

Отзыв

официального оппонента, доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН, Полякова Александра Владимировича на диссертационную работу Друя Александра Евгеньевича «Идентификация и неинвазивная диагностика молекулярно-генетических aberrаций при периферических эмбриональных нейрогенных опухолях у детей», представленную на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика

Актуальность темы исследования

В настоящее время практическая медицина активно использует достижения фундаментальных наук для совершенствования технологий диагностики и лечения заболеваний человека. Методы анализа первичной структуры нуклеиновых кислот – секвенирования – применяется для диагностики наследственных заболеваний в неврологии, кардиологии, иммунологии, онкологии и других отраслях медицины. Одновременно молекулярно-генетические методики применяются для характеристики опухолей с целью выявления клинически-значимых биологических маркеров, позволяющих верифицировать диагноз, прогнозировать течение и исход заболевания, а также определять чувствительность опухоли к различным терапевтическим вмешательствам, в том числе, молекулярно-направленной терапии. Для этого используются технологии, показавшие свою эффективность в фундаментальной биологии, а также в диагностике наследственной патологии, – высокопроизводительное секвенирование нуклеиновых кислот, экспрессионное профилирование с помощью гибридационных чипов, хромосомный микроматричный анализ (сравнительная геномная гибридизация). В представленной диссертационной работе использованы современные высокотехнологичные методы молекулярно-генетических исследований.

Периферические нейрогенные эмбриональные опухоли – гетерогенная по клиническим и морфологическим характеристикам группа злокачественных и

доброкачественных новообразований, развивающихся из клеток-предшественников периферических адренергических нейронов и хромоаффинных клеток мозгового вещества надпочечников, преимущественно у детей раннего возраста. В данной группе наиболее распространён злокачественный вариант опухоли – нейробластома (НБ), которая в большей степени представлена у детей первого года жизни. Среди молекулярных факторов, определяющих агрессивность НБ, выделяют амплификацию гена *MYCN*, делеции локусов короткого плеча хромосомы 1 и длинного плеча хромосомы 11, которые используются в различных схемах стратификации пациентов на группы риска. Определение степени риска абсолютно необходимо для корректной помощи пациентам с НБ, поскольку при идентичной гистологической картине больные благоприятными формами НБ могут оставаться под наблюдением без проведения цитотоксической терапии, тогда как пациенты с агрессивной НБ требуют проведения высокоинтенсивного противоопухолевого лечения, включающего химиотерапию, хирургическое удаление новообразования, лучевую терапию и высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплантацией костного мозга.

Таким образом, исследование, направленное на выявление и клиническую валидацию новых прогностически-значимых молекулярных маркеров НБ, является крайне актуальным для современной детской онкологии и лабораторной генетики.

Соответствие темы диссертации указанным научным специальностям

Тема диссертации и полученные результаты полностью соответствуют паспортам научных специальностей 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия (п. 2, п. 6) и 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика (п. 3, п. 9 и п. 11).

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Цель и задачи диссертационного исследования сформулированы грамотно и однозначно. Достоверность полученных результатов подтверждается значительным количеством пациентов ($n=534$), включённых в исследование и использованием современных высокотехнологичных методов молекулярной генетики, включая технологии гибридизации нуклеиновых кислот на

олигонуклеотидных чипах, метода цифрового флуоресцентного баркодирования NanoString, ПЦР в режиме реального времени, высокопроизводительного секвенирования ДНК (NGS), секвенирования по Сэнгеру, мультиплексной амплификации лигированных зондов. Для анализа полученных данных были использованы актуальные методики биоинформатической обработки: исследование дифференциальной экспрессии генов с построением тепловых карт, дендрограмм и графиков типа «вулкан», анализ «генных сетей» и принадлежности белковых продуктов генов к физиологическим процессам и внутриклеточным сигнальным путям, определение нуклеотидных вариантов и аномалий числа копий генов на основании данных NGS. Также достоверность результатов подтверждается обоснованным выбором инструментов для статистической обработки данных.

