

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Институт биоорганической химии  
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова  
Российской академии наук**

**СТЕНОГРАММА**

Заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при ИБХ РАН

18 января 2023 года

Защита диссертации на соискание учёной степени  
кандидата биологических наук

**Яременко Алексея Владимировича**

По теме: «Определение биодegradации и токсичности магнитных наночастиц в  
процессах их взаимодействия с организмом»

Специальность 1.5.3 – «Молекулярная биология»

Москва – 2023

## СТЕНОГРАММА

заседания диссертационного совета 24.1.037.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук от 18 января 2023 г.

Председатель

диссертационного совета д.х.н., академик РАН Мирошников Анатолий Иванович

Ученый секретарь

диссертационного совета д.ф.-м.н. Олейников Владимир Александрович

Из 30 членов совета присутствует 21 человек, из них докторов по профилю диссертации – 7.

1.	Академик РАН, д.х.н.	Мирошников Анатолий Иванович	(1.5.6)
2.	Член-корр. РАН, д.х.н.	Липкин Валерий Михайлович	(1.5.6)
3.	Д.физ.-мат.н.	Олейников Владимир Александрович	(1.5.6)
4.	Д.б.н.	Ажикина Татьяна Леодоровна	(1.5.3)
5.	Д.х.н.	Безуглов Владимир Виленович	(1.4.9)
6.	Д.х.н.	Белогуров Алексей Анатольевич	(1.5.3)
7.	Д.х.н.	Бовин Николай Владимирович	(1.5.6)
8.	Д.х.н.	Генералова Алла Николаевна	(1.5.6)
9.	Академик РАН, д.б.н.	Деев Сергей Михайлович	(1.5.3)
10.	Д.х.н.	Дзантиев Борис Борисович	(1.4.9)
11.	Д.б.н.	Долгих Дмитрий Александрович	(1.5.3)
12.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Завриев Сергей Кириакович	(1.5.6)
13.	Д.б.н.	Зарайский Андрей Георгиевич	(1.5.3)
14.	Д.х.н.	Зубов Виталий Павлович	(1.5.6)
15.	Д.б.н.	Лебедев Юрий Борисович	(1.5.3)
16.	Д.б.н.	Сапожников Александр Михайлович	(1.5.3)
17.	Член-корр. РАН, д.х.н.	Смирнов Иван Витальевич	(1.4.9)
18.	Член-корр. РАН, д.б.н.	Тоневицкий Александр Григорьевич	(1.5.6)
19.	Д.х.н.	Уткин Юрий Николаевич	(1.4.9)
20.	Д.х.н.	Шапаронов Михаил Иванович	(1.4.9)
21.	Д.х.н.	Ямпольский Илья Викторович	(1.4.9)

**Мирошников А.И., председатель:**

Защита - Алексея Владимировича Яременко «Определение биodeградации и токсичности магнитных наночастиц в процессах их взаимодействия с организмом» на соискание ученой степени кандидата биологических наук, молекулярная биология. Научный руководитель: Зелепукин Иван Владимирович он будет сегодня по Zoom выступать. Официальные оппоненты: Пятаев Николай Анатольевич из Мордовского государственного университета и Нелли Рустамовна Попова из ИТБа Пушчинского. Ведущая организация: Национальный медицинский центр имени Алмазова Минздрава, Институт экспериментальной медицины. Алексей Владимирович готовы?

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

Но сначала несколько о личном деле. Алексей Владимирович Яременко, 2016 год - он получил степень бакалавра по специальности «прикладные математика и физика» в Физтехе. 2018 год - магистр, опять же в Физтехе по специальности «биотехнология». 2022-й год - закончил аспирантуру нашего института по специальности «Молекулярная биология». Кандидатский экзамен – «хорошо», работа выполнена в лаборатории Молекулярной Иммунологии, нашего института, ИБХ. Научный руководитель диссертационной работы старший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии - Зелепукин Иван Владимирович. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе пять статей в рецензируемых научных журналах, ну естественно, Scopus, Web of Science, объявление о защите и автореферат диссертации размещены на сайте ВАК вовремя, 10 ноября 2022 года и все необходимые документы в деле имеются.

**Мирошников А.И., председатель:**

А дальше, выступает диссертант.

**Яременко В. А., соискатель:**

*(излагает основные положения диссертационной работы)*

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо. Вопросы, пожалуйста.

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

Николай Владимирович, есть вопросы, пожалуйста.

**Бовин Николай Владимирович, д.х.н.:**

В процессе взаимодействия с эритроциты вы наблюдали образование акантоцитов или не было... я имею ввиду не было акантоцитов шипастых форм эритроцитов или это для мышинных эритроцитов вообще не характерно... только для человеческих?

**Яременко А. В., соискатель:**

В ходе исследований, которые мы проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии, мы действительно видели много вот таких видоизмененных эритроцитов. Вот что, наверное, может, можно было связать с взаимодействием наночастиц с этими эритроциты. Однако какого-то специального исследования того, насколько это... насколько посадка наночастиц на эритроциты изменяет их форму мы не проводили.

**Бовин Николай Владимирович, д.х.н.:**

То есть это не было такое массовое обвальное процесс очищен...?

**Яременко А. В., соискатель:**

Нет, ну, то есть они наблюдались, но, но типа... большинство... большинства эритроцитов все таки имели свою типичную дискообразную форму.

**Бовин Николай Владимирович, д.х.н.:**

Спасибо.

**Мирошников А.И., председатель:**

Алексей Анатольевич, пожалуйста.

**Белогуров Алексей Анатольевич, д.х.н.:**

У меня к вам два вопроса. Первой - касательно зависимости времени полжизни и наночастиц от заряда. Вот мне всегда очень интересовало, почему положительно заряженные живут дольше в целом, чем отрицательно заряженный.

То есть я так объясняю тем, что положительно заряженный, наверное, могут путешествовать вместе с клетками как-то там, находясь на мембране. Это вот с одной стороны, я понимаю, что это может, их стабилизирует другой стороны, они там, не знаю, могут внутри клетки, соответственно, затягиваются, и тем самым их жизнь, наоборот, уменьшается. Ну, в общем, такой есть некий дуализм. Вот интересно, вы думаете на этот счет?

