

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **Сульдиной Любови Александровны** «ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАСТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КЛЕТОК ЧЕЛОВЕКА С УВЕЛИЧЕННЫМ ЧИСЛОМ CAG ПОВТОРОВ В ГЕНЕ НТТ, ПОЛУЧЕННЫХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ХАНТИНГТОНА ИЛИ В РЕЗУЛЬТАТЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ МОДИФИКАЦИИ», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. - клеточная биология.

Работа Сульдиной Л.А. посвящена исследованию клеточных механизмов, которые могли бы лежать в основе развития болезни Хантингтона, сопровождающейся в стриатуме дегенерацией и гибелью покрытых шипиками нейронов среднего размера – проекционных нейронов стриатума.

Тема исследования нейродегенеративных заболеваний, несомненно, актуальна и заслуживает пристального внимания с применением таких высокотехнологичных методов исследования, как просвечивающая электронная микроскопия, позволяющая оценить первичные отклонения от нормы на уровне клеточных органелл.

Предполагая, что в рецензиях оппонентов и в других отзывах на диссертационную работу и автореферат Сульдиной Л.А. уже будет подчеркнута немало положительных моментов, хотелось бы обратить внимание и на наличие значительных упущений в данной работе, которые объединены в нижеследующих разделах отзыва согласно используемым методам и исследуемым органеллам.

1. Используемые модели и методы анализа

Модельные системы развития болезни Хантингтона

Поскольку работа проведена на предоставленных клеточных моделях болезни Хантингтона, то манипуляции с фибробластами, индукцию плюрипотентных клеток и редактирование их генома можно было бы оставить за рамками данной работы и обсуждения. Тем не менее, замысловатые и сложно интерпретируемые результаты генетических и эпигенетических трансформаций вызывают вопросы, на которые стоило бы ответить и обосновать целесообразность использования таких моделей во введениях диссертации и реферата.

Во-первых, в работе были проанализированы не шипиковые нейроны стриатума, а клетки, имеющие сходный с ними фенотип («MS-like», что расшифровывается как *medium sized spiny-like* – из зарубежной публикации диссертанта) на ранней стадии культивирования, которые были получены путем трансформации генетически модифицированных фибробластов и которые экспрессировали лишь отдельные маркеры свойственные нейронам.

Во-вторых, уже давно введены в практику исследования развития болезни Хантингтона на трансгенных животных *in vivo*, которые имеют значительно более ста повторов CAG в экзоне гена белка хантингтина, и которые гораздо более корректно отражают изменения, наблюдаемые при развитии экспериментальной модели этого заболевания в отличие от экспериментов *in vitro* в условиях культуры нейроно-подобных клеток (см., например, Klapstein et al. Electrophysiological and morphological changes in striatal spiny neurons in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. *J Neurophysiol.* 2001 86(6):2667-77. doi: 10.1152/jn.2001.86.6.2667.).

Поэтому хотелось бы услышать ответ на следующий вопрос: не проще ли и не корректнее ли было бы использовать животных таких трансгенных линий на разных этапах их онтогенетического развития, параллельно сопровождающегося развитием болезни *in vivo*, или же выделить нейроны из эмбрионального мозга животного, модифицировать их и исследовать влияние увеличенного числа CAG повторов *in vitro*, но именно в нейронах, а не в нейроно-подобных клетках, полученных из фибробластов от

разных источников с промежуточной стадией индукции из них плюрипотентных стволовых клеток?

В данной ситуации, для оценки целесообразности таких манипуляций и применения их в качестве модели, стоило бы всегда держать в сознании лезвие Оккама: не приумножать сущностей без крайней на то необходимости.

Высокоразрешающая электронная микроскопия

Исследование проведено с использованием просвечивающей электронной микроскопии на микроскопе JEM-1400, но диссертант использует термин «Высокоразрешающая электронная микроскопия». В действительности под «Высокоразрешающей электронной микроскопией» понимается микроскопия, при которой анализируют структуру молекулярных и супрамолекулярных комплексов наносимых на подложку исключительно из аморфного углерода или графена и выполняют на средневольтных микроскопах с ускоряющим напряжением 200-300 кВ. Поэтому в строгом понимании микроскопия ультратонких срезов на микроскопах с ускоряющим напряжением до 120 кВ не считается высокоразрешающей.

