

Резюме проекта, выполняемого

в рамках ФЦП

«Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 – 2020 годы»

по этапу № 1

Номер Соглашения о предоставлении субсидии: 14.621.21.0015

Тема: «Поддержка и развитие центра коллективного пользования научным оборудованием Центр генетических ресурсов лабораторных животных путем инструментального развития биомедицинских исследований для обеспечения реализации приоритетов научно-технологического развития»

Приоритетное направление:

Критическая технология:

Период выполнения: 28.08.2017 - 30.06.2019

Плановое финансирование проекта: 168.60 млн. руб.

Бюджетные средства 150.00 млн. руб.,

Внебюджетные средства 18.60 млн. руб.

Получатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук"

Ключевые слова:

1. Цель проекта

- Путем дополнительной комплектации Центра генетических ресурсов лабораторных животных (далее ЦКП) инструментами биологического имиджа с рекордной разрешающей способностью сформировать научно-технологический комплекс прижизненной визуализации морфофункциональных и метаболических процессов, как основы для достижения нового уровня высокотехнологического фенотипирования при изучении на животных с целевыми мутациям механизмов формирования генетически детерминированных заболеваний, а также при выполнении работ в области трансляционных исследований, фармакологии, токсикологии и нанобиобезопасности.
- Повысить за счет установки дополнительных автоклавов надежность и производительность работы блока разведения животных, свободных от видоспецифических патогенов (specific pathogen free – SPF), и блока этолого-физиологических и фармакологических исследований – технологических компонентов ЦКП, которые обеспечивают все виды высокотехнологического фенотипирования экспериментальными объектами, соответствующими высшим мировым стандартам качества.

2. Основные результаты проекта

На I-м этапе «Развитие приборной базы и разработка новых методов и методик исследований» выполнены все запланированные работы по проекту в соответствии с планом-графиком исполнения обязательств, установленным Техническим заданием по Соглашению.

Работы Получателя субсидии, выполняемые за счет финансирования из средств субсидии.

1.1 Закупка современного дорогостоящего научного оборудования стоимостью свыше 1 млн. руб.

В рамках I-го этапа проекта запланирована закупка Криокатушки для расширения возможностей имеющегося в ЦКП «Центр генетических ресурсов лабораторных животных» МР-томографа BioSpec 117/16 USR. Для обеспечения запланированной закупки были проведены все мероприятия, которые требуются для приобретения дорогостоящего научного оборудования стоимостью свыше 1 млн. руб. От ФАНО России получено Согласование совершения крупной сделки (№ 007-18.13.-10/АС-2759 от 27.11.2017), связанной с проведением аукциона в электронной форме на право заключения контракта на поставку научного оборудования: криокатушки MRI CryoProbe в комплекте для МР-томографа BioSpec 117/16 USR с начальной (максимальной) ценой сделки 70 400 000 руб., в том числе НДС, сроком поставки, монтажа и пуско-наладки оборудования в течение 240 дней с даты заключения контракта и источником финансирования за счет средств выделенной из федерального бюджета субсидии для финансового обеспечения (возмещения) затрат, связанных с выполнением работ по Соглашению №

14.62121.0015 от 28.08.2017. Аукцион на поставку MRI CryoProbe TM для MPT Biospec 117/16 USR ЦКП "SPF-виварий" ИЦиГ СО РАН в 2018 г. размещен в ЕИС (<http://www.sberbank-ast.ru/>) 05.12.2017 г. и в настоящее время находится в стадии проведения (Извещение о проведении электронного аукциона для закупки № 0351100003717000265 от 05.12.2017 г.).

1.2 Разработка и освоение 3х новых методик исследований

Разработаны 3 новых методики исследований для прижизненного биологического имиджинга методами магнитно-резонансной томографии (МРТ), в изучении наиболее популярных объектов трансляционных исследований – мышей и зебровых рыбок – в Центре генетических ресурсов лабораторных животных.

1. Метод одновоксельной пространственно-локализованной магнитно-резонансной спектроскопии головного мозга с использованием криогенной катушки;
2. Методика усиленной марганцем магнитно-резонансной томографии (MEMRI) высокого разрешения с использованием криогенной катушки;
3. Методика функциональной магнитно-резонансной томографии высокого разрешения (fMRI) при ольфакторной стимуляции).