И второй вопрос. Вот когда вы показываете распределение частиц в организме по органам. А с вашей точки зрения, печень это некое депо туда как наночастицы заходят? Ну, большинство из них там, но периодически они выходят и попадают в другие органы. То есть это некий постоянный обмен, динамическое равновесие. Или это такой путь в один конец, что они распределились по органам и больше никуда не выходят оттуда и сидят там, до вот, до конца своей жизни?

**Яременко А. В., соискатель:**

Так, отвечая на первый вопрос, я бы хотел сказать, что в литературе в целом есть данные о том, что положительные заряженные частицы могут обладать так называемым эффектом протонной губки. То есть они могут вокруг себя образовывать некую протонную губку, которая может их в какой то степени защищать от взаимодействия с белками. Вот. И также, возможно, это может их защищать от кислотной деградаци в организме.

Но в нашей работе мы, мы объясняли данный эффект. Может быть, изменение заряда ... может приводить к образованию вот такого эффекта. Вот, касательно второго... касательно второго вопроса о перебиораспределении магнитных наночастиц. Я бы, наверное, сказал, что в печень для большинства частиц, конечно, является конечным депо, в котором они... в котором они деградируют.

Однако для части наночастиц печень может быть временным депо. И, например, в нашей работе мы предполагали, что вот это вот... количество наночастиц, которое мы наблюдаем в селезенке, которое почему то со временем падает также так же стабильно, как и печень, оно могло быть связано с тем, что магнитные наночастицы перераспределялись уже после их полного выведения из печени в селезенку.

Однако для подтверждения данного эффекта надо еще провести дополнительные исследования. Спасибо.

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо. Еще вопросы. Не вижу. Спасибо. Тогда отдохните.

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

Саш, у нас через Zoom можно все включить, да? О, есть.

**Мирошников А.И., председатель:**

Да, Иван, давайте рассказывайте.

**Зелепукин Иван Владимирович, научный руководитель:**

Добрый день, уважаемые члены Совета и коллеги. Я прошу прощения, что не могу лично присутствовать на защите, но хотел бы кратко охарактеризовать диссертанта.

Делаю акцент именно на нем, а не на работе. И прежде всего, хочу сказать, что мы знакомы с Алексеем с 2016 года. Он к нам после другой лаборатории из МФТИ и работал как у нас, так и биотехнологии МФТИ довольно долго и плодотворно. А в целом я могу охарактеризовать Алексея только положительно. Он с самого начала проявлял высокую инициативу, пытался изучать разные направления, не только магнитные частицы.

Он занимался у нас также проектом с иммунологии с доставкой ДНК. И что очень важно, он знал, когда остановиться. То есть, я думаю, каждый знает аспирантов, которые изучают многие вещи вширь. И в итоге ничего из этого не доходит до конца. Вот Алексей имел какую то научно интуицию, чтобы понять, что пора взять вот эту тему и начать его изучать уже вглубь, чтобы найти что-то, что может заинтересовать научная общественность.

И это привело к тому, что и по результатам этой работы у него вышло несколько хороших статей, которые были хорошо восприняты, хорошо цитируются в сообществе. Ну и в целом другие некоторые его работы, которые он по своей скромности не стал включать в диссертацию, также были опубликованы хорошо в журналах. Также я хочу сказать, что Алексей очень трудолюбив, много работает. И эта особенность была, в том числе вознаграждена.

Например, он два года назад получал стипендию имени Жореса Алферова, которая дается 10 научным сотрудникам или аспирантам в области биотехнологии и физики. То есть довольно редкая награда, но он смог получить эту стипендию. Также он выиграл программу стажировок от Fulbright, где работал в медицинской школе Гарварда в течение одного года. И вот благодаря последней стажировки я смог посмотреть, как его воспринимают в научном обществе со стороны.

То есть у нас завязались некие контакты, научные работы. Мы пытаемся опубликовать некоторые статьи, и вот там лаборатория состоит практически полностью из маститых научных сотрудников, и Лешу они не воспринимают как PhD-студента, которым нужно руководить, которого можно направлять. Они общаются с ним абсолютно на равных, они прислушиваются к его идеям. И работа идет очень плодотворно и в целом считают, что он уже сформировавшийся научный сотрудник.

И я тоже считаю, что он заслуживает степени кандидата биологических наук. И, конечно, рекомендую защитить его.

**Мирошников А.И., председатель:**

И у меня к вам вопрос. Скажите, пожалуйста, я вот смотрю по публикациям, там в основном кроме лаборатории Деева, там лаборатории, еще Никитина соавтора. Скажите, пожалуйста, где работа все-таки была больше сделана в МФТИ или же в ИБХ?

**Зелепукин Иван Владимирович, научный руководитель:**

Ну, я упоминал, что да, работа велась как у нас, так и в лаборатории нанобиотехнологий. А магнитная тематика разделялась. То есть, те работы, которые представляли сегодня. Первая работа по созданию перфузионной модели - велась в основном в МФТИ, работа по деградации велась в ИБХ. Работа по изучению циркуляции с эритроцитами велась тоже в ИБХ. И действительно, Алексей внес значимый вклад в эти работы и экспериментальные, и в плане написания статей. Но я бы сказал, что 70% это работа сделана в ИБХ. Несомненно, часть работы выполнялась в МФТИ.

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо вам. Так, Владимир Александрович, к вам.

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

Так. Спасибо. Ну, значит, во первых, заключение организации, где выполнена работа? Я так понимаю, что все таки он работал здесь. Те эксперименты и та часть, она все-таки, ну, не совсем, так сказать, относится к работе. И поэтому заключение только от одной организации, именно от Института биоорганической химии. Вот. Заключение, ну так и пишется. Выполнены в лаборатории молекулярных... молекулярной иммунологии нашего института ИБХ. В период подготовки диссертации проходил обучение в нашем институте, в аспирантуре ИБХ, и в аспирантуре нашего института. Научный руководитель сотрудник ИБХ - Зелепукин Иван Владимирович. Тема утверждена опять же ИБХ 19 декабря 2018 года, а в последней редакции 28 сентября 22 года. Далее это все было рассмотрено на заседании на семинаре отдела, и по итогам обсуждения принято следующее заключение по поводу актуальности - ну, здесь, естественно, пишется важность о магнитных частицах.