Вывод:

Таким образом, несмотря на то, что выполненная работа основана исключительно на ультраструктурном анализе, можно предположить отсутствие у диссертанта общих знаний о методах электронной микроскопии.

Статистическая обработка количественных данных

В разделе материалов и методов указано, что для оценки соответствия распределений случайных величин нормальному распределению использовали критерий Шапиро-Уилка и в случае распределений, не подчиняющихся нормальному закону, «достоверность различий сравниваемых средних величин» определяли непараметрическим критерием Вилкоксона/Манна-Уитни.

Во-первых, критерий Вилкоксона (Манна-Уитни) оценивает различия не средних значений, но медиан распределений (см. учебные пособия колмогоровской школы МГУ, например, Методы и средства комплексного анализа данных. А.П. Кулаичев. – М:ФОРУМ: ИНФРА-М, 2006 – 512 с.).

Во-вторых, если разницу медиан распределений оценивали указанными критериями, то и графическое представление данных должно быть выполнено с указанием значений статистик, соответствующих вычисленным указанными критериями уровням значимости нулевой гипотезы, с указанием медиан распределений, межквартильных интервалов и экстремальных значений, например, в виде «ящиков с усами» (box plot).

В-третьих, непонятно, участвовали ли в анализе распределения, подчиняющиеся нормальному закону, и какими критериями такие распределения сравнивали. Если данные представлены в форме гистограмм средних значений и их стандартных ошибок, то складывается впечатление, что сравнение проводилось однофакторным дисперсионным анализом – критерием Стьюдента, что в случае ненормальных распределений и неравенства их дисперсий недопустимо.

На рисунке 7 автореферата представлены результаты количественного анализа размеров везикул. Неясно, каким критерием определяли рост гетерогенности. Судя по Рис.7ж можно предполагать, что рост гетерогенности также определяли по критерию Стьюдента, что совершенно некорректно, поскольку критерий Стьюдента предназначен для сравнения средних значений, но не дисперсий. По условию применимости критерия Стьюдента дисперсии должны быть одинаковы. Для определения гетерогенности стоило бы оценить равенство дисперсий распределений (ведь чем выше разброс – т.е. дисперсия, тем выше гетерогенность) критерием Фишера, а гетерогенность в каждой отдельной выборке оценивать по коэффициенту вариации? В последующем, при различиях дисперсий, так же целесообразно было бы дополнительно сравнить моменты третьего и

четвертого порядка (асимметрию и эксцесс), проверить гипотезу о различии масштабов дисперсий, т.е. различии в разбросах (именно гетерогенности) распределений, критериями Ансари-Бредли (Anasri-Bradly) и Клотца (Klotz). Иначе, представленные заключения о разнице гетерогенности выглядят недоказательно.

Вывод:

При том, что в электронной микроскопии ультратонких срезов наблюдаются только фиксированные состояния, любые предположения о динамике и направленности изменений можно верифицировать только статистически. Однако предельно лаконичное описание методов и в автореферате, и в диссертации, позволяет сделать заключение о незнании диссертантом используемых методов статистической обработки количественных данных.

2. Дендриты, дендритные шипики и синапсы – их идентификация и количественный анализ

Основные тростки нейронов – дендриты и аксоны

На Рис.1 представлена общая морфология культивируемых нейрону-подобных клеток, имеющих сходный с нейронами фенотип, а именно: пирамидные или веретеновидные тела, один крупный отросток, в проксимальной части имеющий диаметр до 5 и более мкм, и более тонкие отростки, расходящиеся радиально от сомы.

Наиболее толстые отростки клеток диссертант убежденно называет аксонами, а более тонкие произвольно выбранные отростки называет дендритами, хотя для этого нет ни малейших оснований.

