

В диссертационный совет Д 002.110.02
на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Объединенного института высоких температур Российской академии наук.
125412, Москва, ул. Ижорская, д. 13, стр. 2.

Отзыв официального оппонента Титова Валерия Александровича
на диссертацию Васильевой Татьяны Михайловны
"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

Актуальность темы

Диссертация Т.М. Васильевой посвящена решению важной и актуальной проблемы в области физики и химии неравновесной плазмы – развитию принципиальных основ технологии получения биологически активных соединений и материалов с использованием электронно-пучковой плазмы, а также выработке рекомендаций по конструкциям реакторов и условиям для реализации отмеченных процессов.

Актуальность темы обусловлена, в первую очередь, перспективами применения низкотемпературной плазмы для получения новых химических соединений и материалов с уникальными свойствами, в том числе, материалов медико-биологического назначения. Необходимо отметить, что в последнее десятилетие исследования возможностей применения плазмы в области медицины и биологии развиваются особенно интенсивно. Это междисциплинарное направление охватывает широкий круг проблем, включая применение плазмы не только в хирургии или в качестве инструмента терапевтического воздействия, но и для инактивации болезнетворных микроорганизмов, синтеза новых биологически активных продуктов и модифицирования материалов с целью придания им биосовместимости и других специфических качеств. Осуществляется поиск путей применения плазмы в сельском хозяйстве, пищевой промышленности и др.

При получении биологически активных веществ и материалов особенно важен вопрос о выборе как оптимального способа генерации плазмы, так и параметров плазмохимической обработки, поскольку воздействие на вещество должно отличаться высокой селективностью и воспроизводимостью результатов. Использование электронно-пучковой плазмы, а также комбинированное действие электронных пучков с газоразрядной плазмой открывают новые возможности в управлении целевыми процессами, расширяют диапазон параметров обработки и обладают рядом преимуществ перед прочими способами генерации плазмы. Однако именно применение электронно-пучковой плазмы для синтеза биоактивных веществ и материалов к началу работы Т.М. Васильевой над диссертационным исследованием было практически не изучено. В связи с этим тема диссертации чрезвычайно актуальна, а результаты и выводы характеризуются несомненной новизной.

Структура и содержание диссертации. Диссертация изложена на 349 страницах и включает в себя введение, обзор литературы по разрабатываемой проблеме, описание

материалов, аппаратуры для генерации плазмы, методов исследования, четыре главы, отражающие результаты экспериментов и их обсуждение, а также заключение, в котором кратко сформулированы основные результаты и выводы. Работа содержит 57 таблиц и 120 рисунков, список цитированных источников состоит из 443 наименований и охватывает основные монографии, обзоры и оригинальные статьи по проблеме исследования.

Введение дает общую характеристику диссертации, включая обоснование актуальности темы, формулировки целей и задач работы, научной новизны и практической значимости результатов. Здесь же изложены основные положения, выносимые на защиту, и отмечен личный вклад автора в выполненные исследования.

Глава 1 посвящена обзору публикаций, связанных с различными аспектами медико-биологических приложений низкотемпературной плазмы. Следует отметить, что подавляющее большинство из 322 работ, цитированных в этой главе, опубликовано за 15 лет, предшествующих написанию диссертации, и отражает современное состояние проблемы.

Особое внимание в обзоре уделено сравнительной оценке различных способов генерации плазмы (дуговой, коронный и барьерный разряды, тлеющий разряд и СВЧ разряды) для медико-биологических применений. Рассмотрены многочисленные примеры использования газоразрядной плазмы для стерилизации медицинских инструментов и изделий, в хирургии и косметологии, при лечении отдельных заболеваний и в задачах регенеративной медицины, а также в процессах получения материалов, обладающих повышенной биосовместимостью. Представлена информация о коммерческих установках для плазменной медицины.

