



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии имени В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН)

Диссертационная работа «Изучение свойств и поведения детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами, с применением трития» выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (МГУ имени М.В.Ломоносова).

В период подготовки диссертации **Мясников Иван Юрьевич** являлся аспирантом кафедры радиохимии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

В 2014 г. И.Ю. Мясников окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по направлению подготовки «Химия».

Диплом об окончании аспирантуры с приложением, включающим результаты обучения, а также справка о сданных кандидатских экзаменах, выданы в 2018 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

С 2015 г. и по настоящее время соискатель Мясников Иван Юрьевич является младшим научным сотрудником лаборатории радиохимии окружающей среды Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии имени В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН).

Научный руководитель: кандидат химических наук Бадун Геннадий Александрович является доцентом кафедры радиохимии, зав. лабораторией радионуклидов и меченых соединений в МГУ имени М.В.Ломоносова.

(Выписка из протокола расширенного семинара при дирекции при участии лаборатории радиохимии и лаборатории радиохимии окружающей среды ГЕОХИ РАН от 17 января 2019 г.)

Присутствовали 22 человека: академик РАН Б.Ф. Мясоедов (Президиум РАН), член-корр., д.х.н. В.П. Колотов, д.х.н, г.н.с Р.Х. Хамизов, д.х.н., г.н.с Т.А. Марютина, д.х.н., в.н.с Г.И. Романовская, к.х.н., с.н.с. Е.А. Захарченко, доцент, к.х.н. К.Э. Герман (ИФХЭ РАН), д.х.н., в.н.с А.М. Долгоносков, С.В. Заварзин (ВНИИХТ), н.с., к.х.н., Р.Ю. Яковлев, д.х.н., г.н.с. Ю.М. Куляко, к.х.н., в.н.с. С.Е. Винокуров, м.н.с. С.А. Куликова, доцент, к.х.н. Г.А. Бадун (МГУ), доцент, к.х.н. М.Г. Чернышева (МГУ), м.н.с. С.С. Данилов, н.с. Т.И. Трофимов, н.с. Д.В. Пряжников, м.н.с. Е.В. Кузовкина, м.н.с. Е.А. Лавринович и другие сотрудники ГЕОХИ РАН.

Председатель: член-корр., д.х.н. В.П. Колотов.

Слушали: доклад И.Ю. Мясникова по диссертационной работе на тему: «**Диагностика с применением трития детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами**», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия.

Краткое содержание доклада:

В диссертации поставлены следующие цели и задачи: поиск условий получения меченных тритием детонационных наноалмазов (ДН) с максимальной удельной радиоактивностью, определение с помощью радиохимических методов влияния биологически-активных соединений на свойства ДН и их поведение в модельных системах, а также в экспериментах с биологическими объектами. Конкретные задачи исследования были следующими:

- Определить влияние предварительной подготовки ДН (химический состав поверхности, гидродинамический диаметр агрегатов) на величину удельной радиоактивности.
- С помощью меченных тритием соединений получить количественные характеристики адсорбции выборки веществ на ДН, агрегативной и седиментационной устойчивости образующихся конъюгатов, прочности удерживания веществ в их составе. Выбранные вещества различаются поверхностно-активными свойствами, а их конъюгаты с ДН могут быть интересны с точки зрения дальнейшего применения.
- Использовать коэффициент распределения частиц в системах вода/органическая жидкость (ксилол, октан, октанол) для количественной оценки сродства ДН и их конъюгатов с биологически-активными веществами к гидрофобным средам.
- Определить поглощение меченных тритием ДН проростками мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L и их поступление в стебли и листья, выявить влияние на этот процесс гуминовых веществ.
- Определить токсичность ДН и их конъюгатов по отношению к колонии патогенного гриба *Aspergillus niger* и клеточной культуре MCF-7. Оценить эффективность связывания ДН с клетками.

В докладе приведено решение поставленных целей и задач. Впервые исследовано влияние размера агрегатов ДН в суспензиях на эффективность введения трития в ДН методом термической активации. Ультразвуковая обработка суспензий наноалмазов способствует увеличению максимальной удельной радиоактивности меченых наноалмазов в 4 раза. Размер частиц в растворе для приготовления мишени коррелирует с удельной радиоактивностью продукта. Полученная удельная радиоактивность меченых тритием ДН 8 ТБк/г соответствует содержанию трития в ДН 0.8%, при этом содержание водорода в ДН по литературным данным составляет от 0.5 до 1.5%. Следовательно, происходит практически полное замещение водорода в С-Н связях на тритий. Методом ИСП-АЭС показано, что не происходит увеличение примесей, способных повлиять на результат введения трития. По результатам исследования подана заявка на патентование изобретения, получено решение о выдаче патента.

Для оценки влияния изменения условий проведения реакции на удельную радиоактивность продукта была усовершенствована методика определения концентрации ДН спектрофотометрическим способом. Отличие разработанной методики заключается в наличии поправки к оптической плотности при изменении распределения агрегатов по размеру в растворе. Использовали эмпирическое уравнение Геллера, которое применяется для расчета размера частиц нанодисперсных систем. Применение разработанного метода уменьшает количество процедур с радиоактивными препаратами при определении их концентрации.

С помощью меченных тритием соединений получены количественные характеристики адсорбции производных пантотеновой кислоты, низкомолекулярных и полимерных ПАВ, гуминовых веществ из различных источников. Применение метода радиоактивных индикаторов позволило наблюдать адсорбцию при малых концентрациях, в смеси веществ и изучить влияние адсорбционного слоя вещества на последующую коадсорбцию. Определить изменение концентрации при адсорбции ГВ другими методами является затруднительным. Прочность удерживания веществ оценивали в воде, буферных системах, в том числе изотонических, и в присутствии альбуминов.

Впервые определены коэффициенты распределения ДН и их конъюгатов с модифицирующими соединениями между водой и органической жидкостью (ксилол, октан, октанол). В системах вода/органическая жидкость ДН находятся в водной фазе, их содержание в органических фазах разной природы в 10-100 раз меньше, чем в воде. Полученные данные об увеличении коэффициента распределения ДН при модификации поверхности плюронином Р123 и олеиламином свидетельствуют о гидрофобизации ДН. Эти данные согласуются с результатами межфазной тензиометрии и смачивания. Продемонстрировано влияние гидрофобизации поверхности ДН на равномерность распределения ДН в композитных пленках и на механические свойства материала.

