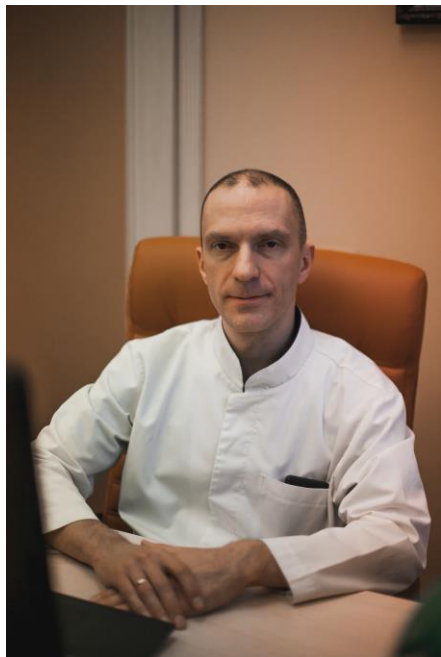


Институт экспериментальной медицины

Директор – д.м.н., профессор и член-корреспондент РАН Галагудза Михаил Михайлович



Институт экспериментальной медицины (ИЭМ) создан в 2009 году, является структурным подразделением Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова.



Предназначение ИЭМ состоит в формировании базы для инновационного развития медицинской науки и здравоохранения, обеспечении опережающего научно-технологического развития, подготовке кадров и ускоренного внедрения в практику здравоохранения научных разработок, проведении полного трансляционного цикла научно-исследовательских и опытно-конструкторских работ, включая создание препаратов и промышленных образцов техники по приоритетным направлениям развития науки и техники.

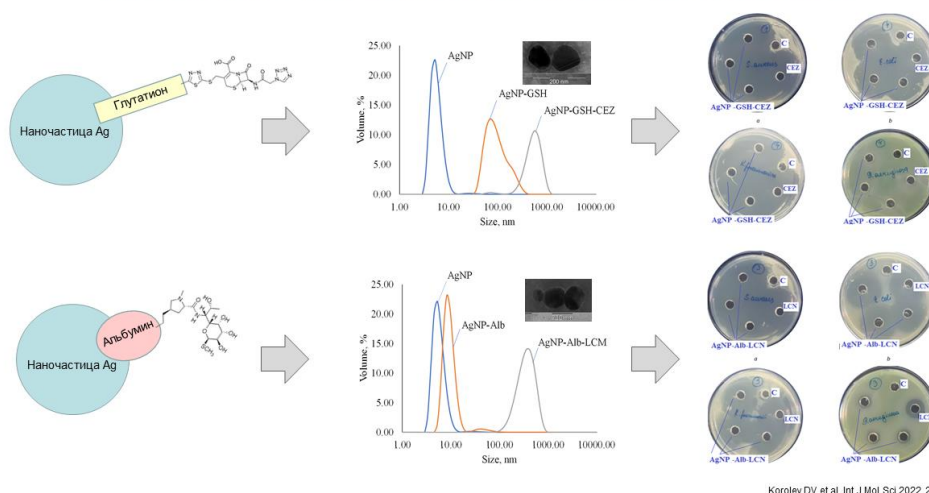
Деятельность Института экспериментальной медицины связана с проведением фундаментальных экспериментальных исследований, направленных на выяснение

механизмов возникновения и развития социально значимых заболеваний, а также на разработку и внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий, позволяющих улучшить качество профилактики, диагностики и лечения заболеваний различных.

Основные научные достижения

- Впервые показано, что назначение животным с синдромом системного воспалительного ответа пробиотической терапии путем перорального введения смеси пробиотических штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) приводит к уменьшению выраженности возникающих при системном воспалении отклонений биохимических и иммунологических параметров, а также сопровождается уменьшением размера инфаркта миокарда;
- Установлено, что пробиотическая коррекция с применением штаммов *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) и *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* (BB-12) у животных с синдромом системного воспалительного ответа сопровождается улучшением картины гемодинамических нарушений в виде значимого снижения артериального давления в течение первых 3-4 дней, возникающих у крыс со спонтанной гипертензией. Компенсация гемодинамических нарушений является специфичной для животных с артериальной гипертензией и не наблюдается у нормотензивных животных;
- Разработана уникальная технология доставки селективных нейромодуляторов в ганглионарные сплетения сердца для лечения фибрилляции предсердий. Благодаря созданной липосомальной форме нейротоксинов обеспечена их задержка в целевой области на 90% дольше, чем при использовании в свободной форме. За счёт создания липосомальной формы нейротоксинов обеспечивается трёхкратное увеличение их доставки в нервные клетки по сравнению со свободной формой благодаря более эффективному прохождению липосомальной формы препаратов в нейроны;
- Разработана липосомальная форма ингибитора фосфолипазы A2 квинакина, повышающая его инфаркт-лимитирующий эффект за счёт мультитаргетного терапевтического воздействия, связанного с уменьшением функциональной активности тучных клеток, уменьшением воспаления тканей и их вторичного повреждения, улучшения микроциркуляции и уменьшения сосудистой проницаемости;
- Разработаны технологические принципы химического синтеза конъюгатов наночастиц серебра с антибиотиками цефазолином и линкомицином, охарактеризованы их физико-химические свойства и показано, что конъюгаты обеспечивают более выраженный антибактериальный эффект против мультирезистентных бактериальных патогенов группы ESKAPE

