

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

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «НИИОПП»

Член-корреспондент РАН

 С.Г. Морозов

«17» февраля 2022 г.

### ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»  
на 2022-2026 годы (продление Программы Развития 2019-2021 гг. с изменениями)

Научный руководитель

академик РАН  А.А. Кубатиев

Рассмотрено и утверждено на Ученом совете  
ФГБНУ «НИИОПП»

Протокол №1 от «17» февраля 2022 г

г. Москва, 2022

## 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 ФГБНУ «НИИОПП»

### 2.1. Цели Программы развития ФГБНУ «НИИОПП» (далее – Программа развития):

- обеспечение всестороннего развития Института как лидирующей в области фундаментальной медицины научной организации, сочетающей передовые фундаментальные исследования основ развития заболеваний, разработку и внедрение прикладных технологий для опережающего развития клинической медицины РФ в соответствии с «Приоритетными направлениями развития науки, технологии и техники Российской Федерации»;

- создание перечня критериев, которые обеспечат качество модернизированной патофизиологической науки, необходимое для опережающего развития клинической медицины РФ в ближайшее десятилетие. Данные критерии и требования к современному патофизиологическому исследованию, а также образованию планируется сформировать в ходе осуществления научно-исследовательской части настоящей Программы развития.

### 2.2. Задачи Программы развития:

1. Расширение методического арсенала Института путем освоения и включения в рутинную исследовательскую практику новых прорывных методов молекулярного, клеточного, системного анализа, высокопроизводительных многопараметрических

технологий, в частности, генетических, новых подходов биомоделирования, например, микрофлюидных, а также биоинформатического анализа и математического моделирования. Данную задачу планируется решать в том числе путем совершенствования материально-технической и приборной базы, а также через развитие кадрового потенциала и другие возможности Института.

2. Дальнейшее развитие исследовательской программы по направлению “Патофизиология старения” – как фундаментальных ее аспектов, так и прикладных с формированием конкретных медицинских технологий, готовых к внедрению/внедренных в клиническую практику.
3. Повышение эффективности научно-исследовательской деятельности Института за счет развития сотрудничества с другими научными организациями, в частности, клиническими учреждениями;
4. 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, а также развития связей с ведущими учреждениями высшего образования РФ;
5. Развитие новых образовательных программ по патофизиологии, отвечающих критериям модернизации патофизиологической науки, трансляция результатов научных исследований в образовательный процесс. Эту задачу планируется решать за счет интенсификации взаимодействия с образовательными учреждениями, в том числе РМАНПО, РНИМУ и др.
6. Рост международного престижа российской патофизиологии за счет поддержки деятельности международных научных обществ, учрежденных Институтом, и активного участия в их мероприятиях.
7. Поиск путей развития компетенций и научно-производственного потенциала Института в области научного приборостроения, наработки клеточных препаратов и других наукоемких продуктов с конкретными применениями в биомедицине.

### **РАЗДЕЛ 3. НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ ПРОГРАММА**

#### **«ПАТОФИЗИОЛОГИЯ 2.0:**

**ИНТЕГРАЦИЯ МОЛЕКУЛЯРНЫХ, КЛЕТОЧНЫХ, СИСТЕМНЫХ ДАННЫХ ДЛЯ РАСКРЫТИЯ МЕХАНИЗМОВ РАЗВИТИЯ ВОЗРАСТАССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И СТАРЕНИЯ, И ТРАНСЛЯЦИЯ ЗНАНИЙ В КЛИНИКО-**

## **ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЦЕЛЯХ УЛУЧШЕНИЯ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ И УВЕЛИЧЕНИЯ ЕЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ.»**

**Код программы: «ПФСТАР 2.0»**

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

**3.2. Аннотация научно-исследовательской программы:**

3.2.1. Модернизация патофизиологических исследований

Патофизиология как наука, изучающая закономерности возникновения, развития и исхода патологических процессов, занимает ключевое место в системе медицинских дисциплин. В России она имеет богатую историю, связанную с именами таких выдающихся ученых, как В.В. Пашутин, А.А. Богомолец, А.Д. Адо, П.Д. Горизонтов, Г.Н.Крыжановский, А.А.Кубатиев и др.. Однако в современных условиях вопрос о модернизации российской патофизиологии становится все более актуальным в связи с глобальными вызовами в медицине, развитием технологий и необходимостью возвращения лидирующих позиций в мировой науке.

Российская патофизиология имеет глубокие корни, начиная с XIX века, когда В.В. Пашутин основал первую в России кафедру общей и экспериментальной патологии в Казанском университете в 1874 году. Впоследствии были сформированы крупные научные школы, такие как московская школа А.Б. Фохта с ее клинико-экспериментальным подходом и школа А.А. Богомольца, внесшая значительный вклад в изучение реактивности организма и трофической функции соединительной ткани. В советский период патофизиология в СССР развивалась активно: был создан специализированный головной институт - Институт общей патологии и патофизиологии АМН СССР, и организовано Всесоюзное общество патофизиологов. Журнал «Патологическая физиология и экспериментальная терапия», издаваемый с 1957 года, учредителем которого является НИИОПП, стал важной платформой для публикации актуальных исследований.