Разработана методика определения меченных тритием наноалмазов в тканях растений. С помощью радионуклидных методов получены количественные характеристики поступления наноалмазов в корни и побеги мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L. Обнаружено изменение токсичности мирамистина в конъюгате с ДН по отношению к клеткам

аденокарциномы человека MCF-7 и патогенного гриба *Aspergillus Niger*. Предполагается, что различие в токсичности конъюгатов мирамистина с ДН связано с разным строением поверхностного адсорбционного слоя и прочностью его удерживания. Обнаруженные закономерности могут быть использованы при создании средств доставки на основе детонационных наноалмазов.

После доклада И.Ю. Мясникову были заданы следующие вопросы:

А.М. Долгонос

Каковы особенности оптических спектров детонационных наноалмазов?

Все ли правильно указано в формуле модели, которой вы описывали оптические спектры наноалмазов?

Что такое коэффициент экстинкции?

Т.А. Марютина

Как на ваш взгляд связаны название и цель работы?

Что вы понимаете под словом диагностика в названии работы?

Чем обусловлен выбор объектов исследования?

Р.Х. Хамизов

Вы говорите о полном замещении трития на тритий в наноалмазах, почему же тогда у вас наблюдается линейная зависимость удельной радиоактивности от размера частиц?

Р.Ю. Яковлев

Чем объясняется наличие карбоксильных групп у исходных наноалмазов и отсутствие их у окисленных наноалмазов на ваших ИК-спектрах?

Почему вы приводите при сравнении оптических свойств наноалмазов спектры с разными концентрациями, не может ли быть это причиной их различия?

Б.Ф. Мясоедов

Исходя из названия работы «Диагностика с применением трития детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами» поясните, каким образом диагностировали наноалмазы в работе?

Где применялась тритиевая диагностика?

При обсуждении работы выступили:

к.х.н. К.Э. Герман (предлагаемый оппонент) высказал мнение, что работа производит приятное впечатление. В ней показаны новые возможности применения меченных тритием ДН, а разработанные методы увеличения удельной радиоактивности меченных тритием ДН позволят понизить предел обнаружения для применения [³H]ДН в качестве радиоактивного индикатора. Отметил удачный выбор методов и объектов исследования. Оценил высокий уровень экспериментальной части работы. Выводы работы соответ-

вуют выдвигаемым требованиям к диссертационным исследованиям. К работе высказал ряд замечаний: присутствие опечаток, рекомендовал исправить некоторые ошибки в тексте диссертации, отметил необходимость расширить доклад.

Оценивая представленный материал в целом, указанные замечания не снижают научной и практической ценности диссертации и не влияют на общую положительную оценку работы. После незначительной доработки диссертация может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия.

В связи с отсутствием рецензента д.х.н. Шевченко В.П. рецензия была зачитана секретарем семинара Захарченко Е.А.:

В рецензии отмечается положительная оценка работы, обосновывается, актуальность, новизна и научная ценность полученных соискателем результатов. Однако у рецензента имеются и некоторые вопросы по данной работе:

- ДН, подвергнутые дополнительной обработке ультразвуком, образуют в растворе частички меньшего размера и при лиофилизации образуют на стенках реакционного сосуда пленку с более развитой поверхностью, обеспечивающую более полное удаление воды во время лиофилизации. Диссертант предположил, что адсорбированная на поверхности ДН вода существенно снижает удельную радиоактивность продукта при введении трития в данный материал методом термической активации. Возможно ли уточнить данный вывод, предположив, что часть воды, которая включена в объем ДН, при обработке ультразвуком выбрасывается наружу и может быть удалена во время лиофилизации? Следовательно, обработка ДН тритием методом термической активации приводит к миграции молекул воды, находящейся в объеме ДН, на его поверхность. И именно этот процесс снижает удельную радиоактивность продукта. Если это предположение верно, то таким же образом можно объяснить увеличение удельной радиоактивности продукта предварительной обработкой ДН в токе водорода. И в этом случае в конечном итоге происходит более полное высушивание детонационных наноалмазов (ДН теряет часть влаги).

- Следует также дополнительно прокомментировать полученные данные об аномальном увеличении содержания трития в лабильных положениях молекулы пантотеновой кислоты, содержащей фосфатную группу. Как объяснить аномальное дезактивирующее действие фосфатной группы на скорость изотопного обмена атомарного трития с протонами пантотеновой кислоты?

- Нельзя ли предположить, что в результате превращения атомарного трития в ионную пару (${}^3\text{H}^+$, \bar{e}) фосфатная группа получает положительный заряд, который мешает прохождению изотопного обмена. Или фосфатная группа изменяет конформацию молекулы пантотеновой кислоты, делая ее менее доступными С-Н связи для реализации изотопного обмена.

Приведенные замечания не отражаются на общей положительной оценке работы. Теоретическая и экспериментальная подготовка автора, судя по представленным текстам автореферата и текста диссертации, находятся на высоком уровне. Особенно хо-

чается отметить объем и широту спектра полученных данных по адсорбционной способности ДН к различным веществам и выборки ДН для реакции с тритием в методе термической активации. Рецензент рекомендует представленную работу к представлению в диссертационный совет на соискание степени кандидата химических наук по специальности радиохимия.

Академик РАН Б.Ф. Мясоедов – отметил, что работа актуальная и интересная, рекомендовал изменить на более конкретно сформулированное название. После учета замечаний работа заслуживает быть представлена к защите на ученом совете.

Член-корр., д.х.н. В.П. Колотов – рекомендовал поработать над докладом, обратил внимание на неисправленные ошибки, согласился с тем, что надо изменить название работы, рекомендовал данную работу к защите с учетом доработки на основании состоявшегося обсуждения.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Заключение: диссертационная работа И.Ю. Мясникова «Диагностика с применением трития детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами» может быть рекомендована на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия.

Постановили:

1. Диссертация на соискание ученой степени кандидата наук И.Ю. Мясникова «Диагностика с применением трития детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами» является научно-квалификационной работой, в которой рассмотрена и успешно решена задача использования трития и меченных тритием соединений для определения свойств и поведения в различных средах (водные растворы, двухфазные системы вода/органическая жидкость, клеточные культуры, высшие растения) детонационных наноалмазов и их комплексов с биологически активными веществами. Предложены новые методические приемы введения трития в детонационные наноалмазы, позволяющие получать меченые препараты с предельно высокой радиоактивностью. Содержание работы соответствует специальности 02.00.14 – радиохимия.