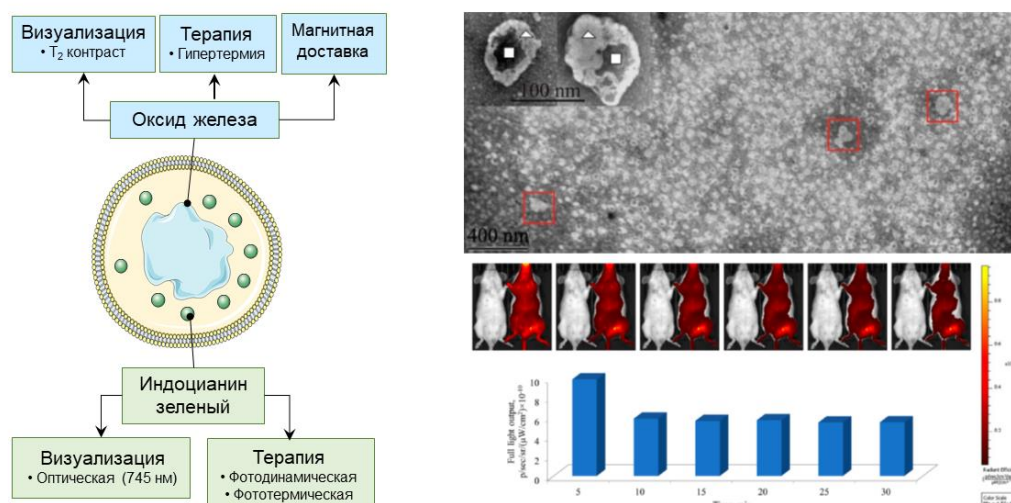
Конъюгаты наночастиц серебра с антибиотиками обеспечивают более выраженный антибактериальный эффект против ESKAPE



Korolev DV et al. Int J Mol Sci 2022, 23(22), 13709

- Синтезированы и апробированы многофункциональные магнитолипосомы для тераностики злокачественных новообразований. Полученные липосомы содержат в акватическом ядре наночастицы оксида железа, которые обладают свойствами T2 контраста для МРТ-визуализации и обеспечивают гипертермическое воздействие под влиянием внешнего переменного магнитного поля, а также могут применяться для магнитоуправляемой доставки. Дополнительно в ядре содержится флуорофор индоцианин зеленый, который обеспечивает оптическую визуализацию накопления липосом на длине волны 745 нм, а также обладает фотодинамическим фототермическим эффектами

Многофункциональные тераностические наночастицы на основе индоцианин-содержащих магнитолипосом



Korolev DV et al. Magnetochemistry 2022, 8(10), 127

Впервые показано, что ингибиторы Янус-киназы 1/2 (JAK 1/2) обеспечивают эффективную профилактику развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии за счет уменьшения проявлений асептического воспаления в сосудистой стенке; обоснована концепция создания липосомальной формы ингибитора JAK 1/2 для ингаляционного введения с целью уменьшения системных побочных эффектов.

Перечень тем государственного задания, которые выполнялись в 2022 году

1. Роль железа в прогрессии и метастазировании экспериментальных опухолей (122041400266-8)

В исследовании использовали рекомбинантный человеческий апо-лактоферрин из молока трансгенных коз. Опухолевый рост моделировали подкожным введением гепатомы мыши 22а мышам линии СЗНА.

