

## ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертацию Колотьевой Наталии Александровны «Малые молекулы – переключатели обмена веществ», представленную на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – «биохимия»

### Актуальность темы диссертации

Диссертация Наталии Александровны Колотьевой посвящена изучению молекулярных механизмов действия метаболитов (т.н. малых молекул) – лактата, пирувата, малата и оксалоацетата – на биомакромолекулы (белки) и метаболизм клеток. Интерес к изучению вклада метаболитов в регуляцию функциональной активности клеток связан с формирующимися в настоящее время новыми представлениями о действии этих молекул, сопряженном с активацией специфических сигнальных путей (например, действие лактата через GPR81 рецепторы), с паракринной сигнализацией (например, за счет трансфера метаболитов из клетки в клетку через щелевые контакты – коннексоны), а также с идентификацией новых биологических эффектов (например, влияние лактата на эффективность синаптической трансмиссии или на эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов). Несмотря на то, что в последние годы было экспериментально подтверждено функционирование ряда метаболитов углеводного и липидного обмена в качестве внеклеточных сигнальных молекул, по-прежнему мало изученными являются механизмы их действия на клетки и макромолекулы. В этой связи, актуальность диссертационного исследования Н.А. Колотьевой не вызывает сомнений.

Дополнительным аргументом в пользу своевременности и актуальности исследования, предпринятого соискателем, является тот факт, что достижения системной биологии и омиксных технологий (в частности, метаболомики) сформировали новые вопросы, решение которых определит эффективность и целесообразность полученных знаний: например, как связаны между собой метаболические пути, генерирующие те или иные соединения с функцией внеклеточных сигнальных молекул, что определяет

конечный эффект изменения продукции, транспорта или рецепции метаболитов в отношении различных клеток и тканей, возможно ли применение этих молекул в качестве маркеров или мишеней для диагностики и терапии, какие методологические подходы являются наиболее целесообразными для изучения роли малых молекул в регуляции метаболизма и функциональной активности клеток. Диссертация Н.А. Колотьевой позволяет ответить на каждый из этих вопросов и, что наиболее важно, определяет новые направления для развития исследований в будущем.

Таким образом, диссертация Н.А. Колотьевой является современным, актуальным и перспективным исследованием, соответствующим новым тенденциям в развитии биохимии, физиологии, молекулярной медицины.

#### **Новизна проведенных исследований и полученных результатов**

При выполнении работы автором применены современные методы, удачное сочетание которых позволило не только достичь цели и решить задачи диссертации, но и продемонстрировало современные возможности в комплексной оценке эффектов метаболитов. Так, Н.А. Колотьева использовала метода моделирования *in silico*, подтвердила свои идеи и находки экспериментальным путем, в том числе с применением протоколов биохимии, клеточной биологии, физико-химической биологии, биофизики. В контексте представленного исследования сочетание *in silico* и *in vitro* подходов является в полной мере обоснованным. Следует отметить, что дизайн работы и избранный автором стиль изложения и обсуждения результатов подтверждают высокий уровень владения Н.А. Колотьевой всеми заявленными протоколами исследования. Благодаря этому, автором получены результаты, обладающие несомненной научной новизной. Дополнительно это подтверждается несколькими патентами автора диссертации.



Ключевые новые методологические подходы заключаются в применении автором сканирующей лазерной микроскопии для визуализации белковых комплексов, микрокапиллярного термофореза и дифференциальной сканирующей флуориметрии для оценки влияния метаболитов на конформацию ферментов.

Основные научные результаты, подтверждающие новизну исследований, могут быть сформулированы следующим образом: 1) методами компьютерного моделирования идентифицированы новые, ранее не известные либо не изученные эффекты метаболитов, а также их потенциальные молекулы-«партнеры» в биологических системах; 2) в оригинальной авторской модели зарегистрированы метаболит-специфические эффекты в отношении белок-белковых взаимодействий; 3) впервые экспериментально показано, что малые концентрации биологически активных соединений увеличивают термостабильность, а высокие концентрации – снижают термостабильность ферментов; 4) зарегистрированы разнонаправленные эффекты четырех изученных метаболитов в отношении жизнеспособности и редокс-статуса фибробластов *in vitro*; 5) обнаружены дозо-зависимые эффекты и рассчитаны ключевые параметры взаимодействия малата и оксалоацетата с «модельным» ферментом – лактатдегидрогеназой; 6) изучено влияние метаболитов на фермент-субстратные взаимодействия в активном центре глицерофосфатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы; 7) предложено научное обоснование новым направлениям применения малых молекул (метаболитов углеводного и липидного обмена) для решения задач диагностики и терапии заболеваний.