Актуальность темы:

Благодаря уникальным физико-химическим свойствам и низкой стоимости производства детонационные наноалмазы (ДН) обладают высоким потенциалом применения в различных областях, в том числе в качестве компонента покрытий, входят в состав смазочных материалов и масел. С ростом объемов производства увеличивается необходимость исследования последствий возможного попадания материала в окружающую среду. Потенциальная токсичность вещества связана со способностью усвоения его живыми организмами, распределением по органам и тканям, влиянием на протекающие биологические процессы. При моделировании поведения ДН в природе и их взаимо-

действия с растениями необходимо учитывать влияние природных органических соединений, основным компонентом которых является гуминовые вещества.

С другой стороны, продолжается рост интереса к созданию на основе углеродных наноматериалов систем доставки биологически активных веществ. Применение таких систем направлено на снижение токсических эффектов, уменьшение дозировки и увеличение эффективности их применения. При изучении возможного применения ДН в медицинской и биохимической практике помимо детального анализа сорбционных процессов также необходима возможность продолжительного исследования распределения материала по организму.

Изучение локализации ДН в системах, содержащих области различной полярности, необходимо для интерпретации данных о взаимодействии ДН с клеточными мембранами. Для таких исследований в качестве модельных служат системы, содержащие полярную и неполярную жидкости. В последние годы проведен ряд исследований, посвященных модификации поверхности ДН с целью получения стабильных дисперсных систем в различных средах, однако отсутствует информация о распределении ДН между водной и органической фазами.

Огромные возможности в исследовании поведения веществ в живых организмах и модельных системах имеют радионуклидные методы. Применение радиоактивных индикаторов позволяет с высокой точностью и достоверностью определить содержание вещества в многокомпонентных системах, в том числе в живых организмах, а также в отдельных его органах. Тритий является удобным, недорогим и наиболее безопасным в работе радионуклидом, поэтому получение меченных тритием ДН и их применение в качестве радиоактивных индикаторов представляется чрезвычайно перспективным. На данный момент известно два способа получения меченных тритием ДН, первый основан на применении микроволновой плазмы трития, во втором осуществляют генерацию реакционных атомов трития диссоциацией молекул трития на нагретой вольфрамовой проволоке (метод термической активации). Метод термической активации трития более удобным, и согласно литературным данным, является более эффективным, однако подробный анализ влияния условий проведения реакции на удельную радиоактивность меченого продукта не проводился.

Научная новизна: Методом термической активации трития получены меченные тритием ДН с удельной радиоактивностью до 8 ТБк/г, что соответствует практически полному замещению водорода на тритий по связям С-Н на поверхности ДН. Показано, что увеличению удельной активности [^3H]ДН способствует ультразвуковая обработка, приводящая к уменьшению гидродинамического диаметра агрегатов ДН в водной суспензии, из которой готовят мишень для введения трития.

Усовершенствована методика определения концентрации [^3H]ДН в водных суспензиях, позволяющая корректно определять концентрации [^3H]ДН с применением универсальной калибровочной зависимости, учитывающей изменение размеров агрегатов наночастиц.

Получены изотермы адсорбции на ДН поверхностно-активных веществ (мирамистин, плуроник Р123, олеиламин), производных пантотеновой кислоты, гуминовых веществ (гуминовые кислоты угля и торфа, речные гуминовые и фульвокислоты).

Продемонстрировано влияние ζ -потенциала коллоидных растворов ДН на величину адсорбции веществ, удерживаемых за счет ионных взаимодействий (мирамистин, гуминовые кислоты угля). Кроме того, установлено воздействие таких веществ на электрокинетический потенциал частиц в суспензии, что оказывает влияние на дальнейшую величину коадсорбции. Обнаружено, что адсорбционные слои гуминовых кислот на ДН способствуют увеличению последующей адсорбции мирамистина на ДН.

Найдено, что адсорбционные слои плуроника Р123 и олеиламина эффективно гидрофибизируют поверхность ДН и значительно увеличивают коэффициент распределения ДН в системах органическая жидкость/вода.

Разработана методика определения меченных тритием наноалмазов в тканях растений. С помощью радионуклидных методов получены количественные характеристики поступления наноалмазов в корни и побеги мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L. Количество наноалмазов в корнях в 10^3 раз превышает его содержание в побегах. Показано неравномерное распределение наноалмазов в побегах растений: максимальная концентрация наноалмазов наблюдалась в апикальной части листьев. Обнаружено влияние природных гуминовых веществ на поглощение наноалмазов проростками пшеницы: адсорбция гуминовых веществ на ДН снижала их поглощение растениями.

Практическая значимость работы:

Улучшенная методика спектрофотометрического определения концентрации [^3H]ДН позволяет сократить количество выполняемых процедур с радиоактивными препаратами для определения их концентрации и обладает универсальной калибровочной зависимостью для всех исследуемых в работе ДН. Предложенный в работе метод может быть использован для определения концентрации ДН, в том числе и в системах в которых происходит изменение размера частиц.

Разработанные методы увеличения удельной радиоактивности [^3H]ДН позволят понизить предел обнаружения ДН, что является важным параметром для применения [^3H]ДН в качестве радиоактивного индикатора. На основании проведенных исследований получен на изобретение РФ № 2672741 от 10.08.2017.

Полученные в рамках настоящей работы значения коэффициентов распределения ДН в системах двух несмешивающихся жидкостей и методы их изменения могут быть использованы для контроля локализации наночастиц в многофазных системах (в объеме полярной/неполярной жидкости или на границе раздела фаз), что может быть полезно при биомедицинском применении ДН и при разработке полимерных композитов с добавлением ДН.

Достоверность полученных результатов: подтверждается результатами многочисленных экспериментов, а также сопоставлением результатов с литературными данными.

Личный вклад автора. Все результаты получены, обработаны и представлены автором лично. Эксперименты с композитными пленками выполнены совместно с к.х.н. О.А. Соболевой, авторрадиограммы получены совместно с к.х.н. М.Г. Чернышевой и к.х.н. В.И. Коробковым, хроматограммы меченных препаратов получены совместно с к.х.н. В.Н. Ташлицким и к.б.н Н.В. Федеровой, эксперименты с колониями патогенного гриба *Aspergillus Niger* проведены совместно с к.б.н О.И. Кляйн; регистрация ИК-спектров выполнена к.х.н. А.Г. Поповым, анализ примесей металлов в ДН с помощью ICP-AES И.В. Михеевым, фитотоксичность препаратов определена д.б.н. Н.А. Куликовой и д.б.н. Д.Н. Маториным, регистрация фотографий ПЭМ с высоким разрешением к.х.н. А.В. Егоровым, эксперименты по цитотоксичности и связыванию наноалмазов с MCF-7/R д.х.н. Н.С. Мелик-Нубаровым.

