

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. директор Федерального бюджетного учреждения
науки «Московский научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека
доктор мед.наук, проф.  О.Ю. Борисова
«2» августа 2025 г.

ОТЗЫВ

**о научно-практической значимости диссертационной работы
Шепельковой Галины Сергеевны «Регуляция воспаления при
туберкулезе в эксперименте и клинике» на соискание ученой степени
доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология»**

Актуальность темы диссертационной работы

Актуальность диссертации Шепельковой Г.С. «Регуляция воспаления при туберкулезе в эксперименте и клинике», представленной на соискание степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология», не вызывает сомнения. В настоящее время туберкулез лидирует по смертности в мире среди бактериальных инфекций. По данным ВОЗ за год в мире регистрируется около 10 миллионов новых случаев заболевания активным туберкулезом и около 2 миллионов человек ежегодно гибнут от этой инфекции.

Размножение и количество микобактерий в органах далеко не всегда определяет тяжесть течения болезни. Об этом свидетельствуют как клинические данные, так и отсутствие корреляции между количеством микобактерий в легких и сроком выживания мышей после заражения ТБ. Скорее, острота течения заболевания, деструкция легочной ткани и развитие кахексии в большей степени определяются воспалительными процессами, контролируемые организмом хозяина, чем токсическим воздействием

микобактерий и их продуктов. Неспособность организма хозяина ограничить диссеминацию микобактерий и патологически высокая реактивность могут вызывать значительные повреждения структуры инфицированных тканей. Основные механизмы протекции и патогенеза ТБ определены, однако все еще недостаточно сведений о деталях тонкой настройки иммунитета. Так, ряд исследований посвящен динамике формирования гранулем, а также установлению общих закономерностей взаимодействия и функционирования различных клеток, принимающих участие в формировании гранулем. Процесс образования гранулем ограничивает размер очага инфекции, однако, при нарушенном контроле воспалительных процессов может начаться деструкция легочной ткани в результате интенсивного клеточного иммунного ответа. Неконтролируемые реакции иммунитета из защитных становятся патогенными. В результате распада очагов воспаления начинается дальнейшее распространение инфекции через лимфатическую и кровеносную системы. Провоспалительные цитокины, включая интерфероны, фактор некроза опухоли и интерлейкин 1, а также микроРНК и эйкозаноиды образуют интерактивную сеть при ТБ. Перекрестная регуляция между провоспалительными медиаторами оказывает сильное влияние на характер гибели инфицированных клеток.

В связи с вышеизложенным, при угрозе серьезных патологических изменений в легочной ткани одним из перспективных направлений «правильной» регуляции ответа представляется подавление интенсивного воспаления, клеточной инфильтрации и неконтролируемого иммунного ответа путем блокирования синтеза медиаторов воспаления. С появлением дополнительной информации по организации сетей воспаления при туберкулезе становится более понятным значение некоторых путей для новых вмешательств. Задача состоит в том, чтобы выявить степень и тип воспаления, которое приносит пользу хозяину. Однако данных о том, как регуляция воспаления в клинике влияет на течение ТБ очень мало. Не

известно на каких стадиях процесса противовоспалительные или контр-воспалительные воздействия могут способствовать уменьшению степени патологических изменений, а на каких – способствовать диссеминации микобактерий. Диссертационное исследование Шепельковой Г.С. посвящено экспериментальной разработке решений этих проблем, что и определяет актуальность данной работы.

Соответствие темы диссертации указанной специальности

Тема диссертации соответствует специальности «3.2.7. Иммунология» (Направления исследований: №2. Изучение механизмов врожденного и адаптивного иммунитета в норме и при патологии; №3. Изучение молекулярных и клеточных основ противобактериальной, противовирусной, противоопухолевой, противопаразитарной иммунной защиты; №4. Исследование роли иммунных механизмов в различных физиологических процессах (регенерации, репродукции, старении, нейроэндокринных взаимодействиях, взаимодействии с микробиомом и др.); №6. Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных, аллергических других иммунопатологических процессов; №7. Разработка способов воздействия на иммунную систему с помощью фармакологических препаратов и методов иммунобиотерапии. Исследование эффективности и безопасности этих воздействий).

