

СОГЛАШЕНИЕ № 17-75-30027-П
между Российским научным фондом, руководителем проекта и
организацией о предоставлении гранта на проведение фундаментальных
научных исследований и поисковых научных исследований



г. Москва

19.03.2021 года

Российский научный фонд, именуемый в дальнейшем «Фонд», в лице заместителя генерального директора - начальника Управления программ и проектов Фонда Блинова Андрея Николаевича, действующего на основании доверенности № 1 от 11 января 2021 года, федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, именуем(ое/ая/ый) в дальнейшем «Организация», в лице директора Беляева Алексея Михайловича¹, действующего на основании Устава, и руководитель научного коллектива, сформированного для выполнения научных исследований на базе существующей лаборатории Организации (структурного подразделения Организации) (далее именуется «научный коллектив», «научная лаборатория»), Левченко Евгений Владимирович, именуемый в дальнейшем «Руководитель проекта», вместе и по отдельности именуемые в дальнейшем соответственно «Стороны», «Сторона», заключили настоящее Соглашение о следующем:

¹ Либо уполномоченного представителя, действующего на основании доверенности или распорядительного документа. В случае подписания Соглашения уполномоченным представителем Организации (в т.ч. – руководителем филиала) к Соглашению прилагается копия распорядительного документа или доверенности, заверенная печатью Организации.

1. Предмет Соглашения

1.1. Предметом Соглашения является предоставление через Организацию Фондом в соответствии с решением правления Фонда (пункт 2 протокола от 12 февраля 2021 г. № 5) в распоряжение Руководителя проекта на безвозмездной и безвозвратной основе гранта на проведение² фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований в 2021 – 2023 годах по отобранному Фондом в рамках открытого публичного конкурса на продление сроков выполнения проектов, поддержанных грантами Российского научного фонда по мероприятию «Проведение исследований научными лабораториями мирового уровня в рамках реализации приоритетов научно-технологического развития Российской Федерации» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными (далее – конкурс) научному проекту: «Создание персонализированных биологических моделей рака лёгкого для рационального выбора терапии и анализа наследственных факторов риска», № 17-75-30027 (далее именуется – Проект), реализуемому по направлению³ «НЗ – Переход к персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям здоровьесбережения, в том числе за счет рационального применения лекарственных препаратов (прежде всего антибактериальных)».

² За исключением исследований, направленных на клонирование человека, генетическую модификацию человека, создание или генетическую модификацию эмбриона человека для исследовательских целей или получения стволовых клеток.

³ В соответствии со Стратегией научно-технологического развития Российской Федерации (утверждена Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642 «О Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации»).

1.2. Сумма гранта составляет:

в 2021 году⁴ – 24000000 (двадцать четыре миллиона) рублей 00 копеек;

в 2022 году⁵ – 24000000 (двадцать четыре миллиона) рублей 00 копеек;

в 2023 году⁵ – 24000000 (двадцать четыре миллиона) рублей 00 копеек.

⁴ В соответствии с заявкой, поданной на конкурс, и решением правления Фонда (пункт 2 протокола от 12 февраля 2021 г. № 5).

⁵ В соответствии с решением правления Фонда (пункт 2 протокола от 12 февраля 2021 г. № 5).

1.3. Перечисление Фондом Организации средств гранта осуществляется в следующем порядке⁶:

1.3.1. В 2021 году – в течение 24 (двадцати четырех) банковских дней с даты подписания Сторонами настоящего Соглашения, перечисляются средства гранта в размере 50 (пятьдесят) процентов от суммы гранта 2021 года и в срок не позднее 31 июля 2021 года перечисляются 50 (пятьдесят) процентов от суммы гранта 2021 года.

1.3.2. В 2022 - 2023 годах средства гранта в размере 50 (пятьдесят) процентов от суммы гранта соответствующего года перечисляются два раза в год: не позднее 28 февраля и не позднее 31 июля текущего года реализации проекта.

⁶ В случае изменения порядка и сроков поступления в Фонд денежных средств, предназначенных для формирования имущества Фонда, Фонд вправе в одностороннем порядке изменить порядок перечисления Фондом Организации средств гранта, предусмотренный настоящим пунктом Соглашения, путем направления Сторонам Соглашения соответствующего письменного уведомления, содержащего новый порядок перечисления Фондом Организации средств гранта.

Также Фонд вправе в одностороннем порядке изменить порядок и сроки перечисления Фондом Организации средств гранта, предусмотренный настоящим пунктом Соглашения, путем направления Сторонам Соглашения (или Организации) соответствующего письменного уведомления, содержащего новый порядок и сроки перечисления Фондом Организации средств в случаях: направления Фондом Сторонам для подписания дополнительного соглашения к настоящему Соглашению; в случаях, предусмотренных пунктом 2.2.4 настоящего Соглашения, в том числе до принятия Фондом соответствующего решения, предусмотренного указанным пунктом настоящего Соглашения; до поступления в Фонд документов, запрошенных Фондом в соответствии с пунктами 2.2.2-2.2.3 настоящего Соглашения, и принятия Фондом решения по итогам их рассмотрения; до принятия Фондом решения о замене Руководителя проекта и (или) Организации в соответствии с пунктом 2.2.10 настоящего Соглашения; при наступлении обстоятельств, предусмотренных пунктом 2.3.23 настоящего Соглашения.

1.4. Перечисление гранта⁷ осуществляется в установленном порядке на лицевой счет Организации, предназначенный для учета операций со средствами Организации, открытый в территориальном органе Федерального казначейства, или расчетный счет Организации, открытый в кредитной организации, указанный в разделе 7 настоящего Соглашения (далее – счет Организации). После получения Фондом уведомления об изменении платежных реквизитов Организации, направленного Организацией в соответствии с подпунктом «б» пункта 2.3.13 настоящего Соглашения, перечисление гранта осуществляется по реквизитам Организации, указанным в соответствующем уведомлении.

⁷ Грант является безвозмездным поступлением и отражается в Плане счетов бухгалтерского учета финансово-хозяйственной деятельности Организации как доход будущих периодов (безвозмездные поступления). Грант не является денежными средствами, находящимися во временном распоряжении Организации.

1.5. Объемы финансирования Проекта (пункт 1.2) могут изменяться Фондом в одностороннем порядке при недостаточности имущества Фонда для исполнения обязательств или
Соглашение № 17-75-30027-П Страница 2 из 41.

на основании решения правления Фонда, принятого по результатам проверок и/или экспертизы отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения, а также по иным основаниям, предусмотренным настоящим Соглашением.

1.6. Практическая реализация Проекта может осуществляться только с момента исполнения Организацией обязанностей, предусмотренных абзацем первым пункта 2.3.2 и пунктами 2.3.3, 2.3.4 настоящего Соглашения, и только в период действия предусмотренных данными пунктами локальных актов и трудового (срочного трудового) договора с Руководителем проекта, соответствующего условиям настоящего Соглашения.

Практическая реализация Проекта осуществляется Руководителем проекта в рамках трудового (срочного трудового) договора с Организацией, для Руководителя проекта, являющегося руководителем Организации, – в рамках соответствующего трудового (срочного трудового) договора.

1.7. Обязательным условием Проекта является использование Организацией для его реализации средств софинансирования, предоставляемого перечисленными в пункте 2.3.25 настоящего Соглашения юридическими лицами (далее – партнеры), заинтересованными в использовании результатов исследований.

2. Права и обязанности Сторон

2.1. Фонд обязуется:

2.1.1. Перечислять грант на счет Организации в порядке и размерах, предусмотренных пунктами 1.2-1.5 настоящего Соглашения.

2.1.2. Рассматривать в течение 30 (тридцати) рабочих дней уведомления и предложения, поступившие от Организации или Руководителя проекта в соответствии с настоящим Соглашением.

2.1.3. Не вмешиваться в содержательную работу научного коллектива по Проекту, а также в финансово-хозяйственную деятельность Организации, не имеющую отношения к использованию гранта.

2.2. Фонд вправе:

2.2.1. Осуществлять контроль, в том числе в форме проверок, за исполнением Руководителем проекта и Организацией обязанностей, предусмотренных настоящим Соглашением, в том числе за целевым использованием гранта, выполнением плана работ научного исследования (приложение № 1 к настоящему Соглашению), соблюдением условий и цели предоставления гранта, соответствием представленных отчетов фактическому состоянию дел.

2.2.2. Запрашивать у Организации и (или) Руководителя проекта необходимые для оценки исполнения обязанностей Сторон, предусмотренных настоящим Соглашением, финансовые и иные документы, касающиеся выполнения Проекта.

2.2.3. Запрашивать у Организации подтверждение того, что Проект не имеет отличных от гранта Фонда и средств софинансирования, предусмотренных пунктом 2.3.25 настоящего Соглашения, источников финансирования.

2.2.4. Приостанавливать реализацию Проекта и/или перечисление средств гранта:

а) в случае непоступления имущественного взноса Российской Федерации или иных средств, формирующих имущество Фонда, в Российский научный фонд;

б) до устранения Организацией и/или Руководителем проекта выявленных Фондом,

Соглашение № 17-75-30027-П Страница 3 из 41.

органами государственного контроля (надзора), органами муниципального контроля, органами внешнего государственного аудита (контроля), прокуратурой Российской Федерации, органами внутренних дел (полиции) и иными правоохранительными органами нарушений условий и обязательств, указанных в настоящем Соглашении;

в) до поступления в Фонд документов, запрошенных Фондом в соответствии с пунктами 2.2.2-2.2.3 настоящего Соглашения, и принятия Фондом решения по итогам их рассмотрения;

г) в случае принятия Фондом решения по результатам осуществления контроля, предусмотренного пунктом 2.2.1 настоящего Соглашения, и/или экспертизы отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения;

д) до поступления в Фонд документов, предусмотренных абзацем вторым пункта 2.3.9 настоящего Соглашения, и принятия Фондом решения по итогам их рассмотрения;

е) в случае непредоставления софинансирования в сроки и в объемах, предусмотренных пунктом 2.3.25 настоящего Соглашения, отсутствия документального подтверждения наличия такого софинансирования до 31 июля соответствующего года⁸;

⁸ В первый год реализации Проекта – в соответствии с конкурсной документацией о проведении конкурса.

ж) в случае невыполнения Организацией необходимых для изменения состава партнеров действий, предусмотренных пунктом 2.3.25 настоящего Соглашения;

з) в случае невыполнения Организацией и/или Руководителем проекта необходимых в соответствии с пунктами 2.3.27, 2.6.18 настоящего Соглашения действий.

2.2.5. Сокращать объем гранта в случаях:

а) недостаточности имущества Российского научного фонда для исполнения обязательств;

б) принятия соответствующего решения Фондом по результатам контроля, предусмотренного пунктом 2.2.1 настоящего Соглашения, при выявлении нецелевого использования средств гранта;

в) принятия соответствующего решения Фондом по предложению⁹ руководителя проекта, по результатам экспертизы отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения, в том числе – с учетом обоснованности экономии расходования средств гранта и софинансирования;

⁹ В том числе представленному в составе отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения.

г) принятия соответствующего решения Фондом в случаях выявления в результате проверок, осуществленных органами государственного контроля (надзора), органами муниципального контроля, органами внешнего государственного аудита (контроля), прокуратурой Российской Федерации, органами внутренних дел (полиции) и иными правоохранительными органами, нецелевого использования средств гранта;

д) принятия соответствующего решения Фондом по результатам рассмотрения документов, запрошенных Фондом в соответствии с пунктом 2.2.2 настоящего Соглашения, в случаях выявления нецелевого использования средств гранта;

е) принятия соответствующего решения Фондом при просрочке представления Организацией отчета, указанного в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения, не превышающей 15 (пятнадцати) рабочих дней - на сумму, равную 50 (пятидесяти) процентам от объема накладных расходов Организации за отчетный период;

ж) непредоставления софинансирования в сроки и в объемах, предусмотренных пунктом 2.3.25 настоящего Соглашения, отсутствия документального подтверждения наличия такого софинансирования до 1 ноября соответствующего года, а также при использовании в качестве софинансирования средств, отличных от средств партнеров, указанных в пункте 2.3.25 настоящего Соглашения. Объем гранта на текущий год сокращается пропорционально объему подтвержденного софинансирования;

з) невыполнения Организацией и/или Руководителем проекта условий, предусмотренных пунктами 2.3.27, 2.6.18 настоящего Соглашения;

и) принятия соответствующего решения Фондом при просрочке представления Организацией отчета, указанного в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения, не превышающей 15 (пятнадцати) рабочих дней - на сумму, равную 50 (пятидесяти) процентам от объема накладных расходов Организации за отчетный период.

Фонд вправе принять решение о сокращении объема гранта в случаях, предусмотренных подпунктами «б» - «ж» настоящего пункта Соглашения, после окончания действия Соглашения или его расторжения, и требовать от Организации возврата образовавшегося остатка денежных средств гранта.

2.2.6. Расторгнуть настоящее Соглашение в одностороннем порядке по решению правления Фонда и требовать от Организации возврата денежных средств гранта, находящихся в распоряжении Организации и не использованных на дату получения Организацией требования Фонда о возврате указанных денежных средств, в случаях:

а) несоблюдения Руководителем проекта и (или) Организацией условий и цели предоставления гранта;

б) неисполнения Организацией, Руководителем проекта обязанностей, предусмотренных пунктами 2.3.20, 2.6.16, 2.6.17 настоящего Соглашения;

в) принятия решения правлением Фонда о нецелесообразности продолжения Проекта по результатам рассмотрения уведомления или предложения, поступившего в Фонд в соответствии с пунктами 2.3.11, 2.3.20, 2.6.1, 2.6.16, 2.6.17 настоящего Соглашения;

г) неисполнения Организацией, Руководителем проекта обязанностей, предусмотренных абзацем первым пункта 2.3.2, пунктом 2.6.3 настоящего Соглашения;

д) неисполнения Организацией, Руководителем проекта обязанностей, предусмотренных пунктами 2.3.4, 2.3.12, 2.6.11, 6.4, подпунктами «а», «в» или «г» пункта 2.3.13 настоящего Соглашения;

е) непредставления Организацией или Руководителем проекта документов, запрошенных Фондом в соответствии с пунктами 2.2.2-2.2.3 настоящего Соглашения, в течение¹⁰ более чем 10 (десяти) рабочих дней с даты получения Организацией соответствующего запроса;

¹⁰ При проведении Фондом выездной проверки – в срок более одних суток.