Последние десятилетия отличают достижения молекулярной биологии, генетики, биоинформатики и искусственного интеллекта. Патофизиология как наука должна адаптироваться к этим изменениям, эффективно их интегрировать и конвертировать фундаментальные знания в клинико-диагностические технологии – спрос клиницистов на целостную непротиворечивую картину развития заболеваний высок как никогда. В этой связи, вопрос о модернизации патофизиологии как базиса клинической медицины является чрезвычайно актуальным. Эта модернизация требует активизации внедрения передовых методов, таких как молекулярно-клеточные технологии, геномное редактирование

(CRISPR), анализ больших данных, моделирование патологических процессов с помощью современных математических и компьютерных средств, включая ИИ.

В 1970-х годах патофизиология в СССР получила международное признание, о чем свидетельствует проведение I международного конгресса патофизиологов в 1972 году и создание Международного общества патофизиологов в 1991 году, учредителем которого стал НИИОПП. Однако на рубеже 90-х и 2000-х годов российская патофизиология, как, впрочем, и вся российская наука, несколько утратила свои позиции на мировой арене из-за ограниченного финансирования, оттока высококвалифицированных ученых, устаревания материально-технической базы.

Патофизиология является обязательной дисциплиной в медицинских и ветеринарных вузах России. Однако учебные программы часто опираются на классические подходы, не всегда учитывающие новейшие достижения науки по вышеобозначенным причинам. Необходимо введение в образовательный процесс современных разделов патофизиологии, которые активно развиваются в лабораториях ФГБНУ «НИИОПП». Кроме того, уже есть немало примеров, когда сотрудники ФГБНУ «НИИОПП» инициируют существенные обновления образовательных программ, например, на базе РНИМУ, РМАНПО. Модернизация образовательного процесса должна включать обновление учебного материала, внедрение междисциплинарных курсов и акцент на обучение новейшим экспериментальным методам, чтобы подготовить специалистов, способных работать с современными технологиями. Современные вызовы, такие как пандемии, старение населения, рост онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, требуют от патофизиологии новых подходов к изучению патогенеза с учетом быстрорастущего массива молекулярных и иных биомедицинских данных. Для решения этих проблем необходимы новые экспериментальные модели, включая использование органов-на-чипе, 3D-биопринтинга и других инновационных технологий. В настоящее время Институт имеет вышеперечисленные компетенции и готов выступить головной площадкой для такого обновления, имея в своем распоряжении широкий спектр современных молекулярных и иных методов, моделей, накопленный опыт проведения интегративных исследований и научного лидерства.

Модернизация требует создания высокотехнологичных лабораторий и центров коллективного пользования, и Институт имеет в своем составе такие подразделения, при этом ЦКП «Молекулярно-клеточные технологии и микрофлюидное биомоделирование в медицине» является первым в РФ, освоившим и предлагающим для других организаций научные услуги по направлению биомикрофлюидики. Такие направления, как микрофлюидика, представляют собой сложные сочетания физики (гидродинамики), химии,

инженерного дела, программирования, молекулярной и клеточной биологии, и являются истинно междисциплинарными исследованиями, которые позволяют фактически строить ткани и органы аддитивно, снизу вверх. Это способствует глубокому пониманию организации тканей и систем, а также протекающих в них патологических процессов.

В целом ряде проектов и грантов в ФГБНУ «НИИОПП» используются методы моделирования патологических процессов *in silico* и активно используются инструменты системной биологии для анализа сложных белковых и генных сетей. Геномика, протеомика и биоинформатический анализ используются рутинно.

Ключевым направлением модернизации должно стать эффективная работа с кадрами, чему посвящен отдельный раздел Программы Развития.

Таким образом, модернизация российской патофизиологии является актуальной задачей, обусловленной необходимостью соответствия мировым стандартам науки, решения современных медицинских проблем и подготовки высококвалифицированных специалистов. Исторически сильные позиции российской патофизиологии, подкрепленные достижениями таких ученых, как В.В. Пашутин, А.А. Богомолец, Г.Н.Крыжановский, создают прочный фундамент для дальнейшего развития. Однако для реализации этого потенциала необходимы методическое переоснащение, развитие инфраструктуры, обновление образовательных программ и укрепление международного сотрудничества. Эти меры необходимы для удержания лидирующих позиций в мировой науке.

Критерии и требования к современному патофизиологическому исследованию нами планируется сформировать в ходе продолжения комплекса исследований по патофизиологии старения. Такой тематический вектор является отражением важнейшего демографического феномена современности - увеличения продолжительности жизни населения и, как следствие, его резкого постарения. Это является важнейшей социальной проблемой, оказывающей значительное влияние на экономические, производственные и общественные отношения. В этой ситуации представляется крайне актуальным 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. Логичным ключевым дополнением Программы будет комплекс мер, направленных на реагирование на геополитические сдвиги и внутренние изменения в стране в результате Специальной Военной Операции. Программой планируются конкретные разработки, направленные на улучшение медицинской помощи в острой фазе, а также реабилитацию участников СВО.

