



Форма направления сведений о начинаемой научно-исследовательской, опытно-конструкторской и технологической работе гражданского назначения

**Номер государственного учета научно-исследовательской, опытно-конструкторской и технологической работы гражданского назначения (далее - НИОКТР)**

**Дата направления сведений о начинаемой НИОКТР**

122040400038-4

04.04.2022

**Наименование НИОКТР**

"Современные подходы к изучению токсико-фармакологических свойств биологически активных веществ, лекарственных форм и материалов для медицины"

**Код (шифр) научной темы, присвоенной учредителем (организацией)**

FWUE-2022-0001

**Приоритетные направления развития науки, технологий и техники Российской Федерации<sup>1</sup>, утвержденные Указом Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 г. № 899 «Об утверждении приоритетных направлений развития науки, технологий и техники в Российской Федерации и перечня критических технологий Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 28, ст. 4168; 2015, № 51, ст. 7313) (далее соответственно - Указ Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 г. № 899 и перечень)**

Науки о жизни

**Критические технологии Российской Федерации<sup>2</sup> согласно перечню, утвержденному Указом Президента Российской Федерации от 7 июля 2011 г. № 899**

Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний

**Приоритетные направления Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации<sup>3</sup>, утвержденные Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О стратегии научно-технологического развития Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2016, № 49, ст. 6887)**

в) переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных);



## Научный задел

При моделировании механизмов действия новых соединений с использованием программных пакетов Autodock Vina и Schrodinger Glide: установлены возможные механизмы регуляции пути SREBP-1A метаболизма глюкозы, жирных кислот и холестерина под влиянием сульфонатов берберина; установлен механизм генотоксического эффекта кумаринов, связанного с кросс-сшиванием двуцепочечной ДНК; выполнен скрининг библиотеки 153 производных дезоксихолевои и глицирретовой кислоты – потенциальных ингибиторах цитохрома 17 и 5-альфа-редуктазы, направленных на снижение синтеза андрогенов с целью разработки новых агентов для лечения опухолей простаты. На модели рассеянного склероза (экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите), индуцированном антигеном MOG35-55, показан дозозависимый нейропротекторный эффект тритерпеноида Бетамида, проявляющийся в значительном снижении доли аксонов, подверженных полной дегенерации и увеличении доли аксонов с умеренным повреждением миелина. Установлена высокая простатотропная активность Бетамида на модели экспериментального абактериального простатита, сравнимая с эффектом золотого стандарта – пермиксона. Для 3-[3-(морфолин-4-ил)пропил]-2-[(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)метил]-1,3-тиазолидин-4-она на хронических и острых экспериментальных моделях язв желудка крыс показана высокая антиульцерогенная активность и снижение моторики кишечника, что делает его перспективным агентом для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта различной этиологии. Проведено изучение гипохолестеринемической активности супрамолекулярных комплексов симвастина с арабиногалактаном (СВ:АГ) и симвастина с динатриевой солью глицирризиновой кислоты (Na2ГК). Установлено, что комплекс СВ:АГ при пероральном введении повышает биодоступность симвастина на 136.3% в сравнении с комплексом Na2ГК, (+34.7%). Снижение уровня общего холестерина более выражено для комплекса с АГ (15,0% против 12,2%). За 2021 год было проведено молекулярное моделирование 550 соединений и фармакологический скрининг более 100 соединений по 6 видам активности. Обнаружены соединения - лидеры в качестве противопаркинсонических, анальгетических, простатотропных, нейротропных, актопротекторных, анаболических агентов. Опубликовано 11 статей, получено 2 патента. Выполнено молекулярное моделирование возможного взаимодействия новых дитерпеновых производных с сайтом связывания бактериальной гиразы В. Фермент синтеза ДНК гираза В является одной из перспективных мишеней бактерий, в том числе устойчивых к антибиотикам штаммов *S. aureus*. Согласно результатам молекулярного докинга, наиболее активные соединения демонстрируют одни из самых низких оценочных значений энергий связи. Эти соединения характеризуются расположением структурного каркаса левопимаровой кислоты в гидрофобной центральной области сайта связывания, аналогично структуре, имитирующей молекулу АТФ (AMPPNP) на границе верхнего и нижнего карманов сайта связывания. Их полиаминовый заместитель проникает в карман полифосфатного хвоста АТФ, имитируя полярные нековалентные взаимодействия фосфатных групп АТФ за счет протонов аминогрупп. Соединение 9 может образовывать водородные связи аналогично молекуле AMPPNP с аминокислотными остатками Glu50 и Asp57, а соединение 11 - с Glu50, Asp57, Gly109. Кроме того, молекулы 9 и 11 взаимодействуют с боковой цепью аминокислоты Asp53, а соединение 11 стабилизируется за счет водородных связей с аминокислотными остатками Gln91 и Ala108. На основании скрининга выявлено эффективное соотношение композиции экстрактов левзеи и шрота клюквы – (35:250 мг/кг), содержащих 105 мкг/кг эхдистена и 100 мг/кг урсоловой кислоты, которое проявляет положительное влияние на метаболические процессы у мышей, нормализуя уровень глюкозы под нагрузкой в крови и массу тела. Установлено, что выбранная композиция экстракта левзеи и экстракта шрота клюквы на модели изолированной перегрузки скелетной мышцы голени крыс с операцией тенотомии проявляют дозозависимый анаболический эффект у самцов крыс и повышают физическую выносливость у самок крыс линии сток Wistar, что делает её перспективной для дальнейшего более детального исследования. Установлено, что комплекс по типу «гость-хозяин» гипотензивного препарата нифедипина (НФ) с полисахаридом арабиногалактаном (АГ) на крысах с нормальным (линия Вистар) и повышенным артериальным давлением (линия НИСАГ) проявляет гипотензивное действие в дозе в два раза ниже, самого нифедипина, чем и объясняется повышение биодоступности нифедипина (увеличением AUC). На основании фармакокинетических исследований противотуберкулезного препарата первого ряда – пиразинамида, введенного мышам в виде аэрозоля, полученного термомоноконденсационным методом установлено, что концентрация лекарственного средства в легких экспериментальных животных составляет 50% от концентрации в сыворотке крови, что свидетельствует о возможной высокой эффективности лечения туберкулеза легких аэрозольными формами противотуберкулезных препаратов.