Можно предположить, что решение назвать проксимальные утолщенные отростки аксонами было основано на предположении того, что утолщенный вырост сомы как раз и представляет собой аксонный холмик, дающий начало аксону. Но если обратиться к литературе, описывающей ультраструктуру аксонного холмика, то окажется, что его диаметр в самом его основании, у сомы клетки, не превышает 2 мкм. Если же обратиться к литературе, в которой описывается общая структура нейронов, будь то поляризованных пирамидных, полиморфных или тех же среднего размера нейронов стриатума, то сложно не заметить, что наиболее толстые отростки являются дендритами усеянными дендритными шипиками, тогда как как правило единственный (хотя и образующий по мере своего движения коллатерали) аксон расположен на противоположном по отношению к крупным дендритам полюсе клетки и имеет не более 1,5 мкм в диаметре. На изображениях, представленных на Рис.1 реферата и Рис.13 диссертации, идентифицировать такой аксон невозможно. См. для примера публикацию, в которой описана общая архитектура отростков нейронов среднего размера стриатума и достаточно старый, но абсолютно надежный способ идентификации их дендритов и аксонов с использованием импрегнации нейронов серебром (Klapstein et al. Electrophysiological and morphological changes in striatal spiny neurons in R6/2 Huntington's disease transgenic mice. J Neurophysiol. 2001 86(6):2667-77. doi: 10.1152/jn.2001.86.6.2667.).

Вывод:

Таким образом, очевидно отсутствие у диссертанта понимания общей организации каких бы то ни было типов нейронов, организации их дендритной арборизации, и общей организации (в плане локализации) синаптического аппарата.

Дендритные шипики

В работе Сульдиной Л.А. не приведено никаких аргументов, в пользу того, что наблюдаемые выросты отростков культивируемых клеток являются дендритными шипиками.

Дендритные шипики являются постсинаптическими отделами главным образом возбуждающих синапсов, надежным признаком идентификации которых является

наличие постсинаптического уплотнения (Post Synaptic Densities - PSDs) на цитоплазматической стороне мембраны, напротив активной зоны пресинаптической терминали. Другими, не шипиковыми, выростами отростков нейронов являются филоподии и начальные сегменты ответвляющихся от основного отростка нейритов более высокого порядка, которые диссертант также относит к шипикам. Но поскольку филоподии, хотя и участвуют в образовании синапса, они не имеют PSD и образуются как на дендритах, так и на аксонах, и на сомах. Причислять филоподии к шипикам и тем более дендритным совершенно не корректно. Ни на одной микрофотографии ни в автореферате, ни в диссертации постсинаптических уплотнений в предполагаемых шипиках не показано.

Вывод:

За дендритные шипики в работе принимаются неспециализированные выросты отростков клеток, такие как филоподии, основания тонких сегментов нейритов, а также случайные сечения ламеллоподий и крупных микроворсинок, которые в избытке присутствуют на поверхности любых культивируемых клеток. Таким образом, дендритные шипики в работе не показаны и не проанализированы.

Аутаптические аксональные бутоны в культуре нейронов

Представленные выросты в форме шипиков на Рис. 2b не имеют PSDs. Поэтому представленные на Рис. 2b выросты являются скорее аутапсами – аутаптическими терминальными бутонами (терминальными окончаниями) аксонов в форме шипиков или не аутаптическими терминальными бутонами аксонов, но образованными по типу аутапсов. Все пресинаптические бутоны такого типа *in vivo* образуют пресинаптические терминали чаще на бесшипиковых дендритах во многих отделах мозга и у разных видов, от грызунов до приматов, в том числе и в стриатуме, и, как известно, в массе наблюдаются в культурах разных нейронов *in vitro* (Somogyi et al., 1998, doi: 10.1016/s0165-0173(97)00061-1; Tamas et al., 1997, doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-16-06352.1997; см. также Fig.6 в Shapson-Coe et al., 2021 doi: 10.1101/2021.05.29.446289 – *en passant* пресинаптические бутоны аксонов, имеющие форму шипиков в коре мозга человека). В пользу того, что это не выросты дендрита, но аксональные бутоны, образованные по типу аутапсов, можно привести ряд аргументов, но вполне будет достаточно и одного – один из выростов в правом верхнем углу на Рис. 2b, хотя и имеет форму пенькового шипика (*stubby spine*), содержит массу везикул, что является дополнительным подтверждением того, что это не дендритные шипики, но вероятнее всего пресинаптические бутоны аксона, хотя и последнее требует проверки адекватными методами описанными ниже.