Рассматриваются также представления о механизмах воздействия газоразрядной плазмы на высокомолекулярные соединения и биологические объекты. В самостоятельном разделе проанализированы работы, посвященные генерации электронно-пучковой плазмы (ЭПП), исследованию ее свойств и направлениям практического использования.

Автор подчеркивает преимущества электронных пучков по сравнению с другими источниками плазмы и справедливо отмечает, что возможности ЭПП для получения и модификации материалов биомедицинского назначения практически не изучены. Однако результаты обработки природных и синтетических полимерных материалов, опубликованные в литературе, дают основание полагать, что электронно-пучковая плазма может служить весьма перспективным инструментом в процессах получения новых биоактивных веществ и материалов.

Проведенный автором анализ литературных источников позволяет составить адекватное представление о современном состоянии проблемы, оценить ее актуальность и вклад диссертационной работы в развитие рассматриваемого научного направления. Из анализа литературы логично вытекают сформулированные автором цели и задачи диссертационной работы.

Глава 2 содержит описание веществ и материалов, подвергаемых модифицированию в ЭПП-плазме, а также методов анализа структуры и свойств получаемых продуктов, их биологической активности. Подробно описаны процедуры подготовки объектов перед плазмохимической обработкой.

Следует отметить, что автором использован достаточно широкий круг веществ и материалов, включая белки, полисахариды (высокомолекулярный хитин и хитозан с различной молекулярной массой) в виде порошков и пленок, губки на основе альгината натрия и микрокристаллической целлюлозы, порошки, пластины и объемные изделия из титана, углеродные материалы.

Характеристики продуктов деструкции биополимеров изучены с использованием методов электронной и колебательной спектроскопии поглощения, ЯМР-спектроскопии, гель-проникающей хроматографии, MALDI-масс-спектрометрии, а также на основе электрофоретических измерений и ряда других стандартных методик. Состав и структура поверхностных слоев модифицированных материалов и получаемых покрытий исследованы методами растровой электронной микроскопии, ИК-, ОЖЕ-, и рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии. Биологическую активность продуктов определяли по результатам тестов на способность ингибировать агрегацию тромбоцитов, а также показателями антибактериальной и антимикотической активности. Для оценки гемостатических свойств модифицированных губок на основе полисахаридов использован параметр, учитывающий время остановки кровотечения и массу потери крови, которые находили в опытах на животных. Синтезированные покрытия из оксидов титана были испытаны на способность удерживать гидроксиапатит при контакте со средой, имитирующей состав внутриклеточной жидкости.

При описании методик автор дает ссылки на нормативные документы или оригинальные статьи, в которых соответствующие методы подробно описаны.

Оценивая содержание второй главы, можно утверждать, что при выполнении исследований использован комплекс экспериментальных методов, которые могут обеспечить получение надежных данных о структуре и свойствах продуктов плазмохимической обработки, включая их биологическую активность.

Глава 3 посвящена описанию аппаратуры для исследования и реализации процессов получения биоактивных материалов и соединений в электронно-пучковой плазме. Подробно рассмотрены основные блоки экспериментального комплекса: генератор электронного пучка и система его отклонения, реакционная камера, вакуумная система и система формирования плазмообразующей газовой смеси, средства управления током электронного пучка и его измерения, оборудование для измерения давления и состава стабильных компонентов газовых смесей в реакционной камере, температуры обрабатываемых объектов, спектров излучения плазмы. Приведены примеры спектров излучения плазмы и масс-спектров газовой фазы. Основные характеристики элементов комплекса достаточно компактно и информативно отражены в таблице 3.1.1.

В отдельном разделе третьей главы приведены условия экспериментов, включая состав газовых сред, и рассмотрены общие свойства электронно-пучковой плазмы в различных средах. Часть экспериментов была выполнена с использованием гибридной плазмы при инъекции электронного пучка в реакционную камеру, где возбуждался ВЧ разряд от генератора с частотой 13.56 МГц и максимальной мощностью 1 кВт.

