульсанта пентилентетразола, повышающего возбудимость ЦНС, на болевую чувствительность и динамику развития нейропатического болевого синдрома. Исследования будут проведены на крысах самцах Вистар на моделях острых генерализованных судорог, хронической эпилептизации мозга и нейропатической боли. Для выполнения данного проекта, в качестве поведенческих реакций у крыс, вызванных внутривенной фенольной инъекцией, предполагается исследовать подергивание головы, тремор и конвульсии. На пике наблюдаемых	27 795,36	29 113,53	23 990,66	Изучить влияние хронической эпилептизации мозга на развитие нейропатического болевого синдрома. Изучить влияние мультимодального препарата цитиколина, который проявляет ноотропные, нейропротекторные, нейрорегенеративные и противовосудорожные эффекты при различных экспериментальных и клинических нарушениях центральной нервной системы (ЦНС), на болевую чувствительность и развитие нейропатического болевого синдрома. Острая фенольная токсичность вызывает возбуждение нейронов, поэтому возникает вопрос о роли АТФазы в этих процессах. Представляется важным и целесообразным установить, как функциональная активность АТФазы связана с изменениями поведенческих симптомов у животных при фенольной экспозиции. Кроме того, поскольку известно, что барбитураты уменьшают нервное возбуждение за счет взаимодействия с ГАМКА рецепторами, представляет значительный интерес в проведении сравнительного исследования фенольных изменений активности фермента и поведенческих реакций у животных в отсутствие и в присутствии фенобарбитала, а также пикротоксина. Исходя из вышеказанного, цель настоящей работы заключается в доказательстве вовлечения Cl^{-}/HCO_3^{-}-АТФазы нейрональных мембран мозга крыс в поведенческие реакции (подергивание головы, тремор и конвульсии) у крыс при острой токсичности, вызванной фенолом. Изучить патогенетические механизмы, лежащие в основе хронизации боли, и создать технологии персонализированного контроля боли и профилактики развития хронических болевых синдромов. Изучить вклад пептидергических и моноаминергических
					Структурное подразделение не задано! доктор медицинских наук, профессор, Кухушкин М.П.

	Планируемое исследование направлено на изучение нейрофизиологических, генетических и психологических особенностей животных и человека, влияющих на длительное персистирование центральной сенситизации, выявление факторов, влияющих на хронизацию боли, и разработку технологий персонализированного лечения хронического болевого синдрома. В рамках планируемого исследования у здоровых добровольцев будут получены данные о полиморфных вариантах генов TRPM8 и TRPA1, ассоциированных с различной чувствительностью к ноцицептивным воздействиям, особенностями эмоционально-мотивационного реагирования и электрической активностью мозга. Будет проведен анализ возможных взаимосвязей и выделены наиболее информативные корреляции между полиморфизмом генов термочувствительных рецепторов TRPM8 и TRPA1, болевой гиперреактивностью, особенностями психологического статуса добровольцев и ЭЭГ-активностью. У				Изучить влияние хронической эпипептизации мозга на развитие нейропатического болевого синдрома. Изучить влияние мультимодального препарата пентиполина, который проявляет ноотропные, нейропротекторные, нейрорегенеративные и противовоспалительные эффекты при различных экспериментальных и клинических нарушениях центральной нервной системы (ЦНС), на болевую чувствительность и развитие нейропатического болевого синдрома. Острая фенольная токсичность вызывает возбуждение нейронов, поэтому возникает вопрос о роли АТФазы в этих процессах. Представляется важным и целесообразным установить, как функциональная активность АТФазы связана с изменениями поведенческих симптомов у животных при фенольной экспозиции. Кроме того, поскольку известно, что барбитураты уменьшают нервно возбуждение за счет взаимодействия с ГАМКА рецепторами, представляет значительный интерес в проведении сравнительного исследования фенольных изменений активности фермента и поведенческих реакций у животных в отсутствие и в присутствии фенотриггера, а также пикротоксина. Исходя из вышеизложенного, цель настоящей работы заключается в доказательстве вовлечения Cl^-/HCO_3^--АТФазы нейрональных мембран мозга крыс в поведенческие реакции (подергивание головы, тремор и конвульсии) у крыс при острой токсичности, вызванной фенолом. Изучить патогенетические механизмы, лежащие в основе хронизации боли, и создать технологии персонализированного контроля боли и профилактики развития хронических болевых синдромов. Изучить вклад пептидергических и моноаминергических структурное подразделение не задано! доктор медицинских наук, профессор, Кукушкин М.П.
--	---	--	--	--	--

