



Федеральное государственное
бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ ХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ
им. Н.Н. Семенова
Российской академии наук
119991 г. Москва, ул. Косыгина д. 4
Телефон: 8-499-137-29-51
Факс: (495) 651-21-91
E-mail: icp@chph.ras.ru

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. директора ИХФ РАН
по научной работе
д.т.н., проф.



А.В. Роцин
2014 г

22.07.2014 № 12107-2113,4/642
На № _____

ОТЗЫВ

ведущей организации ФГБУН Института химической физики
им. Н. Н. Семенова РАН
на диссертацию Алдошина Александра Сергеевича «Реакции аминирования
сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола для получения
плазмосорбентов», представленную на соискание ученой степени кандидата
химических наук по специальности 02.00.06 – высокомолекулярные
соединения

В настоящее время применение эффективных медицинских технологий и устройств экстракорпоральной плазмосорбции ограничено дефицитом сорбентов для коррекции плазмы, обладающих необходимой избирательностью. Одной из главных проблем является ограниченность ассортимента реакционноспособных полимерных матриц и носителей, способных к широкому спектру полимераналогичных превращений (ПАП) с БАВ–реагентами для достижения высоких степеней превращения при синтезе аффинных и иммуноактивных сорбентов в относительно «мягких» условиях по температуре и времени контакта. Кроме высокой реакционной способности подобные полимерные носители не должны использовать в технологии синтеза реагентов, обладающих токсическими или канцерогенными свойствами, что характерно для широко распространенных хлорметилированных матриц на сополимерах стирола.

Выбор объекта – альтернативных полимерных матриц и носителей на основе трехмерных сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ), а также проведенные исследования реакционной способности реакций ПАП эпоксигрупп с различными аминами в трехмерном полимере являются актуальными. Актуальна и практическая цель – оценка возможности использования трехмерных сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ) в качестве полимерных матриц и носителей, а также разработка путей синтеза селективных сорбентов с максимально возможной для данной структуры количеством активных аминогрупп различного типа, определяющих целевую емкость плазмсорбентов в лечебных технологиях экстракорпоральной коррекции плазмы коррекцией с синхронным возвратом аутоплазмы. Таким образом, актуальность темы, объекта и направления диссертационного исследования не вызывает сомнений.

Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что впервые:

- проведено систематическое исследование кинетических и равновесных характеристик блока реакций аминирования трехмерного сополимера ГМА–ДВБ различными аминами в широком интервале температур и времен реакций.

- для семи реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ получен комплекс кинетических, равновесных и термодинамических параметров ПАП в широком интервале температур и времен реакций;

- для блока семи реакционных серий показана возможность количественного описания кинетики ПАП в широком интервале температур на набухающих трехмерных сополимерах ГМА-ДВБ по двум моделям. Первая модель с внутридиффузионным лимитированием в набухающем полимерном геле основывается на постулировании принципа постоянства реакционной способности активных групп полимера, вторая учитывает изменение реакционной способности и взаимного влияния прореагировавших и реагирующих групп по схеме триад для ограниченных кластеров сшитых сополимеров. Показано, что модель по схеме триад, дает

адекватное описание эксперимента и физической модели внутренней диффузии в изменяющемся объеме гелевой фазы с постоянным коэффициентом набухания.

– исследовано равновесие одиннадцати реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ рядом аминов в различных растворителях и получено количественное описание максимально достигаемых степеней превращения от температуры. Показаны соответствие констант равновесия уравнению Вант–Гоффа в исследованных интервалах температур и возможность прогнозирования оптимальной температуры для достижения высоких степеней превращения;

– установлено, что константы скоростей химической реакции в уравнении Маккарри для всего ряда исследованных реакций ПАП, а также коэффициенты набухания и внутренней диффузии подчиняются уравнению Аррениуса в широком интервале температур, что позволяет описать зависимости степеней превращения от времени и температуры для всех исследованных реакционных серий;

– показано, что взаимное влияние прореагировавших и непрореагировавших групп определяется в основном изменением диффузионных характеристик полимерной фазы, которое может быть оценено по константе k_2 уравнения Маккарри.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в том, что:

– показана возможность адекватного описания кинетики реакций аминирования сополимеров ГМА-ДВБ с изменяющимся объемом полимерной фазы по модели с постоянной реакционной способностью активных групп и модели с изменяющейся реакционной способностью по схеме триад.

