

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.285.02
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА»,
МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ
УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 02.12.2016 г. № 31

О присуждении Аленькиной Ирине Владимировне, гражданство Российской Федерации, ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Мессбауэровская спектроскопия с высоким скоростным разрешением наноразмерных «железных ядер» в макромолекулах ферритина и его аналогов» по специальностям 01.04.07 – Физика конденсированного состояния и 03.01.02 – Биофизика принята к защите 24 июня 2016 г., протокол № 20, диссертационным советом Д 212.285.02 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России; 620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19; созданным приказом Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель, Аленькина Ирина Владимировна, 1987 года рождения.

В 2011 г. окончила ФГАОУ ВПО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по направлению «Биомедицинская инженерия»; в 2016 г. окончила заочную аспирантуру ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина» по специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния; работает в должности инженера-

исследователя кафедры физических методов и приборов контроля качества Физико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России.

Диссертация выполнена на кафедре экспериментальной физики и кафедре физических методов и приборов контроля качества Физико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Минобрнауки России.

Научный руководитель – доктор физико-математических наук, Оштрах Михаил Иосифович, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина», Физико-технологический институт, кафедра физических методов и приборов контроля качества, главный научный сотрудник.

Официальные оппоненты:

Пресняков Игорь Александрович – доктор физико-математических наук, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Химический факультет, кафедра радиохимии, ведущий научный сотрудник;

Филиппов Валентин Петрович – доктор физико-математических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», кафедра прикладной ядерной физики, профессор,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт электрофизики Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург – в своем положительном заключении, подписанном Овчинниковым Владимиром Владимировичем, доктором физико-математических наук, профессором, заведующим лабораторией пучковых воздействий, указала, что диссертационная работа Аленькиной Ирины Владимировны является законченной научно-

квалификационной работой, которая посвящена изучению особенностей структуры наноразмерных железных ядер в макромолекулах ферритина и его фармацевтически важных аналогов, а также в железодепонирующих белках в тканях печени и селезенки в норме и при злокачественных заболеваниях системы крови методом мессбауэровской спектроскопии с высоким скоростным разрешением. Диссертационная работа полностью удовлетворяет требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Аленкина Ирина Владимировна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата физико-математических наук по специальностям 01.04.07 – Физика конденсированного состояния и 03.01.02 – Биофизика.

Соискатель имеет 50 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации 50 работ, опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 17. Другие публикации представлены в виде главы в коллективной монографии; 1 статьи в межвузовском сборнике научных работ; 31 тезиса докладов, опубликованных в сборниках научных трудов международных научных конференций. Общий объем опубликованных работ – 8,73 п.л., авторский вклад – 2,66 п.л.

Наиболее значительные научные работы по теме диссертации:

статьи в рецензируемых научных журналах, определенных ВАК России:

1. Oshtrakh, M.I. Structural variations of the iron cores in human liver ferritin and its pharmaceutically important models: a comparative study using Mössbauer spectroscopy with a high velocity resolution / M.I. Oshtrakh, **I.V. Alenkina**, S.M. Dubiel, V.A. Semionkin // Journal of Molecular Structure. – 2011 – V. 993. – P. 287–291 (0,3 п.л./ 0,18 п.л).

2. Oshtrakh, M.I. Mössbauer spectroscopy with a high velocity resolution in the study of iron-containing proteins and model compounds / M.I. Oshtrakh, **I.V. Alenkina**, O.B. Milder, V.A. Semionkin // Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy. – 2011. – V. 79. – P. 777–783 (0,44 п.л./ 0,12 п.л).

3. **Alenkina, I.V.**, Comparative study of the iron cores in human liver ferritin,

its pharmaceutical models and ferritin in chicken liver and spleen tissues using Mössbauer spectroscopy with a high velocity resolution / **I.V. Alenkina**, M.I. Oshtrakh, Yu.V. Klepova, S.M. Dubiel, N.V. Sadovnikov, V.A. Semionkin // *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2013. – V. 100. – P. 88–93 (0,38 п.л./ 0,18 п.л.).

4. **Аленькина, И.В.** Сравнительное исследование наноразмерных «железных ядер» в ферритине печени человека и его фармацевтически важных моделях – препаратах Мальтофер® и Феррум Лек, методом мессбауэровской спектроскопии / **И.В. Аленькина**, М.И. Оштрах, В.А. Семенкин, Э. Кузманн // *Известия РАН, серия физическая*. – 2013. – Т. 77 (№ 6). – С. 818–823 (0,38 п.л./ 0,18 п.л.).