Работы Получателя субсидии, выполняемые за счет внебюджетных средств

Выполнены обязательства по финансированию проекта. Объем привлеченных внебюджетных средств – 9 429 583,87 руб.

1.3 Закупка расходных материалов

Закуплены расходные материалы для поддержания в рабочем состоянии инженерного комплекса ЦКП (блоки питания, материнские платы, модули памяти, вентиляторы, жесткие диски, видео-карты, кабель-адаптеры, кабель, сетевые фильтры, картриджи, флеш-накопители в комплекте).

Закуплена специализированная одежда для сотрудников ЦКП (халаты медицинские женские и мужские, костюмы медицинские женские и мужские, костюмы хирургические, маски Lite one blue, шапочки-береты, перчатки нитриловые KinTech Science Sterling повышенной чувствительности, перчатки латексные и др.). Закуплен комплект ультраснапов, которые применяются для взятия смыва с любой твердой поверхности при оценке степени загрязненности после проведенной санитарной обработки.

Закуплены лабораторные животные (мыши линии C57BL/6, самцы) и корма для них: корм «ПроКорм» для лабораторных крыс и мышей, специализированные добавки к корму (добавка В-27, семя подсолнечника, рыбий жир, отруби пшеничные и др.), а также подстилочный материал для животных.

Закуплены реактивы для проведения исследований на базе ЦКП в области молекулярной биологии и геномики (наборы для прямого секвенирования в комплекте; наборы реактивов - Dynabeads, для выделения РНК, для амплификации РНК; набор реактивов для приготовления и секвенирования библиотеки, содержащий все компоненты для проведения этапов для приготовления библиотек ДНК; набор реагентов для мультиплексного анализа 15-ти мультигетерозиготных маркеров COгDIS; лиофилизированный рекомбинантный фактор роста фибробластов мыши GenScript; модулятор глюкокортикоидных рецепторов Santa Cruz; набор дезоксинуклеотидов и олигонуклеотидов для проведения ПЦР; плазмидный вектор с клонированным геном IDT (IDT Vector Kit); смесь праймеров; эндонуклеаза рестрикции (набор ферментов разных типов – AccB7 I, AspLE I, Msp I, Rs I, Sse9 I, Taq I и др.); модули для синтеза первой цепи РНК, модули для выделения поли(а)+мРНК; модулятор глюкокортикоидных рецепторов; протеиназы; стартовый набор MiniMACS в комплекте с микрогранулами с антителами к Ter-119 мыши (Anti-Ter-119 MicroBeads, mouse) и другие реактивы.

Закуплены мелкое лабораторное оборудование (набор 1-канальных дозаторов Pipman Neo разных объемов, кассеты для заливки геля) и расходные материалы для проведения исследований на базе ЦКП (наконечники для дозаторов разного объема, капилляры, микроцентрифужные пробирки, пробирки Эпшендорф разного объема и крышки к ним, тонкостенные пробирки, перчатки, флаконы-диспенсеры, пленка клейкая и т.д.).

Закуплены мелкое лабораторное оборудование и реактивы для редеривации и криоархивирования биологического материала (набор сред для культивирования эмбрионов грызунов, капилляры VacuTip для удержания яйцеклеток, капилляры Transfertips (EC) для переноса эмбрионов и др.).

1.4 Метрологическое обеспечение деятельности ЦКП:

С целью подтверждения SPF-статуса лабораторных животных, содержащихся в Центре генетических ресурсов лабораторных животных, проведен внутренний мониторинг патогенов у модельных животных ЦКП (лабораторных мышей, крыс и сирийского хомяка) в соответствии с международными стандартами оценки микробиологического статуса лабораторных животных FELASA. Подтверждение полученных в ЦКП данных и корректности результатов мониторинга микробиологического статуса у модельных животных во внешней независимой лаборатории «QM Diagnostic» (Голландия), где выполнены бактериальные и вирусологические тесты плазмы крови и фекалий, собранных от содержащихся в ЦКП животных.

Проведена проверка дозаторов пипеточных одноканальных переменного объема и приборов юбинированных Teslo-608 и Teslo-606. Проведена замена датчиков уровня CO₂ в инкубаторе INCOmed S/N O106.0076.