2. Изменить название диссертационной работы Мясникова И.Ю. на **«Изучение свойств и поведения детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами, с применением трития»**

2. Рекомендовать диссертационную работу Мясникова И.Ю. **«Изучение свойств и поведения детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами, с применением трития»** на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия к защите.

3. Рекомендовать в качестве оппонентов:

Шевченко Валерия Павловича, д.х.н., ведущего научного сотрудника Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной генетики РАН;

Германа Константина Эдуардовича, к.х.н., зав. лабораторией химии технеция Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН.

4. Рекомендовать в качестве ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (РХТУ имени Д.И. Менделеева), г. Москва

Результаты голосования: «за» – 22 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 2 от 17 января 2019 г.

Председатель семинара,
Чл.-корр. РАН, д.х.н.

Владимир Пантелеймонович Колотов

Секретарь семинара,
к.х.н.

Елена Александровна Захарченко

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор МГУ имени М.В.Ломоносова

А.А. Федянин

«7» ноября 2018 г.



Заключение

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (МГУ)

Диссертационная работа «Радионуклидная диагностика наноалмазов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами» выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (МГУ).

В период подготовки диссертации **Мясников Иван Юрьевич** являлся аспирантом кафедры радиохимии Московского государственного университета имени М.В.Ломоносова.

В 2014 г. И.Ю. Мясников окончил Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова по направлению подготовки «Химия».

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2018 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова».

И.Ю. Мясников будучи студентом с 2010 года выполнял курсовые и дипломные работы на кафедре радиохимии химического факультета МГУ. С 2015 г. и по настоящее время соискатель Мясников Иван Юрьевич является младшим научным сотрудником лаборатории радиохимии окружающей среды Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена

Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии имени В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН).

Научный руководитель:

кандидат химических наук Бадун Геннадий Александрович является доцентом кафедры радиохимии, зав. лабораторией радионуклидов и меченых соединений в МГУ имени М.В.Ломоносова.

(Выписка из протокола заседания кафедры радиохимии от 18 октября 2018 г.)

Присутствовали 29 человек профессорско-преподавательского и научного состава кафедры: член-корр. РАН, профессор, д.х.н. С.Н. Калмыков, профессор, д.х.н. М.И. Афанасов, в.н.с., д.ф.-м.н. И.А. Пресняков, в.н.с., д.х.н. М.А. Орлова, член-корр. РАН, г.н.с., д.х.н. И.В. Мелихов, в.н.с., д.ф.-м.н. Ю.А. Тетерин, в.н.с., д.х.н. Ю.А. Сапожников, к.х.н. И.И. Кулакова, д.б.н. Н.А. Куликова, д.б.н. Д.Н. Маторин, доцент, к.х.н. А.В. Соболев, доцент, к.х.н. Г.А. Бадун, доцент, к.х.н. М.Г. Чернышева, доцент, к.х.н. А.В. Северин, к.х.н. О.А. Соболева, к.х.н. И.М. Бунцева, старший преп. О.В. Дубовая, к.б.н. С.Е. Мазина, с.н.с., к.х.н. И.Е. Власова, с.н.с., к.х.н. А.В. Гопин, н.с., к.х.н. А.В. Ржевская, с.н.с., к.х.н. Т.П. Трофимова, с.н.с., к.х.н. Я.С. Глазкова, к.х.н., Э.Д. Козловская, в.н.с., к.х.н. Д.А. Панкратов, н.с., к.х.н. Б.В. Егорова, м.н.с. к.ф.-м.н. С.З. Аджиев.

Председатель член-корр. РАН, профессор, д.х.н. С.Н. Калмыков

Слушали: доклад И.Ю. Мясникова по диссертационной работе на тему: «Радионуклидная диагностика детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами», представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия.

Краткое содержание доклада:

В диссертации поставлены следующие цели и задачи: поиск условий получения меченных тритием детонационных наноалмазов (ДН) с максимальной удельной радиоактивностью, определение с помощью радиохимических методов влияния биологически-активных соединений на свойства ДН и их поведение в

модельных системах, а также в экспериментах с биологическими объектами. Конкретные задачи исследования были следующими:

– Определить влияние предварительной подготовки ДН (химический состав поверхности, гидродинамический диаметр агрегатов) на величину удельной радиоактивности.

– С помощью меченных тритием соединений получить количественные характеристики адсорбции выборки веществ на ДН, агрегативной и седиментационной устойчивости образующихся комплексов, прочности удерживания веществ в их составе. Выбранные вещества различаются поверхностно-активными свойствами, а их комплексы с ДН могут быть интересны с точки зрения дальнейшего применения.

– Использовать коэффициент распределения частиц в системах вода/органическая жидкость (ксилол, октан, октанол) для количественной оценки сродства ДН и их комплексов с биологически-активными веществами к гидрофобным средам.

– Определить поглощение меченных тритием ДН проростками мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L и их поступление в стебли и листья, выявить влияние на этот процесс гуминовых веществ.

– Определить токсичность ДН и их конъюгатов по отношению к колонии патогенного гриба *Aspergillus niger* и клеточной культуре MCF-7. Оценить эффективность связывания ДН с клетками.

В докладе приведено решение поставленных целей и задач. Впервые исследовано влияние размера агрегатов ДН в суспензиях на эффективность введения трития в ДН методом термической активации. Ультразвуковая обработка суспензий наноалмазов способствует увеличению максимальной удельной радиоактивности меченых наноалмазов в 4 раза. Размер частиц в растворе для приготовления мишени коррелирует с удельной радиоактивностью продукта. Полученная удельная радиоактивность меченных тритием ДН 8 ТБк/г соответствует содержанию трития в ДН 0.8%, при этом содержание водорода в ДН по литературным данным составляет от 0.5 до 1.5%. Следовательно, происходит

практически полное замещение водорода в С-Н связях на тритий. Методом ИСП-АЭС показано, что не происходит увеличение примесей, способных повлиять на результат введения трития. По результатам исследования подана заявка на патентование изобретения, получено решение о выдаче патента.

Для оценки влияния изменения условий проведения реакции на удельную радиоактивность продукта была усовершенствована методика определения концентрации ДН спектрофотометрическим способом. Отличие разработанной методики заключается в наличии поправки к коэффициенту экстинкции при изменении распределения агрегатов по размеру в растворе. Использовали эмпирическое уравнение Геллера, которое применяется для расчета размера частиц нанодисперсных систем. Применение разработанного метода уменьшает количество процедур с радиоактивными препаратами при определении их концентрации.

