

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 720.001.06,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ  
ОБЪЕДИНЁННОГО ИНСТИТУТА ЯДЕРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
(МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕЖПРАВИТЕЛЬСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ)  
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЁНОЙ СТЕПЕНИ  
КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 28 января 2019 г. № 250

о присуждении **Горшковой Юлии Евгеньевне** ученой степени кандидата физико-математических наук.

Диссертация «Структура и взаимодействие липидных мембран в присутствии ионов кальция и полярных молекул по данным малоуглового рассеяния» по специальности 01.04.07 – физика конденсированного состояния принята к защите 19 января 2018 года, протокол №245 диссертационным советом Д 720.001.06 на базе международной межправительственной организации Объединённый институт ядерных исследований, 141980, г. Дубна Московской обл., ул. Жолио-Кюри, д. 6, созданного приказом и приказом №105/НК от 11.04.2012.

Соискатель Горшкова Юлия Евгеньевна 1975 года рождения. В 1997 году соискатель окончила Тульский государственный педагогический университет (Менделеевская ул., 7, Тула, Тульская обл., 300041). Соискатель окончила аспирантуру Тульского государственного педагогического университета в 2000 году и в настоящее время работает в должности научного сотрудника Научно-экспериментального отдела нейтронных исследований конденсированных сред Лаборатории нейтронной физики имени И.М. Франка Объединенного института ядерных исследований (141980, г. Дубна Московской обл., ул. Жолио-Кюри, д. 6).

Диссертация выполнена в Лаборатории нейтронной физики имени И.М.Франка в Международной межправительственной организации Объединенный институт ядерных исследований (141980, г. Дубна Московской обл., ул. Жолио-Кюри, д. 6).

Научный руководитель – Горделий Валентин Иванович, кандидат физико-математических наук, консультант группы ЮМО Научно-экспериментального отдела нейтронных исследований конденсированных сред Лаборатории нейтронной физики имени И.М. Франка Объединенного института ядерных исследований (141980, г. Дубна Московской обл., ул. Жолио-Кюри, д. 6).

Официальные оппоненты: Чупин Владимир Викторович, доктор химических наук, доцент, заведующий кафедрой биофизики, заведующий лабораторией химии и физики липидов, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (государственный университет)» и Петухов Максим Владимирович, кандидат физико-математических наук, и.о. старшего научного сотрудника, Федеральное государственное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр «Кристаллография и фотоника» Российской Академии Наук, дали положительные отзывы о диссертации.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский Институт", г. Гатчина в своём положительном заключении (заключение подготовили Шилин В.А., кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник, и Лебедев В.Т., доктор физико-математических наук, зав. лабораторией нейтронных, физико-химических исследований, ведущий научный сотрудник) подписанным зам. директора по научной работе НИЦ "Курчатовский Институт" – ПИЯФ, доктором биологических наук Саранцевой С.В., указали, что диссертация Ю.Е. Горшковой посвящена ключевым проблемам физики конденсированного состояния в области, где особенно

эффективны ядерно-физические методы изучения сложных молекулярных структур – биологически мембран. Актуальность работы обусловлена важностью детального анализа строения мембран для понимания биологических функций мембран, развития наук о живой природе в целом. Систематизированное изучение локализации неполярных молекул (сульфоксидов) и распределение ионов кальция на поверхности мембран позволило выявить изменение структуры мембран и межмембранных взаимодействий.

Впервые детально изучен переход мультислойных везикул из «связанного» состояния в «несвязанное». Показано, что переход носит непрерывный характер, найдены критические параметры – концентрация ионов кальция в зависимости от температурного режима опытов, плотности поверхностного заряда, изменения энергии Гиббса. Установлено, что процесс связывания ионов кальция с мембраной является экзотермическим. Определена роль гидрофобных взаимодействий в образовании комплекса сульфоксид-липид. По результатам нейтронных опытов в реальном времени по кинетике слияния мембран в присутствии сульфоксидов предложена физическая модель этого процесса. Полученные результаты важны и в практическом аспекте, в частности, модификация транспортных свойств мембран путем их слияния в присутствии агентов слияния, рассмотренных в работе, важна для понимания механизма доставки лекарств внутрь клетки.

Соискатель имеет 19 опубликованных работ ( $h$ -индекс = 4), в том числе по теме диссертации опубликовано 6 работ в научных журналах, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций, имеющих переводные версии и в зарубежных научных изданиях, цитируемых базой данных Scopus; 24 работы опубликовано в материалах всероссийских и международных конференций и симпозиумов.

Наиболее значимые научные работы по теме:

1. **Горшкова Ю.Е.**, Горделий В.И., Исследование взаимодействия диметилсульфоксида с липидными мембранами с помощью малоуглового рассеяния нейтронов, (2007) Кристаллография, Т. 52, № 3, с. 560-563.
2. Куклин А.И., Рогов А.Д., **Горшкова Ю.Е.**, Утробин П.К., Ковалев Ю.С., Рогачев А.В., Иваньков О.И., Кутузов С.А., Соловьев Д.В., Горделий В.И., Анализ спектров и потоков от криогенных и тепловых замедлителей нейтронов реактора ИБР-2 по результатам моделирования и экспериментов на установке малоуглового рассеяния ЮМО, (2011) Письма в ЭЧАЯ, т. 8, №2(165), с. 200-217.
3. **Gorshkova, Yu.E.**, Ivankov, O.I., Kuklin, A.I., Gordeliy, V.I. Investigation of DESO/LIPID membranes interaction by X-ray scattering (2012) IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series, 351 (1), art. no. 012006. DOI: 10.1088/1742-6596/351/1/012006
4. **Gorshkova, Yu.E.** Fusion of unilamellar DMPC vesicles in presence of the sulfoxides: Effect of time and concentration (2015) Journal of Optoelectronics and Advanced Materials, 17 (9-10), pp. 1532-1537.
5. **Ю. Е. Горшкова**, А. И. Куклин, В. И. Горделий, Структура и фазовые переходы мультислойных везикул ДМФХ в присутствии ионов Ca<sup>2+</sup>, (2016) Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования, № 11, с. 34–45. DOI: 10.7868/S0207352816110068
6. **Gorshkova, Yu.E.**, Ivankov, O.I. Structure and phase transitions of the multilamellar DMPC membranes in presence of the DMSO and DESO sulfoxides (2017) IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 848, 012014. DOI: 10.1088/1742-6596/848/1/012014