ж) невозможности устранения или отказа Организации и/или Руководителя проекта от устранения нарушений, выявленных: по результатам экспертизы отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения; в ходе осуществления контроля, предусмотренного пунктом 2.2.1 настоящего Соглашения; в ходе рассмотрения документов, запрошенных Фондом в соответствии с пунктом 2.2.2 настоящего Соглашения; в ходе проверок, осуществленных органами государственного контроля (надзора), органами муниципального контроля, органами внешнего государственного аудита (контроля), прокуратурой Российской Федерации, органами внутренних

дел (полиции) и иными правоохранительными органами;

з) обнаружения других существенных обстоятельств, указывающих на нецелесообразность или невозможность продолжения работы по Проекту;

и) принятия Фондом решения по результатам осуществления контроля, предусмотренного пунктом 2.2.1 настоящего Соглашения, и/или экспертизы отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения;

к) приостановки в период действия настоящего Соглашения в соответствии с пунктами 1.6, 2.2.4, 2.3.20 или 2.3.23 настоящего Соглашения практической реализации проекта или приостановки расходования средств гранта продолжительностью 180 дней подряд и более;

л) непредоставления софинансирования в сроки и в объемах, предусмотренных пунктом 2.3.25 настоящего Соглашения, отсутствия документального подтверждения наличия такого софинансирования до 1 ноября соответствующего года, невозможности сокращения объема гранта в соответствии с подпунктом «ж» пункта 2.2.5 настоящего Соглашения.

В этом случае Соглашение считается расторгнутым по истечении 10 (десяти) рабочих дней с даты получения Организацией уведомления Фонда о расторжении Соглашения.

2.2.7. Расторгнуть настоящее Соглашение в одностороннем порядке по решению правления Фонда и требовать от Организации возврата гранта в полном объеме в случаях:

а) обнаружения намеренного искажения отчета о целевом использовании средств гранта;

б) обнаружения¹¹, что Проект, либо отдельные работы по нему, имели (имеют) с даты объявления конкурса до даты прекращения действия настоящего Соглашения финансовое обеспечение¹², не предусмотренное настоящим Соглашением, и/или были выполнены ранее;

¹¹ В соответствии с требованиями пункта 14 конкурсной документации о проведении конкурса.

¹² Предоставляемое третьими лицами, включая государственное задание учредителя.

в) обнаружения в заявке, поданной на конкурс, результаты экспертизы которой явились основанием для заключения настоящего Соглашения, недостоверных сведений¹³, повлиявших на допуск заявки к конкурсу и/или существенно повлиявших на положительные выводы экспертов и результат экспертизы в целом;

¹³ В том числе, в случае подписания представленных в составе заявки документов неуполномоченными на то лицами.

г) выявления фактов нарушения пункта 17 конкурсной документации о проведении конкурса (если это существенно повлияло на положительные выводы экспертов и результат экспертизы в целом), а также обнаружения в тексте Соглашения, подписанного уполномоченным лицом Организации и представленного в Фонд, сведений, не соответствующих конкурсной документации¹⁴ о проведении конкурса и зарегистрированной в установленном порядке в Информационно-аналитической системе Фонда заявке, представленной на конкурс;

¹⁴ В части требований конкурсной документации, нарушение которых влекло бы недопуск заявки, поданной на конкурс, к конкурсу.

д) неисполнения Организацией, Руководителем проекта обязанностей, предусмотренных пунктами 2.3.22, 3.2-3.5 настоящего Соглашения;

е) уклонения от осуществления контроля, предусмотренного пунктом 2.2.1 настоящего Соглашения;

ж) обнаружения иных обстоятельств, являющихся основанием для возврата денежных средств в соответствии с законодательством Российской Федерации.

В этом случае Соглашение считается расторгнутым по истечении 10 (десяти) рабочих дней с даты получения Организацией уведомления Фонда о расторжении Соглашения.

2.2.8. По решению правления Фонда в случаях выявления нецелевого¹⁵ использования гранта требовать¹⁶ от Организации возврата денежных средств гранта в объеме выявленного нецелевого использования средств гранта, сокращать объем гранта или расторгнуть настоящее Соглашение в одностороннем порядке и требовать от Организации возврата денежных средств гранта, находящихся в распоряжении Организации и не использованных на дату получения Организацией требования Фонда о возврате указанных денежных средств, а также денежных средств гранта в объеме выявленного нецелевого использования средств гранта, в том числе в случаях:

¹⁵ Пункт 1.1. настоящего Соглашения.

¹⁶ В порядке, установленном локальным нормативным актом Фонда (см. «Порядок требования от организаций возврата денежных средств гранта в случаях выявления нецелевого использования гранта» на сайте Фонда по адресу www.rscf.ru).

а) расходования средств гранта с нарушением пункта 1.6 настоящего Соглашения;

б) расходования средств гранта¹⁷ (помимо накладных расходов Организации) без письменного решения (заявки, визы) Руководителя проекта;

¹⁷ Пункты 2.3.1-2.3.2, 2.3.6-2.3.7 настоящего Соглашения.

в) нарушения пунктов 2.3.14-2.3.15, 2.3.23, и/или обязанностей, предусмотренных абзацами вторым и третьим пункта 2.3.6, абзацем третьим пункта 2.6.3 настоящего Соглашения;

г) включения в состав научного коллектива ученого (исследователя), в любом качестве (руководитель проекта, член научного коллектива) принимающего участие в реализации иных двух¹⁸ или более проектов, поддержанных Фондом или в непосредственном административном подчинении которого находится Руководитель проекта. Включения в состав научного коллектива в качестве основного исполнителя Проекта ученого (исследователя), лишенного¹⁹ такого права на определенный срок вследствие досрочного прекращения ранее поддержанного проекта Фонда по решению правления Фонда;

¹⁸ Руководитель любого проекта Фонда может одновременно дополнительно руководить одним проектом, отобранным Фондом при проведении скоординированных с иностранными партнерами конкурсов, и участвовать в одном проекте Фонда в качестве исполнителя.

¹⁹ Перечень оснований для лишения права участия в проектах в качестве основного исполнителя представлен на сайте Фонда www.rscf.ru в подразделе «Отдельные решения попечительского совета» раздела «Документы».

д) проведения исследований, не являющихся в соответствии с законодательством Российской Федерации фундаментальными или поисковыми; строительства капитальных объектов; ведения образовательной деятельности, организации или проведения научных или образовательных мероприятий (если иное прямо не предусмотрено настоящим Соглашением); осуществления расходов, связанных с созданием Организацией необходимых условий для

выполнения Проекта, за исключением их оплаты из накладных расходов; командирования работников Организации в Фонд и/или на мероприятия, не связанные с выполнением научных исследований по Проекту или с представлением результатов Проекта в рамках научных мероприятий;

е) расходования средств гранта по договорам гражданско-правового характера, не содержащим оцениваемых параметров (технических требований) заказываемых работ или услуг;

расходования средств гранта по договорам гражданско-правового характера или дистанционным трудовым договорам, реализация которых предполагает использование оборудования или материалов, недоступных исполнителю, и/или в случае отсутствия/непредставления подтверждения возможности использования исполнителем таких оборудования или материалов;

расходования средств гранта по договорам гражданско-правового характера или дистанционным трудовым договорам, реализация которых предполагает наличие соответствующего допуска к работе (допуска к медицинской или фармацевтической деятельности, допуска к конфиденциальной или персональной информации) в случае отсутствия (непредставления информации о наличии) соответствующего допуска у исполнителя;

несоответствия выполненных за счет гранта работ или оказанных услуг оцениваемым параметрам (техническим требованиям) указанных договоров гражданско-правового характера;

непредставления в сроки, установленные Фондом, запрошенных Фондом в соответствии с пунктами 2.2.1-2.2.3 настоящего Соглашения документов, подтверждающих факт выполнения работ или оказания услуг и содержащих информацию о соответствии выполненных работ, оказанных услуг оцениваемым параметрам (техническим требованиям) указанных договоров гражданско-правового характера.

2.2.9. Расторгнуть настоящее Соглашение в одностороннем порядке по решению правления Фонда и требовать от Организации возврата гранта за отчетный период при непредставлении отчета, предусмотренного пунктом 2.3.9 настоящего Соглашения, в срок превышающий 15 (пятнадцать) рабочих дней с даты, установленной пунктом 2.3.9 настоящего Соглашения.

В указанном в настоящем пункте случае Соглашение считается расторгнутым по истечении 10 (десяти) рабочих дней с даты получения Организацией уведомления Фонда о расторжении Соглашения.

2.2.10. В случаях, предусмотренных пунктами 2.3.20, 2.3.25, 2.6.16-2.6.17 настоящего Соглашения, принять²⁰ решение о замене Руководителя проекта, партнера, указанного в пункте 2.3.25 настоящего Соглашения, и (или) Организации. На основании данного решения Фонд вправе заключить дополнительное соглашение между Российским научным фондом, прежней либо другой организацией и прежним либо другим руководителем проекта, предусматривающее замену Руководителя проекта и/или Организации, и/или партнера. В случае замены Организации размеры гранта и софинансирования уменьшаются на сумму денежных средств, использованных на реализацию Проекта.

В случае замены Организации Организация обязана передать оборудование, ранее приобретенное в рамках реализации Проекта, в новую организацию или предоставить данное оборудование в безвозмездное пользование новой организации на время реализации Проекта. В случае неисполнения данного условия Организация обязана вернуть в Фонд полную стоимость оборудования в течение 10 (десяти) рабочих дней с момента получения соответствующего требования Фонда.

²⁰ По решению правления Фонда.

2.2.11. Принимать решения о подготовке дополнительных соглашений, содержащих дополнения или изменения настоящего Соглашения.

2.2.12. Приостанавливать перечисление средств гранта по Соглашению до исполнения Организацией требования/ий Фонда в рамках иных соглашений, стороной которых является (являлась) Организация, включая соглашения, прекратившие свое действие, по возврату в Фонд денежных средств иных грантов Фонда, в том числе в объеме выявленного нецелевого использования средств иного гранта Фонда.

2.3. Организация обязуется:

2.3.1. Обеспечить по заявкам Руководителя проекта использование гранта и софинансирования в соответствии с их целевым назначением²¹ (пункт 1.1), условиями предоставления гранта, предусмотренными настоящим Соглашением и сметой расходов на проведение научного исследования (приложение №2 к настоящему Соглашению), имеющей информационный характер и соответствующей ограничениям, установленным пунктами 2.3.6, 2.3.14-2.3.15 настоящего Соглашения.

По истечении срока действия настоящего Соглашения осуществить возврат в Фонд неизрасходованных средств гранта в срок до даты завершения приема Фондом отчетов о целевом использовании средств грантов.

По истечении срока действия настоящего Соглашения в течение 10 (десяти) рабочих дней осуществлять возврат образовавшегося остатка денежных средств гранта в Фонд в случаях его возникновения.

Не допускать оплату для целей проекта работ и услуг партнеров, указанных в пункте 2.3.25 настоящего Соглашения, в том числе их работников, за счет средств Проекта (включая средства софинансирования).

²¹ Расходование средств гранта и софинансирования на строительство капитальных объектов, образовательную деятельность, организацию или проведение научных, образовательных мероприятий не разрешается (за исключением расходов на организацию и проведение на территории Российской Федерации школы для молодых ученых, а также на оплату работы по Проекту молодым ученым (постдокам), отобранным по итогам конкурса, проведенного в соответствии с пунктом 2.3.27 настоящего Соглашения).

2.3.2. На основании письменного решения (заявки, визы) Руководителя проекта в течение 5 (пяти) рабочих дней устанавливать приказом состав (изменение состава) научного коллектива, не противоречащий условиям настоящего Соглашения (пункт 2.6.3), при этом осуществлять контроль соответствия состава научного коллектива условиям Соглашения (в части запрета участия в реализации Проекта ученого, в любом качестве принимающего участие в реализации двух²² или более проектов Фонда).

Представлять заверенные копии данных документов в составе отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения.

На основании письменного решения (заявки, визы) Руководителя проекта в течение 5 (пяти) рабочих дней вносить, утверждая локальным актом, организационно-распорядительным документом, изменения в смету расходов на проведение научного исследования, не противоречащие условиям настоящего Соглашения (пункты 2.3.6, 2.3.14, 2.3.15).

²² Руководитель любого проекта Фонда может одновременно дополнительно руководить одним проектом, отобранным Фондом при проведении скоординированных с иностранными партнерами конкурсов, и участвовать в одном проекте Фонда в качестве исполнителя.

2.3.3. Предоставить на основании нормативного акта Организации научному коллективу для проведения научного исследования пригодное для работы помещение, а также доступ к имеющейся экспериментальной базе Организации.

2.3.4. Дополнить, при необходимости, действующий трудовой²³ договор с Руководителем проекта в соответствии с настоящим Соглашением²⁴.

трудовой (срочный трудовой) договор на время выполнения Проекта в соответствии с настоящим Соглашением²⁵ в том случае, если Руководитель проекта не состоит в трудовых отношениях с Организацией.

Поручить²⁶, при необходимости, выполнение Проекта и настоящего Соглашения Руководителю проекта (для Руководителя проекта - руководителя Организации – получить, при необходимости, разрешение уполномоченного органа юридического лица либо собственника имущества Организации, либо уполномоченного собственником лица (органа) на выполнение работ по гранту (выполнение научно-исследовательских работ)).

Трудовой договор с Руководителем проекта не может быть договором о дистанционной работе.

Трудовой договор с Руководителем проекта должен предусматривать его очное участие в выполнении работ по Проекту на территории Организации в течение не менее 180 дней для российских²⁷ и 90 дней для зарубежных ученых (в 2021 году - не менее 120 дней для российских и 60 дней для зарубежных ученых).

²³ В соответствии со статьями 91, 100 Трудового кодекса Российской Федерации (далее – ТК РФ) исчисление продолжительности рабочего времени осуществляется исходя из еженедельного графика работы (за исключением (ст. 104 ТК РФ) работников, занятых на круглосуточных непрерывных работах, а также на других видах работ, где по условиям производства (работы) не может быть соблюдена установленная ежедневная или еженедельная продолжительность рабочего времени).

В случае, если Руководитель проекта не является гражданином Российской Федерации, Организацией должны быть выполнены все процедуры, предусмотренные законодательством Российской Федерации при трудоустройстве иностранных граждан.

²⁴ В том числе в соответствии с пунктами 2.6.10-2.6.14 настоящего Соглашения.

²⁵ В том числе в соответствии с пунктами 2.6.10-2.6.14 настоящего Соглашения.

²⁶ В соответствии со статьей 16 ТК РФ фактический допуск работника к работе без ведома или поручения работодателя запрещается.

²⁷ Граждане Российской Федерации, являющиеся налоговыми резидентами Российской Федерации на момент объявления конкурса.

2.3.5. Заключение с каждым из членов научного коллектива гражданско-правовые или трудовые²⁸ (срочные трудовые) договоры, если члены научного коллектива не состоят в гражданско-правовых или трудовых отношениях с Организацией. При необходимости дополнять действующие гражданско-правовые или трудовые договоры с членами научного коллектива в соответствии с настоящим Соглашением.

Поручить²⁹, при необходимости, выполнение работ по Проекту членам научного коллектива.