С помощью меченных тритием соединений получены количественные характеристики адсорбции производных пантотеновой кислоты, низкомолекулярных и полимерных ПАВ, гуминовых веществ из различных источников. Применение метода радиоактивных индикаторов позволило наблюдать адсорбцию при малых концентрациях, в смеси веществ и изучить влияние адсорбционного слоя вещества на последующую коадсорбцию. Определить изменение концентрации при адсорбции ГВ другими методами является затруднительным. Прочность удерживания веществ оценивали в воде, буферных системах, в том числе изотонических, и в присутствии альбуминов.

Впервые определены коэффициенты распределения ДН и их конъюгатов с модифицирующими соединениями между водой и органической жидкостью (ксилол, октан, октанол). В системах вода/органическая жидкость ДН находятся в водной фазе, их содержание в органических фазах разной природы в 10-100 раз меньше, чем в воде. Полученные данные об увеличении коэффициента распределения ДН при модификации поверхности плуроником P123 и олеиламином свидетельствуют о гидрофобизации ДН. Эти данные согласуются с результатами межфазной тензиометрии и смачивания. Продемонстрировано

влияние гидрофобизации поверхности ДН на равномерность распределения ДН в композитных пленках и на механические свойства материала.

Разработана методика определения меченных тритием наноалмазов в тканях растений. С помощью радионуклидных методов получены количественные характеристики поступления наноалмазов в корни и побеги мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L. Обнаружено изменение токсичности мирамистина в комплексе с ДН по отношению к клеткам аденокарциномы человека MCF-7 и патогенного гриба *Aspergillus Niger*. Предполагается, что различие в токсичности конъюгатов мирамистина с ДН связано с разным строением поверхностного адсорбционного слоя и прочностью его удерживания. Обнаруженные закономерности могут быть использованы при создании средств доставки на основе детонационных наноалмазов.

После доклада И.Ю. Мясникову были заданы следующие вопросы:

С.Н. Калмыков

1. Объясните реальность проблемы токсичности детонационных наноалмазов (ДН) для растений.
2. Как изменяет количество примесей ультразвуковая обработка? Что в вашем случае означает немного примесей?
3. Как именно связан размер частиц в суспензиях с их спектрами поглощения?
4. Как удаляли лабильный тритий из меченных тритием ДН?
5. Пробовали ли вы провести срез тканей растений для определения количества ДН? Проводили ли микроскопическое исследование наличия ДН?
6. Как зависело взаимодействие гуминовых веществ (ГВ) с ДН от pH раствора? Какой механизм адсорбции ГВ на ДН?

И.В. Мелихов

Как доказывали наличие кристаллической решетки алмаза в образцах ДН?

И.Е. Власова

1. Как соотносится содержание ДН в растениях с концентрацией исходного раствора?

2. Как доказывали что растениями поглощается ДН, а не лабильный тритий?

М.А. Орлова

Чем обусловлен выбор объектов исследования?

И.И. Кулакова

1. ДН каких производителей использовали в работе?

2. Какую обработку ДН проводили перед экспериментами?

3. Какова стабильность полученных вами суспензий?

При обсуждении работы выступили:

Член-корр. РАН, д.х.н. С.Н. Калмыков – высказал мнение, что работа является актуальной и интересной. В ней показаны новые возможности применения меченных тритием ДН, а разработанные методы увеличения удельной радиоактивности меченных тритием ДН позволят понизить предел обнаружения для применения [³H]ДН в качестве радиоактивного индикатора. К работе прилагаются рецензии доцента, к.х.н. А.В. Северина (МГУ имени М.В.Ломоносова) и доцента, к.ф.-м.н. И.С. Чащина (Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН) (рецензии прилагаются). Рекомендует данную работу к защите с учетом доработки на основании состоявшегося обсуждения.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Заключение: диссертационная работа И.Ю. Мясникова «Радионуклидная диагностика наноалмазов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами» может быть рекомендована на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – Радиохимия.

Постановили:

1. Диссертационная работа И.Ю. Мясникова «Радионуклидная диагностика наноалмазов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия выполнена с соблюдением требований,

предъявляемы к кандидатским диссертациям. В данной работе содержится решение такой научной проблемы, как увеличение точности определения концентрации меченных тритием ДН. Содержание работы соответствует специальности 02.00.14 – радиохимия.

Актуальность темы:

Благодаря уникальным физико-химическим свойствам и низкой стоимости производства детонационные наноалмазы (ДН) обладают высоким потенциалом применения в различных областях, в том числе в качестве компонента покрытий, входят в состав смазочных материалов и масел. С ростом объемов производства увеличивается необходимость исследования последствий возможного попадания материала в окружающую среду. Потенциальная токсичность вещества связана со способностью усвоения его живыми организмами, распределением по органам и тканям, влиянием на протекающие биологические процессы. При моделировании поведения ДН в природе и их взаимодействия с растениями необходимо учитывать влияние природных органических соединений, основным компонентом которых является гуминовые вещества.

С другой стороны, продолжается рост интереса к созданию на основе углеродных наноматериалов систем доставки биологически активных веществ. Применение таких систем направлено на снижение токсических эффектов, уменьшение дозировки и увеличение эффективности их применения. При изучении возможного применения ДН в медицинской и биохимической практике помимо детального анализа сорбционных процессов также необходима возможность продолжительного исследования распределения материала по организму.

Изучение локализации ДН в системах, содержащих области различной полярности, необходимо для интерпретации данных о взаимодействии ДН с клеточными мембранами. Для таких исследований в качестве модельных служат системы, содержащие полярную и неполярную жидкости. В последние годы проведен ряд исследований, посвященных модификации поверхности ДН с целью получения стабильных дисперсных систем в различных средах, однако отсутствует информация о распределении ДН между водной и органической фазами.

Огромные возможности в исследовании поведения веществ в живых организмах и модельных системах имеют радионуклидные методы. Применение радиоактивных индикаторов позволяет с высокой точностью и достоверностью определить содержание вещества в многокомпонентных системах, в том числе в живых организмах, а также в отдельных его органах. Тритий является удобным, недорогим и наиболее безопасным в работе радионуклидом, поэтому получение меченных тритием ДН и их применение в качестве радиоактивных индикаторов представляется чрезвычайно перспективным. На данный момент известно два способа получения меченных тритием ДН, первый основан на применении микроволновой плазмы трития, во втором осуществляют генерацию реакционных атомов трития диссоциацией молекул трития на нагретой вольфрамовой проволоке (метод термической активации). Метод термической активации трития более удобным, и согласно литературным данным, является более эффективным, однако подробный анализ влияния условий проведения реакции на удельную радиоактивность меченого продукта не проводился.

