

В диссертационный совет Д 002.110.02  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Объединенного  
института высоких температур Российской академии наук (ОИВТ РАН) 125412, г.  
Москва, ул. Ижорская, д. 13, стр. 2

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента Юрия Семеновича Акишева**  
на диссертационную работу Татьяны Михайловны Васильевой  
«Получение биоактивных соединений и материалов на основе процессов,  
стимулированных пучково-плазменным воздействием на вещество»,  
представленную на соискание ученой степени доктора технических наук  
по специальности 01.04.08 – физика плазмы

Неравновесная низкотемпературная плазма (НТП) вследствие своей биохимической активности широко применяется в различных научных и практических приложениях в таких областях, как медицина, биотехнология, нанотехнология, микроэлектроника, аэроавиатика, космонавтика, сельское хозяйство и во многих других. На основе НТП разработано большое число плазмохимических технологий, используемых для получения новых материалов или обработки известных материалов с целью придания им новых функциональных свойств. Плазмохимические методы зачастую являются энергетически менее затратными и экологически более безопасными по сравнению со многими традиционными химико-технологическими процессами. Разнообразие возможных областей применения НТП определяется ее свойствами, которые, в свою очередь, определяются не только сортом и давлением плазмообразующего газа, но и способом создания НТП. В диссертационной работе исследован оригинальный подход к созданию НТП, основанный на использовании электронных пучков средних энергий с невысокой плотностью тока, формирующих неравновесную плазму в реакторе при характерных давлениях плазмообразующего газа в диапазоне 0.5-15 Торр. Совместное (возможно, синергетическое) воздействие электронов пучка и активных частиц созданной ими НТП на обрабатываемые объекты открывает новые перспективы в области плазменных технологий. Перспективность системы "электронный пучок + НТП" убедительно продемонстрирована в диссертационной работе Т.М. Васильевой на примере решения весьма актуальной научной проблемы – исследования процессов получения соединений и материалов, обладающих биологической активностью, с помощью пучково-плазменного воздействия. Указанная тема находится в русле существующего в настоящее



время сильного интереса плазменного мирового сообщества к разнообразным медико-биологическим приложениям НТП, который выразился в создании новой и бурно развивающейся междисциплинарной науки "плазменная медицина". Исследования по плазменной медицине проводятся ведущими мировыми университетами, научно-технологическими центрами и отдельными лабораториями, специализирующимися в области физики и химии плазмы, в тесной кооперации со специалистами из области медицины, биологии и микробиологии.

Исследования Т.М. Васильевой имеют четко выраженную практическую направленность, поскольку выполнены в привязке к важной технологической задаче – разработке высокоэффективных, промышленно реализуемых способов получения биоактивных соединений (в том числе олигосахаридов и пептидов) и материалов - агентов для новых лекарственных препаратов, стимуляторов роста растений и фитопротекторов, компонентов имплантатов различного назначения, гемостатических средств и биосенсоров. Следует отметить, что несмотря на активный поиск альтернативных подходов к получению таких материалов, современные технологии по-прежнему базируются преимущественно на традиционных химических методах и биотехнологиях с присущими им общеизвестными недостатками. Однако, как показано Т.М. Васильевой, технологии, основанные на пучково-плазменном воздействии на обрабатываемое вещество, во многих случаях свободны от упомянутых недостатков и, кроме того, обеспечивают высокий выход продуктов, обладающих полезными и, зачастую, уникальными биологическими свойствами. С этой точки зрения диссертационная работа имеет несомненную практическую значимость.

В первой главе диссертации приведен подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в котором показывается развитие и современное состояние плазмохимических методов обработки и модификации материалов с целью придания им особых биологических свойств. В результате анализа опубликованных данных диссертант констатирует, что известные плазмохимические методы основываются на использовании газовых разрядов различных частотных диапазонов и давлений, НТП которых уже хорошо изучена. Анализ также показал, что НТП, возбуждаемая электронным пучком средних энергий при его инъекции в плотную газообразную среду, практически не использовалась в плазменной медицине и к моменту начала работы по теме диссертации исследования по применению пучково-плазменных методов для решения задач медико-биологической направленности практически никем не велись. Диссертант поставил своей задачей экспериментально доказать применимость и конкурентоспособность методов, основанных на использовании НТП, создаваемой и возбуждаемой электронным пучком при его



инъекции в плотную газообразную среду. Такая плазма обладает высокой реакционной способностью даже при низких температурах, поэтому выбранный автором подход к достижению поставленной цели представляется вполне оправданным. С учетом сказанного выше можно утверждать, что диссертационная работа является пионерской и обладает несомненной научной новизной.