²⁸ ТК РФ не предусматривает возможность заключения трудового договора о дистанционной работе с гражданином, проживающим и осуществляющим трудовую деятельность за пределами территории Российской Федерации.

²⁹ В соответствии со статьей 16 ТК РФ фактический допуск работника к работе без ведома или поручения работодателя запрещается.

2.3.6. На основании письменного поручения (заявки, визы) Руководителя проекта ежегодно выплачивать всем³⁰ членам научного коллектива и лицам категории «вспомогательный персонал» вознаграждение за выполнение работ по Проекту за счет гранта. Предоставлять исчерпывающую информацию о выплатах членам научного коллектива в составе отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения.

Общий размер ежегодного вознаграждения³¹ каждого из членов научного коллектива не должен превышать 15 (пятнадцать) процентов от суммы ежегодного вознаграждения всех членов

научного коллектива³².

Размер ежегодного вознаграждения всех членов научного коллектива в возрасте до 39 лет (включительно), входящих в состав научного коллектива, не может быть меньше 30 (тридцати) процентов от суммы ежегодного вознаграждения всех членов научного коллектива.

Своевременно исчислять и уплачивать за счет средств гранта обязательные бюджетные и иные платежи, связанные с выплатой вознаграждения³³ за выполнение работ по Проекту Руководителю проекта, членам научного коллектива и лицам категории «вспомогательный персонал» (при их наличии). После перечисления указанных платежей по письменному требованию члена научного коллектива и/или лица категории «вспомогательный персонал» Организация обязана выдать ему в течение 5 (пяти) рабочих дней документы установленного образца (справки), подтверждающие факт и размеры уплаты обязательных бюджетных и иных платежей, связанных с выплатой вознаграждения данному члену научного коллектива (лицу категории «вспомогательный персонал»).

³⁰ Лица, не являющиеся налоговыми резидентами Российской Федерации, могут осуществлять работы по Проекту на безвозмездной основе в рамках договора гражданско-правового характера (за исключением Руководителя проекта).

³¹ Здесь и далее вознаграждение включает сумму страховых взносов во внебюджетные фонды.

³² Гарантированные законодательством Российской Федерации компенсационные выплаты работнику при повреждении здоровья или в случае смерти работника вследствие несчастного случая на производстве либо профессионального заболевания, а также связанные с повреждением здоровья дополнительные расходы на медицинскую, социальную и профессиональную реабилитацию либо соответствующие расходы в связи со смертью работника производятся за счет Организации.

³³ Налоги, сборы и иные обязательные взносы, уплачиваемые в бюджет соответствующего уровня бюджетной системы Российской Федерации и (или) государственные внебюджетные фонды в порядке и на условиях, которые определяются законодательством Российской Федерации.

2.3.7. На основании письменного решения (заявки, визы) Руководителя проекта производить в установленные в Организации сроки оплату за счет гранта иных (помимо выплаты вознаграждения членам научного коллектива и лицам категории «вспомогательный персонал») расходов, связанных с выполнением Проекта.

2.3.8. Вести отдельный учет денежных операций, произведенных при использовании гранта (включая учет накладных расходов по гранту Фонда).

2.3.9. Ежегодно в срок до 15 декабря включительно представлять в Фонд отчет (итоговый отчет) о выполнении Проекта, а в срок до 1 февраля включительно – отчет о целевом использовании средств гранта, по установленным формам³⁴.

В случаях представления подписанных в установленном порядке простой электронной подписью отчетов о выполнении Проекта через Информационно-аналитическую систему Фонда в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» по адресу <https://grant.rscf.ru> (далее – ИАС), по запросу Фонда представлять распечатанные из ИАС и заверенные Организацией копии указанных отчетов на бумажном носителе в течение 5 (пяти) рабочих дней с момента получения соответствующего запроса.

³⁴ Формы отчета о целевом использовании средств гранта и отчета (итогового отчета) о выполнении Проекта устанавливаются Фондом. Прием Фондом отчетов осуществляется по рабочим дням с 9:00 до 17:00 мск.

2.3.10. Обеспечить контроль за ходом выполнения научным коллективом научного исследования в соответствии с планом работ научного исследования.

2.3.11. Незамедлительно уведомлять Фонд о наступлении обстоятельств, которые могут привести к невыполнению (частичному выполнению) Проекта, в том числе об утрате оборудования или материалов (утрате доступа к оборудованию или материалам), необходимых

для выполнения Проекта.

2.3.12. В установленные Фондом сроки предоставлять Фонду и его уполномоченным представителям информацию и документы, необходимые для проведения проверок исполнения Организацией и научным коллективом условий и цели, установленных настоящим Соглашением, и соответствия представленных Организацией и научным коллективом отчетов (пункт 2.3.9) фактическому состоянию дел, а также устранять в установленный срок выявленные в ходе таких проверок замечания.

2.3.13. Уведомлять Фонд в течение 5 (пяти) рабочих дней с соблюдением требований пункта 6.9 настоящего Соглашения:

а) о прекращении трудового (срочного трудового) договора с Руководителем проекта и основаниях для его прекращения, об изменении трудового (срочного трудового) договора с Руководителем проекта в части изменения места работы или иных условий, предусмотренных настоящим Соглашением, о предоставлении в текущем календарном году Руководителю проекта отпуска без сохранения заработной платы общей продолжительностью более 30 календарных дней, по уходу за ребенком³⁵ общей продолжительностью более 180 календарных дней;

³⁵ Уведомление Фонда о предоставлении отпуска по беременности и родам, отпуска работникам, усыновившим ребенка, не производится. В связи с действием трудового договора в указанный период возможно расходование средств гранта (за исключением выплаты вознаграждения Руководителю проекта) на основании письменного поручения (заявки, визы) Руководителя проекта.

б) об изменении места нахождения, фактического, почтового адресов, платежных реквизитов и иных идентифицирующих данных Организации, указанных в настоящем Соглашении;

в) о нарушении обязательств по уплате налогов в бюджеты всех уровней или обязательных платежей в государственные внебюджетные фонды; о начале процедур реорганизации, ликвидации, банкротства; об участии в качестве ответчика в судебных делах, по которым судом применены или могут быть применены в отношении Организации обеспечительные меры, поименованные в подпунктах «а» и «б» пункта 6.1.3 настоящего Соглашения;

г) о нарушениях условий настоящего Соглашения, выявленных в ходе проверок органами государственного контроля (надзора), органами муниципального контроля, органами внешнего государственного аудита (контроля), прокуратурой Российской Федерации, органами внутренних дел (полиции) и иными правоохранительными органами;

д) о приостановке в период действия настоящего Соглашения в соответствии с пунктами 1.6, 2.2.4, 2.3.20 или 2.3.23 настоящего Соглашения практической реализации проекта или о приостановке расходования средств гранта продолжительностью 180 дней подряд и более;

е) о наступлении обстоятельств, которые могут привести к непредоставлению софинансирования в сроки и в объемах, предусмотренных пунктом 2.3.25 настоящего Соглашения;

ж) о наступлении обстоятельств, которые могут привести к невыполнению пункта 2.3.27 настоящего Соглашения.

2.3.14. Использовать в 2021 году не более 5 процентов³⁶ от гранта в качестве накладных расходов³⁷ Организации.

³⁶ В 2021 году – в соответствии с поданной на конкурс заявкой. Сметы последующих лет могут предусматривать накладные расходы организации в размере, соответствующем требованиям конкурсной документации о проведении конкурса.

³⁷ Применительно к настоящему Соглашению накладные расходы – это расходы, непосредственно связанные с созданием Организацией необходимых условий для выполнения Проекта членами научного коллектива.

2.3.15. Не использовать в 2021 году средства³⁸ гранта на оплату научно-исследовательских работ сторонних организаций, выполненных в целях предоставления гранта, указанных в пункте 1.1 настоящего Соглашения.

³⁸ В 2021 году – в соответствии с поданной на конкурс заявкой. Сметы последующих лет могут предусматривать оплату научно-исследовательских работ сторонних организаций в размере, соответствующем требованиям конкурсной документации о проведении конкурса.

2.3.16. В случаях расторжения Соглашения в одностороннем порядке по решению правления Фонда обеспечить в течение 10 (десяти) рабочих дней с даты получения Организацией уведомления Фонда о расторжении Соглашения возврат Фонду:

денежных средств гранта, не использованных на дату получения Организацией уведомления Фонда о расторжении Соглашения, в случаях, предусмотренных пунктами 2.2.6, 2.2.8 настоящего Соглашения, а также представить³⁹ в месячный срок отчеты, указанные в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения,

денежных средств гранта в полном объеме в случаях, предусмотренных пунктом 2.2.7 настоящего Соглашения;

денежных средств гранта за отчетный период в случае, предусмотренном пунктом 2.2.9 настоящего Соглашения.

³⁹ В случаях расходования средств гранта в отчетном периоде.

2.3.17. В случае принятия решения правлением Фонда о замене Организации по основаниям, предусмотренным пунктом 2.6.16 настоящего Соглашения, заключить дополнительное соглашение к Соглашению, предусматривающее замену Организации, вернуть в Фонд все не использованные на дату перехода (перевода) Руководителя проекта на работу в другую организацию денежные средства гранта в течение 10 (десяти) рабочих дней с даты принятия решения правлением Фонда о замене Организации, а также представить⁴⁰ в месячный срок отчеты, указанные в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения.

⁴⁰ В случаях расходования средств гранта в отчетном периоде.

2.3.18. В случае принятия правлением Фонда решения о нецелесообразности продолжения Проекта по результатам рассмотрения уведомления, поступившего в Фонд в соответствии с пунктами 2.3.11 и 2.6.1 настоящего Соглашения, или предложения, поступившего в Фонд в соответствии с пунктами 2.3.20, 2.6.16-2.6.17 настоящего Соглашения, вернуть в Фонд все денежные средства гранта, не использованные на дату получения Организацией требования Фонда о возврате указанных денежных средств, в течение 10 (десяти) рабочих дней с указанной даты, а также представить⁴¹ в месячный срок отчеты, указанные в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения.

⁴¹ В случаях расходования средств гранта в отчетном периоде.

2.3.19. Принять исчерпывающие меры по представлению в месячный срок отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения, в случаях смерти, недееспособности, длительных, приводящих к ненадлежащему выполнению плана работ научного исследования, болезни или отсутствия Руководителя проекта.

2.3.20. В случаях прекращения в период реализации Проекта трудового (срочного трудового) договора с Руководителем проекта; заключения⁴² Руководителем проекта трудового (срочного трудового) договора с другой организацией, влекущего изменение трудового (срочного трудового) договора Руководителя проекта с Организацией в части изменения условий, предусмотренных настоящим Соглашением; смерти; недееспособности; длительных, приводящих к ненадлежащему выполнению плана работ научного исследования болезни или отсутствия Руководителя проекта немедленно приостановить хозяйственную деятельность, связанную с реализацией Проекта, и в месячный срок направить в Фонд предложение:

о замене Руководителя проекта с приложением письменного согласия⁴³ на это всех (основных) членов научного коллектива, а также необходимых данных о другом руководителе проекта⁴⁴ и его письменного согласия на руководство Проектом, письменного согласия Организации на заключение дополнительного соглашения между Российским научным фондом, другим руководителем проекта и Организацией о предоставлении гранта к Соглашению;

о нецелесообразности продолжения Проекта с письменным изложением своего мнения по данному вопросу;

о согласии на замену⁴⁵ Организации и на заключение в соответствии с пунктом 2.2.10 настоящего Соглашения соответствующего дополнительного соглашения к Соглашению.

⁴² Если Руководитель проекта уведомил Организацию о соответствующем факте.

⁴³ Подписи членов научного коллектива на указанном представлении должны быть заверены в установленном порядке Организацией либо нотариусом.

⁴⁴ В соответствии с формой, установленной в конкурсной документации.

⁴⁵ В случае прекращения в период реализации Проекта трудового (срочного трудового) договора с Руководителем проекта или заключения Руководителем проекта нового трудового (срочного трудового) договора с другой организацией.

2.3.21. Обеспечить в рамках своей компетенции исполнение требований пунктов 3.2-3.5 настоящего Соглашения.

2.3.22. В случае принятия правлением Фонда решения о возврате денежных средств гранта в объеме выявленного нецелевого использования средств гранта обеспечить в течение 10 (десяти) рабочих дней с даты получения Организацией соответствующего уведомления Фонда возврат Фонду указанных денежных средств гранта.

2.3.23. Не осуществлять расходование средств гранта в случаях:

а) окончания действия (отсутствия) локальных актов и/или трудового (срочного трудового) договора с Руководителем проекта, предусмотренных абзацем первым пункта 2.3.2, пунктами 2.3.3-2.3.4 настоящего Соглашения – до момента исполнения обязанностей, предусмотренных указанными пунктами настоящего Соглашения;

б) наступления обстоятельств, предусмотренных пунктом 2.3.11, подпунктами «а»⁴⁶, «в», «г», «е» пункта 2.3.13 настоящего Соглашения – до момента принятия Фондом решения о продолжении Проекта;

⁴⁶ В случаях предоставления в текущем календарном году руководителю проекта отпуска/отпусков без сохранения

в) неисполнения Организацией и/или Руководителем проекта обязанностей, предусмотренных следующими пунктами настоящего Соглашения:

2.3.9, 2.6.3-2.6.4, 2.6.10, 2.6.14-2.6.15 – до момента исполнения обязанностей, предусмотренных указанными пунктами настоящего Соглашения;

2.3.12 – до момента принятия Фондом решения о продолжении Проекта;

г) несоответствия письменного решения (заявки) Руководителя проекта целевому назначению гранта (пункт 1.1), условиям настоящего Соглашения.

2.3.24. В порядке⁴⁷, установленном Правительством Российской Федерации, обеспечивать размещение в информационных системах, определенных Правительством Российской Федерации, сведений:

о начинаемых работах;

о правообладателях и правах на созданные в процессе выполнения работ результаты интеллектуальной деятельности, способные к правовой охране в качестве изобретения, полезной модели, промышленного образца или имеющие правовую охрану как база данных, топология интегральных микросхем или программа для электронно-вычислительных машин, а также сведения об изменении состояния их правовой охраны и практическом применении (внедрении) результатов интеллектуальной деятельности.

⁴⁷ Постановление Правительства Российской Федерации от 12 апреля 2013 г. № 327 «О единой государственной информационной системе учета научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ гражданского назначения».

2.3.25. Обеспечить софинансирование Проекта в денежной форме в объемах не менее:

в 2021 году – 8000000 (восемь миллионов) рублей 00 копеек;

в 2022 году – 8000000 (восемь миллионов) рублей 00 копеек;

в 2023 году – 8000000 (восемь миллионов) рублей 00 копеек.

Источником софинансирования являются средства следующих партнеров⁴⁸:

Автономная некоммерческая организация "Развитие научных исследований в медицине",
ИНН 7813643900

⁴⁸ Как указано в заявке на конкурс.

