

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор ИХФ РАН

академик

Берлин А. А.

« » Марта 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической ценности диссертационной работы Максимовой Екатерины Дмитриевны «Катионные наногели: синтез, свойства и использование для транспорта нуклеиновых кислот в живые клетки», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.06 – высокомолекулярные соединения, химические науки и 03.01.04 – биохимия, химические науки.

Наногели представляют собой наноразмерные частицы полимерного гидрогеля. Первые работы, в которых предлагаются подходы к получению таких частиц, появились еще в середине 80-х годов прошлого века, однако в то время количество таких работ исчислялось единицами. В последние 10-15 лет стала очевидна перспективность данного типа наноматериалов для конструирования носителей для доставки лекарств, зондов для измерения температуры в различных клеточных органеллах, и даже для создания энергопреобразующих систем. Поэтому в десятках лабораторий были развернуты интенсивные исследования по разработке способов синтеза наногелей и приданию им заранее заданных свойств.

Актуальность рецензируемой работы определяется тем, что использование наногелей в качестве носителей для доставки лекарств накладывает серьезные ограничения на размер самих наногелей и их комплексов с лекарством или нуклеиновой кислотой. Многочисленные исследования последних лет показали, что с наибольшей эффективностью в клетку захватываются катионные частицы с гидродинамическим диаметром порядка 100-200 нм. Более мелкие и значительно более крупные частицы могут лишь адсорбироваться на поверхности клеток, практически не проникая в эндоцитозные везикулы. В связи с этим диссертационная работа Максимовой Е.Д., посвященная синтезу и изучению свойств поликатионных наногелей малого размера, несомненно является **актуальной**.

Целью работы Е.Д. Максимовой стала разработка способа синтеза катионных наногелей малого размера. Для этого диссертант предлагает использовать полимеризацию водорастворимого мономера в системе обращенных мицелл. Ранее в литературе был

описан целый ряд эмульсионных и микроэмульсионных подходов к синтезу наногелей, однако все эти методы по разным причинам не могут быть использованы для получения катионных гидрогелевых частиц малого размера. Так, в работах Р. Speiser и А. Левашова было предложено в качестве системы для синтеза наноразмерных гидрогелевых полиакриламидных частиц использовать мицеллы диизооктилсульфосукцината натрия – анионного ПАВ, образующего маленькие мицеллы с очень узким распределением частиц по размерам. Однако этот подход неприменим для получения катионных частиц, поскольку анионная мицеллярная матрица будет образовывать прочный комплекс с растущей гидрогелевой частицей, который впоследствии будет очень трудно очистить от анионного ПАВ. Описанный в работах К. Matyjaszewski с сотр. подход, основанный на использовании детергентов Span 80 и Span 85, не позволяет получить стабильные эмульсии, причем размер частиц в этих системах оказывается не менее 100 нм. Наногели, получаемые в таких эмульсиях, довольно крупные, их гидродинамический диаметр составляет более 300 нм.

В рецензируемой работе подробно исследована другая система, ранее не использовавшаяся для проведения эмульсионной полимеризации – обращенные мицеллы Бридж О10 в циклогексане. Проведение в такой системе радикальной полимеризации позволило автору получать катионные гидрогелевые наночастицы необходимого размера. В дальнейшем автор исследует закономерности взаимодействия полученных частиц с противоположно заряженными полимерами различной химической природы и молекулярной массы. Значительное внимание в работе уделяется особенностям взаимодействия комплексов, сформированных наногелями и нуклеиновой кислотой, с живыми клетками. Именно поэтому работа защищается по двум специальностям - 02.00.06 – высокомолекулярные соединения (химические науки) и 03.01.04 – биохимия (химические науки). **Научная новизна и практическая значимость** диссертации Максимовой Е.Д. не вызывает сомнений.

Диссертация Максимовой Е.Д. состоит из обзора литературы (Глава 1), экспериментальной части (Глава 2) и изложения результатов и их обсуждения (Глава 3), заключения, выводов и списка литературы. Работа изложена на 125 страницах, содержит 37 рисунков и 1 таблицу. Список цитируемых источников состоит из 167 наименований.

