

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

эксперта диссертационного совета Д 03.23.680

при Институте биотехнологии НАН КР и Институте горной физиологии и медицины НАН КР Умралиной Анары Рустамовны д.б.н., заведующей лабораторией биотехнологии растений Института биотехнологии Национальной академии наук Кыргызской Республики, по диссертации Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

Рассмотрев представленную соискателем Ивановой Л.Н. диссертацию, представляю следующее заключение:

1. Соответствие работы специальности, по которой дано право диссертационному Совету принимать диссертации к защите.

Представленная кандидатская диссертация на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология соответствует профилю диссертационного совета Д.03.23.680. Диссертационная работа затрагивает важную и актуальную тему, связанную с противогриппозными препаратами, демонстрирует значимый вклад в борьбу с вирусами гриппа птиц, выделяет несколько ключевых аспектов, которые подчеркивают научную и практическую значимость проведенных исследований. Работа основана на тщательно продуманных исследованиях и обширном анализе литературных источников, что подтверждает качество выполненной работы. Данная работа соответствует паспорту специальности 03.01.06 – биотехнология.

2. Целью диссертации является совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением, обладающим противовирусным действием, сочетающего в себе низкую токсичность и оказывающего благоприятное воздействие на макроорганизм.

Задачи исследования:

1. Провести скрининг иодсодержащих лекарственных соединений, обладающих противовирусной активностью с определением безвредности и токсичности.

2. Определить противовирусную активность иодсодержащего лекарственного соединения на примере штаммов вируса гриппа птиц А в эксперименте *invitro*, *inovo* и *in vivo* на лабораторных животных.

3. Определить эффективность иодсодержащего лекарственного соединения при сочетанном применении с противовирусными препаратами: осельтамивир, римантадин, рибазол и амиксин.

При выполнении поставленных задач были использованы методы исследований – физико-химический, культуральный, фармако-токсикологический, серологический, радиохимический, вирусологический, молекулярно-генетический.

Основные этапы экспериментальной работы представлены следующими разделами: технология размножения вируса гриппа птиц А, изучение биофармацевтической растворимости и проницаемости иодсодержащих лекарственных соединений, степень фармакологического действия иодсодержащих лекарственных соединений, скрининг наиболее активного иодсодержащего лекарственного соединений, изучение противовирусной активности на модели пандемического вируса гриппа птиц штамм

A/FPV/Waybrige/78/H7N7, воздействие иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на вирус гриппа птиц А, моделирование ингибирующего действия ФС-1 на лекарственно устойчивые варианты штаммов вируса гриппа А, совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1

В главе 3 «Результаты собственных исследований» представлены результаты проведенных экспериментальных исследований по теме диссертационной работы.

Первым этапом работы проведена технология размножения вирусов гриппа птиц А на перевиваемых линиях клеток MDCK и Vero. В результате работы показано, что размножения различных штаммов вирусов гриппа птиц А на культурах перевиваемых линий клеток MDCK и Vero (множественность заражения, время инкубации и концентрация трипсина) являются неодинаковыми, Перевиваемые линии клеток MDCK более чувствительны к вирусам гриппа птиц А в сравнении с линией клеток Vero.

Проведено изучение растворимости и проницаемости иодсодержащих лекарственных соединений. В результате проведенных исследований иодсодержащих лекарственных соединений на основании степени их растворимости в воде, буферных растворах с рН 1,2; 4,5 и 6,8 проницаемости на культуре клеток MDCK показано, что соединения соответствуют III классу БКС. К III классу БКС относятся вещества с «высокой» растворимостью и «низкой» проницаемостью.