Методы количественного анализа числа дендритных шипиков и синапсов

Уже почти 30 лет назад редакционная коллегия журнала *Journal of Comparative neurology* заявила (Saper 1996; Coggeshal, Lekan 1996; см. *JCN* 1996 364:5 и 364:6-15), что более не будет принимать к публикации работы, выполненные без использования объективных (непредвзятых, *unbiased*) методов количественного анализа наблюдаемых структур, с особым акцентом на синапсах и дендритных шипиках. Такими методами, минимизирующими ошибки подсчета шипиков и синапсов, служат два диссектора: «физический диссектор» – анализ числа синапсов/шипиков на серии пар смежных ультратонких срезов и «оптический диссектор» – анализ числа синапсов/шипиков с использованием больших серий ультратонких срезов. Третьим методом анализа реального числа шипиков на изображениях дендритов, полученных с использованием флуоресцентной микроскопии, служит «оптический ротатор», разработанный Дмитрием Русаковым. Без таких методов подсчета, анализ числа синапсов и шипиков может давать очень большие непредсказуемые ошибки, а сложная форма этих исследуемых структур на одиночных срезах порой даже не позволяет идентифицировать принадлежность наблюдаемого профиля сечения к конкретному типу объекта, что в свою очередь требует проведения анализа с использованием трехмерных (3D) реконструкций синапсов.

Этими методами анализируют плотность расположения синапсов в единичном объеме ткани или число синапсов/шипиков в пересчете на длину сегмента дендрита. Причем в основе этого анализа на ультратонких срезах лежит как раз подсчет числа постсинаптических уплотнений, расположенных на головках шипиков и на стволах дендритов, а также скоплений плейоморфных пресинаптических везикул со стороны аксона в случае симметричных синапсов.

Вывод:

В работе Сульдиной Л.А., проведенной на одиночных срезах и безотносительно наличия признаков дендритных шипиков и синапсов на них, а также без использования вышеуказанных общепринятых методов их количественного анализа, представлены результаты количественного анализа неких отростков нейритов. С учетом вышесказанного получается, что неадекватными методами проведен количественный анализ неопределенных выростов нейритов, но не анализ дендритных шипиков.

Анализ числа пресинаптических везикул

Анализ синапсов в работе Сульдиной Л.А. проведен лишь только в отношении везикул, принадлежность которых к синапсам, согласно правой нижней панели на Рис. 7г, как минимум весьма сомнительна. Более того, в диссертации на Рис. 9б, д, е показаны вовсе не пресинаптические терминалы с везикулами, но сегменты отростков, которые согласно наличию в них плотно расположенных микротрубочек являются не аксонами, а дендритами, в отдельных участках которых, на периферии отростка, наблюдаются не скопления синаптических везикул, но скопления эндосом. Также и на Рис. 16е, м, н в тексте диссертации представлены не синапсы, но лишь скопление неких везикул. Жаль, что диссертант не получил опыта дифференцировки эндосом дендритов от синаптических везикулами. Такая же ситуация с Рис. 22а (слева внизу) и Рис. 22в диссертации. А на Рис. 22а (вверху) и б диссертации за синаптические окончания с нарушенной организацией приняты сечения конусов роста нейритов. С ультраструктурной организацией конусов роста нейритов, по-видимому, диссертант также не знаком. Единственная достоверная иллюстрация синапса (да и то симметричного, условно тормозного) представлена на левой нижней панели на Рис. 7г автореферата и Рис.16д диссертации, поэтому количественные данные по шипикам и синапсам представленные в реферате на Рис. 7д-з не имеют под собой никакой доказательной базы.

Вывод:

Таким образом, задача по сравнительному анализу структур ответственных за передачу нервного сигнала: дендритов, шипиков и синапсов – не выполнена.

3. Эндоплазматический ретикулум и его производные

Гладкий эндоплазматический ретикулум

На микрофотографиях иллюстрирующих гладкий эндоплазматический ретикулум – ЭПР (Рис. 4а, Рис. 6б и возможно Рис. 8г), показан не гладкий ЭПР, но транс-компарменты аппарата Гольджи, или физически не связанные с аппаратом Гольджи и удаленные от него его транс-компарменты, которые в литературе называются «транс-Гольджи сеть» (trans-Golgi network, TGN).

Если учесть, что при увеличенном числе САГ повторов в экзоне гена хантингтина нарушается везикулярный транспорт, то неудивительно, что вблизи TGN задерживаются и накапливаются везикулы со зрелыми, процессирированными в TGN белками.

