

УТВЕРЖДАЮ

Директор ИЭФ УрО РАН

д.ф.-м.н. Станислав Анатольевич

Чайковский

"28" октября 2016 г.

## ОТЗЫВ

ведущей организации на диссертационную работу  
АЛЕНЬКИНОЙ Ирины Владимировны «Мессбауэровская спектроскопия с  
высоким скоростным разрешением наноразмерных «железных ядер» в  
макромолекулах ферритина и его аналогов», представленную на соискание  
ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям  
01.04.07 – Физика конденсированного состояния  
03.01.02 – Биофизика

Диссертационная работа Аленькиной И.В. посвящена исследованию особенностей структуры наноразмерных «железных ядер» в макромолекулах ферритина из различных живых объектов и фармацевтически важных аналогов ферритина методом мессбауэровской спектроскопии с высоким скоростным разрешением.

Актуальность исследования заключается, с одной стороны, в выборе объекта исследования. В качестве таковых выбраны представляющие несомненный интерес, как с чисто научной, так и с практической точек зрения, наночастицы, синтезирующиеся в живых организмах, и их аналоги (представленные «железными ядрами» белка ферритина и его фармацевтически важных аналогов). С другой стороны важным является выбор метода исследования – мессбауэровской спектроскопии с высоким скоростным разрешением, тогда как все известные исследования ферритина, и тканей его содержащих, ранее проводились методом мессбауэровской

спектроскопии с существенно более низким скоростным разрешением. Это не позволяло получать оценки параметров на основе детально проработанных моделей мессбауэровских спектров, отражающих специфику исследуемых объектов, и с надлежащей степенью детальности изучать особенности структуры наноразмерных «железных ядер».

Целью рецензируемой работы Аленькиной И.В. являлось изучение особенностей структуры наноразмерных «железных ядер» в макромолекулах ферритина и его фармацевтически важных аналогов, а также в железодепонирующих белках, в составе тканей печени и селезенки (в норме и при злокачественных заболеваниях системы крови) методом мессбауэровской спектроскопии с высоким скоростным разрешением.

В качестве объектов исследования выбраны образцы выделенного ферритина печени человека, образцы бактерий и тканей, содержащих ферритин (взятых из селезенки и печени человека и куриц в норме и при злокачественных заболеваниях системы крови) и, кроме того, фармацевтически важные аналоги ферритина – промышленно выпускаемые препараты для лечения железодефицитной анемии: Имферон, Мальтофер®, Феррум Лек.

На начальном этапе работы исследуемые образцы были предварительно изучены с помощью различных физических и химических методов, в результате чего были получены следующие характеристики: химический состав препаратов Мальтофер® и Феррум Лек, фазовый состав образцов ферритина и препаратов Мальтофер® и Феррум Лек, магнитные характеристики этих образцов, распределение по размерам «железных ядер» выделенного ферритина с определением среднего диаметра «железного ядра».

Измерение мессбауэровских спектров проводилось с высоким и традиционным, более низким, разрешением, что обосновано выбором температурных диапазонов измерений. Спектры, измеренные с высоким

скоростным разрешением, были аппроксимированы в рамках двух подходов: модель гомогенного и гетерогенного «железного ядра».

**Достоверность** полученных результатов и **обоснованность выводов**, изложенных в работе, обеспечены использованием современного аттестованного оборудования и взаимодополняющих методов исследований, в том числе прецизионного высокостабильного мессбауэровского спектрометрического комплекса с высоким скоростным разрешением и малой инструментальной ошибкой в определении параметров, минимальной ошибкой поддержания температуры в азотном криостате с движущимся поглотителем (менее  $\pm 1$  К).

Среди **наиболее существенных научных результатов** можно отметить следующие: **получены** оценки параметров сверхтонкой структуры  $^{57}\text{Fe}$  в «железных ядрах» образцов выделенного ферритина печени человека, ферритина бактерий *Azospirillum brasilense* (штамм Sp245), фармацевтических препаратов Имферон, Мальтофер® и Феррум Лек; **обнаружены** температурные зависимости мессбауэровских параметров, демонстрирующие аномальное поведение; **выявлены** различия состояний «железных ядер» в исследуемых образцах; **установлены** отличия в содержании железа и доле более и менее плотно упакованных областей наноразмерных «железных ядер» в нескольких образцах тканей печени и селезенки здоровых людей и больных злокачественными заболеваниями системы крови;

**Практическая значимость результатов исследования** заключается в разработке нового подхода к аппроксимации мессбауэровских спектров суперпозицией нескольких компонент, на основании которого предположена новая более сложная гетерогенная модель структуры наноразмерных «железных ядер». Полученные данные о структуре «железных ядер» в исследуемых аналогах ферритина могут быть использованы в целях разработки и контроля новых, более эффективных фармацевтических

препаратов для лечения железодефицитной анемии.

Результаты диссертационной работы могут быть использованы в профильных научных лабораториях институтов РАН и высших учебных заведений, при подготовке новых курсов по физике наноразмерных материалов, материаловедению, молекулярной и медицинской биофизике.

Результаты диссертационной работы Аленькиной И.В. широко представлены на 27 международных конференциях и получили высокую оценку специалистов. Они опубликованы в 50 научных работах, в том числе имеется 17 публикаций в рецензируемых журналах из перечня ВАК РФ.

