

Аннотация проекта, выполненного в рамках ФЦП Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 гг.

Государственный контракт № 02.740.11.0485 от «18» ноября 2011 г.

Тема: «Разработка нового метода антицитокиновой стратегии лечения воспалительных заболеваний человека на основе использования рекомбинантных белков вируса натуральной оспы, блокирующих активность фактора некроза опухолей»

Исполнитель: Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт клинической иммунологии Сибирского отделения РАМН (НИИ-КИ СО РАМН)

Ключевые слова: фактор некроза опухолей, ортопоксвирусные белки, воспаление, мононуклеарные клетки, цитокины, ревматоидный артрит, коллаген-индуцированный артрит, контактный дерматит.

1. Цель проекта

Целью исследования является разработка новой биомедицинской технологии защиты человека на основе использования рекомбинантных белков вируса натуральной оспы, блокирующих активность фактора некроза опухолей для лечения воспалительных заболеваний.

Выполнение НИР должно обеспечивать достижение научных результатов мирового уровня, подготовку и закрепление в сфере науки и образования научных и научно-педагогических кадров, формирование эффективных и жизнеспособных научных коллективов.

2. Основные результаты проекта

1) Получен рекомбинантный белок вируса натуральной оспы – VARV-CrmB и изучены его физико-химические свойства и биологические эффекты *in vitro* и *in vivo*. Установлено, что VARV-CrmB полностью отменяет эффекты TNF на продукцию IL-1 β и IL-6 в культуре МНК в значительно большей степени, чем полиAbTNF и моноAbTNF. При изучении влияния VARV-CrmB на TNF-индуцированную генерацию активных метаболитов кислорода установлено, что тестируемый белок отменяет TNF-стимулированный хемилюминесцентный ответ МНК в большей степени, чем специфическое антитело против TNF. В модели костномозгового гемопоэза мышей Balb/c показано, что совместное воздействие gmTNF и VARV-CrmB приводит к восстановлению gmTNF-индуцированного снижения количества эритроидных колоний и gmTNF-индуцированного повышения численности КОЕ-ГМ до исходного уровня. rhTNF обладает способностью ингибировать рост как эритроидных, так и гранулоцитарно-макрофагальных колоний, образуемых ККМ человека. Воздействие VARV-CrmB дозозависимым образом восстанавливает rhTNF-обусловленное снижение колониеобразующей способности гемопоэтических предшественников. При оценке влияния вирусных белков на функциональную активность мононуклеарных клеток периферической крови больных ревматоидным артритом установлено, что белок VARV-CrmB в культуре МНК периферической крови отменяет эффекты TNF на продукцию IL-1 β и IL-6 более выраженно и в меньших концентрациях, чем полиAbTNF. В кондиционной среде культуры МНК синовиальной жидкости больных ревматоидным артритом показан полный TNF-нейтрализующий эффект VARV-CrmB, более выраженный по сравнению с полиAbTNF. При изучении влияния TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы (VARV-CrmB) на TNF-индуцированную генерацию активных метаболитов кислорода установлено, что тестируемый белок отменяет TNF-стимулированный хемилюминесцентный ответ МНК синовиальной жидкости в большей степени, чем полиAbTNF. Исследования *in vivo* показали, что VARV-CrmB оказывает выраженный лечебный эффект на проявления LPS-индуцированного эндотоксического шока у SPF мышей линии Balb/C, достоверно увеличивая процент выживших животных. На модели коллаген-индуцированного арт-

