

Соискатель: **МЯСНИКОВ ИВАН ЮРЬЕВИЧ**

Тема диссертационной работы: **«ИЗУЧЕНИЕ СВОЙСТВ И ПОВЕДЕНИЯ ДЕТОНАЦИОННЫХ НАНОАЛМАЗОВ, МОДИФИЦИРОВАННЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ-АКТИВНЫМИ ВЕЩЕСТВАМИ, С ПРИМЕНЕНИЕМ ТРИТИЯ»**

Шифр и наименование научной специальности и отрасли науки, по которым выполнена диссертация:











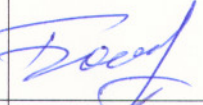


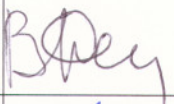





02.00.14 – РАДИОХИМИЯ; ХИМИЧЕСКИЕ НАУКИ

На заседании **11 АПРЕЛЯ 2019 ГОДА** ДИССЕРТАЦИОННЫЙ СОВЕТ Д 002.109.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И.Вернадского Российской академии наук **ПРИНЯЛ РЕШЕНИЕ ПРИСУДИТЬ МЯСНИКОВУ ИВАНУ ЮРЬЕВИЧУ** УЧЕНУЮ СТЕПЕНЬ **КАНДИДАТА ХИМИЧЕСКИХ НАУК** ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ **РАДИОХИМИЯ**.

На заседании из **29** человек, входящих в состав диссертационного совета, присутствовал **21** человек, из них **7** докторов наук по специальности радиохимия (химические науки). Результаты голосования: за - **21**, против - **нет**, недействительных бюллетеней – **нет** (Протокол № 10 от 11.04.2019).

ЯВОЧНЫЙ ЛИСТ

членов диссертационного совета Д 002.109.01 к заседанию совета 11 апреля 2019 г
по защите диссертации **Мясникова Ивана Юрьевича**
по специальности **02.00.14** – радиохимия; протокол № 10

	Фамилия И. О.	Ученая степень, шифр специальности и отрасль науки в совете	Явка на заседание (подпись)	Получение бюллетеня (подпись)
1	Мясоедов Борис Федорович (председатель совета)	Доктор химических наук, академик РАН, профессор 02.00.14 (химические науки)		
2	Колотов Владимир Пантелеймонович (зам. председателя)	Доктор химических наук, член-корреспондент РАН, 02.00.14 (химические науки)		
3	Спиваков Борис Яковлевич (зам. председателя)	Доктор химических наук, член-корреспондент РАН, 02.00.14 (химические науки)		
4	Захарченко Елена Александровна (ученый секретарь)	Кандидат химических наук, 02.00.14 (химические науки)		
5	Баранов Виктор Иванович	Доктор физико-математических наук, профессор, 02.00.02 (физ.- мат. науки)		
6	Большов Михаил Александрович	Доктор физико-математических наук, профессор, 02.00.02 (физ.- мат. науки)		
7	Волынский Анатолий Борисович	Доктор химических наук, 02.00.02 (химические науки)		
8	Грибов Лев Александрович	Доктор физико-математических наук, член-корреспондент РАН, 02.00.02 (физ.-мат.науки)		
9	Дворкин Владимир Ильич	Доктор химических наук, профессор, 02.00.02 (технические науки)		
10	Дедков Юрий Маркович	Доктор химических наук, профессор, 02.00.02 (химические науки)		
11	Дементьев Василий Александрович	Доктор физико-математических наук, профессор, 02.00.02 (физ.- мат.науки)		
12	Долгоносов Анатолий Михайлович	Доктор химических наук, профессор, 02.00.02 (физ.-мат. науки)		
13	Зуев Борис Константинович	Доктор технических наук, профессор, 02.00.02 (технические науки)		