О наночастицах в плане их взаимодействия с организмом. И считается, что это важно, естественно. Задача... Вот пишется, что, тем не менее, проблемы исследования взаимодействия наночастиц с живым организмом в долгосрочной перспективе, токсичность, биосовместимость остаются не изученным. Изучены мало ввиду сложности проведения экспериментов *in vivo* и неоднозначной интерпретации, полученных экспериментальных данных. Вот... далее научная новизна работы. Ну, тут очень много всего в данной работе предложен новый способ исследования в реальном времени.

Также проведено... впервые исследовано влияние различных белковых компонентов крови на поведение магнитных наночастиц и впервые проведено масштабное исследование взаимодействия библиотеки магнитных наночастиц с эритроцитами. Впервые проведено широкое сравнительное исследование долговременной судьбы 17 типов магнитных наночастиц в организме. Впервые описаны, ну и так далее. Вот эти вот «впервые», в общем то, очень важный момент по данной работе. Теоретическая, практическая значимость работы. Опять же, здесь подчеркивается степень достоверности.

Но, безусловно, здесь говорится, что современные методы и все это, так сказать, результаты достоверны. И важный момент личное участие и в получении результатов, изложенных в диссертации. Исследования, проведены с 18 по 22 годы. Все

экспериментальные теоретические исследования по теме диссертации проведены лично соискателем или при его непосредственном участии и личный вклад диссертанта в представленной работе складывается из непосредственного участия в выборе направления научной работы, разработки целей, цели, задач по теме диссертации, проведения молекулярных, клеточных, *in vivo*, и иных исследований, компьютерной обработки полученных данных.

Ну, и так далее. Дальше переводится четыре ссылки. Четыре публикации в которых опубликованы основные результаты диссертации в соответствии с специальностью. Диссертационная работа А.В. Еременко соответствует заявленной специальности 1.5.3. - Молекулярная биология, в отрасли науки - биологические науки. Ну и заключение... говорится, что рекомендуется к защите. Заключение принято на заседании отдела иммунологии 20 человек присутствовал, в голосовании единогласно 20 – за, подписанное секретарем заседания замдиректора института Ямпольским.

Утверждено, естественно, директором нашего института Александром Габибовичем Габибовым, академиком Российской академии. Это что касается заключения организации.

Теперь отзыв ведущей организации. (*Зачитывает отзыв ведущей организации. Отзыв положительный*). Ну, опять же, актуальность. Ну, собственно, много уже было сказано, что эта тема действительно актуальная, включает в себя превосходно выполненную теоретическую экспериментальную работу, которая хорошо представлена и научно структурированная, изложено 127 страниц, 173 источника. Основные результаты изложены в четырех статьях, хорошие журналы.

Далее оценка разделов. Введение, хорошо изложена актуальность, новизна, значимость, обзор литературы, большой объем, хорошо изложенной информации. Далее, кроме того, обзор литературы развернуто раскрывает современные проблемы исследования фармакокинетики, микро циркуляции и биodeградации магнитных наночастиц. Материалы и методы. Подробная информация об этом есть. Результаты обсуждения. Но опять же тут перечисляется некие, так сказать, моменты, которые выполнены в работе и степень, так их сказать, их новизны.

Выводы, результаты исследования и выводы представлены в данной работе хорошо и доступно изложено, дают четкое понимание об итогах проделанной работы. Автореферат соответствует. Ну, дальше тут два раздела по научной, теоретической и практической ценности диссертации самого диссертанта, рекомендации по использованию. И вот вопросы и комментарии к диссертационной работе. Замечания к данной работе носят рекомендательный характер и ограничиваются небольшими стилистическими неточность изложения материала, отдельными отпечатками и низким качеством некоторых рисунков, полученных из других источников.

Указанные комментарии не снижают теоретическую практическую ценность выполненной работы.

Далее первое вопрос. Разделы, посвященные гематологическому и биохимическому анализу крови, указывают на то, что в работе были использованы выборочные параметры. Почему в работе не представлены полные данные поэтим анализам? Второй вопрос использование метода МРQ для оценки микроциркуляции наночастиц в

хвостовых венах не приводило ли к тому, что наночастицы закупоривали сосуды у животных хвостовой части и могли исказить полученные результаты?

Это вопрос. Далее вопрос диссертационной работе не приведены критерии отбора кошки при проведении исследований на животных. Использовались ли какие-либо критерии отбора экспериментальных животных? Какие? Четвертое. С чем связан выбор оценки экспрессии железосодержащих белков в оценке в 28 дней? Если рассматривать получаемые результаты по экспрессии трансферрина и ферропортина существенно выросла на 28-й день, и эти значения могли увеличиваться в последующие дни.

То есть с чем связан выбор 28 дней. Не было ли попыток провести гистологический анализ других органов, в частности, легких?

Ну а заключение, что диссертационной работы является завершенной квалификационной работой по своей актуальности новизне, полученным данным соответствует положению о присуждении ученых степеней с соответствующим приложением, соответствует специальности молекулярная биология и заслуживает присуждения искомой степени кандидата биологических наук. Соответственно, Яременко Алексей Владимирович. Отзыв обсужден на совместном заседании Института экспериментальной медицины ФГБУ НМИЦ имени Алмазова, Минздрава России и кафедры патологической физиологии Института медицинского образования. Опять же в НМИЦ имени Алмазова, директор Института экспериментальной медицины, главный научный сотрудник НИО микроциркуляции и метаболизма миокарда, заведующий кафедрой патологии Института медицинского образования центра Алмазова, профессор, членкор РАН, доктор медицинских наук Галагудзы... Михаил Михайлович Галагудзы... подпись, Ну и соответственно, утверждено заместителем генерального директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения Национальный медицинский исследовательский центр имени Алмазова, академик, профессор - Конради. Значит были замечания.

**Мирошников А.И., председатель:**

А на автореферат есть?

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

На автореферат нет.

**Мирошников А.И., председатель:**

Так, Алексей Владимирович, давайте...

**Яременко А.В., соискатель:**

Для начала я бы хотел ответить на вопрос про выбор параметров для гематологического и биохимического анализа крови. Вот... в виду того, что у нас не было цели ввиду того, что у нас была цель исследовать, как биоразложение магнитных наночастиц влияет на сам организм. В целом мы сконцентрировались в первую очередь на показателях, которые могут быть ассоциированные с данным процессом, в частности, с выделением большого количества железа в ходе биодegradации. Вот... Поэтому мы и исследовали параметры, связанные с эритроциты по большей части, такие как такие, как количество эритроцитов в крови, точнее, концентрацию эритроцитов в крови, уровень гематокрита, уровень гемоглобина и другие.