Основные результаты диссертационной работы

На модели экспериментальной туберкулезной инфекции у мышей продемонстрировано, что высокодифференцированные Th1 CD4⁺ эффекторы с фенотипом CD44^{high}CD62L^{low}CD27^{low} способны активировать бактериостатическую активность как перитонеальных, так и «наивных» интерстициальных макрофагов легких. Причем данный механизм активации не зависит от продукции активных форм азота.

В модели экспериментального туберкулеза на мышах было обнаружено, что дефицит сапозина D ведет к снижению антимикобактериальной бактериостатической активности как перитонеальных, так и интерстициальных макрофагов легких. В системе *in vivo*, у инфицированных *M. tuberculosis* мышей, дефицит сапозина D приводит к нарастанию процессов воспаления и способствует усилению предрасположенности к апоптозу клеток легочной ткани.

При помощи анализа данных полногеномного микроаррея легочной ткани мышей с оппозитной чувствительностью к ТБ (I/St –чувствительные к ТБ; A/Sn – устойчивые к ТБ) установлено, что инфицирование *M. tuberculosis* устойчивых к ТБ мышей линии A/Sn приводит к изменению экспрессии большего числа генов, чем в случае с инфицированием чувствительных к ТБ мышей линии I/St. Также для чувствительных к ТБ мышей I/St продемонстрирована повышенная активация ассоциированных с нейтрофильным ответом на микобактерии генов, вовлеченных в реакции воспаления. На генетически гетерогенной популяции гибридов второго поколения F2 (I/St x A/Sn) показано, что прогрессирование микобактериальной инфекции связано с интенсивной воспалительной реакцией, опосредованной фагоцитирующими клетками хозяина, и проявляется в повышенной экспрессии факторов воспаления, таких как: IL1 β , IL11, Cxcl2, Mmp-8, а также связано с прогрессирующим накоплением нейтрофилов в легочной ткани инфицированных животных.

Показано, что терапия поликлональными анти-IL11 антителами класса IgG либо генетически модифицированным рекомбинантным цитокином IL11 мышей чувствительной к ТБ линии I/St, инфицированных *M. tuberculosis*, приводит к подавлению нейтрофильного воспаления и пролонгированию времени жизни зараженных животных. Также установлено, что местное селективное ингибирование классического пути активации одного из основных транскрипционных факторов при ТБ – NF-kB у мышей линии I/St,

инфицированных *M. tuberculosis*, способствует снижению уровня воспалительных реакций за счет понижения экспрессии провоспалительных цитокинов и клеточной (нейтрофилы и Т лимфоциты) инфильтрации легочной ткани.

При исследовании хирургического аутопсийного материала, полученного от пациентов с диагнозом ТБ легких, по результатам гистологических исследований, а также по данным определения цитокинов/хемокинов и микроРНК показано, что выраженность воспалительных реакций в очаге инфекции усиливается в ряду от туберкулемы без распада к туберкулезе с распадом и каверне.

Как результат диссертационного исследования – сформирован набор из 6 зрелых сывороточным miRs (miR-155, miR-191, miR-223, miR-26a, miR-222, miR-320), по уровню экспрессии которых возможно охарактеризовать изменение степени деструкции и активности воспалительных процессов ТБ легких.

По данным исследования биоматериала, полученного от пациентов с ко-инфекцией ТБ-COVID19 было показано, что даже через три месяца после перенесенного COVID-19 в легких пациентов с туберкулезом сохраняются признаки воспаления (по результатам гистологических исследований, а также по анализу уровня экспрессии факторов воспаления и зрелых miRs), связанные с SARS-CoV2-инфекцией.

