

## **ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА**

доктора химических наук Демина Александра Александровича на  
диссертационную работу 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

Актуальность темы исследования определяется тем, что в настоящее время наблюдается дефицит сорбентов для экстракорпоральной коррекции плазмы. Разработка новых сорбентов осложняется ограниченностью ассортимента реакционноспособных полимерных матриц и носителей, способных к широкому спектру полимераналогичных превращений (ПАП), проходящих с высокими степенями превращения с различными химическими реагентами и БАВ при невысоких температурах. При этом для получения подобных полимерных носителей не должны использоваться реагенты, обладающих токсическими или канцерогенными свойствами, что характерно для широко распространенных полимерных матриц на основе хлорметилированных сополимеров стирола (ХМС).

В данной работе в качестве объекта исследования был выбран трехмерный сополимер глицидилметакрилата и дивинилбензола (ГМА-ДВБ). Работа Алдошина А.С. посвящена оценке реакционной способности сополимера ГМА-ДВБ с первичными, вторичными, третичными аминами, с исследованием кинетических и равновесных зависимостей в широком интервале температур, что дает возможность получать максимально возможные концентрации активных аминогрупп в структуре полимера, определяющих целевую емкость плазмосорбентов для экстракорпоральной коррекции плазмы.

Таким образом, оценка возможности применения сополимера ГМА-ДВБ в качестве полимерной матрицы и носителя и разработка на его основе путей синтеза селективных сорбентов, несомненно, являются актуальными.

Научная новизна полученных в диссертационной работы А.С. Алдошина результатов заключается в том, что впервые было 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 описания кинетики были использованы две модели: первая - физическая модель внутридиффузионного лимитирования с учетом изменения объема гранул в процессе реакции, вторая модель основывается на схеме триад и учитывает изменение реакционной способности и взаимного влияния прореагировавших и реагирующих групп для кластеров сшитых сополимеров. Обе модели дали адекватное количественное описание кинетики семи реакций ПАП-аминирования в достаточно широком интервале температур и времен реакций. Автором было 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 исследованном интервале температур, что позволяет описать зависимости степеней превращения от времени и температуры для всех исследованных реакционных серий. Кроме того, было 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. Для одиннадцати реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ рядом аминов в различных растворителях А.С. Алдошиным было получено количественное описание



равновесия по уравнению Вант–Гоффа в широком интервале температур, что дает возможность прогнозирования оптимальной температуры для достижения высоких степеней превращения;

Практическая значимость работы состоит в том, что проведенные исследования показали высокую реакционную способность эпоксигруппы трехмерных сополимеров ГМА-ДВБ, что позволяет использовать эти сополимеры как носители и матрицы для синтеза анионитов по реакциям ПАП с различными аминами. Комплекс полученных равновесных, кинетических, термодинамических параметров исследованных реакций аминирования сополимера ГМА-ДВБ дает возможность получения широкого спектра сорбентов с максимально возможным содержанием аминогрупп с различными заместителями. Применение подобной матрицы дает возможность отказаться от использования дефицитных винилароматических мономеров и избежать применения высокотоксичного моноклордиметилового эфира, как это имеет место в случае хлорметилированных сополимеров стирола. Автором 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 волюмометрический метод анализа, позволяющий с высокой точностью ( $\pm 0,05$  ммоль/г) определять содержание эпоксигрупп. В работе предварительно оценены изменения емкости и селективности в зависимости от структуры аминогрупп по ряду липопротеидов, глобулинов и показателям свертываемости плазмы и показана возможность изменения химической селективности в ряду липопротеидов, глобулинов и факторов свертывания крови варьированием типа и структуры аминогрупп, вводимых в матрицу сополимера ГМА-ДВБ. Предложены комплексные критерии для предварительной оценки эффективности плазмсорбентов при решении задач плазмокоррекции. Таким образом, была 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.

Достоверность и надежность полученных А.С. Алдошиным результатов обеспечивается использованием достаточно большого количества экспериментальных точек, высокой воспроизводимостью параллельных измерений, а также статистической оценкой полученных результатов. Адекватность используемых моделей и полученных в работе уравнений подтверждается высокими коэффициентами корреляции экспериментальных и расчетных величин. Кроме того, достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных физико-химических методов анализа. Научные положения, выводы и рекомендации, представленные Алдошиным А.С., логично вытекают из полученных результатов и поэтому не вызывают никаких сомнений.