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 системы взаимосвязанных моделей развития возраст-ассоциированных заболеваний 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 клинико-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:

1. Изучены механизмы развития хронического стресса (клеточного, организменного), стресс-индуцированного старения.
2. Получены новые данные и установлены новые молекулярные механизмы дисфункций сердечно-сосудистой, нервной и других систем при возрастзависимых изменениях. Эти результаты и данные по клеточному старению будут обобщаться и представляться в виде интегративной системы взаимосвязанных моделей.
3. Раскрыты новые механизмы нарушения регуляции целой группы опухоль-ассоциированных генов с вовлечением некодирующей РНК и метилирования их генов. Полученные данные о молекулярных механизмах канцерогенеза будут представлены в контексте процессов возрастзависимых изменений и старения.
4. Разработаны и внедрены множество новых клинико-диагностических технологий, методов и препаратов, направленных 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 профилактики и мониторинга эндотелиальной дисфункции; диагностические системы для верификации ряда злокачественных новообразований; препараты внеклеточных везикул из культуральных жидкостей от разных типов стволовых клеток; новые медицинские технологии по улучшению микроциркуляции с помощью лимфостимуляторов; методические рекомендации по лечению боли; новые технологии диагностики атеросклероза для массового скрининга и выявления лиц, предрасположенных к раннему развитию атеросклероза; технологии коррекции возрастных изменений памяти.

5. Подготовлены квалифицированные специалисты различных градаций по патофизиологии старения, организованы мероприятия по созданию непрерывной системы обучения по проблемам старения.
6. Повышены квалификации и научный уровень сотрудников Института по проблематике Программы.
7. Проведены процедуры переоснащения материально-технической базы Института.
8. Проведены мероприятия по интенсификации научной коммуникации.
9. Оптимизированы методы управления Институтом.

### **3.3. Цель и задачи научно-исследовательской программы**

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 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 на период до 2024 года.

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 переломный момент, связанный с тем, что старые принципы создания концептуальных моделей старения, сводившиеся по существу 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 GenomesProject, NIH RoadmapEpigenomicsProject 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 организационно-исполнителя заявляемой Программы соответствует ее целям и задачам. ФГБНУ «НИИОПП» - учреждение 1 категории (научные организации – лидеры), один из старейших, эффективно работающих институтов. По наукометрическим показателям, в том числе по количеству публикаций в ведущих зарубежных журналах, Институт один из лучших среди научных организаций медикобиологического 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 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%). 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. 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 Всесоюзного научного общества по боли. Институт активно ведет образовательную деятельность – имеет аспирантуру и Диссертационный совет по специальности 3.3.3 "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 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».

**Целью научно-исследовательской программы** развития как комплекса экспериментальных, теоретических и клинических исследований является создание

опережающего медико-биологического фундаментального и прикладного заделов в области патофизиологии старения и возраст-ассоциированных патологических процессов, в частности, формирование качественно новой интегративной модели возрастных изменений организма человека и возраст-ассоциированных патологических процессов, разработка технологий их коррекции.

#### **Задачи научно-исследовательской программы:**

- генерация и интеграция фундаментальных знаний о возраст-ассоциированных изменениях и старении 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: поиск новых и актуализация известных ключевых механизмов, лимитирующих срок жизни человека; объективизация биологического возраста, критический анализ положительных и отрицательных сторон концепций о возможности продления жизни;
- разработка и внедрение новых клинико-диагностических технологий, направленных на оценку и коррекцию процессов старения и возрастной патологии;
- подготовка высококвалифицированных клинических специалистов (кадрового потенциала) по патофизиологии старения через формирование специализированных программ обучения в высших учебных заведениях и программ повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов с вовлечением российской сети кафедр патофизиологии, действующих в составе вузов и ГБОУ ДПО РМАНПО ;

#### **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. and 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 (Coppe et al., 2010).

Таким образом, 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 разнонаправлено 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  $\beta$ -галактозидазы (SA- $\beta$ -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 (DiMicco, 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 H3K9гистон-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. Деградация ядерной ламины и истощение основного структурного компонента ламина B1 (Shah, P.P. et al., 2013) по механизму аутофагии не

только способствует истощению гистонов и ремоделированию 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- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), 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 деградацией через аутофагию (Dott, J.R. et al., 2013). Не вызывает сомнений, что нарушение клеточного протеостаза и накопление неправильно свернутых белков – 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 предопухоловом 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. 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, эндотелиальных клеток. 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 опубликовано большое число 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., PlosOne (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 [Логонов 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. Создаются 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.

