

УДК 539.1.047:575.224

ПОКОЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В РЕШЕНИИ ЗАДАЧ ГЕНОМНОЙ СЕЛЕКЦИИ

В.И. Глазко^{1,2},
Г.Ю. Косовский¹, Т.Т. Глазко^{1,2}

¹ФГБНУ Центр экспериментальной
эмбриологии и репродуктивных
биотехнологий

²ФГБОУ ВПО Российский
государственный аграрный
университет – МСХА им. К.А. Тимирязева

GENERATION OF MOLECULAR GENETIC
MARKERS IN RESOLVING OF THE
GENOMIC SELECTION PROBLEMS

V.I. GLAZKO,
G.YU. KOVOSKY, T.T. GLAZKO

Развитие методов молекулярной биологии создало основы для полногеномного секвенирования и привело к появлению возможности выявления геномных отличий между животными сельскохозяйственных видов, отличающихся по желательному проявлению хозяйственно-ценных признаков. К настоящему времени созданы карты хромосомного распределения миллионов мононуклеотидных полиморфизмов, в частности, у крупного рогатого скота, выполнено большое количество работ, в которых выявлены связи между некоторыми из них и характеристиками молочной продуктивности. Предполагается, что все это позволит существенно ускорить селекционную работу и создать основы для геномной селекции. В то же время, зависимость желательного проявления хозяйственно-ценных признаков от действия факторов окружающей среды, неоднозначность выявления геномных районов локализации главных генов количественных признаков, локализация ассоциированных с изменчивостью хозяйственно-ценных признаков ДНК-маркеров (мононуклеотидных полиморфизмов, изменчивости копийности последовательностей длиной в 400 пар оснований и больше, а также длиной в 1–49 пар оснований) в некодирующих последовательностях (интронах, межгенных пространствах) согласуется с предположениями о том, что в искусственный отбор в большей степени вовлекаются регуляторные последовательности, чем кодирующие последовательности аминокислот. Обсуждаются результаты исследований, свидетельствующие о существенном вкладе эпигенетических изменений, в том числе профилей экспрессии микроРНК, в контроль проявления фенотипических признаков у животных сельскохозяйственных видов.

Ключевые слова: мононуклеотидные полиморфизмы (SNP), изменчивость числа копий (CNV), инсерции – делеции (индели), главные гены количественных признаков (QTL), генетические карты.

Development of molecular biology techniques had created the basis for whole genome sequencing and had led to the emergence of the ability to detect genomic differences between animals in farm species that differed in desirable manifestation of economically valuable traits. The maps of the chromosomal distribution of millions of single nucleotide polymorphisms (SNP), in particular, in cattle, were created; the links between some of them and characteristics of milk productivity were revealed in a large number of works. It was expected that this could lead to significantly increase of the breeding work speed and to create the foundation for genomic selection. At the same time, the dependence of desirable manifestation of economically valuable traits from the action of environmental factors, the ambiguity of genomic region identifying for the major loci of quantitative traits (QTL), localization of DNA markers (SNP, the variability in copy number sequences in length of 400 bases and more, as well as insertion and deletion in length of 1–49 base pairs) in non-coding sequences (introns and intergenic spaces) were consistent with the assumptions about the preferable involving in artificial selection the regulatory sequences than coding sequences. The results of studies indicated the significant contribution of epigenetic changes, including expression profiles of miRNAs, to control of the manifestation of phenotypic traits in farm animal species.

KEYWORDS: mononucleotide polymorphisms (SNP), copy number variability (CNV), insertion – deletions (indels), major loci of quantitative traits (QTL), genetic maps.

Включение «полногеномной оценки» в прогноз племенной ценности животных (без оценки по потомству) позволяет существенно сократить время между поколениями при использовании животных в селекционной работе. Суть такого сокращения заключается в том, что, например, в молочном скотоводстве генотируют по множеству локусов бычков; из них отбирают тех, кто по комплексным генотипам ближе всего к генотипам у быков с высоким племенным индексом (оцененным по потомству) и используют спермадозы таких молодых бычков (в полуторогодовалом возрасте) для осеменения коров. Такой метод получил название «геномной селекции». Очевидна экономическая эффективность такого подхода. Но она будет реализоваться только в том случае, если комплексные генотипы, типичные для групп быков с высоким племенным индексом, будут универсально связаны с желательным проявлением хозяйственно-ценных признаков у потомства таких быков, получаемых в разных эколого-географических условиях и у разных пород (в разных генотипических средах).