Проведено определение безопасности иодсодержащих лекарственных соединений в экспериментах на культуре клеток MDCK, на мышах, куриных эмбрионах и цыплятах путем токсикологических исследований максимально переносимых доз. Было показано что, соединения ФС-1, ФС-1.1, ФС-1.3, ФС-1.4 являются низко токсичными, иодсодержащие лекарственные соединения ФС-1.2, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8 обладают умеренной токсичностью в опытах *in vitro*, при определении острой токсичности в экспериментах на мышах показали, что все соединения ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.4, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.7, ФС-1.8, кроме ФС-1, в диапазоне доз от 1,12 до 2472,3 мг/кг вызывают токсический эффект в нарастающем порядке. Изучение острой токсичности ФС-1 в дозах менее 117,74 мг/кг не показал выраженных токсических действий: при визуальном осмотре животных и патологоанатомическом вскрытии. В дозах выше 117,74 мг/кг токсический эффект ФС-1 проявляется по нейротоксическому типу.

Проведено изучение противовирусного действия иодсодержащих лекарственных соединений *in vitro* на культуре клеток MDCK показано, что репродукция вируса гриппа птиц штамм А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) подавляется под воздействием ФС-1.1, ФС-1.2, ФС-1.3, ФС-1.5, ФС-1.6, ФС-1.8 в сравнении с контрольным титром (который равен 8,0 log) не более чем на 2,0 log, соединения ФС-1, ФС-1.4 и ФС-1.7 снижали титр вируса гриппа птиц на 5,0–8,0 log в сравнении с контролем.

Проведенный скрининг иодсодержащих лекарственных соединений, основанный на физико-химических свойствах биофармацевтической растворимости, проницаемости, определении цитотоксичности в экспериментах *in vitro*, противовирусной активности соединений *in vitro* на примере вируса гриппа птиц А и изучении острой токсичности на мышах показал что наиболее эффективное являлось иодсодержащее лекарственное соединение ФС-1.

Проведены изучения безопасности иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на крысах, мышах. В результате изучения рассчитаны летальные дозы: ЛД₅₀ соединения ФС-1 при однократном пероральном введении составила для мышей 117,74 мг/кг, для крыс – 922,0 мг/кг, был рассчитан коэффициент кумуляции, который составил 1,45, установлено отсутствие хронической токсичности ФС-1 при многократном введении (24 раза) соединения животным. Проведенные биохимические исследования животных, получавших ФС-1 в дозах 1191,0 и 1390,0 мг/ кг показали значительное увеличение уровня АЛТ до 2,6 мкмоль/ мл, АСТ от 0,53 до 0,55 мкмоль/мл, щелочной фосфатазы от

152,8 до 158,6 ед./л и общего билирубина 15,6 мкмоль/л. При введении ФС-1 в концентрациях 1191,0 и 1390,0 мг/кг установлено снижение общего холестерина до 0,8 ммоль/л, от 2,6 ммоль/л в норме, что свидетельствует о функциональных нарушениях в печени.

Проведено изучение эмбриотоксичности, в результате было установлено, что иодсодержащее лекарственное соединения ФС-1 относится к малотоксичным соединениям. При этом степень токсичности обратно пропорционально сроку развития эмбриона.

Было проведено изучение токсичности ФС-1 в эксперименте на семидневных цыплятах. Было установлено, что ФС-1 не оказывает токсического влияния в дозах от 0,8 до 26,3 мг/кг, в дозе равной 52,5 мг/кг через 24 ч после введения ФС-1 вызывает гибель 50 % опытных цыплят.

Проведен анализ параметров фармакокинетики ФС-1, меченного радиоактивным иодом-131 на цыплятах. В результате показана хорошая биодоступность действующего лекарственного вещества в системный кровоток и содержания его в течение суток (срок наблюдения) в организме животного, связанного с накоплением препарата в крови и органах.

НИИ фармакологии им. В. В. Закусова РАМН методом ВЖХ было показано, что наибольшая концентрация иода-иона в плазме крови у добровольцев была достигнута через один час и держалась на этом уровне в период до трех часов, с последующим плавным снижением до 24 ч, полученные результаты совпали с результатами проведенных экспериментальных исследований по фармакокинетики меченного радиоактивным иодом-131 ФС-1, проведенным на цыплятах.