Однако мы, однако, мы предполагали, что другие параметры крови от биодegradации магнитных наночастиц не сильно могут измениться. Мы на всякий случай провели такие общие, мы взяли такие общие параметры, как, например, общее количество лейкоцитов или тромбоцитов. Там мы не обнаружили никаких изменений, поэтому копая вглубь уже по субпопуляциям, например, этих лейкоцитов мы не стали.

Вот что касается. Что касается выбора параметров биохимического анализа. Мы использовали основные параметры, такие как АЛТ, АСТ и уровень железа в крови, которые давали нам ответ на то, является ли процесс биодegradации магнитных наночастиц токсичными и не изменять ли это уровень железа в крови. Вот мы, изменением в этих параметрах мы не обнаружили. Вот, а проведение дополнительных анализов по другим параметрам, к сожалению, было сильно затруднено в виду того, что у мышей довольно мало крови, которую можно взять. И в виду этого мы сочли нецелесообразным значительное увеличение количества экспериментальных животных для анализа параметров, которые, по нашим предположениям, могли незначительно меняться в ходе биодegradации наночастиц. Далее касательно того, не сорбировались ли у нас магнитные наночастицы в хвостовых венах, в которых мы анализировали концентрацию наночастиц в кровотоке. Я бы хотел отметить, что время циркуляции магнитных наночастиц, представленных в данной работе, составляло порядка десятков минут.

За это время у нас не наблюдалось накопление магнитных наночастиц в хвостовых венах, поэтому полученные результаты не учитывали тот факт, что в области измерения концентрации магнитных наночастиц могли... часть магнитных наночастиц могла остаться. Более того, если даже там часть часть наночастиц и могла оставаться, то она не влияла на кинетику, она только поднимала нулевой сигнал... если бы она там оставалась, то она бы поднимала нулевой уровень сигнала, но при этом не значительно изменяла довольно быструю кинетику выведения.

Вот.

Что касается отбраковки при проведении исследований на животных. В случае с измерением циркуляции магнитных наночастиц в кровотоке мы отбраковывали тех животных, у которых после внутривенного введения наночастиц не детектировалось изменение концентрации наночастиц в кровотоке, вот, что что говорило нам о том, что введение было проведено неуспешно и данных животных нельзя включать в экспериментальны... в экспериментальный пул, который дальше анализировался. Также в ходе анализа биодegradации магнитных наночастиц мы отбраковывали животных, у которых после введения магнитных наночастиц мы не обнаруживали наночастицы в печени, что также могло говорить о том, что у нас было неудачное введение, и частицы не попали в кровоток.

Дальше касательно вопроса экспрессии железосодержащих белков. И почему мы, почему мы, почему мы анализировали их экспрессию... экспрессию данных белков только в течение первых 28 дней? Тут, наверное, я бы хотел сказать, что предположение о том, как долго биодegradируют наночастицы, была взята из предварительных экспериментов, которые показали, что эти магнитные наночастицы примерно за месяц полностью дегradируют. И поэтому, так как нашей целью было изучение процессов, именно ассоциированный с биодegradацией магнитных

наночастиц, мы выбрали... вот... время анализа экспрессии этих генов также в течение 28 дней.

Однако я согласен с ведущей организацией о том, что было бы интересно также проследить, как не только биодegradация магнитных наночастиц влияет на организм, а как в дальнейшем метаболиты, получаемые при биодegradации, например, накопление гемасидерина или ферритина может влиять, вот, на экспрессию этих железосодержащих белков. И на последний вопрос не было ли попыток провести гистологический анализ других органов, в частности, легких? Я бы хотел сказать, что в нашей работе мы сконцентрированы... сконцентрировались на органах, на основных органах, которые могут быть вовлечены в выведение магнитных наночастиц, такие, как, например, печень, селезенки и потенциально почки.

Мы провели гистологический анализ только этих, только этих органов, потому что в других органах у нас практически не наблюдалось магнитных наночастиц после введения. И, например, через неделю уже магнитные наночастицы в этих органах не детектировались. В виду этого, поэтому мы посчитали нецелесообразным проведение такого широкомасштабного и гистологического исследования органов, в которых уже через неделю не обнаруживалось, не обнаруживались магнитные наночастицы. На этом все.

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо. Так что дальше у нас.

Дальше у нас, если оппоненты не замерзли, я, например, замерз уже в этом самом. Если оппонента не замерзли, то, Николай Анатольевич, прошу вас.

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

Там потеплее.

**Пятаев Николай Анатольевич, оппонент:**

Добрый день, уважаемый председатель, уважаемые члены Совета, коллеги! Во-первых, позвольте поблагодарить вас за возможность выступить на заседании такого уважаемого совета. Я вообще сам являюсь прежде всего медиком, и наша лаборатория занимается фармакологические исследования. Ну как бы со стороны медицины и в биологических советах я, в общем то, редко присутствую.

Мне очень приятно, на самом деле биологические диссертации, они гораздо более глубокие, более, ну, так скажем, фундаментальные и освещают процессы, ну, так более серьезно, чем те коллеги наши, с которыми обычно приходится сталкиваться. Поэтому я удовольствие испытал очень большое, прежде всего, от защиты, от обоих и от первой - послушал с удовольствием, и от второй. Вот. И наша лаборатория занимается практически теми же проблемами, что и сегодня были доложены, но немножко с другой стороны.

Поэтому, ну, мне очень интересно пообщаться с коллегами, и эта диссертация, она как бы дополнила тот багаж научных знаний, который, в общем-то, у нас есть. Ну, теперь непосредственно по самой работе. Значит, ну, вот название «Определение биодegradации токсичных магнитных частиц в процессах их взаимодействия с организмом». Ну, настолько вот Иван говорил сегодня, что он, Алексей, может вовремя остановиться. Мне кажется, он не смог остановиться.