рита показано, что введение поли-AbTNF и VARV-CrmB приводит к снижению степени активности артрита, коллагенолитической активности сыворотки и содержания гликозаминогликанов на ранних сроках КИА. VARV-CrmB оказывает более выраженный эффект, чем AbTNF. Введение поли-AbTNF и VARV-CrmB приводит к снижению численности нейтрофильных гранулоцитов и ГМ-предшественников (на ранних сроках) в процессе развития КИА. Введение поли-AbTNF и VARV-CrmB приводит к достоверному снижению окислительно-метаболической активности лейкоцитов, причем более выраженный эффект наблюдается при воздействии VARV-CrmB. TNF-блокирующие свойства VARV-CrmB продемонстрированы при эпикутанных аппликациях gmTNF и VARV-CrmB. Эпикутанное воздействие VARV-CrmB нормализует повышенную миграционную и окислительно-метаболическую активность лейкоцитов gmTNF-обработанных мышей. При эпикутанном воздействии VARV-CrmB оказывает корригирующие эффекты в отношении TNF-зависимых изменений колониеобразующей активности гемопоэтических предшественников. Исследование противовоспалительного потенциала VARV-CrmB в модели контактного дерматита продемонстрировало, что аппликативное воздействие VARV-CrmB достоверно снижает миграцию лейкоцитов из кожного лоскута в афферентной фазе контактной реакции на ДНХБ; этот эффект сравним с внутрикожным введением поли-AbTNF. Показано, что аппликативное воздействие VARV-CrmB достоверно снижает показатель «отека уха» в афферентной фазе контактной реакции на ДНХБ. Кроме того, при воздействии VARV-CrmB отмечалось более раннее отторжение струпа в очаге воспалительной реакции, что может свидетельствовать об ускорении процесса ранозаживления под влиянием VARV-CrmB. Полученные результаты демонстрируют TNF-блокирующие свойства VARV-CrmB, причем в ряде случаев исследуемый белок проявляет более выраженные эффекты по сравнению с поли-AbTNF. Таким образом, совокупность полученных нами данных позволяет рассматривать рекомбинантный вирусный белок VARV-CrmB как новый потенциальный TNF-антагонист, эффекты которого могут быть реализованы за счет его нейтрализующей способности TNF-индуцированной активации окислительно-метаболической, цитокин-продуцирующей и миграционной функций эффекторных клеток при терапии патологических воспалительных процессов.

2) Показаны противовоспалительные эффекты VARV-CrmB в экспериментальных моделях воспаления на животных (контактный дерматит, коллаген-индуцированный артрит).

НИР выполнена с использованием современных материально-технической базы и методик, в том числе методов проточной цитофлуориметрии, иммуноанализа (ELISA), культуральных и морфологических методов, что обеспечило получение актуальных результатов.

В ходе выполнения НИР разработан и обоснован новый метод защиты человека, основанный на использовании TNF-связывающих белков ортопоксвирусов в качестве антицитокиновой стратегии лечения воспалительных заболеваний.

Нейтрализующие эффекты исследуемого рекомбинантного TNF-связывающего белка ортопоксвируса в большинстве тестов проявляются в меньших концентрациях, по сравнению с известными антагонистами TNF (антитела к TNF и растворимые рецепторы к TNF), используемыми для блокирования биологических эффектов TNF в культуральных тестах.

3) Предлагаемый метод антицитокиновой стратегии лечения воспалительных заболеваний предполагает использование вирусного рекомбинантного белка с TNF-блокирующей активностью. Другие подходы предполагают использование антител к TNF или растворимых рецепторов для блокирования активности этого провоспалительного медиатора. В этом заключается новизна применяемого решения в настоящем проекте, по сравнению с другими работами в этой области.

4) Нейтрализующие эффекты VARV-CrmB в подавляющем количестве тестов сопоставимы или выше, чем эффекты других антагонистов TNF, разрабатываемых в мире.

3. Назначение и область применения результатов проекта

1) Результаты исследования могут быть применены в области биологии и медицины, а также востребованы в здравоохранении и учреждениях, занимающихся лечением воспалительных, в том числе аутоиммунных, заболеваний.

- 2) Данный метод может быть апробирован в лечении больных ревматоидным артритом и атопическим дерматитом
- 3) На основании полученных результатов может быть разработано новое техническое решение лечения воспалительных заболеваний и создан отечественный препарат, который может заменить импортные аналоги TNF антагонистов.
- 4) Внедрение этого метода в медицинскую практику повысит качество жизни больных. В качестве социально-экономических эффектов следует отметить снижение стоимости лечения больных.
- 5) Коммерциализация в рамках данного проекта не предусмотрена
- 6) После проведения клинических испытаний этого метода в лечении воспалительных заболеваний возможна коммерциализация результатов НИР