Организация может направить в Фонд предложение об изменении состава партнеров, предусмотренного настоящим Соглашением. Данное предложение должно содержать: сведения о новом партнере (в том числе - адреса сайтов партнера в сети «Интернет»), планируемый объем софинансирования по годам, информацию о планируемом использовании партнером результатов Проекта в осуществлении его хозяйственной деятельности, в том числе о способе использования, о намерениях по внедрению на основании прогнозируемых результатов Проекта новой или усовершенствованию производимой продукции (товаров, работ, услуг), новых или усовершенствованных применяемых технологий (с приложением подтверждающих документов).

В качестве софинансирования могут использоваться любые источники финансирования в денежной форме, разрешенные законодательством Российской Федерации. В качестве софинансирования могут использоваться средства, затраченные непосредственно на реализацию Проекта (без учета накладных), по договорам на НИОКР, заключенным с партнерами с целью софинансирования Проекта и предусматривающим выполнение работ по тематике Проекта. Такие договоры на НИОКР должны предусматривать выполнение положений пунктов 3.2-3.5 настоящего Соглашения.

В целях софинансирования Проекта (за исключением расходов на организацию и проведение на территории Российской Федерации школы для молодых ученых, а также на оплату работы по Проекту молодым ученым (постдокам), отобранным по итогам конкурса, проведенного по итогам конкурса, проведенным в соответствии с пунктом 2.3.27 настоящего Соглашения) в течение всего периода практической реализации Проекта не могут привлекаться иные, отличные от предоставленных партнерами, средства, в том числе средства государственного задания, собственные средства организации и гранты иных фондов.

2.3.26. Документально подтверждать наличие софинансирования до 31 июля соответствующего года.

2.3.27. Обеспечить участие в Проекте **трех** имеющих ученую степень молодых ученых (постдоков), ранее привлеченных на основе открытого конкурса для выполнения работ по проекту поддержанному в 2017 году грантом Российского научного фонда по итогам открытого публичного конкурса на получение грантов Российского научного фонда по мероприятию «Проведение исследований научными лабораториями мирового уровня в рамках реализации приоритетов научно-технологического развития Российской Федерации» Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

В случае расторжения трудового договора с молодым ученым (постдоком) привлечь в течение последующих шести месяцев реализации Проекта в состав научного коллектива иного молодого ученого (постдока) в возрасте до 35 лет включительно (на момент объявления указанного конкурса) из других организаций на основе открытого конкурса с последующим заключением трудового договора.

Продолжительность рабочего времени, предусмотренная трудовым договором с каждым молодым ученым, должна составлять не менее нормальной⁴⁹ (сокращенной⁵⁰ в случаях, предусмотренных законодательством Российской Федерации) продолжительности рабочего времени. Организация за счет собственных ресурсов⁵¹ должна обеспечить не менее 50 (пятидесяти) процентов средств для оплаты их работы по Проекту.

⁴⁹ В соответствии со статьей 91 Трудового кодекса Российской Федерации.

⁵⁰ В соответствии со статьей 92 Трудового кодекса Российской Федерации.

⁵¹ Средства софинансирования не относятся к указанным ресурсам.

2.4. Организация вправе:

2.4.1. Направлять Руководителю проекта запросы о предоставлении информации и документов, необходимых для проведения проверок исполнения Руководителем проекта условий и цели настоящего Соглашения.

2.4.2. Проверять по собственной инициативе и по поручению Фонда соответствие представленных Руководителем отчетов (пункт 2.3.9) фактическому состоянию дел с направлением в Фонд заключения, составленного по результатам указанной проверки.

2.4.3. Направить в Фонд обращение о расторжении данного Соглашения и возврате Фонду гранта в полном объеме.

2.5. Организация гарантирует, что Проект:

а) не является аналогичным⁵² по содержанию иной научной (научно-технической) программе и (или) иному научному (научно-техническому) проекту, по которым Организация получает финансирование из других источников;

⁵² Проекты, аналогичные по целям, задачам, объектам, предметам и методам исследований, а также ожидаемым

б) не будет иметь в период его реализации других источников финансирования, помимо предусмотренных настоящим Соглашением.

2.6. Руководитель проекта обязуется:

2.6.1. Обеспечить выполнение Проекта в соответствии с заявкой, поданной на конкурс, и планом работ научного исследования. Незамедлительно уведомлять Фонд и Организацию о наступлении обстоятельств, влияющих или способных повлиять на надлежащее исполнение обязательств Руководителя проекта по настоящему Соглашению, о невозможности получения ожидаемых результатов Проекта или нецелесообразности его продолжения.

2.6.2. Обеспечить реализацию работ по Проекту в полном объеме и в установленные настоящим Соглашением сроки.

2.6.3. Сформировать научный коллектив для проведения научного исследования. При необходимости вносить изменения в персональный состав научного коллектива. При этом:

доля членов научного коллектива, непосредственно занятых выполнением научных исследований, в возрасте до 39 лет (включительно) в общей численности членов научного коллектива должна составлять не менее 40 (сорока) процентов в течение всего периода практической реализации Проекта;

общее число членов научного коллектива (вместе с Руководителем проекта и привлеченными в соответствии с пунктом 2.3.27 настоящего Соглашения молодыми учеными) не может превышать 30 человек;

членом научного коллектива Проекта не может являться ученый, в любом качестве принимающий участие в реализации двух⁵³ или более проектов, ранее поддержанных Фондом;

⁵³ Руководитель любого проекта Фонда может одновременно дополнительно руководить одним проектом, отобранным Фондом при проведении скоординированных с иностранными партнерами конкурсов, и участвовать в одном проекте Фонда в качестве исполнителя.

членом научного коллектива Проекта не может являться работник Организации, в непосредственном административном подчинении которого находится Руководитель проекта;

основным исполнителем Проекта не может являться ученый, лишенный⁵⁴ такого права на определенный срок вследствие досрочного прекращения ранее поддержанного проекта Фонда по решению правления Фонда.

⁵⁴ Перечень оснований для лишения права участия в проектах в качестве основного исполнителя представлен на сайте Фонда www.rscf.ru в подразделе «Отдельные решения попечительского совета» раздела «Документы».

В случаях изменения состава основных исполнителей Проекта, указанных в заявке, поданной на конкурс, представлять в составе отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения, сведения о новых основных исполнителях Проекта в соответствии с формой 2 приложения № 1 к конкурсной документации о проведении конкурса.

2.6.4. Заключить с Организацией на время реализации Проекта трудовой (срочный трудовой) договор, если такой договор не был заключен им ранее, либо инициировать, при необходимости, изменения в действующий трудовой договор с Организацией в соответствии с настоящим Соглашением.

Трудовой договор с Руководителем проекта не может быть договором о дистанционной работе.

Трудовой договор с Руководителем проекта должен предусматривать его очное участие в выполнении работ по Проекту на территории Организации в течение не менее 180 дней для российских⁵⁵ и 90 дней для зарубежных ученых (в 2021 году - не менее 120 дней для российских и 60 дней для зарубежных ученых).

⁵⁵ Граждане Российской Федерации, являющиеся налоговыми резидентами Российской Федерации на момент объявления конкурса.

2.6.5. Сделать результаты научных исследований общественным достоянием в соответствии с законодательством Российской Федерации, опубликовав⁵⁶ в ходе реализации Проекта при соблюдении условий пункта 2.6.6 настоящего Соглашения не менее 40 различных публикаций⁵⁷ по тематике проекта в изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (Scopus).

⁵⁶ В соответствии с заявкой, поданной на конкурс.

⁵⁷ В случае представления публикации в изданиях, индексируемых в базе данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (Scopus), входящих в первый квартиль (Q1) по импакт-фактору JCR Science Edition или JCR Social Sciences Edition, по SJR (принадлежность издания к Q1 в Scopus определяется по базе данных <http://www.scimagojr.com/>), данная статья учитывается как две публикации.

2.6.6. При обнародовании результатов научной работы, выполненной в рамках поддержанного Фондом Проекта, независимо от времени такого обнародования, указывать на получение финансовой поддержки от Фонда («Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-30027)» или аналог на языке⁵⁸ обнародования), на Организацию, и, при необходимости, на партнеров, указанных в пункте 2.3.25 настоящего Соглашения.

В течение трех лет после завершения Проекта представлять Фонду информацию об обнародовании результатов научной работы, выполненной в рамках поддержанного Фондом Проекта, не позднее трех месяцев с момента появления соответствующей публикации.

⁵⁸ Полное наименование Фонда на английском языке – Russian Science Foundation, сокращенное наименование – RSF.

2.6.7. Представлять Организации предложения по выплате за счет гранта вознаграждения членам научного коллектива и лицам категории «вспомогательный персонал». Вознаграждение должен получать⁵⁹ ежегодно каждый член научного коллектива и каждое лицо категории «вспомогательный персонал».

⁵⁹ Лица, не являющиеся налоговыми резидентами Российской Федерации, могут осуществлять работы по Проекту на безвозмездной основе в рамках договора гражданско-правового характера (за исключением Руководителя проекта).

2.6.8. Согласовывать с Организацией изменение персонального и численного состава научного коллектива.

2.6.9. Представлять Организации предложения по оплате за счет средств гранта иных (помимо выплаты вознаграждения членам научного коллектива и лицам категории «вспомогательный персонал») расходов, связанных с выполнением Проекта.

2.6.10. Ежегодно представлять Организации отчет (итоговый отчет) о выполнении Проекта (пункт 2.3.9) для направления в Фонд. В случаях, предусмотренных пунктами 2.3.16-2.3.18

настоящего Соглашения, представить Организации отчет (итоговый отчет) о выполнении Проекта (пункт 2.3.9) в срок до 15 (пятнадцати) рабочих дней с даты получения Организацией соответствующего уведомления (требования) Фонда.

2.6.11. Предоставлять по запросу Фонда или Организации информацию и документы, необходимые для проведения проверок исполнения Руководителем проекта условий и цели настоящего Соглашения, соответствия представленных Руководителем проекта отчетов (пункт 2.3.9) фактическому состоянию дел, а также устранять в установленный срок выявленные в ходе таких проверок нарушения условий настоящего Соглашения.

2.6.12. Уведомлять Фонд в течение 5 (пяти) рабочих дней с соблюдением требований пункта 6.9 настоящего Соглашения:

а) о прекращении своего трудового (срочного трудового) договора с Организацией, об изменении своего трудового (срочного трудового) договора с Организацией в части изменения места работы или иных условий, предусмотренных настоящим Соглашением, о предоставлении в текущем календарном году Руководителю проекта отпуска без сохранения заработной платы общей продолжительностью более 30 календарных дней, по уходу за ребенком⁶⁰ общей продолжительностью более 180 календарных дней;

⁶⁰ Уведомление Фонда о предоставлении отпуска по беременности и родам, отпуска работникам, усыновившим ребенка, не производится. В связи с действием трудового договора в указанный период возможно расходование средств гранта (за исключением выплаты вознаграждения Руководителю проекта) на основании письменного поручения (заявки, визы) Руководителя проекта.

б) о наступлении обстоятельств, которые могут привести к невыполнению пункта 2.6.18 настоящего Соглашения.

2.6.13. В случае возникновения в ходе реализации Проекта сведений, отнесенных в установленном законом порядке к сведениям, составляющим государственную тайну или к иной информации ограниченного доступа, незамедлительно уведомлять Организацию и Фонд.

2.6.14. В случае возникновения исключительных прав на результаты интеллектуальной деятельности, созданные при выполнении Проекта, незамедлительно уведомлять Организацию и предоставлять исчерпывающую информацию о возникновении таких прав, а также сведения об изменении состояния их правовой охраны и практическом применении (внедрении) результатов интеллектуальной деятельности в составе отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения.

2.6.15. Обеспечить в рамках своей компетенции исполнение требований пунктов 3.2-3.5 настоящего Соглашения.

2.6.16. Направить в месячный срок в Фонд в случаях: письменного отказа Организации от исполнения Соглашения; начала процедур ликвидации, банкротства Организации; заключения⁶¹ Руководителем проекта нового трудового (срочного трудового) договора с другой организацией; установления фактов существенного нарушения Организацией условий Соглашения или возникновения по вине Организации иных препятствий для успешного выполнения Проекта – мотивированное предложение:

о замене Организации, к которому должны прилагаться: письменное согласие другой организации, соответствующей условиям конкурсной документации о проведении конкурса, на заключение дополнительного соглашения к Соглашению, предусматривающего замену Организации, письменное согласие⁶² всех (основных) членов научного коллектива, письменное согласие или мотивированное возражение Организации;

о нецелесообразности продолжения Проекта с письменным изложением своего мнения по данному вопросу на бумажном носителе.

⁶¹ Если таковое влечет замену Организации. В таком случае Руководитель проекта обязан уведомить Организацию о соответствующем факте.

⁶² Подписи членов научного коллектива на указанном согласии должны быть удостоверены в установленном порядке Организацией либо нотариусом.

2.6.17. Направить в месячный срок в Фонд в случае наступления обстоятельств⁶³ личного характера, которые могут привести к ненадлежащему выполнению плана работ научного исследования, предложение:

о замене Руководителя проекта с приложением письменного согласия⁶⁴ на это основных членов научного коллектива, а также необходимых данных о другом руководителе проекта⁶⁵ и его письменного согласия на руководство Проектом, письменного согласия Организации на заключение дополнительного соглашения между Российским научным фондом, другим руководителем проекта и Организацией о предоставлении гранта к Соглашению⁶⁶;

о нецелесообразности продолжения Проекта с письменным изложением своего мнения по данному вопросу на бумажном носителе.

⁶³ Длительные болезнь или командировка Руководителя проекта, изменение региона (страны) пребывания, иные обстоятельства.

⁶⁴ Подписи Руководителя проекта и основных членов научного коллектива на указанном представлении должны быть заверены в установленном порядке Организацией либо нотариусом.

⁶⁵ В соответствии с формой, установленной в конкурсной документации.

⁶⁶ В случае несогласия Организации с заключением дополнительного соглашения к Соглашению и (или) ее отказа либо уклонения от передачи Руководителю проекта письменного изложения своего мнения по данному вопросу на бумажном носителе данный факт должен быть отражен в предложении.

2.6.18. Ежегодно организовывать на территории Российской Федерации школу молодых ученых по тематике Проекта (далее – школа) с участием в каждой в качестве лекторов не менее чем десяти ведущих ученых, а также в качестве слушателей не менее двадцати молодых ученых в возрасте до 35 лет включительно. Программы и отчеты о проведении мероприятий должны размещаться в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» на сайте организации.

Уведомлять Фонд за 25 (двадцать пять) рабочих дней до проведения школы о дате, месте ее проведения, программе.

Предоставлять право участия в школе работникам и членам экспертных советов Фонда.

Предоставлять Фонду программы школ и списки их участников (с указанием принадлежности участников к российским, зарубежным ученым, российским молодым ученым, аспирантам (ординаторам, интернам, адъюнктам) и студентам очной формы обучения) в составе отчетов, указанных в пункте 2.3.9 настоящего Соглашения.