5. Oshtrakh, M.I. Anomalous Mössbauer line broadening for nanosized hydrous ferric oxide cores in ferritin and its pharmaceutical analogue Ferrum Lek in the temperature range 295–90 K / M.I. Oshtrakh, **I.V. Alenkina**, E. Kuzmann, Z. Klencsár, V.A. Semionkin // *Journal of Nanoparticle Research*. – 2014. – V. 16. – № 2363 (0,5 п.л./ 0,12 п.л.).

6. **Alenkina, I.V.** ^{57}Fe Mössbauer spectroscopy and electron paramagnetic resonance studies of human liver ferritin, Ferrum Lek and Maltofer® / **I.V. Alenkina**, M.I. Oshtrakh, Z. Klencsár, E. Kuzmann, A.V. Chukin, V.A. Semionkin // *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2014. – V. 130. – P. 24–36 (0,8 п.л./ 0,25 п.л.).

7. **Alenkina, I.V.** Study of the rhizobacterium *Azospirillum brasilense* Sp245 using Mössbauer spectroscopy with a high velocity resolution: implication for the analysis of ferritin-like iron cores / **I.V. Alenkina**, M.I. Oshtrakh, A.V. Tugarova, B. Biró, V.A. Semionkin, A.A. Kamnev // *Journal of Molecular Structure*. – 2014. – V. 1073. – P. 181–186 (0,37 п.л./ 0,12 п.л.).

8. **Alenkina, I.V.** Mössbauer spectroscopy of human liver ferritin and its analogue Ferrum Lek in the temperature range 295–90 K: Comparison within the homogeneous iron core model / **I.V. Alenkina**, M.I. Oshtrakh, Z. Klencsár, E. Kuzmann, V.A. Semionkin // *Proceedings of the International Conference “Mössbauer Spectroscopy in*

Materials Science 2014”); Eds. J. Tuček, M. Miglierini. – New York: Melville, 2014. – V. 1622. – P. 142–148 (0,44 п.л./ 0,12 п.л.).

9. Felner, I. Peculiar magnetic observations in pathological human liver / I. Felner, I.V. **Alenkina**, A.V. Vinogradov, M.I. Oshtrakh // Journal of Magnetism and Magnetic Materials. – 2016. – V. 399. – P. 118–122 (0,31 п.л./ 0,06 п.л.).

10. **Alenkina, I.V.** Iron in spleen and liver: some cases of normal tissues and tissues from patients with hematological malignancies / **I.V. Alenkina**, M.I. Oshtrakh, I. Felner, A.V. Vinogradov, T.S. Konstantinova, V.A. Semionkin // Proceedings of the International conference “Mössbauer Spectroscopy in Materials Science 2016”; AIP Conference Proceedings, Eds. J. Tuček, M. Miglierini. – 2016. – V. 1781. – P. 020010-1–020010-12 (0,75 п.л./ 0,15 п.л.)

На автореферат поступило 7 положительных отзывов от:

1. Литвинова Антона Викторовича, кандидата технических наук, старшего научного сотрудника Отдела материаловедения ФГБУН Институт физики металлов имени М.Н. Михеева Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург). Содержит замечание: при постановке задач работы автором крайне узко обобщены методы исследования, а при описании искомых итогов путем измерения мессбауэровских спектров акцент ставится на приложение одного и того же метода к разным объектам. Правильнее было бы выделить именно объекты исследования и ставить задачи применительно к ним, прилагая соответствующие методы. Кроме того, не следовало бы вообще «измерение» полагать задачей.

2. Баюкова Олега Артемьевича, доктора физико-математических наук, ведущего научного сотрудника лаборатории резонансных свойств магнитоупорядоченных веществ, и Столяра Сергея Викторовича, доктора физико-математических наук, доцента, старшего научного сотрудника лаборатории физики магнитных пленок, ФГБУН Институт физики им. Л.В. Киренского Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения Федеральный исследовательский центр

«Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Красноярск). Без замечаний.