Научная новизна:

Методом термической активации трития получены меченные тритием ДН с удельной радиоактивностью до 8 ТБк/г, что соответствует практически полному замещению водорода на тритий по связям С-Н на поверхности ДН. Показано, что увеличению удельной активности [^3H]ДН способствует ультразвуковая обработка, приводящая к уменьшению гидродинамического диаметра агрегатов ДН в водной суспензии, из которой готовят мишень для введения трития.

Усовершенствована методика определения концентрации [^3H]ДН в водных суспензиях, позволяющая корректно определять концентрации [^3H]ДН с применением универсальной калибровочной зависимости, учитывающей изменение размеров агрегатов наночастиц.

Получены изотермы адсорбции на ДН поверхностно-активных веществ (мирамистин, плуроник Р123, олеиламин), производных пантотеновой кислоты, гуминовых веществ (гуминовые кислоты угля и торфа, речные гуминовые и фульвокислоты).

Продемонстрировано влияние ζ -потенциала коллоидных растворов ДН на величину адсорбции веществ, удерживаемых за счет ионных взаимодействий (мирамистин, гуминовые кислоты угля). Кроме того, установлено воздействие таких веществ на электрокинетический потенциал частиц в суспензии, что оказывает влияние на дальнейшую величину коадсорбции. Обнаружено, что адсорбционные слои гуминовых кислот на ДН способствуют увеличению последующей адсорбции мирамистина на ДН.

Найдено, что адсорбционные слои плуроника Р123 и олеиламина эффективно гидрофибизируют поверхность ДН и значительно увеличивают коэффициент распределения ДН в системах органическая жидкость/вода.

Разработана методика определения меченных тритием наноалмазов в тканях растений. С помощью радионуклидных методов получены количественные характеристики поступления наноалмазов в корни и побеги мягкой пшеницы *Triticum aestivum* L. Количество наноалмазов в корнях в 10^3 раз превышает его содержание в побегах. Показано неравномерное распределение наноалмазов в побегах растений: максимальная концентрация наноалмазов наблюдалась в апикальной части листьев. Обнаружено влияние природных гуминовых веществ на поглощение наноалмазов проростками пшеницы: адсорбция гуминовых веществ на ДН снижала их поглощение растениями.

Практическая значимость работы:

Полученные в рамках настоящей работы значения коэффициентов распределения ДН в системах двух несмешивающихся жидкостей и методы их изменения могут быть использованы для контроля локализации наночастиц в многофазных системах (в объеме полярной/неполярной жидкости или на границе раздела фаз), что может быть полезно при биомедицинском применении ДН и при разработке полимерных композитов с добавлением ДН.

Улучшенная методика спектрофотометрического определения концентрации $[^3\text{H}]\text{ДН}$ позволяет сократить количество выполняемых процедур с радиоактивными препаратами для определения их концентрации и обладает универсальной калибровочной зависимостью для всех исследуемых в работе ДН. Предложенный в

работе метод может быть использован для определения концентрации ДН, в том числе и в системах в которых происходит изменение размера частиц.

Разработанные методы увеличения удельной радиоактивности [^3H]ДН позволят понизить предел обнаружения ДН, что является важным параметром для применения [^3H]ДН в качестве радиоактивного индикатора. На основании проведенных исследований подана заявка на изобретение No 2017128560 РФ и получено решение о выдаче патента на изобретение от 27.08.2018 г.

Достоверность полученных результатов: подтверждается результатами экспериментов, а также сопоставлением результатов с литературными данными.

Личный вклад автора. Все результаты получены, обработаны и представлены автором лично. Эксперименты с композитными пленками выполнены совместно с к.х.н. О.А. Соболевой, авторрадиограммы получены совместно с к.х.н. М.Г. Чернышевой и к.х.н. В.И. Коробковым, хроматограммы меченных препаратов получены совместно с к.х.н. В.Н. Ташлицким и к.б.н. Н.В. Федеровой, эксперименты с колониями патогенного гриба *Aspergillus Niger* проведены совместно с к.б.н. О.И. Кляйн; регистрация ИК-спектров выполнена к.х.н. А.Г. Поповым, анализ примесей металлов в ДН с помощью ICP-AES И.В. Михеевым, фитотоксичность препаратов определена д.б.н. Н.А. Куликовой и д.б.н. Д.Н. Маториным, регистрация фотографий ПЭМ с высоким разрешением к.х.н. А.В. Егоровым, эксперименты по цитотоксичности и связыванию наноалмазов с MCF-7/R д.х.н. Н.С. Мелик-Нубаровым.

2. Рекомендовать диссертационную работу Мясникова И.Ю. «Радионуклидная диагностика наноалмазов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия к защите.

3. Рекомендовать в качестве оппонентов:

к.х.н. Герман Константин Эдуардович (зав. лабораторией химии технеция Института физической химии и электрохимии им. А.Н. Фрумкина РАН)

д.х.н. Смирнов Игорь Валентинович (зав. кафедрой радиохимии Института химии СПбГУ)

4. Рекомендовать в качестве ведущей организации:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (РХТУ имени Д.И. Менделеева) г. Москва

Результаты голосования: «за» – 29 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 82 от 18 октября 2018 г.

Председатель

член-корр. РАН, профессор, д.х.н.

С.Н. Калмыков

Секретарь

н.с.

С.В. Волкова

РЕЦЕНЗИЯ

на диссертационную работу **Ивана Юрьевича Мясникова** **«Радионуклидная диагностика наноалмазов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами»** **02.00.14 – Радиохимия**

Диссертационная работа И.Ю. Мясникова посвящена исследованию реакции газообразного трития с детонационными наноалмазами (ДН) и применению полученных меченых соединений для изучения взаимодействия наноалмазов с биологическими объектами.

Актуальность работы определяется необходимостью многостороннего подхода к изучению наноалмазов с целью их применения в биохимических и медицинских направлениях: с одной стороны необходимо изучение процессов иммобилизации биологически-активных веществ на поверхности ДН, с другой – изучение взаимодействия с биологическими объектами, в том числе потенциальной токсичности как наноалмазов, так и полученных конъюгатов с биологически-активными веществами, поскольку при увеличении объёмов производства возрастает риск попадания материала в окружающую среду.

Анализ содержания работы. Диссертация изложена на 176 страниц, включая 50 рисунков и 27 таблиц (включая приложение). Список литературы содержит 221 наименование. Работа включает в себя следующие главы: «Введение», «Обзор литературы», «Экспериментальная часть», «Обсуждение результатов», «Выводы», «Список литературы» и «Приложение».

В первой главе «Введение» представлено общее обоснование целей и задач работы.