Для функционального подтверждения биологической значимости выявленных молекулярных aberrаций проводилась оценка экспрессии соответствующих белков в клетках опухоли с помощью иммуногистохимии. Так, в качестве теста, подтверждающего факт активации сигнального пути рецепторных протеинкиназ, использовалось окрашивание с помощью моноклональных антител к фосфорилированной форме белков ERK1/2, которые являются эффекторами данного каскада. Аналогично, значение вариантов в гене *ATRX* устанавливалось на основании потери ядерной экспрессии соответствующего белка.

При подготовке диссертации были систематизированы и изучены чрезвычайно редкие случаи созревания опухолей ЦНС. Феномен снижения степени злокачественности опухоли с приобретением дифференцированного фенотипа относительно широко представлен в НБ, однако молекулярные механизмы, лежащие в его основе, продолжают активно изучаться. Были проведены параллели и показаны общие молекулярные процессы, опосредующие созревание нейрогенных опухолей.

Результаты диссертационного исследования были многократно доложены на научных форумах различного уровня, а также опубликованы в виде 36 печатных

работ, 18 из которых – статьи в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК.

Достоверность и повизна научных положений, выводов и рекомендаций

Достоверность результатов исследования, а также сформулированных выводов и практических рекомендаций не вызывает сомнений. Это подтверждается адекватной постановкой задач исследования, высоким методологическим уровнем получения и обработки данных клинических и молекулярно-биологических методов исследования. Многие положения, обозначенные в диссертационной работе, были выявлены впервые. Среди них комплементарность прогностического значения потери экспрессии микроРНК miR-128-3p и гиперэкспрессии гена *TERT*, патогенетическое значение дефицита посттранскрипционной регуляции экспрессии генов малыми некодирующими РНК.

Важными с практической точки зрения являются результаты определения нуклеотидных вариантов в генах *ALK* и *ATRX*. Первые являются условием для интенсификации терапии прогностически неблагоприятной НБ за счёт использования низкомолекулярных ингибиторов ALK. В диссертации приведены результаты первого в России исследования систематического применения данного варианта таргетной терапии у пациентов с НБ, показана их эффективность, в том числе, для лечения рецидивов заболевания, а также возможность сочетания с химиотерапевтическими препаратами. Дефицит активности ДНК-хеликазы *ATRX* связан со стимуляцией альтернативного пути удлинения теломер в опухолевой клетке и достижения ей репликативного бессмертия. Клинически это проявляется в специфическом фенотипе опухоли – химиорезистентности, медленно прогрессирующем течении и крайне высокой частотой последовательных рецидивов заболевания. Данные пациенты не могут быть адекватно стратифицированы на группы риска на основании имеющихся прогностических маркеров и выявление инактивирующих вариантов в гене *ATRX* позволяет качественно диагностировать данную подгруппу больных.

Предлагаемые практические рекомендации воспроизводимы и могут быть внедрены в специализированных лечебных учреждениях, осуществляющих помощь

детям с онкологическими заболеваниями и молекулярно-генетических лабораториях, где проводится диагностика опухолей.

Содержание диссертации и общая характеристика работы

Диссертационная работа написана по традиционному плану, её оформление отвечает имеющимся требованиям. Текст работы представлен на 343 стандартных машинописных страницах и содержит главы «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Экспрессионная гетерогенность нейрогенных опухолей», «Иммунология нейрогенных опухолей. Исследование взаимодействия опухоли и микроокружения», «Исследование молекулярных механизмов феномена созревания нейрогенных опухолей», «Анализ клинического значения генетических aberrаций, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования ДНК», «Установление взаимосвязи между молекулярно-генетическими характеристиками и радиологическим фенотипом опухоли. Радиогеномика периферических нейрогенных опухолей», «Обсуждение», «Заключение», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список литературы». Библиографический указатель содержит ссылки на 517 литературных источников, из них 24 русскоязычных и 493 зарубежных. Диссертация включает 33 таблицы и проиллюстрирована 98 рисунками.

