

Наименование института: **Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии"**

(НИИФКИ)

Отчет по основной референтной группе 25 Фундаментальная медицина

Дата формирования отчета: **23.05.2017**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Инфраструктура научной организации

1. Профиль деятельности согласно перечню, утвержденному протоколом заседания Межведомственной комиссии по оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения от 19 января 2016 г.№ ДЛ-2/14пр

«Генерация знаний». Организация преимущественно ориентирована на получение новых знаний. Характеризуется высоким уровнем публикационной активности, в т.ч. в ведущих мировых журналах. Исследования и разработки, связанные с получением прикладных результатов и их практическим применением, занимают незначительную часть, что отражается в относительно невысоких показателях по созданию РИД и небольших объемах доходов от оказания научно-технических услуг. (1)

2. Информация о структурных подразделениях научной организации

Лаборатория регуляции иммунопоэза:

Исследование механизмов участия эндогенных ретровирусов человека в патогенезе рассеянного склероза, ревматоидного артрита, деформирующего остеоартроза, изучение роли малых интерферирующих РНК (siRNA), разработка модифицированных антимикробных препаратов на основе использования наноструктурированного диоксида кремния и методов механохимии, эпигеном-модулирующих фитонутриентов, имеющих терапевтический потенциал для профилактики и комплексного лечения онкологических, сердечно-сосудистых, эндокринных, аутоиммунных и нейродегенеративных заболеваний.

Лаборатория экспериментальной иммунотерапии. Разработка экспериментальных моделей иммунопатологических состояний и изучение механизмов их развития.

Лаборатория иммунобиологии стволовой клетки. Исследование особенностей функционирования гемопоэтической стволовой клетки (ГСК) в моделях патологических состояний: меланокортинового ожирения мышей C57Bl/6J с доминантной мутацией гена Агути (диабет II типа), рассеянного склероза, описторхоза на мышах и хомячках, циклофосфан-индукцированной миелосупрессии, аутоиммунного заболевания с дислипидемией.



Лаборатория молекулярной иммунологии.

Молекулярно-генетические механизмы регуляции процессов активации, пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях и разработка новых методов иммунокоррекции на основе клеточных биотехнологий и генно-инженерных продуктов.

Лаборатория клеточных биотехнологий

Изучение механизма распознавания опухолевых аутоантигенов , механизмов и разработка иммунотропных подходов для лечения аутоиммунной патологии, механизмов и способов стимуляции регенерации тканей при различной патологии, разработка клеточных технологий лечения, . разработка специфических иммунологических подходов к стимуляции противоопухолевых аутоиммунных реакций, иммунотерапевтических лекарственных средств на основе ксеногенных опухолевых и тканевых антигенов.

Лаборатория нейроиммунологии Развитие фундаментальных представлений о механизмах интеграции иммунной и нервной систем в норме и при состояниях, характеризующихся нарушением нейроиммунного взаимодействия; экспериментальное обоснование и разработка принципиально новой стратегии терапии нейроиммунопатологических процессов

Лаборатория клеточной иммунотерапии.

изучение клеточно-молекулярных механизмов иммунных нарушений при различных иммунопатологических состояниях; разработка и апробация методов клеточной терапии в лечении гематологических, инфекционных и аутоиммунных/аллергических заболеваний, а также в области регенеративной медицины; исследование механизмов гестационной иммуносупрессии при физиологической и патологической беременности.

Лаборатория клинической иммунофармакологии.

Исследование статинов, агонистов рецептора, активируемого пероксидом пролифератором α , модуляторов метилирования ДНК в лечении ревматоидного артрита и остеоартрита, изучение коморбидности и мультиморбидности при остеоартрите с целью идентификации новых мишней терапии.

Лаборатория клинической иммунопатологии. Исследование молекулярно-генетических и эпигенетических механизмов регуляции функций иммунокомпетентных клеток, разработка вакцинации поликлонально активированными Т-клетками в лечении иммунопатологических заболеваний.

3. Научно-исследовательская инфраструктура

Научные подразделения института укомплектованы исследовательским оборудованием, позволяющим изучать функции иммунной системы на клеточном и молекулярном уровне. В том числе оборудование для иммунофенотипирования, популяционного анализа и сортировки клеток, входящее в состав ЦКП НИИФКИ: проточный цитофлуориметр - сортировщик клеток MoFlo Astrios EQ (Beckman Coulter), проточные цитофлуориметры



BD FACS Aria, BD FACS CantoII, BD FACSVerse, система клеточного анализа In Cell Analyzer 6000.

Комплекс оборудования для проведения исследований экспрессии генов: система ПЦР в реальном времени CFX 96, анализатор белков Bio-PlexProteinAssaySystem, микроскоп Axio Imager M1 (Carl Zeiss, Германия) для Elispot анализа, мультимодальный спектрофотометр LB 941 TriStar для иммуно-ферментного анализа.

Методы проточной цитофлуорометрии активно используются во всех исследованиях, связанных с изучением иммунокомпетентных клеток человека в норме и при патологии, а также при работе с экспериментальными животными. В 2013-2015 гг. в институте разработано несколько технологий клеточной иммунотерапии заболеваний человека, различных нозологий. Следует отметить, что с использованием оборудования позволяющего проводить высокоэффективную сортировку были выделены антиген-специфические цитотоксические клетки из совместной культуры аутологичных мононуклеарных и дендритных клеток, трансфицированных плазмидой кодирующей антигены опухоль-ассоциированного белка. Также выполнена сортировка субпопуляций иммунокомпетентных клеток человека по уровню экспрессии мембраносвязанных рецепторов к цитокинам. Был получен ряд статистически значимых различий, которые легли в основу научно-практической работы по изучению биологических эффектов медиатора в зависимости от количества мембраносвязанных рецепторов в норме и при патологических состояниях (результаты исследований опубликованы в российских и международных научных изданиях: из них 10 статей в журналах, входящих в базу данных WoS).

4. Общая площадь опытных полей, закрепленных за учреждением. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»

Информация не предоставлена

5. Количество длительных стационарных опытов, проведенных организацией за период с 2013 по 2015 год. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»

Информация не предоставлена

6. Показатели деятельности организаций по хранению и приумножению предметной базы научных исследований

Информация не предоставлена

7. Значение деятельности организации для социально-экономического развития соответствующего региона

За 2013-2015 гг. количество грантов 22 из них 5 грантов регионального уровня:



Грант мэрии города Новосибирска № 10-13 от 03.06.13 «Способ оценки риска развития рецидивов у больных злокачественными лимфомами». 0,1 млн.руб

Сформированы группы больных злокачественными лимфомами, перенесших стандартную аутологичную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (группа контроля) и дополненную ко-трансплантацией предварительно генерированных *ex vivo* аутологичных мезенхимальных стромальных клеток (МСК). По сравнению с группой контроля, у больных с ко-трансплантацией МСК выявлено сокращение периода цитопении, в том числе лимфопении, при отсутствии увеличения частоты инфекционных осложнений, нефро- и гепатотоксического эффекта. Исследована функциональная активность тимуса (количеством молекул TREC и экспрессии маркера CD31) у пациентов до и после 6-12 месяцев трансплантации, а также оценена взаимосвязь данных параметров с исходом трансплантации.

Муниципальный грант мэрии города Новосибирска молодым ученым и специалистам.

Договор № 59-14 от 05.12.2014 г. «Разработка методов направленной регуляции дендритных клеток для получения противоопухолевых вакцин». 0,1 млн.руб

ИФН-ДК здоровых доноров характеризуются более высоким CCL19/CCL21-индуцированным хемотаксисом *in vitro* по сравнению с ИЛ4-ДК, причем эти различия не связаны с экспрессией CCR7 на поверхности ДК данных популяций. ИФН-ДК и ИЛ4-ДК в одинаковой степени индуцируют экспрессию Th1-ассоциированного хемокинового рецептора CXCR3 на CD4+ Т-лимфоцитах и хемокинового рецептора CCR4 в популяции CD4+CD25+ Т-лимфоцитах. Поскольку среди факторов, ограничивающих эффективность вакцин на основе ДК, обсуждается низкая миграционная активность ДК, проведенные исследования позволяют исключить подобное опасение при генерации ИФНальфа-индуцированных ДК в культуре *in vitro*. Полученные результаты позволяют научно обосновать целесообразность использования ИФНα-индуцированных ДК в качестве клеточной основы при создании индивидуальных лечебных вакцин, которые могут быть использованы в комплексной терапии больных с онкопатологией для индукции/усиления противоопухолевого иммунного ответа.

Муниципальный грант города Новосибирска по теме: «Характеристика и функциональная активность субпопуляций дендритных клеток и Т-регуляторных клеток периферической крови при раке молочной железы и их прогностическая значимость». 0,09 млн.руб

Новизна научного исследования заключается в комплексном изучении фенотипических свойств клеточных популяций, несущих важную роль в регуляции баланса стимулирующих и супрессорных механизмов иммунного ответа на опухоль-ассоциированные антигены при онкологических заболеваниях и создании панели референсных показателей содержания клеточных популяций, позволяющих с высокой вероятностью прогнозировать течение процесса заболевания при раке молочной железы и эффективность выбора схем иммuno-терапевтической стратегии лечения.



Грант мэрии г. Новосибирска по теме: «Эффективность, безопасность, фармакодинамика агониста PPAR α фенофибрата у больных с диабет-ассоциированным остеоартритом». 0,1 млн.руб

Показана клиническая эффективность и безопасность применения фенофибрата у больных диабет – ассоциированным ОА (ДАОА), сопоставимая с препаратом сравнения хондроитином сульфатом. Прием фенофибрата в большей степени снижал лабораторный признак системного воспаления – СОЭ, и приводил к более выраженному липидкорригирующему эффекту: уменьшал содержание общего холестерина, триглицеридов, повышал содержание ЛПВП и снижал индекс атерогенности. Резюме. Фенофибрат является препаратом выбора в лечении болевого синдрома при ДАОА и может быть рекомендован в первую очередь пациентам с дислипидемией. Рекомендации даны сотрудникам городского диабетологического центра.

Новосибирская областная администрация

Грант от областной администрации совместно с ООО «Лаборатория Дендритных клеток» в рамках договора б/н от 14 июня 2012 года Дополнение №1 от 1 ноября 2013 г. «Разработка клеточных протоколов стимуляции противоопухолевого иммунного ответа с помощью антиген-активированных дендритных клеток в культуре мононуклеарных клеток больных немелкоклеточным раком легкого». 0,36 млн.руб

Разработаны клеточные протоколы стимуляции противоопухолевого иммунного ответа с помощью антиген-активированных дендритных клеток (лизат и РНК опухолевых клеток) в культуре мононуклеарных клеток больных немелкоклеточным раком легкого.

8. Стратегическое развитие научной организации

Разработана Концепция программы развития ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии».

Полностью электронная версия выложена на сайте НИИФКИ: <http://niikim.ru/ru/9-russian/224-концепция-ниифки>

Опубликована в сборнике «Фундаментальные и клинические аспекты иммунологии». Материалы IX Отчетной научной сессии НИИФКИ./ Под ред. С.В. Сенникова, В.А. Козлова -Новосибирск, Сибмединздат НГМУ, 2016.

Концепция программы развития ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»

Миссия исследовательской программы

В настоящее время накоплены убедительные теоретические и экспериментальные данные о ведущей роли иммунной системы в патогенезе основных социально значимых заболеваний современного человека. К последним относятся атеросклероз, являющийся причиной инфаркта миокарда и мозговых инсультов, злокачественные опухоли, аутоиммунные и аллергические заболевания, трансплантационные осложнения при пересадке органов и тканей, а также инфекционные заболевания, при которых выздоровление целиком



зависит от способности иммунной системы формировать иммунитет к возбудителю. Существенен вклад иммунной системы в патогенез нейродегенеративных заболеваний (болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и др.), которые все чаще диагностируются у пациентов старшей возрастной категории. Наряду с этим важнейшей функцией иммунной системы является контроль за процессами восстановления поврежденных органов и тканей.