Работа такая всеобъемлющая, что вот когда приходишь на доклады по магнитным наночастицам и начинаешь про них рассказывать, особенно междисциплинарных, физических аудиториях. Начинают задаваться одни и те же вопросы. Не токсичные ваши частицы, а как они выводятся, какие их органы там они, накапливаются ли они, вызывают ли они тромбозы? Не вызывают ли они там закупорка вен, артерий и так далее? А не вызывают ли они перекисное окисление липидов?

А чем вы их покрываете? Как они там, вот эти, покрытия взаимодействия с клетками, влияют, с макрофагами, с печенью, сосудами и так далее. И вот в этой работе, в общем то, можно сказать, справочник по всем этим вопросам. Как... На мой взгляд, да, есть. Вот, пожалуйста, ребята, вот возьмите, вот смотрите, вот, пожалуйста, как выводится - вот так, как взаимодействует с клетками - вот так, как выводится.

Ну, то есть они деградируют. Все все практически описано. Вот то, что актуально, работа тоже сомнений не вызывает... медицинский применений железосодержащих и магнитных наночастиц сегодня, ну, как бы всем известны, они уже на практике применяются. Есть коммерческие препараты, прежде всего, это контрасты для МРТ. Вот, сейчас к линии становится уже... ну, его все критикуют - плохо, так он в почки... на почки плохо влияет и так далее.

Поэтому, ну, вот, ну, железосодержащий контраст, хотя они по другому МРТ изображения контрастируют, но они тоже, в общем то, широко развиваются. Дальше магнитная гипертермия, компания Макфорс выпустил коммерческий препарат на основе магнитных частиц, который позволяет лечить опухоли. Магнитная сепарация клеток тоже, в общем то, ну, известный всем... сфера применения вот этого вот этих частиц и вот этой деятельности. Дальше, все пытается еще магнитом их куда-то примагнить, тоже направленный доставка с помощью магнита от предыдущей работе была... так много очень работ, что магнитная доставка... вот мы возьмем магниты, постоянным полем градиентом мы куда-то их примагнитим, в общем, тоже они нужны. Ну как они влияют, как они на организм взаимодействуют. Вот это все равно до конца остается не полностью, ну, так скажем, проработано. И в этой работе Алексей, эти вопросы получили, ну, так скажем, хорошее, широкое освещение. Значит, ну, как по самой работе. Актуальность, я уже сказал, несомненно. О чем работа? Первая модель печени, что она позволяет сделать по сравнению с исследованием *in vivo*.

То есть она позволяет эссенциально оценить влияние каждого конкретного фактора, меняя step by step какие-то факторы, которые влияют на выведение и показать конкретно, как какой фактор влияет. То есть можно один параметр поменять и посмотреть. Вот он так меняет. И поэтому вот эта перфузионная модель очень интересная. Ну, жалко, вернее, не то, что жалко, а поскольку они сконцентрировались на макрофагах, вообще такие модели интересно было бы провести для других органов. Мы, вот, делали такие модели для легких, для почек, тоже очень интересные результаты, но это к работе не относится. Ну, вообще сама по себе идея использования моделей, она очень перспективна, интересна, актуальна и позволит ответить на очень многие вопросы. Второе - взаимодействие с клетками. То есть раскрыты факторы, которые позволяют оценить эффективность сорбции. То есть это, прежде всего, покрытие, заряд, зета-потенциал и, ну, те какие-то поверхностные структуры, которые

обеспечивают, ну, так скажем, лишь частично... частичное слово частицы, частично клеточной взаимодействии.

То есть, что позволяет покрыть эти эритроциты или где, да, где эти эритроциты, там и клетки эндотелия. То есть... там это ведь.. мы... модели эритроцитов только часть клеток видим. А то же самое взаимодействие происходит со всеми клетками, с которыми эти частицы будут контактировать. Поэтому это очень важно, что определены факторы, которые позволяют вот эти взаимодействия охарактеризовать и вывести. Посмотрите, 17 частиц. Целых.. Целый, как он говорит... библиотека.

То есть, на самом деле, ну, большая часть возможных факторов учтена. То есть когда мы будем какие-то новые частицы брать, мы можем примерно предсказать и на основании данных вот этой работы о том, о чем... как они будут взаимодействовать... дальше. Мало того, они... он пошел дальше еще посмотрел биокенетику и распределение. И оказалось, что после того, как эритроциты насыщаются, кстати, в предыдущей работе было тоже сказано: «Чем больше частицы, тем больше вероятность их попадания не только в печень и селезенку, а в легкие».

А здесь, когда эритроцит большой, еще и на нем частицы, а еще и такие частицы, которые могут, помимо того, что они прилепили к эритроциту, еще и прилепились к эндотелию, то они остаются в легких, там в 120 раз была увеличена концентрация... для меня это очень интересно, потому что у нас, ну, вот прямо схожие результаты были получены по легким... другие, только немножко частицы.

И, вот, мало того, что это выявлено, это еще практически применено, но, на мой взгляд, вот этот... вот этот... вот этот раздел он лишний в работе. Вот эти опухоли - это вообще отдельная тема, это можно вообще-то на этом защитить не только кандидатскую, на мой взгляд, вообще докторскую, потому что ... ну а сюда... в эту работу она вошла, конечно, украсила ее. Но, ну, я считаю, что на фоне всего остального она... как бы избыточно, вот этот вот раздел.

Вот. Дальше биодegradация. Биодegradация тоже очень интересный момент, потому что не всегда понятно, по какому пути она пойдет и где она, как реализуется. Здесь тоже видно было, что в печень она идет линейно, вернее, экспоненциально. Там как-то снижается, а в селезенке - раз и снизились. А дальше почему-то встали. Почему? Ну, как сказать? Это вопрос, который требует, ну, в дальнейшем ответа.

В других органах тоже сначала много. Потом раз – ушли, тоже. И тоже вопрос был задан. Это конечная точка их. То есть, депо? Ну, то есть какая-то промежуточная станция, с которой они уходят. Вот, может быть, вот эти кривые как раз и ответ на этот вопрос, что в печени, да - конечная точка, в остальных органах они могут оттуда, потому что сначала вот такая высокая... потом поменьше. Ну, и влияние дegradации на организм.

То есть дegradация сама по себе, как она будет менять функции органов, как экспрессирует. То есть, что организм делает в ответ на то, что в нем скачкообразно повысилось железо. То есть очевидно, что нужно как то его убирать и видно, что всасываться оно перестает. Зато появляются белки, которые его транспортируют или участвуют в элиминации. И вот, благодаря этому как-то организм справляется с этим.