В целом, диссертационное исследование Н.А. Колотьевой обладает очевидной научной новизной как в контексте методологии работы, так и по полученным автором результатам.

## **Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов, рекомендаций и заключений**

Анализ диссертации позволяет сказать, что обоснованность основных положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в работе, обусловлена несколькими важными факторами: 1) высокий методический уровень работы, достаточный объем исследования, сочетание двух подходов – *in silico*, *in vitro*, грамотное планирование и хороший уровень анализа полученных данных; 2) применение тестируемых метаболитов в широком диапазоне концентраций, соответствующих физиологическим; 3) проверка научной гипотезы (например, о влиянии малых молекул на конформацию белков и белок-белковые взаимодействия) с использованием нескольких взаимодополняющих методов; 4) широкий кругозор автора по проблематике работы, что подтверждается и уровнем обзора литературы, и интерпретацией полученных данных. Автор демонстрирует способность опираться как на «классические» представления о роли клеточных метаболитов в регуляции функциональной активности клеток, так и на самые современные достижения в области биохимии, клеточной биологии.

Считаю важным отметить то, что, несмотря на очевидное обилие данных, представленных в рамках диссертации, что характерно для масштабных биохимических исследований, сочетающих несколько современных методологических подходов, Наталии Александровне удалось сохранить системный подход к анализу данных, сделать обоснованные выводы, критически оценить различные возможные механизмы зарегистрированных эффектов, экстраполировать результаты на общебиологические закономерности регуляции метаболизма.

В целом, уровень проектирования работы и интерпретации результатов, комплексность заявленного подхода подтверждают то, что в диссертации Н.А. Колотьевой представлены достоверные и обоснованные результаты и выводы. Положения, выносимые на защиту, выводы полностью



соответствуют полученным результатам, свидетельствуют о достижении цели и решении всех заявленных в работе задач. Практические рекомендации носят конкретный характер.

Результаты исследования доложены на российских и международных конференциях в 2011-2020 годах, опубликованы в ведущих российских и международных профильных журналах, в том числе изданиях, входящих в Перечень ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных Web of Science/Scopus, защищены полученными патентами.

### **Значимость результатов, полученных в диссертации, для науки и практики**

Значимость полученных результатов диссертации Н.А. Колотьевой для фундаментальной науки (биохимия, клеточная биология) определяется тем, что автором: 1) сформулированы новые представления о механизмах биологических эффектов интермедиатов углеводного и липидного обмена; 2) осуществлена комплексная оценка активности лактата, пирувата, малата, оксалоацетата в широком диапазоне доз, в разных модельных системах *in silico*, *in vitro*; 3) обоснованы возможности применения указанных соединений в качестве диагностических молекул и мишеней для фармакотерапевтического воздействия; 4) разработаны новые протоколы регистрации молекулярных механизмов регуляции конформационной стабильности и активности белков, белок-белковых взаимодействий.

Значимость результатов диссертации для практической деятельности (медицина, фармакология) определяется тем, что они: 1) формируют новое направление в разработке методов коррекции aberrантного метаболизма, нарушений функциональной активности клеток за счет использования потенциала малых молекул, их транспортеров и рецепторов в качестве молекул-мишеней; 2) создают основу для применения разработанного автором экспериментального подхода к оценке биологических эффектов других метаболитов, в том числе для решения прикладных задач клинической диагностики и терапии.

В целом, достоинством работы является приверженность автора ключевым позициям интеграции метаболизма и взаимосвязи различных видов обмена, что сообщает результатам высокую теоретическую и практическую значимость.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Считаю, что результаты диссертационного исследования Н.А. Колотьева могут быть рекомендованы к использованию в следующих областях: 1) биохимия, клеточная биология, физико-химическая биология (при планировании и проведении работ в области изучения метаболизма, метаболомных исследований, оценки влияния соединений с потенциальной биологической активностью на клеточный метаболизм); 2) фармакология (для разработки и тестирования лекарств-кандидатов, влияющих на клеточный метаболизм, в том числе для прогнозирования их потенциальных побочных эффектов); 3) клиническая лабораторная диагностика (для разработки новых диагностических алгоритмов для интегральной оценки метаболизма; 4) высшее профессиональное образование в сфере биологической химии и медицины. Все указанные направления могут быть реализованы в университетах, клинических и академических центрах Российской Федерации.

**Оценивая содержание диссертации в целом,** считаю необходимым отметить, что работа написана в академическом стиле, логично. Текст хорошо структурирован и иллюстрирован. Очевидно, что автор хорошо владеет изучаемой проблематикой, методологией, умеет аналитически подходить к интерпретации полученных данных, формулировать новые направления дальнейшего развития исследований.