Благодаря исследованиям в области иммунологии были созданы противомикробные вакцины, которые спасли и спасают миллионы человеческих жизней. Раскрытия иммuno-логических механизмов несовместимости позволило открыть группы крови и сделать возможным переливание крови. Благодаря выяснению механизмов трансплантационных реакций (хозяин-против-трансплантата и трансплантат-против-хозяина) стала возможной пересадки органов и тканей, востребованная сотнями тысяч людей с летальными заболеваниями. Использование иммунных клеток и их предшественников нашло применение в развитии технологии стимуляции репаративных процессов в рамках регенеративной медицины.

Очевидно, что современная медицина не будет успешно развиваться без детального изучения механизмов нормального функционирования иммунной системы, выяснения роли иммунных нарушений в развитии того или иного заболевания. Это же касается и проблемы терапии, которая должна основываться на принципах коррекции иммунопатологических процессов.

Таким образом, миссия исследовательской программы заключается в создании научно-технологического задела в области фундаментальной и клинической иммунологии, направленного на раскрытие иммунных механизмов развития основных патологических процессов и определяющего возможность появления инновационных технологий и средств иммудиагностики, иммунопрофилактики и иммунотерапии наиболее распространенных и социально-значимых заболеваний человека.

Цели и задачи исследовательской программы

Стратегическая цель:

С целью ускорения темпов развития наших знаний в областях иммунопатогенеза заболеваний и иммунотерапии основных заболеваний современного человека необходима разработка иммунологической доктрины в современной медицине, направленной на решение следующих проблем.

1. Изучение иммунной системы в ее эволюционном и онтогенетическом формировании
 - Морфофункциональные характеристики иммунной системы как базовые выражения различий отдельных периодов онтогенеза организма;
 - роль иммунной системы в процессах старения организма;
 - иммунная система как фундамент создания стойкого иммунитета против инфекционных патогенов и опухолевых клеток;
 - иммунная система в качестве гаранта нормального развития эмбриона в организме матери;



- иммунная система в регуляции регенеративных процессов

2. Исследование взаимоотношений между иммунной и нейро-эндокринной системами как необходимого условия для поддержания иммунного гомеостаза в качестве основной функции иммунной системы

3. Изучение взаимосвязи между общебиологическими процессами (изменение длины теломер, процессы метилирования и деметилирования ДНК, апоптоз клеток, изменение уровня свободной внеклеточной ДНК, функционирование малых РНК и др.) и базисными характеристиками функционирования иммунной системы в норме и при иммунопатологических состояниях;

4. Изучение нарушений нормального функционирования иммунной системы как патогенетической основы социально-значимых заболевания современного человека (атеросклероз, злокачественные опухоли, аутоиммунные и аллергические заболевания и др.);

- роль нарушений естественной иммунологической толерантности и формирование состояния толерантности в развитии иммунопатологического состояния;

- характеристика основных заболеваний человека с позиций гипо – и гиперфункций иммунокомпетентных клеток с супрессорной активностью;

- исследование системы супрессорных клеток в качестве ведущей характеристики иммунопатогенеза различных заболеваний;

5. Разработка молекулярных и клеточных методов иммунотерапии для лечения основных заболеваний современного человека в комплексной терапии фармацевтическими лекарственными препаратами и другими методами воздействия на организм.

6. Патогенетическое обоснование и разработка новых методов «регенеративной» иммунотерапии на основе изучения роли иммунных клеток и их медиаторов в процессах регенерации и органосклероза.

Приоритетные исследовательские проекты (направления проведения исследований)

1. Изучение генетических, молекулярных и клеточных механизмов функционирования иммунной системы в ее эволюционно-онтогенетическом развитии, с учетом внутрисистемной и межсистемной регуляции, в норме и при патологии.

2. Разработка методов иммунодиагностики, иммунопрофилактики и иммунотерапии с использованием генно-инженерных продуктов и клеточных биотехнологий в качестве принципиально нового подхода к лечению основных заболеваний современного человека

3. Патогенетическое обоснование и разработка новых методов «регенеративной» иммунотерапии на основе изучения роли иммунных клеток и их медиаторов в процессах регенерации и органосклероза.

Долгосрочные партнеры(НИИ, ВУЗы, клиники и др):

- Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН)

- Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (ФИЦ ИЦиГ СО РАН)



- ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»
- ФГУП «Гос.НИИ ОЧБ» ФМБА России
- ИБХ им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН
- ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
- ФГБУ “ГНЦ Институт иммунологии” ФМБА России
- ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН
- НИИ психического здоровья
- НИИ патологии и кровообращения им. Е.Н.Мешалкина
- ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии»
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ)
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» (НГМУ)
- Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России)
- Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница», г. Новосибирск (ГКБ№1)
- ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер»
- Городская Новосибирская областная клиническая больница (ГНОКБ)

Интеграция в мировое научное сообщество

9. Участие в крупных международных консорциумах (например - CERN, ОИЯИ, FAIR, DESY, МКС и другие) в период с 2013 по 2015 год

Клинические трайлы:

Договор с Санофи-авентис групп, Франция № LTS 11210-643009 от 21 апреля 2011 г. «Многоцентровое неконтролируемое расширенное исследование по оценке эффективности и безопасности SAR153191 в дополнение к болезнь-модифицирующим антиревматическим препаратам (БМАРП) пациентов с активным ревматоидным артритом (РА)» Информация Конфиденциальна.

Клиническое исследование № 13/10-R11 по протоколу SGN35-010 «Открытое исследование брентуксимаба ведотина, проводимое с целью предоставления возможности лечения больным рецидивирующей/рефрактерной лимфомой Ходжкина и больным рецидивирующей /рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой». SeattleGenetics, 2011-н/вр Набор пациентов закрыт, Информация Конфиденциальна.



Договор с «Квинтайлс ГезмБХ», Австрия, по поручению компании Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария № WA 22762 «Исследование исходов заболевания с целью оценки влияния блокады рецепторов IL-6 тоцилизумабом в сравнении с этанерцептом на частоту развития сердечно-сосудистой патологии у пациентов с ревматоидным артритом в среднетяжелой и тяжелой форме» Декабрь 2011-июнь 2016, Информация Конфиденциальна.

Договор с ЗАО «Крионикс» № 18И/12КР от 26.09.12. Проведение клинических исследований разрабатываемого лекарственного препарата в целях оптимальных дозировок лекарственного препарата и курса лечения для пациентов с определенными заболеваниями..

Многоцентровое, двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое, проводимое в параллельных группах исследование 3-й фазы с целью оценки эффективности и безопасности двух доз апремиласта (CC-10004) у пациентов с активным псoriатическим артритом, которые ранее не получали лечение противоревматическими препаратами, модифицирующими течение заболевания. Celgene Corporation, США. Информация Конфиденциальна.

Протокол №GS-US-320-0110: «Рандомизированное, двойное слепое исследование фазы 3 по оценке безопасности и эффективности препарата тенофовир алафенамид (TAF) 25 мг 1 раз в сутки по сравнению с препаратом тенофовир дизопроксил фумарат (TDF) 300 мг 1 раз в сутки при лечении HBeAg-положительного, хронического гепатита В», Gilead Sciences, Inc. Дек 2011-июль 2017, Информация Конфиденциальна.

Международное многоцентровое сравнительное двойное слепое рандомизированное клиническое исследование эффективности и безопасности препарата BCD-020(«БИОКАД», Россия) и препарата Мабтера у больных РА при непереносимости или неадекватном ответе на текущие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов ФНО» BCD-020-2, ЗАО « Биокад», Россия, Ноябрь 2012-декабрь 2016 , Информация Конфиденциальна.

Рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое двойное слепое исследование безопасности, переносимости, эффективности и иммуногенности введения вакцины V212 у пациентов, которым планируется аутогенная трансплантация костного мозга»

(III фаза исследования),, Merck Sharp & Dohme Corp., 2011-2016

Рандомизированное, двойное слепое, сравнительное исследование препарата SGN-35 (брентуксимаба ведотина) и плацебо, вводимых на фоне оптимальной поддерживающей терапии больным лимфомой Ходжкина, которые подвержены высокому риску развития рецидива после аутологичной трансплантации стволовых клеток (III фаза клинических испытаний)». SeattleGenetics , 2011-по н/вр, набор пациентов завершен, Есть опубликованные данные по улучшению выживаемости у больных ЛХ высокого риска после аутоТКМ

Клиническое исследование по протоколу № 115523 (ZOSTER 002) – многоцентровое, рандомизированное, плацебоконтролируемое, слепое для наблюдателя исследование III фазы для оценки профилактической эффективности, безопасности и иммуногенности кандидатной вакцины производства ГСК Байлонджикалс, предназначеннной для профилак-



тики опоясывающего герпеса, при ее внутримышечном назначении по двухдозовой схеме взрослым пациентам после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICAL SA, Бельгия, 2013-н/вр, Набор пациентов закрыт. Информация Конфиденциальна.

Клиническое исследование № 069-03 Международное много-центровое клиническое исследование III фазы препарата МК-5592: ы для оценки эффективности и безопасности позаконазола в сравнении с вориконазолом при лечении инвазивного аспергиллеза у взрослых и подростков (Фаза 3; протокол № МК-5592-069), Merck Sharp & Dohme Corp., 2015-2016гг Набор пациентов закрыт, Препарат эффективен, хорошо переносится.

За указанный период в институте заключены 4 международных договора о научно-практическом сотрудничестве и 1 договор в рамках полученного международного гранта.

1.Договор с Чешской республикой, с Интернациональным Консорциумом клеточной терапии и иммунотерапии (ИККТИ) о научно-практическом сотрудничестве в следующих областях:

- Обмен опытом в области методов выделения, фенотипирования и культивирования стволовых и иммунокомпетентных клеток.
- Стажировка аспирантов и молодых сотрудников
- Организация совместных конференций и семинаров
- Организация совместных клинических испытаний

Срок действия договора: с 22 октября 2013 г. на 1 год с ежегодным продлением на 12 месяцев.

2. Соглашение с Кореей, с Wide River институтом иммунологии, Сеульским национальным университетом («WR»ИИ, СНУ) о научном сотрудничестве в следующих областях:

- Стажировка молодых сотрудников на базе Института клинической иммунологии и центра регенеративной терапии
- Организация совместных конференций и семинаров
- Организация совместных клинических испытаний
- Совместное проведение научных исследований в области изучения дендритных клеток и дендритно-клеточных вакцин.

Срок действия договора: с 18 декабря 2013 г. с автоматическим продлением на 12 месяцев.

3.Договор о научно-практическом сотрудничестве с Брандербургским центром регенеративной терапии (БЦРТ), Шарите (Германия , Берлин)

- Observerships and traineeships for young scientists at the Institute of Clinical Immunology and BCRT
- The organization of joint conferences and seminars
- Organization of combined clinical trials

Срок действия договора: с 14 мая 2014 г. с автоматическим продлением на 12 месяцев.



4. Договор о научно-практическом сотрудничестве с Научно-производственной фирмой ГА Дженерик Эссейс ГмбХ Далевитц / Берлин Германия, в лице директора проф. др.Дирка Роггенбука

- Стажировки молодых сотрудников на базе Института клинической иммунологии и научных лабораториях фирмы Дженерик Эссейс ГмбХ
- Организация совместных конференций и семинаров
- Организация совместных клинических испытаний
- Совместное проведение научных исследований в области изучения патогенеза аутоиммунных заболеваний, а также поиска и характеристики молекулярных их маркеров.

Срок действия договора : с 5 сентября 2014 г. с автоматическим продлением на 12 месяцев.