Глава 4 отражает изученные автором особенности формирования плазмы при инъекции пучка электронов в объем реактора в присутствии порошков биополимеров. Исследованы два варианта обработки: в первом варианте порошок в кипящем слое сканировался ЭПП, во втором - плазма действовала на порошок, пересыпающийся во вращающемся барабане. Автор отмечает, что второй способ позволяет получать низкомолекулярные хитоолигосахариды в количествах, достаточных для практического использования. В отдельном разделе приведены результаты экспериментов, которые демонстрируют радиальное распределение мощности энергоснабжения в плазме с твердыми дисперсными частицами и распределение температуры частиц.

С помощью фотографической регистрации установлено влияние режимов генерации плазмы на ее однородность и на распределение частиц дисперсной фазы в объеме. Автором, в частности, показано, что при малых давлениях наблюдается радиальный и осевой вынос заряженных дисперсных частиц из плазмы, но это явление может быть подавлено увеличением давления до 5 Торр и выше.

В итоге были установлены основные факторы, которые влияют на распределение мощности энергоснабжения в объеме реактора, на равномерность обработки порошков и устойчивость плазмы в присутствии дисперсной фазы. Эти практически важные результаты использованы при выборе режимов модифицирования порошкообразных материалов.

Глава 5 посвящена исследованию процессов деструкции и модификации белков и полисахаридов в виде порошков или пленок под действием электронно-пучковой плазмы. В этой главе представлен обширный экспериментальный материал, который показывает связь структурно-химических изменений и свойств продуктов с условиями плазмохимической обработки. В частности, найдено, что с лучшими результатами модифицирования материалов дает обработка в среде кислорода или паров воды, но не в плазме инертных газов, то есть инициированная плазмой окислительная деструкция макромолекул может иметь решающее значение.

По мнению оппонента, наибольшую практическую значимость имеют следующие результаты, представленные в данной главе. Автором показано, что низкомолекулярные пептиды - продукты деструкции фибрин-мономера в электронно-пучковой плазме - способны ингибировать агрегацию тромбоцитов. Полученные при деструкции хитозана олигосахариды обладают фунгицидными свойствами и бактерицидными свойствами в отношении кишечной палочки и золотистого стафилококка. Модифицирование с использованием ЭПП пленок хитозана и губок на основе альгината натрия существенно улучшает их гемостатические свойства. В экспериментах с модельным растением

Arabidopsis thaliana показано, что низкомолекулярные водорастворимые продукты деструкции хитозана проявляют фитостимулирующее действие, ускоряя рост корневой системы. Все эти результаты подтверждают потенциальные возможности использования электронно-пучковой плазмы в технологиях получения биоактивных веществ и материалов.

Очень интересным является раздел 3 пятой главы, где автор анализирует возможные вклады отдельных активных компонентов электронно-пучковой плазмы в наблюдаемые изменения структуры, состава и свойств модифицируемых объектов. Такие исследования были выполнены на примере фибрин-мономера, бычьего сывороточного альбумина и пленок хитозана. Результаты опытов с предотвращением (ослаблением) действия отдельных факторов на обрабатываемые объекты привели к выводу о том, что практически все активные компоненты электронно-пучковой плазмы оказывают то или иное влияние на тестируемые объекты, но определяющая роль принадлежит химически активным частицам (атомам и радикалам).

Глава 6 отражает результаты исследований процессов формирования биологически активных покрытий на поверхности изделий из титана, а также получения функциональных материалов с использованием электронно-пучковой и гибридной плазмы. В первых трех разделах главы показана возможность иницированного плазмой окисления поверхности изделий из титана (включая внутреннюю поверхность трубок), исследовано влияние варьируемых параметров обработки на структуру и свойства оксидных слоев, включая гидрофильность и биологическую активность. Выбор объектов модифицирования обусловлен тем, что титан и его сплавы используются в качестве материалов для имплантатов в хирургии и стоматологии, а оксидный слой на поверхности обеспечивает биосовместимость материала. Электронно-пучковая плазма создавалась в среде кислорода, паров воды, смеси аргона с кислородом. Автором изучено влияние состава и давления газа, а также тока электронного пучка на состав и структуру полученных слоев, выбраны оптимальные режимы обработки. Показано, что полученные оксидные слои придают изделиям повышенную гидрофильность и обеспечивают лучшую равномерность осаждения гидроксиапатита из среды, имитирующей состав внутриклеточной жидкости, более высокие значения толщины слоя гидроксиапатита и его адгезии к подложке.