## Вид исследования (разработки)

Фундаментальное исследование

## Аннотация



Цели научного исследования: 1. Исследование токсико-фармакологических свойств новых веществ, лекарственных форм и материалов для медицины. 2. Поиск мишень-ориентированных агентов для лечения социально-значимых заболеваний. 3. Создание библиотеки ценных для медицины биологически активных агентов, получаемых путем химической модификации растительных метаболитов, синтетических производных. Актуальность проблемы, предлагаемой к решению 2020 Год отчетливо показал необходимость современной науки быстро находить решения важных задач, стоящих перед мировым и российским здравоохранением. Благодаря кардинальному изменению политики Совета безопасности РФ в области создания и производства отечественных лекарственных средств в 2020 году продемонстрировано мировое значение российской науки, в частности, экспериментальной фармакологии. Имеющийся у российских исследователей накопленный опыт в проведении быстрого тестирования и проведения доклинических исследований новых химических соединений, библиотеки данных о молекулярных механизмах действия препаратов позволили в короткие сроки разработать тест-системы, вакцины, создать импортозамещающие противовирусные препараты для диагностики и лечения COVID-19, тем самым обеспечив безопасность Российской Федерации. Применение современных методов в экспериментальной фармакологии позволяет моделировать механизмы взаимодействия широких групп препаратов с целыми биологическими системами в организме экспериментального животного на различных уровнях, таких как субклеточный, тканевой, органный, системный, а также изучать возникающие при этом фармакодинамические эффекты и фармакокинетические изменения. Раскрытие механизмов действия лекарственных препаратов помогает расширить представления о химической сущности процессов, происходящих в живых клетках организма человека, о регуляции функций всех систем организма. Вышеприведенный пример «быстрого реагирования» на распространение COVID-19 отчетливо показывает, как важно исследователям иметь «запас прочности» в виде накопленных знаний, полученных с использованием новейших методологических подходов в разработке современных высокоэффективных лекарственных препаратов, вакцин для профилактики и лечения социально значимых заболеваний и особо опасных инфекций. Разработанная программа исследований является продолжением многолетней работы сотрудников лаборатории фармакологических исследований по созданию библиотеки данных о токсико-фармакологических свойствах новых низкомолекулярных биологически активных веществ природного происхождения и их химически модифицированных производных, фармакокинетических и фармакодинамических свойствах лекарственных форм доставки и биосовместимости материалов с целью применения в медицине. Актуальность в продолжении такого направления связана еще и с тем, что интерес ученых мира к низкомолекулярным метаболитам растений продолжает расти и определен поиском продуктов питания, лекарственных препаратов, продуктов для повышения качества жизни. Кроме того, имеющейся близкая богатая растительная ресурсная база Сибири и Алтая делает разработку лекарственных препаратов более фармакоэкономичной. Описание задач, предлагаемых к решению Конкретные задачи, на решение которых направлена программа на период 2022-2024: 1. Прогнозирование фармакологической активности библиотек новых химических соединений природного и синтетического происхождения, изучение молекулярных механизмов действия фармакологически перспективных агентов с использованием компьютерного моделирования (исследование *in silico*). 2. Проведение первичного скрининга перспективных биологически активных соединений *in vitro*. 3. Проведение первичного токсико-фармакологического скрининга новых веществ *in vivo*, 4. Изучение фармакокинетических и фармакодинамических свойств лекарственных средств с применением различных форм доставки в организм животного. 5. Исследование биосовместимости материалов медицинского назначения. 6. Проведение доклинических исследований (включая гистоморфологические) для перспективных агентов. Предполагаемые (ожидаемые) результаты и их возможная практическая значимость (применимость) Предполагаемые результаты: 1. Будут изучены особенности межмолекулярных взаимодействий в системе лиганд-рецептор, которые отражают связь «структура - активность» новых соединений в качестве перспективных гипогликемических, гиполипидемических, анальгетических, нейропротекторных, простатотропных средств и др. 2. Будут получены результаты по перспективным биологически активным веществам на про-и-эукариотических клеточных линиях (*in vitro*). 3. Планируется получить результаты по оценке противоязвенной, противовоспалительной, органопротекторной, простатотропной, антинейродегенеративной, гипогликемической, гиполипидемической, анальгетической, нейропротекторной активности в ряду моно-, ди-, тритерпеновых производных, производных алкалоидов, соединений, содержащих структурные блоки растительного происхождения, синтетических веществ. 4. Будут получены данные о механизме действия перспективных простатотропных, нейропротекторных, гипогликемических, гиполипидемических соединений. 5. Планируется получить результаты по фармакокинетическим и фармакодинамическим параметрам аэрозольных форм доставки лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, противовирусных средств; лекарственных веществ, вводимых в организм животного с использованием супрамолекулярных комплексов по типу «гость-хозяин» 6. Планируется получить данные по оценке биосовместимости новых имплантируемых материалов для травматологии и ортопедии, а также эмболизационных свойств новых веществ для сосудистой хирургии.. Возможная практическая значимость: 1. Создание компьютерных моделей предсказания биологической активности 2. Установление механизма действия вещества-агента 3. Рекомендации о применении полезных веществ и рекомендации о способах защиты / нейтрализации токсических веществ 4. Достоверные научные данные о действии агентов 5. Выявление среди веществ кандидатов для доклинических испытаний 6. Экспериментальные данные о новой форме применения известных лекарственных средств на биологических (животных) моделях 7. Экспериментальные оценки возможности применения новых биосовместимых материалов



**Тематическая (-ие) рубрика (-и) в соответствии с государственным рубрикатором научно-технической информации (далее - ГРНТИ)**