Такие исследования, проводимые в Институте, как «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 болезнь 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 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. Опубликованные сотрудниками Института 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).**

#### ***1. По задаче генерация и интеграция фундаментальных знаний:***

*- 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, будут определены дифференциально экспрессируемые длинные некодирующие РНК при стрессе ЭПР.
- Будет изучено влияние потока на эндотелиальные клетки, в том числе вовлечение генов стрессового ответа в адаптацию к механическому действию потока. В качестве важного приложения механобиологических аспектов будет изучено влияние потока на доставку липосом с противоопухолевым препаратом и лигандом к активированному эндотелию в микрофлюидной модели сосуда. Возможное стрессиндуцирующее действие потока (турбулентность, высокая скорость) может быть фактором, способствующим ускоренному старению эндотелия.

- раздел получение, интеграция знаний о молекулярно-клеточных и системных механизмах возрастзависимых изменений в организме при ассоциированных с этими изменениями патологиях, а также действия стрессовых факторов, в том числе экологических, и разработка новых подходов и технологий в профилактике и терапии возрастных изменений и социально-значимых заболеваний:

- Будут изучены на молекулярно-клеточном, тканевом, системном и организменном уровнях патофизиологические механизмы нейровоспаления, нейродегенерации, ишемических, травматических повреждений мозга, в том числе с использованием моделей социально-значимых нейродегенеративных заболеваний, таких как ишемический инсульт, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера. Будут предложены подходы к восстановлению тканевого гомеостаза, в частности, биогенеза митохондрий, при хроническом нейровоспалении. Будут изучаться нейропротективные свойства ряда препаратов с целью поиска способов снижения гибели нигральных дофаминергических нейронов. Будут разработаны новые модификации метода отслеживания  $Ca^{2+}$  сигнализации в первичных нейроглиальных культурах из коры головного мозга с целью более точной характеристики изменений концентрации  $Ca^{2+}$  в некоторых клеточных компартментах. Будет изучена возможность использования аутоантител к дофамину, серотонину и глутамату в качестве ранних прогностических маркеров болезни Альцгеймера, также будут изучены эффекты антител к глутамату как модуляторов когнитивных функций стареющих мышей. Будет изучен сукцинат/SUCNR1-сигналинг в контексте влияния на воспаление при хроническом стрессе, в том числе на фоне глюкокортикоидов, как один из важных метаболических модуляторов, влияющих на функции иммунной, эндокринной, нервной и других систем, с использованием стареющих животных и прослеживанием механизмов от молекулярных изменений, от экспрессии генов до организменных проявлений. Продолжится изучение глутаматной эксайтотоксичности, как важного патологического процесса, вовлеченного в целый ряд заболеваний, таких как ишемический инсульт, эпилепсия, нейродегенеративные заболевания, нейропатическая боль и др. Будет изучено действие тиамина на глутаматную эксайтотоксичность. Планируется оптимизация уникального метода широкопольного имиджинга для прижизненной оценки ишемических повреждений головного мозга животных.

- Будут получены клинические данные об динамике болевых синдромов, в частности, неспецифической боли в шее, мигрени в репрезентативных группах московского региона, с использованием новых инструментов оценки - Опросника для оценки центральной

сенситизации. Будет изучена структура диагнозов, клинические характеристики, специфика коморбидных психических и других нарушений у пациентов с головной болью до и после начала пандемии новой коронавирусной инфекции (НКВ) и специальной военной операции (СВО). Уникальная тематика по изучению боли будет также дополнена результатами экспериментальных исследований – будет продолжен поиск релевантных болевым синдромам антиноцицептивных препаратов с помощью лабораторных животных

- Будет изучена возможная роль АТФазной активности ГАМК в ГАМКА рецепторной десенсibilизации / ресенсibilизации

- Будет оценена социальность, уровень тревожности и двигательной активности, а также провоспалительные маркеры и маркеры нейропластичности в структурах мозга у самок крыс, подвергнутых длительной социальной изоляции. На моделях ангедонии и депрессии будет проведен поиск новых молекулярных мишеней лекарственной терапии.

- Будет изучена роль различных семейств калиевых каналов ( $IK_{Ca}$ ,  $IK_{ATP}$ ,  $Kir2$  и  $K2P$ ) в механизмах старения сосудов и миокарда с использованием старых крыс-самцов (18 мес), техник работы с изолированными сосудами (грудной отдел аорты, анализ сократительных ответов), сердцем и молекулярно-биологических методов оценки экспрессии. Будет проведено исследование влияния возраста на функциональную активность и экспрессию генов калиевых каналов ( $MaxiK$ ,  $Kir2$  и  $KATP$ ), кальциевых каналов L-типа ( $CaV1.2$ ), а также белков, участвующих в поддержании гомеостаза  $Ca^{2+}$  и АТФ, в аорте и сердце крыс самок, и эти результаты будут сопоставлены с самцами для выявления половых различий. Данные подходы имеют важное значение для оценки старения сердечно-сосудистой системы, так как увеличение жесткости крупных эластических артерий является ранним показателем старения сосудов и способствует развитию ассоциированной с возрастом гипертонии и сердечной недостаточности. Кроме того, могут быть получены новые данные о влиянии пола животного на возрастные изменения экспрессии и функциональной активности калиевых каналов.