При проведении изучения противовирусной активности ФС-1 на модели вируса гриппа показано, что ФС-1 в концентрации 3,3 мг/мл подавляет репродукцию вирусов на 2,0 log, а в концентрации 6,6 мг/мл полностью подавляет 100 инфекционных доз вируса гриппа А разных штаммов: А /FPV/Rostock/34 (H7N1), А /Алматы/5/98 (H3N2), А /черноголовый хохотун/Атырау/744/04 (H13N6).

Проведена оценка противовирусной активности, в результате было показано, что эффективность защиты после приема профилактической дозы ФС-1 у зараженных вирусом гриппа штамм А /FPV/Rostock/34 (H7N1) цыплят в концентрациях 6,6; 13,1 и 26,3 мг/кг составила 100 %. При приеме терапевтической дозы ФС-1 в течение семи дней концентрация равная 26,3 мг/кг привела к 100 % сохранению поголовья зараженных вирусом гриппа цыплят, ФС-1 в дозе 13,1 мг/кг на протяжении семи дней показал выживаемость цыплят равную 78 %, эффективность ФС-1 в дозе 6,6 мг/кг составила 43 %, выживаемость цыплят получавших препарат римантадин в дозе 8,3 мг/кг в эти же сроки составила только 43 %. Смертность цыплят, зараженных вирусом, но не получавшие препаратов составила 100 %.

Проведено изучение влияние иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на вирус гриппа А штамм H5N1 при заболевании птиц в производственных условиях. Результат изучения противовирусной активности применения соединения ФС-1 в виде биологической кормовой добавки «Эвритал» в эксперименте на птицах, зараженных вирусом гриппа птиц H5N1, показало, что лекарственное соединение в виде кормовой добавки проявляет противовирусную активность, способствуя снижению гибели птицы в опытных корпусах на 91,9–98,9 %.

Проведено моделирование ингибирующего действия ФС-1 на лекарственно устойчивые штаммы вирусов гриппа А к препаратам римантадин и осельтамивир. Было продемонстрировано, что выбранные штаммы вируса гриппа А обладают чувствительностью к коммерческим противовирусным препаратам в исследуемых концентрациях от 0,0031 до 0,1000 мг/мл для препарата римантадин и от 0,009 до 0,300 мг/мл для препарата осельтамивир. Мутантные штаммы вируса гриппа А устойчивые (резистентные) к данным препаратам получены при последовательных длительных

пассажах под воздействием препаратов римантадин и осельтамивир. Лекарственная устойчивость к препарату римантадин вируса гриппа штамм А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) произошла в течение 12 последовательных пассажей, а вируса гриппа штамм А /Swine/Iowa/15/30 (H1N1) в течение 15 последовательных пассажей при тех же условиях (диапазон концентраций препарата составил от 0,0030 до 0,1000 мг/мл). К препарату осельтамивиру лекарственная устойчивость произошла за 15 последовательных пассажей при постоянном содержании и последовательном увеличении концентрации препарата от 0,009 до 0,300 мг/мл. В результате длительных последовательных пассажей *in vitro* получены варианты лекарственно устойчивых штаммов названных FPV_RRim, Sw_RRim, FPV_RTam, Sw_RTam. В дальнейшем проведен сравнительный анализ лекарственной устойчивости у мутантов. Анализ фенотипических характеристик чувствительности мутантных штаммов вируса гриппа А в сравнении с исходными штаммами к осельтамивиру и римантадину показал, что полученные мутантные штаммы оказались резистентными к антивирусным препаратам, так как исследуемые нетоксические для клеток концентрации антивирусных препаратов не оказывали влияния на репликацию полученных мутантных штаммов вирусов гриппа А. Представленные наблюдения подтверждены результатами молекулярно-генетического анализа резистентных штаммов вируса гриппа А. Проведено секвенирование участка гена М, ответственного за резистентность к препаратам осельтамивир и римантадин. Анализ аминокислотных последовательностей показал, что в структуре М2 белка мутантного штамма FPV_RRim_H7N7 произошла замена в положении S31N, а у мутанта Swine_RRim_H1N1 была выявлена замена в положении A30T, ответственных за развитие устойчивости к препарату римантадин. Приведенный анализ показал, что замена аминокислоты А1А (аланин) в 30-м положении на ТНR (треонин) приводит к утрате гидрофобной связи между аминокислотой и римантадином, возможно это приводит к возникновению устойчивости к препарату римантадин, так же замена SER (серин) на ASN (аспарагин) в 31-м положении ведет к пространственному изменению М2 канала, что в свою очередь, приводит к формированию резистентности.