**Индекс Универсальной десятичной классификации**

34.45.05 : Методы доклинического исследования и отбора лекарственных средств

615.017:616.079 615.2/3

**Классификатор, разработанный Организацией экономического сотрудничества и развития (далее - ОЭСР)<sup>4</sup>**

3.1.5 : Фармакология и фармацевтика

3.1.6 : Медицинская химия

1.4.1 : Органическая химия

**Обоснование междисциплинарного подхода (в случае указания разных тематических рубрик первого уровня ГРНТИ/ОЭСР)**

Исследование по теме выполняет высококвалифицированный коллектив сотрудников лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН. Основные направления исследований связаны с изучением биологического действия, в том числе, острой и хронической токсичности органических соединений природного, полусинтетического и синтетического происхождения на совокупности стандартных релевантных биологических моделей *in vitro* и *in vivo*, в том числе, клетках, тканях, органах, целом организме лабораторных животных - мышей, крыс, джунгарских хомяков. Кроме того, лаборатория развивает методы предсказания биологической активности *in silico* и молекулярного моделирования испытуемого соединения с молекулой-мишенью. Результаты исследования - количественные данные, характеризующие биологическую активность и токсичность новых субстанций в сравнении с лекарственными препаратами, принятыми в медицинской практике для терапии с целью коррекции соответствующих нарушений. Таким образом, природа исследований - биологические исследования, объекты исследования - образцы химических соединений, предоставленных химиками, цель исследования - выявление новых эффективных препаратов. Лаборатория осуществляет теоретическую и практическую подготовку специалистов (магистров и аспирантов) по укрупненной группе направлений "фундаментальная медицина", специальности "фармакология, клиническая фармакология" (биологические науки).

**Ключевые слова**

молекулярный докинг

формы доставки

токсичность

биоматериалы

Фармакологический скрининг

биологически активные вещества

**Наименование государственной программы, в соответствии с которой проводится работа<sup>5</sup>**

Фундаментальные и поисковые научные исследования

**Наименование федеральной целевой программы, в соответствии с которой проводится работа<sup>6</sup>**

Нет данных

**Наименование межгосударственной целевой программы**

Нет данных

**Научное и научно-техническое сотрудничество, в том числе международное**

Нет данных



**Наименование национального проекта, в соответствии с которым проводится работа**

Нет данных

**Наименование федерального проекта, в соответствии с которым проводится работа**

Нет данных

**Работа выполняется в рамках деятельности научно-образовательного центра мирового уровня**

Нет данных

**Работа выполняется в рамках деятельности научного центра мирового уровня**

Нет данных

**Работа выполняется центром компетенций Национальной технологической инициативы**

Нет данных

**Работа выполняется в рамках федеральной научно-технической программы**

Нет данных

**Работа выполняется в рамках комплексной научно-технической программы полного инновационного цикла и комплексного научно-технического проекта полного инновационного цикла**

Нет данных

Основание проведения НИОКТР <sup>14</sup>	Дата документа	Номер документа
Государственное задание	24.12.2021	15326-03-13-660

**Способ определения исполнителя**

Сроки выполнения работы:	Дата начала	Дата окончания
	01.01.2022	31.12.2024



Источник финансирования	Планируемый объем финансирования, тыс. рублей	Коды бюджетной классификации
Средства федерального бюджета	58667,000	075 0110 47 4 01 92062 611
Средства бюджетов субъектов РФ		
Собственные средства организаций		
Средства местных бюджетов		
Средства фондов поддержки научной и (или) научно-технической деятельности		
Средства бюджета межгосударственной целевой программы		
Средства хозяйствующих субъектов		
Средства финансово-кредитных организаций		

**Количество этапов работы**

3

Сведения об этапах НИОКТР (заполняется для каждого из этапов работы отдельно):

**Название этапа**

2022

Сроки выполнения этапа работы:

Дата начала этапа	Дата окончания этапа
01.01.2022	31.12.2022



Источник финансирования	Планируемый объем финансирования, тыс. рублей	Коды бюджетной классификации
Средства федерального бюджета	18748,000	075 0110 47 4 01 92062 611
Средства бюджетов субъектов РФ		
Собственные средства организаций		
Средства местных бюджетов		
Средства фондов поддержки научной и (или) научно-технической деятельности		
Средства бюджета межгосударственной целевой программы		
Средства хозяйствующих субъектов		
Средства финансово-кредитных организаций		

**Название этапа**

2023

Сроки выполнения этапа работы:	Дата начала этапа	Дата окончания этапа
	01.01.2023	31.12.2023