2.7. Руководитель проекта вправе:

2.7.1. В период действия трудового (срочного трудового) договора с Организацией самостоятельно распоряжаться грантом в соответствии с его целевым назначением и условиями настоящего Соглашения. Получать от Организации сведения о расходовании гранта.

2.7.2. Привлекать для выполнения Проекта иных исполнителей на основании заключаемых с ними Организацией трудовых (срочных трудовых) и/или гражданско-правовых договоров в соответствии с законодательством Российской Федерации, соблюдая требования к отчетности и целевому использованию гранта.

2.7.3. Вносить изменения в состав научного коллектива.

2.7.4. Направить в Фонд предложение о сокращении гранта.

2.8. Руководитель проекта гарантирует, что Проект:

а) не является аналогичным⁶⁷ по содержанию иной научной (научно-технической) программе и (или) иному научному (научно-техническому) проекту, по которым Руководитель проекта получает вознаграждение из других источников или в которых Руководитель проекта участвует на безвозмездной основе;

⁶⁷ Проекты, аналогичные по целям, задачам, объектам, предметам и методам исследований, а также ожидаемым результатам. Рассмотрение Проекта на совпадение проводится экспертным советом Фонда.

б) не будет иметь в период его реализации других источников финансирования, помимо предусмотренных настоящим Соглашением.

2.9. Руководитель проекта согласен с опубликованием Фондом аннотаций Проекта и отчетов о выполнении Проекта, в том числе в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», а также с использованием Фондом в некоммерческих целях отчетных материалов с результатами Проекта в деятельности Фонда.

3. Права Сторон на результаты интеллектуальной деятельности

3.1. Права на результаты интеллектуальной деятельности, созданные при выполнении Проекта (далее – РИД), принадлежат исполнителям этого Проекта.

3.2. Российская Федерация может использовать для государственных нужд результаты интеллектуальной деятельности, созданные при выполнении Проекта, на условиях безвозмездной простой (неисключительной) лицензии, предоставленной правообладателем государственному заказчику, с выплатой государственным заказчиком вознаграждения автору, авторам результатов интеллектуальной деятельности.

3.3. Организация, не являющаяся правообладателем⁶⁸ РИД в течение срока действия исключительных прав на РИД имеет право его использования в собственном производстве на условиях простой (неисключительной) лицензии с выплатой правообладателю вознаграждения, размер, условия и порядок выплаты которого определяются договором между ними.

⁶⁸ В соответствии со статьей 1228 ГК РФ автором РИД признается гражданин, творческим трудом которого создан такой результат; право на РИД, созданный творческим трудом, первоначально возникает у его автора; это право может быть передано автором другому лицу по договору, а также может перейти к другим лицам по иным основаниям, установленным законом (в том числе в соответствии со статьей 1370 Гражданского Кодекса Российской Федерации исключительное право на служебное изобретение, служебную полезную модель или служебный промышленный образец и право на получение патента принадлежат работодателю, если трудовым или гражданско-правовым договором между работником и работодателем не предусмотрено иное).

3.4. В случае принятия правообладателем⁶⁹ исключительных прав на РИД решения о прекращении поддержания в силе охранного документа на РИД, он обязан не позднее трех месяцев до момента прекращения действия охранного документа на РИД письменно уведомить об этом Организацию и Руководителя проекта с предложением о заключении договора о переуступке им своих исключительных прав.

⁶⁹ Не являющимся Организацией и/или Руководителем проекта.

3.5. При отчуждении правообладателем исключительных прав на РИД в соответствующие договоры должно включаться требование, предусмотренное пунктом 2 статьи 9 Федерального закона от 2 ноября 2013 г. № 291-ФЗ «О Российском научном фонде и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» (пункт 3.2 настоящего Соглашения), а также требования, предусмотренные пунктами 3.3, 3.4 и данным пунктом настоящего Соглашения.

4. Ответственность Сторон

4.1. За неисполнение или ненадлежащее исполнение условий настоящего Соглашения Стороны несут ответственность, предусмотренную законодательством Российской Федерации и настоящим Соглашением.

4.2. Организация несет ответственность за:

4.2.1. Произошедшее по ее вине нецелевое использование денежных средств гранта.

4.2.2. Отсутствие контроля (ненадлежащий контроль) за расходованием денежных средств гранта, повлекшее его нецелевое использование Руководителем проекта и(или) третьими лицами.

4.2.3. Непредставление или несвоевременное представление в Фонд отчета о целевом использовании средств гранта.

4.3. Недостижение заявленных в плане работ научных исследований научных результатов не может быть основанием материальной ответственности Организации и Руководителя проекта.

5. Условия освобождения Сторон от ответственности

5.1. Стороны освобождаются от ответственности за частичное или полное неисполнение обязательств по настоящему Соглашению в случае наступления обстоятельств непреодолимой силы (форс-мажор).

Для целей настоящего Соглашения «форс-мажор» означает событие, находящееся вне возможности реального контроля любой из Сторон и приводящее к тому, что выполнение Стороной ее обязательств по Соглашению становится невозможным или настолько бессмысленным, что в данных обстоятельствах считается невозможным.

5.2. Форс-мажор характеризуется, но не ограничивается наличием следующих обстоятельств: война, волнения, общественные беспорядки, землетрясение, пожар, взрыв, буря, наводнение или другие неблагоприятные метеорологические условия и стихийные бедствия, забастовки, эпидемии (эпизоотии).

5.3. Форс-мажором не являются события, вызванные небрежностью или преднамеренным действием Стороны или соисполнителей, агентов или работников Стороны, события, которые Сторона могла бы предусмотреть при должном прилежании, чтобы учесть их при заключении настоящего Соглашения и предотвратить или контролировать их при выполнении обязательств по настоящему Соглашению.

5.4. Сторона, пострадавшая от события форс-мажора, обязана незамедлительно уведомить другую Сторону о возникновении такого события, виде и возможности продолжительности действия форс-мажора. Факт форс-мажора должен быть подтвержден соответствующими компетентными органами или документами.

5.5. Стороны должны принять все разумные меры для сведения к минимуму последствий любого события форс-мажора.

6. Прочие условия

6.1. Организация подтверждает, что на дату подписания настоящего Соглашения она:

6.1.1. Исполняет полностью обязательства по уплате налогов в бюджеты всех уровней и обязательных платежей в государственные внебюджетные фонды.

6.1.2. Не находится в процессе ликвидации, банкротства.

6.1.3. Не участвует в качестве ответчика в судебных делах, по которым судом применены или могут быть применены в отношении Организации обеспечительные меры в виде:

а) наложения ареста на денежные средства (в том числе денежные средства, которые будут поступать на банковский счет) или иное имущество, принадлежащие Организации и находящиеся у нее или других лиц;

б) запрета Организации совершать определенные действия, касающиеся предмета спора, которые препятствуют или могут препятствовать исполнению Организацией своих обязательств по настоящему Соглашению.

6.1.4. Не является субъектом экономической деятельности, в отношении которого действует имеющее законную силу решение о приостановлении его деятельности либо в отношении исполнительных органов которого действует имеющее законную силу решение о приостановлении их полномочий.

6.2. Настоящее Соглашение прекращает свое действие в случае:

6.2.1. Достижения Сторонами соглашения о прекращении действия настоящего Соглашения.

6.2.2. Вступления в силу федерального закона, предусматривающего реорганизацию и (или) ликвидацию Фонда.

6.2.3. Принятия уполномоченными органами управления Организации решения о ее ликвидации.

6.2.4. Возникновения иных обстоятельств, влекущих в соответствии с законодательством Российской Федерации и настоящим Соглашением прекращение его действия.

6.3. Прекращение действия и обязательств Фонда по настоящему Соглашению не влечет за собой прекращения реализации Проекта, который может в дальнейшем финансироваться за счет иных источников.

6.4. Все изменения и дополнения к настоящему Соглашению, в том числе в части изменения объемов финансирования Проекта, оформляются в виде дополнительных соглашений, подписанных всеми Сторонами, и считаются неотъемлемой частью настоящего Соглашения.

Дополнительное соглашение, подписанное Руководителем проекта и уполномоченным должностным лицом Организации, либо мотивированный отказ Руководителя проекта или Организации от подписания дополнительного соглашения должны быть представлены в Фонд в течение 15 рабочих дней с даты получения от Фонда проекта дополнительного соглашения.

6.5. При возникновении спора, связанного с исполнением настоящего Соглашения, включая споры и разногласия по научным, административным, финансовым вопросам (условиям), а также по вопросам нецелевого использования средств гранта, Стороны добросовестно изыскивают возможности их урегулирования в соответствии с нормативными правовыми актами Российской Федерации и локальными актами Фонда и Организации путем переговоров с оформлением протокола разногласий, а в случае невозможности достижения согласия, руководствуются действующим законодательством Российской Федерации для разрешения возникшего спора.

6.6. Все неурегулированные споры Сторон, связанные с исполнением настоящего Соглашения № 17-75-30027-П Страница 23 из 41.

Соглашения, могут быть переданы для разрешения в Арбитражный суд города Москвы только после принятия мер, указанных в пункте 6.5 настоящего Соглашения, по их досудебному урегулированию. Срок досудебного урегулирования составляет 30 (тридцать) дней с момента получения уведомления в соответствии с пунктом 6.9 настоящего Соглашения.

6.7. Проект считается выполненным с даты принятия правлением Фонда решения о завершении Проекта.

Принятие Фондом решения о продолжении финансирования Проекта на следующий год означает, что условия предоставления гранта в предыдущем году выполнены.

6.8. Настоящее Соглашение составлено в 3 (трех) идентичных экземплярах, имеющих равную юридическую силу, один из которых хранится в Фонде, второй - у Руководителя проекта, а третий - в Организации.

6.9. Стороны договорились, что все рабочие уведомления и предложения, связанные с исполнением настоящего Соглашения, адресованные Фонду, итогам рассмотрения⁷⁰ которых является (может являться) принятие Фондом решений о продолжении Проекта, о внесении изменений в настоящее Соглашение, заключении нового соглашения, о расторжении настоящего Соглашения в одностороннем порядке или по соглашению Сторон, а также уведомления об изменении платежных реквизитов Организации, об изменении полного наименования Организации, места нахождения, фактического, почтового адресов и иных идентифицирующих данных Организации, указанных в настоящем Соглашении, о реорганизации, не влекущей прекращения юридического лица, должны быть надлежащим образом составлены в простой письменной форме, должны содержать указание на реквизиты настоящего Соглашения (номер, указанный на титульном листе), пункт настоящего Соглашения, предусматривающий направление соответствующего уведомления, должны быть подписаны уполномоченным лицом Стороны-отправителя и направлены⁷¹ по почтовому адресу Фонда, указанному в разделе 7 настоящего Соглашения.

Иные рабочие уведомления и предложения, адресованные Фонду и оформленные в вышеуказанном порядке, могут быть направлены по адресу электронной почты Фонда, указанному в разделе 7 настоящего Соглашения.

Рабочие уведомления, требования, адресованные Организации и/или Руководителю проекта, могут быть направлены почтовым отправлением и (или) в электронном виде по почтовым адресам/ адресам электронной почты Сторон, указанным в разделе 7 настоящего Соглашения, либо по адресам электронной почты, указанным в карточке Организации в ИАС, а также в письмах Организации, поступивших в Фонд.

⁷⁰ В соответствии с Порядком рассмотрения уведомлений и предложений лиц, реализующих научные, научно-технические программы и проекты, финансируемые Российским научным фондом, представленном на сайте Фонда www.rscf.ru в подразделе «Документы Фонда» раздела «Документы».

⁷¹ В том числе, если ранее направлялись по электронной почте.

6.10. Настоящее Соглашение вступает в силу с даты подписания его Фондом и действует по⁷² 31 декабря 2023 года.

Права и обязанности Сторон, предусмотренные пунктами 2.2.1, 2.2.2, 2.2.5, 2.2.7, 2.2.8, 2.2.9, 2.3.12, 2.3.16, 2.3.22, 2.6.11, подпунктом «г» пункта 2.3.13 настоящего Соглашения, действуют по 31 декабря 2024 года.

Права и обязанности Сторон, предусмотренные абзацем вторым пункта 2.6.6 настоящего Соглашения, действуют по 31 декабря 2026 года.

Права и обязанности Сторон, предусмотренные абзацем вторым пункта 2.2.10 настоящего Соглашения, действуют по 31 декабря 2023 года.

Права и обязанности Сторон, предусмотренные абзацем вторым пункта 2.3.9 настоящего Соглашения, действуют по 31 декабря 2026 года.

Права и обязанности Сторон, предусмотренные пунктом 3.5 настоящего Соглашения, Соглашение № 17-75-30027-П Страница 24 из 41.

действуют в течение всего срока действия исключительных прав на результаты интеллектуальной деятельности, созданные при выполнении Проекта.

Обязательства Организации, предусмотренные абзацем вторым пункта 2.3.1, абзацем вторым пункта 2.3.9 настоящего Соглашения, действуют по 1 февраля 2024 года.

Обязательства Организации, предусмотренные абзацем третьим пункта 2.3.1 настоящего Соглашения, действуют бессрочно.

В отношении обязательств Сторон, не исполненных до наступления установленных настоящим пунктом сроков, Соглашение действует до полного исполнения Сторонами соответствующих обязательств.

⁷² Если указанный день является праздничным, не рабочим или выходным – по предыдущий рабочий день.

6.11. Отношения Сторон, не урегулированные настоящим Соглашением, определяются в соответствии с законодательством Российской Федерации.