Проведены мероприятия по разработке стандартных операционных процедур (СОПов) для упорядочивания работы на вновь закупленном оборудовании.

1.5 Мероприятия, направленные на повышение открытости, доступности и востребованности ЦКП для третьих лиц:

Для расширения исследований, проводимых в ЦКП, приобретены морозильник вертикальный MDF-U 5386S-PE и центрифуга лабораторная Z 216 МК с принадлежностями; оплачены транспортно-экспедиционные услуги по доставке лабораторных животных; приобретены мыши линии C57BL/6 (самцы).

В целях расширения информационного поля о деятельности ЦКП (предоставление новых услуг) создан сайт, на котором представлена информация о возможности испытания всех видов токсичности и оценки специфической активности лекарственного средства в соответствии со стандартом GPL. На сайте <http://gplab.ru/> можно ознакомиться с перечнем уникального дорогостоящего оборудования и линейкой уникальных моделей заболеваний человека, которые созданы и поддерживаются на базе ЦКП. В том числе, панель стандартных линий мышей (C57Bl, Balb/C, CD-1) и крыс (Sprague Dawley, Wistar), используемых в широкомасштабных токсикологических испытаниях. В исследованиях специфической активности лекарственных средств используются генетические, хирургические и химические модели заболеваний человека созданные или поддерживаемые в Центре, в том числе: иммунодефицит, диабет 1-го и 2-го типов, заболевания кишечника, гипертония, склонность к депрессивному поведению и т.д. При необходимости, практически любая модель может быть создана методами

генной инженерии.

1.6 Мероприятия по подготовке кадров для ЦКП

Повышение компетенций сотрудников ЦКП:

В рамках повышения квалификации сотрудник ЦКП А.С. Доценко прошла обучение по теме: «Правила организации и проведения доклинических исследований лекарственных средств-GLP» (144 часа, очно-заочная форма обучения) в ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП») Минздрава России), г. Москва.

Сотрудники ЦКП приняли участие в конференциях и выступили с докладами:
Конференция «Центры коллективного пользования и уникальные научные установки организаций, подведомственных ФАНО России», Москва, 25-27 октября 2017:

1. Мошкин М.П. «УНУ - Центр генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН».
2. Завьялов Е.Л. «Биоресурсная коллекция лабораторных животных - генетических моделей патологий человека ФИЦ ИЦиГ СО РАН».

Шестая научно-практическая конференция RUS-LASA, 2017, 18 – 20 мая 2017 г., ФГБОУ ВО Рязанский Государственный Медицинский Университет имени академика И.П. Павлова (устный доклад, более 150 чел):

1. Кошечая Г.В., Феофанова Н.А., Мензоров А.Г., Пристяжнюк И.Е., Смирнов А.В., Баттулин Н.Р., Герлинская Л.А. «Получение химерных мышей путем инъекции эмбриональных стволовых клеток в бластоцисту на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных ИЦиГ СО РАН».
2. Литвинова Е.А. «Качественные лабораторные животные в экспериментальных работах. Зачем? Как получить?».
3. Ачасова К.М. «Роль компонентов муцина² в изменении состава нормальной микрофлоры кишечника и мукозального иммунитета мышей».
4. Завьялов Е.Л. «Организация работы межинститутской БЭК на базе ИЦиГ СО РАН».

Целевая подготовка студентов и аспирантов, ориентированных на работу в ЦКП:

На базе ЦКП выполняют работы аспиранты ИЦиГ СО РАН; магистранты Томского государственного университета, г. Томск; бакалавры Новосибирского национального исследовательского государственного университета (НГУ), г. Новосибирск и Кемеровского государственного университета, г. Кемерово.