Диссертация изложена на 297 страницах машинописного текста, имеет классическую структуру, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав с описанием результатов и



обсуждением, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, приложений. Список литературы состоит из 453 источников, в основном, зарубежных. Диссертация содержит таблицы и рисунки, они разнообразны по способу представления данных и отражают полученные автором результаты.

Во введении представлены основные положения, касающиеся актуальности, цели, задач выполнения работы, ее научной новизны и практической значимости, охарактеризованы степень апробации полученных результатов и личный вклад соискателя в работу. В обзоре литературы отражены современные представления о роли интермедиатов углеводного и липидного метаболизма в адаптации клеток к меняющимся условиям среды, в регуляции функциональной активности клеток, о механизмах взаимосвязи разных видов обмена, о закономерностях регуляции межмолекулярных взаимодействий. Автор свободно оперирует терминами и современными данными в области биохимии, клеточной биологии, биоинформатики, медицины, что подтверждает междисциплинарный и интегративный характер работы. В главе «Материалы и методы исследования» автор подробно описывает использованные им методы и протоколы подробно, с достаточной степенью детализации и обоснованием их выбора для достижения цели и решения задач работы. Четыре главы, содержащие результаты и их обсуждение, демонстрируют высокий исследовательский и аналитический потенциал соискателя. Эти главы, несмотря на обилие представляемых данных, читаются достаточно легко и с интересом, обладают внутренней логикой, грамотно отражают основные результаты работы. В главе «Заключение» автор четко формулирует свои основные резюмирующие положения, в том числе касающиеся перспектив применения малых молекул. Выводы и практические рекомендации полностью соответствуют полученным результатам.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с общепринятыми требованиями, соответствует ее содержанию и дает полное представление об

основных положениях работы. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

**При чтении работы возникли следующие замечания:** 1) в тексте встречаются единичные опечатки (например, «монокарбокситные транспортеры» (с. 55), «баланс баланс» (с. 71), «ингирирует» (с. 109), «в концентрация» (с. 184) и неудачные стилистические обороты (например, «интерес обусловлен...в качестве» (с. 7), «поглотитель окислительного, нитрозативного стресса» (с. 49), «этиологически актуальным является изучение» (с. 71), «анализируя данные,... обращает на себя внимание» (с.110); 2) рисунки 3.4., 3.5. имеют неудачные обозначения по осям, что затрудняет их восприятие; 3) в рисунках и таблицах не всегда указаны концентрации тестируемых метаболитов. Однако все указанные замечания не носят принципиального характера и не влияют на общее положительное впечатление от работы.

Предлагаю автору следующие **вопросы в формате научной дискуссии** по проблематике исследования:

- 1) Как программа PASS учитывает дозо-зависимые эффекты молекул, в данном случае – метаболитов? Насколько возможно учитывать прямые эффекты (например, в результате связывания с белком-мишенью) или опосредованные эффекты (например, в результате модуляции того или иного механизма сигнальной трансдукции)?
- 2) Как при оценке взаимодействия «белок-белок» методом конфокальной микроскопии учитывались эффекты изменения рН при добавлении малых молекул, в частности, лактата, способного вызвать достаточно существенные сдвиги рН? Как контролировались эти факторы в контрольной группе?
- 3) Автор упоминает о гуманине (продукте экспрессии гена MTRNR2) в контексте рецепции лактата, однако не поясняет, каким образом этот



митохондриальный пептид может влиять на метаболизм и реализацию эффектов лактата. Прошу дать пояснение.

4) С учетом полученных результатов и сделанных выводов, каковы, по мнению автора, новые возможности применения *in silico* подхода для решения задач трансляционной метаболомики?

### **Заключение**

Считаю, что диссертация Колотьевой Натальи Александровны «Малые молекулы – переключатели обмена веществ» полностью соответствует паспорту научной специальности 03.01.04 – «биохимия»: п. 1 («Проблемы строения, свойств и функционирования отдельных молекул и надмолекулярных комплексов в биологических объектах, изучение молекулярной организации структурных компонентов, выяснение путей метаболизма и их взаимосвязей»), п. 4 («Исследование образования и превращения отдельных молекул, функционирования ферментных систем и надмолекулярных комплексов»), п. 5 («Анализ и синтез биологически активных веществ, выяснение их физиологического действия и возможностей применения полученных веществ в медицине и других отраслях народного хозяйства»).