14	Карпов Юрий Александрович	Доктор химических наук, академик РАН, 02.00.02 (технические науки)		
15	Калмыков Степан Николаевич	Доктор химических наук, член-корреспондент РАН, 02.00.14 (химические науки)		
16	Кубракова Ирина Витальевна	Доктор химических наук, 02.00.02 (химические науки)		
17	Куляко Юрий Михайлович	Доктор химических наук, 02.00.14 (химические науки)		
18	Марютина Татьяна Анатольевна	Доктор химических наук, 02.00.02 (технические науки)		
19	Моисеенко Татьяна Ивановна	Доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, 02.00.02 (химические науки)		
20	Мясоедова Галина Владимировна	Доктор химических наук, 02.00.14 (химические науки)		
21	Новиков Александр Павлович	Доктор химических наук, 02.00.14 (химические науки)		
22	Новосадов Борис Константинович	Доктор физико-математических наук, 02.00.02 (физ.-мат. науки)		
23	Носов Виктор Николаевич	Доктор технических наук, 02.00.02 (технические науки)		
24	Романовская Галина Ивановна	Доктор химических наук, 02.00.02 (химические науки)		
25	Севастьянов Вячеслав Сергеевич	Доктор технических наук, 02.00.02 (технические науки)		
26	Тимербаев Андрей Роландович	Доктор химических наук, 02.00.02 (химические науки)		
27	Федотов Петр Сергеевич	Доктор химических наук, 02.00.02 (химические науки)		
28	Филиппов Михаил Николаевич	Доктор физико-математических наук, профессор, 02.00.02 (физ.- мат. науки)		
29	Хамизов Руслан Хажсетович	Доктор химических наук, 02.00.02 (технические науки)		

Ученый секретарь
диссертационного совета

Захарченко Елена Александровна



Подпись руки
удостоверяю

Зав. канцелярией ГЕОХИ РАН

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 002.109.01,
созданного на базе Федерального государственного бюджетного учреждения
науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и
аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук по
диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета от 11.04.2019 № 10

О присуждении Мясникову Ивану Юрьевичу, гражданину России, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация **«Изучение свойств и поведения детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами, с применением трития»** по специальности 02.00.14 - радиохимия принята к защите 11 февраля 2019 года (протокол заседания № 6) диссертационным советом Д 002.109.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук, 119991, ГСП-1, Москва В-334, ул. Косыгина, 19. Приказ о создании совета № 75/нк от 15.02.2013.

Соискатель **Мясников Иван Юрьевич**, 1991 года рождения, в 2014 г. окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (химический факультет, кафедра радиохимии, специальность «Химия»). В 2018 году Мясников И.Ю. окончил очную аспирантуру Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» по специальности радиохимия. Работает младшим научным сотрудником в лаборатории радиохимии окружающей среды Федерального государственного бюджетного учреждения науки Ордена Ленина и Ордена Октябрьской Революции Института геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского Российской академии наук (ГЕОХИ РАН).

Диссертация выполнена в лаборатории радионуклидов и меченых соединений на кафедре радиохимии химического факультета в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова» (МГУ имени М.В.Ломоносова).

Научный руководитель – кандидат химических наук Бадун Геннадий

Александрович, МГУ имени М.В.Ломоносова, химический факультет, кафедра радиохимии, заведующий лабораторией радионуклидов и меченых соединений, доцент.

Официальные оппоненты:

Шевченко Валерий Павлович, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изотопно-меченных физиологически активных соединений, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной генетики Российской академии наук.

Герман Константин Эдуардович, кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии технеция, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физической химии и электрохимии имени А.Н. Фрумкина Российской академии наук
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» (РХТУ им. Д.И.Менделеева, г. Москва) в своем положительном отзыве, подписанном профессором кафедры наноматериалов и нанотехнологии, доктором химических наук, Королёвой Мариной Юрьевной, указала, что актуальность диссертационной работы обусловлена тем, что детонационные наноалмазы в последнее время рассматриваются в качестве потенциальных носителей для доставки лекарственных средств. Определение влияния биологически-активных веществ на их свойства в модельных системах необходимо для прогнозирования их поведения в биологических объектах. Наиболее перспективной для этих целей является радионуклидная диагностика с применением трития. В качестве **научной новизны** исследований отмечено, что получены меченные тритием детонационные наноалмазы с удельной радиоактивностью 8 ТБк/г, для этого предложен способ предварительной ультразвуковой обработки водной суспензии, из которой готовят мишень для введения трития; усовершенствована методика определения концентрации меченных детонационных наноалмазов в водных суспензиях, учитывающая изменение распределение агрегатов наночастиц по размеру; с помощью меченных тритием соединений получена информация по адсорбции и прочности удерживания на наноалмазах мирамистина, плюроники P123, олеиламина, производных пантотеновой кислоты, гуминовых веществ; обнаружена зависимость изменения антисептических свойств мирамистина при его адсорбции на наноалмазах от электрокинетического заряда суспензий; изучена возможность поглощения наноалмазов проростками пшеницы и установлено влияние гуминовых веществ на этот процесс. Значение **исследования для практики** подтверждается разработанной автором методикой определения меченных тритием наночастиц детонационных наноалмазов в двухфазных системах несмешивающихся