4. Достижения молодых исследователей – участников Проекта

В проекте принимал участие молодой исследователь Басова Алена Александровна 1984 г. рождения. При её непосредственном участии удалось получить основные результаты проекта. Басова А.А. является соавтором 3 статей по теме НИР. В августе 2011г. прошла успешная апробация диссертационной работы Басовой А.А. на тему: «Биологические эффекты рекомбинантного белка вируса натуральной оспы, связывающего фактор некроза опухолей», которая рекомендована к представлению к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология. Полученные ею результаты соответствуют мировому уровню в области клинической иммунологии и аллергологии, что позволит использовать полученные результаты в разработке новых методов иммунокоррекции воспалительных заболеваний

5. Опыт закрепления молодых исследователей – участников Проекта в области науки, образования и высоких технологий

В ходе выполнения НИР в институте закреплены 2 молодых исследователя; Киреев Ф.Д. (1984 г. рождения) в должности младшего научного сотрудника и Шевченко Ю.А. (1980 года рождения) в должности научного сотрудника.

6. Перспективы развития исследований

- 1) В ходе выполнения проекта сформировано научное сотрудничество ученых двух организаций НИИКИ СО РАМН и ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, которое в настоящее время продолжается в направлении создания укороченного варианта исследуемого вирусного белка с пониженной иммуногенностью.
- 2) Сотрудничество возможно с научным коллективом Каролинского института, г. Стокгольм, Швеция в плане очистки препарата и его более детальной физико-химической характеристики.

7. Охраноспособные результаты интеллектуальной деятельности (РИД), полученные в рамках исследования, разработки

Результаты и объекты интеллектуальной собственности, которым может быть предоставлена правовая охрана в соответствии со статьей 1225 ГК РФ, не предусмотрены техническим заданием.

8. Список публикаций в рамках проекта

№	Ф.И.О. участника проекта	Наименование публикации на русском языке	Наименование публикации на языке оригинала (для иностранных публикаций)	Реквизиты издания, опубликовавшего работу	Краткое описание связи содержания публикации с результатами проекта
1	Гилева И.П., Рязанкин И.А., Щел-	Рекомбинантный TNF-связывающий		БИОХИМИЯ, 2009, том 74, вып. 12, с. 1664 –	Представлены данные о получении и физико-химических

	кунов С.Н.	белок вируса натуральной оспы как потенциальный TNF антагонист нового поколения. 8 стр.		1671	характеристиках рекомбинантного TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы, продемонстрирован его эффект на модели септического шока.
2	Петухова А.А., Гилева И.П., Орловская И.А.	Рекомбинантный белок вируса натуральной оспы нейтрализует эффекты фактора некроза опухолей на модели костномозгового гемопоэза мышей BALB/C 8 стр.		Медицинская иммунология 2010, Т. 12, № 4-5, стр. 297-304.	Показаны TNF-нейтрализующие эффекты исследуемого белка на модели костномозгового гемопоэза мышей
3	Петухова А.А., Гилева И.П., Орловская И.А.	Влияние рекомбинантного TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на костномозговой гемопоэз мышей Balb/c при эпикутанной аппликации gmTNF. 1 стр.		Цитокины и воспаление. - 2010. - Т. 9, 3. - С. 56 Тезисы всероссийской научной конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии».	Показаны нейтрализующие эффекты TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на костномозговой гемопоэз мышей Balb/c при эпикутанной аппликации gmTNF
4	Басова А. А., Гилева И. П., Орловская И. А.	Исследование влияния TNF-нейтрализующего белка вируса натуральной оспы на костномозговой гемопоэз мышей линии MRL-lpr/lpr. 1 стр.	...	Конференция молодых ученых «Проблемы биомедицинской науки третьего тысячелетия» г. Санкт-Петербург 21 – 22 декабря 2010 года	Показаны эффекты TNF-нейтрализующего белка вируса натуральной оспы на костномозговой гемопоэз мышей линии MRL-lpr/lpr.
5	Петухова А.А., Гилева И. П., Орловская И. А.	Изучение влияния gmTNF и TNF-связывающего белка вируса натуральной		Дни иммунологии в Сибири. Тезисы всероссийской научно-практиче-	Продемонстрированы эффекты gmTNF и TNF-связывающего белка вируса натуральной