- Будут оценены эффекты микрогравитации, моделированной с помощью 21-дневной антиортостатической гипокинезии (АНОГ), на особенности регуляции артериального давления, будут получены данные по изменениям в состоянии кардио-респираторной и психомоторной систем, оценены метаболические сдвиги при адаптации при длительном пребывании в условиях арктической экспедиции. Будет проведена оценка влияния моделированных факторов космического полета (ионизирующее излучение и микрогравитация) на развитие экспериментального инфаркта у крыс в течение двух недель, оценена чувствительность к ультрафиолетовому облучению лимфоцитов

здоровых добровольцев при АНОГ. Будет оценена активность системы комплемента и содержания модифицированных ЛПНП в сыворотке крови при моделировании микрогравитации в условиях Земли при 21 суточной АНОГ. Данные исследования имеют важное значение для оценки адаптивного потенциала организма к экстремальным условиям, в том числе космическому полету, который рассматривается как стрессовый фактор, способный в том числе ускорять старение

- Будут идентифицированы мутации митохондриального генома, ассоциированные с атеросклерозом и предложена актуализированная с учетом новых данных модель патогенеза атеросклероза с учетом возрастзависимой составляющей.
- Будут получены новые данные о механизмах отсроченной патологии когнитивных функций при нарушении мозгового кровообращения (в эксперименте), будет предложена новая модель возрастзависимых когнитивных дисфункций.
- Будет изучена взаимосвязь между сенсбилизацией 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). Будет изучаться патогенез преэклампсии и прочих осложнений при беременности, которые создают опасности невынашивания, дефектов развития и прогрессирующих заболеваний матери, в частности, артериальной гипертензии и ускоренного старения сосудистой системы.

*- раздел возрастзависимые изменения, старение и механизмы канцерогенеза:*

- Будут установлены новые механизмы нарушения регуляции целой группы опухоль-ассоциированных генов, будет показана роль некодирующих РНК и метилирования их генов в этих процессах.
- Будут получены новые данные о роли некодирующих РНК в процессах перепрограммирования опухолевой клетки при метастазировании.

*- раздел объективизация биологического возраста:*

- Будут отработаны методики определения биологического возраста на основе комплексного анализа степени метилирования генов, связанных со старением, SNP полиморфизма гена ряда генов.

**2. По задаче разработка и внедрение новых клинко-диагностических/терапевтических технологий**

- Будет исследован протеомный профиль секрета 2D и 3D культур ММСК плаценты (ММСК-ПЛ) и фибробластов легких (ФЛ) и влияние ингаляционного введения лиофилизированного секрета данных культур на выживаемость, течение воспалительного процесса в легких, регенерацию легочной ткани и отложение фибрина на летальной модели синдрома острого повреждения легких (СОПЛ) у мышей. Ингаляция клеточного секрета может рассматриваться как потенциальная бесклеточная терапия, в том числе для лечения острого респираторного дистресс синдрома.
- Будут созданы технологии получения универсальных и/или тканеспецифических сфероидов на основе репрограммированных соматических клеток человека для трансплантологии и создания биоинженерных конструкций
- С использованием современных методов машинной обработки данных будет создан алгоритм автоматизированной классификации хронических лимфопролиферативных заболеваний – неходжкинской В-клеточной лимфомы и хронического лимфолейкоза в сравнении с нормой.
- 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 при возрастных изменениях и возрастзависимых патологиях. Будет отработана технология предупреждения развития посттравматических стрессовых расстройств и его последствий путем адаптации к гипоксии на основе механизмов прекондиционирования.
- Будут разработаны новые технологии профилактики эндотелиальной дисфункции и ее мониторинга с помощью микрофлюидных моделей сосуд-на-чипе.
- Планируется создание технологий, оценивающих вариации генов врожденного иммунитета, для целей ранней диагностики заболеваний, а также поиска новых эффективных и высоко селективных модуляторов врожденного иммунитета
- 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.
- 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 продолжить работы по созданию 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 персонифицированной 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 - одного из ключевых групп возрастзависимых заболеваний.
- Будут описаны новые механизмы действия существующих на рынке фармпрепаратов для торможения нейродегенеративных процессов и предложены новые оригинальные препараты.

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 немощности и возрастной инвалидизации населения РФ. Материалы Программы прошли согласование в Государственной Думе, органах власти ряда регионов РФ, многократно заслушивались на различных съездах, конференциях и других научных форумах.

### ***3. По задаче подготовка высококвалифицированных клинических специалистов:***

- Планируется подготовить курс повышения квалификации по патофизиологии старения на базе Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования, причем обучение будет проведено для различных медицинских специальностей таким образом, чтобы курсанты могли использовать приобретенные знания для формирования новых подходов оценки возрастных изменений и коррекции возрастных патологий в своих областях.

- На основе договора с РНИМУ планируется проведение лекций и практических занятий для студентов РНИМУ по теме молекулярная патофизиология с рассмотрением механизмов развития возрастных изменений и характеристика старения
- Будет прочитаны лекции по теме патофизиология старения в аспирантуре ФГБНУ «НИИОПП», будут приняты аспиранты по этому направлению, подготовлены выпускные квалификационные работы, а также кандидатские диссертации по этому профилю.