По работе имеются следующие вопросы и замечания:

1. В диссертации и в автореферате использовано, на наш взгляд, некорректное выражение «изменение изомерного сдвига обусловлено эффектом Доплера второго порядка». Поскольку изомерный и температурный сдвиг – это два разных понятия, лучше, вероятно, было написать: «дополнительный сдвиг спектра, обусловленный эффектом Доплера...» и везде то же относительно сдвига экспериментальных спектров в зависимости от температуры.
2. Цифры и подписи на графиках очень мелкие, особенно в автореферате. Надо было предусмотреть «эффект уменьшения» формата.
3. В работе нет исчерпывающего объяснения, каким образом нормировались измерения величины резонансного эффекта в тканях здоровых и больных людей. Не могло ли быть так, что, например, какие-то, не содержащие железа вещества, по-разному связывали воду, находясь в твердом состоянии (возможно в разном количестве), в этих тканях?

Сделанные замечания не снижают общей положительной оценки рецензируемой диссертационной работы.

В целом можно отметить, что диссертация Аленькиной И.В.

«Мессбауэровская спектроскопия с высоким скоростным разрешением наноразмерных «железных ядер» в макромолекулах ферритина и его аналогов» представляет собой завершённую научно-исследовательскую работу, в которой решена задача изучения особенностей структуры наноразмерных «железных ядер» в форме ферригидрита или акагенита с различной степенью плотности упаковки, синтезированных в живом организме в белке ферритине и в промышленных условиях при создании фармацевтических аналогов ферритина. Выводы диссертации надёжно обоснованы. Содержание диссертации и автореферата соответствует заявленным специальностям: 01.04.07 – Физика конденсированного состояния и 03.01.02 – Биофизика. Главы 3–5 диссертации соответствуют областям исследования 1 «Теоретическое и экспериментальное изучение физической природы свойств металлов и их сплавов, неорганических и органических соединений, диэлектриков и в том числе материалов световодов как в твёрдом, так и в аморфном состоянии в зависимости от их химического, изотопного состава, температуры и давления», 3 «Изучение экспериментального состояния конденсированных веществ (сильное сжатие, ударные воздействия, изменение гравитационных полей, низкие температуры), фазовых переходов в них и их фазовые диаграммы состояния» и 6 «Разработка экспериментальных методов изучения физических свойств и создание физических основ промышленной технологии получения материалов с определёнными свойствами» Паспорта специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния, так как проведены экспериментальные исследования физической природы таких неорганических соединений, как наноразмерные ферригидрит и акагенит, имеющих структурные особенности, при различных температурах, получены оценки температуры Дебая; выявлены низкотемпературные аномалии в поведении некоторых мессбауэровских параметров, свидетельствующие о низкотемпературных структурных перестройках в «железных ядрах» ферритина и его аналога, а также предположительно, о

фазовом переходе; предложена новая модель гетерогенной структуры «железных ядер», получен ряд новых фундаментальных результатов о структурных особенностях наноразмерных «железных ядер». Данные для фармацевтических аналогов ферритина могут быть использованы для физического контроля при разработке новых аналогичных препаратов с заданными свойствами. Главы 3–5 диссертации соответствуют области исследования «Молекулярная биофизика» в части «биофизика белка» Паспорта специальности 03.01.02 – «Биофизика», поскольку в них исследуются физические свойства белка ферритина, особенности структуры его «железного ядра» в различных организмах и условиях, которые позволяют с большей точностью оценить физические параметры, в частности, параметры сверхтонкой структуры ядер  $^{57}\text{Fe}$  в ферритине. Кроме этого, Глава 5 диссертации соответствует области «Биофизика сложных систем» в части «медицинская биофизика» Паспорта специальности 03.01.02 – «Биофизика», поскольку в ней исследуются физические свойства тканей селезенки и печени в норме и при злокачественных заболеваниях системы крови, на основании результатов которых были сделаны выводы об отличии структуры «железных ядер» железодепонирующих белков в тканях селезенки и печени в норме и при патологии.

В целом, диссертационная работа соответствует требованиям, установленным п. 9 Положения о присуждении ученых степеней. Текст диссертации, представляющей собой самостоятельную научно-квалификационную работу, не содержит заимствованного материала без ссылки на автора или источник заимствования и не содержит результатов научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов.

Диссертационная работа и отзыв на нее обсуждены и приняты на расширенном научном семинаре лаборатории пучковых воздействий Института электрофизики УрО РАН 19 октября 2016 года. По мнению участников обсуждения, автор рецензируемой работы, – Аленькина И.В., по

объему, содержанию и качеству выполненных исследований, безусловно, заслуживает присуждения ей искомой ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям: 01.04.07 – Физика конденсированного состояния и 03.01.02 – Биофизика.

Отзыв на диссертационную работу И.В. Аленькиной подготовлен заведующим лабораторией пучковых воздействий, доктором физико-математических наук, профессором Овчинниковым Владимиром Владимировичем.

Председатель семинара,  
заведующий лабораторией пучковых  
воздействий ИЭФ УрО РАН,  
доктор физико-математических наук,  
профессор  
телефон: +7(343)2678774, +7(343)2678712  
адрес электронной почты: [vladimir@iep.ur](mailto:vladimir@iep.ur)

В.В. Овчинников

[05@rambler.ru](mailto:05@rambler.ru)

Полное наименование организации:  
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт  
электрофизики Уральского отделения Российской академии наук  
Краткое наименование: ИЭФ УрО РАН  
Адрес: 620016, Екатеринбург, ул. Амундсена, 106  
Телефон: (343)267-87-96  
Факс: (343)267-87-94  
E-mail: [admin@iep.uran.ru](mailto:admin@iep.uran.ru)  
<http://www.iep.uran.ru>