В разделе 6.4 автор предложил способ нанесения биологически активных веществ (в частности, ацетилсалициловой кислоты) на частицы порошков биополимеров путем испарения мишени из активного вещества электронным пучком с одновременным действием на порошок плазмы ВЧ разряда.

В следующем разделе показана возможность получения композиционного биоактивного материала путем осаждения белка тромбина на поверхность гемостатической губки на основе альгината натрия, предварительно активированной в гибридной плазме.

Завершает главу краткое описание экспериментов, в которых автором предприняты попытки ввести атомы азота и серы в структуру графена путем его обработки в гибридной плазме а среде аммиака или гексафторида серы. Представленные в этом разделе материалы следует рассматривать как первые шаги в интересном и перспективном направлении исследований.

Глава 7 посвящена анализу наиболее вероятных механизмов воздействия электронно-пучковой плазмы на обрабатываемые материалы. В качестве основных задач вычислительных экспериментов автор рассматривает, во-первых, расчеты температуры обрабатываемых объектов при заданных параметрах обработки и выбор на этой основе комбинации ускоряющего напряжения, тока электронного пучка, режима сканирования и давления газа, которые обеспечивают требуемую температуру; и во-вторых, оценки плотностей потоков генерируемых в плазме активных частиц на поверхность обрабатываемых материалов. В разделе 7.2 представлены кинетические схемы процессов, которые протекают в ЭПП в гелии, аргоне, парах воды и в кислороде.

В разделе 7.3 автор, опираясь на собственные экспериментальные данные, обсуждает возможные вклады различных активных факторов электронно-пучковой плазмы (бомбардировка поверхности быстрыми электронами, УФ излучение, тормозное излучение, электростатическая зарядка поверхности) в суммарное действие на обрабатываемые материалы.

Блок-схема алгоритма и результаты вычислительных экспериментов с использованием пакетов программ «DOZE» и «MolKin» представлены в разделе 7.4 на примере ЭПП в кислороде, которая была использована для обработки изделий из титана. В результате расчетов найдены аксиальные распределения температуры газа и обрабатываемой поверхности, потоков электронов, ионов, атомарного кислорода, озона и синглетных электронно-возбужденных молекул кислорода на поверхность. Эти результаты, безусловно, имеют как фундаментальное значение, так и полезны для оптимизации целевых процессов.

В разделе 7.5 автор с использованием литературных данных рассматривает возможные химические превращения, которые могут происходить в макромолекулах биополимеров при обработке в электронно-пучковой плазме.

Завершающие разделы главы посвящены сравнению разрабатываемых автором пучково-плазменных методов получения биологически активных соединений и материалов с традиционными химическими, ферментативными и радиационно-химическими технологиями, а также сопоставлению пучково-плазменных реакторов с плазмохимическими реакторами других типов. Здесь автор, суммируя результаты выполненных исследований, выделяет преимущества разрабатываемых технологий и реакторов перед уже существующими и формулирует те актуальные медико-биологические проблемы, для решения которых могут быть использованы пучково-плазменные методы.

В заключении сформулированы основные результаты исследования и выводы.

В целом диссертация Татьяны Михайловны Васильевой отражает очень большой объем экспериментальной и теоретической работы и показывает высокий уровень квалификации автора.

Новизна сформулированных в работе научных положений и выводов не вызывает сомнений. Кратко она может быть охарактеризована следующим образом: автором диссертации предложены новые способы получения ряда биологически активных соединений и материалов, основанные на использовании электронно-пучковой плазмы; предложены технические решения для конструкций реакторов и обоснованы рекомендации по выбору условий реализации разрабатываемых процессов.