Во введении автор дает обоснование актуальности проводимых исследований, формулирует их цель и основные задачи.

Обзор литературы изложен на 41 странице и написан очень широко. В двух разделах автор останавливается на обзоре методов синтеза наногелей и областей их использования. Классифицируя методы синтеза наногелей, автор рассматривает различные способы

накладывания пространственных ограничений на рост полимера за счет использования коллоидных систем или полимерных комплексов. Это дало возможность проанализировать достоинства и недостатки различных способов получения наногелей. Далее автор рассматривает ряд интересных примеров использования наногелей для создания необычных устройств наноскопических размеров, позволяющих решать разнообразные прикладные задачи. В следующем разделе автор останавливается на рассмотрении закономерностей образования интерполиэлектролитных комплексов с участием нуклеиновых кислот и их использования для доставки генетического материала в клетки. В обзоре литературы рассматриваются механизмы внутриклеточного транспорта и цитируются современные работы, посвященные выяснению молекулярных механизмов, препятствующих клеточному транспорту нуклеиновых кислот. В целом, обзор литературы производит очень приятное впечатление и показывает широкий кругозор автора в области синтеза наногелей и их использования для доставки нуклеиновых кислот в клетки.

В экспериментальной части диссертации автор подробно описывает методы синтеза наногелей, изучения их кислотно-основных свойств, изучения их размеров, их взаимодействия с полианионами. Подробно описаны также методы оценки цитотоксичности наногелей, формирования их комплексов с плазмидной ДНК и малыми интерферирующими РНК, а также методы оценки эффективности проникновения нуклеиновых кислот в живые клетки. Большой интерес представляет метод оценки рН внутри эндосом, основанный на использовании рН-чувствительного гидрофильного флуоресцентного красителя кальцеина. Методическая часть написана настолько подробно, что позволяет воспроизвести все описанные методики.

Глава 3 начинается с описания синтеза наногелей. Использованный в работе подход основан на предложенной еще в 80-е годы методике получения полиакриламидный микрогелевых частиц путем полимеризации в системе обращенных мицелл анионного ПАВ Аэрозоля ОТ. Однако, этот ПАВ неприменим для получения поликатионных частиц. Поэтому анионный ПАВ был заменен на электронеутральный BrijO10, который также может стабилизировать микроэмульсию воды в циклогексане. Данная система была охарактеризована в работе методом динамического светорассеяния, после чего данная система была использована для получения наногелей поли-(N,N-диметиламиноэтилметакрилата) сшитых N,N'-метиленабисакриламидом. Полученные наногели были охарактеризованы методами ИК-спектроскопии, динамического светорассеяния и атомно-силовой микроскопии, причем данные полученные разными методами хорошо согласуются между собой, что не оставляет сомнений в структуре полученных полимеров. В ходе работы было показано, что размер наногелей зависит от

количества сшивателя, что, по мнению автора, объясняется эффектом набухания заряженных наногелевых частиц. В результате, гидродинамический радиус полностью набухших частиц значительно превышает радиус мицелл. В то же время, поскольку набухаемость наногелей уменьшается с ростом степени сшивки, то и размер набухших частиц снижается по мере увеличения количества сшивателя, добавленного при синтезе.

Далее автор анализирует кислотно-основные свойства полученных наногелей. Для этого автор исследует не только буферные свойства полученных частиц, но и чувствительность их размеров к рН и ионной силе среды. При этом оказалось, что степень ионизации наногелей при данном рН практически не зависит от степени сшивки наногелей, т.е. низкомолекулярная кислота свободно проходит в наногелевые частицы. В то же время изменение рН раствора влияет на размер наногеля, содержащего 2% сшивающего агента, но не влияет на размеры наногелей с более высоким содержанием сшивателя. Полученные результаты вполне ожидаемы, поскольку в сильно сшитых наногелях средняя длина цепей между соседними узлами сетки, m_c , оказывается, по всей видимости, много меньше персистентной длины полимера. А это препятствует его набуханию в кислой среде или коллапсированию в присутствии высокой ионной силы.