#### **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. Планируется регулярное обучение, переподготовка и повышение квалификации сотрудников на базе РМАНПО.
3. Предполагается постепенно понизить возрастной и повысить образовательный уровни исследователей, работающих в Институте. Это включает в себя проведение зарубежных стажировок для персонала, активное участие научных сотрудников в международных научных конференциях, помощь в публикации в ведущих мировых журналах.
4. Планируется проведение лекционных курсов по молекулярной патофизиологии в ряде ведущих вузов страны, включая МФТИ, МГУ, 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»

#### **РАЗДЕЛ 5. РАЗВИТИЕ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ ИНФРАСТРУКТУРЫ ОРГАНИЗАЦИИ**

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

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» является Институтом первой категории, в 2021 г. ему присвоен статус ведущей организации. Согласно международному рейтингу SCIMAGO, Институт занимает второе место среди организаций РФ по направлению «HEALTH» (2021 г.), в предметных рейтингах - высокие позиции не только в РФ, но и в мире. История развития ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии» насчитывает более 75 лет.

ФГБНУ «НИИОПП» - головное учреждение по патофизиологии. Основу деятельности Института составляют фундаментальные и прикладные научные исследования, направленные на установление причин возникновения, механизмов развития и исходов патологических процессов. В настоящее время Институт на новом научно-методическом уровне разрабатывает получившую мировое признание концепцию дисрегуляторной патологии органов и систем, теорию патологических интеграций, ведет поиск новых патогенетически обоснованных методов профилактики диагностики и терапии. Не менее значимыми являются исследования проблем интегративной деятельности головного мозга в норме и при патологии, механизмов нарушений функционирования отдельных органов и систем. Среди новых оригинальных направлений - молекулярная патофизиология клеточного стресса, который связан с патогенезом самых разных патологических состояний, эпигенетика опухолевого роста, молекулярная и системная патофизиология атеросклероза и многое другое. Перечисленные направления обеспечивают развитие концептуальной основы патофизиологии 2.0. Важное место в научной работе Института отводится разработке и внедрению инновационных технологий: геномным, микрофлюидным, клеточным, тканеинженерным, биоинженерным, адаптационным, когнитивным, иммунокорректирующим. При разработке фундаментальных проблем в центре внимания Института находится патогенез социально значимых заболеваний.

Беспрецедентное ускорение развития биомедицинских методов, в частности, высокопроизводительного многопараметрического молекулярного анализа, приводит к столь быстрому накоплению новых данных о функционировании человеческого организма, что возникает буквально нехватка качественных новых фундаментальных научных концепций, гармонично включающих эти данные. В связи с тем, что патофизиология как медицинская научная дисциплина уникальна своим опытом интеграции биомедицинских данных, Институт должен использовать свои компетенции для увеличения объема решаемых задач по обобщению накапливаемых данных и формированию новых фундаментальных концепций, которые должны давать целостное представление о развитии патологий. Базисом интегративных исследований должны становиться не только высокопроизводительные аналитические и синтетические биомедицинские методы, но и цифровизация, информационные технологии, математическое моделирование и междисциплинарные направления, такие, как системная биология и биоинформатика. В настоящее время Институт активно сотрудничает с биоинформатиками, математиками, программистами. Следует также отметить, что в Институте в ЦКП «Молекулярно-клеточные технологии и микрофлюидное биомоделирование в медицине» активно используется информационная

система управления научным исследованием. Таким образом, в Институте предпринимаются систематические усилия по приведению в соответствие научной инфраструктуры всем вышеперечисленным приоритетам.

ФГБНУ «НИИОПП» в настоящее время проводит фундаментальные исследования согласно Программе фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021-2030 гг.) от 31 декабря 2020 №3684-р. и в рамках Национального проекта «Наука и университеты». Институт обладает материально-технической базой, позволяющей реализовывать широкий спектр методов молекулярной и клеточной биологии, генетики, методов по работе с лабораторными животными, микрофлюидики. Среди ключевых можно перечислить конфокальную сканирующую микроскопию, проточную цитофлуориметрию, масс-спектрометрию, высокопроизводительный анализ экспрессии генов на платформе Affymetrix, клеточную микрофлюидику с полным циклом производства микрофлюидных чипов и др. Оснащение Института позволяет выполнять комплексные проекты. Институт планирует участие в Программе Минобрнауки России по обновлению приборной базы.