В то же время, накапливаются экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что племенные индексы быков голштинской породы, оцененные по дочерям, родившимся в разных эколого-географических регионах, существенно отличаются друг от друга и, более того, имеют разный вклад генотипической компоненты в изменчивость [12–15].

Попытки найти гены или геномные элементы, полиморфизм которых тесно связан с изменчивостью хозяйственно-ценных признаков, берет свое начало в работах 20-х годов XX века А.С. Серебровского, который называл такие гены «сигналиями», имея в виду, что они могут быть использованы как «сигналы» для прогноза развития желательных фенотипических признаков. Далее появились группы крови, генотипирование по которым также использовалось как такие «сигналии», затем электрофоретические варианты белков, а с разработкой методов полимеразной цепной реакции в 80-х годах XX века – и микросателлиты, ДНК-маркеры. Появился термин – главные гены количественных признаков – Quantitative Trait Loci, или QTL. Предполагалось, что ДНК «сигналии» могут быть тесно сцеплены с генами, вносящими основной вклад в фенотипическое проявление желательных признаков. Нетрудно заметить, что задача, сформулированная более 100 лет назад, не меняется, но меняются только методы и мишени генотипирования.

Поиск главных генов количественных признаков (QTL) с использованием ДНК-маркеров начался более 30 лет назад, последовательно развивался методом увеличения плотности ДНК-маркеров на хромосомах сначала на уровне микросателлитных локусов, в настоящее время – с помощью миллионов мононуклеотидных полиморфизмов (Single Nucleotide Polymorphisms – SNP).

Традиционно первой работой, в которой при использовании генотипирования по микросателлитным локусам было выполнено картирование главных генов количественных признаков (QTL) молочной продуктивности у коров голштинской породы, является статья М. Джорджеса и др. [9]. Увеличение количества и плотности на хромосомах генотируемых SNP и анализ их связей с характеристиками молочной продуктивности получили высокую скорость развития после введения в экспериментальные исследования ДНК микроматриц [5, 10, 19–23].

У крупного рогатого скота созданы геномные карты распределения SNP, включающие 705243 таких сайтов, распределенных по всем аутосомам [28]. Выполнено обобщение поиска геномных районов (геномных «отпечатков искусственного отбора»), ассоциированных с изменчивостью характеристик молочной и мясной продуктивности, каркаса, специфики окраски. В анализ включено 37 пород крупного рогатого скота (*Bos taurus*). Суммарно выявлено 409 таких районов на 29 аутосомах, причем 232 (57%) из них оказались породоспецифичными и обнаруживались только у одной породы, 134 района (33%) наблюдались у ограниченного количества пород (от двух до четырех пород) и только 39 районов (9%) выявлены у пяти и более пород [11].

Создана программа 1000 Bull Genomes Consortium (Консорциум 1000 геномов быков), в которой принимают участие 20 стран, собравших в общей сложности 1577 полногеномных сиквенсов быков [4, 6]. В рамках этой программы выполнен сравнительный анализ 432 геномов быков 13 пород из 16 стран с использованием 4 миллионов выявленных мононуклеотидных полиморфизмов (SNP) [4]. В результате выполненного иерархического кластерного анализа, построенного на основании расчета расстояния Манхеттена, получены данные, свидетельствующие о том, что представители одной и той же породы могут попадать в разные кластеры и, наоборот – представители разных пород могут формировать общий кластер.

Наибольшее количество SNP, вовлекаемых в дифференциацию между быками, обнаружено на хромосоме 6 (в которой локализован кластер генов казеинов), наименьшее – в хромосоме X. На основании исследований авторы приходят к выводу о том, что функциональные группы генов, которые являлись мишенью искусственного и естественного отборов в процессе доместикизации, расселения и формирования пород, связаны с энергообеспечением и контролем стадий развития животных.

