

«Утверждаю»

Ректор

Московского государственного

университета тонких химических

технологий имени М.В. Ломоносова

доктор технических наук, профессор

 А.К. Фролова

* «27» июня 2014 г.



ОТЗЫВ

ведущей организации

на диссертационную работу **Рустамова Искандара Рустамовича**
«Полиакрилимидобразующие сополимеры с низкой температурой
имидизации и материалы биомедицинского применения на их основе»,
представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения и 02.00.03 –
Органическая химия

Диссертационная работа **Рустамова И.Р.** посвящена синтезу
полиакрилимидобразующих сополимеров с низкой температурой
имидизации и получению материала для замещения утраченной костной
ткани на их основе.

Несмотря на большое количество публикаций, посвященных химии и
применению полиакрилимидов, автор выбирает достаточно редкую и
малоизученную задачу, связанную с поиском подходов к синтезу
акрилимидобразующих сополимеров с низкой температурой имидизации,
близкой к физиологической, и получению биоактивного материала с
регулируемой скоростью биodeградации, способного инициировать рост
костной ткани.

Развитие данного научного направления весьма обоснованно,
актуально и перспективно, поскольку оно открывает возможность создания

синтетического биоактивного материала для восстановления утраченной костной ткани.

Диссертация построена по классической схеме и состоит из введения, экспериментальной части, в которой автор описывает способы синтеза и широкий спектр методов исследования, обсуждения полученных результатов, выводов и списка использованной литературы, включающего 142 наименования. Диссертация изложена на 114 страницах, содержит 45 рисунков и 4 таблицы.

В литературном обзоре автором подробно описаны основные методы синтеза и применения полиакрилимидобразующих сополимеров, а также цианакрилаты - перспективные мономеры для получения новых материалов, включающих низкоимидизующиеся фрагменты в полимерной цепи. Все это позволило автору правильно сформулировать цели и задачи, а также выбрать наиболее информативные объекты для исследования.

В первом разделе автором изучены температурные режимы имидизации трех типов акрилимидобразующих полимеров, а именно сополимера акрилонитрила и метакриловой кислоты, сополимера акриламида и акриловой кислоты и гомополимера 2-цианакриловой кислоты. Автор утверждает, что на температуру имидизации решающим образом влияет тип имидообразующей пары функциональных групп. Так, автором показано, что имидизация сополимера акриламида и акриловой кислоты протекает при температуре выше 120°C с выделением воды и аммиака в качестве побочных продуктов, в то время как имидизация сополимера акрилонитрила и метакриловой кислоты начинается уже при 70°C без выделения побочных продуктов реакции. Автором была впервые изучена имидизация полицианакриловой кислоты. Оказалось, что в этом случае внутримолекулярная циклизация карбоксильных и нитрильных групп полимера (первая пара функциональных групп) интенсивно протекает уже в процессе полимеризации при 40-45°C, при этом вторая пара функциональных групп в реакцию не вступает, что, как предполагает автор, связано со

стерическим фактором. Автор вполне обоснованно утверждает, что столь низкая температура имидизации вызвана активирующим влиянием акцепторных заместителей, которые стабилизируют переходное состояние. Таким образом, автором впервые был сделан вывод о том, что полицианакриловая кислота характеризуется наиболее низкой температурой имидизации и циклизуется при физиологических температурах. Это позволило автору впервые использовать 2-цианакриловую кислоту в качестве активного сомономера, понижающего скорость биodeградации костнозамещающего материала в организме, что является научной новизной работы.

Во второй части работы автором описаны способы синтеза 2-цианакриловой кислоты, ее хлорангидрида и эфиров. Диссертантом показано, что взаимодействие цианакриловой кислоты с пятихлористым фосфором вначале приводит к получению хлорангидрида цианакриловой кислоты, который далее взаимодействует с избытком PCl_5 с хлорированием двойной связи. Полученные результаты позволили диссертанту предложить универсальный способ синтеза хлорангидрида цианакриловой кислоты с помощью оксалил хлорида и получить целевой продукт с количественным выходом. Последующая этерификация хлорангидрида перфторированными спиртами позволила автору впервые получить новые вещества – перфторфенил-2-цианакрилат, а также перфторированный бис-2-цианакрилат, которые впоследствии были использованы для модификации полицианакрилатного костнозамещающего имплантата. Также, диссертантом впервые синтезированы и выделены тио- и дитиоэфиры цианакриловой кислоты, причем синтез этих веществ в литературе ранее не описан.