Достоверность полученных результатов

Диссертационная работа выполнена на высоком научном и методическом уровне на сертифицированном оборудовании с применением разнообразных современных методов исследования. Представленные результаты достоверны и получены на основе репрезентативного количества исследований, все проведенные исследования были грамотно спланированы, полученные данные проанализированы с помощью адекватных

статистических методов. Выводы представленного исследования подтверждены результатами исследования.

Научная новизна диссертационной работы

Полученные результаты обладают научной новизной. Автором установлено, что активация бактериостатической функции макрофагов (перитонеального экссудата и интерстициальных легочных) за счет высокодифференцированных Th1 эффекторов CD4⁺ не зависит от продукции NO[•]. Впервые продемонстрировано, что лизосомальный мембранный гликопротеин - сапозин D - вовлечен в процесс элиминации *M. tuberculosis* макрофагами мыши. Недостаток данного белка способствует снижению антимикобактериальной макрофагов в системе *in vitro*, а в модели *in vivo*, на мышцах нокаутах по сапозину D, ведет к утяжелению процессов воспаления. В модели *in vitro* продемонстрировано модулирующее действие miR-191-5p и miR-222-3p на антимикобактериальную активность инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов человека.

Установлено, что при инфицировании устойчивых к ТБ мышей A/Sn в очаге инфекции уровень экспрессии изменяется у большего числа генов. Продемонстрирована повышенная активация генов, вовлеченных в реакции воспаления ассоциированных с ответом нейтрофилов на *M. tuberculosis* у чувствительных к ТБ животных (на мышях линии I/St генетически гетерогенной популяции гибридов F2 (I/St x A/Sn)).

Показано, что противовоспалительная терапия при экспериментальной туберкулезной инфекции (поликлональными IgG анти-IL11 антителами, генетически модифицированным рекомбинантным IL11, NBD-пептидом) мышей I/St приводит к подавлению нейтрофильного воспаления, а также способствует пролонгированию времени жизни зараженных животных. Показано, что местная регуляция активации классического пути активации NF-κB не влияет на уровень микобактериальной нагрузки легочной ткани.

Продemonстрировано, что выраженность воспалительных реакций в очаге инфекции пациентов с диагнозом ТБ легких нарастает в ряду туберкулема без распада → туберкулема с распадом → каверна.

Сформирован набор из 6 зрелых сывороточным микроРНК (miR-155, miR-191, miR-223, miR-26a, miR-222, miR-320), по уровню экспрессии которых (в сыворотке крови) возможно охарактеризовать изменение степени деструкции и активности воспалительных процессов ТБ легких. Также продемонстрировано, что даже через три месяца после перенесенного COVID-19 в легких пациентов с туберкулезом сохраняются признаки воспаления, связанные с SARS-CoV2-инфекцией.

Теоретическая значимость

Благодаря экспериментальному характеру работы с включением новейших методологических подходов, основанных на инновационных молекулярно-биологических методах анализа - омикских технологиях (анализ генома, протеинома, метаболома), получены новые знания, важные для понимания развития легочной патологии, а также защитных и деструктивных тканевых реакций иммунного ответа на микобактерии у больных туберкулезом. Теоретическая значимость диссертационной работы состоит в выявлении дополнительных сведений о механизмах взаимодействия врожденного и адаптивного иммунного ответов при ТБ, а именно – активации макрофагов высокодифференцированными CD4⁺ эффекторами Th1. Определена субпопуляция Т лимфоцитов с фенотипом CD44^{high}CD62L^{low}CD27^{low} активирующая бактериостатическую функцию как перитонеальных, так и «наивных» интерстициальных легочных макрофагов, причем продемонстрировано, что данный механизм активации не зависит от продукции NO[•].

В моделях экспериментальной ТБ инфекции *in vitro* и *in vivo* подробно изучено влияние механизмов врожденного иммунного ответа,

опосредованного сапозинотом D на регуляцию туберкулезного воспаления. Продемонстрировано влияние сапозина D на бактериостатическую активность макрофагов при ТБ, что в дальнейшем открывает перспективы для разработки новой противотуберкулезной терапии.