Диссертационная работа построена по традиционной схеме и состоит из введения, трех глав – литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, а также вывода и списка литературы. Диссертация объемом 186 страниц, содержит 60 таблиц, 11 схем, 55 рисунков, 239 уравнений и список литературы из 195 наименований.

Во введении кратко изложена общая характеристика работы, обосновывается актуальность темы работы, формулируются цели и задачи, научная новизна и практическая значимость проведенных исследований.

Первая глава «Литературный обзор» дает краткое описание известных методов коррекции плазмы по атерогенным липопротеидам и подробно описывает сорбционные методы. По данным отечественной и зарубежной литературы в данном разделе рассмотрены известные методы получения плазмосорбентов. Показаны преимущества, недостатки и ограничения в применении существующих в настоящее время решений, обоснована актуальность данного исследования.



Во второй главе «Обсуждение результатов» приводятся основные результаты диссертационной работы. Здесь обосновывается выбор сополимера ГМА-ДВБ в качестве объекта исследования, описываются разработка методик определения концентрации функциональных групп и молярной степени превращения в реакциях ПАП, оценка стабильности эпоксидных групп в водных и спиртовых средах. В данной главе А.С. Алдошин приводит результаты исследования равновесия и кинетики реакций ПАП, проводит сравнительную оценку полученных данных. Автором обсуждаются результаты различных физико-химических методов анализа: элементного анализа, ИК-спектроскопии, сканирующей электронной микроскопии, порометрии. Окончание второй главы посвящено исследованию сорбционных свойств полученных сорбентов на основе сополимера ГМА-ДВБ и полученных ранее сорбентов на основе сополимера ХМС-ДВБ сорбентов в экспериментах на плазме крови человека. В последнем разделе предложена методология определения параметров сорбции для достижения требуемого клинического эффекта в процессе плазмосорбции.

Третья глава «Экспериментальная часть» посвящена описанию характеристик используемых в работе веществ, описанию экспериментальных методик. Здесь также приведены исходные экспериментальные данные вместе со статистической обработкой.

Завершается диссертация выводами и списком литературы. Сформулированные Алдошиным А.С. выводы включают семь пунктов и полно отражают главные результаты диссертационной работы.

В качестве вопросов и замечаний, появившихся при анализе работы, можно отметить следующее:

1. Термин «эфферентная терапия» относится не только к снижению уровня холестерина (стр.10), а к выведению из организма самых разных патологических продуктов.

2. На стр.19 указано, что в колонке может быть связано 2,5 грамма ЛПНП. Но на какое количество сорбента?

3.Почему-то отсутствует эксперимент на плазме с сорбентами на основе аминов с более гидрофобными высшими и разветвленными радикалами, в связи с чем, зависимость сорбции липидов различной плотности от строения и гидрофобности введенных заместителей представлена пока теоретически.

4.Не достаточно корректно проведена оценка постоянства концентрации жидкого реагента в гелевой фазе, что снижает способность внутридиффузионных моделей для описания процесса.

Следует отметить, что эти замечания не носят принципиального характера и не влияют на общую высокую оценку работы.

Представленная работа прошла апробацию на международных и отечественных конференциях. Всего по материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 2 статьи в журналах рекомендованных ВАК. Научные публикации достаточно полно отражают основное содержание диссертации.

Диссертационная работа хорошо структурирована и иллюстрирована, характеризуется логичностью и четкостью изложения. Общие выводы работы обоснованы, полностью соответствуют ее целям и положениям выносимым на защиту. По оформлению, научной новизне и практической значимости отвечает всем требованиям ВАК при Минобрнауки РФ. Автореферат автора полностью отражают содержание диссертации.

По совокупности представленных результатов, предложенным новым научным положениям диссертация соответствует паспорту специальности 02.00.06 – высокомолекулярные соединения в частях 4 (химические превращения полимеров – внутримолекулярные и полимераналоговые, их следствия) и 9 (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).

Считаю, что представленная диссертация А.С. Алдошина «Реакции аминирования сополимеров глицидилметакрилата и дивинилбензола для получения плазмосорбентов» представляет собой законченную научно-квалификационную работу. По своей актуальности, научной новизне, достоверности и практическому значению соответствует требованиям 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней» (постановление Правительства РФ №842 от 24 сентября 2013г.), а ее автор Алдошин Александр Сергеевич – заслуживает присвоение ученой степени кандидата химических наук по специальности 02.00.06 – высокомолекулярные соединения.

доктор химических наук,

ведущий научный сотрудник

ИВС РАН

А.А. Демин

Подпись А.А. Демина заверяю:



Зам. дир. ИВС РАН

Сурт

Трутин

30.06.14