Если же диссертант считает, что и гЭПР, аппарат Гольджи и TGN взаимосвязаны и представляют собой лишь отдельные специализированные компартменты ЭПР, то в таком случае можно было бы анализировать оболочку ядра, а экстраполировать ее изменения на весь ЭПР, ведь ЭПР является непосредственным продолжением и разветвлением ядерной мембраны.

Вывод:

Таким образом, наряду с неправильной интерпретацией наблюдаемых органелл, в культурах клеток МА2 и Че3 показаны цистерны шероховатой эндоплазматической сети и транс-Гольджи сеть вместо гЭПР, в культурах клеток полученных из линии iPS12 показана только транс-Гольджи сеть вместо гЭПР, в клетках НЕК293 показаны цистерны шероховатой эндоплазматической сети и транс-Гольджи сеть вместо гЭПР. При этом сравнительный анализ ни гладкого, ни шероховатого ЭПР между культурами, как это прописано в задачах, не выполнен – результаты сравнительного (количественного) анализа ретикулула не представлены ни в форме диаграмм, ни в тексте реферата.

Аппарат гольджи и диктиосомы

Создается впечатление, что диссертант изучал строение клетки по статьям в англоязычной Википедии, но не по авторитетным изданиям, таким как «Молекулярная биология клетки» под редакцией Альбертса и др. Описывая аппарат Гольджи, диссертант говорит о том, что стопки аппарата Гольджи состоят из узких или патологически расширенных диктиосом – цистерн, тогда как широко известно, что под термином «диктиосома» подразумевается стопка цистерн. И это не отдельная опечатка в реферате, такое утверждение многократно повторяется и в автореферате, и в тексте диссертации.

Действительно в англоязычной Википедии (https://en.wikipedia.org/wiki/Golgi_apparatus) написано: "... Golgi apparatus is made up of a series of compartments and is a collection of fused, flattened membrane-enclosed disks known as cisternae (singular: cisterna, also called "dictyosomes"), ...", что может ввести в заблуждение неискушенного переводчика, и который может посчитать отдельные цистерны (singular: cisterna, also called "dictyosomes") за диктиосомы.

Хотелось бы посоветовать диссертанту доверять только авторитетным изданиям, таким как *Molecular Biology of the Cell* – книге под редакцией Альбертса, с участием Нобелевского лауреата Джеймса Уотсона и др., которая в 1994 г. вышла в 3-х томном русскоязычном издании под редакцией академика Ю.С. Ченцова, в которой в разделе 8.7. Аппарат Гольджи написано: "Каждая стопка Гольджи (у растений называемая диктиосомой) обычно содержит от четырех до шести цистерн...", а согласно Рис. 8-59А (там же) сам аппарат Гольджи может состоять из набора стопок [уплощенных] цистерн (диктиосом), взаимосвязанных цистернами эндоплазматической сети. Или, например, раздел Диктиосомы в книге *Ранняя эволюция*, начинающийся словами: «Dictyosomes are a special set of flat stacked vesicles usually called Golgi apparatus or complex ...» (рус.: Диктиосомы представляют собой специализированный набор уплощенных везикул [т.е. цистерн] обычно именуемых аппаратом или комплексом Гольджи ...) https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-0348-8668-0_8.

Вывод:

Налицо незнание диссертантом элементарной терминологии внутриклеточных органелл из чего вытекает и ошибочная интерпретация трансформаций этих органелл на микрофотографиях.

4-х слойные мембраны ЭПР – ламеллярные тела

Диссертант уделяет особое внимание обнаруженным в цитоплазме клеток 4-х слойных мембранных структур и говорит о том, что они показаны впервые, а в тексте диссертации пытается обосновать механизм их образования на основе литературных данных о липидном обмене у дрожжей. Однако, данные структуры, показанные на Рис. 10, не что иное как элемент ламеллярных тел нейронов, и не только нейронов. Такая форма организации цистерн ретикулула также показана в различных типах культивируемых нормальных и опухолевых клеток. Впервые такие структуры были обнаружены 60 лет назад (Rosenbluth 1962; doi: 10.1083/jcb.13.3.405) и спустя 2 года получили название «neuronal «lamellar bodies» (Herndon 1964; doi: 10.1083/jcb.20.2.338). В классической книге

Петерса, Пэля и Вебстера «The fine structure of the nervous system» в 3-м издании 1991 г., предыдущее издание выходило и в русскоязычном переводе, такие структуры названы «Laminated inclusion body». Надеюсь, диссертанту будет интересно ознакомиться подробнее с их организацией и функциями, как в нейронах, так и в культивируемых клетках. Благо к настоящему времени накоплено не менее 300 публикаций непосредственно или косвенно касающихся такого компартмента эндоплазматического ретикулула.