Во введении указываются актуальность, цель и задачи исследования, научная новизна, научная и практическая значимость полученных результатов, положения работы, выносимые на защиту, сведения об апробации диссертации.

Глава «Обзор литературы» содержит актуальные данные по изучаемой теме, включая клинику, диагностику и патогенез периферических нейрогенных опухолей. Отдельного внимания заслуживает раздел, посвящённый методологии обработки данных высокопроизводительного секвенирования опухолевой ДНК с интерпретаций соматических, а также потенциальных герминальных генетических вариантов, которые обнаруживаются при исследовании ткани опухоли. Приведены компьютерные алгоритмы, которые используются в настоящее время установления клинической значимости вариантов, базы данных, аккумулирующие геномную информацию, системы классификации и особенности репортирования найденных

генетических вариантов. Приведены примеры оценки клинической значимости конкретных вариантов. Акцент сделан на исследовании опухолей детского возраста, в частности НБ. Считаю, что данный раздел должен быть доработан, расширен и представлен в виде клинических рекомендаций по оценке клинической значимости генетических вариантов при опухолях.

В главе «Материалы и методы» приводятся критерии включения пациентов в исследование, подробно описываются молекулярно-генетические технологии, используемые в работе, инструменты и программы для биоинформатического и статистического анализа данных.

Глава «Экспрессионная гетерогенность нейрогенных опухолей» описывает анализ экспрессии белок-кодирующих генов и генов микроРНК в образцах НБ с различным клиническим течением. Результаты исследования убедительно показали, что оптимальной методикой экспрессионного профилирования опухолей, позволяющей использовать фиксированный материал, является технология молекулярного баркодирования NanoString. Учитывая ограниченную протяжённость нуклеотидной последовательности, необходимой для специфической гибридизации захватывающего и репортерного зондов с целевой молекулой РНК, методика позволяет работать с небольшими фрагментами РНК, начиная от 90 нуклеотидов. Анализ «генных сетей» позволил установить различную биологическую функцию генов, экспрессия которых характерна для благоприятных и агрессивных форм НБ. Дифференциально экспрессируемые гены легли в основу созданной диагностической панели для профилирования опухолей, использование которой продемонстрировало выраженную прогностическую значимость. Анализ онкогенных сигнальных путей в клетках опухоли, выполненный на основании экспрессии генов, позволил обнаружить конститутивную активацию сигнального пути рецепторных тирозинкиназ в подавляющем большинстве случаев НБ вне зависимости от группы риска и молекулярных драйверов, выявленных методом NGS. Функционально активация была подтверждена на основании экспрессии фосфорилированной изоформы белков-эффекторов каскада – ERK1/2.

Особую научную ценность представляет раздел работы, посвящённый анализу экспрессии малых некодирующих РНК в клетках НБ. В работе представлено патогенетическое и клиническое значение снижения экспрессии множества микроРНК в образцах прогностически-неблагоприятных НБ. Анализ экспрессии микроРНК miR-128-3p был предложен для внедрения в практику в качестве лабораторного теста для выявления неблагоприятных форм НБ. Было доказано негативное прогностическое значение потери экспрессии данной микроРНК. В случае её сочетания с активацией гена *TERT* течение заболевания было наиболее неблагоприятным.

В главах «Иммунология нейrogenных опухолей. Исследование взаимодействия опухоли и микроокружения» и «Исследование молекулярных механизмов феномена созревания нейrogenных опухолей» методы анализа нуклеиновых кислот (экспрессионное профилирование и NGS) были применены для оценки процессов, лежащих в основе взаимодействия клеток опухоли с реактивным микроокружением, и феномена снижения степени злокачественности клеток НБ – «созревания». Анализ экспрессии специфических генов позволил установить гетерогенность клеточного состава микроокружения и степени иммуногенности НБ. Данные результаты открывают возможность расширения показаний для применения иммунотерапии для лечения пациентов с НБ, в частности, использования ингибиторов контрольных точек иммунного ответа.