– показана высокая реакционная способность эпокси групп трехмерных сополимеров ГМА-ДВБ, позволяющая использовать эти сополимеры как носители и матрицы для синтеза анионитов по реакциям ПАП с различными аминами. В сравнении с хлорметиловыми сополимерами стирола применение подобной матрицы позволяет в ряде случаев отказаться от

использования дефицитных винилароматических мономеров и высокотоксичного монохлордиметилового эфира;

– показаны широкие возможности достижения максимальных степеней превращения эпокси групп трехмерных сополимеров ГМА–ДВБ в реакциях с различными аминами и предварительно оценены изменения емкости и селективности в зависимости от структуры амино групп по ряду липопротеидов, глобулинов и показателям свертываемости плазмы;

– комплекс полученных равновесных, кинетических, термодинамических параметров исследованных реакций аминирования сополимера ГМА–ДВБ дает возможность получения широкого спектра сорбентов с максимально возможным содержанием амино групп с различными заместителями;

– показана возможность изменения химической селективности в ряду липопротеидов, глобулинов и факторов свертывания крови варьированием типа и структуры амино групп, вводимых в матрицу сополимера ГМА–ДВБ;

– предложены и проверены две методики определения содержания исходных и прореагировавших эпоксидных групп в трехмерных сополимерах ГМА–ДВБ: экспресс-метод оценки степени превращения в реакциях раскрытия эпоксидных циклов по данным ИК–спектров и волнометрический метод анализа, позволяющий с высокой точностью ($\pm 0,05$ ммоль/г) определять содержание эпокси групп;

– показана возможность применения разработанных на основе сополимера ГМА–ДВБ селективных сорбентов для коррекции аутоплазмы при лечении различных заболеваний связанных с повышенной свертываемостью крови, повышенным содержанием атерогенных липопротеидов, а также некоторых гипериммунных состояний. Предложены комплексные критерии для предварительной оценки эффективности плазмосорбентов при решении задач плазмокореции.

Диссертационная работа состоит из введения, трех глав, выводов и списка литературы. Работа изложена на 186 страницах, содержит 60 таблиц, 11 схем, 55 рисунков, 239 уравнений. Список литературы содержит 195 наименований.

Во введении показана актуальность работы и сформулированы ее цели и задачи, рассмотрены научная новизна и практическая значимость диссертационной работы.

Первая глава посвящена обзору литературных данных, опубликованных как в отечественных, так и в зарубежных источниках. Рассмотрены различные методы получения плазмосорбентов, проведен анализ литературных данных по существующим методам ЛПНП – афереза. Несмотря на эффективность в снижении уровня ЛПНП существуют значительные ограничения в их применении. Обобщая результаты литературного анализа автор делает вывод, что получение достаточно дешевого гемо- или плазмосорбента одноразового использования с селективными группами или синтетическими фрагментами, обладающими удовлетворительной селективностью к ЛПНП и ЛПОНП могут в значительной степени решить проблемы лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Во второй главе приведены основные результаты диссертационной работы.

В первом разделе приводятся обоснования выбора в качестве полимерного носителя для получения плазмосорбентов сополимера глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ).

Во *втором и третьем разделах* описаны разработанные методики определения концентрации функциональных групп и молярной степени превращения в реакциях ПАП. Для аналитического определения эпоксидных групп в данной работе был предложен и статистически оценен простой волуметрический вариант определения концентрации эпоксидных групп в трехмерных сополимерах ГМА-ДВБ.

Четвертый раздел посвящен оценке стабильности эпоксидных групп в различных средах, в первую очередь к реакции гидролиза, что важно для выбора сред для проведения реакций ПАП.

Пятый и шестой разделы посвящены исследованию равновесия реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ рядом аминов в различных

средах и сравнению эффективностей данных реакций по полученным равновесным и термодинамическим параметрам уравнения Вант-Гоффа.

Разделы с седьмого по десятый посвящены исследованию кинетики реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ. Для семи реакций аминирования при различных температурах получено количественное описание кинетики по двум моделям: модели усеченных триад для короткоцепных кластеров трехмерного сополимера и модели внутридиффузионного лимитирования с изменением реакционного объема полимерной фазы. Проведена сравнительная оценка данных реакций по полученным кинетическим и термодинамическим параметрам уравнения Аррениуса.

В *разделах с одиннадцатого по тринадцатый* приведены результаты оценки исходных и синтезированных образцов комплексом современных физико-химических методов: элементного анализа, ИК-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии, порометрии (низкотемпературная сорбция азота).

Четырнадцатый раздел посвящен сравнению эффективностей реакций ПАП-аминирования сополимеров ГМА-ДВБ и сополимеров на основе хлорметилированного полистирола (ХМС). Показана высокая эффективность реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ.

Пятнадцатый и шестнадцатый разделы посвящены исследованию сорбционных свойств полученных сорбентов на основе сополимера ГМА-ДВБ по данным лицензированной лаборатории INVITRO. В данном разделе проведено сравнение сорбционных характеристик и селективности по целевым компонентам (липиды и белки плазмы) и факторам свертывания (протромбин, антитромбин III, время свертывания), а также выполнен сравнительный анализ сорбентов на основе сополимера ГМА-ДВБ с сорбентами на основе сополимера ХМС-ДВБ. Показаны преимущества полученных сорбентов и возможность их применения для целей плазмсорбции. Предложена методология определения параметров сорбции для достижения требуемого клинического эффекта в процессе плазмсорбции.