В результате проведенного исследования показано, что введение ЛФ-ОК значительно замедляет рост опухоли, вплоть до, полной резорбции опухолевого узла у части животных. Введение комплекса ЛФ-ОК так же приводило к увеличению продолжительности жизни мышей с гепатомой 22а. В то время как в группе, получавшей ЛФ, все животные погибли на 48-й день, в группе, получавшей ЛФ-ОК к этому времени погибло только 30% мышей.

2. Разработка новых молекулярно-биологических маркеров патогенеза центральной нервной системы и их коррекции на основе экспериментальных моделей зебраданио (zebrafish) (122041800020-2)

По данным исследования получены данные о том, что ISRIB, может являться перспективным препаратом для коррекции нейродегенеративных расстройств. Наличие эффектов ISRIB на *Danio rerio* говорит о возможности проведения быстрого, высокопроизводительного скрининга веществ с похожими свойствами при помощи данного организма. Модель травматического мозга вызывает гиполокомоцию и нарушения памяти у зебраданио, а ISRIB улучшает поведение рыб в модели. Хронический стресс вызывает выраженные нарушения баланса нейровоспалительных клеток мозга у зебраданио.

3. Создание новой экспериментальной модели нормотрофического ложного сустава на основе применения композиционного материала на основе гидроксиапатита и сополимера лактида и гликолида (122041800020-2)

Моделирование атрофического ложного сустава выполнялось на кроликах породы Советская шиншилла с проведением операции по коагуляции питающей большеберцовую кость артерии, созданию костного дефекта и наложению аппарата Илизарова с последующей ежедневной дестабилизацией перелома на протяжении 6 недель в послеоперационном периоде. Исследование остеиндуктивных и остекондуктивных свойств композиционного материала, аллогенных и аутогенных костных блоков проводилось на кроликах породы Советская шиншилла с имплантацией материалов в зону сегментарного дефекта большеберцовой кости правой голени. Через 5 недель выполнялось гистологическое исследование и мультиспиральная компьютерная томография зоны имплантации материалов, также выполнялась еженедельная компьютерная томография.

Атрофический ложный сустав сформирован через 6 недель после оперативного вмешательства. Композиционный материал не имеет преимуществ по сравнению с чистым гидроксиапатитом при оценке остеиндуктивных и остекондуктивных свойств. Аллогенная костная ткань, обработанная с помощью жидкой среды для низкотемпературной консервации биологических тканей более высокие остеиндуктивные и остекондуктивные свойства.

4. Разработка противомикробного ранозаживляющего препарата на основе

наночастиц серебра (АААА-А20-120100290020-9)

Исследован синтез конъюгатов наночастиц серебра (AgNP) с двумя антибиотиками, линкомицином и цефазолином. AgNP, размером 50-нм, были синтезированы путем химического восстановления с последующей функционализацией либо глутатионом (GSH, AgNPs-GSH), либо альбумином (Alb, AgNPs-Alb). Цефазолин (CEZ) или линкомицин (LCM) были конъюгированы с функциональными группами GSH (AgNPs-GSH-CEZ) или Alb (AgNPs-Alb-LCM) соответственно. AgNPs, AgNP-GSH, AgNP-Alb, AgNP-Alb-LCM проявляли минимальную гемолитическую активность, тогда как AgNPs-GSH-CEZ вызывали значительный гемолиз через 1 и 24 ч инкубации. Кроме того, как AgNPs-GSH-CEZ, так и AgNP-Alb-LCM продемонстрировали дозозависимое цитотоксическое действие на мезенхимальные стволовые клетки, полученные из жировой ткани человека, с несколько более выраженной цитотоксичностью у последних.

Антимикробные эффекты AgNPs-GSH-CEZ и AgNP-Alb-LCM в отношении *S.aureus*, *E.coli*, *K.pneumoniae* и *P.aeruginosa* были значительно выше, чем эффекты свободных антибиотиков. Конъюгация AgNP либо с CEZ, либо с LCM приводит к повышению антимикробной активности, что может способствовать снижению доз антибиотиков и ограничению их побочных эффектов. Изучены физико-химические свойства полученных конъюгатов, их цитотоксичность и синергизм антимикробной активности. Показана высокая антимикробная активность полученных образцов, что позволяет рекомендовать их для использования в качестве лекарственных препаратов местного действия.

5. Поиск веществ с апоптоз-индуцирующей активностью на роль кандидатов в лекарственные средства с противоопухолевой активностью и новым механизмом действия (122041400267-5)

Исследование проведено на клеточных культурах опухолевых линий легочной карциномы человека H1299, A549 и H460, а также на не трансформированных клетках фибробластов мыши MEF. Цитотоксичность веществ оценивали колориметрическим методом.

