

В соответствии с Протоколом от 28 мая 2024 г. № И-24-075-61691-1-0271 подведения итогов на предоставление субсидии (шифр отбора 24-075-61691-1-0271, решение о порядке предоставления субсидии от 28 марта 2024 г. № 24-61691-01540-Р) на обеспечение проведения российскими научными организациями и (или) образовательными организациями высшего образования совместно с иностранными организациями научных исследований в рамках обеспечения реализации программы двух- и многостороннего научно-технологического взаимодействия коллектив авторов из Института Физиологически активных веществ федерального исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук признан победителем.

12.07.2024 г. заключено соглашение № 075-15-2024-627 на выполнение работ по теме **«Мишень-обоснованный поиск и отбор перспективных соединений как потенциальных препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы на основе веществ растительного происхождения»**.

Иностраным партнёром по выполнению этого проекта является Институт химии растительных веществ имени академика С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан. Институт является одним из немногих специализированных НИИ, в котором органично объединены в единый комплекс ботанические, химические, биологические, фармакологические, оксикологические, технологические исследования растений и опытно-промышленные наработки субстанций лекарственных, сельскохозяйственных препаратов и БАД. Директором института является Шамансур Шахсаидович Сагдуллаев — узбекский учёный, доктор технических наук, профессор член Сената Олий Мажлис от города Ташкент. Лауреат Государственной премии Республики Узбекистан первой степени в области науки и техники (2007).

Цель проекта:

Целью данного проекта является поиск новых потенциальных лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС, в том числе нейродегенеративных заболеваний, на основе растительных соединений Республики Узбекистан и их модифицированных форм.

В рамках проекта предполагается осуществить получение серии полифункциональных молекул с мультитаргетным действием на основе алкалоидов (изохинолиновые и хинолизидиновые алкалоиды и их модифицированные производные, дитерпеновые алкалоиды и их модифицированные производные), терпеноидов и провести комплексное исследование биологической активности, используя развиваемую в ИФАВ РАН стратегию поиска мультитаргетных препаратов.

Задачи проекта:

получение, идентификация, характеристика и стандартизация растительных веществ, их наработка в необходимом количестве для передачи на исследование биологической активности обеим сторонам;
комплексный первичный скрининг на выбранных системах тестов, наиболее значимых для развития патологии;
подтверждение эффективности выбранных соединений-хитов на соответствующих клеточных моделях;
изучение фармакологического действия соединений-лидеров на экспериментальных моделях когнитивных (нейродегенеративных) нарушений, вызываемых черепно-мозговой травмой и ишемией мозга, трансгенных моделях нейродегенеративных заболеваний;
выявление и подготовка соединения-лидера для передачи для доклинических испытаний эффективности и безопасности

Результаты выполнения 1 этапа Проекта в соответствии с планом работ научного исследования Соглашения № 075-15-2024-627

Коллективом исполнителей проекта из ИФАВ РАН составлен аналитический обзор научной литературы в рамках проекта и проведены патентные исследования, что позволяет точнее определить как направления скрининговых исследований, так и совместно с иностранным партнёром уточнять типы растительных соединений и их модификации на следующем этапе проекта.

Коллегами из ИХРВ АН РУз получены и идентифицированы растительные соединения - производные 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина и различные индивидуальные растительные соединений, а также их модифицированные производные для дальнейших исследований, стандартизированы, наработаны в необходимом количестве и переданы обеим сторонам для биологических испытаний. Определена ЛД50 производных 6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина: $280 \div 3850$ мг/кг.

В результате первичного скрининга на блоке тестов, ранее разработанных в ИФАВ РАН, выбраны соединения-хиты с перспективной активностью или набором активностей в ряду производных изохинолинов. Показана перспективность развития работ по модификации артемезинина - терпенового лактона из полыни однолетней (*Artemisia annua*).

В результате проведения детальных исследований механизмов влияния на мишени, в частности уточнение антиоксилантного эффекта, благодаря дополнительным исследованиям влияния соединений-лидеров на содержание восстановленной формы глутатиона, оценке антиагрегантного потенциала артемизинина по отношению к TDP43 белку, а также валидации эффектов потенциальных антиоксидантов на клеточных моделях и оценки цитотоксичности, получены предварительные данные для отбора и оптимизации соединений для последующих испытаний в полном цикле исследований эффективности, в том числе и на *in vivo* моделях.

Выбраны соединения-хиты с перспективными механизмами антиоксидантной активности - радикал-связывающей, железо-восстанавливающей ингибированию перекисного окисления липидов.

Все исследованные производные изохинолинов не проявили признаков митохондриальной токсичности, а ряд производных изохинолинов является потенциальными ингибиторами пор митохондриальной проницаемости, одновременно подавляя вызванное железом перекисное окисление липидов, а также увеличивает уровень GSH в клетках.

В ряду производных изохинолинов выявлены потенциальные ингибиторы внутриканального и ифенпродилного сайтов NMDA-подтипа глутаматного рецептора, что позволяет предполагать нейропротекторный и противосудорожный потенциал этих соединений.

Важные результаты были получены также при исследовании потенциала артемизинина как нейроактивного соединения. Стимулирующий эффект артемизинина на дегидрогеназную активность клеток специфичен для нейрональных типов клеток и длительное воздействие низких доз артемизинина повышает выживаемость нейронов. Показан антиагрегационный потенциал артемизинина по отношению к TDP-43 белку, связанному с патогенезом бокового амиотрофического склероза и лобно-височной деменции, что свидетельствует о перспективности дальнейшей модификации этого лактона с целью создания мультитаргетных препаратов для лечения этих нейродегенеративных заболеваний.

Полученные пилотные результаты позволяют предполагать успешность дальнейших исследований производных изохинолинов и артемизинина с потенциалом создания лекарственных препаратов, а также вероятную полезность создания новых производных кверцетина и катапина.