Фундаментальные проблемы старения исследуются в Институте на основе общебиологических подходов с использованием широкого спектра биологических моделей – клеток, лабораторных животных, микрофлюидных чипов и микротканевых эквивалентов. Для решения поставленных задач планируется также шире использовать биоинформатические подходы и методы математического моделирования. Традиционной тематикой Института была и остается адаптация человека к экстремальным условиям, в частности, к условиям Арктики, что в настоящее время это имеет особую актуальность (Указ Президента РФ от 26.10.2020г. № 645 «О стратегии развития Арктической Зоны Российской Федерации и обеспечения национальной безопасности на период до 2035г.»). Предложен ряд новых концепций, в частности, регуляция клеточного гомеостаза при клеточном стрессе и стрессе эндоплазматического ретикулума, что позволит сформировать качественно новые подходы к проблеме адаптации человека к экстремальным условиям крайнего Севера. Институт является второй в РФ биомедицинской организацией, имеющей лицензию на проведение космических исследований. Институт имеет значительный задел в области изучения действия микрогравитации и других факторов космического полета на биологические системы. Ключевой задачей Института является повышение прикладной значимости проводимых исследований. Большой практический выход имеют проводимые исследования по изучению сфероидогенеза при 3D культивировании соматических клеток человека из разных органов и тканей. Это позволит разработать совершенно новые

терапевтические подходы с применением 3D культур для коррекции различной патологии. Особое значение и перспективу имеют проводимые работы по разработке продуктов для регенеративной медицины на основе клеточного секрета.

На базе Института осуществляются международные исследовательские проекты по клеточным технологиям, атеросклерозу, а также 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 на баланс лабораторий. 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 реконституции 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.

ЦКП решает следующие задачи:

1. Поддержка проведения институтских фундаментальных и прикладных НИР
2. Поддержка проведения институтских фундаментальных и прикладных НИР по приоритетному направлению «Патофизиология старения»
3. Оказание платных услуг по проведению научно-исследовательских работ сторонним организациям государственной и иных форм собственности, выполнение НИР для организаций патофизиологического профиля.
4. Поддержка научно-образовательных организаций РФ патофизиологического профиля (кафедры патофизиологии, профильные научно-исследовательские институты и лаборатории)
5. Консультации по используемым методам, в том числе на платной основе
6. Проведение обучения используемым методам сотрудников ЦКП и Института, а также третьих лиц, льготное проведение стажировок для сотрудников организаций патофизиологического профиля.
7. Участие в подготовке публикаций, патентов и оформлении иных результатов интеллектуальной деятельности, в процессе получения которых были задействованы сотрудники ЦКП и/или его материально-техническая база.
8. Проведение аттестации методик, калибровки и сервисного обслуживания оборудования

В ЦКП 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 AppliedBiosystems 3130

ПЦР-амплификатор GeneAmp PCR 9700 AppliedBiosystems

Контактный споттер Perkin Elmer Spot Array 24

Сканер Axon GenePix 4000B

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 AgilentIonTrap

Жидкостной хроматограф PerkinElmer серии 200, сопряженный с масс-спектрометром AgilentIonTrap

Времяпролетный масс-спектрометр WatersXevo 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 чипов методом мягкой литографии)

Проточный цитометр Beckman Coulter Cytomics FC 500

Станция для инкубирования и центрифугирования 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 [Ca<sup>2+</sup>] 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 центрифугирования 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 ЛОН"

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 микрофлюидноинкапсулирования 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 предложения 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 высокодостоверными. 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 дешев.

## **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.

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, вортексы 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»;
- Инициация взаимодействия с исследовательской инфраструктурой и технопарками г.Москвы;
- Расширение сотрудничества и установление новых контактов с фирмами-производителями оборудования и реагентов.

Программа развития применительно к ЦКП предполагает фокусировку на тех частях широкого методического спектра, которые имеют решающее значение для быстрого достижения значимых результатов, а также компенсируют недостаточно представленные в РФ новейшие технологии. Так как патофизиология во многом зависит от морфофункционального анализа, в деятельности Центра сочетаются методы передовой биологической визуализации, а также оценка динамики живых систем с использованием молекулярно-генетических и молекулярно-биологических подходов. В этой связи, в рамках программы развития предполагается создание нескольких отдельных направлений специализации Центра

1. “Передовые методы микроскопии”

2. “Молекулярно-клеточный анализ динамики патофизиологических процессов, ассоциированных со старением и возрастными заболеваниями”.

3. “Биомоделирование процессов старения и возрастных заболеваний с использованием лабораторных животных и микрофлюидных моделей структурно-функциональных элементов органов”, в том числе для целей разработки и неклинических(доклинических) испытаний лекарственных препаратов.

В рамках программы обновления научно-исследовательской инфраструктуры ФГБНУ «НИИОПП» планируется закупить моторизованный лазерный конфокальный микроскоп, секвенатор нового поколения, а также сопутствующее среднее и мелкое лабораторное

оборудование. Запланирована также модернизация вивария путем закупки системы индивидуальногосодержания животных в вентилируемых клетках.

## **РАЗДЕЛ 6. РАЗВИТИЕ СИСТЕМЫ НАУЧНОЙ КОММУНИКАЦИИ**

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 периодической международной конференции/симпозиума в области патофизиологии с участием молодых ученых; заключение договоров о сотрудничестве с 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.

## **РАЗДЕЛ 7. СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ СИСТЕМЫ УПРАВЛЕНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ**

1. Развитие инновационных проектов в области экспериментальной медицины и патологической физиологии, обновление технопарка Института, реконструкция и модернизация вивария.
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 научном подразделении готовится 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.