Изучение влияния гиперэкспрессии некоторых микроРНК на антимикобактериальную активность инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов человека также вносит вклад в теоретическую значимость работы Шепельковой Г.С.

Несомненную теоретическую ценность представляют исследования, проведенные на мышах с разной чувствительностью к ТБ (I/St – чувствительные к ТБ, A/Sn – устойчивые к ТБ, генетически гетерогенная популяция гибридов F2 (I/St x A/Sn)). При исследовании развития воспалительного ответа у генетически чувствительных и резистентных к туберкулезу мышей была выявлена повышенная активация генов, вовлеченных в реакции воспаления ассоциированных с ответом нейтрофилов на *M. tuberculosis*. В модели с использованием генетически гетерогенной популяции гибридов F2 (чувствительных и устойчивых к ТБ линий мышей) показана ассоциация прогрессирования ТБ с острым воспалительным ответом, опосредованным повышением экспрессии факторов воспаления и сильной нейтрофильной инфильтрацией легочной ткани.

Научно-практическая значимость

Диссертационная работа Шепельковой Г.С. имеет высокую научно-практическую значимость. В ходе исследований разработаны новые подходы к регулированию развития воспаления в экспериментальной модели туберкулеза на мышах. Мишенью для регуляции развития воспаления выбран провоспалительный цитокин семейства IL6 – IL11, экспрессия и продукция которого, как показано в исследованиях коррелирует с

прогрессированием специфического воспаления при туберкулезе. В работе применяются различные подходы регулирования уровня данного цитокина:

- системное - при помощи поликлональных антител к IL11 мыши;
- непосредственно в очаге инфекции, в легочной ткани, при помощи мутантной формы IL11, которая способна к конкурентному взаимодействию с рецепторным комплексом gp130/IL11R.

Другим подходом к регуляции воспаления при ТБ *in vivo* является воздействие на пути активации транскрипционных факторов. В работе используется местное селективное ингибирование классического пути активации транскрипционного фактора NF-kB, играющего ключевую роль в развитии воспаления при ТБ.

Использование описанных способов блокирования воспаления, по результатам исследования, приводит к подавлению избыточного ответа нейтрофилов в легочной ткани, а также способствует пролонгированию времени жизни инфицированных *M. tuberculosis* экспериментальных животных.

Таким образом, результаты, полученные в диссертационной работе, создают предпосылки для разработки нового направления пациент-ориентированной противотуберкулезной терапии направленной на регуляцию избыточного воспалительного ответа.

Немало важным научно-практическим аспектом работы является и характеристика развития воспалительных реакций непосредственно в очаге инфекции, в легочной ткани, у пациентов с разными формами активного ТБ легких. В диссертационном исследовании показано, что выраженность воспалительных реакций нарастает в ряду от туберкулемы без распада к туберкулемы с распадом и достигает максимума при формировании каверны. Также диссертантом проведена оценка влияния вирусной инфекции на развитие воспаления у пациентов с диагнозом активный ТБ легких (туберкулема легких). Продemonстрировано, что наличие коинфекции SARS-

CoV-2 у пациентов с активным ТБ утяжеляет течение основного заболевания. Установлены соответствующие иммунологические корреляты – микроРНК, что может способствовать разработке новых диагностических систем и патогенетической терапии.

В диссертационной работе впервые определены биомаркеры, микроРНК, которые помогают лечащему врачу охарактеризовать степень активности ТБ процесса и оценить целесообразность запланированной операции. В результате исследования получен набор из 6 зрелых сывороточных микроРНК, по степени экспрессии которых, в сыворотке крови пациентов с диагнозом туберкулема (с распадом и без распада) или фибрознокавернозный ТБ, возможно охарактеризовать изменение активности воспалительных процессов в легочной ткани.

В диссертации получено экспериментальное подтверждение гипотезы о модулирующем действии miR-191-5p и miR-222-3p на экспрессию ряда факторов воспаления, а также других микроРНК в инфицированных микобактериями макрофагах. Продемонстрировано, влияние вышеупомянутых микроРНК на бактериостатическую активность макрофагов.