Диссертация Колотьевой Натальи Александровны «Малые молекулы – переключатели обмена веществ», представленная на соискание ученой степени доктора медицинских наук, является законченной, самостоятельной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной проблемы биохимии – изучения механизмов реализации биологических эффектов метаболитов, обеспечивающих тесную интеграцию обмена веществ с функциональной активностью органов и тканей, вносящей таким образом значительный вклад в развитие представлений о химии живых систем. По новизне, научной и практической ценности полученных результатов, перспективам их практического применения диссертация полностью соответствует требованиям «Положения о порядке присуждения ученых

степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335, от 02 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024 и от 01 октября 2018 г. № 1168 с изменениями от 26 мая 2020 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Колотьева Наталия Александровна - заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – «биохимия».

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник и заведующий  
Лабораторией экспериментальной нейробиологии  
Отдела исследований мозга  
Федерального государственного бюджетного  
научного учреждения «Научный центр неврологии»,  
доктор медицинских наук  
(14.03.03 – патологическая физиология),  
профессор

Алла Борисовна Салмина

Россия, 125367, г. Москва,  
Волоколамское шоссе, д.80,  
Тел. +7(495)9170999; E-mail: allasalmina@mail.ru

Подпись доктора медицинских наук, профессора Салминой А.Б.  
удостоверяю:

Учёный секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр неврологии», старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук



Анна Николаевна Евдокименко

« 12 » апреля 2021 г.



## СВЕДЕНИЯ

об официальном оппоненте диссертации Колотьевой Наталии Александровны на тему «Малые молекулы – переключатели обмена веществ» на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 03.01.04 – «биохимия», представленной для защиты в диссертационный совет Д208.038.02, действующий на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (350063 г. Краснодар, улица Митрофана Седина, дом 4, (861)2625018).

№	Фамилия Имя Отчество рецензента	Год рождения, гражданство	Место основной работы (название организации, ведомство, город, занимаемая должность)	Учёная степень (шифр специальности, по которой присуждена учёная степень в соответствии с действующей Номенклатурой специальностей научных работников, № свидетельства)	Учёное звание	Шифр специальности (отрасли науки) в диссертационном совете (с указанием отраслей; соответствующего периода; отраслей и сфер деятельности)
1	2	3	4	5	6	7
1	Салмина Алла Борисовна	1969, РФ	федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научный центр неврологии" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, главный научный сотрудник Отдела исследований мозга	Доктор медицинских наук, 14.03.03 - патологическая физиология	профессор	14.01.04 – внутренние болезни, медицинские науки

Общее число цитирований в РИНЦ - 3719,  
Индекс Хирша - 26

<p>а) Перечень научных публикаций в изданиях, индексируемых в международных цитатно-аналитических базах данных Web of Science и Scopus, а также в специализированных профессиональных базах данных Astrophysics,</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nicotinamide riboside supplementation corrects deficits in oxytocin, sociability and anxiety of CD157 mutants in a mouse model of autism spectrum disorder / Gerasimenko M., Cherepanov S.M., Furuhashi K., Lopatina O., Salmina A.B. et al. // Scientific Reports, 2020, 10(1), 10035, Импакт-фактор – 3,998</li> <li>2. The inhibitors of the apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT) as promising drugs / Saveleva, E.E., Tyutrina, E.S., Nakanishi, T., Tamai, I., Salmina, A.B. // Biomeditsinskaya Khimiya, 2020, 66(3), с. 185-195, Импакт-фактор - 1,006</li> <li>3. Влияние окисленной и восстановленной форм коэнзима Q10 (убихинона и убихинола) на клетки церебрального эндотелия в модели гематоэнцефалического барьера / Шаповал Н.С., Медведев О.С., Медведева Н.А., Моргун А.В., Бойцова Е.Б., Осипова Е.Д., Салмина А.Б. // Цитология. 2020.</li> </ol>
--	---