7. АДРЕСА, БАНКОВСКИЕ РЕКВИЗИТЫ СТОРОН

7.1. Адреса, платежные реквизиты Сторон

Российский научный фонд:

Адрес (место нахождения): г. Москва, ул. Солянка, д. 14, строение 3

Почтовый адрес: 109992, ГСП-2, г. Москва, ул. Солянка, д. 14, стр. 3

ОГРН 1137799022261, ОКПО 94180451,

ИНН 7709473426, КПП 770901001,

Адрес электронной почты: report@rscf.ru

Банковские реквизиты:

р/с 40503810000260000003

Филиал «Центральный» Банка ВТБ (ПАО) в г. Москве

БИК 044525411

к/с 30101810145250000411 в ГУ Банка России по ЦФО г. Москва

ОГРН 1027739609391

ИНН 7702070139, КПП 770943002

ОКПО 00032520, ОКТМО 45381000

ОРГАНИЗАЦИЯ:

Полное наименование Организации: **федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации**

Наименование организации в платежном поручении: УФК по г. Санкт-Петербургу (Отдел № 10, ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, л/с 20726X13530)

Адрес (место нахождения) Организации (с указанием почтового индекса): 197758, г. Санкт-Петербург, п.Песочный, ул. Ленинградская, д.68

Фактический адрес Организации (с указанием почтового индекса): 197758, г. Санкт-Петербург, п.Песочный, ул. Ленинградская, д.68

Номер телефона Организации для связи: +78124399555

Номер факса Организации: +78125968947

Адрес электронной почты Организации: oncl@rion.spb.ru

ИНН/КПП организации: 7821006887 / 784301001

ОГРН организации: 1027812406687

Наименование банка, корреспондентский (единый казначейский) счет Организации (город): СЕВЕРО-ЗАПАДНОЕ ГУ БАНКА РОССИИ//УФК по г. Санкт-Петербургу г. Санкт-Петербург, 40102810945370000005

Расчетный (казначейский) счет Организации: 032146430000000017200

БИК банка, где открыт банковский счет: 014030106

Номер лицевого счета (при наличии): 20726X13530

ОКВЭД 72.19.9

ОКАТО 40281554000

ОКПО 01897995

ОКТМО 40366000

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА:

Ф.И.О. Руководителя проекта полностью: **Левченко Евгений Владимирович**

Паспортные данные Руководителя проекта: серия 40 15 № 424715, выдан Миграционным пунктом №9 отдела УФМС России по Санкт-Петербургу и Ленинградской области в Выборгском районе г. Санкт-Петербурга, дата выдачи: 28.12.2015, код подразделения 780-009

Дата рождения Руководителя проекта: 12.12.1963

Адрес регистрации Руководителя проекта (с указанием почтового индекса): Ярославский, д.76 к. 7, кв.60, Санкт-Петербург, Ленинградская обл, 194214

Адрес фактического места жительства Руководителя проекта: 194214, Санкт-Петербург, Ярославский пр., д. 76 к. 7, кв. 60

Номер телефона Руководителя проекта для связи: +79117500005

Адрес электронной почты Руководителя проекта: levch_evq@mail.ru

ИНН Руководителя проекта: 263505618630

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА**От ОРГАНИЗАЦИИ****От ФОНДА**

Директор

Заместитель генерального
директора - начальник
Управления программ и
проектов Фонда

_____/Е.В. Левченко/

_____/А.М. Беяев/

_____/А.Н. Блинов/

«__» _____ 2021 г.

«__» _____ 2021 г.

«__» _____ 2021 г.

М.П.

М.П.

Координатор Организации: _____ (подпись)

Ф.И.О.: **Того Александр Викторович**

Тел.: +79219889699

E-mail: a_togo@mail.ru

План работ научного исследования

План работ научного исследования представляется в соответствии с заявкой, поданной на конкурс.

1. Анализ перспективности использования комбинации MEK-ингибиторов и ингибиторов аутофагии для лечения RAS-мутированных карцином лёгкого.

Частота мутаций гена KRAS в аденокарциномах лёгкого составляет 15-30%. Мутации KRAS сопровождаются активацией протеинкиназы MEK, которая является звеном RAS-опосредованного сигнального каскада. Применение монотерапии ингибиторами MEK в отношении RAS-мутированных опухолей оказалось неэффективным, т.к. клетки адаптируются к подобному лечению посредством активации процессов аутофагии. Перспективным решением в этом направлении может оказаться применение комбинации MEK-ингибиторов и ингибиторов аутофагии, показавшее хорошие результаты в лечении отдельных случаев KRAS-ассоциированных опухолей [Kinsey et al., 2019; Orlov et al., 2020]. Для анализа эффективности комбинированной схемы лечения (MEK-ингибиторы + гидроксихлорохин (плаквенил)) в отношении опухолей с мутациями KRAS мы проведем предклиническое исследование на тканевых эксплантах, полученных от больных РЛ; если будут получены убедительные данные об эффективности этой комбинации, мы планируем организовать пилотное клиническое исследование.

Тканевые экспланты представляют собой тонкие срезы (300 – 500 мкм) живой ткани, помещенные в питательную среду [Naipal et al., 2016]. Основным преимуществом оценки лекарственной чувствительности опухолевой ткани с использованием тканевых эксплантов является возможность сохранить архитектуру ткани и основные биологические характеристики опухоли на период эксперимента. Более того, экспланты не нуждаются в диссоциации и пассировании, т.е. они не подвергаются ферментативному воздействию после забора первичной опухоли для получения клеточной суспензии и в течение дальнейшего культивирования [Ramzy et al. 2020]. Эффекты тестируемых лекарств распространяются на всю область «тканевых пластинок», что может говорить о равномерном проникновении лекарственного средства в срезы [Gerlach and Merz, 2014].

В Проекте 2017 нами была отработана методика культивирования опухолевых эксплантов. Эксперименты установили, что при содержании тканевых эксплантов в культуральной среде возможно сохранение жизнеспособности ткани в течение 3 суток. Анализ показал, что такой материал информативен и достаточен для проведения комплекса морфологических, иммуногистохимических и генетических исследований. Были отработаны способы оценки чувствительности опухолевых эксплантов к терапевтическим препаратам (Рисунок 1 Приложения к заявке).

А. Предклиническое исследование: набор образцов, создание тканевых эксплантов, инкубация с лекарственными препаратами, анализ эффекта.

Анализ статуса гена KRAS на дооперационном этапе является затруднительным с точки зрения

организации процесса, т.к. период между постановкой диагноза и оперативным вмешательством измеряется всего несколькими днями. Поэтому представляется предпочтительным набирать в исследование все опухоли подряд, подвергать их стандартной лекарственной обработке, а тестирование на предмет присутствия мутаций в гене KRAS выполнять параллельно с экспериментами на тканевых пластинках.

Планируется, что в течении двух лет в эксперимент будет включено порядка 150 опухолей, как минимум 20-30 из которых будут содержать мутации в гене KRAS. Набор свежего операционного материала хемонаивных опухолей легкого и создание тканевых эксплантов будут осуществляться по методике, отработанной в ходе выполнения Проекта 2017. Тканевые экспланты будут инкубироваться с MEK-ингибитором (траметинибом), ингибитором аутофагии (плаквенилом) и комбинацией этих препаратов; контрольный срез опухолевой ткани будет инкубироваться в культуральной среде, которая не содержит лекарственных препаратов. Наши предварительные эксперименты показывают, что оптимальное время инкубации с таргетными препаратами составляет 1 сутки. В каждой лунке будут инкубироваться 2 серийных среза – один из них будет подвергаться морфологическому исследованию на предмет динамики пролиферативной активности опухоли (индекс Ki-67) и уровня апоптоза (с-Casp3, с-CK18, аппехин V), а другой будет направляться на экспрессионный анализ РНК (Ki67, ANXA5, TP53). Помимо оценки интенсивности процессов клеточного деления и программируемой клеточной гибели, мы считаем целесообразным проанализировать реакцию каскада RAS-MAPK (p-ERK) и изменения в статусе маркеров аутофагии в ответ на инкубацию с упомянутыми выше лекарственными препаратами. Для это целесообразно использовать иммуногистохимическую детекцию молекул p-ERK, ubiquitin C, LC3 и p62, а также анализ экспрессии генов UBC, LC3 и p62.

Помимо этого, представляется привлекательным поиск новых маркеров ответа на терапию комбинацией ингибиторов MEK и аутофагии. Для это предполагается выполнить транскриптомный анализ нескольких образцов, продемонстрировавших выраженные морфологические характеристики эффективности препаратов (например, снижение индекса пролиферации или активацию процессов программируемой клеточной гибели). Этот эксперимент будет включать как анализ экспрессионного профиля исходных опухолей, так и регистрацию динамики экспрессии генов в процессе инкубации с ингибиторами MEK и аутофагии. В качестве контроля будут использоваться образцы, которые не продемонстрировали морфологических признаков ответа на «терапию» и которые не содержат мутаций в генах сигнального каскада RAS. (Рисунок 2 Приложения к заявке)

Б. Клиническое исследование эффективности комбинации ингибиторов MEK и аутофагии (траметиниб + гидроксихлорохин) у пациентов с RAS-мутированным раком лёгкого.

В случае обнаружения достоверно значимой реакции опухолевых эксплантов, содержащих мутации в гене KRAS, на комбинированное воздействие MEK-ингибитором и плаквенилом, мы планируем провести пилотное клиническое исследование. Для проведения клинического испытания потребуется получение одобрения со стороны Этического комитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова; этот процесс включает обсуждение целого ряда аспектов, в частности, целесообразности данного исследования на пациентах, шансов на получение положительного результата, возможных побочных эффектов, текста формы информированного согласия и т.д. Терапия MEK-ингибитором и плаквенилом будет предлагаться тем пациентам, у которых исчерпаны возможности для стандартного лечения. Предполагается, что первоначально к данному испытанию будет целесообразно привлечь 3-5 человек; в случае получения положительных результатов и отсутствия неконтролируемых побочных эффектов исследование может быть расширено до 15-20 пациентов.

Gerlach MM, Merz F, Wichmann G, Kubick C, Wittekind C, Lordick F, Dietz A, Bechmann I. Slice cultures from head and neck squamous cell carcinoma: a novel test system for drug susceptibility and mechanisms of resistance. Br J Cancer. 2014 Jan 21;110(2):479-88. doi: 10.1038/bjc.2013.700. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24263061; PMCID: PMC3899754.

Naipal KA, Verkaik NS, Sánchez H, van Deurzen CH, den Bakker MA, Hoeijmakers JH, Kanaar R, Vreeswijk MP, Jager A, van Gent DC. Tumor slice culture system to assess drug response of primary breast cancer.

BMC Cancer. 2016 Feb 9;16:78. doi: 10.1186/s12885-016-2119-2.

Ramzy GM, Koessler T, Ducrey E, McKee T, Ris F, Buchs N, Rubbia-Brandt L, Dietrich PY, Nowak-Sliwinska P. Patient-Derived In Vitro Models for Drug Discovery in Colorectal Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2020 May 31;12(6):1423. doi: 10.3390/cancers12061423. PMID: 32486365; PMCID: PMC7352800.

Schläfli AM, Berezowska S, Adams O, Langer R, Tschan MP. Reliable LC3 and p62 autophagy marker detection in formalin fixed paraffin embedded human tissue by immunohistochemistry. *Eur J Histochem*. 2015 May 5;59(2):2481. doi: 10.4081/ejh.2015.2481.

2. Поиск новых мишеней для таргетной терапии рака легкого

Соматические мутации и транслокации, обнаруживаемые в генах киназ в опухолях, приводят к модификации активности ферментов. Наиболее перспективным представляется идентификация мутаций, приводящих к конститутивной активации тирозиновых и серин-треониновых киназ – именно для этого класса белков разработаны подходы, позволяющие синтезировать эффективные фармакологические ингибиторы.

А. Создание коллекции образцов и дизайн NGS-панели для поиска соматических нарушений в тирозиновых и серин-треониновых киназах в опухолях легкого.

Анализ распределения известных мутаций и транслокаций тирозин-киназ у пациентов с раком легкого демонстрирует высокую вероятность обнаружения этих событий у молодых и некурящих больных. В нашем распоряжении уже имеется не менее 70 случаев РЛ, полученных от некурящих людей, которые заболели в возрасте моложе 50 лет, и у которых отсутствуют активирующие события в генах EGFR, BRAF, KRAS, NRAS, MET, ALK, ROS1, RET, HER2, NTRK1, NTRK2 и NTRK3. При необходимости эта выборка может быть многократно увеличена, если применить менее строгие критерии к возрасту пациентов.

Мы предполагаем создать NGS-панель, которая будет пригодна для анализа мутаций и транслокаций во всех генах тирозиновых и серин-треониновых киназ. Для решения данной задачи планируется разработать дизайн оригинальной панели таргетного РНК-NGS. Панель будет покрывать всю последовательность мРНК 202 генов. Наиболее пригодными для этих целей мы считаем гибридационную модификацию NGS (Illumina, Roche) и SPE (Single Primer Extension) методику (Qiagen). Гибридационные панели отличаются высокой специфичностью, но требовательны к качеству исходного материала; SPE-метод применяет обогащение ПЦР с одним специфичным праймером и допускает работу с фрагментированными нуклеиновыми кислотами, но используя короткие специфичные олигонуклеотиды, имеет высокий уровень «шума». Для принятия решения о наиболее подходящем методе будет проведена оценка уровня деградации РНК в исследуемом материале - для этого предполагается использовать метод фрагментного анализа нуклеиновых кислот. В зависимости от полученных результатов, будет заказана коммерческая панель пробоподготовки NGS по индивидуальному дизайн-проекту.

Б. Высокопроизводительное таргетное секвенирование. Биоинформатический анализ результатов NGS.

Проводить высокопроизводительное секвенирование планируется на приборе NextSeq 2000 (Illumina). Первичный биоинформатический анализ будет включать стандартные этапы: 1) генерирование прибором-секвенатором файлов fastq.gz; 2) выравнивание прочтений (ридов) с помощью алгоритма BWA; в качестве референсного генома нами выбрана версия hg19 (University of California, Santa Cruz (UCSC)); 3) идентификация точечных вариантов будет проводиться с использованием программного инструмента, предназначенного для поиска соматических событий (MuTest, <https://www.broadinstitute.org/cancer/cga/mutect>); 4) анализ транслокаций будет использовать программный инструмент STAR Fusion [Haas et al., 2019].

Второй этап анализа включит в себя отбор потенциально значимых событий с точки зрения

молекулярного патогенеза опухоли. К числу таких повреждений, как правило, относятся потенциально патогенные аминокислотные замены с высоким (более 20) показателем CADD (Combined Annotation Dependent Depletion; <http://cadd.gs.washington.edu/>). Все обнаруженные транслокации, не нарушающие целостность киназного домена, будут определяться, как потенциально значимые события.

Потенциальный вклад вновь обнаруженных мутаций (генов) предполагается оценить на расширенных выборках РЛ. В нашем распоряжении уже имеется более 4000 образцов карцином данной локализации с известным статусом драйверных мутаций. Предполагается, что потенциально значимые молекулярные мишени должны находиться в «реципрокных» отношениях с мутациями в генах EGFR, BRAF, KRAS, NRAS, MET, ALK, ROS1, RET, HER2, NTRK1, NTRK2 и NTRK3, т.е. они должны выявляться преимущественно в карциномах, у которых отсутствуют другие активирующие события в генах пролиферативных сигнальных каскадов. Встречаемость карцином, в которых отсутствуют перечисленные выше события, составляет примерно 30-40%, т.е. в нашем распоряжении имеется достаточное количество РЛ, принадлежащих к различным молекулярным вариантам. В ходе молекулярного анализа расширенных групп образцов РЛ предполагается отобрать те соматические мутации (гены), которые присутствуют в РЛ с частотой не менее 1-2%.

В. Оценка функциональной значимости обнаруженных и отобранных мутаций.