В отношении опухолевых клеток линии H1299 наибольшую активность показали F24, F27 и F30, а наилучшую селективность F29. В отношении опухолевых клеток линии A549 наибольшую активность проявило вещество F30, а наилучший индекс селективности F29 и F31. В отношении опухолевых клеток линии H460 наибольшая активность выявлена у F22 при этом наилучший индекс селективности в отношении F22 и F6.

6. Разработка технологии изготовления липосомальных форм кардиопротекторов для направленной доставки в миокард (121031100308-0)

Проведена разработка магнитных липосом (МЛПС), включающих агент, способный действовать как фотосенсибилизатор и флуорофор для оптической визуализации. Разработан метод получения МЛПС, содержащих индоцианин зеленый (ИЦЗ), с последующей подробной характеристикой их физико-химических и магнитных свойств.

Подтверждена способность внутривенно вводимых МЛПС, содержащих ИЦЗ, накапливаться в тканях, подвергнутых воздействию постоянного магнитного поля *in vivo*. Методом тонкопленочной гидратации синтезированы водные липосомы размером 170 нм, содержащие магнитные наночастицы и индоцианиновый зеленый, с последующей

детальной характеристикой их физико-химических свойств.

Показано, что МЛПС, содержащие ИЦЗ, обладают свойствами контраста T2 для МРТ. ИЦЗ-содержащие МЛПС четко визуализировались с помощью ближней инфракрасной флуоресцентной визуализации в экспериментах *in vivo*, показывающих накопление ИЦЗ-содержащих МЛПС в зоне распространения магнитного поля, создаваемого предварительно имплантированным в ткани постоянным магнитом. Возможно терапевтическое применение МЛПС, содержащих ИЦЗ, включающее магнитную гипертермию, а также фотодинамические, фототермические и фотоакустические эффекты ИЦЗ. Весьма вероятно, что МЛПС, содержащие ИЦЗ, будут успешно внедрены в клиническую практику.

Перечень выполняемых грантов с указанием фонда

1. Грант РНФ по мероприятию «Проведение исследований на базе существующей научной инфраструктуры мирового уровня». Объект инфраструктуры – Центр доклинических и трансляционных исследований <http://www.ckp-rf.ru/ckp/586996/>.
Поддержанные проекты:
 - Молекулярные основы участия субпопуляций внеклеточных везикул в развитии системного воспалительного ответа, инициированного повреждением элементов сердечно-сосудистой системы (Центр Алмазова)
 - Патофизиологическая значимость гена PPM1D и его терапевтическое модулирование в ксенографтной модели острого миелобластного лейкоза человека (Институт цитологии, СПб)
 - Разработка систем доставки полимиксинов для лечения синегнойной инфекции с мультирезистентной устойчивостью (ИВС РАН, СПб)
 - Исследование механизмов эффективности Т клеток с химерным антигенным рецептором (CAR-T) против клеточных и животных моделей солидных опухолей (КФУ, Казань)
 - Искусственные композитные полимерные скаффолды, сформированные методом многоканального электроспиннинга с модифицированной поверхностью для приложений сердечно-сосудистой хирургии (ТПУ, Томск)
 - Клеточная заместительная терапия болезни Паркинсона: роль рецепторов следовых аминов в дифференцировке и трансплантации дофаминергических нейронов (СПбГУ, СПб)
 - Разработка и применение метода персонализированной медицины на основе структурного и биоинформатического анализа белковых мутаций, связанных с наследственными заболеваниями, для оптимизации поиска лекарств (ИТМО, СПб)
 - Разработка научных основ создания экспертной системы для экспресс-диагностики хронических заболеваний на основе анализа массивов белков-маркеров в биологических жидкостях с помощью мультимодальных биочипов (ЛЭТИ, СПб)
2. Грант РНФ «Разработка стратегии защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения, основанной на управляемом изменении состава кишечной микробиоты» (соглашение № 18-15-00153, рук. – Галагудза М.М.).
3. Грант Минобрнауки России «Разработка новых технологий профилактики и лечения сердечной недостаточности на основе нейромодуляции» (соглашение № 075-15-2020-800 от 24.09.2020 г., рук. - Галагудза М. М.).

Суммарный импакт-фактор и число статей

Суммарный импакт-фактор опубликованных в 2022 г. статей составил 236,6. Всего опубликовано 83 статей, из которых 30 – в международных журналах первого кварття.