И, ну, в общем-то, токсических эффектов не развивается. Это, ну, по сути работы. Ну, обзор тоже все там очень подробно освещено, количество публикаций и их уровень,

ну, на мой взгляд, достаточно для кандидатской диссертации, даже более чем достаточно. Вот. Ну, и в заключении, да? Да, несколько вопросов возникло. Ну, там опечатки всякие, там неточности это все понятно, да? Не без этого, но это технические моменты.

И вот вопросы у меня возникли. То есть, которые хотел бы услышать ответ. Значит, первый вопрос. Перфузия печени. Вы проводили при комнатной температуре, вот, а все реакции, в том числе и работа макрофагов и распознавания рецепторами молекул, да, происходит обычно при температуре тела 38 градусов. Да? Вот как? Конечно, лучше сохраняется при 20, понятно. Ну как они работают? Работают ли? То есть вы это смотрели, прежде всего?

Ну, то есть с такой же кинетикой работают макрофаги печени и другие клетки? Или как-то это отличается? Это первый вопрос. Второе, вот кинетика введения в крови. У вас временные параметры достаточно быстрые. Ну, где-то они измеряется минутами, ну, да, в лучшем случае там чуть больше 10 минут. Уходят частицы из крови, да, и, ну, как бы это быстрая фаза экспоненциальна, она имеет период, ну, где-то... минутами.

А в фагоцитоз процесс долгий, то есть там, да, десятки минут. Вот как соотносить вот эти моменты, да? Ну, разница в кинетике эллюминации и разница в кинетике фагоцитоза *in vitro*.

Ну, например, кстати, в предыдущей работе тоже хотелось бы тоже вопрос задать, потому что генетика там, да, немножечко отличается. *In vivo* получается все быстрее, да и тоже, кстати говоря, прозвучало несколько раз слово фильтрации-фильтрации, очень отфильтровывают печень, печень отфильтровывают. Вот. А фагоцитоз поглощают туда и генерируют эту мембрану. Они там долго распадаются. Это где то минут, по меньшей мере, там 40, час, а иногда и больше.

Ну, и в третьей там тоже, Вы упомянули. Третий вопрос пути биodeградации. В некоторых случаях железо оно деградирует до молекул, не превращается в ион, а превращается в гемосидерин. Ну, это не как бы замечание к работе, просто как бы с точки зрения, ну, как бы общих... общих знаний. В каких случаях, вот оно идет по пути молекулярной деградации, в какой случаях по пути формирования депо гемосидерина?

Вот это вопрос? Ну, я думаю, на них получу ответ и потом заключение зачитать или сразу? Ну, в общем, несмотря... я так думаю, что он ответит, судя по тому, как он на предыдущий отвечал ответ.

**Мирошников А.И., председатель:**

Ответит.

**Пятаев Николай Анатольевич, оппонент:**

Поэтому диссертация соответствует всем, вот этим, постановлением, которые регламентируют порядок присуждения ученых степеней, а соискатель достоин степени кандидата наук.

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо, Николай Анатольевич. Спасибо вам. Так, ну давайте отвечайте вначале.

**Яременко А.В., соискатель:**

Так... В начале, что касается температуры... что касается того, как температура может влиять на вот эти все процессы, вот в первую очередь, я бы хотел отметить, что мы во

введении... Что мы различаем процессы выведения магнитных частиц непосредственно из кровотока и процессы их эндоцитоза, например, с помощью фагоцитоза, пиноцитоза, клатрин-опосредованного эндоцитоза уже внутрь клеток. То есть это, два, по нашим, по нашим данным, это два разных процесса, которые могут проникать с разной скоростью, вот. И, вот, в нашей работе мы исследуем исключительно вот этот процесс захвата наночастиц из сосудистой русла печени, в частности, в первой работе, в первой части, где это упоминалось, которая может быть значительно быстрее, чем уже последующий фагоцитоз, в виду того, что это просто процесс связывания.

Например, наночастиц с рецепторами или физической опции наночастиц на поверхности сосудов, который может происходить довольно быстро. Вот, что касается температуры, то да, мы проводили часть исследований, которые не вошли в диссертационную работу. Мы проводили часть исследований при 37 градусах, вот, однако мы не наблюдали каких-либо значительных изменений во времени циркуляции наночастиц при температуре 37 градусов и комнатной температуре, 20 градусов. Поэтому ввиду того, что дальше была проведена очень много предварительных так и финальных экспериментов. Там было более 100 экспериментов проведено с этой перфузированной печенью. Мы остановились на более простой схеме, в которой мы исследовали выведение магнитных наночастиц при при комнатной температуре. Дальше, что касается, вот что касается того, с чем, может быть, связано вот, как раз, отличие от того, что у нас магнитная наночастицы, уходит из кровотока за несколько минут, а процессы их фагоцитоза... это процессы гораздо более длительные. Вот, это, наверное, еще раз повторю, что по нашим предположениям, это разные процессы. И вот процесс эндоцитоза наночастиц - он мог начинаться практически после полного выведения... потом насыщения... после насыщения антител... после насыщения макрофагов. Вот, антител макрофагов, наночастиц и... Ну, то есть... у нас наночастицы были... захватываются из кровотока быстро, а потом уже довольно долго могут, вот там, образовывать... Довольно долгий процесс образования вот этих эндосом и потом попадание в лизосомы.

И вот этот процесс мы, к сожалению, в нашей работе не изучали. Но вот отличие, вот этих, несостыковок времен выведения и захвата, мы полагаем, что связано именно с этим.

Вот и... что касается путей деград... путей образования гемосидерина или его не образование. Тут, в настоящее время, в литературе каких-то однозначных исследований не было. И мы дополнительно исследований того, как различные параметры, какие параметры могут влиять на выбор пути... точнее на выбор пути, по которому пойдет высвобождение железа, образуются ли с его помощью гемосидерин или оно будет выведено почеч мы этих исследований дополнительных не проводили.

Но я могу предположить, что данный... данный процесс может в значительной степени от того, какова скорость... какова скорость биodeградации. И если, например, у нас деградирует довольно большая доза магнитных наночастиц, то у нас в организме может не успевать образовываться достаточное количество раствор... растворенных форм железа, в виду того, что у нас довольно ограниченное количество способов выведения железа из организма.