Выполнены исследования ассоциаций между SNP и такими характеристиками как общий удой, %жира и % белка у группы северных молочных пород [17]. В группу северных молочных пород были включены айширы Финляндии, красный скот Дании и Швеции. Участки хромосом 5, 14, 23, 25 и 26 были ассоцииро-

ваны с изменчивостью по % жира; хромосом 5, 14, 16, 19, 20 и 25 – с общим удоем; хромосом 5, 14 и 25 – с % белка. Статистически достоверные ассоциации выявлены по 227 генам для % жира; по 72 генам для общего удоя и по 30 генам – для % белка. В большинстве случаев наиболее тесно ассоциированные SNP с желательным проявлением характеристик молочной продуктивности локализовались в интронах или в межгенных пространствах. Авторы приходят к выводу о том, что трудности выявления прямых связей между проявлением фенотипических признаков и генотипами по SNP могут быть преодолены при установлении функциональных генных сетей и метаболических путей, в которые они вовлечены.

Для увеличения эффективности маркирования геномных доменов, полиморфизм которых можно было бы использовать для решения задач геномной селекции, к SNP привлекается новое поколение маркеров, основанное на изучении полиморфизма по копииности коротких (менее 400 пар нуклеотидов – п.н.) участков ДНК (Copy Number Variability – CNV) и их геномного распределения [27].

Прямое сравнение результатов полного секвенирования геномов 62 быков трех пород крупного рогатого скота молочного направления продуктивности (голландины, монтебельярды, норманды) позволило убедиться в высоком уровне полиморфизма различных геномных участков [1, 2]. Суммарно выявлено 547 делеций, 410 тандемных дупликаций, связанных с изменчивостью копииности небольших геномных участков (Copy Number Variability – CNVs). Обнаружено также 941 большая делеция, связанная с делетированием одного из семейства генов, из них 10 были однокопийными генами. Некоторые из выявленных структурных вариантов локализовались в областях, идентифицированных как районы локализации главных генов количественных признаков молочной продуктивности. Отмечается разная частота встречаемости SNP в дуплицированных районах по сравнению с однокопийными (в дуплицированных районах частота SNP выше, чем в однокопийных).

Выяснилось, что эти два подхода (SNP и CNV) к полилокусному генотипированию геномов крупного рогатого скота также не приводят к однозначным результатам. Так, у голштинской породы, с использованием оценок полиморфизма микросателлитных локусов и SNP выявлены хромосомные домены локализации генов количественных признаков (QTL). Из 82 таких доменов, в которых обнаруживались CNV, только 17 перекрывались с SNP. В 20 хромосомных доменах локализации QTL присутствовали CNV, но не SNP. На основании выполненных исследований авторы делают вывод о необходимости совместного использования SNP и CNV для решения задач включения геномной селекции в традиционные селекционные методы [27].

Таким образом, накопленные результаты свидетельствуют об отсутствии универсальных связей между комплексными генотипами по SNP и CNV и изменчивостью проявления хозяйственно ценных признаков, их зависимости от условий разведения животных и их породной принадлежности. В то же время, такое полилокусное генотипирование (геномное сканирование) — затратная и достаточно сложная процедура, а ее результаты трудно интерпретировать. Необходимо обратить внимание и на то, что, как правило, структурно-функциональные особенности участков локализации SNP и CNV, потенциальная предрасположенность их к полиморфизму остаются неизвестными.

Появился и другой метод маркирования полиморфизмов разных геномных участков, близкий к CNV, но с уменьшенным количеством нуклеотидов, входящих в оценку – инсерции и делеции (инделсы) длиной от 1 до 49 пар оснований (п.о.) [18]. Этими авторами выполнен сравнительный анализ полиморфизма инделсов у двух групп быков голштинской породы – с высоким и низким племенным индексом, оцененным по молочной продуктивности дочерей. Быки были полными или полусибсами. Выявлено 3625 инделсов, отличающих быков с высокой и низкой оценками племенной ценности. Около 1137 из них локализовались в 767 аннотированных структурных генах, и только 5 (0,138%) – присутствовали в экзонах. Далее авторы сравнили локализацию выявленных ими инделсов с известными QTL; наиболее надежными, ассоциированными с ними SNP по белковой и жировой характеристикам молочной продуктивности, а также с соответствующими метаболическими путями, и идентифицировали содержащие полиморфные инделсы в 11 генах, которые потенциально влияют на характеристики молочной продуктивности (FCGR2B, CENPE, RETSAT, ACSBG2, NFKB2, TBC1D1, NLK, MAP3K1, SLC30A2, ANGPT1, UGDH).