1. Barbara D. Fontana, Talise E. Müller, Madeleine Cleal, Murilo S. de Abreu, William H. J. Norton, Konstantin A. Demin, Tamara G. Amstislavskaya, Elena V. Petersen, Allan V. Kalueff, Matthew O. Parker, Denis B. Rosemberg Using zebrafish (*Danio rerio*) models to understand the critical role of social interactions in mental health and wellbeing *Progress in Neurobiology* 2022; 101993 1-13 DOI:10.1016/j.pneurobio.2021.101993 15,5
2. Bashirzade A. A., Zabegalov K. N., Volgin A. D., Belova A. S., Demin K. A., de Abreu M. S., Babchenko V. Ya., Bashirzade K. A., Yenkovyan K. B., Tikhonova M. A., Amstislavskaya T. G., Kalueff A. V. Modeling neurodegenerative disorders in zebrafish *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2022; 138: 104679 1-13 DOI:10.1016/j.neubiorev.2022.104679 12,8
3. Murilo S. de Abreu, Fabiano Costa, Ana C.V.V. Giacomini, Konstantin A. Demin, Elena V. Petersen, Denis B. Rosemberg, Allan V. Kalueff Exploring CNS Effects of American Traditional Medicines using Zebrafish Models *Current Neuropharmacology* 2022; 20(3): 550-559 DOI:10.2174/1570159X19666210712153329 11,7
4. Fabiano V. Costa, Luiz V. Rosa, Vanessa A. Quadros, Murilo S. de Abreu, Adair R. S. Santos, Lynne U. Sneddon, Allan V. Kalueff, Denis B. Rosemberg The Use of Zebrafish as a Non-traditional Model Organism in Translational Pain Research: The Knowns and the Unknowns *Current Neuropharmacology* 2022; 20(3): 476-493 DOI:10.2174/1570159X19666210311104408 11,7
5. Kuzmenko N. V., Galagudza M. M. Dependence of seasonal dynamics of hemorrhagic and ischemic strokes on the climate of a region: A meta-analysis *International Journal of Stroke* 2022; 17(2): 226-235 DOI:10.1177/17474930211006296 10
6. Yingying Nie, Jingming Yang, Longjian Zhou, Zhiyou Yang, Jinyue Liang, Yayue Liu, Xiaoxiang Ma, Zhongji Qian, Pengzhi Hong, Allan V. Kalueff, Cai Song, Yi Zhang Marine fungal metabolite butyrolactone I prevents cognitive deficits by relieving inflammation and intestinal microbiota imbalance on aluminum trichloride-injured zebrafish *Journal of Neuroinflammation* 2022; 19(1): 39 1-17 DOI:10.1186/s12974-022-02403-3 9,587
7. Bozhko D. V., Myrov V. O., Kolchanova S. M., Polovian A. I., Galumov G. K., Demin K. A., Zabegalov K. N., Strekalova T., de Abreu M. S., Petersen E. V., Kalueff A. V. Artificial intelligence-driven phenotyping of zebrafish psychoactive drug responses *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2022; 112: 110405 1-12 DOI:10.1016/j.pnpbp.2021.110405 9,5
8. de Abreu M.S., Parker M.O., Kalueff A.V. The critical impact of sex on preclinical alcohol research – Insights from zebrafish *Frontiers in Neuroendocrinology* 2022; 67: 101014 3-3 DOI:10.1016/j.yfrne.2022.101014 8,333
9. Dubashynskaya N.V., Bokatyι A.N., Gasilova E.R., Dobrodumov A.V., Dubrovskii Y.A., Knyazeva E.S., Nashchekina Y.A., Demyanova E.V., Skorik Y.A. Hyaluronan-colistin conjugates: Synthesis, characterization, and prospects for medical applications *International Journal of Biological Macromolecules* 2022; 215: 243-252

DOI:10.1016/j.ijbiomac.2022.06.080 8,025

10. Vsevolod A. Zinserling, Vladimir V. Swistunov, Alexander D. Botvinkin, Lilia A. Stepanenko, Angelica E. Makarova Lobar (croupous) pneumonia: old and new data. Infection 2022; 50: 235-242 DOI:10.1007/s15010-021-01689-4 (ИФ-8)

Патенты:

Патент на изобретение №2776770, зарегистрирован 26.07.22, заявка №2021129002 от 04.10.21 «Способ защиты миокарда от ишемического и реперфузионного повреждения в эксперименте». Авторы: Полякова Е.А., Галагудза М.М., Минасян С.М., Михайлов Е.Н., Шляхто Е.В.