В целом, полученные в работе Шепельковой Г.С. знания существенны для разработки новых средств патогенетической терапии, в частности целенаправленной регуляции воспалительных реакций при ТБ легких.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация имеет традиционную структуру и включает в себя следующие главы: введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение, выводы, список литературы. Диссертация изложена на 255 страницах и иллюстрирована 46 рисунками и 8 таблицами. Список цитируемой литературы состоит из 294 источников, из них 6 русскоязычных и 288 англоязычных.

Диссертационная работа производит впечатление целостного самостоятельного исследования, основные научные вводы, предложения и рекомендации логичны и аргументированы.

В главе «Введение» автор обосновывает актуальность темы исследования, формулирует цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиты, научную новизну, теоретическую и практическую значимость диссертационной работы.

«Обзор литературы» содержательный, посвящен проблеме патогенеза туберкулеза, роли воспаления при туберкулезе легких и механизмам иммунной защиты организма от патогена – *M. tuberculosis*. Обзор критический с обсуждением данных литературы как последних исследований, так и ранее полученных оригинальных результатов мировой и отечественной науки. Необходимо отметить, что сведены воедино представления о роли основных типов клеток и выделяемых ими растворимых медиаторов, определяющих патологию легких при ТБ. Приведены данные литературы о макрофагах, эозинофилах, нейтрофилах, CD4⁺ Т лимфоцитах Th1, Th17 и регуляторных Т клетках, модуляции воспаления цитокинами и хемокинами. Только перечисление глав обзора свидетельствует о широте охвата задач, поставленных автором в исследовании. Особенно интересны новейшие данные о роли в противотуберкулезном иммунном ответе микроРНК, которые участвуют в регуляции врожденного и адаптивного иммунного ответа; регулируют супрессию воспалительных сигнальных путей; ингибируют созревание фагосом и аутофагию; участвуют в ингибировании апоптоза. В последнем разделе обзора приводятся соображения о влиянии биологического материала при изучении иммунного ответа. В заключении обзора литературы подчеркивается, что исторически сложившаяся концепция "хорошего" и "плохого" иммунного ответа при туберкулезе вряд ли является достаточной. Поэтому автор считает, что необходимы новые парадигмы прогнозирования

детерминант исхода, учитывающие множественность сигналов, пространственную организацию, разнообразие исходов и даже возможность нескольких путей к одному и тому же исходу. Кроме того, богатое разнообразие данных, полученных с помощью омических технологий (анализ генома, протеинома, метаболома), может быть успешно интерпретировано только в случае учета клинических характеристик заболеваний человека. На этой платформе и построено диссертационное исследование.

Глава «Материалы и методы» посвящена описанию методологической базы диссертационной работы. Для исследований автор использует разнообразный биологический материал, полученный от экспериментальных животных (чувствительных и устойчивых к ТБ линий мышей, а также мышей, дефицитных по сапозину D); диагностический материал от больных ТБ легких с разной степенью поражения легочной ткани. Достоинством работы является получение результатов как на перитонеальных и интерстициальных макрофагах мыши, так и моноцитах крови человека. Методический подход, примененный в работе, четко продуман, а комплекс методов, отобранный для исследования, говорит о высокотехнологичной работе на уровне мировых стандартов. Все методы описаны подробно и доступно.

В главе «Результаты» автор приводит данные об активации бактериостатического механизма макрофагов при экспериментальной ТБ инфекции у мышей; о роли сапозина D в формировании противотуберкулезного иммунного ответа в модели экспериментальной ТБ инфекции у мышей; по поиску маркеров воспаления в модели ТБ на линиях мышей с оппозитной чувствительностью к инфекции; о регуляции воспаления при экспериментальной ТБ инфекции (при помощи поликлональных анти-IL11 IgG-антител; при помощи мутантной формы IL11 и за счет блока пути активации одного из основных транскрипционных факторов NF- κ B). Большая часть главы «Результаты» посвящена регуляции

туберкулезного воспаления в клинике. Автор проводит анализ экспрессии генов зрелых сывороточных микроРНК у пациентов с диагнозом активный ТБ легких, а также анализ маркеров прогрессирования воспаления в легочной ткани пациентов с диагнозом активный ТБ легких; анализ маркеров прогрессирования воспаления в легочной ткани пациентов с диагнозом активный ТБ легких и COVID-19; анализ регуляторного действия выявленных микроРНК *in vitro*. Описание результатов представлено логично и грамотно.