Исследование механизмов созревания НБ было дополнено анализом подобных случаев, зафиксированных у пациентов с первичными опухолями ЦНС. Было показано, что реализация феномена созревания опухолей нейроэктодермального происхождения имеет сходные молекулярные основы. В настоящее время результаты носят фундаментальный характер, но, благодаря им, в будущем возможно будет создание лекарственных препаратов, способных индуцировать снижение опухоли степени злокачественности.

В главе «Анализ клинического значения генетических aberrаций, выявленных методом высокопроизводительного секвенирования ДНК» приводятся данные, доказывающие эффективность метода NGS для выявления

генетических вариантов не только в медицинской генетике моногенных заболеваний, но также в молекулярной онкологии, где ведётся поиск соматических мутаций, а в качестве исходного материала в основном используется фиксированная ткань опухоли. При этом, анализ опухолевой ДНК позволяет выявлять также потенциально герминальные варианты, которые требуют дальнейшего исследования конституционального материала для однозначного установления их статуса. Данная работа была проделана для 38 пациентов, в ткани опухоли которых были выявлены варианты, подозрительные в отношении их герминального характера. В 12 случаях носительство патогенных аллелей было подтверждено исследованием ДНК, выделенной из лейкоцитов периферической крови.

В 50 случаях были обнаружены aberrации гена *ALK*, включая 32 миссенс-мутации в кодирующей последовательности тирозинкиназного домена белка. Данные aberrации послужили основой для проведения таргетной терапии ингибиторами ALK у 20 пациентов. Впервые в России была продемонстрирована эффективность и переносимость данного лечения в сочетании с химиотерапией у больных НБ группы высокого риска и с наличием рецидива или прогрессии заболевания.

Генотип-фенотипические корреляции между молекулярными свойствами нейрогенных опухолей и данными количественной МРТ описываются в главе «Установление взаимосвязи между молекулярно-генетическими характеристиками и радиологическим фенотипом опухоли. Радиогеномика периферических нейрогенных опухолей». Доказана возможность эффективного неинвазивного прогнозирования наиболее неблагоприятной генетической aberrации при НБ – амплификации гена *MUSN* по анализу МРТ картины. Считаю этот раздел одним из наиболее удачных, имеющих огромное практическое значение. Отработанная методика определения ИКД (измеряемого коэффициента диффузии) может быть использована как альтернатива инвазивным методикам определения степени злокачественности опухоли для опухолей головы сложной локализации или для пациентов в младенческом возрасте.

В «Обсуждении» суммированы результаты диссертационного исследования и проведено их критическое сравнение с опубликованными данными. Выводы и практические рекомендации диссертационной работы логичны и обоснованы. Тексты диссертации и автореферата оформлены с соблюдением имеющихся требований к научным работам, представляемым на соискание учёной степени доктора медицинских наук.

Особо хочется отметить то, что рукопись прекрасно иллюстрирована. 98 рисунков это не мало даже для докторской диссертации. Но все рисунки приведены к месту, полностью отражают информацию, представленную в тексте, избыточных нет. Именно поэтому работу легко читать и воспринимать. Еще одним существенным плюсом работы является то, что каждый подраздел, посвященный определенному исследованию, начинается с аккуратного описания выборки, на котором данное исследование проводилось. Как результат такого подхода, - все статистические выкладки проведены очень аккуратно и не вызывают сомнений.

Замечания и вопросы

Рукопись содержит малое количество опечаток и неточностей, ее легко читать. К работе имеется одно замечание технического характера. На рисунках 11 и 30 в частях А и Б представлены абсолютно одинаковые диаграммы и приведены различные уровни значимости p . Это требует объяснения.