5. Договор с Техасским институтом биомедицинских исследований и Университетом штата Техас (США) по теме «Идентификация широкого спектра целей для терапии Конго крымской Эбола и Ласса геморрагических лихорадок высокоскоростным скринингом малых информационных РНК» (Грант №HDTRA1-12-1-0002 Техасского биомедицинского исследовательского института (Сан-Антонио, Техас, США). Срок действия договора: 2011г. – 2014 г. (ноябрь). Руководитель проекта - Роберт Даве (Robert Davey, Texas Biomed,), ответственный исполнитель - Чепурнов А.А., с.н.с. лаб. регуляции иммунопоэза ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН. Работа финансируется Техасским институтом биомедицинских исследований и Университетом штата Техас, США.

Результаты по гранту представлены в разделе 8.

По членству- участие сотрудников в работе международных организаций:

Черных Е.Р. - член научного комитета международной ассоциации по нейрореконструкции (IANR) и международного консорциума по клеточной терапии и иммунотерапии (ICCTI).

Козлов В.А. - председатель российского цитокинового общества – Russian Cytokines Society (RCS). The RCS associate membership was officially approved by GA APLAR (Asia Pasific League of Associations for Rheumatology).

По членству в редколлегиях международных журналов:

Сенников С.В. - член редколегий «Immunology Advances», «Journal of Immunology and Vaccines», «Journal of Immunology and Vaccination» и др.

10. Включение полевых опытов организации в российские и международные исследовательские сети. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства»

Информация не предоставлена

11. Наличие зарубежных грантов, международных исследовательских программ или проектов за период с 2013 по 2015 год



Договор по теме «Идентификация широкого спектра целей для терапии Конго крымской Эбола и Ласса геморрагических лихорадок высокоскоростным скринингом малых информационных РНК» с Техасским институтом биомедицинских исследований и Университетом штата Техас, США.

Грант № HDTRA1-12-1-0002 Техасского биомедицинского исследовательского института (Сан-Антонио, Техас, США). 21 909 152 руб.

Сконструированы псевдотипы вирусов Эбола и крымский Конго. Выявлено 37 образцов siRNA, ингибирующих проникновение псевдотипов в клетку.

Продолжены исследования статистической значимости роли различных генов в процессе адсорбции и проникновения вируса Крымской Конго геморрагической лихорадки ККГЛ в клетку хозяина с использованием библиотеки малых интерферирующих РНК (siRNA) производство Qiagen и метода высокопроизводительного скрининга. Для статистической значимости роли каждого гена с достоверностью, равной или менее 0,05, 1798 генов были идентифицированы как важные для CCHFV инфекции. Показана высокая значимость АТФаз, белков, связанных с транспортом ионов Na^+/K^+ , и других. Наиболее показательно ингибирование ATP1A2, позволяющее заблокировать процесс инфицирования клетки. Известно, что этакриновая кислота (ЭК) также блокирует этот пептид, что дает перспективу использования ЭК для терапии ККГЛ.

Показана высокая значимость АТФаз, белков, связанных с транспортом ионов Na^+/K^+ , и других. Наиболее показательно ингибирование ATP1A2, позволяющее заблокировать процесс инфицирования клетки. Известно, что этакриновая кислота (ЭК) также блокирует этот пептид, что дает перспективу использования ЭК для терапии Крымской Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ).

НАУЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОРГАНИЗАЦИИ

Наиболее значимые результаты фундаментальных исследований

12. Научные направления исследований, проводимых организацией, и их наиболее значимые результаты, полученные в период с 2013 по 2015 год

Тема (проект) 0540-2014-0005 «Изучение механизмов взаимодействия иммунной и нервной систем в процессе формирования поведенческих реакций и аддиктивных состояний» (Направление 5 «Дизрегуляционная патология органов и систем (М01;05)» программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы).

Руководитель темы – академик РАН Козлов В.А.

Показана возможность целенаправленного иммуноопосредованного воздействия на высшую нервную деятельность и иммунную систему экспериментальных животных в процессе онтогенеза. Трехкратная трансплантация иммунных клеток от взрослых мышей



(СВА×С57Bl)F1 с определенным уровнем ориентировано-исследовательского поведения неполовозрелым сингенным животным формирует у реципиентов зависящий от донора уровень поведенческой активности, связанный со структурно-функциональными особенностями иммунной системы.

Показано позитивное психонейроиммуномодулирующее влияние трансплантации клеток иммунной системы с измененной *in vitro* кофеином функциональной активностью, у животных в депрессивно-подобном состоянии, проявляющееся в купировании поведенческих паттернов указанного состояния (снижение ангедонии, стимуляции ориентировано-исследовательского поведения, повышении активности в teste вынужденного плавания), регистрируемых на фоне изменения интенсивности иммунного ответа и пролиферативной активности спленоцитов.

Трансплантацией иммунных клеток, экстракорпорально обработанных аминазином, у экспериментальных животных с агрессивно-подобным поведением, индуцированным хроническим социальным стрессом, продемонстрирована возможность достижения нейролептического эффекта, опосредуемого изменением характера нейроиммунных взаимодействий, вследствие модуляции функциональной активности нервной и иммунной систем

Полученные результаты являются экспериментальным доказательством возможности и перспективности иммунотерапии аффективных состояний аутологичными иммунными клетками с модулированной экстракорпорально психоактивным веществом функциональной активностью.

1. Маркова Е.В. Поведение и иммунитет. Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2013. – 165 с. Тираж 500 экз. ISBN: 978-5-00023-257-6 Цитир. – 18.
2. Чухрова М.Г., Дресвянников В.Л., Маркова Е.В. Наркотическая зависимость: современные стратегии исследования / Saint-Louis, Missouri, USA: Publishing House Science and Innovation Center, 2015. – 218 с. Тираж 500 экз. ISBN: 978-0-615-67160-4
3. Маркова Е.В., Старостина М.В., Михневич Н.В., Козлов В.А. Влияние иммуномодулирующих препаратов на формирование хронической опиатной зависимости у лабораторных животных // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2013. № 5 (80). С. 9-13. ИФ – 0.221, Цитир. – 4.
4. Маркова Е.В., Аникеева О.С. Влияние иммунокомпетентных клеток на формирование поведенческого стереотипа в онтогенезе. // В мире научных открытий. - 2015.- № 2 (62).- С. 154-170. DOI: 10.12731/wsd-2015-2-10 ИФ – 0.198, цитир. – 0
5. Маркова Е.В., Княжева М.А., Шушпанова Т.В., Козлов В.А. // Стимуляция пассивного поведения трансплантацией иммунокомпетентных клеток, экстракорпорально обработанных психоактивным препаратом // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - Номер 4(89), Год: 2015, Страницы: 5-9. ИФ – 0.221, цитир. – 0.

Тема (проект) 0540-2014-0008 «Молекулярно-генетические и эпигенетические механизмы регуляции иммунной системы в норме и при патологии» (Направление 1 «Разработка методов молекулярного профилирования, обеспечивающих прогнозирование рисков



развития социально-значимых заболеваний (М02;01)» программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы). Руководитель темы – д.б.н. Силков А.Н.

Впервые полученные данные о активности экспрессии рецепторов к TNF и IL-1 в разных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток и об изменении рецепторных систем этих цитокинов у больных ревматоидным артритом (РА) и атопическим дерматитом (АД). Установлено, что для больных РА, ответивших на терапию, повышен процент Т- и В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы TNF 1 типа. Количество рецепторов TNF 1 типа повышенено на моноцитах, а 2 типа снижено на В-лимфоцитах при РА. У больных АД регистрируется более высокий процент В-лимфоцитов, экспрессирующих рецепторы к TNF как 1, так и 2 типа, при неизмененной плотности рецепторов в сравнении с донорскими значениями. У больных РА повышен процент Т-, В-лимфоцитов, несущих рецепторы IL-1R2, и моноцитов, несущих IL-1R1, однако количество рецепторов на клетках при этом снижено. При сравнении со здоровыми донорами, при АД значительно снижается процент IL-1R1+ и повышается процент IL-1R2+ моноцитов, при этом наблюдается повышение числа рецепторов обоих типов.

Используя нуклеопротеин вириуса везикулярного стоматита и плазмиду, содержащую кДНК поверхностных белков вириусов Эбола и Крымского-Конго, сконструированы псевдотипы этих вириусов. Полученные конструкции, являясь неинфекциональными, позволяют изучить процесс вириус клеточного взаимодействия. На полученной модели было проведено исследование библиотеки малых интерферирующих РНК (siRNA) в количестве более 21000 образцов на их способность ингибировать процесс проникновения псевдотипов вириусов в клетку. Выявлены 37 образцов малых интерферирующие РНК (siRNA), ингибирующих адсорбцию псевдотипа вириуса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) на клетках линии 293. Показана высокая значимость АТФаз, белков, связанных с транспортом ионов Na^+ / K^+ , и других. Наиболее показательно ингибирование ATP1A2, позволяющее эффективно заблокировать процесс инфицирования клетки. Известно, что этакриновая кислота (ЭК) также эффективно блокирует этот пептид, что дает перспективу использования ЭК для терапии ККГЛ.

При исследовании молекулярных механизмов гомеостатической пролиферации и старения клеток иммунной системы был оптимизирован протокол гибридизации Су3-PNA (СССТАА)3-зонда и подтверждено его пропорциональное связывание с теломерными последовательностями хромосом. Разработано программное обеспечение (MeTeLen) для автоматизированного анализа количества теломерных повторов на Q-FISH-изображениях метафазных пластинок. В сравнении с имеющимися аналогами разработанный программный комплекс обладает расширенными возможностями для нормировки сигнала, исправления эффекта неравномерного освещения и сдвига суммируемых изображений, что позволяет добиться повышения чувствительности и снижения количества ложноположительных объектов в анализе. Таким образом, решены задачи, позволяющие эффективно



проводить оценку количества теломерных повторов (длину теломер) на отдельных хромосомах.

1. Golikova E.A., Lopatnikova J.A., Kovalevskaya-Kucheryavenko T.V., Nepomnyashih V.M., Sennikov S.V. Levels of TNF, TNF autoantibodies, and soluble TNF receptors in patients with bronchial asthma. // Journal of Asthma. - Sep 2013, Vol. 50, No. 7: 705–711. DOI: 10.3109/02770903.2013.796972 ИФ - 1.848, цитир. – 8.
2. Lopatnikova J.A., Golikova E.A., Shkaruba N.S., Sizikov A.E., Sennikov S.V. Analysis of the levels of tumour necrosis factor (TNF), autoantibodies to TNF, and soluble TNF receptors in patients with rheumatoid arthritis. // Scandinavian Journal of Rheumatology, 2013, Т. 42, № 6. - P. 429-432. DOI: 10.3109/03009742.2013.794471 ИФ - 1.330, цитир. – 11.
3. Sennikov SV, Golikova EA, Kireev FD, Lopatnikova JA. Purification of human immunoglobulin G autoantibodies to tumor necrosis factor using affinity chromatography and magnetic separation. // J Immunol Methods. 2013, V. 390, Issues 1–2, pp. 92–98. DOI: 10.1016/j.jim.2013.01.012 ИФ - 2.225, цитир. – 4.
4. Cheresiz S. V., Kononova A. A., Razumova Yu. V., Dubich T. S., Chepurnov A. A., Kushch A. A., Davey R., Pokrovsky A. G. A vesicular stomatitis pseudovirus expressing the surface glycoproteins of influenza A virus. // Arch Virol. – 2014. – Vol. 159, No. 10. - P. 2651-2658. DOI: 10.1007/s00705-014-2127-y ИФ - 2.255, цитир. – 5.
5. Sennikov S.V., Vasilyev F.F., Lopatnikova J.A., Shkaruba N.S., Silkov A.N. Polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor Receptor Genes Affect the Expression Levels of Membrane-Bound Type I and Type II Receptors // Mediators of Inflammation – 2014. – Vol. 2014. – P. 745909-745920. DOI: 10.1155/2014/745909 (Web of Science, Scopus). ИФ - 3.236; Цитир. – 7.
6. Shtanko O, Nikitina RA, Altuntas CZ, Chepurnov AA, Davey RA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Entry into Host Cells Occurs through the Multivesicular Body and Requires ESCRT Regulators. // PLoS Pathogens. – 2014. – Bol. 10, No. 9/ - P. e1004390. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004390 (Web of Science, Scopus). ИФ - 8.136; Цитир. – 10.