3. Камнева Александра Анатольевича, доктора химических наук, профессора, ведущего научного сотрудника лаборатории биохимии ФГБУН Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН (г. Саратов). Содержит вопросы и замечания: 1) в автореферате и в тексте самой диссертации минерал акаганеит (названный по месту обнаружения – руднику Акаган) представлен как «акагенит»; 2) используемое в подписях к рисункам 1 и 2 (с. 13) выражение «на прямом ходе» является нежелательным жаргонизмом, который может быть непонятен специалистам, не знакомым с методологией измерений ЯГР-спектров; 3) на с. 16 при описании исследований железосодержащих компонентов в бактерии указано, что два образца были приготовлены «в различных средах». На самом деле бактерии выращивали в одной среде, а образцы 1 и 2 отличались временем инкубации перед лиофилизацией; 4) важно отметить, что в данном случае были измерены спектры ЯГР не ферритина бактерий, как можно полагать из текста на с. 16 и подписи к рис. 9, а содержащей ферритин лиофилизированной бактериальной биомассы (что отражено в диссертации, раздел 2.1.4). Последняя, в частности, содержала также следы железа(II), что зафиксировано на спектре образца 1.

4. Любутина Игоря Савельевича, доктора физико-математических наук, профессора, заведующего отделом ядерных методов и магнитных структур Федерального научно-исследовательского центра «Кристаллография и фотоника» Российской академии наук (г. Москва). Без замечаний.

5. Отзыв Мушников Николая Варфоломеевича, академика РАН, доктора физико-математических наук, заведующего отделом магнитных материалов ФГБУН Институт физики металлов им. М.Н. Михеева Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург). Содержит замечание: использование выражения «величина барьера энергии

магнитной анизотропии» в отрыве от результатов магнитных измерений выглядит недостаточно обоснованным. В тексте нет упоминания о суперпарамагнетизме исследуемых наночастиц. Вероятно, корректнее было бы говорить о различиях температур блокировки ферритина печени человека и медицинских препаратов.

6. Габбасова Рауля Рамилевича, кандидата физико-математических наук, инженера-исследователя Лаборатории гамма-резонансной спектроскопии Отдела фотоники Отделения фотоники и аддитивных технологий Курчатовского комплекса нано-, бионаук, информационных и когнитивных технологий, и социогуманитарных наук ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» (г. Москва). Содержит вопросы и замечания: 1) в четвертой главе при аппроксимации мессбауэровских спектров автор основывается на модели «гетерогенного железного ядра», которая лишь бегло упоминается в автореферате. Для лучшего понимания работы было бы полезно более подробное изложение данной модели или добавление литературных ссылок; 2) некоторые мессбауэровские спектры препарата Феррум Лек (рис. 3 и 6) имеют величину эффекта поглощения, достигающую 20 %. Известно, что в таких случаях имеют место нелинейные эффекты, связанные с самопоглощением гамма-квантов в образце, что вызывает дополнительное уширение линий в спектре и отклонение ее формы от лоренцевой. Поэтому перед аппроксимацией спектров их форму необходимо было скорректировать с помощью интеграла пропускания, учитывающего толщину поглотителя.

7. Семенова Валентина Георгиевича, доктора физико-математических наук, профессора кафедры аналитической химии ФГБОУ ВО «Санкт-петербургский государственный университет» (г. Санкт-Петербург). Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается известностью их научных достижений, большим научным вкладом и авторитетом в области исследований различных наночастиц, а

также высокой научной компетентностью в методологических и практических аспектах применения метода мессбауэровской спектроскопии.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

– **установлено**, что с помощью существующей физической модели «core-shell» для наноразмерных «железных ядер» ферритина невозможно адекватно аппроксимировать мессбауэровские спектры ферритина и его аналогов, измеренных с высоким скоростным разрешением;

– **разработан** новый подход к аппроксимации многокомпонентных мессбауэровских спектров ферритина и его фармацевтических аналогов на основе гетерогенной модели «железного ядра», в которой каждая компонента связана с соответствующим слоем/областью/нанодоменом «железного ядра» с внутренней гомогенной структурой, но отличающейся от других слоев/областей/нанодоменов;

– **обнаружено** аномальное изменение ширин линий и нормированных площадей мессбауэровских спектров, а также относительных площадей и изомерных сдвигов некоторых компонент спектров исследуемых образцов при понижении температуры;

– **предположено**, что аномальное изменение мессбауэровских параметров ферритина и его аналогов является следствием низкотемпературных структурных перестроек в областях/слоях/нанодоменах «железных ядер»;