В то же время, появляется большое количество работ, в которых отмечается, что попытки найти универсальные ДНК-маркеры, полиморфизм которых ассоциирован с изменчивостью хозяйственно-ценных признаков, не учитывают тот факт, что фенотипические признаки имеют определенную динамику развития, в разных временных точках которой ограничивающими (ключевыми) могут быть разные гены. Так, например, в работе Е. Стракен и соавторов [24] получены наглядные экспериментальные данные, свидетельствующие о том, что наиболее выраженные ассоциации между изменчивостью общего удоя, молочного жира и полиморфизмом фермента DGAT1 обнаруживаются после пика лактации, а с полиморфизмами генов казеинов – на ранних этапах лактации.

В последние годы формируется принципиально новая концепция выявления генетических элементов, которая помогла бы более эффективно подойти к ран-

нему прогнозу племенной ценности животных, основанная на изучении мишеней эпигенетической изменчивости. Эта концепция рассматривает фенотип как результат взаимодействия между собственно «генетическими текстами» (нуклеотидными последовательностями) и факторами, влияющими на реализацию генетической информации (условиями содержания и воспроизводства, микробиомом, поллютантами, патогенами). Обнаруживается, что, как правило, в метаболические пути, изменчивость которых ассоциирована с изменчивостью, в частности, характеристик молочной продуктивности, регулярно вовлекаются связанные с функциональными особенностями иммунной системы [8].

Некоторые исследователи обращают внимание на то, что в основе того, что они обозначают как экзофенотип (то, что мы привыкли называть фенотипом) лежит эндофенотип, который формируется в результате взаимодействия между геномом и факторами окружающей среды (то есть результат взаимодействия между геномом и эпигеномом). При этом предполагается, что эндофенотип формируется за счет взаимодействия разных уровней реализации материала наследственности, таких как транскриптом, протеом, метаболом, микробиом, причем между ними формируются нелинейные связи (например, единичные изменения в транскриптоме могут приводить к множественным изменениям в метаболоме и наоборот), а также на каждый уровень непосредственное влияние могут оказывать факторы окружающей среды [25].

Эпигеном включает такие процессы, как метилирование ДНК, модификации гистонов, ремоделирование хроматина и других молекул, которые могут передавать эпигенетическую информацию, в том числе и некодирующие белки различные семейства РНК, в частности, микроРНК [16].

К настоящему времени описан спектр генов и генных сетей, регуляция которых у современных, высокопродуктивных пород крупного рогатого скота принципиально отличается от древних предковых форм, благодаря отличиям в мишенях действия микроРНК более чем у 1600 структурных генов, вовлекаемых в разные метаболические пути, связанные, в том числе, и с иммунной системой [3]. Выявлены профили экспрессии различных микроРНК, участвующих в регуляции структурных генов, принадлежащих разным метаболическим путям, в частности, ключевым для функций иммунной системы, на разных стадиях лактации коров [7, 26].

Таким образом, в настоящее время становится очевидным, что только подбор ДНК-маркеров, тесно связанных с регуляцией различных метаболических путей, может позволить решить задачу, поставленную более 100 лет назад российскими исследователями – выявление «сигналиев», позволяющих прогнозировать желательное развитие хозяйственно ценных