Достоверность и обоснованность основных научных положений и выводов диссертации обеспечены большим объемом экспериментальных данных, которые получены с использованием надежных методов, анализом применимости методик к объектам и условиям исследования, а также соответствием полученных результатов теоретическим представлениям и доступным из литературы экспериментальным данным, полученным другими авторами.

Теоретическая и практическая значимость работы. Теоретическая значимость работы обусловлена совокупностью полученных в ней результатов и выводов, которые раскрывают наиболее вероятные механизмы физико-химические процессов, приводящих к получению биологически активных веществ и материалов с использованием электронно-пучковой плазмы. Практическая значимость связана с разработкой рекомендаций по выбору условий реализации этих процессов и их аппаратному оформлению.

Научно-практическая значимость работы подтверждается и тем, что на разных этапах она поддерживалась грантом Министерства образования и науки Российской Федерации, грантом Президента Российской Федерации для поддержки молодых кандидатов наук в области физики и астрономии, а также грантами Российского фонда фундаментальных исследований.

Важно отметить и тот факт, что результаты диссертационной работы использованы при подготовке учебной дисциплины «Плазменно-пучковые технологии».

Оценка содержания и завершенности диссертации. Диссертация Т.М. Васильевой является завершенным научным исследованием, она изложена ясно, характеризуется логичностью построения и внутренним единством структуры. Публикации и автореферат правильно передают содержание диссертации, ее основные результаты и выводы.

Личный вклад автора в представленные в диссертации материалы является определяющим, что не вызывает сомнений. В диссертации и автореферате автор перечисляет те исследовательские группы, совместно с которыми были выполнены отдельные эксперименты. Все положения и данные, заимствованные из литературных источников, сопровождаются корректными ссылками.

Результаты и выводы, полученные в диссертации Т.М. Васильевой, точно и достаточно полно изложены в 50 печатных работах. Основные публикации – 26 статей в рецензируемых журналах и периодических сборниках, включая 17 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией для публикации материалов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук. Девять работ опубликованы без соавторов.

Необходимо отметить, что Татьяна Михайловна Васильева является известным специалистом в области плазмохимии. Основные положения диссертационной работы представлены автором на российских и международных научно-технических конференциях, симпозиумах и семинарах, то есть прошли серьезную апробацию.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертационной работы. Основные достоинства работы отмечены выше. Автором получено большое количество новых результатов, которые обосновывают способы применения электронно-пучковой плазмы для получения биологически активных веществ и материалов. Выявлено влияние параметров плазменной обработки на характеристики получаемых продуктов, даны рекомендации по аппаратурному оформлению процессов и выбору условий их реализации.

Вместе с тем, по содержанию и оформлению диссертации и автореферата есть замечания.

1. Представляется целесообразным сравнить свойства продуктов и модифицированных материалов, получаемых с использованием электронно-пучковой плазмы, с доступными из литературы характеристиками аналогичных объектов, которые получают другими методами (не обязательно плазмохимическими). Такое сопоставление дало бы убедительные доказательства преимуществ разрабатываемых автором методов и подходов.

2. На странице 28 автореферата указано, что "средневесовые молекулярные массы продуктов плазмохимической модификации как хитина, так и хитозана, полученные в оптимальных условиях, варьировались в пределах 570 - 815 кДа, что соответствует набору олигомеров от димера до тетрамера..." Указанные молекулярные массы слишком велики для предполагаемых олигомеров. Очевидно, вкралась опечатка в единицы измерения молекулярной массы.

3. С точки зрения потенциального промышленного использования разрабатываемых технологий немаловажными являются вопросы о производительности установок и об удельных энергозатратах при получении тех или иных продуктов. Оценки этих параметров в диссертации не приводятся.