Приложение  
к приказу  
Министерства науки  
и высшего образования  
Российской Федерации  
от 29 марта 2019 года  
№176

### Целевые показатели реализации Программы развития

№ п/п	Целевые показатели реализации Программы развития <sup>1</sup>	Профиль организации <sup>2</sup>	Единица измерения	Предьдущие годы		Отчетный год 2022	План <sup>3</sup>				
				2020 год	2021 год		2023 год	2024 год	2025 год	2026 год	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Основные целевые показатели											
Научно-исследовательская деятельность											
1.	Количество статей в изданиях, индексируемых в международных	1	ед.	155	160	163	165	170	173	175	

<sup>1</sup> Целевые показатели будут использованы для анализа в рамках следующей оценки результативности деятельности научных организаций, подведомственных Минобрнауки России.

<sup>2</sup> В соответствии с приложением № 1 к протоколу заседания Межведомственной комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций от 14 января 2016 г. № ДП-2/14пр указывается номер профиля.

<sup>3</sup> Приводятся планируемые значения показателей по годам на весь срок реализации Программы развития. При соответствии значения формируются с учетом методических рекомендаций к расчету значений показателей, используемых организацией при внесении сведений в базу данных ФСМНО (sciemon.ru).



	патента на изобретение по областям, определяемым приоритетами научно-технологического развития	1																
7	Из них: Международные заявки на получение патента на изобретение	1	ед.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	Количество заключенных лицензионных договоров о предоставлении права использования изобретений, охраняемых патентом	1	ед.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	Количество полученных охранных документов на РИД <sup>4</sup>	1	ед.	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	5

<sup>4</sup> РИД - результаты интеллектуальной деятельности.

10	Количество разработанных и переданных для внедрения и производства технологий <sup>5</sup>	1	ед.	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	Объем внебюджетных средств	1	тыс. руб.	51500 0	550000	60000	80000	100000	110000	110000	125000		
12	Численность исследователей	1	чел.	109	111	110	110	110	110	110	110		
13	Численность исследователей в возрасте до 39 лет (включительно)	1	чел.	42	39	35	35	35	35	35	35		35
14	Численность аспирантов	1	чел.	6	9	9	9	9	10	10	14		
15	Доля исследований, проводимых под руководством молодых ученых в возрасте до 39 лет (включительно) <sup>6</sup>	1	%	12	12	12	15	20	20	20	20		20

<sup>5</sup> Подтвержденных актами и протоколами опытно-промышленных испытаний разработанной научно-технической продукции.

<sup>6</sup> Указывается для центров коллективного пользования

Развитие системы научной коммуникации и популяризации результатов исследований									
16	Количество научных конференций (более 150 участников), в которых организация выступит(ла) организатором	1	ед.	1	1	1	1	1	1
16.	В том числе с международным участием	1	ед.	1	1	1	1	1	1
18	Количество базовых кафедр в организациях высшего образования и научных организациях	1	ед.	1	1	1	1	1	1
19	Количество научных журналов, выпускаемых организацией	1	ед.	2	2	2	2	2	2
20	из них: индексируемых	1	ед.	1	1	1	1	1	1

	RSCI (Russian Science Citation Index)									
21	индексируемых базами данных Web of Science и Scopus	1	ед.	0	0	0	0	0	0	0

Директор ФГБНУ «НИИОПШ»

член-корреспондент РАН



С.Г. Морозов

### Финансовое обеспечение Программы развития

№ п/п	Показатель Программы развития <sup>1</sup>	Профиль организации <sup>2</sup>	Единица измерения	Предыдущие годы		Отчетный год 2022 год	План <sup>3</sup>				
				2020	2021 год		2023 год	2024 год	2025 год	2026 год	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Научно-исследовательская деятельность											
1.	Общий объем финансового обеспечения Программы развития	1	тыс. руб	342770,7	370363,5	400 000	410 000	413 000	415 000	416 000	
1.1.	Из них: субсидии на финансовое обеспечение выполнения ГЗ из ФБ	1	тыс. руб	272660,6	2270553,3	280 000	290 000	300 000	310 000	320 000	
1.2	субсидии на финансовое обеспечение выполнения ГЗ из бюджета ФФ ОМС	1	тыс. руб	0	0	0	0	0	0	0	
1.3	субсидии, предоставляемые в соответствии с абзацем вторым п.1. статьи 78.1 БК РФ	1	тыс. руб	662,8	781,8	800	900	1000	1100	1300	
1.4	субсидии на осуществление капитальных вложений	1	тыс. руб	0	0	0	0	0	0	0	
1.5	средства обязательного медицинского страхования	1	тыс. руб	0	0	0	0	0	0	0	

1.6	поступления от оказания услуг (выполнения работ) на платной основе и от иной приносящей доход деятельности	I	тыс. руб	68754,3	88631,8	90 000	91 000	93 000	95 000	97 000
1.6.1	В том числе Гранты	I	тыс. руб	66730	62618,4	65 000	70 000	75000	80 000	85000

Директор ФГБНУ «НИИОПН»

член-корреспондент РАН

Морозов С.Г.