Затем рассматриваются эксперименты по взаимодействию наногелей с полианионами – полистиролсульфонатом и ДНК. Оказалось, что при формировании комплексов с полианионами лишь часть аминогрупп наногелей участвует в формировании комплексов. При этом увеличение молекулярной массы полианиона приводит к росту доли групп наногеля, не принимающих участие в формировании комплекса. Примечательно, что даже олигомерные полианионы, такие как полистиролсульфонат натрия со степенью полимеризации 8 или короткая двухцепочечная РНК также не могут сформировать комплексы со всеми аминогруппами наногеля, хотя низкомолекулярная кислота полностью протонирует эти поликатионы. Таким образом, в данной работе впервые показано, что в наногелевых системах выполняются основные закономерности формирования полиэлектролитных комплексов, ранее подробно исследованные на макроскопических гелях. Известно, что в таких системах при помещении в раствор противоположно заряженного линейного полиэлектролита быстро формируется комплекс в приповерхностном слое, а дальнейшая диффузия линейного полимера внутрь геля оказывается в значительной мере замедлена.

Оказалось, что степень сшивки наногелей сильно влияет и на размеры их комплексов с ДНК. Автором было показано, что наногели с промежуточной степенью сшивки формируют наиболее компактные комплексы. Эти данные были подтверждены двумя

независимыми методами – динамическим светорассеянием и атомно-силовой микроскопией.

На следующем этапе автор переходит к исследованию биохимических свойств наногелей. В первую очередь, исследуется их влияние на ферментативное расщепление ДНК под действием нуклеаз. В работе получен удивительный и полностью не объясненный эффект: наногели не только защищают ДНК от действия нуклеаз, но и степень этой защиты увеличивается с ростом степени сшивки. По мнению автора этот эффект обусловлен влиянием степени сшивки гелевых наночастиц на структуру их комплексов с нуклеиновой кислотой.

Далее автор переходит к исследованию взаимодействия наногелей с клетками. Совершенно естественно, что в первую очередь в работе исследуется цитотоксичность полученных полимеров. При этом было показано, что с ростом степени сшивки цитотоксичность уменьшается. По мнению автора, это связано с тем, что по мере увеличения содержания сшивателя, уменьшается доля аминокрупп, способных образовывать ионные пары с анионными центрами на поверхности клеток.

В дальнейшем, автор переходит к исследованию влияния наногелей на транспорт нуклеиновых кислот в клетки. В этих экспериментах был получен совершенно неожиданный результат. Оказалось, что с ростом степени сшивки эффективность наногелей в качестве носителей и плазмидной ДНК и малой интерферирующей РНК проходит через максимум, находящийся приблизительно при 2-5%, причем полимеры с и большей, и меньшей степенью сшивки заметно менее эффективны в экспериментах по трансфекции. Полиэлектролитные гели с таким содержанием сшивающего агента, как правило, относятся к сильно сшитым системам. Можно полагать, что именно жесткость полиэлектролитного геля при высокой степени сшивки может служить причиной увеличения размеров комплексов и понижения их способности проникать в клетки. При этом увеличение трансфецирующей способности наногелей с увеличением степени сшивки в интервале от 0.1 до 2%, по всей видимости, объясняется их способностью вызывать широко обсуждаемый в литературе «эффект протонной губки».

Подход, основанный на использовании флуоресцентного рН-индикатора кальцеина, позволил диссертанту получить качественную информацию об изменении рН внутри эндосом, подтверждающую предположение о важности наличия в составе катионного носителя свободных слабоосновных групп для проявления им эффекта «протонной губки».

Выводы сформулированы четко и подтверждены экспериментальным материалом.

В целом работа построена хорошо и изложена логично. Однако при ее прочтении возникают некоторые вопросы и замечания.