Во второй главе автор достаточно убедительно обосновал выбор методов, использованных им для исследования, что позволяет считать результаты, выносимые на защиту, надежными и достоверными. Следует особо отметить, что для исследования свойств синтезированных соединений автор применил большой арсенал современных приборов и оборудования, а также использовал методики, которые общепризнанно являются надежными и традиционно применяемыми. Детальное исследование биологической активности полученных соединений и материалов было проведено с использованием стандартных экспериментальных моделей, в том числе, рекомендованных Фармкомитетом РФ. Результаты биологических экспериментов были проанализированы в соответствии с общепринятыми методами вариационной статистики.

В третьей главе автор подробно описывает экспериментальные установки, которые им созданы для проведения экспериментов по теме диссертационного исследования. Следует отметить важную особенность созданного экспериментального комплекса, которая состоит в его оснащении системами автоматического поддержания параметров электронного пучка, давления плазмообразующего газа, а также диагностическим оборудованием для контроля химического состава газообразной среды. Перечисленные системы позволили обеспечить поддержание в течение длительного времени заданные параметры электронно-пучковой плазмы и однородность возбуждения реакционного объема. В целом, все отмеченное гарантировало воспроизводимость результатов, в частности, биологических свойств продуктов, получаемых посредством пучково-плазменной обработки.

При отработке методик экспериментов автору пришлось решить большое число проблем, связанных со спецификой генерации плазмы и протекания рабочего процесса в пучково-плазменных реакторах. К таким проблемам относятся электростатическая зарядка обрабатываемых образцов, вынос частиц аэрозоля из реакционного объема (при обработке диспергированных порошков), нагрев термолабильных материалов сверх допустимого уровня и ряд других. Автор сумел найти способы решения упомянутых проблем и применительно к исследуемым технологическим задачам нашел условия, при которых реактор работает устойчиво, а реакционная зона однородна и имеет достаточно большой объем.



С этой целью диссертантом разработаны два способа ввода твердых частиц (порошки биополимеров) в реакционную зону и подробно исследовано рассеяние и поглощение электронов пучка в реакторе при наличии в нем твердых частиц. Полученные результаты приведены в четвертой главе диссертации. В этой же главе автор проводит анализ экспериментальных данных по пространственной структуре пылевого облака в различных условиях. Выполненный анализ убедительно показал, что потеря устойчивости реакционного объема и нарушение его однородности при низких давлениях плазмообразующего газа обусловлены электростатической зарядкой частиц аэрозоля и их выносом за пределы объема, в котором пучок электронов создает НТП. Диссертантом показано, что эффект разлета можно подавить простым способом - повышением давления газа в реакторе. В результате для различных плазмообразующих газов экспериментально были найдены минимально допустимые значения давления.

Как показано диссертантом, основными преимуществами пучково-плазменного воздействия являются возможность генерации однородных объемов плазмы в широком диапазоне давлений плазмообразующих сред разнообразного химического состава, устойчивость реакционного объема при внесении в него диспергированных порошков и твердых тел, возможность получения в реакторе так называемой гибридной плазмы путем инъекции пучка в плазму, созданную другими ионизаторами, например, газовыми разрядами. В научном и практическом плане наиболее значимые результаты диссертационного исследования приведены в главах 5 и 6, в которых автором в полной мере раскрыты все перечисленные выше достоинства пучково-плазменного воздействия на обрабатываемое вещество. В этих главах приведен обширный и подробный материал по применениям пучково-плазменного метода для получения биоактивных соединений, синтеза биоактивных покрытий и получения новых функциональных материалов. В частности, описаны целенаправленная управляемая деструкция биополимеров; синтез неорганических соединений на поверхности компактных твердых тел сложной геометрии и частиц дисперсных порошков; осаждение однослойных и многослойных покрытий в различных комбинациях материалов подложки и осаждаемого вещества; модификация структуры и свойств поверхности материалов неорганической и органической природы. С использованием плазменно-пучковой технологии автором были получены:

- биоактивные низкомолекулярные пептиды и олигосахариды, обладающие антиагрегационной, антибактериальной, фунгицидной и фитостимулирующей активностью;
- эффективные гемостатические материалы на основе тонких пленок и губок полисахаридов;



- композиционные и гибридные материалы и покрытия с улучшенной биосовместимостью;
- комплексы «биополимер-низкомолекулярное органическое лекарственное соединение»;
- углеродные материалы, допированные атомами азота и серы, перспективные для создания на их основе различных биосенсоров.