Тема (проект) 0540-2014-0003 «Исследование молекулярно-клеточных основ регуляции иммунного ответа и разработка новых технологий в клеточной иммунотерапии онкологических, инфекционных и аутоиммунных заболеваний». (Направление 2 «Создание новых клеточных технологий (М03;02)» программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы). Руководитель темы – д.м.н., профессор Сенников С.В.

Показано, что использование различных способов доставки антигенного материала (лизат опухолевых клеток, ДНК-конструкция, РНК опухолевых клеток) в дендритные клетки, позволяет получать дендритные клетки, способные стимулировать антиген-специфический противоопухолевый иммунный ответ в культуре мононуклеарных клеток онкобольных. Продемонстрировано усиление цитотоксической реакции (ЛДГ-тест, содержание гранзим Б-позитивных лимфоцитов) и стимуляции клеточного ответа (увеличение содержание ИФН-γ в кондиционной среде и пролиферативной активности CD4+, CD8+



клеток) в культуре мононуклеарных клеток, сокультивированных с дендритными клетками, нагруженных опухолевыми антигенами, в сочетании с ИЛ-12 и ИЛ-18. На основе полученных экспериментальных результатов проведено исследование клинической эффективности и безопасности иммунотерапии на основе дендритных клеток, нагруженных опухолевыми антигенами (лизат опухолевых клеток), при иммунотерапии пациентов с раком молочной железы после или на фоне адъювантной (Іа, ІІв, ІІІа, ІІІс, стадии) или неоадъювантной (ІV стадия) химиотерапии. В процессе введения вакцины и 24 часов последующего наблюдения пациенты не испытывали нежелательных эффектов, за период наблюдения ни один из пациентов не обращался в лечебное учреждение с прогрессированием основного заболевания. При исследовании цитотоксической активности мононуклеарных клеток против клеток опухолевой линии аденокарциномы молочной железы MCF-7 было показано постепенное усиление цитотоксической активности через 3 и 6 месяцев после окончания иммунотерапии по сравнению с исходным уровнем. Было отмечено в крови больных повышение уровня CD16+ NK клеток, CD19+ В-лимфоцитов и миелоидных дендритных клеток при одновременном снижении уровня иммуносупрессивных миелоидных предшественников и плазмоцитоидных дендритных клеток.

Продемонстрировано, что ИФН-индукциированные дендритные клетки (ИФН-ДК) больных глиобластомой характеризуются снижением цитотоксической активности против TRAIL-резистентных опухолевых клеток НЕр-2 и в половине случаев - низкой цитотоксичностью против первичных опухолевых клеток. Дефект цитотоксической активности против клеток НЕр-2 ассоциирован со снижением экспрессии мембранный формы TNF α (tmTNF α) и корректируется добавлением интерлейкин-2, который повышает экспрессию tmTNF α и цитотоксическую активность ДК. Завершены клинические исследования эффективности и безопасности ДК-вакцин у пациентов с внутримозговыми глиомами высокой степени злокачественности и проведена апробация ДК вакцин у пациентов с рецидивирующими герпетическими инфекциями. Показано, что иммунотерапия ДК при злокачественных глиомах не вызывает серьезных нежелательных явлений, повышает общую выживаемость и значительно увеличивает долю пациентов с 3-летней выживаемостью. В группе пациентов с рецидивирующей герпетической инфекцией иммунотерапия ДК сопровождается значительным снижением частоты рецидивов и 3-кратным увеличением длительности ремиссии после лечения.

В модели экспериментального аллергического энцефаломиелита (ЭАЭ) исследованы переносимость и иммуномодулирующий эффект различных вариантов Т-клеточной анти-идиотипической вакцины. Показана хорошая переносимость вакцины и отсутствие выраженных побочных эффектов. Введение вакцины не сопровождалось снижением Т-клеток памяти. Тем не менее, культивирование клеток селезенки с основным белком миелина у вакцинированных животных сопровождалось генерацией более высокого количества Трег. Позитивный клинический эффект наблюдался у 30% вакцинированных животных и полностью отсутствовал в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют



о необходимости оптимизации методов получения вакцин и/или протоколов проведения вакцинотерапии.

1. Sakhno L.V., Leplina O.Yu., Tikhonova M.A., Shevela E.Ya., Nikonov S.D., Zhdanov O.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Low antigen-specific T-cell response in pulmonary tuberculosis is associated with impaired phenotype and functions of interferon-alpha induced dendritic cells // J. Clin Cell Immunol.- 2013.-4:5:169. ИФ – 3.146, цитир. – 0. DOI: 10.4172/2155-9899.1000169

2. Ivanova Irina, Galina Seledtsova, Sergey Mamaev , Alexey Shishkov , Viktor Seledtsov. Immune responses induced by T-cell vaccination in patients with rheumatoid arthritis.// Human Vaccines & Immunotherapeutics. - 2014, v.10. n5. 1221-1227. ИФ – 2.146, цитир. 0. DOI:10.4161/hv.28299

3. Leplina O.Y., Tyrinova T.V., Tikhonova M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Interferon alpha induces generation of semi-mature dendritic cells with high pro-inflammatory and cytotoxic potential // Cytokine. – 2015. – Vol. 71(1). - Р.1-7. ИФ – 2.664, цитир. – 2. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.07.258

4. Seledtsov V.I., Goncharov A.G., Seledtsova G.V. Clinically feasible approaches to potentiating cancer cell-based immunotherapies// Human vaccines and immunotherapeutics. 2015.: 11; 4, 851-869. ИФ – 2.366, цитир. – 4. DOI: 10.1080/21645515.2015.1009814

5. Kulikova E.V., Kurilin V.V., Shevchenko J.A., Obleukhova I.A., Khrapov E.A., Boyarskikh U.A., Filipenko M.L., Shorokhov R.V., Yakushenko V.K., Sokolov A.V., Sennikov S.V. Dendritic cells transfected with a DNA construct encoding tumor-associated antigen epitopes induce a cytotoxic immune response against autologous tumor cells in a culture of mononuclear cells from colorectal cancer patients.// Scand J Immunol.- 2015.- Vol.82.- Issue 2.- P.110-117. ИФ – 1.739, цитир. – 3. DOI: 10.1111/sji.12311

Тема (проект) 0540-2014-0009 «Разработка методологии применения клеточных технологий, направленных на стимуляцию репаративных процессов и модуляцию иммунного ответа при иммунопатологических состояниях» (Направление 2 «Создание новых клеточных технологий» (М03;02)) программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы). Руководитель темы – член-корр. РАН Черных Е.Р.

Установлено, что супрессорный потенциал мезенхимальных стромальных клеток (МСК) зависит от их пролиферативной активности, в частности, снижается при подавлении пролиферации МСК и возрастает при усилении их пролиферативной активности. Показано, что стимулирующее действие низких доз аутологичных МСК (с низкой пролиферативной и супрессорной активностью) на восстановление иммунной системы после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных гемобластозами обусловлено антиапоптическим эффектом в отношении наивных CD4+ Т-клеток и стимулирующим действием МСК на пролиферацию CD8 Т-клеток памяти на этапе выхода из лимфопении. В более поздние сроки эффект МСК проявляется активацией тимопоэза.



Показано, что M2-макрофаги человека, генерируемые в условиях дефицита ростовых факторов, отличаются от M1 клеток более высокой экспрессией CD206 и проапоптогенных молекул (B7-H1, TRAIL, FasL), меньшей продукцией провоспалительных цитокинов и хемокинов и повышенной способностью индуцировать апоптоз Т-клеток. Установлено, что индукция M2 фенотипа (с низкой аллостимуляторной активностью) при генерации макрофагов в условиях дефицита ростовых факторов обусловлена депривационным апоптозом неприлипающих клеток и их поглощением макрофагами. Пилотные исследования продемонстрировали безопасность и эффективность M2 макрофагов у пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича и церебральным инсультом.

Установлено, что черепно-мозговая травма (ЧМТ) в остром периоде сопровождается достоверным увеличением в циркуляции гемопоэтических предшественников (CD34+CD45+), повышенное количество которых в 1–3 сутки ассоциировано с меньшим уровнем воспалительных медиаторов (СРБ, G-CSF, MCP-1 и MIP-1b) в сыворотке крови и более благоприятным исходом. Показана высокая диагностическая значимость CD34+CD45+ клеток в прогнозировании исходов ЧМТ в качестве монопредиктора и дополнительного критерия, позволяющего повысить точность мультифакториальной диагностической модели CRASH за счет снижения ошибок 2-го рода с 25 до 3%.

1. Shevela EY, Tikhonova MA, Batorov EV, Sergeevicheva VV, Kryuchkova IV, Kozlov VA, Ostanin AA, Chernykh ER. Impaired Functions of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Hematological Malignancies are Partially Improved by Fibroblast Growth Factor. // Journal of Stem Cell Research and Therapy. – 2013. – Vol. 3, No. 2. – P. 137-143. ИФ – 5.86, цитир. – 0. DOI: 10.4172/2157-7633.1000137
2. Chernykh ER, Kafanova MY, Shevela EY, Sirota SI, Adonina EI, Sakhno LV, Ostanin AA, Kozlov VV. Clinical experience with autologous M2-macrophages in children with severe cerebral palsy // Cell Transplant. 2014. – Vol. 23, Suppl. 1. – P. 97-104. ИФ – 3.127, цитир. – 1. DOI: 10.3727/096368914X684925
3. Gileva IP, Viazovaia EA, Toporkova LB, Tsyrendorzhiev DD, Shchelkunov SN, Orlovskaia IA. TNF Binding Protein of Variola Virus Acts as a TNF Antagonist at Epicutaneous Application.// Current Pharmaceutical Biotechnology. - 2015. – Vol. 1, pp. 72-77. ИФ – 2.511, цитир. – 2. DOI: 10.2174/1389201015666141126114945
4. Batorov EV, Shevela EY, Tikhonova MA, Batorova DS, Ushakova GY, Sizikova SA, Sergeevicheva VV, Gilevich AV, Kryuchkova IV, Ostanin AA, Chernykh ER. Mesenchymal stromal cells improve early lymphocyte recovery and T cell reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with malignant lymphomas. // Cell Immunol. 2015 Oct;297(2):80-6. ИФ - 1.924б цитир. -0
DOI: 10.1016/j.cellimm.2015.07.001.
5. Sakhno L.V., Shevela E.Ya., Tikhonova M.A., Nikonov S.D., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Impairment of antigen-presenting cells in pulmonary tuberculosis// Journal of Immunology



Тема (проект) 0540-2014-0010 «Патогенетическое обоснование, клиническая эффективность и безопасность применения модуляторов эпигенома при аутоиммунных и опухолевых заболеваниях» (Направление 1 «Поиск новых молекулярных мишеней фармакологической регуляции патологических процессов (М04;01)» программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы). Руководитель темы – д.м.н., профессор Ширинский В.С.

Впервые описан фенотип больных с остеоартритом (ОА) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2 типа (ДАОА). Это преимущественно женщины с избыточной массой тела и поражением опорных суставов, выраженной тяжестью болезни, снижением уровня качества жизни. Тяжелые проявления суставного синдрома чаще выявляются у больных с плохо контролируемым СД 2 типа, вынужденных принимать препараты инсулина. Показано, что у больных ДАОА повышен индекс тяжести коморбидности, обусловленный преобладанием среди них пациентов, имеющих инвалидность по основному или сопутствующим заболеваниям и большой объем комбинированной фармакотерапии. Отмечается, что у больных ДАОА, в сравнении с группой пациентов без СД, более выражены лабораторные признаки вялотекущего системного воспаления, деструкции хряща и дислипидемии ассоциированные с изменениями метилирования ДНК в мононуклеарах ПК. Результаты исследования позволяют предполагать участие СД в развитии и прогрессировании ОА путем характерных для СД патогенетических механизмов: глюкозотоксичности, инсулинорезистентности, патологическом действии конечных продуктов гликирования. Они открывают возможности поиска новых терапевтических мишеней при этой распространенной коморбидной патологии и послужили основой для использования в лечении ДАОА донатора метильной группы адеметионина. Прием адеметионина больными ДАОА оказывал значимый анальгетический эффект, улучшал функцию коленных суставов, но не оказывал плейотропного действия – не влиял на биомаркеры системного воспаления, разрушения матрикса хряща и гликемии, не изменял липидный профиль.