Изучение влияния увеличения дозы ингибитора сериновой протеазы липептидилпептидазы-IV (ДП-IV, CD 26; ЕС 3.4.14.5) трипептида дипротина А (6 мг/кг, в/б, ежедневно) на эмоционально-мотивационную деятельность крыс в условиях его действия в раннем постнатальном периоде (5-18 постнатальные дни); сравнительный анализ с ранее изученными эффектами дипротина А в дозе 2 мг/кг. Специальное внимание будет уделено изучению отдаленных последствий действия ингибитора ДП-IV у крыс зрелого возраста. Изучение эпигенетических изменений у взрослых крыс с экспериментальными эмоционально-мотивационными нарушениями, вызванными неонатальным действием дипротина А (6 мг/кг); анализ ДНК-метилирования генов-кандидатов на участие в патогенезе смешанных тревожно-депрессивных состояний с повышенной агрессивностью, включая гены проинспецифических пептидаз ДП-IV пролилизидопептидазы (ПРЭП, ЕС 3.4.21.26) (гены <i>дпр4</i> и <i>дпр5</i>), в структурах мозга, опосредующих																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																											
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Директор

Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии



Морозов С.Г.

Отчет по составу качественных показателей Плана НИР № 520/19 от 26.11.2018

№ п/п	Тема научных исследований	Год	Количество научной продукции (технологии, профилактики, диагностики, лечения и реабилитации)	Количество научных публикаций в журналах, индексируемых в российских и международных информационно-аналитических системах научного цитирования ("Сеть науки" (Web of Science), Scopus, MathSciNet, Российский индекс научного цитирования, Google Scholar, European Reference Index for the Humanities и др.)	Число охраняемых объектов интеллектуальной собственности (патентов), зарегистрированных в России
1	Выявление роли и значимости биом	2019	1	7	1
2	Выявление роли и значимости биом	2020	1	7	1
3	Выявление роли и значимости биом	2021	1	7	1
4	Изучение влияния иммунной систем	2019		7	1
5	Изучение влияния иммунной систем	2020		8	
6	Изучение влияния иммунной систем	2021		8	
7	Исследование влияния возраста на р	2019	1	8	1
8	Исследование влияния возраста на р	2020		7	1
9	Исследование влияния возраста на р	2021		7	
10	Исследование механизмов атерогене	2019		7	
11	Исследование механизмов атерогене	2020		26	1
12	Исследование механизмов атерогене	2021		27	1
				28	1

13	Исследование механизмов старения, регенерации и разработка условий получения ткане-инженерных конструкций с использованием 2D- и 3D-культур клеток	2019	1	10	1
14	Исследование механизмов старения, регенерации и разработка условий получения ткане-инженерных конструкций с использованием 2D- и 3D-культур клеток	2020	1	10	
15	Исследование механизмов старения, регенерации и разработка условий получения ткане-инженерных конструкций с использованием 2D- и 3D-культур клеток	2021	1	10	1
16	Исследование роли микроРНК, мети	2019	1	10	1
17	Исследование роли микроРНК, мети	2020	1	18	1
18	Исследование роли микроРНК, мети	2021	1	18	
19	Патогенетические механизмы нейро	2019	1	18	
20	Патогенетические механизмы нейро	2020		19	
21	Патогенетические механизмы нейро	2021		19	
22	Патофизиологические и молекулярн	2019		19	
23	Патофизиологические и молекулярн	2020		18	
24	Патофизиологические и молекулярн	2021	1	18	
25	Разработка современных методическ	2019	1	18	
26	Разработка современных методическ	2020	1	16	
27	Разработка современных методическ	2021	1	16	1
28	Сигнальные механизмы гипоксии и	2019		16	
29	Сигнальные механизмы гипоксии и	2020		6	
30	Сигнальные механизмы гипоксии и	2021	1	6	
31	Стресс эндоплазматического ретику	2019		6	
32	Стресс эндоплазматического ретику	2020		7	
33	Стресс эндоплазматического ретику	2021		7	1

Отчет составил:

Семедкина Елена Викторовна