С точки зрения практического использования полученных материалов и соединений следует отметить одно, но чрезвычайно важное обстоятельство - автором установлено, что биологические свойства полученных соединений и материалов сохранялись в течение длительного времени после плазмохимической модификации.

Пучково-плазменное воздействие является многофакторным, в результате которого обрабатываемое вещество подвергается одновременному (и, возможно, синергетическому) воздействию потоков разнообразных активных частиц, нарабатываемых в плазме, а также быстрых электронов. При определенных условиях материал может облучаться тормозным рентгеновским и жестким УФ-излучением. Кроме того, под воздействием указанных факторов обрабатываемый материал разогревается и его температура может варьироваться в широких диапазонах. Выделить вклад каждого из перечисленных факторов (или их синергетическое действие) в результирующий эффект является не простым делом. В случае плазменно-пучкового получения биоактивных соединений автору все же удалось во многом разобраться в механизмах процессов, которые протекают в обрабатываемых материалах, и выяснить, что именно плазмохимические процессы (а не процессы воздействия энергичных электронов на вещество) играют ключевую роль в пучково-плазменной модификации биоматериалов и, в конечном счете, приводят к появлению их биологической активности. Соответствующий анализ процессов дан в специальном разделе 5 главы.

Аналитические расчеты и численное моделирование распространения и взаимодействия потоков электронно-пучковой плазмы с поверхностью твердого тела требуют совместного рассмотрения большого числа молекулярно-кинетических, тепловых, электродинамических и газодинамических процессов. Такие задачи сложны, даже взятые по отдельности, а их самосогласованное решение в настоящее время представляет большие трудности. В этой связи глава 7 представляется весьма важной. В этой главе изложены результаты компьютерного моделирования процессов, происходящих в электронно-пучковой плазме и при ее взаимодействии с конденсированной дисперсной фазой обрабатываемого материала или с поверхностью компактного твердого тела, а также экспериментальная верификация предложенных



физико-химических моделей, использовавшихся для объяснения наблюдавшихся эффектов. Данный подход, основанный на сравнении расчета с экспериментом, соответствует современным тенденциям в научных исследованиях, а также повышает достоверность полученных результатов и представляется вполне оправданным.

Среди главных достижений диссертанта следует отметить разработку научных основ пучково-плазменных технологий получения биоактивных веществ и материалов. Научные основы установлены в результате тщательного выявления количественных связей между эффектом модификации и параметрами, характеризующими условия плазменной обработки, что позволило осмысленно управлять процессом пучково-плазменной модификации, а результаты модификации сделать прогнозируемыми. В итоге автору удалось разработать методы оптимального получения биоактивных низкомолекулярных соединений на основе белков и полисахаридов, а также ряда биоактивных покрытий и материалов. В рамках оптимизации процесса плазменной обработки следует рассматривать и обнаруженную автором пороговую зависимость степени деструкции полимера от длительности пучково-плазменного воздействия. Знание этой зависимости важно для практики, поскольку позволяет исключить непроизводительные энергозатраты.

С практической точки зрения главным итогом диссертационной работы следует считать разработку подходов к созданию новых плазмохимических технологий получения материалов и соединений, обладающих ценными биологическими свойствами, и создание прототипов многофункциональных плазмохимических реакторов, основанных на применении электронно-пучковой плазмы, причем таких реакторов, которые способны работать с различными по своей природе исходными материалами, а получение биоактивных материалов в этих реакторах возможно в промышленных масштабах.

Среди недостатков работы можно отметить следующие:

1. В предложенной автором модели воздействия электронно-пучковой плазмы на вещество, приводящего к появлению у обрабатываемых материалов новых биологических свойств, делается попытка совместно учесть наработку химически активных частиц в плазме и реакции в поверхностных слоях материала. Однако, при этом не принимается во внимание наработка частиц из газов, адсорбированных материалом, и газов, выделяющихся из материала при его облучении быстрыми электронами, например, за счет деструкции полимера, сопровождающейся газовыделением. Состав газовой среды вблизи поверхности обрабатываемого материала, по-видимому, не контролировался.