1) Для характеристики размеров наногелей и их комплексов с ДНК автором использованы методы атомно-силовой микроскопии и динамического светорассеяния. К сожалению, оба метода не свободны от ряда существенных недостатков. Так, метод динамического светорассеяния позволяет корректно оценить гидродинамический размер частиц в растворе, однако дает лишь качественную информацию о ширине распределения. Метод атомно-силовой микроскопии позволяет оценить размеры частиц и ширину их распределения по размерам, однако использование этого метода для анализа высушенных растворов наногелей не позволяет получить всю информацию об их строении. Для этих целей лучше использовать жидкостные ячейки для атомно-силовой микроскопии.

2) В качестве материала для получения наногелей в работе использован поли-(N,N-диметиламиноэтилметакрилат), не являющийся в полной мере биodeградируемым полимером. Можно пожелать автору в дальнейшем исследовать возможность получения биodeградируемых наногелей на основе короткоцепочечного хитозана или биodeградируемых полиоксиалканоатов.

3) В работе отсутствуют данные о набухаемости наногелей, однако такая информация была бы важна для интерпретации полученных данных.

Отмеченные недостатки не снижают общего благоприятного впечатления от диссертационной работы Максимовой Екатерины Дмитриевны «Катионные наногели: синтез, свойства и использование для транспорта нуклеиновых кислот в живые клетки», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.06 – высокомолекулярные соединения, химические науки и 03.01.04 – биохимия, химические науки. Диссертационная работа Максимовой Е.Д. имеет большую научную и практическую значимость. В частности, полученные закономерности могут быть использованы для создания носителей для доставки нуклеиновых кислот и анионных лекарственных препаратов, обладающих способностью преодолевать эндосомальный барьер и проникать в цитоплазму целевых клеток.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в научно-исследовательской практике в таких научных центрах, как Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Институт высокомолекулярных соединений РАН (Санкт-Петербург), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (Москва), Научно-исследовательский институт вакцин и

сывороток им. И. И. Мечникова (Москва), Институт химической физики им. Н. Н. Семенова РАН (Москва), Московский технологический университет.

Данная работа является цельной законченной научно-квалификационной работой, которая по своему содержанию, уровню проведенных исследований, актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений и выводов, достоверности полученных результатов, их научной и практической значимости в полной мере отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 24.09.13 № 842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, поскольку в ней предложено решение задач, имеющих существенное значение для междисциплинарных исследований в области химии высокомолекулярных соединений и биохимии, а именно: показано, что степень сшивки катионных наногелей позволяет контролировать не только их физико-химические характеристики, такие как гидродинамический радиус и способность к комплексообразованию с полианионами, но и эффективность наногелей для транспорта нуклеиновых кислот в живые клетки.

Работа Максимовой Е.Д. по своей актуальности, научно-практической значимости удовлетворяет требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и соответствует п. 9 паспорта специальности 02.00.06 – «Высокомолекулярные соединения» (химические науки) «Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники», и п. 14 паспорта специальности 03.01.04 – «Биохимия» (химические науки) «Исследования молекулярных механизмов реагирования клеточных компонентов и живых организмов на проникающую радиацию, ультрафиолетовое и ионизирующее излучение, электромагнитные поля, механические, холодовые, тепловые, химические, токсические и другие экстремальные воздействия» в соответствии с Номенклатурой специальностей научных работников, и ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук.

Автореферат диссертации правильно и полно отражает содержание диссертации. Основные положения работы, излагаемые в диссертации, отражены в научных публикациях в отечественных и зарубежных журналах, содержащихся в списке, одобренном ВАК.

Диссертационная работа Максимовой Е.Д. обсуждена и одобрена на семинаре лаборатории физических и химических процессов в полимерных системах отдела полимеров и композиционных материалов Федерального государственного бюджетного

учреждения науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии Наук (ИХФ РАН) (протокол № 1 от «14» марта 2016 г.).

