

ОТЗЫВ
официального оппонента о диссертационной работе
Рустамова Искандара Рустамовича
«ПОЛИАКРИЛИМИДОБРАЗУЮЩИЕ СОПОЛИМЕРЫ С НИЗКОЙ ТЕМПЕРАТУРОЙ
ИМИДИЗАЦИИ И МАТЕРИАЛЫ БИОМЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
НА ИХ ОСНОВЕ»,
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальностям 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения,
02.00.03 – Органическая химия

Диссертационная работа Рустамова И. Р. посвящена синтезу новых цианакриловых мономеров и получению полностью синтетического, имидизуемого пористого материала для замещения костной ткани на их основе. Исследования в области химии и применения цианакрилатов выполнялись впервые на кафедре технологии пластических масс РХТУ им. Д.И. Менделеева.

В настоящее время разработка новых полностью синтетических имплантов для костной хирургии приобретает все возрастающее значение. Это связано, прежде всего, с запретами, введенными в США и большинстве стран Западной Европы на костнозамещающие материалы животного происхождения. Последнее вызвано участившимися случаями заражения больных вирусными и прионными инфекциями, содержащимися в биоматериалах. Таким образом, современные реалии открывают новую волну исследований в области материалов для регенеративной медицины.

Учитывая вышеизложенное, диссертационная работа Рустамова И. Р., несомненно, является важной и актуальной как в практическом плане, так и в теоретическом отношении.

Диссертация Рустамова И.Р., изложенная на 114 страницах, включает литературный обзор, экспериментальную часть, обсуждение результатов, а также выводы и список цитируемой литературы, содержащий 142 ссылки на монографии, обзоры, теоретические и экспериментальные статьи, 45 рисунков, 4 таблицы, 28 схем.

Литературный обзор работы посвящен рассмотрению методов получения акрилимидобразующих сополимеров, их свойств и основных областей применения. Также, отдельное внимание было уделено химии 2-цианакриловой кислоты, как перспективному мономеру для получения полимера с низкой температурой имидизации. Обзор содержит 138 литературных источников и в общих чертах отражает современное состояние химии акрилимидов и 2-цианакрилатов.

Обсуждение результатов включает в себя 3 части:

1. Выбор сopolимеров нитрильного типа, имидизуемых при пониженных температурах;
2. Синтез новых мономеров цианакрилатного типа;
3. Пористый частично имидизованный композитный материал медицинского назначения на основе цианакрилатного сopolимера.

В первой части обсуждения результатов автором исследованы температурные режимы имидизации полимеров трех типов: сopolимера акрилонитрила и метакриловой кислоты, сopolимера акриламида и акриловой кислоты, а также гомополимера 2-цианакриловой кислоты. Установлено, что имидизация сopolимера акриламида – акриловой кислоты протекает выше 120°C с выделение воды и аммиака в качестве побочных продуктов, сopolимера метакриловой кислоты – акрилонитрила интенсивно протекает уже при 90°C без выделения

побочных продуктов реакции. Наиболее низкой температурой имидизации обладает гомополимер цианакриловой кислоты, содержащий нитрильную и карбоксильную группу у одного углеродного атома. Имидизация протекает уже при 40°С в процессе полимеризации мономера. При этом предельная степень имидизации полимера составила 43%.

Во второй части обсуждения результатов Рустамовым И. Р. изучены методы синтеза и химические свойства 2-цианакриловой кислоты, ее эфиров, а также 2-цианоакрилоил хлорида. Автором предложен оригинальный метод синтеза хлорангидрида цианакриловой кислоты с использованием оксалил хлорида в качестве хлорирующего агента средней силы. Впервые получены фторсодержащие эфиры, а также тио- и дитиоэфиры 2-цианакриловой кислоты.

В заключительной части обсуждения результатов автором предложена концепция получения полностью синтетического, биодеградирующего материала для замещения утраченной костной ткани на основе цианакриловых мономеров. При этом материал способен выделять в кровоток два физиологических активных вещества, а именно, инсулин и коллаген, независимо, с различной скоростью. Полученный материал был испытан *in vivo* на тазобедренной кости крысы. В процессе испытаний, имплант не вызывал ни нагноения, ни отторжения. Следует отметить, что предложенная автором концепция является новой и оригинальной.

Экспериментальная часть работы выполнена на высоком уровне и содержит характеристики исходных веществ, описание методик синтезов и использованных методов анализа.

Надежность и достоверность выводов диссертации Рустамова И. Р. не вызывает сомнений. Они подтверждаются всем экспериментальным материалом, результатами, полученными посредством современных физико-химических методов исследования, таких как ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ЯМР ¹⁹F, ИК-, УФ-спектроскопия, гельпроникающая хроматография и элементный анализ.