2. Остался до конца не изученным вопрос, что определяет приобретенную биологическую активность изученных в работе плазменно-модифицированных материалов: изменение структуры поверхности, или плазмохимические превращения в поверхностном слое материала.
3. В работе не рассматривается возможный вклад УФ-излучения в наблюдавшиеся эффекты пучково-плазменной модификации высокомолекулярных соединений, хотя во многих работах, относящихся к проблеме воздействия газоразрядной плазмы на такие соединения, отмечается значительная роль процессов, стимулированных УФ-излучением.
4. В диссертационной работе подробно описаны эксперименты с белковыми соединениями по сепарированию факторов, присущих пучково-плазменному воздействию на вещество (см. выше), которые приводят к появлению новых биологических свойств (в данном случае – антиагрегационных свойств). Делается вывод о решающем вкладе плазмохимических процессов в интегральный эффект модификации. Однако в диссертации не упоминаются аналогичные исследования, проведенные автором с другими высокомолекулярными соединениями. Может быть, фибрин-мономер является уникальным соединением, наиболее подверженным именно плазмохимической модификации?
5. В работе неоднократно упоминается гибридная плазма как эффективный инструмент пучково-плазменного воздействия на вещество. Приводятся результаты получения функциональных материалов с помощью гибридной плазмы. Однако нигде не обсуждается ее специфика и преимущества с точки зрения получения биоактивных высокомолекулярных соединений.

В то же время сделанные замечания не снижают общего высокого уровня диссертационной работы. Результаты диссертации опубликованы в авторитетных научно-технических журналах и докладывались на представительных научных конференциях и семинарах. Работа хорошо оформлена, удачный подбор иллюстраций облегчает читателю восприятие и понимание излагаемого материала. Автореферат достаточно полно и адекватно отражает содержание диссертации.

Диссертационная работа Т.М. Васильевой является законченной научно-квалификационной работой, в которой изложены новые технические и технологические решения, внедрение которых позволяет создать новый класс технологий получения материалов и соединений с уникальными биологическими свойствами. Эти технологии будут обладать весьма высокими технико-экономическими и экологическими характеристиками, и поэтому они будут иметь существенное значение для развития ряда



ключевых отраслей народного хозяйства, таких как химико-фармацевтическая промышленность, производство материалов и изделий медицинского назначения, агропромышленный комплекс.

Считаю, что диссертационная работа Васильевой Татьяны Михайловны "Получение биоактивных соединений и материалов на основе процессов, стимулированных пучково-плазменным воздействием на вещество" соответствует критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней (п. 9), утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 и отвечает требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям. Автор диссертации Васильева Татьяна Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора технических наук по специальности 01.04.08 – «Физика плазмы».

Даю свое согласие на обработку персональных данных.

Начальник лаборатории кинетики слабоионизованной плазмы,  
д.ф.-м.н. по специальности 01.04.08 – физика и химия плазмы, профессор

Юрий Семенович Акишев

Дата: 30 сентября 2016 г.

108840, Россия, г. Москва, г. Троицк,  
Акционерное Общество "Государственный Научный Центр Российской Федерации  
Троицкий Институт Инновационных и Термоядерных Исследований" (АО "ГНЦ РФ  
ТРИНИТИ"),  
ул. Пушкиных, владение 12.  
Телефон: 8 495 841 5236;  
e-mail: akishev@triniti.ru;  
website: <http://www.triniti.ru>

Подпись Акишева Юрия Семеновича заверяю:

Ученый секретарь Акционерного Общества "Государственный Научный Центр Российской Федерации Троицкий Институт Инновационных и Термоядерных Исследований" (АО "ГНЦ РФ ТРИНИТИ")

к.ф.-м.н.



Александр Александрович Ежов

108840, Россия, г. Москва, г. Троицк,  
АО "ГНЦ РФ ТРИНИТИ",  
ул. Пушкиных, владение 12.  
Телефон: 8 495 841 5309;  
e-mail: ezhov@triniti.ru;  
website: <http://www.triniti.ru>  
Дата: 30 сентября 2016 г.