В заключении обсуждения результатов диссертант предлагает концепцию создания полностью синтетического, биodeградирующего материала для замещения костной ткани на основе смеси цианакриловых мономеров. Материал способен выделять в кровоток два физиологически-активных вещества, а именно инсулин и коллаген, в различные периоды

времени после имплантации. Это было достигнуто инкапсулированием инсулина в полиэтилцианакрилатные нанокапсулы и ковалентным связыванием коллагена с матрицей материала. Последняя включает в себя этил-2-цианакрилат, а также добавки мономеров, синтез которых описан в предыдущей главе работы. Полученный материал был испытан *in vivo* на модели костного анастомоза тазобедренной кости крысы. Имплантат не вызывал значительного нагноения и рассасывался в разумные сроки.

Научная новизна работы заключается в следующем:

1. Получены первые представители нового класса перфторированных ароматических 2-цианакрилатов и бис-2-цианакрилатов и их сополимеры с этил-2-цианакрилатом.
2. Доказана возможность существования в мономерном виде тиоэфиров и дитиоэфиров 2-цианакриловой кислоты. Впервые синтезированы и выделены тиоэфир 2-цианакриловой кислоты (S-децил-2-цианопрор-2-ентеоат) и дитиоэфир 2-цианакриловой кислоты (децил-2-цианопрор-2-ен(дитиоат)).
3. Обнаружено уменьшение температуры начала имидизации при введении нитрильного заместителя в α -положение к карбоксильной группе нитрилсодержащего имидизующегося сополимера.
4. Разработан способ присоединения коллагена к основной цепи поли-2-цианакрилатного сополимера введением в его состав перфторфенил-2-цианакрилата и последующим взаимодействием с белком.
5. Установлено независимое выделение лекарственных средств пептидной природы из полностью синтетического биорезорбируемого полиакрилимидного композитного материала, определена динамика выделения инсулина и коллагена из полимера.

Практическая значимость работы заключается в создании полностью синтетического биорезорбируемого полиакрилимидного композитного материала с регулируемой скоростью биодеградации. Заслуживает внимания предложенный автором оригинальный способ ковалентного связывания

коллагена с основной цепью полимера за счет введения в нее лабильных перфторфенильных радикалов. Материал прошел вторую стадию биологических испытаний *in vivo* на модели критического анастомоза большеберцовой кости крысы в ЦИТО им. Приорова. Пеноматериал позволяет осуществить выделение лекарств пептидного типа и контролировать скорость биоразложения и замещения собственной костной тканью.

Полученные результаты могут быть использованы при решении практических задач в области биотехнологий для создания материалов для костной регенеративной медицины. Результаты представляют интерес для следующих организаций: МГУ, МИТХТ, НИИ ФХМ Министерства Здравоохранения России, НИЦ «Курчатовский институт», ИНЭОС РАН, ИОХ РАН и др.

Однако по работе можно сделать следующие замечания, которые не являются принципиальными, а носят лишь рекомендательный характер:

1. Автор утверждает, что полицианакриловая кислота имидизуется уже в процессе ее получения, однако попыток снизить температуру синтеза ниже 45°C сделано не было. Вероятно, фотоинициирование позволило бы решить эту проблему.

2. Описание спектров ядерного магнитного резонанса для некоторых органических соединений изложено не совсем корректно.

3. Не совсем ясен способ ковалентной прививки коллагена к основной цепи полимера за счет введения перфторфенильных звеньев. Возможно, описание продуктов реакции спектром ЯМР ^{13}C внесло бы некоторую ясность.

4. В диссертации присутствует некоторое количество опечаток и неточностей.

Автореферат и публикации, в том числе 4 научные статьи в журналах, рекомендованных ВАК, а также 4 тезиса докладов на конференциях, достаточно полно отражают основное содержание диссертации.

Диссертация полностью соответствует паспорту специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения в части 2 - “Синтез олигомеров, в том числе специальных мономеров, связь их строения и реакционной способности” и 02.00.03 – Органическая химия в части 1 - “Выделение и очистка новых соединений”.

По актуальности, научной новизне, практической значимости, достоверности и обоснованности полученных результатов, выводам и рекомендациям диссертационная работа полностью соответствует п. 9 “Положения о порядке присуждения ученых степеней” (утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а **Рустамов Искандар Рустамович** заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – Высокомолекулярные соединения, химические науки, в части 2 – «Синтез олигомеров, в том числе специальных мономеров, связь их строения и реакционной способности» и 02.00.03 – Органическая химия, химические науки, в части 1 – «Выделение и очистка новых соединений».

Содержание диссертации, автореферата и отзыв на диссертацию Рустамова И.Р. рассмотрены и обсуждены на заседании кафедры химии и технологии высокомолекулярных соединений им. С.С. Медведева (ХТВМС) с привлечением сотрудников кафедры органической химии МИТХТ им. М.В. Ломоносова, протокол №9 от 24.06.2014.

Заведующий кафедрой ХТВМС,

доктор химических наук, профессор  **Н.И. Прокопов**

Ученый секретарь кафедры ХТВМС,

кандидат химических наук, ассистент  **Н.А. Лобанова**