

Информация о выполнении проекта по Соглашению с Минобрнауки России о предоставлении субсидии № 14.613.21.0015 от 24.09.2014 за 4-й этап работ

Наименование организации - Получателя субсидии:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН).

В ходе выполнения проекта по Соглашению о предоставлении субсидии от 24.09.2014 № 14.613.21.0015 с Минобрнауки России в рамках Федеральной целевой программы "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014-2020 годы" на этапе №4 выполнены следующие работы:

1. Выполнена разработка подхода с применением МРТ и спектроскопии ЯМР *in vivo* для изучения фармакокинетики и фармакодинамики мультифункциональных наноконструкций в организме лабораторных животных.
2. Осуществлена оценка возможности применения МРТ и спектроскопии ЯМР *in vivo* для исследования фармакокинетики и фармакодинамики мультифункциональных наноконструкций с использованием экспериментальных животных.
3. Проведено подведение итогов этапа работ, оформленное в составе отчета о научных исследованиях. Разработана отчетная документация в соответствии с требованиями к работам и их результатам, и нормативными актами Минобрнауки России.
4. Проведено измерение уровня активной формы кислорода в опухолевых клетках (за счет софинансирования из внебюджетных источников Иностранного партнера «Интегральный Университет Лакхнау штата Уттар-Прадеш Республики Индия»).
5. Проведено измерение уровня гликированных белков (RAGE) методом иммуноферментного анализа у человека (за счет софинансирования из внебюджетных источников Иностранного партнера «Интегральный Университет Лакхнау штата Уттар-Прадеш Республики Индия»).
6. Осуществлено исследование биологических эффектов, синтезированных мультифункциональных наноконструкций (за счет софинансирования из внебюджетных источников Иностранного партнера «Интегральный Университет Лакхнау штата Уттар-Прадеш Республики Индия»).

При этом были получены следующие результаты:

1. Выполнена разработка подхода для изучения фармакокинетики и фармакодинамики мультифункциональных наноконструкций в организме лабораторных животных. В основе разработанного подхода лежит система прижизненной мультимодальной молекулярной визуализации анатомических структур, маркированных путем доставки экзогенных меток (^{19}F ЯМР метка и флуорофор) в составе мультифункциональных наноконструкций на основе альбумина. Разработка подхода обеспечила проведение исследовательских испытаний, в ходе которых на ограниченном числе модельных животных были получены высокоинформативные сведения об основных характеристиках мультифункциональных наноконструкций, включая динамику накопления в опухоли и распределения в организме.

2. Для оценки возможности регистрации наноконструкций методом *in vivo* ^{19}F ЯМР и получения объемного МРТ-изображения: а) разработаны Программа и Методика исследовательских испытаний мультифункциональных наноконструкций с помощью

оптимального тандема физических методов (ПиМ); б) проведены в соответствии с ПиМ исследовательские испытания наноконструкций модельных животных с опухолью головного мозга в) получены данные по пределам необходимого локального накопления мультифункциональных наноконструкций в органах и тканях животных для регистрации наноконструкций методом *in vivo* ^{19}F ЯМР и получения объемного МРТ-изображения.

3. Исполнителями проекта из Индии проведены: а) измерение уровня активной формы кислорода в опухолевых клетках; б) измерение уровня гликированных белков (RAGE) методом иммуноферментного анализа у человека; в) исследования биологических эффектов, синтезированных российским партнером мультифункциональных наноконструкций. Обнаружено, что введение в состав наноконструкций остатка биотинилированного полиэтиленгликоля приводит к уменьшению цитотоксической активности по отношению к опухолевым клеткам и снижению эффективности поглощения наноконструкций клетками рака молочной железы MCF-7.

Оценка элементов новизны научных (технологических) решений, применявшихся методик и решений.

Тераностика – развивающаяся область интегральной медицины, сочетающая в себе терапию и диагностику, когда врачи используют одну технологию и для диагностики, и для лечения заболевания в ходе общей процедуры. Сведение воедино, т. е. в пределах одной наноконструкции, блоков, обеспечивающих одновременно и терапевтический эффект, и визуализацию, является необходимым условием разработки инновационных противоопухолевых препаратов. Для тераностики злокачественных опухолей на основе альбумина на данный момент разработано 2 типа препаратов: препараты, агрегированные с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ для однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (SPECT), и препараты, несущие хелаты гадолиния – контрастирующего агента для магнитно-резонансной томографии (МРТ). В отличие от МРТ, SPECT имеет меньшее пространственное разрешение и использует опасное ионизирующее излучение. Рынок препаратов для диагностики рака и таргетных противоопухолевых средств развивается стремительно. Тем не менее, в мировой практике на сегодняшний день нет прямых аналогов продукции, разрабатываемой в рамках проекта.

В рамках проекта, впервые, на основе альбумина получены мультифункциональные наноконструкции, с использованием которых был разработан инновационный подход для изучения фармакокинетики и фармакодинамики терапевтических конструкций для тераностики в организме лабораторных животных. В основе разработанного подхода лежит система прижизненной мультимодальной молекулярной визуализации анатомических структур, маркированных путем доставки экзогенных меток (^{19}F ЯМР метка и флуорофор) в составе мультифункциональных наноконструкций на основе альбумина.

Результаты проекта будут востребованы исследовательскими организациями, биотехнологическими компаниями, разрабатывающими новые противоопухолевые препараты. Разрабатываемые мультифункциональные наноконструкции в перспективе можно будет применять для выявления и лечения социально-значимых заболеваний (тераностика злокачественных опухолей). Разработанная на 4 этапе система прижизненной мультимодальной визуализации анатомических структур, маркированных путем доставки экзогенных меток (^{19}F ЯМР метка и флуорофор) в составе мультифункциональных наноконструкций на основе альбумина повысит эффективность ранней диагностики заболеваний, мониторинга эффектов лечения и контроля результатов хирургического вмешательства.

Полученные результаты полностью соответствуют требованиям Технического задания и Плана-графика.