Анализ последовательностей показал наличие специфической замены в позиции N207S, по-видимому, данная мутация имеет селективное значение в устойчивости к препарату осельтамивиру (так как в литературе влияние этой замены не описаны), возможно, что мутация в гене М1 может носить селективный характер и может влиять на фенотип устойчивости вируса гриппа А к препарату осельтамивир.

Был проведен анализ активности фермента нейраминидазы у мутантных вариантов по сравнению с исходными. Показано, что активность фермента нейраминидазы у полученных резистентных штаммов FPV_RTam и FPV_RRim снижается по сравнению с исходным вариантом А /FPV/Waybrige/78 (H7N7) на 21,27 и 28,86 % соответственно, в то время как у мутантов, полученных из штамма А /Swine/Iowa/15/30 (H1N1), наблюдается обратная картина. Активность нейраминидазы мутанта Sw_RTam оставалась на уровне исходного штамма, а у мутанта Sw_RRim активность увеличивалась на 50 % по сравнению с исходным вариантом.

Проведено изучение ингибирующего действия иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 на полученные в результате селекции лекарственно устойчивые варианты штаммов вируса гриппа А FPV_RTam, Sw_RTam, FPV_RRim, Sw_RRim. Показано изменение биологических свойств основных поверхностных белков у полученных мутантных вариантов, методом молекулярно-генетического исследования, показано проявление резистентности у исходных штаммов А /FPV/Waybrige/78 (H7N7), А /Swine/Iowa/15/30 (H1N1) вируса гриппа под воздействием противовирусных препаратов римантадин и осельтамивир путем длительных пассажей на культуре клеток MDCK.

Завершающим этапом цикла лабораторных исследований, нацеленных на совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1, показано влияния ФС-1 на

токсичность коммерческих противогриппозных препаратов при моно и комбинированном применении в экспериментах *in vitro* на культуре клеток MDCK с количественной оценкой по методу Чоу-Талалая. В результате установлено снижение токсичности противовирусных препаратов римантадина, осельтамивира, рибазола и амиксина при комбинированном применении под действием иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1, комбинационный индекс исследуемых препаратов больше единицы - $CI > 1$, что указывает на проявление антагонизма желательного при изучении токсичности.

Проведено изучение комбинированного действия ФС-1 совместно с препаратами римантадин, осельтамивир в опытах *in vitro* на модели культуры клеток MDCK, *in ovo* на куриных эмбрионах и *in vivo* в экспериментах на цыплятах при экспериментальной гриппозной инфекции вирусом гриппа штаммом А /FPV/Waybrige/78 (H7N7). В результате выявлен значительный фармакологический эффект на вирус гриппа птиц А за счет способности ФС-1 оказывать синергетическое действие на широко используемые противогриппозные препараты.

3. Актуальность темы диссертации: Несмотря на успешную разработку новых противовирусных препаратов, вирусные заболевания, особенно грипп, остаются серьезной проблемой для здоровья как людей, так и животных, вызывая серьезные социальные и экономические проблемы. Экономический ущерб от гриппа птиц может быть значительным и проявляться в различных аспектах. Он включает следующие элементы:

- вспышки гриппа птиц могут привести к массовым убоям зараженных и находящихся в зоне риска птиц для контроля распространения вируса. Это ведет к значительным потерям для птицеводов;

- пандемия может вызвать сокращение производства мяса птицы и яиц, что, в свою очередь, приводит к дефициту на рынке, росту цен и потерям в доходах производителей;

- управление вспышками, включая разработку вакцин и проведение профилактических мероприятий, требует значительных затрат;

- некоторые штаммы вируса, такие как H5N1 и H7N9, могут передаваться от птиц к человеку и вызывать тяжелые заболевания. Эти случаи подчеркивают важность мониторинга и готовности к возможным вспышкам.