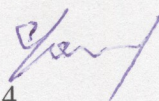
Ведущий научный сотрудник
Лаборатории физических и химических
процессов в полимерных системах
Отдела полимеров и композиционных материалов
ИХФ РАН

доктор химических наук
119991, Россия, Москва, ул. Косыгина, д.4

Тел.: 8-499-939-7155

e-mail: s.rogovina@mail.ru

17.03.2016



Роговина Светлана Захаровна

Ученый секретарь

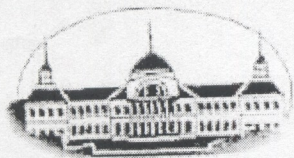
ИХФ РАН

кандидат химических наук, доцент



Стрекова Людмила Николаевна

Подпись Роговиной С.З. заверяю



Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
им. Н.Н. Семенова

Российской академии наук
119991 г. Москва, ул. Косыгина д. 4
Телефон: 8-499-137-29-51
Факс: (495) 651-21-91
E-mail: icp@chph.ras.ru

18.03.2016 № 12107-2171/223

На № _____

Ученому секретарю
диссертационного совета
Д 501.001.60 на базе химического
факультета Федерального
государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Московский
государственный университет имени
М.В. Ломоносова,
к.х.н. Долговой А.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждения науки Институт химической физики им. Н.Н. Семенова Российской Академии Наук направляет отзыв ведущей организации на диссертацию Максимовой Екатерины Дмитриевны «Катионные наногели: синтез, свойства и использование для транспорта нуклеиновых кислот в живые клетки», представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.06 – высокомолекулярные соединения, химические науки, и 03.01.04 – биохимия, химические науки.

Отзыв обсужден и одобрен на семинаре лаборатории физических и химических процессов в полимерных системах отдела полимеров и композиционных материалов (протокол № 1 от «14» марта 2016 г.).

Коды ИХФ РАН:
ОКПО 02699470, ОКАТО 45293558000, ОКОГУ 15065, ОКФС-12, ОКОПФ-72.

Приложение: отзыв на 8 стр. в 2 экз.

Ученый секретарь Института
к.х.н., доцент



Л. Н. Стрекова

Сведения о ведущей организации

по диссертации Максимовой Екатерины Дмитриевны

«Катионные наногели: синтез, свойства и использование для транспорта нуклеиновых кислот в живые клетки» по специальностям 02.00.06 - высокомолекулярные соединения, химические науки и 03.01.04 - биохимия, химические науки на соискание ученой степени кандидата химических наук

Название	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки институт химической физики им. Н.Н.Семенова Российской Академии наук (ИХФ РАН)
Почтовый индекс, адрес, web-сайт, электронный адрес организации	119991, ул. Косыгина, д.4, www.chph.ras.ru , icp@chph.ras.ru
Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической физики им. Н.Н.Семенова Российской Академии наук (ИХФ РАН)
Наименование подразделения	Отдел полимеров и композиционных материалов
Публикации по теме диссертации	
1. Kardumyan V.V., Aksenova N.A., Chernyak A.A., Glagolev N.N., Volkov V.I, Solovyova A.B./ The influence of temperature on the photooxidation rate of tryptophan in the presence of complexes of porphyrins with amphiphilic polymers // Laser Physics., 2015, V. 25, № 4, P. 046002 – 046005, Импакт-фактор 1,025	
2. Karpova S.G., Iordanskii A.L., Motyakin M.V., Ol'khov A.A., Staroverova O.V., Lomakin S.M., Shilkina N.G., Rogovina S.Z., Berlin A.A. / Structural-dynamic characteristics of matrices based on ultrathin poly(3-hydroxybutyrate) fibers prepared via electrospinning. // Polymer Science Series A, 2015, V. 57, № 2, P. 131-138, Импакт-фактор 0,67	
3. Ol'khov A., Karpova S.G., Iordanskii A.L., Staroverova O.V., Rogovina S.Z., Berlin A.A. / Effect of rolling on the structure of fibrous materials based on poly(3-hydroxybutyrate) and obtained by electrospinning. // Fibre chemistry // 2015, V. 46, № 5, P. 317-324, Импакт-фактор 0,224	
4. Iordanskii A.L., Bychkova A.V., Sorokina O.N., Kovarskii A.L., Kosenko R.Yu, Markin., V.S., Gumargalieva K.Z., Rogovina S.Z., Berlin A.A. / Magnetically anisotropic biodegradable composites based on poly(3-hydroxybutyrate) and chitosan for controlled drug release. // Doklady Physical Chemistry, 2014, V. 457, № 1, P. 97-99, Импакт-фактор 0,586	
5. Rogovina S.Z., Aleksanyan K.V., Grachev A.V., Gorenberg A.Ya., Berlin A.A., Prut E.V. / Biodegradable compositions of polylactide with ethyl cellulose and chitosan plastisized by low-molecular poly(ethylen glycol) // Chapter 6, In Additives in Polymers: Analysis and Applications. Ed. by A.A. Berlin, S.Z. Rogovina and G.E. Zaikov, Apple Academic Press, 2016 CRC Press. 2014, P. 172-193	
6. Rudenko G., Shekhter A.B., Guller A.E., Aksenova N.A., Glagolev N.N., Ivanov A.V., Aboyants R.K., Kotova S.L., Solovieva A.B./ Specific features of early stage of the wound healing process occurring against the background of photodynamic therapy using fotoditazin photosensitizer-amphiphilic polymer complexes. // Photochemistry and Photobiology, 2014, V. 90, №. 6, P. 1413-1422, Импакт-фактор 2,68	

