

УТВЕРЖДАЮ



Проректор по научной работе
РХТУ им. Д.И. Менделеева
Д.х.н. Щербина А.А.

«2» марта 2019 г.

Отзыв

ведущей организации на диссертацию Мясникова Ивана Юрьевича «Изучение свойств и поведения детонационных наноалмазов, модифицированных биологически-активными веществами, с применением трития», представленной на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 02.00.14 - Радиохимия

Актуальность темы диссертационной работы обусловлена тем, что в последнее время детонационные наноалмазы рассматриваются в качестве потенциальных носителей для доставки лекарственных средств. Интерес к углеродным наноматериалам обусловлен развитием ядерной медицины и традиционным применением радионуклидов при исследованиях фармакодинамики новых препаратов. Диссертационная работа Мясникова И.Ю. посвящена определению влияния биологически-активных веществ на свойства детонационных наноалмазов в модельных системах для прогнозирования их поведения в биологических объектах.

Объем и структура диссертационной работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы (глава 1), экспериментальной части (глава 2), обсуждения результатов (глава 3), выводов, списка цитируемой литературы из 222 наименований и приложения.

Во **введении** приведено обоснование актуальности выбранной темы исследования, описаны положения, составляющие научную новизну и практическую зна-

чимось, выносимые на защиту. Кратко приведена структура диссертации, апробация полученных результатов и публикации по теме диссертации.

В работе представлен критический *обзор литературы*, в котором рассмотрены общие методы характеристики детонационных наноалмазов и их свойства, способы детектирования наноалмазов в различных объектах и средах, продемонстрированы возможности модификации материала. Отдельно разобраны преимущества метода радиоактивных индикаторов в исследовании наночастиц и их поведения в различных средах.

В *экспериментальной части* представлены данные об объектах исследования, используемых методах, описаны условия проведения экспериментов.

В *главе 3* обобщены результаты исследования: получения меченных тритием детонационных наноалмазов, производных пантотеновой кислоты, поверхностно-активных веществ: мирамистина, плуроника Р123, олеиламина. Далее рассмотрены результаты экспериментов по адсорбции производных пантотеновой кислоты, гуминовых веществ, мирамистина, плуроника Р123, олеиламина на поверхности агрегатов наноалмаза. Рассмотрено взаимное влияние веществ при совместной адсорбции: мирамистина и плуроника Р123, мирамистина и гуминовых кислот. Описаны результаты определения устойчивости суспензий модифицированных наноалмазов в водных суспензиях. Рассмотрены результаты экспериментов по распределению детонационных наноалмазов в системах двух несмешивающихся жидкостей (вода/октанол, октан или ксилол). Обсуждается влияние гидрофобизации детонационных наноалмазов олеиламином на распределение частиц в полимерных пленках. Описаны результаты исследований взаимодействия детонационных наноалмазов с биологическими объектами: клеточной культурой аденокарциномы человека, колонии патогенного гриба и проростков мягкой пшеницы.

В *заключительном разделе* автор обобщает результаты выполненных исследований, приводит выводы.

Научная новизна исследований и полученных результатов в первую очередь связана с получением новых данных:

1. Получены меченные тритием детонационные наноалмазы с удельной радиоактивностью до 8 ТБк/г, что соответствует практически полному замещению водорода на тритий по связям С-Н. Для этого были оптимизированы условия введения метки методом термической активации трития и для уменьшения размеров агрегатов наночастиц предложен способ предварительной ультразвуковой обработки водной суспензии, из которой готовят мишень для введения трития.

2. Усовершенствована методика определения концентрации меченных тритием детонационных наноалмазов в водных суспензиях, учитывающая изменение распределения агрегатов наночастиц по размеру. Методика позволяет корректно определять концентрации детонационных наноалмазов с применением универсальной калибровочной зависимости.

3. С помощью меченных тритием соединений получена информация по адсорбции и прочности удерживания на детонационных наноалмазах мирамистина, плуроника Р123, олеиламина, производных пантотеновой кислоты, гуминовых кислот угля и торфа, а также речных гуминовых и фульвокислот.

4. Обнаружено изменение свойств детонационных наноалмазов при их адсорбционном модифицировании. Установлено изменение электрокинетического потенциал наночастиц в суспензии, что оказывает влияние на их устойчивость и возможность коадсорбции других веществ. Предложено использовать предварительное адсорбционное модифицирование наночастиц для регулирования адсорбции других компонентов и прочности их удерживания. Например, показано, что адсорбционные слои гуминовых кислот способствуют увеличению последующей адсорбции мирамистина на детонационных наноалмазах.

5. Найдено, что адсорбционные слои плуроника Р123 и олеиламина эффективно гидрофибизируют поверхность детонационных наноалмазов, что подтверждено значительным увеличением коэффициента распределения детонационных наноалмазов в системах органическая жидкость/вода.

6. Разработана методика определения меченных тритием наноалмазов в тканях растений. С помощью радионуклидных методов получены количественные характеристики поступления наноалмазов в корни и побеги пшеницы. Показано, что

содержание наноалмазов в побегах примерно в 1000 раз меньше, чем в корнях. Тем не менее с помощью радиоактивной метки обнаружено поступление детонационных наноалмазов в листья и их концентрирование в апикальной части. Обнаружено влияние гуминовых веществ на поглощение наноалмазов проростками пшеницы: адсорбция гуминовых веществ на детонационных наноалмазах снижала их поглощение растениями.