		ральной оспы на костномозговой гемопоз мышей Valb/c. 3 стр.		ской конференции г. Красноярск. 2010г. Стр. 140-142	оспы на костномозговой гемопоз мышей Valb/c.
6	Гилева И. П., Орловская И. А.	Белок вируса натуральной оспы как потенциальный терапевтический препарат нового поколения. 2 стр.		Дни иммунологии в Сибири. Тезисы всероссийской научно-практической конференции г. Красноярск. 2010г. Стр. 226-227	Продемонстрированы эффекты TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы по отмене эффектов TNF при эпикутантном способе воздействия на мышцах
7	Щелкунов С.Н.	Цитокин-связывающие белки поксвирусов и перспективы их использования в качестве лекарственных препаратов. 1 стр		Цитокины и воспаление. - 2010. - Т. 9, 3. - С. 51 Тезисы всероссийской научной конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии».	Обобщены собственные и литературные данные о цитокин-связывающих свойствах белков ортопоксвирусов
8	Цырендоржиев Д.Д., Сенников С.В., Курилин В.В., Орловская И.А., Лопатникова Ю.А., Гилева И.П., С.Н. Щелкунов, Рязанкин И.А., Козлов В.А.	Влияние TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на TNF-индуцированную окислительно-метаболическую активность и продукцию IL-1 β и IL-6 мононуклеарными клетками здоровых доноров		Цитокины и воспаление. - 2010. - Т. 9, 3. - С. 58 Тезисы всероссийской научной конференции «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии».	Показаны корректирующие эффекты TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на TNF-индуцированную окислительно-метаболическую активность и продукцию IL-1 β и IL-6 мононуклеарными клетками здоровых доноров.
9	Цырендоржиев Д.Д., Сенников С.В., Орловская И.А., Гилева И.П., Щелкунов С.Н., Козлов В.А.	Реакция соединительной ткани мышцей в динамике развития экспериментального коллаген-индуцированного артрита и анти-		Вопросы патогенеза типовых патологических процессов: Труды III Всероссийской научно-практической	Представлены данные о корректирующем влиянии вирусного белка с TNF-нейтрализующей активностью на реакцию соединительной

		цитоктовая коррекция их нарушений. 5 стр		ской конференции с международным участием. – Новосибирск, 2011. Стр.334-338.	ткани мышей в динамике развития экспериментального коллаген-индуцированного артрита
10	Курилин В.В., Лопатникова Ю.А., Сенников С.В., Орловская И.А., Цырендоржиев Д.Д., Гилева И.П., Рязанкин И.А., Щелкунов С.Н.	Влияние ортопоксвирусного белка VARV-CRMB на TNF-стимулированную продукцию цитокинов (IL-1бетта и IL-6) мононуклеарными клетками условно здоровых доноров. 2 стр.		Дни иммунологии в Сибири: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Абакан: Издательство ГОУ ВПО «Хакасский государственный университет», 2011г. Стр.67-68.	Представлены данные об отмене ортопоксвирусным белком VARV-CRMB эффектов TNF на продукцию цитокинов мононуклеарными клетками.
11	Цырендоржиев Д.Д., Сенников С.В., Орловская И.А., Гилева И.П., Щелкунов С.Н., Козлов В.А.	Повреждение соединительной ткани при экспериментальном коллаген-индуцированном артрите и возможности антицитокиновой коррекции. 3 стр.		Иммунопатогенез и иммунотерапия основных заболеваний человека: от эксперимента к клинике. 8-я итоговой конференции НИИКИ СО РАМН. г. Новосибирск. 2011 года, стр. 55-57.	Представлены данные о повреждении соединительной ткани при экспериментальном коллаген-индуцированном артрите и возможности антицитокиновой коррекции этих нарушений.
12	Цырендоржиев Д.Д., Сенников С.В., Гилева И.П., Рязанкин И.А., Курилин В.В., Петухова А.А., Орловская И.А.	Влияние рекомбинантного TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на миграционную и окислительно-метаболическую функцию лейкоцитов крови мышей при		Бюллетень Сибирского отделения РАМН 2011, № 3, стр 73-79	Показаны нейтрализующие эффекты TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на миграционную и окислительно-метаболическую функцию лейкоцитов крови мышей при эрикутанной аппликации