Разработана технология получения нутрицевтов эпигеномнаправленного действия (НЭД) на основе использования куркумина, аллицина, гингерола, арабиногалактана, дигидрокверцетина, эпигаллокатехина и ресвератрола и исследованы их химико-фармацевтические свойства. В доклинических исследованиях на животных установлено противоопухолевое влияние НЭД на динамику роста первичного очага аденокарциномы Льюиса и меланомы B16 при ежедневном применении с пищей НЭД. Впервые выявлены эпигенетические механизмы опухолевой регрессии, вызванной приемом НЭД. Установлено, что комбинация ЭН вызывает снижение уровня глобального метилирования ДНК в клетках рака кожи человека, что сопровождается уменьшением активности ДНМТ1, ДНМТ3а, ДНМТ3в и снижением активности деацетилазы гистонов.



Исследовано липид-корригирующее влияние НЭД на уровень общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и индекс атерогенности у больных атеросклерозом, ИБС и сахарным диабетом 2 типа. Обнаружено, что при употреблении больными с пищей НЭД в течение 45 дней, достоверно снижаются повышенный уровень ЛПНП, холестерина, глюкозы и показатель индекса атерогенности до референтных значений. Результаты послужили основанием для разработки ТУ промышленного производства хлеба, содержащего НЭД в качестве добавки, с целью профилактики и лечения нарушений липидного обмена у больных атеросклерозом, ИБС, СД 2.

1. McInnes IB, Kavanagh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, Brodmerkel C, Li S, Wang Y, Mendelsohn AM, Doyle MK, PSUMMIT 1 Study Group: Rojkovich B, Rosen C, Rosoph L, Scheinecker C, Schopf R, Sebastian M, Seigel S, Shaikh S, Sheeran T, Sherry WJ, Shirinsky V, Siegel EL, Sofen H. et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. // Lancet. 2013 Aug 31;382(9894):780-789. ИФ – 39.207, цитир. – 88. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60594-2
2. Shirinsky Ivan, Polovnikova Oksana, Kalinovskaya Natalia, Shirinsky V. The effects of fenofibrate on inflammation and cardiovascular markers in patients with active rheumatoid arthritis: a pilot study // Rheumatology International. – 2013. - Volume 33, Issue 12. – P. 3045-3048. ИФ – 2.214, цитир. – 6. DOI: 10.1007/s00296-012-2613-z
3. Лыков А.П., Коненков В.И., Гайдуль К.В., Повещенко О.В., Гольдина И.А., Душкин А.В., Козлов В.А. Антимикробная активность механомодифицированных иммобилизованных на наноструктурированных частицах диоксида кремния антибиотиков // Биофармацевтический журнал. 2013. Т. 5. № 1. С. 13-20. ИФ – 0.158, цитир. – 3.
4. Смагин А.А., Гольдина И.А., Гайдуль К.В., Любарский М.С. Исследование пролиферативной активности мононуклеарных клеток крови больных рассеянным склерозом при воздействии пептида региона Envelope эндогенного ретровируса HERV-E λ4-1 // Медицинская иммунология. - 2014. - Т. 16, № 3. - С. 247-256. ИФ – 0.415, цитир. 0.
5. Shirinsky I.V., Shirinsky V.S. Treatment of erosive osteoarthritis with peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonist fenofibrate: a pilot study // Rheumatology International. - 2014. - Т. 34, № 5. - С. 613-616. ИФ – 2.214, цитир. – 4. DOI: 10.1007/s00296-013-2766-4

13. Защищенные диссертационные работы, подготовленные период с 2013 по 2015 год на основе полевой опытной работы учреждения. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».

Информация не предоставлена

14. Перечень наиболее значимых публикаций и монографий, подготовленных сотрудниками научной организации за период с 2013 по 2015 год



Статьи в журналах

1. Alchi B., Jayne D., Labopin M., Kotova O., Sergeevicheva V., Alexander T., Gualandi F., Gruhn B., Ouyang J., Rzepecki P., Held G., Sampol A., Voswinkel J., Ljungman P., Fassas A., Badoglio M., Saccardi R., Farge D. AUTOLOGOUS HAEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION FOR SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: DATA FROM THE EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION REGISTRY // *Lupus*. 2013. Т. 22. № 3. С. 245-253. DOI: 10.1177/0961203312470729 (Web of Science, Scopus). ИФ - 2.787; Цитир. – 19.
2. Rabusin, M; Snowden, JA; Veys, P; Quarter, P; Dalles, JH; Dhooge, C; Di Bartolomeo, P; Gonzalez-Vicent, M); Gibson, B; Iriondo, A; Juergens, H; Lisukov, I; Messina, C; Mialou, V; Steward, CG Urban, C; Renard, M; Giurici, N; Peters, C; Badoglio, M; Ronfani, L; Dini, G; Farge, D; Saccardi, R. Long-Term Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Severe Treatment-Resistant Autoimmune Cytopenia in Children // *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Volume: 19 Issue: 4 Pages: 666-669. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.12.008 (Web of Science, Scopus). ИФ - 3.940; Цитир. – 5.
3. Sennikov SV, Golikova EA, Kireev FD, Lopatnikova JA. Purification of human immunoglobulin G autoantibodies to tumor necrosis factor using affinity chromatography and magnetic separation. // *J Immunol Methods*. 2013, V. 390, Issues 1–2, pp. 92–98. DOI: 10.1016/j.jim.2013.01.012 (Web of Science, Scopus). ИФ - 2.225; Цитир. – 4.
4. Shevela EY, Tikhonova MA, Batorov EV, Sergeevicheva VV, Kryuchkova IV, Kozlov VA, Ostanin AA, Chernykh ER. Impaired Functions of Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells in Patients with Hematological Malignancies are Partially Improved by Fibroblast Growth Factor. // *Journal of Stem Cell Research and Therapy*. – 2013. – Vol. 3, No. 2. – P. 137-143. DOI: 10.4172/2157-7633.1000137 (Web of Science, Scopus). ИФ - 5.86; Цитир. – 0.
5. Timofeeva, AM; Dmitrenok, PS; Konenkova, LP; Buneva, VN; Nevinsky, GA. Multiple Sites of the Cleavage of 21-and 25-Mer Encephalytogenic Oligopeptides Corresponding to Human Myelin Basic Protein (MBP) by Specific Anti-MBP Antibodies from Patients with Systemic Lupus Erythematosus // *PLOS ONE*. – 2013. - Vol. 8, No. 3. – P. e51600. DOI: 10.1371/journal.pone.0051600 (Web of Science, Scopus). ИФ - 3.730; Цитир. – 4.
6. Dolgova E.V., Alyamkina E.A., Efremov Y.R., Nikolin V.P., Popova N.A., Tyrinova T.V., Kozel A.V., Minkevich A.M., Andrushkevich O.M., Zavyalov E.L., Romaschenko A.V., Bayborodin S.I., Taranov O.S., Omigov V.V., Shevela E. Ya, Stupak V.V., Mishinov S.V., Rogachev V.A., Proskurina A.S., Mayorov V.I., Shurdov M.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R., Bogachev S.S. Identification of cancer stem cells and a strategy for their elimination // *Cancer Biology and Therapy*. - 2014.-Vol. 15, N10,-P. 1378–1394. DOI: 10.4161/cbt.29854 (Web of Science, Scopus). ИФ - 3.072; Цитир. – 13.
7. Kuhn J.H., Andersen K.G., Bào Y., Bavari S., Becker S., Bennett R.S., Bergman N.H., Blinkova O., Bradfute S., Brister J.R., Bukreyev A., Chandran K., Chepurnov A.A., и др. Filovirus RefSeq Entries: Evaluation and Selection of Filovirus Type Variants, Type Sequences,



and Names // Viruses. - 2014, Vol. 6, No. 9. – P. 3663-3682. DOI: 10.3390/v6093663 (Web of Science, Scopus). ИФ - 3.279; Цитир. – 20.

8. Kulagin A., Lisukov I., Ivanova M., Golubovskaya I., Bondarenko S., Vavilov V., Stancheva N., Babenko E., Sipol A., Afanasyev B., Kruchkova I., Pronkina N., Kozlov V. Prognostic value of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria clone presence in aplastic anemia patients treated with combined immunosuppression: results of two-centre prospective study // British Journal of Haematology. 2014. Т. 164. № 4. С. 546-554. DOI: 10.1111/bjh.12661 (Web of Science, Scopus). ИФ - 5.401; Цитир. – 19.

9. Sennikov S.V., Vasilyev F.F., Lopatnikova J.A., Shkaruba N.S., Silkov A.N. Polymorphisms in the Tumor Necrosis Factor Receptor Genes Affect the Expression Levels of Membrane-Bound Type I and Type II Receptors // Mediators of Inflammation – 2014. – Vol. 2014. – P. 745909-745920. DOI: 10.1155/2014/745909 (Web of Science, Scopus). ИФ - 3.236; Цитир. – 7.

10. Shtanko O, Nikitina RA, Altuntas CZ, Chepurnov AA, Davey RA. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Entry into Host Cells Occurs through the Multivesicular Body and Requires ESCRT Regulators. // PLoS Pathogens. – 2014. – Bol. 10, No. 9/ - P. e1004390. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004390 (Web of Science, Scopus). ИФ - 8.136; Цитир. – 10.

11. Vasilyev F.F., Silkov A.N., Sennikov S.V. Relationship between interleukin-1 type 1 and 2 receptor gene polymorphisms and the expression level of membrane-bound receptors. // Cellular and Molecular Immunology. – 2015. – Vol. 12, No. 2. P. 222-230. DOI: 10.1038/cmi.2014.43 (Web of Science, Scopus). ИФ - 4.112; Цитир. – 3.

Монографии

1. Маркова Е.В. Поведение и иммунитет. Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2013. – 165 с. Тираж 500 экз. ISBN: 978-5-00023-257-6 Цитир. – 18.

2. Смык А.В., Маркова Е.В., Вотчин И.С. Психофизиологические аспекты бронхиальной астмы: подходы к психокоррекции. Новосибирск: Изд-во НГПУ, 2013. – 86 с. Тираж 500 экз. ISBN: 978-5-00023-256-9 Цитир. – 10.