жидкостей, модификацией спектрофотометрического определения меченных тритием наноалмазов, предложенным методом увеличения удельной радиоактивности [³H]детонационных наноалмазов, что является важным параметром для применения меченых наноалмазов в качестве радиоактивного индикатора.

Соискатель имеет 28 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 8, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 8 работ. Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. Chernysheva M.G., **Myasnikov I.Yu.**, Badun G.A., Matorin D.N., Gabbasova D.T., Konstantinov A.I., Korobkov V.I., Kulikova N.A. Humic substances alter the uptake and toxicity of nanodiamonds in wheat seedlings // *Journal of Soils and Sediments*. 2018. Vol.18, No.4, P.1335-1346.

2. Soboleva O.A., **Myasnikov I.Yu.**, Dolmatov V.Yu, Chernysheva M.G., Badun G.A., Karpushkin E.A. Transfer of nanodiamonds from the aqueous phase to the organic phase in the presence of oleylamine // *Diamond and Related Materials*. 2018. Vol.87, P.115-123.

3. Chernysheva M.G., Melik-Nubarov N.S., Grozdova I.D., **Myasnikov I.Yu.**, Tashlitsky V.N., Badun G.A. Reduction of cytotoxicity of Myramistin by adsorption on nanodiamonds // *Mendeleev Communications*. 2017. Vol.27, No.4, P.421-423.

4. **Myasnikov I.Yu.**, Gopin A.V., Mikheev~I.V., Chernysheva~M.G., Badun~G.A. Presonication of nanodiamonds hydrosols in radiolabelling by a tritium thermal activation method // *Mendeleev Communications*. 2018. Vol. 28, P. 495–496.

5. **Myasnikov I.Yu.**, Soboleva O.A., Chernysheva M.G., Badun G.A. Colloidal behavior of detonation nanodiamonds in the aqueous-organic liquid systems in the presence of pluronic P123 // *Mendeleev Communications*. 2016. Vol.26, P.293-294.

6. Chernysheva M.G., **Myasnikov I.Yu.**, Badun G.A. Myramistin adsorption on detonation nanodiamonds in the development of drug delivery platforms // *Diamond and Related Materials*. 2015. Vol.55, P.45-51.

7. Chernysheva M.G., **Myasnikov I.Yu.**, Badun G.A. Radionuclide diagnostics of biologically active substances adsorption on detonated nanodiamonds // *Mendeleev Communications*. 2012. Vol.22, P.290-291.

8. Soboleva O.A., Porodenko E.V., Chernysheva M.G., Korobkov V.I., **Myasnikov I.Yu.**, Badun G.A. Composite films based on polyvinyl alcohol and detonation nanodiamond with modified surface // *Materials Today: Proceedings*. 2018. Vol.5, no.12, P.25907–25910.

9. Патент РФ № 2672741 «Способ получения меченных тритием наноалмазов» от 10.08.2017 года. Патентообладатель: МГУ имени М.В.Ломоносова, опубликовано в официальном бюллетене ФИПС «Изобретения. Полезные модели» № 32 от 19.11.2018 (ISSN 2313-7436).

В работах представлены результаты исследования взаимодействия

биологически-активных веществ с детонационными наноалмазами, влияние связывания с наноалмазами на антисептическую активность мирамистина, ультразвуковой обработки на удельную радиоактивность меченых наноалмазов, получаемых методом термической активации трития, изучения распределения наноалмазов в композитных пленках, системах вода/органическая жидкость, растениях мягкой пшеницы. Недостовверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах в диссертации отсутствуют. Требования к публикациям (пп. 13 и 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в ред. Постановления № 335 от 21 апреля 2016 года) выполнены полностью. Наиболее значимые научные работы по теме диссертации входят в российские и международные базы данных и хорошо цитируются.