Источник финансирования	Планируемый объем финансирования, тыс. рублей	Коды бюджетной классификации
Средства федерального бюджета	19565,000	075 0110 47 4 01 92062 611
Средства бюджетов субъектов РФ		
Собственные средства организаций		
Средства местных бюджетов		
Средства фондов поддержки научной и (или) научно-технической деятельности		
Средства бюджета межгосударственной целевой программы		
Средства хозяйствующих субъектов		
Средства финансово-кредитных организаций		

**Название этапа**

2024
------

Сроки выполнения этапа работы:	Дата начала этапа	Дата окончания этапа
	01.01.2024	31.12.2024

Источник финансирования	Планируемый объем финансирования, тыс. рублей	Коды бюджетной классификации
Средства федерального бюджета	20354,000	075 0110 47 4 01 92062 611
Средства бюджетов субъектов РФ		
Собственные средства организаций		
Средства местных бюджетов		
Средства фондов поддержки научной и (или) научно-технической деятельности		
Средства бюджета межгосударственной целевой программы		
Средства хозяйствующих субъектов		
Средства финансово-кредитных организаций		

**Общее количество отчетов о НИОКТР, планируемых к подготовке (включая промежуточные)**

3
---

**Сведения о Заказчике или Фонде**

Организация				
Общероссийский классификатор организационно -правовой формы (далее - ОКОПФ) <sup>15</sup>	Наименование организации	Сокращенное наименование организации	Учредитель (ведомственная принадлежность) <sup>16</sup>	Основной государственный регистрационный номер (далее - ОГРН)
75104 : Федеральные государственные казенные учреждения	МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	МИНОБРНАУКИ РОССИИ	1322600 : Министерство науки и высшего образования Российской Федерации	1187746579690





### Сведения об Исполнителе

Общероссийский классификатор организационно - правовой формы (далее - ОКОПФ) <sup>15</sup>	Наименование организации	Сокращенное наименование организации	Учредитель (ведомственная принадлежность) <sup>16</sup>	Основной государственный регистрационный номер (далее - ОГРН)
75103 : Федеральные государственные бюджетные учреждения	ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК	НИОХ СО РАН	1322600 : Министерство науки и высшего образования Российской Федерации	1025403651921

### Сведения о соисполнителях

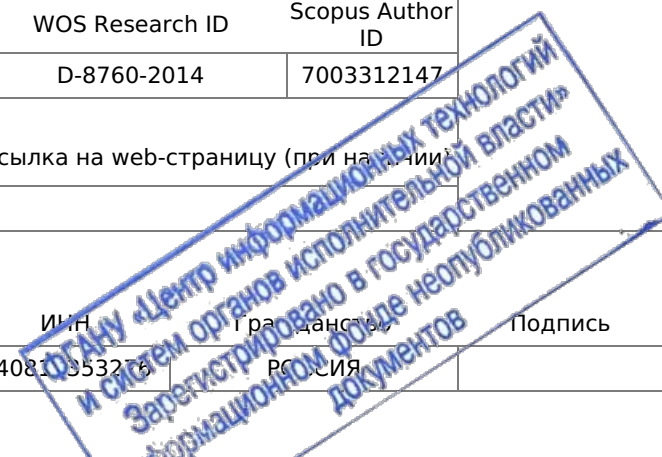
Нет данных

### Руководитель работы

Фамилия	Имя	Отчество	Должность	Ученая степень	Ученое звание	Подпись
Толстикова	Татьяна	Генриховна	Зав. лаб	Доктор биологических наук	Профессор	
СНИЛС	ИНН	Гражданство	Дата рождения	WOS Research ID	Scopus Author ID	
00374308515	540808748501	РОССИЯ	21.12.1960	D-8760-2014	7003312147	
Идентификационный номер в системе Российского индекса научного Цитирования (при наличии)			ORCID	Ссылка на web-страницу (при наличии)		
55817			0000-0002-3750-2958			

### Руководитель организации-исполнителя

Фамилия	Имя	Отчество	Должность	СНИЛС	ИНН	Гражданство	Подпись
Багрянская	Елена	Григорьевна	Директор	00670954143	540808748501	РОССИЯ	





М.П.