В третьей главе описаны характеристики используемых веществ, достаточно подробно изложены методики синтеза и анализа экспериментальных образцов, а также приведен весь массив полученных экспериментальных данных.

Выводы, состоящие из семи пунктов, достаточно полно отражают теоретическое и прикладное значение диссертационной работы.

При безусловных достоинствах работы следует указать на ряд замечаний и вопросов:

1. Несмотря на хорошую сходимость аппроксимационных уравнений при обработке температурных зависимостей максимально достижимых степеней превращения и равновесия, не следовало отдельно рассматривать и обрабатывать «кажущуюся» $K_{\text{равн}}$ по Вант-Гоффу (ур. 2.5.4, 58 с.), поскольку по ряду признаков исследованные реакции скорее являются неравновесными, а кажущееся равновесие ложным.

2. К сожалению, в экспериментах на плазме не представлены наиболее интересные сорбенты на основе аминов с более гидрофобными высшими и разветвленными радикалами, что позволило бы проследить зависимость сорбции липидов различной плотности от строения и гидрофобности введенных заместителей.

3. Не для всех реакционных серий ПАП приведены молярные избытки жидких реагентов, что не позволяет оценить постоянство концентрации жидкого реагента в гелевой фазе и может снижать описательные способности внутридиффузионных моделей.

Эти замечания носят рабочий характер и не снижают общего хорошего впечатления о работе, выполненной на высоком научном уровне.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные автором, теоретически обоснованы и не вызывают сомнений. Достоверность научных положений и выводов определяется применением комплекса современных физико-химических методов анализа. Достоверность результатов подтверждается высокой воспроизводимостью экспериментальных результатов, обработанных и статистически оцененных с помощью компьютерных программ. Для всех полученных в работе

зависимостей были получены высокие коэффициенты корреляции для кривых адекватности расчетных и экспериментальных величин. Кроме того, следует отметить высокую воспроизводимость результатов полученных различными методами анализа.

Работа прошла апробацию на международных и отечественных конференциях. Основные результаты диссертации были представлены на межвузовской конференции молодых ученых и студентов «Безопасность жизнедеятельности и проблемы устойчивого развития» (Москва, 2010); международной научно-практической конференции «Образования и наука для устойчивого развития» (Москва, 2010); межвузовской практической конференции «Образования и наука для устойчивого развития» (Москва, 2011); XII-XIII международных конференциях «Физико-химические основы ионообменных и хроматографических процессов (ИОНИТЫ-2010 и ИОНИТЫ-2011)» (Воронеж, 2010, 2011); международной научно-практической конференции и школе молодых ученых и студентов «Образование и наука для устойчивого развития» (Москва, 2012).

Всего по материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах рецензируемых ВАК. Научные публикации достаточно полно отражают основное содержание диссертации. Работа хорошо структурирована, характеризуется логичностью построения, аргументированностью основных научных положений и выводов, а также четкостью изложения. Ее оформление соответствует требованиям ВАК при Минобрнауки РФ. Автореферат и научные труды автора полностью отражают содержание диссертации. По тематике, методам исследования, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности научных работников 02.00.06 – высокомолекулярные соединения в частях – «химические превращения полимеров – внутримолекулярные и полимераналоговые, их следствия» и «целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных областях науки и техники».

Полученные в диссертационной работе экспериментальные данные и теоретическое описание равновесия и кинетики реакций ПАП могут быть использованы в учебном процессе в высших учебных заведениях, а также в практической работе предприятий, получающих плазмосорбенты и различные виды аниообменных материалов. Результаты диссертационной работы могут быть использованы в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, Институте полимерных синтетических материалов РАН, Институте элементоорганических соединений имени А.Н. Несмеянова, Воронежском государственном университете, Институте высокомолекулярных соединений РАН, Институте химической физики имени Н.Н. Семенова РАН, Научном центре сердечно-сосудистой медицины имени А.Н.Бакулева, ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрав РФ.

Считаем, что представленная диссертация Алдошина А.С. «Реакции аминирования сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола для получения плазмосорбентов» является завершенным научным трудом, по объему выполненных исследований, актуальности, научной новизне, практической значимости, уровню апробации отвечает требованиям пункта 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013 г), а ее автор Алдошин Александр Сергеевич – заслуживает присвоение ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 –высокомолекулярные соединения.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании секции №6 Ученого совета Учреждения Российской академии наук Института химической физики им. Н. Н. Семенова РАН (протокол № 7 от 22.07.2014 г.)

Зав. лабораторией ИХФ РАН

д.ф.-м.н.

ст. научный сотрудник ИХФ РАН

к.ф.-м.н.

И.В. Кумпаненко

А.В.Bloшенко