В диссертации не выявлены недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается необходимостью оценки диссертации, посвящённой как, проведению многочисленных прецизионных экспериментов, обработке значительного объёма экспериментальных данных, так и анализу полученных данных

методами малоуглового рассеяния. Официальные оппоненты пользуются высоким авторитетом среди специалистов в физике конденсированного состояния вещества, продолжают активно работать в своих областях, имеют многочисленные публикации в ведущих научных изданиях. Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра "Курчатовский Институт" широко известен современной экспериментальной базой и развитием исследований в области физики конденсированного состояния.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований впервые определена критическая концентрация ионов кальция, при которой мультислойные везикулы фосфатидилхолиновых (ФХ) мембран в избытке растворителя переходят из «связанного» состояния в «несвязанное», и впервые показано, что эта концентрация зависит от способа приготовления образцов и температурного режима проведения эксперимента. Предложен новый метод точного определения константы связывания двухвалентных катионов с липидным бислоем на основе данных малоуглового рассеяния. В работе продемонстрированы уникальные возможности малоуглового нейтронного рассеяния для определения константы связывания комплексов  $\text{Ca}^{2+}$ -липид и ряда важных термодинамических параметров; определено, что процесс связывания ионов кальция с ФХ мембраной является экзотермическим. На основе данных малоуглового нейтронного рассеяния впервые проведены расчеты, позволяющие количественно оценить изменение ориентации  $\text{P}^-\text{N}^+$  диполя при взаимодействии ионов кальция с полярной головой ФХ мембран.

Диссертантом впервые исследовано влияние диэтилсульфоксида на структуру и свойства ФХ мембран в избытке растворителя с помощью методов малоуглового нейтронного и рентгеновского рассеяния, что позволило провести сравнительный анализ с хорошо изученным диэтилсульфоксидом и выявить роль гидрофобных взаимодействий при образовании комплекса

сульфоксид-липид. Впервые с помощью метода вариации контраста количественно показано, что диэтилсульфоксид с мольной долей 0.2 в растворе диэтилсульфоксид/вода приводит к значительной дегидратации мембранной поверхности.

На основе полученных экспериментальных данных по исследованию кинетики слияния ФХ мембран, индуцируемого сульфоксидами, в реальном времени позволило впервые определить факторы, влияющие на скорость и стабильность этого процесса.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что предложенные модели слияния многослойных ФХ мембран в присутствии ионов кальция и сульфоксидов применяются для дальнейшего развития методов доставки антимикробных и антибактериальных пептидов внутрь клетки. Обнаруженные и изученные закономерности фазовых превращений мембран позволяют выработать рекомендации по использованию действующих и новых фармацевтических средств для решения ряда задач, например, генной терапии, криосохранения биоматериалов, необходимы для понимания клеточных патологий.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что эксперименты проводились на оборудовании, которое мировым сообществом исследователей признаётся как эталонное. В диссертационной работе приведены данные для исходных систем – однослойных и многослойных везикул в воде, которые полностью согласуются с результатами работ, опубликованных ранее и полученных различными физическими методами, что не ставит под сомнение корректность данных, полученных впервые. Результаты работы опубликованы в ведущих отечественных и зарубежных журналах, входящих в список ВАК, докладывались на национальных и международных конференциях, хорошо известны специалистам в данной отрасли.

Личный вклад соискателя состоит в его непосредственном участии в постановке задач, приготовлении образцов, получении и анализе экспериментальных данных, представленных в диссертации. Диссертант

активно участвовал в обсуждении результатов и написании статей, представлении материалов на российских и международных научных мероприятиях.

Диссертация охватывает основные вопросы поставленной научной задачи и соответствует критериям внутреннего единства, что подтверждается выбором фосфатидилхолиновых мембран в качестве предмета исследования для изучения структуры и взаимодействия липидных мембран, как в присутствии ионов кальция, так и полярных молекул. Выводы, сделанные в диссертации, концептуально взаимосвязаны.

На заседании 28 января 2019 года диссертационный совет принял решение присудить Горшковой Ю.Е. учёную степень кандидата физико-математических наук.

Диссертационная работа оценивалась в соответствии с пунктом 9 Положения о порядке присуждения ученых степеней как научно-квалификационная работа, в которой содержится решение научной задачи, имеющей значение для развития соответствующей отрасли знаний.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 18 человек, из них 6 докторов наук по профилю рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 23 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за присуждение ученой степени 18, против присуждения ученой степени - нет, недействительных бюллетеней нет.

Заместитель председателя  
диссертационного совета,  
член-корреспондент РАН



В.Л. Аксенов

Ученый секретарь  
диссертационного совета



А.Г. Попеко

28 января 2019 г.