

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 от 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**».

Иностранным 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 развивающуюся 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

2024_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 исследований, 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 антиоксидантного эффекта, благодаря дополнительным исследованиям влияния соединений-лидеров на содержание восстановленной формы глутатиона, оценке антиагрегантного потенциала артемезинина 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 ингибирированию 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 ифенпродильного 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 специчен 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 катацина.

2025_Результаты выполнения 2 этапа Проекта в соответствии с планом работ научного исследования Соглашения № 075-15-2024-627

В результате первичного скрининга в соответствии с Планом работ по проекту на блоке тестов выбраны соединения-хиты с перспективной активностью или набором активностей, включающих антиоксидантный потенциал, ингибирирование бутирилхолинэстеразы.

Показано, что ряд производных изохинолинов с ароматическим заместителем в положении 1 тетрагидроизохинолинового цикла проявляет выраженную активность в качестве блокаторов как внутриканального сайта, так и аллостерического сайта связывания NMDA-рецептора. Это свидетельствует о нейропротекторном и противосудорожном потенциале этих соединений. Экстремально высокой активностью в отношении аллостерического ифенпродиолового сайта обладает соединение Берберин ХГ – его IC₅₀ составляет всего 1.2 нМ.

При изучении влияния на митохондриальное функции не было обнаружено соединений, деполяризующих митохондрии, т.е. обладающих митохондриальной токсичностью. Но найдены соединения, значительно снижающие скорость митохондриального набухания, вызванного кальцием, что позволяет предполагать их мито- и нейропротекторный эффект.

Среди изохинолиновых алкалоидов обнаруживаются соединения, способные ингибировать патологическую белковую агрегацию, характерную для ряда НДЗ: два соединения F-27 и F-46, способны снижать агрегацию β-амилоидного пептида 1-42. Соединение F-46 также снижает агрегацию белков TDP-43 и FUS в культуре клеток моделирующих соответствующие протеинопатии. После проведения дополнительных патентных исследований была показана заявка на патент на соединение F46 как мультитаргетный потенциальный лекарственный препарат.

Для расширения функционального применения и характеристики эффектов артемизинина на модельные заболевания модель FUS-протеинопатии Tg-S-FUS[1-359] и TAU-P301S протеинопатии Tg-TAU-P301S проведен эксперимент с хроническим введением артемизинина в течение 90 дней. Продолжительность симптоматической стадии у животных Tg-S-FUS[1-359] под воздействием артемизинина выросла, не повлияв на продолжительность жизни животных и возраст начала симптомов, что может указывать на положительное влияние и облегчение симптоматики под действием исследуемого препарата. Совокупный анализ поведенческих данных и динамики массы тела подтверждает, что введение артемизинина приводит к смещению начала симптоматической стадии у животных линии Tg-TAU-P301S на более поздние сроки.

Полученные пилотные результаты позволяют предполагать успешность дальнейших исследований производных изохинолинов и артемизинина с потенциалом создания лекарственных препаратов.