Например, мы не обнаружили повышения... в процессе деградации, мы не обнаружили повышение уровня железа в моче и в кале. Большинство железа остается внутри организма на довольно длительные промежутки. Поэтому я могу предположить, что при больших дозах магнитных наночастиц, они... Железо, которое получается при их деградации, оно может, вот, как раз образовывать гемосидерин для, вот, такой более долгосрочной... более долгосрочного хранения в организме.

Так? Ну, это все. Спасибо.

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо. Спасибо. Так, второй оппонент Нелли Рустамовна Попова.

**Попова Нелли Рустамовна, оппонент:**

Уважаемые председатель, члены Совета! Уважаемые коллеги! Как уже сегодня отмечалось, по актуальности работы. На сегодняшний день адресная доставка лекарств, осуществляемая при помощи наночастиц, является одним из перспективных методов тераностического подхода для лечения анализа эффективности терапии онкологических заболеваний и визуализации биологических объектов. Однако, несмотря на широкий круг использования таких наночастиц, механизм их взаимодействия, как с различными типами клеток, так и с организмом в целом остаются слабо изучены.

Кроме того, тенденция синтеза новых наночастицы, их разнообразная модификация, безусловно, требует поиска универсальных зависимостей поведения наночастиц при контакте с биологическими объектами от их свойств. Работа, безусловно, очень интересная. Автором проведен широкий литературный обзор материалов, дающий полное представление о поставленной цели и проведена общая работа в экспериментальной части. Данная работа представляет собой надлежащее, оформленное и доступно представленные результаты исследования, которое определенно имеет научную практическую ценность для научного сообщества.

Работа написана хорошим академическим языком. Однако встречаются неточности стилистического характера и небольшие опечатки. Научная новизна работы также несомненна. Она была уже отмечена коллегами ранее, и я, позволю себе, не буду останавливаться подробно, уже достоверность полученных данных также не вызывает сомнения. При общей положительной оценке работы в ходе ознакомления с диссертационной работой Алексея Владимировича были отмечены некоторые замечания. Первое это то, что в работе нет четкого изложения какие метаболиты наблюдаются при деградации наночастиц.

Второе в разделе 3.2.4 Нет указания о том, проводилась ли отмывка извлеченных органов от крови перед тем, как они фиксировались с формалином. То же самое касается и пункта 3.10.2 - в том месте, где исследования проводились в детекцией частиц абсорбированных на эритроцитах. Далее в разделе 3.10.3, посвященная то логическому анализу представлены выборочные параметры крови, который не включают, к примеру, значение лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов, которые могли бы детальнее раскрыть взаимодействие наночастиц на организм. Схожим образом, далее в пунк... в разделе 3.10.4. представлены выборочные критерий для биохимического анализа крови. И последнее, в литературе встречаются спорные данные о наличии опсонической активности альбумина в крови, некоторые данные

литературы соотносится с данными, полученными в перфузированной модели печени. Это вопрос... насколько данные литературы соотносится с данными, полученными перфузированной моделью печени? Однако данное замечание, не снижает ценность работы, которая является законченным научно-исследовательским трудом и содержат важные результаты для дальнейшего исследования магнитных частиц в медицинских целях.

В заключение, на основании изложенного, считаю, что диссертационная работа Яременко Алексея Владимировича соответствует критериям, установленным положением о присуждении ученых степеней. Ее автор, безусловно, заслуживает присуждения степени кандидата биологических наук по специальности - молекулярная биология.

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо за все.

**Попова Нелли Рустамовна, оппонент:**

Спасибо, у меня все.

**Мирошников А.И., председатель:**

Но, идите, отвечайте про метаболиты.

**Яременко А.В., соискатель:**

Спасибо большое за проявленный интерес и оппонирование. Мои работы, вот, к сожалению, опечатки и неточности стилистического характера это то, что я долго пытался исправить в своей работе, однако, видимо, не смог найти все опечатки.

Вот это постоянная проблема. Вот. Насчет того, что касается метаболитов, то в нашей работе использовались магнитные наночастицы, которые состоят в основном из оксидов железа, два и два, и три, и в виду этого при деградации магнитных наночастиц у нас наблюдается довольно серьезное затруднение, которые не позволяют отслеживать метаболиты, получаемые при разложении магнитных наночастиц. Так как в нашем организме достаточно много оксида железа и ионов железа, которые могут быть потенциальными метаболитами, которые могут быть потенциально метаболитами разложения магнитных наночастиц.

Однако, например, при анализе масс-спектрометрическом анализе количество ионов железа в печени и селезенки, мы наблюдали некое изменение количества количества железа в данных органах, которое может говорить о том, что это метаболиты, как раз, которые образуются при деградации. Например, вот здесь видно, что через 28 дней у нас количество железа в селезенке, почему-то, начинает расти. Вот, другими метаболитами могут быть, например, железосодержащие белки, такие, как вот ферритин, ферропортин, трансферрин, которую мы, анализируя... для которых мы анализировали уровень экспрессии.

Однако, к сожалению, мы не анализировали именно абсолютное количество самих... абсолютное количество самих этих белков. Вот, ну и в дополнение хочу сказать, что мы при гематологическом анализе крови, мы наблюдали увеличение уровня гемоглобина в крови, что также может свидетельствовать о том, что метаболиты, получаемые при биодеградации магнитных наночастиц, они способствовали вот этому увеличению уровня железа в крови, в частности уровня гемоглобина в крови.



Далее, что касается отмывки извлеченных органов перед тем... как перед тем, как они отправлялись на гистологический анализ, тут, наверное, закономерный вопрос. Тут, наверное, закономерный вопрос о том, не оставалась ли в крови некое количество магнитных наночастиц, которое могло бы влиять на дальнейшие анализы. Но я бы хотел отметить, что органы для гистологического анализа извлекали уже примерно через сутки после введения магнитных наночастиц, в то время как циркуляция магнитных наночастиц у нас не превышала где-то одного часа.

То есть у нас была 10 иногда и 20 кратное превышение, вот между введением наночастиц и извлечения органов. Было, там, 10 кратный промежуток, который... Промежуток биodeградации, точнее, циркуляции магнитных наночастиц, что говорило о том, что в крови к этому времени уже практически не было никаких наночастиц. Это во первых. И, во вторых, перед извлечением органов, мы для контроля, проверяли концентрацию, концентрацию наночастиц в крови, и мы их не обнаруживали.