4. На стр. 225 автор предлагает использовать для прогнозирования биологической активности, достигаемой пучково-плазменным воздействием параметр, численно равный произведению плотности потока активных частиц на обрабатываемую поверхность на время воздействия: $G=qt$. Очевидно, что такой параметр следует рассматривать лишь как первое довольно грубое приближение, поскольку скорость целевой реакции зависит не

только от потока активных частиц на обрабатываемую поверхность, но и от константы скорости гетерогенной реакции, которая может зависеть от температуры. Кроме того, для многоканальных целевых процессов (наличие которых не исключает автор диссертации) этот параметр должен учитывать все каналы, совместное действие которых не всегда аддитивно.

5. В разделе 6.4 диссертации (стр. 243 - 246) автор подробно описывает процедуры нанесения углерода и ацетилсалициловой кислоты на поверхность порошков белков или полисахаридов при совместном действии электронного пучка и плазмы ВЧ разряда, но не приводит характеристик полученных при этом продуктов.

6. В кинетической схеме, использованной при расчетах концентраций активных частиц в электронно-пучковой плазме кислорода (табл. 7.2.4), отсутствуют процессы рекомбинации атомов и дезактивации возбужденных молекул на ограничивающей плазму поверхности или гетерогенные химические реакции этих частиц со стенкой. В то же время, автор предполагает, что именно нейтральные активные частицы отвечают за окисление поверхности титана. Есть ли у автора какие-либо аргументы в подтверждение того, что процессы гетерогенной рекомбинации атомов кислорода и их химические реакции с материалом стенки не существенны в балансе атомов?

7. Учитывая, что в диссертации представлено много новых и практически полезных результатов, вызывает недоумение тот факт, что среди публикаций по теме работы нет патентов.

8. К сожалению, в тексте диссертации и в автореферате встречаются отдельные опечатки, неудачные словосочетания и не вполне корректное использование терминов. Например: аморфный углерод и сера на стр. 244 названы неорганическими соединениями, хотя они являются простыми веществами (состоят из атомов одного сорта). Нельзя согласиться и с термином "ЭПП-стимулированный гидролиз" (стр. 13 диссертации и стр. 27 автореферата) для обозначения стимулированной плазмой окислительной деструкции полисахаридов. В подписи к рис. 14 автореферата использован термин "свипирование" вместо термина "развертка" или "сканирование".

Высказанные замечания не ставят под сомнение основные научные положения и выводы, сформулированные в диссертации, не снижают научной и практической значимости полученных автором результатов и не влияют на общее положительное впечатление от диссертационной работы.

Соответствие диссертации и автореферата требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней»

Диссертация Татьяны Михайловны Васильевой является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны положения, совокупность которых можно классифицировать как научное достижение в области физики плазмы. В диссертации сформулированы новые принципы организации технологических процессов получения биоактивных соединений и материалов, основанные на действии электронно-пучковой плазмы, приведены новые

технические решения плазменных установок для реализации этих процессов, обоснованы рекомендации выбору условий осуществления процессов.

Таким образом, диссертация Татьяны Михайловны Васильевой "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, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора технических наук по специальности 01.04.08 – физика плазмы.

Доктор физико-математических наук по специальности 02.00.04 - физическая химия, главный научный сотрудник лаборатории «Химия гибридных наноматериалов и супрамолекулярных систем» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук

Валерий Александрович Титов



16 сентября 2016 г.

Почтовый адрес: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1, ИХР РАН

Контактный телефон: +79109892979

Адрес электронной почты: tva@isc-ras.ru, titov25@gmail.com

Подпись д.ф.-м.н. Титова Валерия Александровича заверяю.

Ученый секретарь Института химии растворов им. Г.А. Крестова
Российской академии наук
кандидат химических наук

Ю.П. Пуховский

Почтовый адрес: 153045, г. Иваново, ул. Академическая, 1, ИХР РАН

Контактный телефон: +7(4932)336259

Адрес электронной почты: adm@isc-ras.ru