К разделу 6.9.1, посвященному изучению микросателлитной нестабильности опухоли у пациентов с нейробластомой имеется вопрос. При использовании панели микросателлитов Promega и анализе микросателлитов с помощью NGS были получены сходные данные, все опухоли показали стабильный статус микросателлитных повторов при использовании обоих подходов. Только один образец показал пограничные значения микросателлитной нестабильности при NGS анализе и был трактован как образец с неоднозначным статусом микросателлитных повторов (Табл. 31). Можно ли на основании полученных данных делать вывод о необходимости расширения списка микросателлитных маркеров, представленных в панели Promega и их эффективности?

Научно-практическая значимость диссертационной работы

Результаты диссертационной работы имеют несомненную значимость для науки и практической медицины. Они рекомендуются к внедрению в специализированных лабораториях, занимающихся проведением молекулярно-генетических исследований опухолевого материала для выявления клинически-значимых молекулярных маркеров, а также в учреждениях системы медико-генетической помощи для эффективного выявления носителей наследственных опухолевых синдромов.

У пациентов с НБ и другими периферическими нейрогенными опухолями полученные результаты могут стать основой для увеличения точности прогнозирования течения заболевания и выбора оптимальной интенсивности лечения, а также назначения молекулярно-направленной терапии в случае неблагоприятного прогноза. Выявленные маркёры, включая иммунологические группы НБ, мутационную нагрузку в клетках опухоли, а также генетические варианты с неясным на сегодняшний день клиническим значением, могут стать основой для будущих клинических исследований.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Дрюя Александра Евгеньевича «Идентификация и неинвазивная диагностика молекулярно-генетических aberrаций при периферических эмбриональных нейрогенных опухолях у детей», представленная на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика, является завершённой научно-квалификационной работой, в которой на основании полученных и обобщённых автором данных вынесены теоретические и практические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области детской онкологии, клинической лабораторной диагностики и лабораторной генетики, а именно решена актуальная научная проблема поиска прогностических и предиктивных молекулярных маркеров при НБ и других эмбриональных нейрогенных опухолях периферической локализации. Сделанные замечания и вопросы по тексту работы являются непринципиальными и не снижают ее значимости.

Диссертационная работа Друя А.Е. полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (пп. 9-14 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого постановлением правительства РФ от 24.09.2013 №842 в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 №650, от 28.08.2017 №1024, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 11.09.2021 №1539, от 26.09.2022 №1690, от 26.01.2023 №101, от 18.03.2023 №415, от 26.10.2023 №1786, от 25.01.2024 №62), а её автор Друй Александр Евгеньевич заслуживает присуждения искомой учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика.

Официальный оппонент

доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией,
главный научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики,
профессор кафедры молекулярной генетики и биоинформатики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Поляков Александр Владимирович

Почтовый адрес места работы: 115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1

Сайт учреждения: <https://med-gen.ru/>

Телефон: +7 (499) 612-86-07

Адрес электронной почты: mgnc@med-gen.ru

Подпись доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН Полякова Александра Владимировича **заверяю.**

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», кандидат медицинских наук

«06 мая» 2025 г.



Воронина Екатерина Сергеевна

Сведения

об официальном оппоненте

по защите диссертационной работы Друя Александра Евгеньевича на тему «Идентификация и неинвазивная диагностика молекулярно-генетических aberrаций при периферических эмбриональных нейрогенных опухолях у детей», представленной на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям 3.1.6. – Онкология, лучевая терапия; 3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика

Ф.И.О.	Год рождения, гражданство	Место основной работы, должность	Учёная степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Учёное звание (по специальности или по кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы
Поляков Александр Владимирович	1966, Российская Федерация	заведующий лабораторией, главный научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики, профессор кафедры молекулярной генетики и биоинформатики ФГБУ «Медико-	Доктор биологических наук Докторская диссертация защищена по специальности 03.00.26 “Молекулярная Генетика”	Профессор, член-корреспондент РАН	3.3.8. – Клиническая лабораторная диагностика	1. Borovikov, A. The Missing Piece of the Puzzle: Unveiling the Role of PTPN11 Gene in Multiple Osteochondromas in a Large Cohort Study / A. Borovikov, N. Galeeva, A. Marakhonov A. Murtazina, V. Kadnikova, K. Davydenko, A. Orlova, P. Sparber, T. Markova, M. Orlova, D. Osipova, T. Nagornova, N. Semenova, O. Levchenko, A. Filatova, M. Sharova, P. Vasiluev, I. Kanivets, D. Pyankov, A. Sharkov, V. Udalova, V. Kenis,

		генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»				<p>N. Nikitina, M. Sumina, K. Zherdev, A. Petel'guzov, O. Chelpachenko, P. Zubkov, I. Dan, A. Snetkov, A. Akinshina, Y. Buklemishev, O. Ryzhkova, V. Tabakov, E. Zakharova, S. Korostelev, R. Zinchenko, M. Skoblov, A. Polyakov, // Human Mutation. – 2024. – Vol. 2024. – P. 8849348. – DOI 10.1155/2024/8849348. – EDN DZXJFA</p> <p>2. Orlova, A. Spectrum of Mutations in PTPN11 in Russian Cohort / A. Orlova, D. Guseva, N. Demina A. Polyakov, O. Ryzhkova // Genes. – 2024. – Vol. 15, No. 3. – P. 345. – DOI 10.3390/genes15030345. – EDN TZJDOO.</p> <p>3. Borovikov, A. Cases report: Mosaic structural variants of the EXT1 gene in previously genetically unconfirmed multiple osteochondromas / A. Borovikov, A. Marakhonov, A. Murtazina, K.Davydenko, A. Filatova, N. Galeeva, V. Kadnikova, N. Ogorodova, D.</p>
--	--	---	--	--	--	--

					<p>Gorodilova, I. Kanivets, D. Pyankov, K. Zherdev, A. Petel'guzov, P. Zubkov, A. Polyakov et al. // <i>Frontiers in Genetics</i>. – 2024. – Vol. 15. – P. 1435493. – DOI 10.3389/fgene.2024.1435493. – EDN ICINYG.</p> <p>4. Zinchenko, R.A. Epidemiology of Rare Hereditary Diseases in the European Part of Russia: Point and Cumulative Prevalence / R.A. Zinchenko, E.K. Ginter, A.V. Marakhonov, N.V. Petrova, V.V. Kadyshchev, A.V. Polyakov et al. // <i>Frontiers in Genetics</i>. – 2021. – Vol. 12, No. FEB. – P. 678957. – DOI 10.3389/fgene.2021.678957. – EDN RYHKYM.</p> <p>5. Tsukanov, A.S. Identification of large deletions in the APC gene in Russian patients with familial adenomatous polyposis / A. S. Tsukanov, V. V. Zabnenkova, V. P. Shubin, D.Yu. Pikunov, T.A. Savelyeva, A.M. Kuzminov, S.A. Frolov,</p>
--	--	--	--	--	---

						A.V. Polyakov, Yu.A. Shelygin // Neoplasma. – 2020. – Vol. 67, No. 6. – P. 1343-1348. – DOI 10.4149/neo_2020_191230N13 51. – EDN YOXGGS.
--	--	--	--	--	--	---

Не являюсь членом экспертного совета ВАК.

На обработку персональных данных согласен.

Официальный оппонент

доктор биологических наук, профессор,
член-корреспондент РАН, заведующий лабораторией,
главный научный сотрудник лаборатории ДНК-диагностики,
профессор кафедры молекулярной генетики и биоинформатики
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
«Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»

Поляков Александр Владимирович

Почтовый адрес места работы: 115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1

Сайт учреждения: <https://med-gen.ru/>

Телефон: +7 (499) 612-86-07

Адрес электронной почты: mgnc@med-gen.ru

Подпись доктора биологических наук, профессора, члена-корреспондента РАН
Полякова Александра Владимировича **заверяю.**

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова», кандидат медицинских наук



Воронина Екатерина Сергеевна

«06 мая» 2025 г.