Аспиранты: Анисимова М.В., Научный руководитель – д.б.н. Л.А. Герлинская; Ачасова К.М. Научный руководитель – к.б.н. Е.А. Литвинова; Золотых М.А. Научный руководитель – к.б.н. Е.Н. Кожевникова; Тур Д.А. – Научный руководитель к.б.н. А.Е. Акулов; Шарапова М.Б. Научный руководитель – д.б.н., профессор М.П. Мошкин

Магистранты ТГУ: Дорофеева Ю. Б. – Научный руководитель – к.б.н. Н.Б. Илларионова

Бакалавры НГУ: Болдырев Никита. Научный руководитель – д.б.н. И.А. Разумов; Глинских А.С. – Научный руководитель к.б.н. А.Е. Акулов

Бакалавры (3й курс) КемГУ: Рыжикова А.В. Научный руководитель – к.б.н. Е.А. Литвинова; Дударенко Д.А. Научный руководитель – к.б.н. Е.А. Литвинова

Проведение обучающих курсов для пользователей ЦКП:

Для пользователей ЦКП проводится вводный обучающий курс «Центр коллективного пользования SPF-виварий - площадка для *in vivo* исследований моделей патологии человека» (зав. ЦКП к.б.н. Е.Л. Завьялов), в которой рассказывается о целях и задачах современных вивариев, о структуре и функциях ЦКП «SPF-виварий» - Коллекция лабораторных животных (в том числе модели патологий человека), квалифицированная работа с животными, контроль здоровья животных, современное высокотехнологическое оборудование, разнообразные исследования, проводимые на базе ЦКП.

Разработано «РУКОВОДСТВО ПО РАБОТЕ С ЛАБОРАТОРНЫМИ ЖИВОТНЫМИ», которое должны использовать при работе с животными и выполнении исследований на животных. В руководстве рассмотрены основные положения работы с животными: классификация манипуляций с животными, способы фиксации животных, идентификация животных, введение экспериментальных веществ и их основные свойства, отбор крови, хирургические вмешательства, гуманное завершение эксперимента и др.

Проведение практики студентов университета:

- студенты Института естественных и социально-экономических наук ФГБОУ ВО НГПУ проходят 2-х недельную практику на базе Центра генетических ресурсов лабораторных животных. Для оценки их знаний, полученная на практике, разработана система тестов «Производственная практика по получению профессиональных умений и опыта профессиональной деятельности (физиология человека) студентов специальности «Биология. Общая биология» ФГБОУ ВО НГПУ. ЦКП «SPF-Виварий» ИЦиГ СО РАН. ТЕСТ».

- 14 магистрантов Евразийского национального университета им. Л.Н. Гумилева (г. Астана) прошли обучающую вводную лекцию с экскурсией на базе ЦКП (02.11.2017).

Повышение соотношения сигнал шум при выполнении всех видов МРТ с использованием криогенной катушки по звонит с одной стороны, сканировать без потери качества более мелкие экспериментальные объекты, с другой – сократить время накопления сигнала и, соответственно, повысить динамичность исследований. В частности, выход на новый методический уровень обеспечит прижизненные исследования активности отдельных нейронов у лабораторных беспозвоночных.

Разработанные при выполнении проекта методики (одновоксельная пространственно-локализованная магнитно-резонансной спектроскопия; усиленная марганцем магнитно-резонансная томография (MEMRI); метод функциональной магнитно-резонансной томографии высокого разрешения (fMRI) при ольфакторной стимуляции) позволят впервые в России применять высокоэффективные томографические методы при исследовании лабораторных мышей и зебровых рыбок – объектов, моделирующих широкий спектр генетически детерминированных патологий.

Полученные научные и технологические результаты полностью соответствуют требованиям к выполняемому проекту. Томографические исследования, выполняемые в рамках проекта, доступны единичным лабораториям Европы, США и Японии.

Применение усиленной марганцем магнитно-резонансной томографии (MEMRI) для изучения реакции зебровых рыбок на нейрональные стимулы выполнено впервые. Этот, не имеющий аналогов, подход существенно расширяет возможности фармакологического скрининга нейротропных соединений.

3. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках прикладного научного исследования и экспериментальной разработки