По диссертационной работе могут быть сделаны некоторые *замечания* и заданы *вопросы*, которые не носят принципиального характера, а, скорее, могут стать основой для плодотворной дискуссии.

Литературный обзор:

- результатом диссертационного исследования Рустамова И. Р. предполагается разработка новых материалов биомедицинского применения, а именно синтетических имплантов для костной хирургии. Было бы уместным в обзоре упомянуть об уже известных материалах, применяемых в хирургии, их свойствах и требованиях к ним.
- ряд схем содержит ошибки. Так на схемах 3-7 приведены реакции полимерных соединений без изменения степени полимеризации, однако в уравнениях реакций указано изменение степени полимеризации.
- в списке литературы часть ссылок составлена неправильно. Практически все патенты приведены без авторов, а начиная со ссылки 59, не указаны названия цитируемых работ, как статей, так и патентов.

Обсуждение результатов

- стр. 58-59 – описание спектров ¹³C рис. 6-2 и 6-3 в тексте не соответствует самим спектрам;
- стр. 60-61 – при декарбоксилировании полимера по схеме 20 из четвертичного атома получается третичный. В тексте указано, что исчезает сигнал четвертичного атома углерода, однако не прокомментировано то, что в спектре ¹³C должен появиться гораздо более интенсивный сигнал от образующегося третичного атома;
- стр. 61 – в тексте «термолиз полимера при температуре 150 °С приводит к полному декарбонилированию полимера. Возможно, это вызвано образованием

нафтиридиноподобных структур». Не понятен термин декарбонилирование полимера. Возможно автор имел в виду декарбоксилирование. Также не ясно, каким образом нафтиридиновые структуры связаны с образующимися по схеме 20 полимерными соединениями, не указаны ссылки;

- стр. 74 – на общей схеме синтеза мономеров цианакрилатного типа (схема 24), которая является отображением всей синтетической части работы, отсутствует реакция получения силоксанового мономера, представленная далее на схеме 26 отдельно;
- стр. 84-85 – спектральное описание синтезированных соединений приведено в таблице 1 некорректно. Протонные спектры для разных соединений описаны по-разному, в некоторых случаях не приведены константы спин-спинового взаимодействия. В спектрах ^{13}C в ряде случаев количество атомов углерода в описании не совпадает с должным количеством сигналов, пояснений нет. На стр. 84 в элементном анализе приведено описание трихлорпроизводного, которое не было синтезировано в работе;
- стр. 86 – в начале главы 3.2.4 приведено развернутое отступление о тонкостях применения синтетических ткане- и костнозамещающих материалов. Однако нет ни одной литературной ссылки, подтверждающей написанное в тексте. Целесообразно было бы перенести данную часть обсуждения результатов в литературный обзор.
- материалы диссертации по синтетической части исчерпывающе представлены в четырех статьях, а также пяти тезисах докладов, однако материалы прикладного характера, а именно, применения синтезированных полимерных материалов в хирургии не представлено вовсе.

Однако, сделанные замечания не носят принципиального характера и не снижают общей высокой оценки диссертационной работы Рустамова И. Р. На основании проведенного анализа считаю, что работа Рустамова И. Р. вносит весомый вклад в решение актуальной научно-практической задачи – разработку новых материалов прикладного значения.

Таким образом, диссертационная работа Рустамова И. Р. по актуальности выбранной темы, степени обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, их достоверности и новизне полученных результатов полностью соответствует требованиям ВАК РФ, предъявляемым к кандидатским диссертациям (п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного правительством РФ от 24 сентября 2013 г. № 842). Работа соответствует паспорту специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения в части синтеза новых мономеров и олигомеров, а также 02.00.03 – Органическая химия, в части выделения и очистки новых соединений, а ее автор, Рустамов Искандар Рустамович, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения и 02.00.03 – Органическая химия.

Ф.И.О. составителя:
Почтовый адрес:
Телефон:
Адрес электронной почты:
Наименование организации:

Должность:

Верещагин Анатолий Николаевич
119991 Москва, Ленинский проспект, д. 47
+74951373842
vereshchagin@ioc.ac.ru
Федеральное государственное учреждение науки
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Российской академии наук
Старший научный сотрудник отдела химии
нестабильных молекул и малых циклов
(Лаборатория № 1)

3 июля 2014 г.

Верещагин

/А.Н. Верещагин/

Подпись А.Н. Верещагина заверяю
Ученый секретарь ИОХ РАН, к.х.н.

Коршевец /И.К. Коршевец/