Глава II «Обзор литературы» посвящена в основном описанию имеющихся методов детекции и визуализации ДН в биологических объектах. Как правило для визуализации ДН иммобилизуют на их поверхности флуоресцирующие агенты или контрастирующие агенты, например, Gd(III) для магнитно-резонансной томографии (МРТ). Другие подходы основаны на уникальных свойствах ДН: флуоресценция NV-центров, флуоресценция в ближней инфракрасной области, фотоакустическая визуализация, наличие у ДН парамагнитных дефектов решетки позволяет проводить их детекцию методами МРТ и спектроскопии электронного парамагнитного резонанса. Распространены методы микроскопии, поскольку алмаз обладает самым высоким показателем преломления ($n=2.42$) среди диэлектрических материалов. Описано также и применение метода радиоактивных индикаторов. Получение наночастиц, меченных радионуклидами, осуществляют добавлением радионуклидов на стадии синтеза наночастиц, облучением нейтронами, посредством изотопного обмена или физической адсорбции, а также ковалентного связывания. На данный момент в литературе описано множество способов синтеза меченных углеродных наноматериалов, для этих целей наиболее распространено использование ^{99m}Tc , ^{125}I и ^{131}I , ^{18}F , ^{64}Cu , ^{14}C .

Литературы по получению меченых ДН значительно меньше, применяются ^{188}Re , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{125}I , ^{18}F и ^3H .

Глава III «Экспериментальная часть» содержит четыре раздела, в том числе «Реактивы и оборудование», «Методы», «Синтез меченных тритием соединений», «Адсорбционные эксперименты» и «Изучение поведения наноалмазов в системах, моделирующих биологические объекты», включающие описание использованных материалов и приборов, а также подробное описание экспериментов по определению концентрации ДН в результате реакции с тритием; адсорбционных экспериментов, включая «последовательную» коадсорбцию веществ на поверхности ДН; экспериментального моделирования взаимодействия ДН с различными биологическими объектами.

Глава IV «Обсуждение результатов» содержит подробное описание всех результатов, полученных в работе. К наиболее значимым с моей точки зрения результатам, полученным в работе можно отнести:

1. Получены практические рекомендации для увеличения эффективности реакции ДН с тритием в методе термической активации, что позволяет снизить предел обнаружения ДН с помощью метода радиоактивных индикаторов.

2. Улучшен способ определения концентрации ДН, что позволяло правильно интерпретировать влияние изменений условий проведения реакции на полноту ее протекания и эффективность.

3. Продемонстрировано влияние химического состава поверхности ДН на характер взаимодействия с биологически-активными веществами и последующую токсичность образуемых ими комплексов с ДН.

Научная и практическая значимость. Научная новизна полученных результатов в первую очередь связана с получением новых данных:

1. Получены меченные тритием ДН с высокой удельной радиоактивностью 8 ТБк/г, что соответствует практически полной замене водорода на тритий по связям С-Н. Изучено влияние гидродинамического радиуса частиц ДН на эффективность протекания реакции.

2. Получены изотермы адсорбции производных пантотеновой кислоты, гуминовых веществ, поверхностно-активных веществ (олеиламин, плороник Р123, мирамистин). Показано, что адсорбция, протекающая преимущественно по ионному механизму, зависит от ζ -потенциала суспензий ДН.

3. Продемонстрировано, что адсорбционные слои веществ на поверхности ДН могут не только препятствовать последующей адсорбции мирамистина, как в случае плороника Р123, но и способствовать ее увеличению, что наблюдается в случае адсорбционных слоев гуминовых кислот. Это объясняется тем, что увеличение адсорбции происходит в результате изменения поло-

жительного ζ -потенциала на отрицательный, что подтверждается большей величиной адсорбции мирамистина на наноалмазах, окисленных кислородом воздуха и обладающих отрицательным знаком ζ -потенциала, чем на наноалмазах ДН-С, обладающих положительным знаком ζ -потенциала.

4. Установлено влияние гуминовых веществ на процесс поглощения ДН корнями растения. Разработана методика позволяющая определить содержание ДН в тканях растений по радиоактивности трития.

5. Выявлено различие в токсическом действии мирамистина адсорбированного на ДН, различающихся знаком ζ -потенциала. Предполагается, что наблюдаемый эффект связан с различием механизма адсорбции на ДН.

Хочется отметить и часть работы, посвящённую описанию изучения коадсорбции гуминовых кислот, плуроника и мирамистина на поверхности ДН.

Практическая значимость хорошо отражена в тексте автореферата и диссертации, состоит в необходимости определения концентрации ДН после реакции с тритием. Разработан метод определения коэффициента распределения ДН в системах двух несмешивающихся жидкостей, полученные данные могут быть полезны при создании полимерных композитов с ДН и применением в биомедицинской практике. Практическую значимость работы подтверждает патент РФ на изобретение.

Имеются и некоторые вопросы по данной работе:

И.Ю. Мясников считает, что ДН, подвергнутые дополнительной обработке ультразвуком, образуют в растворе частички меньшего размера и при лиофилизации образуют на стенках реакционного сосуда пленку с более развитой поверхностью, обеспечивающую более полное удаление воды во время лиофилизации. Диссертант предположил, что адсорбированная на поверхности ДН вода существенно снижает удельную радиоактивность продукта при введении трития в данный материал методом термической активации. Можно ли уточнить данный вывод, предположив, что часть воды, которая включена в объем ДН, при обработке ультразвуком выбрасывается наружу и может быть удалена во время лиофилизации? Следовательно, обработка ДН тритием методом термической активации приводит к миграции молекул воды, находящейся в объеме ДН, на его поверхность. И именно этот процесс снижает удельную радиоактивность продукта.

Если это предположение верно, то таким же образом можно объяснить увеличение удельной радиоактивности продукта предварительной обработкой ДН в токе водорода. И в этом случае в конечном итоге происходит более полное высушивание детонационных наноалмазов (ДН теряет часть влаги).

Следует также дополнительно прокомментировать полученные данные об аномальном увеличении содержания трития в лабильных положениях молекулы пантотеновой кислоты, содер-

жащей фосфатную группу. Как объяснить аномальное дезактивирующее действие фосфатной группы на скорость изотопного обмена атомарного трития с протонами пантотеновой кислоты?

Нельзя ли предположить, что в результате превращения атомарного трития в ионную пару (${}^3\text{H}^+, \bar{e}$) фосфатная группа получает положительный заряд, который мешает прохождению изотопного обмена. Или фосфатная группа изменяет конформацию молекулы пантотеновой кислоты, делаящей менее доступными С-Н связи для реализации изотопного обмена.