нет

4. Назначение и область применения результатов проекта

Новые научные разработки и результаты, полученные в отчетный период, будут востребованы научным сообществом, научно-исследовательскими организациями и высшими учебными заведениями, выполняющими исследования и разработки в интересах создания научно-технического задела для обеспечения инновационного развития экономики страны. Разработанные методики комплексного изучения методами магнитно-резонансной томографии (МРТ) будут востребованы многими научными организациями и университетами в России и мире, в том числе: МГУ, СПбГУ, ТГУ, Гарвардский университет и Университет Вашингтона (США), ИМБ имени В.А. Энгельгардта РАН, Центр «Биоинженерии» РАН, ИБХ РАН, ИБГ РАН, ИХБФМ СО РАН, НИОХ СО РАН, ИК СО РАН, ИЦиГ СО РАН и других учреждения Российской Федерации. Кроме того, фенотипирование мозга становится одним из неотъемлемых компонентов работ в области поиска и испытания новых средств диагностики, профилактики и лечения нейропатологий. Новые данные трекинга наноразмерных частиц в головном мозге, а также их способности связываться с неструктурированными белками крови могут быть положены в основу новых методов терапии социально значимых заболеваний. Снижение температуры тела и увеличение оттока цереброспинальной жидкости при попадании на слизистую оболочку носовой полости наночастиц оксида церия – это новый эффект наноразмерных аэрозолей, терапевтическое и токсикологическое значение которого требует масштабных исследований с привлечением институтов медицинского и санитарно-гигиенического профиля. Развитие работ в данном направлении может быть положено в основу дополнения к регламентам токсикологических испытаний наноматериалов, а также может положить начало разработке новых подходов к снижению внутричерепного давления за счет усиления ликвородинамики. В целом результаты проекта ориентированы на использование учреждениями ФАНО, Министерства образования и науки, Министерства здравоохранения, фармацевтическими компаниями, производителями нового медицинского оборудования и инновационных материалов, включая наноматериалы.

5. Эффекты от внедрения результатов проекта

Основной социально-экономический эффект будет достигнут за счет внедрения инноваций и импортозамещения в области здравоохранения. Развитие подходов по МРТ диагностике и мониторингу терапевтических эффектов при лечении социально значимых заболеваний человека очень востребовано в современном обществе. Формирование новых терапевтических подходов в исследованиях на лабораторных животных соответствует одному из направлений научно-технологического развития Российской Федерации – трансферу новых технологий. Благодаря работам с использованием МР-томографа BioSpec 117/16 USA были исследованы особенности активации различных отделов головного мозга зебровых рыбок, вызванных попаданием фармакологических субстанций в организм из аквариумной воды. Разработка новой методической базы и закупка криокаатушки значительно расширит возможности по проведению этих исследований, что в итоге позволит значительно продвинуться в понимании закономерностей развития нейродегенеративных заболеваний и депрессивных расстройств, а также в поиске новых путей их терапии. Таким образом, будут созданы условия для разработки национально-ориентированных терапевтических стратегий, социально-экономический эффект которых определяется, с одной стороны, повышением эффективности лечения, с другой, экономией средств на закупке инновационных фармпрепаратов за рубежом и повышению фармацевтической независимости России, что особенно актуально в условиях международных антироссийских санкций.

6. Формы и объемы коммерциализации результатов проекта

Развитие работ по созданию новых подходов к диагностике и мониторингу заболеваний методами МРТ обеспечит создание коммерциализируемой услуги ЦГР, которая будет заключаться в выполнении заказов от исследовательских лабораторий и фармацевтических компаний России и мира. Спрос на изучение терапевтической эффективности препаратов, направленных на коррекцию психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний, постоянно растет в современном индустриальном обществе. Современный уровень работ по созданию корректирующих препаратов и подходов к лечению психических расстройств и нейродегенеративных заболеваний требует применения высокотехнологического фенотипирования на основе магнитно-резонансной томографии (МРТ фенотипирование). Анализ рынка препаратов для коррекции психологических расстройств и терапии нейродегенеративных заболеваний только в США оценивается в более чем 30 млн. долларов в год и продолжает расти. Несмотря на то, что в России этот рынок значительно меньше, чем в развитых странах, тем не менее, он является социально значимым и находится в состоянии неуклонного роста. Поэтому развитие ЦГР, как ЦКП федерального значения, является важнейшей инфраструктурной задачей для успешного создания инновационных технологий и методического обеспечения биомедицинских исследований в РФ.

7. Наличие соисполнителей

нет

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
"Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и
генетики Сибирского отделения Российской академии наук"



И.О. директора

(должность)

Руководитель работ по проекту

Зав. отделом клонов экспериментальных
животных

(должность)

(подпись)

Лаврюшев С.В.
(фамилия, имя, отчество)

(подпись)

Можкин М.П.
(фамилия, имя, отчество)