И через сутки перед извлечением органов мы не обнаруживали наночастиц в крови, в виду этого мы не отмывали органы от эритроцитов, на которых, как упоминалось, потенциально могли быть наночастицы, но мы их там не детектировали.

Вот что касается гематологического анализа и выбора тех или иных параметров. Я уже на этот вопрос отвечал. Я коротко повторяю, что мы сконцентрировались в нашей работе на анализе тех параметров гематологических и биохимических, которые казались нам наиболее вероятно, что они меняются.

Вот Так. Однако в случае с случае с биохимическим анализом, мы не увидели изменения... изменения биохимических параметров. В то время как в случае с анализом, в случае с анализом гематологического, мы увидели изменения в количестве, повторюсь, эритроцитов, в уровне гемоглобина. В виду этого мы представили в работе полноценный анализ именно параметров крови, ассоциированных с эритроцитами. А для других клеток крови, такие как такие, как лейкоциты и тромбоциты, мы использовали лишь такие общие параметры, как количество... общее количество лейкоцитов, общее количество тромбоцитов и еще несколько таких обобщающих параметров.

Вот. И что касается, что касается того, что в литературе встречаются спорные данные, наличие опсонической активности альбумина, я с этим полностью согласен. У нас в литературе нет какого то такого общего понимания о том, какой... какой опсонической активностью обладают альбумины. Есть часть работ, в которых показано, что, например... например, видоизмененные или слегка деградирующие альбумины могут обладать опсонической активностью в виду того, что они запускают механизмы выведения таких поврежденных альбомов из кровотока, и за собой могут, как раз, повлиять наночастицы, к которым они прикрепляется.

Ну и в работах... показано в некоторых, что если альбомы не видоизменены, то они не являются опсонинами. Однако в другой части работ показано, что у нас альбумины могут все же обладать некой слабой опсонической активностью и в некой степени способствовать выведению, выведению, наночастиц из кровотока. И в нашей работе как раз это и подтверждалось, где мы показывали, что у нас при циркуляции магнитных наночастиц в растворе с альбуминами у нас время циркуляции значительно увеличивалось в сравнении со временем циркуляции в цельной сыворотке, в

обладающей полным набором опсопинов, таких как, например, таких как, например, иммуноглобулины и система комплимента и другие. Вот на этом все. Спасибо за внимание.

**Мирошников А.И., председатель:**

Все у вас.

**Яременко А.В., соискатель:**

Да, да. Спасибо.

**Мирошников А.И., председатель:**

Ну, вы далеко не уходите. Мы сейчас по регламенту дискуссию проведем, а потом вы будете говорить благодарности. Так, коллеги, кто будет выступать? Олейников отказался. Так что, Алексей Владимирович, давайте возвращайтесь на трибуну. Говорите благодарности, и мы будем голосовать.

**Яременко А.В., соискатель:**

В первую очередь, я прошу, позвольте выразить глубокую благодарность моему научному руководителю Зелепукину Ивану Владимировичу за плодотворное сотрудничество и неоценимый вклад в подготовку данной диссертации.

Также я хотел бы выразить глубокую благодарность за помощь в проведении исследований и за помощь в подготовке к защите диссертации - академику Дееву Сергею Михайловичу и Миркасымову Азизу Бахтияровичу, а также Яковлевой Татьяне Игоревне, которая помогала с оформлением документов. А также я хотел бы выразить глубокую благодарность председателю и ученому секретарю диссертационного совета за оперативную организацию и помощь в подготовке документов к данной защите.

Также хотел бы выразить благодарность всем членам диссертационного совета за проявленный интерес к данной работе. Так же хотел поблагодарить ведущую организацию Национальный медицинский исследовательский центр имени Алмазова за внимание, оказанное к моей работе и так и за... и за понимание... и к моей работе, и за полноценный... полноценный анализ данной работе я бы хотел поблагодарить своих оппонентов, Пятаева Николая Анатольевича, Попову Нелли Рустамовну за труд по оппонированию, за высококвалифицированные объективные отзывы, а также за общую положительную оценку.

Вот. Также я хотел поблагодарить своих коллег в лаборатории молекулярной иммунологии и ИБХ РАН и лаборатории биотехнологии МФТИ за помощь в проведении исследований. Кроме того, я искренне благодарен за помощь в проведении исследования и плодотворное сотрудничество своим соавтором, таким как Рынгач Алина, Печникова Надежда Александровна, Черкасов Владимир Рюрикович, Соколов Илья Леонидович Шеченко, Константин Георгиевич Бабаян, Андрей Владимирович Петерсон, Елена Владимировна, Никитин Максим Петрович и Никитин Петр Иванович.

Ну и также я бы хотел поблагодарить всех своих родственников, друзей и друзей, и знакомых за поддержку во время подготовки данной диссертации и в целом за моральную поддержку. В течение всего этого длительного процесса от начала поступления в бакалавриат МФТИ до этого момента защиты. Большое спасибо Всем.

**Мирошников А.И., председатель:** Спасибо. Так, коллеги, что приступим к голосованию.

**Олейников В.А., ученый секретарь:** Может замечания? По заключению.

**Мирошников А.И., председатель:** Николай Владимирович, замечания есть?

*(Проходит обсуждение проекта заключения совета. Бовин Н.В. предлагает внести небольшие поправки в формулировки в раздел о практическом значении работы. Проходит голосование по проекту заключения. Заключение совета принято единогласно.)*

**Мирошников А.И., председатель:** Пожалуйста, голосуем.

*(Проходит тайное голосование)*

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

Ну теперь, значит, результаты счетной комиссии.

**Олейников В.А., д.ф.-м.н.:**

По диссертации Яременко Алексея Владимировича: присутствовало 21 член диссертационного совета, розданы бюллетени 21, оказалось в урне 21, за – 21, против и недействительных - нет. Поздравляем!

**Мирошников А.И., председатель:**

Спасибо вам. Утверждаем.

А теперь поздравляем.

Зам. председателя  
диссертационного совета

Ученый секретарь  
диссертационного совета



д.ф.-м.н. Ефремов Р.Г.

д.ф.-м.н. Олейников В.А.