– **предложена** новая, более сложная структура наноразмерных «железных ядер» ферритина и его аналогов, предполагающая наличие нескольких гомогенных слоев/областей/нанодоменов, отличающихся между собой по плотности упаковки;

– **показано** отличие в долях более и менее плотно упакованных областей наноразмерных «железных ядер» ферритина в исследованных образцах тканей печени и селезенки человека в норме и при злокачественных заболеваниях системы крови;

– **обнаружены** отличия параметров сверхтонкой структуры компонент мессбауэровских спектров исследуемых образцов, измеренных с высоким скоростным разрешением.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что:

– **получены** отличия параметров сверхтонкой структуры ядер ^{57}Fe в «железных ядрах» ферритина печени человека, его фармацевтически важных аналогов – препаратов Имферон, Мальтофер® и Феррум Лек, ферритина бактерий, а также тканей печени и селезенки человека, содержащих железодепонирующие белки, в норме и при злокачественных заболеваниях системы крови;

– **получены** оценки температуры Дебая для атомов железа в ферритине печени человека и в препарате Феррум Лек.

Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:

– **показаны** преимущества применения прецизионного высокостабильного мессбауэровского спектрометрического комплекса с высоким скоростным разрешением для получения более детальной информации об особенностях структуры наноразмерных «железных ядер» в исследуемых образцах;

– **показано**, что новый разработанный подход к аппроксимации многокомпонентных мессбауэровских спектров может быть использован при исследовании ферритина бактерий, а также в дальнейшем может быть использован для исследования аналогичных объектов методом мессбауэровской спектроскопии;

– данные об особенностях структуры и подходы к исследованию наноразмерных «железных ядер» в ферритине и его аналогах могут быть использованы для разработки и контроля качества новых, более эффективных препаратов для лечения железodefицитной анемии.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

– экспериментальные результаты являются достоверными, что

обеспечивается применением современного, аттестованного и калиброванного оборудования, включая прецизионный высокостабильный мессбауэровский спектрометрический комплекс с высоким скоростным разрешением и малой инструментальной ошибкой, а также необходимой статистикой экспериментов, применением современных методов обработки экспериментальных данных;

– проведена аттестация исследуемых объектов с помощью дополнительных методик исследования на сертифицированном оборудовании при содействии квалифицированных сотрудников;

– все эксперименты и результаты аппроксимации являются воспроизводимыми;

– для всех мессбауэровских параметров приведена оценка статистических и инструментальных ошибок, для температуры Дебая приведены расчетные ошибки, для оценки качества аппроксимации спектров приведены разностные спектры;

– полученные результаты измерений мессбауэровских спектров ферритина и его аналогов с высоким скоростным разрешением на данный момент не имеют в мире аналогов для сравнения и позволяют расширить существующие физические модели, основанные на результатах измерений мессбауэровских спектров с низким скоростным разрешением. Однако эти результаты сопоставимы с известными литературными данными о структурных особенностях «железных ядер» в ферритине.

Личный вклад соискателя состоит в активном участии в получении всех основных экспериментальных и теоретических результатов работы, разработке экспериментальных методик, обработке и интерпретации экспериментальных данных, а также в подготовке всех публикаций по теме диссертации.

Диссертация Аленькиной Ирины Владимировны соответствует п. 9 Положения о присуждении ученых степеней и является научно-квалификационной работой, которая содержит решение научных задач по

исследованию особенностей структуры наноразмерных «железных ядер» в макромолекулах ферритина и его фармацевтически важных аналогов, а также в железодепонирующих белках в тканях печени и селезенки здоровых людей и больных злокачественными заболеваниями системы крови методом мессбауэровской спектроскопии с высоким скоростным разрешением, что имеет существенное значение для развития физики конденсированного состояния и биофизики.

На заседании 02 декабря 2016 г. диссертационный совет принял решение присудить Аленькиной И.В. ученую степень кандидата физико-математических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 6 докторов наук по специальности 01.04.07 – Физика конденсированного состояния и 3 доктора наук по специальности 03.01.02 – Биофизика, участвовавших в заседании, из 22 человек, входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за – 19, против – нет, недействительных бюллетеней – 2.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Огородников Игорь Николаевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Ищенко Алексей Владимирович

02 декабря 2016 г.