Приведенные замечания не отражаются на общей положительной оценке работы. Теоретическая и экспериментальная подготовка автора, судя по представленным текстам автореферата и текста диссертации, находятся на высоком уровне. Особенно хочется отметить объем и широту спектра полученных данных по адсорбционной способности ДН к различным веществам и выборки ДН для реакции с тритием в методе термической активации.

Текст автореферата соответствует содержанию диссертации. Работа прошла апробацию на 28 российских и международных конференциях. По результатам работы опубликовано 8 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, получен патент РФ.

Таким образом, работа И.Ю. Мясникова «Радионуклидная диагностика наноалмазов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами», в которой решена задача повышения удельной радиоактивности меченных тритием наноалмазов в методе термической активации, имеющая существенное значение для применения ДН в методе радиоактивных индикаторов, обладает необходимыми элементами диссертации: актуальностью, научной новизной и практической значимостью. Работа отвечает требованиям ВАК, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.14 – радиохимия.

Ведущий науч. сотр. ОХФВ ИМГ РАН

Доктор химических наук

/Шевченко В.П./

Подпись Шевченко В.П. заверяю, ученый секретарь ИМГ РАН

Кандидат биологических наук

/Андреева Л.Е./

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук (ИМГ РАН). Адрес: 123182 Москва, площадь академика И.В. Курчатова, д. 2, e-mail: atcarma@mail.ru, телефон: +7-499-196-02-12.

Рецензия

на диссертацию **Ивана Юрьевича Мясникова**

«Радионуклидная диагностика наноалмазов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами»

02.00.14 – Радиохимия

Диссертационная работа И.Ю. Мясникова посвящена применению метода радиоактивных индикаторов (в качестве которого в данной работе выступает тритий) для диагностики особенностей поведения детонационных наноалмазов (ДН) при введении ^3H -метки непосредственно в ДН или в вещество-модификатор, а также при взаимодействии таких композитов с клеточными и биологическими объектами.

Актуальность работы напрямую связана с возможным массовым использованием наноалмазов в различных сферах применения и возможным возникновением в связи с этим экологических проблем, и кроме того, расширяющейся практикой внедрения ДН в медицину и биохимические исследования. Не менее актуальным видится использование методов радионуклидной диагностики, позволяющей исследовать как процессы сорбции различных биологически-активных веществ на поверхности ДН, так и визуализировать их распределение в биологических объектах и адекватно оценивать их токсическое воздействие.

Научная и практическая значимость. Научная новизна полученных результатов представленная в данной работе связана с:

1. Выявлением условий введения тритиевой метки в ДН с получением высокой удельной радиоактивности - 8 ТБк/г. Показано, что степень агрегация наноалмазов в суспензии влияет на эффективность протекания реакции введения метки. Предложена методика повышения эффективности мечения за счет УЗ-обработки.

2. Установлением закономерностей адсорбции производных пантотеновой кислоты, гуминовых веществ, поверхностно-активных (олеиламин, плуроник Р123) и биологически активных веществ (мирамистин). Получены их изотермы адсорбции и установлен их преимущественно ионный механизм, связанный с зарядом поверхности ДН. Изменение степени этого заряда или его знака оказывает существенное

воздействие на конкурентную или последовательную адсорбцию изучаемых веществ.

3. Применением исследования распределения ДН и их модификантов в системе органика/вода как модели поведения ДН при контакте с клеточными мембранами внутри живых организмов. Установлено влияние ПАВ (олеиламин, плуроник Р123) на этот процесс.

4. Визуализацией процесса распределения меченых ДН растениями и демонстрацией влияния на него сорбции гуминовых веществ.

5. Оценке токсического действия мирамистина адсорбированного на ДН, различающихся знаком дзета-потенциала, на различные микробиологические объекты, в том числе и фитотоксичность.

Практическая значимость полностью отражена в тексте автореферата и связана с решением задачи усовершенствования спектрофотометрического определения концентрации суспензии [^3H]ДН. Получения коэффициентов распределения ДН в системах двух несмешивающихся жидкостей и методы их изменения, что может быть использовано для контроля локализации наночастиц в многофазных системах. Практическую значимость работы также подтверждает поданная заявка на патент.

К несомненным достоинствам работы можно отнести высокую **достоверность** полученных автором результатов.

К работе, тем не менее, есть несколько замечаний:

1. Основное замечание (или скорее пожелание на будущее) к работе связано с логикой подачи автором своих результатов. Автор группирует их по типу исследования – введение метки, изучение адсорбции, межфазное распределение и тд. В результате у читателя складывается впечатление отсутствия единого целого в работе. Логичнее было бы на взгляд рецензента скомпоновать работу по типу проблем, которые в ней ставятся, и способам их решения. Например, проблеме попадания ДН в окружающую среду можно посвятить особенности сорбции гуминовых веществ на ДН, распределение и накопление как чистых, так и модифицированных ДН в тканях растений (в данной работе – пшенице) и их возможной фитотоксичности. Кроме того, окончание каждой такой главы должно сопровождаться выводом о возможном

решении поставленной проблемы. В конце необходимо сделать главу с общим заключением по результатам работы.

2. В тексте автореферата не приведены физико-химические характеристики используемых сорбентов (удельная поверхность, размеры частиц, степень агрегации). Полезным кажется включением в текст автореферата 1 или 2 микрофотографий ДН.

3. В автореферате отсутствуют данные по кинетике адсорбции исследуемых веществ на нанодиамазы, не рассмотрено влияние температуры на адсорбцию.

4. В тексте автореферата есть весьма неудачные в стилистическом плане выражения. Встречаются опечатки. Оформление некоторых рисунков необходимо сделать более наглядным (например, рис. 1 сделать цветным). Некоторые вводимые автором сокращения в тексте автореферата не расшифровываются.

Данные замечания и пожелания никак не влияют на общую положительную оценку данной работы. Тематика исследования вполне соответствует паспорту выбранной автором специальности – 02.00.14 – радиохимия, химические науки. Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным в пп. 9-11, 13-14 «Положения о присуждении ученых степеней» (Постановление Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г. в ред. Постановления №335 от 21 апреля 2016 г.). После незначительной доработки диссертация может быть представлена к защите по специальности 02.00.14 – Радиохимия.

Кандидат химических наук, доцент кафедры Радиохимии
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова



/Северин Александр Валерьевич/

« 18 » октября 2018 г.

Организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» (МГУ имени М.В. Ломоносова или МГУ)

Адрес: 119991 Москва, Ленинские горы, д. 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет.
e-mail: severin@radio.chem.msu.ru
телефон: 8(495)939-32-07