<p>PubMed, Mathematics, Chemical Abstracts, Springer, Agris, GeoRef, MathSciNet, BioOne, Compendex, CiteSeerX.</p>	<p>Т. 62. № 6. С. 428-436. Импакт-фактор - 0,525</p> <p>4. NLRP3 deficiency-induced hippocampal dysfunction and anxiety-like behavior in mice / Komleva Yu.K., Lopatina O.L., Gorina Ya.V., Shuvaev A.N., Chernykh A.I., Potapenko I.V., Salmina A.B. // Brain Research. - 2020. - №147220. - P.1-10, Импакт-фактор – 2,733</p> <p>5. Distinct physical condition and social behavior phenotypes of CD38 and CD157 knockout mice during aging / Gerasimenko M.N., Lopatina O.L., Shabalova A.A., Cherepanov S.M., Salmina A.B., Yokoyama S., Goto H., Okamoto H., Yamamoto Y., Ishihara K., Higashida H. // PLOS One. - 2020. - Vol.15, №12. - P.1-10, Импакт-фактор – 2,740</p> <p>6. Inflamm-aging and brain insulin resistance: new insights and role of life-style strategies on cognitive and social determinants in aging and neurodegeneration / Komleva Yu.K., Chernykh A.I., Lopatina O.L., Gorina Ya.V., Lokteva I.A., Salmina A.B., Gollasch M. // Frontiers in Neuroscience. - 2020. - P.1-10, Импакт-фактор – 3,707</p> <p>7. Возможности применения протеомного анализа в инфектологии / Страшников Н.С., Мартынова Г.П., Салмина А.Б., Оловянная Р.Я., Кутяков В.А., Тохидпур А. // Бюллетень сибирской медицины. 2019. Т. 18. № 2. С. 248-261. Импакт-фактор – 0,746</p> <p>8. Astroglia-mediated regulation of cell development in the model of neurogenic niche in vitro treated with Abeta1-42 / Morgun A.V., Osipova E.D., Boytsova E.B., Shuvaev A.N., Komleva Yu.K., Trufanova L.V., Vais E.F., Salmina A.B. // Биомедицинская химия = Biomeditsinskaya Khimiya = Вопросы медицинской химии. - 2019. - Vol.65, №5. - P.366-373, Импакт-фактор – 1,068</p> <p>9. Современные технологии культивирования стволовых клеток головного мозга / Комлева Ю.К., Осипова Е.Д., Моргун А.В., Тепляшина Е.А., Салмин В.В., Малиновская Н.А., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. // Цитология. 2018. Т. 60. № 8. С. 587-597. Импакт-фактор - 0,525</p> <p>10. Активация лактатных рецепторов GPR81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках эндотелия церебральных микрососудов / Хилажева Е.Д., Писарева Н.В., Моргун А.В., Бойцова Е.Б., Таранушенко Т.Е., Фролова О.В., Салмина А.Б. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11. № 1. С. 34-39. Импакт-фактор - 0,889</p>
<p>б) Перечень научных публикаций в журналах, входящих в Перечень РФ рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные</p>	<p>1. Особенности экспрессионного профиля клеток в модели нейрогенной ниши гиппокампа in vitro при оптогенетической стимуляции / Хилажева Е.Д., Моргун А.В., Бойцова Е.Б., Мосягина А.И., Шуваев А.Н., Малиновская Н.А., Успенская Ю.А., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. // Биомедицинская химия. 2021. Т. 67. № 1. С. 34-41. Импакт-фактор - 0,920</p> <p>2. Митохондрии клеток церебрального эндотелия как потенциальная мишень для нейропротекторного действия коэнзима Q10 / Шаповал Н.С., Медведев О.С., Моргун А.В.,</p>



научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук, с указанием импакт-фактора журнала на основании данных библиографической базы данных научных публикаций российских учёных - Российскому индексу научного цитирования (РИНЦ).

- Антонова С.К., Салмина А.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2020. Т. 83. № 3. С. 40-44. Импакт-фактор - 0,481
3. Современное состояние и перспективы применения методов протеомики в химико-токсикологическом анализе (обзор) / Кутяков В.А., Харитонов Е.В., Оловянникова Р.Я., Салмина А.Б. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. Т. 22. № 9. С. 24-29. Импакт-фактор - 0,219
4. Экспрессия молекул - компонентов инсулинопосредованной сигнальной трансдукции в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера / Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2019. Т. 13. № 4. С. 28-37. Импакт фактор – 0,880
5. Изменение проницаемости и экспрессии маркеров структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера in vivo при ранней постнатальной гипоксии / Малиновская Н.А., Моргун А.В., Писарева Н.В., Осипова Е.Д., Бойцова Е.Б., Панина Ю.А., Жуков Е.Л., Медведева Н.Н., Салмина А.Б. // Нейрохимия. 2018. Т. 35. № 3. С. 219-232. Импакт-фактор - 0,34
6. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в регуляции развития и функционирования головного мозга: новые молекулы-мишени для фармакотерапии / Рославцева В.В., Салмина А.Б., Прокопенко С.В., Пожиленкова Е.А., Кобаненко И.В., Резвицкая Г.Г. // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62. № 2. С. 124-133. Импакт-фактор - 0,920

Официальный оппонент:

Главный научный сотрудник Отдела исследований мозга федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор

 А.Б. Салмина

Подпись заверяю:

Ученый секретарь федерального государственного бюджетного научного учреждения "Научный центр неврологии" Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кандидат медицинских наук

«  »  2021 г.



А.Н. Евдокименко