Наиболее перспективные соматические мутации будут подвергнуты функциональному анализу. Для этого предполагается внести соответствующие генетические изменения в условно нормальные клеточные линии, например, VA13 (фибробласты легкого, иммортализованные SV40) или MCF10A (спонтанно иммортализованные эпителиальные клетки молочной железы) или NIH 3T3 (спонтанно иммортализованные фибробласты мыши) используя технологию CRIPR/Cas9. Мы будем использовать вариант системы CRISPR/Cas9, основанный на гомологичной рекомбинации. Для получения мутантных линий клеток в вектор pX458, содержащий компоненты системы CRISPR/Cas9 S. Pyogenes, будут клонированы сгРНК [Pirouzfar et al., 2020]. Полученными конструкциями вместе с одноцепочечными ДНК матрицами для гомологичной рекомбинации будут трансфецированы клетки исходных линий. В качестве альтернативного подхода, в случае, если будет показана его эффективность, будет использован метод Prime editor 2 [Anzalone et al., 2019], основанный на гибриде между Cas9 и обратной транскриптазой.

После трансфекции и сортировки успешно трансфецированных клеток с помощью сортера BD FACSAriaIII на единичные клетки, полученные моноклоны будут генотипированы. Клоны с требуемыми заменами будут использованы для дальнейшего анализа.

Биологические свойства генномодифицированных клеточных линий будут сопоставлены с характеристиками исходных клеточных культур. Для анализа жизнеспособности клеток будет проведен ММТ-тест [Kumar 2018]. Пролиферативная активность культур будет оцениваться цитометрическим методом эксклюзии красителей (трипановый синий) [Robinson., 1997]. Миграционная активность клеток будет оцениваться при помощи «scratch-теста» [Vang Mouritzen et al., 2018]. Помимо этого, функциональные последствия мутаций в генах, кодирующих киназы, будут оцениваться посредством анализа статуса соответствующих сигнальных путей, в частности, маркеров, свидетельствующих об активации того или иного сигнального каскада.

Принципиальная схема исследования представлена на рисунке 3 Приложения к заявке.

Anzalone AV, Randolph PB, Davis JR, Sousa AA, Koblan LW, Levy JM, Chen PJ, Wilson C, Newby GA, Raguram A, Liu DR. Search-and-replace genome editing without double-strand breaks or donor DNA. *Nature*. 2019 Dec;576(7785):149-157. doi: 10.1038/s41586-019-1711-4. Epub 2019 Oct 21. PMID: 31634902; PMCID: PMC6907074.

Haas BJ, Dobin A, Li B, Stransky N, Pochet N, Regev A. Accuracy assessment of fusion transcript detection via read-mapping and de novo fusion transcript assembly-based methods. *Genome Biol* 2019;20(1):213. Kumar P, Nagarajan A, Uchil PD. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. *Cold Spring Harb Protoc*. 2018 Jun 1;2018(6). doi: 10.1101/pdb.prot095505. PMID: 29858338.

Pirouzfar M, Amiri F, Dianatpour M, Takhshid MA. CRISPR/Cas9-mediated knockout of MLL5 enhances

apoptotic effect of cisplatin in HeLa cells in vitro. EXCLI J. 2020 Jan 23;19:170-182. doi: 10.17179/excli2019-1957. PMID: 32194363; PMCID: PMC7068203.

Robinson J.P., Carter W.O., Narayanan P. Functional assays by flow cytometry (chapter 26). In: Manual of clinical laboratory immunology (5th ed.) / ed. by Rose N.R., de Marcario E., Folds J.D., Lane H.C., Nakamura R. Am. Soc. Microbiology, 1997. P. 245–254;

Vang Mouritzen M, Jenssen H. Optimized Scratch Assay for In Vitro Testing of Cell Migration with an Automated Optical Camera. J Vis Exp. 2018 Aug 8;(138):57691. doi: 10.3791/57691. PMID: 30148500; PMCID: PMC6126681.

3. Совершенствование ПЦР-диагностики транслокаций в генах ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2 и NTRK3.

Существуют ПЦР-наборы, позволяющие выявлять наиболее частые транслокации в перечисленных генах при помощи вариант-специфической ПЦР. Этот подход не пользуется популярностью, т.к. он не способен выявлять редкие разновидности перестроек и требует постановки десятков ПЦР-реакций. Нами разработан ряд «универсальных» ПЦР-тестов, которые подразумевают другой способ организации реакций и позволяют выявлять полный спектр значимых генных перестроек. В частности, в нашем учреждении (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова (С.-Петербург)) используется принципиально новый подход к диагностике транслокаций. Его идея заключается в том, что в случае перестройки киназный домен вовлеченного гена транслоцируется в другой участок генома и оказывается под влиянием промотора гена-партнёра. В случаях, когда для гена тирозинкиназы характерен низкий базовый уровень экспрессии в ткани легкого, транслоцирующийся участок оказывается под влиянием более «сильного» промотора гена-партнёра – в результате наблюдается значительное увеличение экспрессии химерного продукта. Это явление характерно для генов ALK, NTRK1, NTRK3, а также для большинства транслокаций RET. Для выявления перестроек с участием указанных генов нами предложено использовать тест на «несбалансированную экспрессию»: в этом случае при помощи ПЦР сопоставляется количество РНК-транскрипта, соответствующему нуклеотидной последовательности киназного домена соответствующего рецептора, и количество РНК-фрагмента, кодируемого «начальным» (5'-концевым) участком анализируемого гена. При отсутствии транслокации это соотношение составляет 1:1; в случае перестройки наблюдается дисбаланс в пользу повышенной представленности киназного фрагмента. Тест на несбалансированную экспрессию позволяет выявлять все варианты перестроек, при этом полный спектр лабораторных исследований карцином лёгкого выполняется на единой платформе – ПЦР.

Однако, многие из разработанных нами протоколов пока не полностью готовы для повседневного использования в условиях клинической практики и нуждаются в усовершенствовании. В рамках настоящего проекта мы выполним ряд исследований, направленных на адаптацию ПЦР-диагностики транслокаций к нуждам практической онкологии.

А. Анализ эффективности реакции обратной транскрипции с использованием «случайных» праймеров различной длины, а также локус-специфических праймеров для генов ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2 и NTRK3.

Имеется целый ряд технических нюансов, которые целесообразно изучить в ходе лабораторных экспериментов. Например, существуют публикации, которые указывают на целесообразность модификации стандартной реакции обратной транскрипции при работе с «трудными» источниками нуклеиновых кислот. В частности, рекомендуется использовать более длинные «случайные» праймеры вместо традиционных гексануклеотидов. Помимо этого, некоторые исследователи предлагают использовать более высокие концентрации праймеров для обратной транскрипции [Nardon et al., 2009; Stangegaard M. et al, 2006].

Ещё одним подходом является применение ген-специфических праймеров для обратной транскрипции вместо или вместе со случайными олигонуклеотидами [Wang et al., 2012; Iyevleva et al., 2015; Tong et al., 2018]. Мы предполагаем апробировать этот протокол с отдельными ген-специфическими праймерами

для генов ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2 и NTRK3, и, если будут наблюдаться преимущества такого протокола, создать мультиплексную смесь для обратной транскрипции всех перечисленных киназ.

В эксперименты мы планируем включить по 10 контрольных образцов для каждой из перечисленных транслокаций; в случае перестроек генов NTRK это количество будет меньше, т.к. они являются крайне редким событием, и в нашем распоряжении имеется всего несколько контролей для NTRK1, NTRK2 или NTRK3. Образцы с мутациями в генах KRAS или EGFR будут служить негативными контролями, т.к. присутствие этих генетических событий находится в реципрокных отношениях с наличием транслокаций генов тирозинкиназ. Реакции обратной транскрипции будут выполнены в различных вариантах. кДНК будет анализироваться при помощи вариант-специфической ПЦР. Мы ожидаем, что увеличение эффективности реакции обратной транскрипции будет сопровождаться накоплением специфического продукта на более ранних циклах ПЦР.

Б. Разработка теста, основанного на ПЦР-анализе экспрессии «точек разрывов» вовлечённых в перестройки генов.

Детекция транслокаций с вовлечением генов, имеющих высокий базовый уровень экспрессии в ткани легкого (ROS1, NTRK2) представляет собой более сложную задачу - в таких случаях феномен несбалансированной экспрессии может не наблюдаться. Для ПЦР-диагностики перестроек с участием таких генов мы предлагаем использовать альтернативный подход - сравнивать уровень экспрессии стыков экзонов гена тирозинкиназы, которые могут участвовать в образовании химерных транскриптов. В случае наличия транслокации уровень экспрессии стыка экзонов в месте разрыва снижается по сравнению с экспрессией участков гена, расположенных до и после разрыва. (Рисунки 4 и 5 Приложения к заявке)

Предложенный нами подход является достаточно оригинальным: он пока не упоминался в доступной научной литературе, и, следовательно, нуждается в валидации. Мы планируем, в первую очередь, апробировать его на опухолях с транслокацией гена ROS1. В нашем распоряжении имеется более 50 РЛ с различными перестройками гена ROS1 – они будут служить позитивным контролем для валидации данного метода. Соответственно, РЛ с известным статусом гена ROS1, в которых отсутствуют транслокации, будут использоваться в качестве негативного контроля. Если предложенный метод окажется эффективным, мы разработаем аналогичную тест-систему для перестроек гена NTRK2.

В. Поиск суррогатных РНК-маркеров транслокаций посредством транскриптомного анализа.

Транслокация многих тирозинкиназ может приводить к значительному изменению экспрессии других генов, специфически вовлечённых в соответствующие биологические процессы. Эти гены могут служить маркерами присутствия транслокаций и выступать в качестве внутреннего контроля при диагностике генных перестроек. Мы планируем выполнить транскриптомный NGS-анализ для опухолей с перестройками, затрагивающими гены ALK, ROS и RET, и карцином, которые не имеют транслокаций в указанных генах (по 10 образцов в каждой группе). В случае обнаружения таких перспективных экспрессионных маркеров присутствия транслокаций мы предполагаем провести валидирующее исследование, включающее 50-100 карцином с транслокациями и несколько сотен негативных контролей.

Iyevleva AG, Raskin GA, Tiurin VI, Sokolenko AP, Mitiushkina NV, Aleksakhina SN, Garifullina AR, Strelkova TN, Merkulov VO, Ivantsov AO, Kuligina ESh, Pozharisski KM, Togo AV, Imyanitov EN. Novel ALK fusion partners in lung cancer. Cancer Lett 2015;362(1):116-121.

Nardon E, Donada M, Bonin S, Dotti I, Stanta G. Higher random oligo concentration improves reverse transcription yield of cDNA from bioptic tissues and quantitative RT-PCR reliability. Exp Mol Pathol. 2009 Oct;87(2):146-51. doi: 10.1016/j.yexmp.2009.07.005. Epub 2009 Jul 18. PMID: 19619529

Stangegaard M, Dufva IH, Dufva M. Reverse transcription using random pentadecamer primers increases

yield and quality of resulting cDNA. *Biotechniques*. 2006 May;40(5):649-57. doi: 10.2144/000112153.

Tong Y, Zhao Z, Liu B, Bao A, Zheng H, Gu J, McGrath M, Xia Y, Tan B, Song C, Li Y. 5'/ 3' imbalance strategy to detect ALK fusion genes in circulating tumor RNA from patients with non-small cell lung cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2018;37(1):68.

Wang R, Pan Y, Li C, Hu H, Zhang Y, Li H, Luo X, Zhang J, Fang Z, Li Y, Shen L, Ji H, Garfield D, Sun Y, Chen H. The use of quantitative real-time reverse transcriptase PCR for 5' and 3' portions of ALK transcripts to detect ALK rearrangements in lung cancers. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4725-4732.

4. Разработка «миниатюрного» NGS-теста, адаптированного к нуждам молекулярной диагностики для рака легкого.

Не вызывает сомнений, что в долгосрочной перспективе вся молекулярная диагностика карцином будет выполняться на основе NGS-метода, который позволяет анализировать полный спектр мутаций, присутствующих в опухоли. Тем не менее, в настоящий момент повседневное использование NGS затрудняется, в первую очередь, очень высокой себестоимостью данной технологии – расходы на NGS-анализ в десятки раз превышают затраты на тесты, выполняемые при помощи ПЦР. Помимо этого, имеется тенденция разрабатывать универсальные NGS-панели, которые пригодны для анализа широкого спектра новообразований – соответственно, эти панели содержат избыточное количество генов, поэтому значительная часть NGS-анализа оказывается неуместной для каждой отдельно взятой опухоли. Существует возможность реализации индивидуальных дизайнов панелей (выбор целевых участков сиквенса) в рамках предлагаемых производителями методик обогащения, но эти возможности сопровождаются длительным периодом производства панели и значительным повышением ее стоимости.

В рамках данного проекта мы попытаемся модифицировать существующую концепцию дизайна NGS-панелей и создать NGS-минитест, который специально предназначен для диагностики рака лёгкого, и, соответственно, отличается минимальной себестоимостью. Решение о создании собственной системы пробоподготовки для массивного параллельного секвенирования продиктовано тремя значимыми факторами: снижением себестоимости анализа, снижением зависимости от зарубежных производителей и поиском оптимального метода обогащения NGS-библиотек для одновременного обнаружения точковых мутаций и крупных межгенных перестроек. Существующие коммерческие наборы предполагают раздельную работу с ДНК и РНК. Действительно, для анализа точковых мутаций принято использовать в качестве матрицы ДНК, а для обнаружения транслокаций целесообразно исследовать РНК, поскольку для одинаковых химерных транскриптов сшивка на уровне ДНК может находиться в различных точках интронов. Мы считаем такое разделение нецелесообразным, т.к. клинически значимые микромутации в карциномах лёгкого являются активирующими - соответственно все они транскрибируются и присутствуют в РНК, выделенной из опухолевой ткани. Мы предлагаем создать протокол обнаружения мутаций и транслокаций на матрице РНК, покрытие которого ограничивается исключительно фрагментами последовательностей генов EGFR, BRAF, KRAS, NRAS, MET, HER2 (для выявления микромутаций), а также экзонами, расположенными перед киназными доменами генов ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2, NTRK3 (для выявления перестроек). Сокращение мощности секвенирования, необходимой для исследования одного образца, увеличивает количество опухолей, анализируемых за один запуск прибора - это существенно снижает себестоимость проводимого анализа.

А. Обогащение библиотеки на этапе обратной транскрипции. Введение адаптерной последовательности методом template switching.