«Обсуждение» подводит итог проделанной масштабной работы, содержит анализ результатов собственных исследований автора и их сравнения с данными, опубликованными в научной литературе.

В «Заключении» обобщаются полученные результаты и анализируется научная и практическая значимость проведенного исследования.

Выводы диссертационного исследования Шепельковой Г.С. обоснованы и четко сформулированы.

По материалам диссертации опубликовано 52 печатные работы, в том числе 23 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций («Инфекция и иммунитет», «Медицинская иммунология», «Туберкулез и болезни легких», «Вестник РГМУ», «Доктор Ру», «Вестник современной клинической медицины», «PLoS ONE», «Tuberculosis (Edinb.)», «Journal of Infection Diseases», «J. Autoimmune Disord.», «Microbiology Research», «Microorganisms», «Int. J. Mol. Sci.»); глава в рецензируемой монографии; 28 публикаций в материалах научных конгрессов.

Аннотация полностью отражает содержание диссертации.

Значимых замечаний по оформлению и содержанию диссертации нет.

Заключение

Диссертационная работа Г.С. Шепельковой «Регуляция воспаления при туберкулезе в эксперименте и клинике» на соискание ученой степени

доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология» является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как крупное научное достижение в области иммунологии: установлено, что для активации бактериостатической функции макрофагов необходим физический контакт между $CD4^+$ эффекторами с фенотипом $CD44^{high}CD62L^{low}CD27^{low}$ и макрофагом; продемонстрирована роль сапозина D в функционировании механизмов врожденного иммунитета, направленных на элиминацию микобактериальной инфекции; доказана роль IL11 в регуляции нейтрофильного воспаления, стимулированного заражением *M. tuberculosis*; показано влияние гиперэкспрессии некоторых микроРНК на антимикобактериальную активность инфицированных *M. tuberculosis* макрофагов человека; определен характер развития воспалительных реакций непосредственно в очаге инфекции у пациентов с диагнозом ТБ легких, а также у коморбидных пациентов с диагнозом ТБ и COVID-19; предложен способ диагностики активности туберкулезного воспаления по уровню экспрессии ряда сывороточных микроРНК, сформирован диагностический набор из 6 микроРНК, по степени экспрессии которых можно оценить активность специфического воспаления при туберкулезе легких.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям (п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года в редакции постановления Правительства РФ от 30.07.2014 г. № 723, от 21.04.2016 г. №335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. №650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. №426, от 11.09.2021 г. №1539, от 26.09.2022 г. №1690, 26.01.2023 г. №101, 18.03.2023 г. №415, 26.10.2023 г. №1786, от 26.01.2023 г.

№101, от 25.01. 2024 № 62, от 16.10.2024 №1382)), а ее автор, Шепелькова Галина Сергеевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора биологических наук по специальности «3.2.7. Иммунология».

Отзыв обсужден и утвержден на заседании секции «Общая и прикладная иммунология» Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора (протокол № 2 от «18» марта 2025 г.).

главный научный сотрудник лаборатории цитокинов

ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора

доктор биологических наук, профессор

Тихонова Нина Тимофеевна



Подпись доктора биологических наук, профессора Тихоновой Нины Тимофеевны заверяю:

Ученый секретарь ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора,

Кандидат биологических наук



Гудова Наталия Владимировна

«21» марта 2025 г.



Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10,

тел.: +7 (495) 452-18-16, телефакс: +7 (495) 452-18-30,

e-mail: info@gabrich.ru, официальный сайт: www.gabrich.ru