7. Обнаружено существенное изменение антисептических свойств мирамистина при его адсорбции на наноалмазах. Эффект зависит от свойств детонационных наноалмазов: комплекс мирамистина с наноалмазами, обладающими положительным ζ -потенциалом, не проявляет токсичности по отношению к колонии патогенного гриба *Aspergillus niger* и клеткам аденокарциномы человека MCF-7. Наноалмазы с отрицательным ζ -потенциалом, полученные окислением поверхности или предварительной адсорбцией гуминовых кислот, связывают мирамистин в большем количестве, и не происходит полного подавления токсичности мирамистина в образовавшемся комплексе.

Практическая значимость отражена в тексте диссертации и заключается в следующем.

Предложена методика определения меченных тритием наночастиц детонационных наноалмазов в двухфазных системах несмешивающихся жидкостей. Найденные значения коэффициентов распределения могут быть использованы при биомедицинском применении и при разработке полимерных композитов с добавлением наноалмазов.

Улучшена методика спектрофотометрического определения [^3H]-детонационных наноалмазов, основанная на использовании универсальной калибровочной зависимости, что позволяет сократить количество выполняемых процедур с радиоактивными препаратами.

Разработанный метод увеличения удельной радиоактивности [^3H]-детонационных наноалмазов понижает предел обнаружения, что является важным параметром для применения [^3H]-детонационных наноалмазов в качестве радиоактивного индикатора.

Обоснованность и достоверность результатов научного исследования обеспечивается воспроизводимостью результатов, применением современного научного оборудования, сопоставлением результатов с литературными данными.

Результаты исследования представляют несомненный интерес для специалистов научно-исследовательских организаций и высших учебных заведений и найдут отражение в лабораторных практикумах и теоретических курсах. Полученные научные и прикладные результаты могут быть использованы при проведении научных исследований в ГЕОХИ имени В.И. Вернадского РАН, МГУ имени М.В. Ломоносова, РХТУ им. Д.И. Менделеева, ИФХЭ имени А.Н. Фрумкина РАН и др.

По данной работе имеются некоторые замечания и вопросы:

- 1) При описании адсорбции кальциевой соли 4-D-фосфопантотеновой кислоты написано, что "Гидрофобная составляющая адсорбции также играет важную роль ...". В тексте диссертации также упоминается "необратимая составляющая адсорбции". Что подразумевается под "гидрофобной" и "необратимой составляющей адсорбции"?
- 2) На стр. 95 указано, что одна молекула мирамистина занимает площадь поверхности 30 нм^2 , что соответствует плотному адсорбционному слою. В то же время на стр. 101 написано, что "доступная поверхность для одной молекулы составляет $7,0 \text{ нм}^2$; ... $4,4 \text{ нм}^2$. Рассчитанное значение является слишком большим для такой молекулы как мирамистин, и следовательно плотного адсорбционного слоя не происходит." Какой величине соответствует площадь, приходящаяся на одну молекулу мирамистина, при предельной адсорбции?
- 3) В работе наноалмазы с адсорбированными на их поверхности мирамистином и плуроником P123 или гуминовыми кислотами названы композитом. Такое название не является корректным, так как в действительности на поверхности наночастиц образуется смешанный адсорбционный слой.
- 4) На стр. 104 указано, что "При модификации поверхности (детонационных наноалмазов) неионогенным ПАВ плуроником P123 ... при условии необратимого связывания плуроника P123 на поверхности детонационного наноалмаза ...". Как неионогенное ПАВ может необратимо связываться с поверхностью наноалмаза?

- 5) При описании распределения нанодiamondов в двухфазных системах приводятся значения коэффициентов распределения и содержание в поверхностном слое в %. При этом не указано соотношение фаз при определении коэффициентов распределения. Что подразумевается под поверхностным слоем? Если это межфазный слой между двумя несмешивающимися жидкостями, то чему была равна площадь границы раздела?
- 6) В таблице 24 содержание [3Н]-детонационных нанодiamondов в корнях проростков пшеницы варьируется от 680 до 1810 мг/г. На рис. 3.20 концентрация нанодiamondов в корнях не превышает 1,8 мг/г. Почему такое большое различие?

Приведенные замечания не отражаются на общей положительной оценке работы. Работа представляет собой законченное исследование по актуальной тематике, выполненное на высоком научном уровне. Текст автореферата соответствует содержанию диссертации. Работа прошла апробацию в 28 докладах на конференциях. Основное содержание диссертации изложено в 8 статьях в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus и рекомендованных ВАК, получен патент РФ на изобретение.

Заключение. Диссертационная работа И.Ю. Мясникова «Радионуклидная диагностика нанодiamondов детонационного синтеза, модифицированных биологически-активными веществами», в которой решена важная научная задача: получение и применение меченных тритием соединений для определения влияния биологически-активных веществ на свойства и поведение детонационных нанодiamondов в модельных системах и биологических объектах.

Диссертация отвечает паспорту специальности «02.00.14 - Радиохимия» и требованиям ВАК и соответствует критериям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным пп. 9-11, 13, 14 "Положения о порядке присуждения учёных степеней", утверждённого Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 года № 335), а её автор - Мясников И.Ю. заслуживает присуждения ему учё-

ной степени кандидата химических наук по специальности «02.00.14 - Радиохимия».

Отзыв заслушан и одобрен на заседании кафедры наноматериалов и нанотехнологии ФГБОУ ВО «РХТУ им. Д.И. Менделеева» (протокол №11 от 22 марта 2019 г.).

Профессор, д.х.н.



Королёва М.Ю.

Доцент, к.х.н.



Мурашова Н.М.

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

Почтовый адрес:

125047, г. Москва, Миусская площадь, д. 9

тел.: +7 (499) 978-86-60, e-mail: pochta@muctr.ru