		эрикутанной аппликации TNF. 7 стр			
13	Цырендор- жиев Д.Д., Сенников С.В., Ор- ловская И.А. Кури- лин В.В., Лопатнико- ва Ю.А., Гилева И.П., Щел- кунов С.Н. Рязанкин И.А., Басо- ва А.А. Козлов В.А.	Влияние TNF- связывающе- го белка ви- руса нату- ральной оспы на TNF- индуциро- ванную окис- лительно- метаболиче- скую актив- ность и про- дукцию IL-1 β и IL-6 моно- нуклеарными клетками здо- ровых доно- ров. 6 стр.		Иммуноло- гия 2011, № 4. В печати	Показаны кор- ректирующие эффекты TNF- связывающего белка вируса натуральной оспы на TNF- индуцирован- ную окисли- тельно- метаболиче- скую актив- ность и продук- цию IL-1 β и IL- 6 моноклеар- ными клетками здоровых доно- ров.
14	Курилин В.В., Сен- ников С.В., Цырендор- жиев Д.Д., Гилева И.П., Щел- кунов С.Н. /	Влияние ор- топоксвирус- ного белка VARV-CRMB на TNF- стимулиро- ванное созре- вание денд- ритных кле- ток in vitro.		Вестник Уральской медицин- ской акаде- мической науки. 2011 г. № 2/1, (35), стр.41- 42	Представлены данные о влия- нии ортопок- свирусного белка VARV- CRMB на TNF- стимулирован- ное созревание дендритных клеток in vitro.
15	Басова А. А., Гилева И. П., Ор- ловская И. А.	Рекомби- нантный бе- лок VARV- CRMB ней- трализует эффекты TNF в ксперимен- тальной мо- дели костно- мозгового гемопозза человека. 3 стр.		Иммунопа- тогенез и иммуноте- рапия ос- новных за- болеваний человека: от эксперимен- та к клини- ке. 8-я ито- говой кон- ференции НИИКИ СО РАМН. г. Новоси- бирск. 2011 года, стр. 10-12.	Показаны кор- ректирующие эффекты TNF- нейтрализую- щего белка ви- руса натураль- ной оспы на колониеобра- зующую актив- ность клеток костного мозга человека.
16	Гилева И. П., Орлов- ская И. А.	Исследование противовос- палительных свойств ви- русного белка – антагониста TNF в модели контактной реакции на гаптен у мы- шей BALB/c. 3 стр.		Иммунопа- тогенез и иммуноте- рапия ос- новных за- болеваний человека: от эксперимен- та к клини- ке. 8-я ито- говой кон- ференции НИИКИ СО РАМН. г.	Показаны про- тивовоспали- тельные эффек- ты TNF- нейтрализую- щего белка ви- руса натураль- ной оспы в мо- дели контакт- ной реакции на гаптен у мышей BALB/c.

				Новосибирск. 2011 года, стр. 20-22.	
17	Орловская И.А., Цырендоржиев Д.Д., Курилин ВВ, Лопатникова ЮА, Гилева И.П., Щелкунов С.Н., Сеников С.В.	Биологические эффекты рекомбинантного белка вируса натуральной оспы, связывающего фактор некроза опухолей. 14 стр		Медицинская иммунология 2012, Т. 14, № 1, В печати	В обзорной статье обобщены собственные и литературные данные об TNF-нейтрализующих эффектах белка ортопоксвирусов в различных тестах in vitro и экспериментальных моделях in vivo.