3. Штофин С.Г., Гюнтер В.Э., Анищенко В.В., Дамбаев Г.Ц., Штофин Г.С., Куликова Л.А., Мерзликин Н.В., Володось Н.Л., Садовский А.В., Ходоренко В.Н., Чубинидзе З.Ю., Штофин А.С., Шамрай А.Б., Молокова О.А., Ивченко А.О., Рабжинов В.С., Фатюшина О.А., Сыдыгалиев Н.А., Прокурин А.В., Цырендоржиев Д.Д., Чеканов А.М., Фатюшин М.Ю., Хальзов А.В. Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы. Имплантаты с памятью формы в панкреатобилиарной хирургии. Т.12. – Томск: Изд-во МИЦ, 2013. – 126 с. Тираж 500 экз. ISBN: 978-5-98589-054-9

4. Markova E., Kozlov V. Regulatory Role of Erythropoietin in Homeostatic Systems of the Body - В книге: Erythropoietin: Human Production, Potential Uses and Adverse Effects 2013. С. 1-30. Тираж 500 экз. ISBN: 978-1-62417-105-5

5. Markova E., Kozlov V. The Role of IL-1 in the Cytokine Network of the Body: From Gene Expression to Biological Effects. – В книге: Advances in Genetics Research. 2013. - Volum 10. – P. 1-27. Тираж 500 экз. ISBN: 978-1-62417-928-0



6. Абишева В.Т., Дехнич О.В., Дрыгина Ю.А., Карапурова Н.М., Марданшина Р.М., Маркова Е.В., Смык А.В., Климова Т.В., Волобуева Н.А., Пархоменко Е.А., Фаткуллина Ф.Г., Клинович О.В. Социально-гуманитарные проблемы современности: монография / Saint-Louis, MO: Publishing House Science and Innovation Center, 2014. – 180 с. Тираж 500 экз. ISBN: 978-0-615-67132-1 Цитир. – 16.
7. Чухрова М.Г., Дресвянников В.Л., Маркова Е.В. Наркотическая зависимость: современные стратегии исследования / Saint-Louis, Missouri, USA: Publishing House Science and Innovation Center, 2015. – 218 с. Тираж 500 экз. ISBN: 978-0-615-67160-4
8. Смык А, Маркова Е. Психологические и нейроиммунологические аспекты патогенеза бронхиальной астмы / Palmarium Academic Publishing, Omni Scriptum GmbH & Co. KG, Deutschland, 2015. - 134 с. Тираж 500 экз. ISBN 978-3-659-60333-4
9. Абдуллаева О.И., Абзалова Ш.Р., Ахмедова Ш.У., Даминова М.Н., Капранов С.В., Капранова Т.С., Минакова Е.С., Овсянникова Т.В., Рыжих О.В., Савенок Э.В., Селедцова Н.В., Тихонова М.А., Хонина Н.А., Черных Е.Р. Современные аспекты эндокринологии и иммунологии // Монография / Под редакцией В.П. Волкова. Новосибирск, Изд-во НП «СибАК», 2015. – 136 с. (совместно с зарубежными) Тираж 550 экз. ISBN: 978-5-4379-0420-6
10. Chen L., Huang H., Lamond R., Barnett S.C., Allickson J.G., Yefimenko N., Borlongan C.V., Sanberg P.R., Chernykh E.R., Shevela E.Ya, Sakhno L.V., Tikhonova M.A., Petrovsky Y.L., Ostanin A.A., Kozlov V.A. Глава в книге «Neurorestoratology. Volume 1: Theories and Techniques of Neurorestoratology» под редакцией Huang H., Raisman G., Sanberg P.R., Sharma H.S. Chapter 4. Neurobiological Property of Cells (2015), pp.67-92. (совместно с зарубежными) Тираж 500 экз. ISBN: 978-1-63463-599-8.
11. Abdelfatteh M., Mohamed B., Moncef D.R., Samir D.M., Mondher M., Chen L., Huang H., El Masri V.S., Xi H., Bryukhovetskiy A.C., Chernykh E.R., Stupak V.V., Muradov G.M., Sizikov M.Y, Shevela E.Y., Leplina O.Y., Tikhonova M.A., Kulagin A.D., Ostanin F.F. Глава в книге «Neurorestoratology. Volume 2 : Clinical Progress of Neurorestoratology» под редакцией Huang H., Raisman G., Sanberg P.R., Sharma H.S. Chapter 12. Spinal Cord Injury, 2015, pp. 3-87. (совместно с зарубежными) Тираж 500 экз. ISBN: 978-1-63463-624-7
- Учебные пособия**
1. Климова Т.В., Маркова Е.В. Возрастная анатомия и физиология и основы педиатрии детей раннего и дошкольного возраста в 2-х частях: электронный учебно-методический комплекс. Часть 2 / Институт открытого дистанционного образования ФГБОУ ВПО «НГПУ», 2013. Номер гос. регистрации – 0321305082; регистрационное свидетельство обязательного федерального экземпляра электронного издания № 34380 <http://iodt.nspu.ru>
2. Азаев М.Ш., Колесникова О.П., Кисленко В.Н., Датаева А.А., Ильичева К.Н., Сергеев А.Н. Теоретическая и практическая иммунология. Учебное пособие. Изд-во «Лань», 2015, 320 с. Тираж 700 экз. ISBN 978-58114-1836-7



3. Колесникова О.П. Физиологические основы здоровья. Гл.6. Иммунитет и здоровье. С.123-146. Учеб. пос. – М: НИЦИНФРА-М, 2015.- 351 с. Тираж 700 экз. ISBN 978-5-16-009280-5

15. Гранты на проведение фундаментальных исследований, реализованные при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда и другие

За 2013-2015 гг. количество грантов 22 на общую сумму 69,601152 млн.руб.

(в том числе 1- зарубежный грант, 4 - ФЦП, 5 - РФФИ, 1 - РГНФ, 2 - РНФ, 2-Гранта Президента РФ, 2- Стипендии Президента РФ:

1. РФФИ № 12-04-00107 от 5.03.2013 г. «Влияние мезенхимальных стромальных клеток на тимопоэз и гомеостатическую пролиферацию Т-лимфоцитов в условиях индуцированной лимфопении у человека» (2012-2013 гг.) Рук.: член-корр. РАН Черных Е.Р. 0,7 млн. руб.

Показан стимулирующий эффект мезенхимальных стромальных клеток (МСК) на пролиферацию лимфоцитов при активации цитокинами, участвующими в поддержании гомеостатической пролиферации (IL-2, IL-7). Введение МСК в условиях индуцированной лимфопении (при трансплантации стволовых кроветворных клеток) сопровождается более быстрым и эффективным восстановлением наивных CD4+ Т-клеток за счет ранних мигрантов из тимуса.

2. РФФИ № 13-04-00113/13 от 24.05.13 «Изучение молекулярных механизмов иммuno-супрессорной активности M2 макрофагов» (2013-2014 гг.) Рук.: гл.н.с., д.м.н., профессор Останин А.А. 0,94 млн. руб.

Проведен 1 этап исследований, посвященный изучению экспрессии проапоптогенных и коингибиторных молекул (TRAIL, CD206, CD200R, FasL, B7-H1) на макрофагах 1 и 2 типов, а также анализ их взаимосвязи с уровнем продукции 17 цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12 (p70), IL-13, IL-17, G-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 β)

Исследованы молекулярные механизмы иммuno-супрессорной активности M2 макрофагов, в частности влияния нейтрализующих антител против TRAIL, CD206, FasL, B7-H1 на аллостимуляторную и проапоптогенную активность M1 и M2 клеток. Добавление анти-B7-H1 антител значительно снижало относительное содержание апоптотических Т-клеток (CD3+An+ Т-клеток с 17,6 до 12,4 %), тогда как антитела против CD206 и TRAIL, FasL не оказывали статистически значимого антиапоптотического эффекта. Тем не менее, в присутствие CD206 и TRAIL антител регистрировалось достоверно большее количество пролиферирующих Т-клеток (в S, G2/M фазах клеточного цикла).

3. РФФИ № НК 14-04-00446/14 от 3 февраля 2014 г. «Изучение механизма регуляции цитотоксической активности дендритных клеток против опухолевых клеток» (2014-2015) Рук.: вед.н.с., д.м.н. Леплина О.Ю. 1,3 млн. руб.



ИФН-ДК больных злокачественными глиомами и лимфомами отличаются сниженной экспрессией трансмембранный формы TNF α (tmTNF α) ($3,5 \pm 0,5\%$ vs $5,66 \pm 0,29\%$; $p=0,0006$ и $4,5 \pm 0,7\%$ vs $5,66 \pm 0,29\%$; $p=0,08$). Добавление в культуры ДК ингибитора TAPI-0 (блокирующего активность TNF α -конвертирующего фермента, переводящего трансмембранный форму в секретируемую форму TNF α) приводило к увеличению цитотоксичности ДК больных глиомами и лимфомами против клеток Нер-2 на 65% и на 20% соответственно.

Ранее было показано, что ИФН-ДК лизируют клетки линии Нер-2 через TNF α /TNF-R1-сигнальный путь, эта активность ДК у больных с со злокачественными глиомами и лимфомами снижена, но может корректироваться при активации ДК IL2- или дЦДНК. Возрастание цитотоксической активности ИФН-ДК у больных при добавлении ИЛ-2 или дЦДНК в культуры ДК ассоциировано с увеличением исходно сниженной экспрессии tmTNF α , но не с усилением продукции TNF α . Блокирование с помощью антител TNF α /TNF-R1-сигнального пути нивелировало стимулирующий эффект дЦДНК и ИЛ-2 на цитотоксическую активность ДК. Показано отсутствие значимых различий в количестве NFkB+ клеток в популяциях интактных и ИЛ-2- или дЦДНК-модифицированных ДК больных. Таким образом, усиление цитотоксической активности ДК больных злокачественными глиомами и лимфомами против Нер2 клеток после культивирования с ИЛ-2 или дЦДНК dsDNA сопряжено с усилением экспрессии на дендритных клетках tmTNF α и реализуется через TNF α /TNF-R1-сигнальный путь, при этом стимулирующее влияние ИЛ-2 и дЦДНК на экспрессию tmTNF α не является NFkB-зависимым процессом.

4. РФФИ Договор № НК 15-04-02727/15 «Биологическая роль субклассов IgG аутоантител к ФНО-альфа» (2015) Рук.: ст.н.с., к.б.н. Лопатникова Ю.А. 0,5 млн. руб.

Разработаны протоколы выделения субклассов IgG3 и IgG1 с помощью комплекса методов аффинной хроматографии. Подготовлена и вышла в печати 1 обзорная статья, подготовлена 1 статья для журнала ВАК.

5. РФФИ Проекта № 15-29-01120 «Целевая доставка векторов, экспрессирующих растворимый рецептор ФНО с использованием клеток иммунной системы для коррекции воспалительных процессов и заболеваний» (2015) Рук.: д.м.н., проф. Сеников С.В. 0,98 млн. руб.

При культивировании клеток костного мозга мыши в среде с M-CSF к 3 суткам наблюдается увеличение числа клеток несущих маркеры моноцитов/макрофагов CD115, ly-6c и CD11c. К 7 и 10 суткам селекции более 95% клеток по фенотипу соответствуют макрофагам. Исследована эффективности 3 методов трансфекции моноцитов/макрофагов с плазмидой pMax-GFP. Максимальная эффективность (18-20%) получена при нуклеофекции на приборе Nucleofector2b с использованием набора Nucleofector-Kit. Синтезированы и клонированы в плазмиду pMax два искусственных гена TNFR1 мыши. Поставлена модель острого воспаления печени у мышей. Повышение уровня АЛТ/АСТ в сыворотке крови детектируется через 2 часа после индукции с пиком на 24 часа. Проведена оценка миграционной активности получаемых в культуре моноцитов/макрофагов у мышей с острым



воспалением печени Проведено две серии экспериментов по индукции модели коллаген-индуцированного артрита у мышей.

6. РГНФ Проект №12-06-00811 от 09.07.12 г. «Оценка эффективности диагностических исследований в медицине и их социальных последствий» (2012-2013) Рук.: д.м.н. Мусатов М.И. 0,72 млн. руб.

В 2013 г. проведена библиометрическая оценка относительной частоты медицинских публикаций, посвященных вопросам диагностики в России, а также сравнительный анализ с такими странами Евросоюза как Швеция (Евро-А), Финляндия (Евро-В) и Эстония (Евро-С) за период 1992-2011 гг. Изучался вопрос о доле систематических обзоров и практических рекомендаций, отражающих уровень практического использования диагностических исследований. Показано, что в России диагностическая активность медицинского сообщества существенно ниже, чем в странах сравнения: уровень внедрения в практику здравоохранения диагностических исследований научного медицинского сообщества России был в среднем меньше, чем в Эстонии, в 12 раз, чем в Финляндии, в 5 раз, чем в Швеции, в 4 раза. Издана статья.