признаков у животных сельскохозяйственных видов на ранних этапах их развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. BOUSSAHA M., ESQUERRÉ D., BARBIERI J. ET AL. Genome-Wide Study of Structural Variants in Bovine Holstein, Montbéliarde and Normande Dairy Breeds // PLoS ONE. 2015. Vol. 10. № 8. e0135931. doi:10.1371/journal.pone.0135931.
2. BOUSSAHA M., MICHOT P., LETAIEF R. ET AL. Construction of a large collection of small genome variations in French dairy and beef breeds using whole-genome sequences // Genet. Sel. Evol. 2016. Vol. 48. № 1. doi: 10.1186/s12711-016-0268-z.
3. BRAUD M., MAGEE D.A., PARK S.D.E. ET AL. Genome-wide microRNA binding site variation between extinct wild aurochs and modern cattle identifies candidate microRNA-regulated domestication genes // Front. Genet. 2017. Vol. 8. doi: 10.3389/fgene.2017.00003.
4. CHUNG N.C., SZYDA J., FRĄSZCZAK M. The 1000 Bull Genomes Project. Population structure analysis of bull genomes of European and Western ancestry // Sci. Reports. 2017. Vol. 7:40688. doi: 10.1038/srep40688.
5. COLE J.B., WIGGANS G.R., MA L. ET AL. Genome-wide association analysis of thirty one production, health, reproduction and body conformation traits in contemporary U.S. Holstein cows. BMC genomics. 2011. Vol. 12:408. doi: 10.1186/1471-2164-12-408 PMID: 21831322.
6. DAETWYLER H.D., CAPITAN A., PAUSCH H. ET AL. Whole-genome sequencing of 234 bulls facilitates mapping of monogenic and complex traits in cattle. // Nature Genetics. 2014. Vol. 46. P. 858–865, <http://dx.doi.org/10.1038/ng.3034>.
7. DO D.N., LI R., DUDEMAINE P.L., IBEAGHA-AWEMU E.M. MicroRNA roles in signalling during lactation: an insight from differential expression, time course and pathway analyses of deep sequence data. Sci Rep. 2017. Vol. 7:44605. doi: 10.1038/srep44605.
8. EDWARDS S.M., THOMSEN B., MADSEN P. ET AL. Partitioning of genomic variance reveals biological pathways associated with udder health and milk production traits in dairy cattle // Genetics Selection Evolution . 2015. Vol. 47:60. doi: 10.1186/s12711-015-0132-6.
9. GEORGES M., NIELSEN D., MACKINNON M. ET AL. Mapping quantitative trait loci controlling milk production in dairy cattle by exploiting progeny testing. Genetics. 1995. Vol. 139. № 2. P. 907–20. pmid: 7713441.
10. GUO J., JORJANI H., CARLBORG O. A genome-wide association study using international breeding-evaluation data identifies major loci affecting production traits and stature in the Brown Swiss cattle breed. BMC genetics. 2012. Vol. 13. № 1:1.
11. GUTIÉRREZ-GIL B., ARRANZ J.J., WIENER P. An interpretive review of selective sweep studies in *Bos taurus* cattle populations: identification of unique and shared