9. Диссертации, представленные к защите в рамках проекта

№	Ф.И.О. участника проекта	Наименование диссертации	Вид диссертации (кандидатская; докторская)	Наименование и шифр научной специальности	Номер диссертационного совета	Дата защиты диссертации (фактическая или плановая дата)	Краткое описание связи содержания диссертации с результатами проекта
1	Гилева Ирина Павловна	Рекомбинантные цитокины и цитокин-связывающие белки	докторская	03.01.03. молекулярная биология	Д 208.020.01	Плановая 11 ноября 2011г.	В диссертации отражены способы получения, физико-химические свойства TNF-связывающего белка ортопоксвирусов, а также ряд TNF нейтрализующих эффектов этого белка в тестах in vitro и in vivo.
2	Басова Алена Александровна	Биологические эффекты рекомбинантного белка вируса натуральной оспы, связывающего	кандидатская	14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология	Д.001.001.01	Плановая январь-февраль 2012г.	В диссертации отражены данные об основных биологических эффектах in vitro и in vivo TNF-связывающего белка ортопоксвиру-

		фактор некроза опухолей				сов.
--	--	-------------------------	--	--	--	------

10. Выступления на конференциях

№	Ф.И.О. участника проекта	Наименование доклада на русском языке	Наименование доклада на языке оригинала (для международных конференций)	Название конференции, дата и место проведения	Краткое описание связи содержания доклада с результатами проекта
1.	Басова А.А.	Рекомбинантный белок VARV-CRMB нейтрализует эффекты TNF в экспериментальной модели костномозгового гемопоза человека.		8-й итоговой конференции НИИКИ СО РАМН. г. Новосибирск. 21-23 июня 2011 года	Представлены данные о корректирующих эффектах TNF-нейтрализующего белка вируса натуральной оспы на колониобразующую активность клеток костного мозга человека.
2	Басова А.А.	Влияние рекомбинантно-го TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на костномозговой гемопоз мышей Balb/c при эпикутанной аппликации gmTNF.		Всероссийская научная конференция «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии». Новосибирск, 15-17 сентября 2010 г.	Доложены данные о нейтрализующих эффектах TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на костномозговой гемопоз мышей Balb/c при эпикутанной аппликации gmTNF
3	Цырендоржиев Д.Д.	Влияние TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на TNF-индуцированную окислительно-метаболическую активность и продукцию IL-1 β И IL-6 мононуклеарными клетками здоровых доноров		Всероссийская научная конференция «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии». Новосибирск, 15-17 сентября 2010 г.	Доложены результаты исследований по корректирующим эффектам TNF-связывающего белка вируса натуральной оспы на TNF-индуцированную окислительно-метаболическую активность и продукцию IL-1 β И IL-6 мононуклеарными клетками здоровых доноров.
4	Цырендоржиев Д.Д.	Рекция соединительной ткани мышей в динамике развития экспериментального коллаген-индуцированного артрита и антицитотоксовая коррекция их нарушений.		Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. Новосибирск, 2011. «Вопросы патогенеза типовых патологических процессов»	Доложены данные о корректирующем влиянии вирусного белка с TNF-нейтрализующей активностью на реакцию соединительной ткани мышей в динамике развития экспериментального коллаген-индуцированного артрита
5	Орловская И.А.	Биологические эффекты		8-й итоговой конференции НИИКИ	Доложены основные TNF-

		TNFсвязывающего рекомбинного белка вируса натуральной оспы		СО РАМН. г. Новосибирск. 21-23 июня 2011 года	нейтрализующие эффекты вирусного белка в моделях in vitro и in vivo.
6	Щелкунов С.Н.	Цитокин-связывающие белки поксвирусов и перспективы их использования в качестве лекарственных препаратов		Всероссийская научная конференция «Молекулярно-генетические основы функционирования цитокиновой сети в норме и при патологии». Новосибирск, 15-17 сентября 2010 г.	Доложены собственные и литературные данные о цитокин-связывающих свойствах белков ортопоксвирусов

11. Внедрение результатов проекта в образовательный процесс

№	Наименование образовательной программы	Тип программы	Уровень	Статус программы	Программа разработана в соответствии со стандартом	Уровень целевой группы	Потенциальные заказчики (география слушателей)	Планируемое количество слушателей (в год)
1	Клиническая иммунология	основная образовательная программа	специалитет	доработка имеющейся аналогичной программы	собственные стандарты вуза	Студенты 4 курса ...	РФ, СНГ	25

Руководитель работ по проекту
 Директор НИИКИ СО РАМН Академик РАМН _____ В.А.Козлов

Руководитель организации-исполнителя:
 Директор НИИКИ СО РАМН Академик РАМН _____ В.А.Козлов