7. РНФ грант № 14-15-00346 «Уровень экспрессии генов в субтеломерных регионах ДНК в зависимости от длины теломер на отдельных хромосомах при ревматоидном артрите» (2014-2015)

Рук.: академик РАН Козлов В.А. 2,5 млн. руб.

Завершен первый этап исследований. Исследованы особенности распределения длины теломер на отдельных хромосомах у 10 пациентов с РА и 10 условно-здоровых доноров, подобранных по полу и возрасту. Создана база цифровых фотографий метафаз. На каждого человека приходится по 5 фотографий с цветовым изображением метафаз и по 5 черно-белых фотографий тех же метафаз с более четкими бендами для последующего кариотипирования. Заморожены образцы мононуклеарных клеток для последующего выделения РНК.

Используя количественную флуоресцентную гибридизацию *in situ*, мы показали, что распределение длины теломер на индивидуальных хромосомах в норме и при ревматоидном артрите различно. Пациенты с ревматоидным артритом характеризуются достоверным укорочением длины теломер на р-плече 4-ой хромосомы. Кроме того, активность заболевания обратно коррелировала с длиной теломер на р-плече хромосомы 10, где расположены гены, вовлеченные в процессы дифференцировки и пролиферации Т-клеток. Проведена подготовка образцов РНК для последующего анализа экспрессии генов 4 хромосомы.

8. РНФ Договор «НИИКИ-2 от 17.04.15г с ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» по соглашению №14-15-00050 между ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор и Российским научным фондом. «Отработка экспериментальной технологии клеточной доставки генетических конструкций», проводимого в рамках научного проекта «Генотерапия ревматоидного артрита с помощью ДНК-конструкций, продуцирующих белки вируса натуральной оспы, связывающие фактор



некроза опухолей, гамма-интерферон, хемокины» (2014-2015) Рук.: д.м.н., проф. Сенников С.В. 2,7 млн. руб.

Поставлены экспериментальные модели ревматоидного артрита у мышей и крыс, оценены иммунологические параметры. Разработан и поставлен метод ИФА для определения ФНО связывающего белка вируса натуральной оспы

Был оптимизирован лабораторный протокол культивирования клеток костного мозга в присутствии рекомбинантного крысиного белка M-CSF для получения обогащенной фракции моноцитов/макрофагов и охарактеризована динамика накопления клеток несущих соответствующие поверхностные маркеры в течение 10-дневного культивирования. Были получены данные о миграционной активности моноцитов/макрофагов крыс в условиях модели аутоиммунного воспаления, свидетельствующие об эффективной миграции клеток в полость воздушного мешка, моделирующего суставную сумку в модели КИА+АР. Наибольшее число пересаженных моноцитов/макрофагов регистрировалось в воздушном мешке при введении клеток через 15 суток после индукции КИА.

9. Грант Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых – кандидатов наук и докторов наук.

Договор №16.120.11.3396-МК по теме «Использование генетических конструкций, содержащих эпитопы опухоль-ассоциированных антигенов, и дендритных клеток для стимуляции цитотоксического противоопухолевого иммунного ответа *in vitro*». (2012-2013) ст.н.с., к.м.н. Курилин В.В. 1,2 млн. руб.

При использовании дендритных клеток, трансфецированных ДНК-конструкциями, содержащие эпитопы опухоль-ассоциированных антигенов, для стимуляции цитотоксического противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* было показано, стимуляции цитотоксичности мононуклеарных клеток против аутологичных опухолевых клеток и клеток линии MCF-7. Так же была выявлена стимуляция экспрессии перфорина и гранзима Б мононуклерными клетками, что отражает один из механизмов индукции цитотоксической реакции, опосредованной через дендритные клетки, трансфецированных ДНК-конструкцией.

10. Грант Президента РФ МК-161.2014.7 Договор № 14.120.14.161-МК от 03 февраля 2014 г.

«Исследование фенотипических и функциональных свойств дендритных клеток и Т-регуляторных клеток периферической крови пациентов с метастазирующим раком молочной железы» (2014-2015) ст.н.с., к.б.н. Шевченко Ю.А. 1,2 млн. руб.

Подготовлен аналитический обзор информационных источников, отработан протокол определения фенотипических и функциональных особенностей субпопуляций циркулирующих миелоидных и плазмоцитоидных дендритных клеток в ответ на действие специфических стимулов созревания, проводится набор пациентов с метастатическими и неметастатическими формами рака молочной железы и анализ клинического материала.



Исследованы и описаны фенотипические и функциональные свойства дендритных клеток и Т-регуляторных клеток периферической крови больных с различной степенью поражения онкологическим процессом, в том числе с наличием метастазов. Выявлено закономерность между выраженностю степени дифференцировки дендритных клеток и тяжестью онкологического процесса.

16. Гранты, реализованные на основе полевой опытной работы организации при поддержке российских и международных научных фондов. Заполняется организациями, выбравшими референтную группу № 29 «Технологии растениеводства».

Информация не предоставлена

ИННОВАЦИОННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ НАУЧНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Наиболее значимые результаты поисковых и прикладных исследований

17. Поисковые и прикладные проекты, реализованные в рамках федеральных целевых программ, а также при поддержке фондов развития в период с 2013 по 2015 год

За 2013-2015 гг. количество грантов 22 на общую сумму 69,601152 млн.руб.

В рамках ФЦП - 4 проекта на общую сумму 33,512 млн.руб

1. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы научно-исследовательские работы в рамках мероприятия 1.1 «Проведение научных исследований коллективами научно-образовательных центров по теме: «Эффективность стимуляции противоопухолевого иммунного ответа *in vitro* при различных способах доставки антигенного материала в дендритные клетки». Соглашение № 8265 от 10.08.12 г. (2012-2013). Рук.: д.м.н., проф. Сенников С.В. 4,148 млн. руб.

Проведены предварительные теоретические и экспериментальные исследования, поставлены необходимые методы, проведен патентный поиск, отработаны способы трансфекции дендритных клеток.

Оценена эффективность стимуляции цитотоксической противоопухолевой клеточной реакции в культуре мононуклеарных клеток больных раком молочной железы с помощью дендритных клеток, нагруженных опухолевыми антигенами различными способами (лизат, РНК, ДНК-конструкция). Предложенные способы доставки опухолевых антигенов статистически значимо стимулируют противоопухолевый цитотоксический ответ.

2. ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы научно-исследовательские работы в рамках мероприятия 1.1 «Проведение научных исследований по мероприятию 1.2.2 по теме «Индуцированные миелоидные и



плазмациоидные дендритные клетки у больных ревматоидным артритом». Соглашение № 8790 от 04.10.12 г. (2012-2013) Рук.: Курилин В.В. 1,364 млн. руб.

Разработаны методы оценки плазмоцитоидных и миелойдных дендритных клеток.

В рамках НИР использованы различные протоколы индукции миелоидных и плазмациоидных дендритных клеток. Индуцированные дендритные клетки больных ревматоидным артритом характеризовались более высоким количеством CCR7+ дендритных клеток при сохранной способности к созреванию в условиях специфических ростовых факторов.

3. ФЦП № 14.607.21.0043 от 22 августа 2014 г. «Получение персонализированных клеточных препаратов на основе антиген-активированных дендритных клеток и антиген-специфических Т-лимфоцитов, предотвращающих рецидив опухоли». (2014-2016) Рук.: д.м.н., проф. Сенников С.В. 27,6 млн. руб.

Составлен аналитический обзор современной научно-технической, нормативной, методической литературы, затрагивающей научно-техническую проблему, исследуемую в рамках проекта. Проведены патентные исследования в соответствии ГОСТ Р 15.011-96. Отработаны методы создания ДНК-конструкций, кодирующей эпитопы опухоль-ассоциированных антигенов для различных эпителиальных форм злокачественных новообразований, методы культивирования зрелых дендритных клеток, способы доставки ДНК-конструкций в дендритные клетки, оптимизированы протоколы исследования противоопухолевой активности ДК, нагруженных простыми опухолеспецифическими антигенами, в режиме терапевтической и профилактической схем терапии опухолей у животных, методы определения количества Т регуляторных клеток в селезенке животных, прошедших лечение дендритными клетками и методы оценки иммунологического статуса животных, прошедших лечение дендритными клетками.

Созданы и наработаны экспериментальные образцы ДНК-конструкций, кодирующие эпитопы опухоль-ассоциированных антигенов для различных форм злокачественных новообразований. Разработан лабораторный регламент получения активированных мононуклеарных клеток, обладающих цитотоксической активностью против клеток рака молочной железы. Разработан лабораторный регламент получения антиген-специфических цитотоксических Т-лимфоцитов, обладающих противоопухолевой цитотоксической активностью.

По результатам работ опубликовано 4 статьи в журналах, индексируемых в базе данных Scopus и/или Web of Science, 1 статья в журнале, индексируемом в РИНЦ, подана 1 заявка на патент РФ.

4. ФЦП в рамках Соглашения №14.604.21.0075 о предоставлении субсидии от 27.06.2014 г. по теме: «Изучение клеточного и гуморального звена иммунологического статуса у больных хронической обструктивной болезнью легких». (2014) Рук.: д.м.н., проф. Сенников С.В. 0,4 млн. руб.

Проведены исследования клеточного и гуморального звена иммунитета больных с хронической обструктивной болезнью легких, в том числе субпопуляционный состав



клеток периферической крови (CD3, CD4, CD8, CD19, CD3+HLA-DR+, CD45+, CD16+, CD56+) методом проточной цитофлюориметрии и содержания иммуноглобулинов А, М, G методом ИФА у 130 больных.

Внедренческий потенциал научной организации

18. Наличие технологической инфраструктуры для прикладных исследований

Клинической базой Института является - Клиника Иммунопатологии (120-коек), включающая 5 отделений и 2 диагностических лаборатории, и Научно-консультативный отдел

В Клинике иммунопатологии НИИФКИ разрабатываются и внедряются на практике эффективные методы диагностики и лечения сложнейших заболеваний на основе комплексного иммунологического обследования больных, использования высоких медицинских технологий, применения международных стандартов лечения. Уникальность Клиники заключается в лечебных отделениях, в которые внедрены передовые научные разработки специалистов института в области клинической иммунологии. Все применяемые технологии соответствуют мировым стандартам, что сочетается с современными подходами к диагностике и лечению.

На базе Клиники иммунопатологии функционируют

- межрегиональный центр трансплантации костного мозга
- герпетический центр
- центр клеточных технологий
- кабинет диагностики первичных иммунодефицитов

С более подробной информацией о Клинике Иммунопатологии НИИФКИ можно ознакомиться на электронном сайте: <http://kl-im.ru>

19. Перечень наиболее значимых разработок организации, которые были внедрены за период с 2013 по 2015 год

Разработаны и внедрены в практику клиники иммунопатологии НИИФКИ новые медицинские технологии:

Метод профилактики:

1. Использование функциональных продуктов питания (хлебобулочные изделия "Докторские") для профилактики широко распространённых, социально значимых заболеваний.

Методы диагностики:

2. Метод неинвазивной диагностики стадии фиброза печени.
3. Метод прогнозирования исходов трансплантации стволовых клеток на основании характеристик стволовых клеток в продукте афереза у больных множественной миеломой.



4. Способ прогнозирования эффективности лечения ревматоидного артрита и бронхиальной астмы с использованием анализа содержания аутоантител к ФНО-альфа в сыворотке крови.

5. Способ прогнозирования эффективности лечения ревматоидного артрита моноклональными антителами к ФНО- α на основе аллельного полиморфизма промотора гена ФНО.

6. Прогнозирование эффективности лечения препаратом Ремикейд на основании определения аллельных вариантов генов TNF и IL-1 у больных ревматоидным артритом.

7. Модернизация панели моноклональных антител для диагностики острого миелоидного лейкоза с абберантным фенотипом методом проточной цитометрии.

Методы лечения:

8. Антигенспецифическая иммунотерапия в лечении хронического вирусного гепатита В.