Вирусы гриппа птиц имеют способность к мутациям и реассортации, что увеличивает риск возникновения новых, более патогенных штаммов, способных вызывать пандемии у людей. Возникновение лекарственной устойчивости вирусов гриппа приводит к снижению эффективности проводимой терапии и борьбы с распространением вирусной инфекции и направляет на создание новых молекул с заданными свойствами. Поэтому создание новых противовирусных препаратов является главной и сложной задачей. Возбудители инфекций чувствительны к иодсодержащим препаратам поэтому препараты иода по-прежнему занимают лидирующее место в практической медицине и ветеринарии.

Задачи четко сформулированы и соответствуют заявленной цели, это позволяет рассматривать работу как достойный вклад в развитие биотехнологии, медицины и ветеринарной науки. Диссертация представляет обширное исследование, методы подобраны и применены в соответствии с целями диссертационной работы.

4. Научные результаты: В данной работе представлены научно обоснованные результаты, актуальные для современной биологии, биотехнологии медицины и ветеринарии, которые имеют практическую значимость:

- впервые показано снижение токсичности традиционных противовирусных препаратов римантадина, осельтамивира при комбинированном применении с иодсодержащим лекарственным соединением ФС-1 в эксперименте *in vitro* на культуре клеток MDCK;

- впервые установлена противовирусная активность иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1 в отношении вирусов гриппа птиц А разных штаммов

(A/FPV/Rostock/34/H7N1, A/FPV/Waybrige/78/H7N7, А/черноголовый хохотун/Атырау/744/04/H13N6) в т. ч. резистентных (вируса гриппа птиц штамм А/FPV/Waybrige/78/H7N7 и вируса свиного гриппа штамм А/Swine/Iowa/30/H1N1);

- впервые в экспериментах *in vitro*, *in ovo*, *in vivo* разработана технология комбинированного применения иодсодержащего лекарственного соединения ФС-1, с противогриппозными препаратами повышающая фармакологическую активность путем усиления ингибирующего воздействия на вирус гриппа, защищённая Патентом на полезную модель № 7196, 2021 г. в Республиканском государственном предприятии «Национальный институт интеллектуальной собственности» Министерства юстиции Республики Казахстан - это значимые достижения, которые могут повлиять на клиническую практику.

5. Практическая значимость полученных результатов

Разработка методических рекомендаций и Патента № 7196, 2021 на полезную модель подчеркивают применимость исследований.

Лекарственное средство ФС-1 обладает выраженным терапевтическим и вирусингибирующим действием против штаммов гриппа птиц А.

Комбинированное применение ФС-1 с другими противовирусными препаратами может стать важным шагом в лечении и профилактике гриппа. Однонаправленное действие лекарственных средств путем комбинированного применения повышает противовирусную активность, значительно усиливает терапевтическую эффективность против высокопатогенных штаммов гриппа птиц А.

Значительное усиление терапевтической эффективности противовирусных препаратов под воздействием ФС-1 может быть использовано в практической ветеринарии и медицине, как с лечебной, так и профилактической целью.

6. Соответствие автореферата содержанию диссертации.

Автореферат полностью отражает содержание представленной в диссертации работы, а также соответствует поставленным цели и задачам исследования.

7. Замечания.

В процессе рассмотрения диссертационной работы выявлены ошибки стилистического характера, которые не умаляют значимости исследования.

8. Предложения.

Предлагаю по кандидатской диссертации назначить:

- в качестве ведущей организации – Московскую государственную академию ветеринарной медицины и биотехнологии имени К.И.Скрябина, где работают доктора и кандидаты биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология.

- **первым официальным оппонентом** – доктора биологических наук, профессора, заведующую кафедрой «Технология и безопасность пищевых продуктов», Казахского национального аграрного исследовательского университета, Серекбаеву Асию Демеухановну (03.01.06 – биотехнология), которая имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Серикбаева А.Д. Биотехнологические основы конструирования пробиотических продуктов из верблюжьего молока // Известия национальной академии наук РК, серия Аграрных наук 2 (2), 2011. - С.53-64.