На диссертацию и автореферат поступило 5 отзывов. Все отзывы положительные. Положительных отзывов без замечаний — 2. Отзывы поступили от:

Щепиной Надежды Евгеньевны, д.х.н., с.н.с. зав. отделом радиозэкологии Естественного института ПГНИУ, Пермь

Рубина Андрея Борисовича, д.б.н., профессора, чл.-корр. РАН, зав. кафедрой биофизики биологического факультета ФГБОУ ВО МГУ им. М.В.Ломоносова

Положительных отзывов с замечаниями и рекомендациями – 3. Отзывы поступили от:

Кудряшевой Надежды Степановны, д.ф.-м.н., профессора, в.н.с. лаборатории фотобиологии Института биофизики СО РАН

- желательно привести дополнительные доказательства того, что тритий в растениях связан непосредственно с частицами наноалмазов или получить подтверждение с помощью других методов.

Гомзиной Натальи Анатольевны, к.х.н., с.н.с. лаборатории радиохимии ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева Российской академии наук (ИМЧ РАН).

- не приводятся доказательства существования кристаллической решетки алмаза в исследуемых препаратах, не описываются происходящие в ней изменения при введении трития методом термической активации;
- не приводятся полученные значения распределения ДН в н-октанол/водная фаза, которые позволили бы оценить липофильность - важнейший параметр для кандидата в переносчики лекарственных средств.

Кульвелеса Юрия Викторовича, к.ф.-м.н., с.н.с. отделения нейтронных исследований Петербургского института ядерной физики им. Б.П. Константинова НИЦ «Курчатовский институт»

- Совмещение научной новизны с формулировками положений, выносимых на защиту, привело к недостаточной четкости формулировок.
- Недостаточно полно в автореферате описаны различные виды ДН,

использованные в работе (таблица 1) и причины использования столь большого набора ДН. Отсутствует описание различий ДН по таким характеристикам как распределение первичных частиц по размерам, доля неалмазной компоненты, типы функциональных групп на поверхности.

- В автореферате нет ни одной химической формулы, например, для связываемых с ДН веществ, схем образования конъюгата. Для такой объемной работы достаточно трудно привести все виды полученных соединений, но некоторые характерные типы взаимодействий показать было бы полезно.

- Непоследовательность в использовании терминов. Так аббревиатура ГВ впервые появляется на странице 7, ее расшифровка (гуминовые вещества) дается на странице 16, а сам термин «гуминовые вещества» присутствует уже в первом абзаце автореферата на странице 3.

В целом отмечается, что перечисленные замечания не носят принципиального характера и не снижают общего высокого уровня диссертации. В диссертации решена задача применения трития для исследования взаимодействия детонационных наноалмазов с биологически-активными веществами и определения поведения образующихся конъюгатов в модельных системах (высшие растения, клеточные культуры, колонии грибов, водные растворы, системы двух несмешивающихся жидкостей вода/органическая жидкость). Достоверность полученных результатов и обоснованность выводов не вызывает сомнения. Мясников И.Ю. заслуживает присуждения ему ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.0014 - радиохимия.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их научными и практическими достижениями, как в области радиохимии, так и в области наноматериалов.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

Впервые получены меченные тритием детонационные наноалмазы с удельной радиоактивностью 8 ТБк/г, что соответствует практически полному замещению водорода на тритий по связям С-Н.

Определены параметры адсорбции и прочности связывания на детонационных наноалмазах меченных тритием производных пантотеновой кислоты (пантотеновая, фосфопантотеновая, гопантеновая кислоты), поверхностно-активных веществ (мирамистин, плюроник Р123 и олеиламин), гуминовых веществ (гуминовые кислоты угля и торфа, речные гуминовые и фульвокислоты).

Показано, что с помощью адсорбционного модифицирования можно регулировать свойства суспензий детонационных наноалмазов: изменять знак электрокинетического заряда наночастиц, гидрофобизировать их поверхность, что

можно использовать для получения конъюгатов с другими биологически активными соединениями.

