

ОТЗЫВ

официального оппонента на диссертационную работу

Рустамова Искандара Рустамовича

"Полиакрилимидообразующие сополимеры с низкой температурой имидизации и материалы биомедицинского применения на их основе ",

представленную на соискание ученой степени кандидата химических наук

по специальностям

02.00.06 – высокомолекулярные соединения

02.00.03 – органическая химия

Диссертационная работа Рустамова И.Р. выполнена в рамках приоритетного научного направления, связанного с разработкой научно-технических основ создания биоразлагаемых полимерных материалов медицинского назначения, а, именно, пористого костнозамещающего синтетического композита. Подобные материалы должны удовлетворять ряду требований, важнейшими из которых являются био- и гемосовместимость, адекватные механические параметры, способность ковалентно и физически связывать физиологически активные вещества и лекарственные препараты с их последующим контролируемым выделением, возможность биodeградации в организме и т.д.

Для решения этой задачи Рустамовым И.Р. выбран класс полиакрилимидообразующих сополимеров, которые хорошо зарекомендовали себя в качестве конструкционных материалов. Адаптация известных результатов для биомедицинских нужд потребовало систематических исследований, направленных, в первую очередь, на разработку синтеза новых мономеров цианакрилатного ряда для создания сополимеров, имидизация которых протекает при температурах, близких к физиологическим. Конечной целью диссертационной работы Рустамова И.Р. являлось получение полностью синтетического костнозамещающего материала с контролируемой кинетикой биodeградации и контролируемым выделением физиологически активных веществ.

Актуальность выполненной работы не вызывает сомнений и заключается в демонстрации возможности использования полицианакрилатов для нужд биологии и медицины. Отмечу, что на каждой стадии работы (синтез новых (со)мономеров, частично имидизированных сополимеров на их основе и создание костнозамещающего материала для ортопедической хирургии) проведено детальное изучение химических, физикохимических и биохимических закономерностей соответствующих процессов. Таким образом, полученные в работе Рустамова И.Р. результаты обосновывают перспективы использования данного класса полимерных материалов в смежных областях науки и техники.

Научная новизна работы Рустамова И.Р. связана с синтезом нового класса мономеров, в частности, перфторированных ароматических цианакрилатов, тиоэфиров и дитиоэфиров цианакриловой кислоты; контролем температуры имидизации за счет модификации химической структуры нитрилсодержащего сополимера; а также разработкой способа связывания коллагена макромолекулами цианакрилатного сополимера.

Диссертационную работу отличает ярко выраженная **практическая значимость**. Полученный пористый пеноматериал был охарактеризован *in vitro* с позиций цитотоксичности, биодegradации и динамики выделения лекарственных и физиологически активных веществ и препаратов, а также прошел вторую стадию биологических испытаний *in vivo* в ЦИТО им. Н.Н. Приорова Минздрава РФ.

Таким образом, выполненные Рустамовым И.Р. теоретические оценки и экспериментальные исследования с использованием набора современных методов (ЯМР, ИК-спектроскопия, сканирующая электронная микроскопия и т.п.) позволяют считать полученные результаты и сделанные выводы доказанными и подтвержденными.

Диссертация Рустамова И.Р. состоит из введения, трех глав, выводов и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 114 страницах, включая 45 рисунков, 4 таблицы и 28 формул. Список цитируемой литературы содержит 142 наименования.

Во введении обоснована актуальность проблемы, сформулированы цели исследований и основные положения, вынесенные на защиту.

В первой главе автором приведен критический обзор отечественной и зарубежной литературы, отражающей современное состояние в области синтеза, получения и использования полиакрилимидных материалов. Особо отмечу детальную проработку патентной литературы по данным вопросам.

Во второй главе рассмотрены объекты исследования, исходные и вспомогательные вещества, экспериментальные методы и методики синтеза. Отмечу большой объем синтетической части. Автором разработан и проведен синтез ряда промежуточных соединений и требуемых сомономеров, таких как α -цианакриловая кислота, цианоакрилоилхлорид, эфиры α -цианакриловой кислоты и полицианакриловой кислоты.