7. Котова С.Л., Шехтер А.Б., Тимашев П.С., Гуллер А.Е., Мудров А.А., Тимофеева В.А., Панченко В.Я., Баграташвили В.Н., Соловьева А.Б. / АСМ-исследование внеклеточного матрикса соединительной ткани при пролапсе тазовых органов // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования, 2014, № 8, С. 24—31, Импакт-фактор РИНЦ 0,307
8. Толстых П.И., Соловьева А.Б., Дербенёв В.А., Спокойный А.Л., Аксенова Н.А., Тимашев П.С., Кузнецов Е.В., Берлин А.А., Осокин В.В., Иванков М.П. / Сравнительная эффективность лекарственных форм сенсibilизаторов, применяемых при фотохимической терапии гнойных ран. // Лазерная медицина, 2014, Т. 18, № 2, С. 8 – 12, Импакт- фактор РИНЦ 0,318
9. Rogovina S., Aleksanyan K., Prut E., Gorenberg A / Biodegradable blends of cellulose with synthetic polymers and some other polysaccharides. // European Polymer Journal, 2013, V. 49, №1, P. 194-202, Импакт-фактор 3,005
10. Kotova S.L., Timofeeva V.A., Belkova G.V., Aksenova N.A., Solovieva A.B. / Porphyrin effect on the surface morphology of amphiphilic polymers as observed by atomic force microscopy. // Micron, 2012, V. 43, № 2-3, P. 445-449, Импакт-фактор 2,062
11. Аксенова Н.А., Алексанян К.В., Глаголев Н.Н., Соловьева А.Б., Роговина С.З. / Влияние природы полимеров на процессы фотоокисления, катализируемые порфиринами // Химикофармацевтический журнал, 2012, Т. 40, № 7, С. 3-5, Импакт-фактор 0,3
12. Solov'eva A.B., Aksenova N.A., Glagolev N.N., Ivanov A.V., Volkov V.I., Chernyak A.V. / Amphiphilic polymers in photodynamic therapy. // Russian Journal of Physical Chemistry B, 2012, V. 6, № 3, P. 433-440, Импакт-фактор 0,336
13. Соловьева А.Б., Толстых П.И., Глаголев Н.Н., Аксенова Н.А., Сорокатый А.А., Иванов А.В., Филинова Е.Ю. / Исследование влияния комплекса фотосенсibilизатор-амфифильный полимер на культуры опухолевых клеток. // Лазерная медицина, 2012, Т. 16, № 2, С. 58-63, Импакт-фактор РИНЦ 0,318
14. Луцевич О.Е., Толстых М.П., Караханов Г.И., Соловьева А.Б. / Фотодинамическая терапия термических ожоговых ран. // Теоретические и практические аспекты фотодинамической терапии ран различного генеза. Прологомены. Монография. М. — 2012. — (статья в монографии), С. 192-246

Ученый секретарь Института
химической физики им.
Н.Н.Семенова РАН, к.х.н.



Стрекова Л. Н.

«10» сентября 2016 г.