2. Bernard Faye & Gaukhar Konuspayeva & Meiramkul Narmuratova & Assiya Serikbaeva & Abdelgadir M. Musaad & Hechmi Mehri Effect of crude olive cake supplementation on camel milk production and fatty acid composition \ \ Dairy Science & Technology (2013) 93:225-236 Official journal of the Institut National de la Recherche Agronomique (INRA) Formerly 'Le Lait'.

3. Gulzhan Raiymbek, Bernard Faye, Assiya Serikbayeva., Gaukhar Konuspayeva and Isam T. Kadim Chemical composition of *Infraspinatus*, *Triceps brachii*, *Longissimus thoraces*, *Biceps*

femoris, Semitendinosus, and Semimembranosus of Bactrian (Camelus bactrianus) camel muscles \\\ Emirates Journal of FOOD AND AGRICULTURE, 2013. 25 (4): 261-266

- **вторым официальным оппонентом** – доктора ветеринарных наук, профессора, академика Казахской Национальной академии естественных наук, академик международной академии информатизации, главного научного сотрудника лаборатории бактериологии Казахского Научно-Исследовательского Ветеринарного Института Айтжанова Батырбека Доскожановича по специальности 06.00.03 - Ветеринарная микробиология, вирусология, эпизоотология, микология с микотоксикологией и иммунология, который имеет труды близкие к проблеме исследования:

1. Ryskeldinova.S., Zinina.N., KydyrbayevZh., YespembetovB., KozhamkulovY., InkarbekovD., AssanzhanovaN., MailybayevaA., BugybayevaD., SarmykovaM., KhairullinB., TabynovK., BulashevA., AitzhanovB., etall. Registered Influenza Viral Vector Based Brucella abortus Vaccine for Cattle in Kazakhstan: Age-Wise Safety and Efficacy Studies / Front. Cell. Infect. Microbiol. 11:669196. doi: 10.3389/fcimb.2021.669196.

2. Bizhanov A.B., KaratayevB.Sh., Aitzhanov B.D., Sembina F.E., Kanatov B., Yusupov M.R. Study of allergic reaction to somatic antigen made from a live plague vaccine of the EV strain // Herald of Science of S.Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University: Veterinary Sciences. – Astana: S. Seifullin Kazakh Agrotechnical Research University, 2024. – № 3 (007). – P. 70-78. - ISSN 2958-5430, ISSN 2958-5449. doi.org/ 10.51452/kazatuvc.2024.3(007).1735.

3. Nurpeissova R, Yergazina M, Ryspekova S, Buralkhiyev B, Aitzhanov B, Muratbaev A, Bagdat A and Ussenbekov Y, 2024. Associative effects of the Il-8 and Il-17a genes on reproductive function and the occurrence of lethal mutations in cows. International Journal of Veterinary Science x(x): xxxx. <https://doi.org/10.47278/journal.ijvs/2024.242>.

9. Рекомендации:

На основании вышеизложенного после устранения замечаний экспертов рекомендовать к защите.

10. Заключение:

Представленная работа Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.06 – Биотехнология является законченной научно-исследовательской работой, которая имеет научную актуальность, практическую значимость и соответствует современным требованиям биотехнологии.

11. **Эксперт диссертационного совета, рассмотрев представленные документы, рекомендует диссертационному совету Д 03.01.680 при Институте биотехнологии НАН КР и Института горной физиологии и медицины НАН КР принять диссертацию Ивановой Людмилы Николаевны на тему «Характеристика воздействия иодсодержащего комплекса ФС-1 на вирус гриппа птиц А и совершенствование технологии применения противогриппозных препаратов» для публичной защиты на соискание ученой степени кандидата биологических наук по шифру специальности: 03.01.06 – Биотехнология.**

Эксперт

Д.б.н, зав. лабораторией
«Биотехнологии растений»

Умралина А.Р

Подпись эксперта ДС завершено
ученой секретаря ДС *Умуралова А.А.*