Большинство коммерческих панелей NGS для поиска транслокаций являются ампликонными или гибридизационными. Ампликонная панель использует ПЦР как метод таргетного обогащения, идеально подходит для определения точковых мутаций, но применима только для тех перестроек, для которых известны оба гена-партнера. Наша же задача требует создать тест, который будет способен обнаруживать новые варианты транслокаций. Гибридизационный метод обогащения, несмотря на высокую специфичность и универсальность, показал низкую эффективность обнаружения перестроек при

работе с архивными парафиновыми блоками. Наш опыт показывает, что для материала, полученного из фиксированных формалином парафиновых блоков опухолевой ткани, характерна высокая степень деградации нуклеиновых кислот: размер фрагментов «архивных» нуклеиновых кислот находится в диапазоне 120-150 п.о., при этом длина ген-специфичных зондов для гибридизационного обогащения составляет 80 п.о. - таким образом, на последовательность гена-партнера транслокации будет приходиться от 0 до 30 п.о., что значительно снижает информативность данного типа секвенирования в отношении перестроек. Мы предполагаем реализовать модель специфичного обогащения библиотек на этапе обратной транскрипции, используя ген-специфичные праймеры; эти праймеры будут соответствовать тем экзонам интересующих нас генов, которые наиболее часто участвуют в перестройках. Введение адаптерной последовательности (для NGS-инструмента) и уникального молекулярного идентификатора (unique molecular identifiers (UMI); используются для дедубликации сиквенсных прочтений, соответствующих одной матричной молекуле) также будет происходить на этапе реакции обратной транскрипции методом template switching. Метод основан на способности обратной транскриптазы MMLV к смене матрицы (template switching), благодаря которой ревертаза может включить в состав синтезируемой ею молекулы кДНК последовательность, комплементарную специально добавленному в реакцию олигонуклеотиду; этот олигонуклеотид обычно содержит на 3'-конце три гуанозина (template switching oligo, TSO). Данный праймер может включать часть последовательности одного из NGS-адаптеров и UMI. Так как обратная транскриптаза MMLV сохраняет активность только при достаточно низких температурах (до 45-50 градусов), не представляется возможным обеспечить полностью специфичное обогащение на этом этапе. Следовательно, мы планируем произвести второе обогащение интересующими нас последовательностями в процессе ПЦР с одним ген-специфичным праймером. Специфичные праймеры, используемые в реакции ПЦР-обогащения, будут дополнительно содержать на 5'-конце часть последовательности второго адаптера, необходимого для NGS. Полные последовательности адаптеров, а также последовательности индексов, необходимые для мультиплексирования, будут введены на последнем этапе, при ПЦР амплификации обогащённой библиотеки. (Рисунок 6 Приложения к заявке).

Б. Автоматизация подбора ген-специфичных олигонуклеотидов.

Важнейшим этапом разработки данной методики является подбор специфичных праймеров и условий для реакции обогащения. Так как при синтезе каждого ПЦР-фрагмента используется только один специфичный праймер (второй праймер комплементарен последовательности адаптера, добавленного на этапе обратной транскрипции к каждой цепи кДНК), очень важно, чтобы последовательность этого праймера была уникальна и не содержалась в иных транскрибируемых последовательностях, в особенности, в последовательностях рибосомальной РНК. Мы планируем подбирать праймеры при помощи адаптированной специально для этой цели программы, основанной на ранее разработанном в нашей лаборатории алгоритме дизайна олигонуклеотидов PrimerWay [Kuligina et al., 2018].

В. Синтез химерных олигонуклеотидов для таргетного NGS.

На всех этапах пробоподготовки предлагается применять «композиционные» олигонуклеотиды, состоящие из двух и более частей. В реакции обратной транскрипции со сменой матрицы будут использованы олигонуклеотиды, состоящие из универсальной адаптерной части, UMI и 3' rG3 мотива. Для специфичного обогащения библиотеки планируется использовать ген-специфичные праймеры, имеющие универсальную адаптерную последовательность для последующей индекс-ПЦР. Праймеры для амплификации библиотеки и индексирования образцов будут синтезированы с включением последовательностей, комплементарных универсальным участкам ген-специфичных праймеров, уникальной для каждого образца индексной части, а также адаптерной последовательности для гибридизации с олигонуклеотидами проточной ячейки секвенатора.

Широкомасштабное использование химерных праймеров с большим количеством вариаций не является окупаемым, поскольку требует больших трудозатрат на синтез и пулирование олигонуклеотидов – соответственно, коммерческие производители панелей для NGS-обогащения (Roche, Qiagen) не

используют подобный подход. Особенностью запланированного нами «мини-NGS-теста» является то, что количество праймеров остается относительно небольшим, поэтому их синтез не представляет значительных затруднений. Специально для решения подобных задач нами разработана оригинальная методика синтеза химерных олигонуклеотидов, состоящих из варибельного 3'-участка и фиксированной части на 5'-конце. Согласно этой методике, синтез «композиционных» праймеров, содержащих ген-специфичный фрагмент, уникальный молекулярный идентификатор и часть адаптерной последовательности, будет производиться с введением дополнительного этапа перемешивания твердофазного носителя, содержащего таргетные фрагменты олигонуклеотидов - это обеспечивает сокращение количества необходимых реакционных ячеек на аппаратах параллельного синтеза молекул ДНК, снижение себестоимости набора олигонуклеотидов и целесообразность создания панелей для таргетного секвенирования с индексированием на этапе первой полимеразной цепной реакции (ПЦР) [Заявка на патент от 18.09.2020].

Kuligina E.Sh., Sokolenko A.P., Bizin I.V. PCR-based validation of novel cancer-predisposing mutations identified upon exome sequencing: An emphasis on primer design [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018; 2018 Apr 14-18; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2018;78(13 Suppl):Abstract nr 2283.

Заявка на патент № 055968 Российская Федерация, МПК G01N 33/48. Способ синтеза наборов олигонуклеотидов для ампликонного таргетного секвенирования / Бизин И.В.; заявитель ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ/ заявл. 18.09.20; Per.№ 2020130897

План работ:

Первый год:

1. Эксперименты на тканевых эксплантах, полученных из карцином лёгкого: подбор эффективных концентраций для МЕК-ингибитора, плаквенила и комбинации этих препаратов. Набор операционного материала 50-70 хемонаивных опухолей легкого, приготовление тканевых эксплантов, инкубация с лекарственными препаратами. Анализ статуса гена KRAS в опухолевых эксплантах.
2. Поиск новых драйверных мутаций в карциномах лёгкого. Формирование и выбор дизайна NGS-панели, предназначенной для анализа мутаций и транслокаций в 202 генах тирозиновых и серин-треониновых киназ. Постановка NGS реакций.
3. Анализ эффективности реакции обратной транскрипции с использованием «случайных» праймеров длиной 6, 8 и 10 нуклеотидов, а также ген-специфических праймеров для генов ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2 и NTRK3. Эксперименты по оптимизации реакции обратной транскрипции для скрининга наличия транслокаций ALK/ROS1/RET/NTRK в опухолевом материале рака легкого. Транскриптомное секвенирование образцов с перестройками генов ALK, ROS1, RET.
4. Автоматизация подбора ген-специфичных олигонуклеотидов. Эксперименты по синтезу «композиционных» олигонуклеотидов и их применению для ген-специфичного обогащения NGS-библиотек, Эксперименты по оптимизации введения адаптеров в одноцепочечную кДНК путем template switching.

Второй год:

1. Продолжение набора опухолевого материала для получения тканевых эксплантов. Исследование биологических последствий воздействия МЕК-ингибиторов, плаквенила и их комбинаций на тканевые экспланты (морфологический, иммуногистохимический, генетический анализ). Транскриптомный анализ образцов, продемонстрировавших чувствительность и отсутствие чувствительности к данному лекарственному воздействию.
2. Анализ результатов, полученных в ходе NGS-поиска новых драйверных мутаций. Выбор наиболее перспективных генов-кандидатов, оценка их причастности к молекулярному патогенезу РЛ на расширенной коллекции биологических образцов. Создание генномодифицированных клеточных линий.
3. Биоинформатический анализ транскриптомов ALK-, ROS1-, RET-позитивных опухолей, выявление суррогатных маркеров присутствия транслокаций, разработка ПЦР-теста для определения этих

маркеров. Анализ экспрессии «стыков экзонов», вовлечённых в формирование транслокаций, в опухолях с перестройками гена ROS1. Формулирование выводов о перспективности подобного подхода для анализа транслокаций.

4. Оптимизация методики пробоподготовки NGS-библиотек. Пробные запуски подготовленных NGS-библиотек на приборах для высокопроизводительного секвенирования.

Третий год:

1. Биоинформатический анализ результатов транскриптного секвенирования тканевых эксплантов, идентификация маркеров ответа на терапию. Клиническое исследование на 3-5 пациентах с RAS-мутированным РЛ (будет выполняться в том случае, если предклинические эксперименты продемонстрируют потенциальную эффективность комбинации МЕК-ингибиторов с плаквенилом).
2. Анализ биологических характеристик генномодифицированных клеточных линий: МТТ-тест, кривая пролиферации, тест на способность клеток к миграции, оценка статуса сигнальных каскадов.
3. Апробация разработанной системы пробоподготовки NGS-библиотек.
4. Обобщение результатов проекта, трансляция итогов исследования в практическое здравоохранение.

Ожидаемые результаты.

Первый год:

1. В экспериментах на тканевых эксплантах подобраны эффективные концентрации МЕК-ингибиторов и плаквенила в монорежимах и в комбинации. Приготовлены тканевые экспланты, проведено изучение лекарственного воздействия на 50-70 образцов операционного материала хемонаивных опухолей легкого.
2. Выбрана наиболее эффективная модификация NGS-панели для исследования мутаций и транслокаций для 202 генов тирозиновых и серин-треониновых киназ. Начата постановка NGS реакций.
3. Проанализированы эффективности реакций обратной транскрипции с использованием «случайных» праймеров длиной 6, 8 и 10 нуклеотидов, а также ген-специфических праймеров для генов ALK, ROS1, RET, NTRK1, NTRK2 и NTRK3. Выполнено транскриптное секвенирование образцов с перестройками генов ALK, ROS1, RET.
4. Автоматизирован подбор ген-специфичных олигонуклеотидов. Синтезированы «композиционные» олигонуклеотиды, оптимизирована реакция ген-специфичного обогащения NGS-библиотек, создан протокол введения адаптеров в одноцепочечную кДНК путем template switching.

Второй год:

1. Получены результаты морфологических, генетических, и иммуногистохимических анализов тканевых эксплантов, определено воздействие МЕК-ингибиторов, плаквенила и их комбинации на опухоль. Получены данные транскриптного секвенирования образцов с чувствительностью и отсутствием чувствительности к перечисленным лекарственным препаратам.
2. Получены результаты таргетного секвенирования для коллекции карцином лёгкого, возникших у молодых некурящих пациентов и характеризующихся отсутствием известных драйверных мутаций. Проведен биоинформатический анализ данных NGS – выявлены новые «кандидатные» мутации в генах киназ. Начаты эксперименты по созданию генномодифицированных клеточных линий.
3. Сделан вывод о пригодности анализа экспрессии «стыков экзонов» для идентификации транслокаций. Выявлены суррогатные экспрессионные РНК-маркеры присутствия транслокаций генов ALK, ROS1 и RET в карциномах лёгкого.
4. Оптимизирован метод пробоподготовки NGS-библиотек. Проведены пробные запуски подготовленных библиотек на приборах для высокопроизводительного секвенирования.

Третий год:

1. Идентифицированы маркеры ответа RAS-мутированных опухолей на терапию ингибиторами МЕК и плаквенилом. Закончено пилотное клиническое исследование, посвящённое анализу клинической эффективности комбинации МЕК-ингибиторов и плаквенила у пациентов с RAS-мутированным РЛ.
2. Изучено влияние вновь идентифицированных потенциальных драйверных мутаций на биологические характеристики генномодифицированных клеточных линий.
3. Апробирована разработанная система пробоподготовки NGS-библиотек, пригодная для выявления

всех значимых мутаций в карциномах лёгкого.

Планируемые показатели эффективности работы по Проекту

Показатели	Единица измерения	2021 г.	2022 г.	2023 г.
Число членов научного коллектива ⁷³	человек	16	16	16
Число членов научного коллектива - исследователей в возрасте до 39 лет (включительно) ⁷⁴	человек	10	10	10
Число публикаций научного коллектива в рецензируемых российских и зарубежных научных изданиях, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science Core Collection) или «Скопус» (Scopus)	Ед.	7	16	17
		ИТОГО публикаций за весь период реализации Проекта: 40		

⁷³ Указанные показатели могут изменяться при реализации Проекта без согласования с Фондом в пределах, предусмотренных пунктом 2.6.3 настоящего Соглашения.

⁷⁴ Указанные показатели могут изменяться при реализации Проекта без согласования с Фондом в пределах, предусмотренных пунктом 2.6.3 настоящего Соглашения.

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА

От ОРГАНИЗАЦИИ

От ФОНДА

Директор

Заместитель генерального
директора - начальник
Управления программ и
проектов Фонда

_____/Е.В. Левченко/

_____/А.М. Беляев/

_____/А.Н. Блинов/

«__» _____ 2021 г.

«__» _____ 2021 г.

«__» _____ 2021 г.

М.П.

М.П.

Смета расходов на проведение научного исследования⁷⁵

№ п.п.	Направления расходования гранта	Сумма расходов (тыс. руб. ⁷⁶) (план на 2021 год)	Объем денежных средств, запрошенных в заявке, поданной на конкурс (справочно)
	ВСЕГО	24000	24000
	Вознаграждение членов научного коллектива (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды, без лиц категории «вспомогательный персонал»)	8000	8000
	в том числе размер вознаграждения членов научного коллектива в возрасте до 39 лет (включительно)	5000	–
	в том числе имеющих ученую степень молодых ученых (постдоков) в возрасте до 35 лет (включительно), привлеченных по результатам открытого конкурса из других организаций	900	–
	Вознаграждение лиц категории «вспомогательный персонал» (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды)	0	0
1	Итого вознаграждение (с учетом страховых взносов во внебюджетные фонды)	8000	8000
2	Оплата научно-исследовательских работ сторонних организаций, направленных на выполнение научного проекта ⁷⁷	0	0
3	Расходы на приобретение оборудования и иного имущества, необходимых для проведения научного исследования (включая обучение работников, монтажные, пуско-наладочные и ремонтные ⁷⁸ работы)	11000	11000
4	Расходы на приобретение материалов и комплектующих для проведения научного исследования	3600	3600
5	Расходы на организацию и проведение на территории Российской Федерации научной школы для молодых ученых по тематике проекта	200	200
6	Иные расходы для целей выполнения проекта	0	0
7	Накладные расходы Организации ⁷⁹	1200	1200

⁷⁵ Представляется в соответствии с заявкой, поданной на конкурс.

⁷⁶ Без разделителей, с одним знаком после запятой.

⁷⁷ Не более 10 процентов от суммы гранта. Оплата для целей проекта работ и услуг партнеров не допускается.

⁷⁸ Не связанные с осуществлением текущей деятельности Организации.

⁷⁹ Не более 5 процентов от суммы гранта.

От ОРГАНИЗАЦИИ

Директор

_____/А.М. Беляев/

«__» _____ 2021 г.

М.П.

РУКОВОДИТЕЛЬ ПРОЕКТА

_____/Е.В. Левченко/

«__» _____ 2021 г.