9. Специфическая иммунотерапия в лечении рецидивирующей герпетической инфекции.

10. Использование совместной трансплантации мезенхимальных стволовых стромальных клеток и стволовых кроветворных клеток при гемобластозах и аутоиммунных заболеваниях.

11. Способ лечения рассеянного склероза посредством Т-клеточной вакцинации.

12. Технология клеточной иммунотерапии больных атопическим дерматитом.

13. Котрансплантация СКК и МСК в комплексном лечении пациентов с циррозами печени.

14. Аллергенспецифическая иммунотерапия методом интраназального введения аллера-гена в смеси с наноструктурным фосфолипидным адьювантом.

15. Технология уменьшения прямых экономических затрат при проведении процедуры мобилизации ПСКК.

16. Способ лечения больных с остеомиелитом с использованием трансплантации мезенхимальных стромальных клеток костного мозга.

17. Использование препаратов эритропоэтина в комплексной терапии аутоиммунных ревматических заболеваний.

18. Способ лечения больных с ишемией нижних конечностей на основе трансплантации клеток костного мозга.

ЭКСПЕРТНАЯ И ДОГОВОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ОРГАНИЗАЦИИ

Экспертная деятельность научных организаций

20. Подготовка нормативно-технических документов международного, межгосударственного и национального значения, в том числе стандартов, норм, правил, технических регламентов и иных регулирующих документов, утвержденных



федеральными органами исполнительной власти, международными и межгосударственными органами

Информация не предоставлена

Выполнение научно-исследовательских работ и услуг в интересах других организаций

21. Перечень наиболее значимых научно-исследовательских, опытно-конструкторских и технологических работ и услуг, выполненных по договорам за период с 2013 по 2015 год

Всего 14 договоров на общую сумму 5,795 млн.руб

1. Договор с ООО «Клиника профессора Пасман» о совместных научных исследованиях в области иммунодиагностики, а также разработке новых подходов к диагностике и лечению заболеваний гинекологического профиля. (2013-2015). Рук.: член-корр. РАН Черных Е.Р. 0,821 млн. руб.

Проведены лабораторные процедуры по фракционированию мононуклеаров периферической крови и культивированию адгезивной фракции МНК в присутствии цитокинов.

Оказаны услуги по иммунологическому обследованию при бесплодии неясного генеза.

Иммунологическое исследование при бесплодии – 201.

Приготовление аутологичного коктейля цитокинов – 108.

2. Договор с ЗАО АНО «Центр новых медицинских технологий в Академгородке» о научно-практическом сотрудничестве в области разработки и апробации новых методов профилактики и лечения бесплодия. (2013-2015). Рук.: д.м.н. Хонина Н.А. 0,637 млн. руб.

Проведено исследование иммунного статуса 45 пациентам. Иммунологическое исследование при бесплодии (СКЛ) – 46 супружеским парам.

Оказаны услуги по иммунологическому обследованию при бесплодии неясного генеза и исследованию иммунного статуса.

Иммунный статус – 12 пациентов

Иммунологическое исследование при бесплодии – 44

3. Договор с ЗАО Медицинский центр «Авиценна» о научно-практическом сотрудничестве в области разработки и апробации новых методов профилактики и лечения бесплодия. (2013-2015). Рук.: д.м.н. Хонина Н.А. 0,66 млн. руб.

Проведено исследование иммунного статуса 75 пациентам: Иммунологическое исследование при бесплодии (СКЛ) – 16 супружеским парам.

Оказаны услуги по иммунологическому обследованию при бесплодии неясного генеза и исследованию иммунного статуса.

Иммунный статус – 84; Иммунологическое исследование при бесплодии – 25.



4. Договор с ООО «Лечебно-диагностический центр Альфа-Мед» о научно-практическом сотрудничестве в области исследования иммунологического статуса. (2013-2015). Рук.: член-корр. РАН Черных Е.Р. 0,325 млн. руб.

Обследовано 28 пациентов – оценка иммунологического статуса.

Оказаны услуги по исследованию иммунного статуса.

Иммунный статус – 96.

5. Договор с ЗАО «Лабэкспресс» о научно-практическом сотрудничестве в области разработки и апробации новых методов профилактики и лечения бесплодия. (2014). Рук.: д.м.н. Хонина Н.А. 0,135 млн. руб.

Оказаны услуги по иммунологическому обследованию при бесплодии неясного генеза; проведению аллоиммунизации лимфоцитами партнера.

6. Договор № 3 к договору №4 от 20.11.2012 г. с ООО «АваксисБиотерапевтикус» «Апробация различных способов доставки ДНК-вакцинных конструкций в клетки на клиническом материале от больных раком молочной железы». Доп. соглашение №1 (2013-2014)

Рук.: д.м.н., проф. Сенников С.В. 1,2 млн. руб.

Изучается эффективность различных способов доставки ДНК в клетки больных раком молочной железы, в том числе с помощью электропорации, магнитной трансфекции и химических трансфектантов.

Проводятся исследования эффективности различных способов доставки ДНК-вакцинных конструкций в дендритные клетки и использования их для модуляции противоопухолевого иммунного ответа в культуре клеток.

7. Договор с ООО «ГеонекСиб» № 7 от 10.04.13 «Оценка иммуномодулирующего действия биологически активной добавки «Кавесан» в экспериментальных мышиных моделях и в условиях *in vitro* на человеческих клетках» (2013) Рук.: д.м.н., проф. Сенников С.В. 0,625 млн. руб.

Проведенные эксперименты *in vitro* показали что препарат «Кавесан» в дозе 5пг/мл обладает иммуномодулирующим действием, которое выражается в стимуляции пролиферации Т- и В-лимфоцитов, увеличении цитотоксической активности НК клеток, стимуляции продукции ФНО-альфа, ИЛ-1 и активных форм кислорода. В опытах на экспериментальных животных была показана стимуляция гуморального иммунного ответа при пероральном введении препарата «Кавесан».

8. Договор № 03/2013 от 19 февраля 2013 г. с ООО «ГаммаВетФарм» «Исследование антиатерогенных свойств лекарственного препарата на основе субстанций полипренилфосфата натрия и бета-ситостерина на модели экспериментальной гиперлипидемии» (2013)

Рук.: д.м.н. Колесникова О.П. 0,22 млн. руб.

На модели дислипидемии, вызванной многократным введением животным полоксамера 407, изучено влияние 6 экспериментальных образцов, полученных в ходе разработки



препарата Ситопрен, на содержание холестерина и триглицеридов в сыворотке крови гиперлипидемичных мышей. Ежедневное внутрижелудочное введение исследуемого образца № 3 (в дозе 50 мг/мышь) достоверно снижает уровень сывороточного холестерина у мышей с гиперлипидемией (в среднем этот показатель снижается на 15% по сравнению с исходным уровнем). Аналогичный эффект этого препарата наблюдался также при его действии на сывороточный уровень триглицеридов. Меньший по выраженности (и статистически недостоверный) антиатерогенный эффект замечен у образца № 4. У образцов № 1, № 2, № 5 и № 6 влияния на уровень экспериментальной гиперлипидемии не обнаружено.

9. Договор № 01/НИР от 29.05.13. с ИП «Изучение противоопухолевых свойств парофармацевтических субстанций» (2013) Рук.: д.м.н. Колесникова О.П. 0,05 млн. руб.

Изучение специфической (противоопухолевой) активности парофармацевтической механоактивированной субстанции с куркумой в экспериментальной модели перевиваемой карциномы Льюиса (модель на лабораторных животных) по предварительным данным свидетельствует об ее эффективности.

10. Договор № 13/2013 от 1 октября 2013 г. с ООО «НПЛ Биоминералы» по теме «Тестирование ингредиентов косметического состава в клеточных культурах фибробластов мыши и человека. Изучение противовоспалительной активности готовых образцов кремов на модели кожного лоскута». (2013) Рук.: д.м.н. Орловская И.А. 0,055 млн. руб.

Получены клеточные линии фибробластов L-929 и L-68, а также макрофагальная линия J-774.

Проводился скрининг совместимости ингредиентов растительного происхождения с фибробластами мыши (L-929) и человека (L-68). Исследования проводились *in vitro* в стерильных условиях.

Изучались следующие параметры: влияние экстрактов и микрочастиц на скорость деления фибробластов (смыкание монослоя) на стандартной площади (ячейка 24-луночного планшета), и подбор безопасных концентраций исследуемых ингредиентов. Подготовлены препараты для оценки морфологических изменений клеток с помощью конфокального микроскопа.

Получены образцы кондиционированной среды клеточных линий после 24-48 часов инкубации с микрочастицами цеолита, экстрактом Воробейника краснокорневого и микрочастицами корня Солодки для дальнейших исследований.

Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении (представляются по желанию организации в свободной форме)

22. Другие показатели, свидетельствующие о лидирующем положении организации в соответствующем научном направлении, а также информация, которую организация хочет сообщить о себе дополнительно



Научно-исследовательский институт Фундаментальной и Клинической Иммунологии (НИИФКИ) создан в 1981 г. на базе отдела иммунологии Института экспериментальной и клинической медицины АМН СССР

Основные направления деятельности:

Научная деятельность

- Фундаментальные исследования в области изучения клеточных и молекулярно-генетических механизмов функционирования и регуляции иммунной системы в норме и при патологии

- Прикладные исследования в области разработки новых методов диагностики и лечения основных заболеваний человека на основе использования иммунотропных препаратов, цитокинов и клеточных технологий

Оказание медицинских услуг

- специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь в лечении иммунозависимых заболеваний на основе проведения комплексной иммунотерапии

- Клиническая аprobация методов клеточной иммунотерапии

Образовательная деятельность

- клинических ординатура по специальности «аллергология и иммунология» и «ревматология»

- аспирантура по специальности «клиническая иммунология и аллергология»

При институте созданы и функционируют

- центр коллективного пользования

- диссертационный совет Д 001.001.01 по специальности 14.03.09 (медицинские науки и

- биологические науки)

- кафедра клинической иммунологии Новосибирского Государственного Медицинского Университета

На базе НИИФКИ создана Клиника Иммунопатологии - площадкой для аprobации и внедрения новых клеточных технологий, разрабатываемых в лабораториях института.

Клиника иммунопатологии является

- единственной в мире клиникой, специализирующейся на лечении иммунозависимых заболеваний

- единственным за Уралом центром трансплантации костного мозга (проведено 370 трансплантаций)

- клинической базой для проведения клинических испытаний клеточных технологий

Уникальность Клиники заключается в лечебных отделениях, в которые внедрены передовые научные разработки специалистов института в области клинической иммунологии. Все применяемые технологии соответствуют мировым стандартам, что сочетается с современными подходами к диагностике и лечению.

На базе Клиники иммунопатологии функционируют



- межрегиональный центр трансплантации костного мозга
- герпетический центр
- центр клеточных технологий
- кабинет диагностики первичных иммунодефицитов

С более подробной информацией о НИИФКИ и Клинике Иммунопатологии можно ознакомиться на электронном сайте: <http://niikim.ru> и <http://kl-im.ru>

Количество положительных и нейтральных упоминаний организации в средствах массовой информации федерального уровня – 110, из них: в федеральных печатных изданиях, теле- и радио-СМИ – 64; в интернет-изданиях – 46. Количество обращений (посещаемость) официальных сайтов и (или) страниц организации, размещенных в Информационно-телекоммуникационной сети «Интернет» - 214 563.

НИИФКИ в 2015 году получил диплом лауреата городского дня науки в номинации «Лидер инновации для городского хозяйства и социальной сферы города Новосибирска в академической науки»

Российские научные награды и почетные звания, полученные сотрудниками научной организации: 1. Почетное звание «Заслуженный ветеран Сибирского отделения РАН» - 1; 2. Памятная медаль СО РАН «За многолетний труд на благо Сибирской науки» - 1.

ФИО руководителя

Сенинков С.В.

Подпись



Дата

23.05.2017г.