Впервые определены коэффициенты распределения наноалмазов и их конъюгатов с модифицирующими соединениями между водой и органической жидкостью (ксилол, октан, октанол). Коэффициенты распределения отражают сродство наноалмазов к гидрофобным средам и могут быть использованы для прогнозирования их поведения в живых организмах.

Обнаружено изменение антисептической активности мирамистина в конъюгате с наноалмазами по отношению к клеткам аденокарциномы человека MCF-7 и патогенного гриба *Aspergillus niger*. Предполагается, что различие в токсичности конъюгатов мирамистина с наноалмазами связано с разным строением поверхностного адсорбционного слоя и прочностью его удерживания.

Теоретическая значимость работы обоснована тем, что предложена усовершенствованная методика определения концентрации наноалмазов спектрофотометрическим способом с использованием эмпирического уравнения Геллера, в которое введена поправка, учитывающая зависимость оптической плотности от распределения агрегатов наноалмазов по размеру в растворе. Определены параметры, связывающие способность атомов трития замещать водород на поверхности наночастиц в положениях С-Н с размерами агрегатов в растворах. Получены количественные характеристики связывания большого набора соединений наноалмазами посредством адсорбционных взаимодействий. Предложено использовать распределение наноалмазов между водой и октанолом, водой и ксилолом для количественной оценки гидрофобизации наночастиц при адсорбционной модификации.

Новизна работы. 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 (гопантеновая, пантотеновая и фосфопантотеновые кислоты), гуминовых веществ (гуминовые кислоты угля и торфа, речные гуминовые и фульвокислоты), рассчитаны параметры адсорбции, проведена оценка устойчивости конъюгатов и прочности удерживания веществ. 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 плюроники Р123 и олеиламина эффективно гидрофибилизуют 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.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработанные методы увеличения удельной радиоактивности меченных тритием детонационных наноалмазов позволяют определять меньшие концентрации ДН, что является важным параметром для применения [^3H]ДН в качестве радиоактивного индикатора. По результатам исследования получен патент на изобретение РФ № 2672741 от 10.08.2017 «Способ получения меченных тритием наноалмазов». Предложенная в работе модификация способа определения концентрации [^3H]ДН позволяет сократить количество выполняемых процедур с радиоактивными препаратами для определения их концентрации. Полученные значения распределения ДН в системах двух несмешивающихся жидкостей и методы их изменения могут быть полезны для оценки липофильности, важнейшего параметра для систем доставки лекарственных средств.

Оценка достоверности результатов исследования обеспечена оценками погрешности экспериментов с использованием статистической обработки, сопоставлением результатов с литературными данными, использованием сертифицированных методик измерения радиоактивности и оборудования для измерения.

Личный вклад автора. Автор диссертации участвовал в планировании исследований, экспериментальных работах, обработке результатов и подготовке публикаций. Работа является обобщением результатов теоретических и экспериментальных исследований. Результаты, представленные в работе, получены лично автором либо при его непосредственном участии.

Диссертационная работа Мясникова И.Ю. «**Изучение свойств и поведения детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами, с применением трития**» на соискание ученой степени кандидата химических наук представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует критериям п.9 Положения о порядке присуждения ученых степеней,

утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842 в ред. Постановления № 335 от 21 апреля 2016 года. Работа содержит решение научной задачи – получение и применение меченных тритием соединений для определения влияния биологически-активных веществ на свойства детонационных наноалмазов в модельных системах и биологических объектах. Содержание работы соответствует специальности 02.00.14 — радиохимия.

На заседании 11 апреля 2019 года диссертационный совет принял решение **присудить** Мясникову Ивану Юрьевичу ученую степень кандидата химических наук. При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве **21** человека, из них **7** докторов наук по специальности радиохимия, обеспечивающих химические науки, участвовавших в заседании, из **29** человек, входящих в состав совета, проголосовали за — **21**, против — **нет**, недействительных бюллетеней - **нет**

Заместитель председателя
диссертационного совета,
чл.-корр. РАН,
доктор химических наук



Колотов Владимир Пантелеймонович

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат химических наук

Захарченко Елена Александровна

11 апреля 2019 года