В третьей главе приведено обсуждение результатов работы, включающей полную цепь исследований от синтеза исходных мономеров и их сополимеризации до получения конечного материала и его охарактеризования *in vitro* и *in vivo*. Особо подчеркну, что в диссертационной работе Рустамова И.Р. предложена и апробирована концепция создания тканезамещающего композиционного материала, который сочетает ряд функциональных свойств, таких как ранозаживление, замещение синтетического материала собственной костью, прорастание костной ткани и кровеносных сосудов, контролируемая биодegradация в организме.

В качестве замечаний выскажу следующие соображения:

1. В диссертационной работе автор детально описывает и обсуждает синтез исходных сомономеров, тогда как обсуждение закономерностей их анионной сополимеризации практически отсутствует. При этом в работе неоднократно подчеркнуто, что функционирование подобных сополимеров определяется, в основном, их микроструктурой. Для прогнозирования микроструктуры сополимера следовало бы, по крайней мере, оценить и привести в работе константы сополимеризации использованных мономеров: этил-2-цианакрилата, фторированного бис-2-цианакрилата и пентафторфенилового эфира 2-цианакриловой кислоты (схема 24, с. 74; табл. 2, с. 88 диссертационной работы).
2. В диссертационной работе Рустамова И.Р. отмечено что «пеноматериал содержит систему каналов двух основных размеров ... Именно такая организация требуется для успешного прорастания клеток костной ткани ...» (с. 93 диссертационной работы). Учитывая важность организации пористой структуры при функционировании пеноматериала, следовало бы уделить большее внимание изучению ее параметров, а не ограничиваться лишь упоминанием усредненных размеров больших каналов с диаметром 50-100 мкм и мелких пор с диаметром 9-20 мкм, грубая оценка которых основана на анализе микрофотографий (рис. 39). К этому же замечанию отнесем и недостаточно полное обоснование роли воды как вспенивающего агента. В диссертационной работе автором неоднократно упомянуто, что размер пор зависит от содержания воды в исходной системе (с. 88, 93), однако, отсутствуют количественные параметры данной корреляции.
3. В диссертационной работе скорость биodeградации пеноматериала оценивали по изменению напряжения при сжатии на 10% (табл. 4, с. 97). По моему мнению, для оценки стабильности пористых материалов механический метод исследования является довольно грубым и не достаточным.
4. В тексте диссертации допущены некоторые стилистические погрешности и опечатки.

Сделанные замечания не снижают общую высокую оценку диссертационной работы Рустамова И.Р. Их следует рассматривать как пожелания по дальнейшей оптимизации получения костнозамещающего материала с заданным комплексом механических и функциональных свойств.

В целом, диссертационная работа Рустамова И.Р. имеет законченный характер систематического исследования. Оригинальность работы, ее новизна, достоверность результатов и обоснованность выводов не вызывают сомнения.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации. Результаты исследований доложены и апробированы на международной и всероссийской конференциях. Приведенный в автореферате список работ, опубликованных по результатам диссертации, является

достаточным и состоит из 9 публикаций, 4 из которых опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ.

Таким образом, на основании вышеизложенного считаю, что диссертационная работа **Рустамова Искандара Рустамовича "Полиакрилимидообразующие сополимеры с низкой температурой имидизации и материалы биомедицинского применения на их основе"** по своей актуальности и научной новизне, уровню теоретических и экспериментальных исследований, а также практической значимости отвечает всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, установленным п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (Постановление Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842), полностью соответствует специальностям, по которым проходит защита, 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.

Материалы диссертации представляют интерес для химического и физико-химического факультетов МГУ имени М.В.Ломоносова, МГАТХТ имени М.В.Ломоносова, ИНЭОС РАН, НИФХИ имени Л.Я. Карпова, ИПХФ РАН, ИВС РАН, ФГУП «НИИ полимеров имени академика В.А. Каргина», а также организаций, занимающихся производством перспективных функциональных материалов и композитов на их основе.

Официальный оппонент

Профессор кафедры высокомолекулярных соединений
Химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова,
доктор химических наук

9 июля 2014

Аржаков Максим Сергеевич

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
119991, Москва, Ленинские горы, дом 1, строение 3, ГСП-1, МГУ, химический факультет.