- selection signals across breeds //Front. Genet. 2015. Vol. 6. № 167. doi: 10.3389/fgene.2015.00167.
12. **НАММАМИ Н., РЕКИК В., БАСТИН С. ET AL.** Environmental sensitivity for milk yield in Luxembourg and Tunisian Holsteins by herd management level. *J Dairy Sci.* 2009. Vol. 92, № 9:4604-12. doi: 10.3168/jds.2008-1513.
 13. **НАММАМИ Н., РЕКИК В., СОЙЕУРТ Н. ET AL.** Accessing genotype by environment interaction using within- and across-country test-day random regression sire models. *J Anim Breed Genet.* 2009. Vol. 126. № 5. 366-77. doi: 10.1111/j.1439-0388.2008.00794.x.
 14. **НАММАМИ Н., РЕКИК В., СОЙЕУРТ Н. ET AL.** Genotype x environment interaction for milk yield in Holsteins using Luxembourg and Tunisian populations. *J Dairy Sci.* 2008. Vol. 91. № 9:3661-71. doi: 10.3168/jds.2008-1147.
 15. **НАММАМИ Н., РЕКИК В., СОЙЕУРТ Н. ET AL.** Genetic parameters for tunisian holsteins using a test-day random regression model. *J Dairy Sci.* 2008. Vol. 91. № 5:2118-26. doi: 10.3168/jds.2007-0382.
 16. **ИБЕАГНА-АВЕМУ Е.М., ЗHAO X.** Epigenetic marks: regulators of livestock phenotypes and conceivable sources of missing variation in livestock improvement programs. *Front. Genet.* 2015. Vol. 6:302. doi: 10.3389/fgene.2015.00302.
 17. **ISO-TOURU T., SAHANA G., GULDBRANDTSEN B.** Genome-wide association analysis of milk yield traits in Nordic Red Cattle using imputed whole genome sequence variants. // *BMC Genetics.* 2016. Vol. 17. № 55 doi 10.1186/s12863-016-0363-8.
 18. **JIANG J., GAO Y., HOU Y. ET AL.** Whole-Genome Resequencing of Holstein Bulls for Indel Discovery and Identification of Genes Associated with Milk Composition Traits in Dairy Cattle. 2016. *PLoS ONE.* Vol. 11. № 12. e0168946. doi:10.1371/journal.pone.0168946.
 19. **JIANG L., LIU J., SUN D. ET AL.** Genome wide association studies for milk production traits in Chinese Holstein population. *PLoS one.* 2010. Vol. 5. № 10. e13661. doi: 10.1371/journal.pone.0013661 pmid: 21048968.
 20. **MAI M., SAHANA G., CHRISTIANSEN F. ET AL.** A genome-wide association study for milk production traits in Danish Jersey cattle using a 50K single nucleotide polymorphism chip. *Journal of animal science.* 2010. Vol. 88. № 11. 3522-8. doi: 10.2527/jas.2009-2713 PMID: 20656975.
 21. **MEREDITH B.K., KEARNEY F.J., FINLAY E.K. ET AL.** Genome-wide associations for milk production and somatic cell score in Holstein-Friesian cattle in Ireland. *BMC genetics.* 2012. Vol. 13. № 1:1.
 22. **MINOZZI G., NICOLAZZI E.L., STELLA A. ET AL.** Genome wide analysis of fertility and production traits in Italian Holstein cattle. *PLoS One.* 2013. Vol. 8. № 11. e80219. doi: 10.1371/journal.pone.0080219 PMID: 24265800.
 23. **SCHOPEN G., VISKER M., KOKS P. ET AL.** Whole-genome association study for milk protein composition in dairy cattle. *Journal of dairy science.* 2011. Vol. 94. № 6:3148-58. doi: 10.3168/jds.2010-4030 pmid: 2160-5784.
 24. **STRUCKEN E.M., LAURENSEN Y.C.S.M., BROCKMANN G.A.** Go with the flow—biology and genetics of the lactation cycle. *Front. Genet.* 2015. Vol. 6. № 118. doi: 10.3389/fgene.2015.00118.
 25. **TE PAS M.F.W., MADSEN J., CALUS M.P.L. ET AL.** The Importance of Endophenotypes to Evaluate the Relationship between Genotype and External Phenotype. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. № 2, 472; doi:10.3390/ijms18020472.
 26. **WANG D., LIANG G., WANG B. ET AL.** Systematic microRNAome profiling reveals the roles of microRNAs in milk protein metabolism and quality: insights on low-quality forage utilization. *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6, 21194; doi: 10.1038/srep21194.
 27. **XU L., COLE J.B., BICKHART D.M. ET AL.** Genome wide CNV analysis reveals additional variants associated with milk production traits in Holsteins // *BMC Genomics.* 2014. Vol. 15:683 <http://www.biomedcentral.com/1471-2164/15/683>.
 28. **ZHAO F., MCPARLAND S., KEARNEY F. ET AL.** Detection of selection signatures in dairy and beef cattle using high-density genomic information // *Genetics Selection Evolution.* 2015. Vol. 47. № 49. doi: 10.1186/s12711-015-0127-3.

Глазко Валерий Иванович,

д.с.-х.н., профессор, академик РАСХН (иностранный член), ведущий сотрудник Центра экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий, зав. Центром нанобиотехнологий Российского государственного аграрного университета – МСХА имени К.А. Тимирязева
☎ тел.: +7 (916) 145-38-60, e-mail: vigvalery@gmail.com

Косовский Глеб Юрьевич,

д.б.н., директор Центра экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий

☎ 127422 г. Москва, ул. Костякова, д. 12, стр. 4,
Центр экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий (ЦЭЭРБ)

Глазко Татьяна Теодоровна,

д.с.-х.н., профессор кафедры кормления и разведения животных Российского государственного аграрного университета – МСХА имени К.А. Тимирязева, ведущий сотрудник Центра экспериментальной эмбриологии и репродуктивных биотехнологий (ЦЭЭРБ)

☎ 127550 г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 49,
Российский государственный аграрный университет – МСХА им К.А. Тимирязева
тел.: +7 (915) 301-89-60, e-mail: tgazlko@rambler.ru