Вывод:

Ничего нового в строении ЭПР не показано, а так как за гладкий ЭПР принята транс-Гольджи сеть, а за отдельные цистерны в стопках аппарата Гольджи – сами стопки цистерн, совершенно очевидно, что сравнительный анализ ЭПР (ни количественный, ни качественный), обозначенный в задачах, не выполнен.

4. Митохондрии

В работе проведен анализ числа митохондрий. Однако этот анализ проведен на одиночных срезах. При этом уже давно известно, что митохондрии в нейронах (и не только), в их сомах и крупных отростках в значительной массе представлены в форме непрерывной разветвленной митохондриальной сети со сложной пространственной организацией (см. книгу Молекулярная биология клетки под ред. Албертса и др. – указана выше в редакции академика Ю.С. Ченцова, Том 1, Раздел 4. Как изучают клетки? Рис.4-18). Эта сеть динамична и в зависимости от условий может претерпевать значительные быстрые трансформации, разбираться на отдельные митохондриальные фрагменты или собираться из них. Поэтому, наблюдаемые на одиночных срезах профили митохондрий могут представлять собой сечения как отдельных митохондрий, так и одной разветвленной митохондрии. В этом отношении использование словосочетания «число митохондрий» некорректно. В данной работе, выполненной без анализа трехмерной организации митохондрий, стоило бы использовать словосочетание «число профилей сечений митохондрий», но в таком случае очевиден следующий вывод.

Вывод:

В результате анализа получены некорректные данные о числе митохондрий.

Заключение

Электронная микроскопия, несомненно, является одним из ведущих методов в исследованиях биологических объектов. Но прочтение и реферата, и самой диссертационной работы Сульдиной Л.А. оставляет удручающее впечатление. К сожалению, приходится констатировать, что в отечественных исследованиях биологическая электронная микроскопия претерпевает глубокий упадок. Это мировая тенденция, но особенно она выражена в отечественной науке. Отчасти это связано с недостаточным финансированием, необходимым для обеспечения научных организаций дорогостоящим современным оборудованием, что это в свою очередь привело к утечке специалистов, переходу их к исследованиям комплиментарными методами и к острому дефициту кадров, способных выступать в качестве наставников в области клеточной электронной микроскопии, тем более в столь узкой области, как ультраструктурная нейроморфология. Можно лишь предполагать, что проведенная работа на вполне современном оборудовании – на микроскопе JEM-1400 – выполнена диссертантом исключительно самостоятельно, без должного наставничества специалистом в области ультраструктурной нейроморфологии.

Возможно, именно поэтому знания диссертантом ультраструктуры и в частности ультраструктуры нейронов отрывочны, а диссертационная работа изобилует рядом грубых упущений.

Действительно, в области биологической электронной микроскопии наблюдается чрезвычайная потребность в специалистах, и диссертант мог бы отчасти компенсировать этот кадровый дефицит. Однако, представленные здесь замечания к автореферату работы Сульдиной Л.А. свидетельствуют о том, что значительная часть задач, поставленных в работе, не выполнена, более половины положений выносимых на защиту не обосновано и решение о присуждении степени кандидата биологических наук по специальности «клеточная биология» требует объективной взвешенной оценки членами защитного совета.

23.10.2023 г.

В.В. Рогачевский / Рогачевский В.В. /

Ведущий научный сотрудник, и.о. зав. лаборатории методов электронной микроскопии ИБК РАН (обособленного подразделения ФИЦ ПНЦБИ РАН), к.б.н. Рогачевский Вадим Валерьевич

Адрес: 142290, г. Пушкино, ул. Институтская д. 3
Тел.: +9(4967)739487; +7(916)1881893
e-mail: ckrpem.icb.ras@gmail.com

Подпись Рогачевского В.В. удостоверяю.

Уполномоченный секретарь ИБК РАН *Мавгулов К.С.*

