

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Бардаковой Ксении Николаевны  
«Влияние структуры и физико-механических свойств трехмерных биodeградируемых  
полимерных материалов на их биосовместимость и клеточную адгезию»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук  
по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения

Одной из многообещающих альтернатив для удовлетворения возросшего спроса на донорские органы и ткани является формирование трехмерных матриц (конструкций), которые служат подложкой для выращивания клеток и тканей вне организма, обеспечивают регенерацию и укрепление его поврежденных частей. При разработке подобных трехмерных матриц исследователю необходимо осуществить комплексную работу по целому ряду направлений. Прежде всего требуется подобрать подходящую по свойствам химическую форму или состав биоматериала. Далее важен выбор метода формирования трехмерных матриц, при этом особенно актуальными являются лазерные технологии быстрого прототипирования, которые позволяют создать матрицы строго определенной геометрии, с настраиваемой пористостью и свойствами поверхности (локальным модулем упругости, шероховатостью). Наконец, для регулирования физико-механических свойств сформированных матриц, повышения биосовместимости, контроля клеточной адгезии и роста клеток часто необходимо использовать методы пост-обработки, например травление поверхности, плазменную обработку, электроспиннинг и прочие.

Автореферат диссертации Бардаковой К.Н. посвящен разработке ряда биосовместимых фотополимеризующихся композиций (ФПК) на основе природного полисахарида хитозана, разветвленного фоточувствительного полилактида и диакрилата полиэтиленгликоля; их структурированию методами лазерной стереолитографии и комплексному исследованию свойств получаемых матриц, в том числе после их обработки в среде сверхкритического диоксида углерода ( $\text{scCO}_2$ ) и нанесения армирующих шаблонов на коллагеновые материалы (т.н. «гибридные материалы»).

Впервые из ФПК на основе хитозана получен широкий ряд биodeградируемых материалов различной конфигурации: полимерные носители, пленочные и губчатые конструкции и трехмерные матрицы. Продемонстрировано, что с ростом степени замещения хитозана аллильными фрагментами может быть увеличен диапазон оптимальных скоростей сканирования лазерным излучением. Также показано, что стереохимический состав привитых цепей хитозана влияет на параметры лазерного структурирования методом двухфотонной полимеризации и механические свойства трехмерных матриц: ФПК, основанная на сополимере хитозана с олиго(D,L)-лактидом, демонстрирует более широкое окно параметров печати, при этом сформированные структуры характеризуются большим модулем упругости в сравнении с сополимером хитозана с олиго(L,L)-лактидом.

Весьма перспективным для дальнейшего продолжения работы и интересным с точки зрения замены процедуры химического сшивания коллагеновых биоматериалов выглядит предложенный в диссертации комбинированный подход: УФ-сшивание коллагена в присутствии флавиномононуклеотида и последующее нанесение с помощью лазерной 3D-печати армирующих шаблонов из полилактида. При таком способе на коллагеновом материале формируются участки не только с различными механическими

свойствами, но и с разным химическим составом, что автор диссертации использует для направленного роста первичных мышечных фибробластов и мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека. В целом, предложенный подход представляется актуальным для обработки децеллюляризованных материалов как с точки зрения их укрепления, так и регулирования клеточного заселения.

Особенно стоит отметить детальное исследование хитозановых биоматериалов до и после обработки в среде  $\text{scCO}_2$ . Так показано, что при обработке трехмерных конструкций происходит десорбция несвязанной воды и несшитых компонентов ФПК (диакрилата полиэтиленгликоля) и последнее приводит к отсутствию цитотоксического действия на фибробласты NIH 3T3. После обработки в среде  $\text{scCO}_2$  уменьшается средняя шероховатость, растёт контактный угол смачивания, снижаются поверхностная энергия и полярность конструкций. Исходя из полученных результатов, выглядят перспективными дальнейшие исследования с тканеспецифичными клетками, чувствительными к нанотопографии, например, нейрональными клетками. В целом, использование  $\text{scCO}_2$  актуально с точки зрения создания экологически чистых «зеленых» производств, следовательно, представляет практическую значимость для пост-обработки полимерных биоматериалов для регенеративной медицины.

Таким образом, можно заключить, что диссертационная работа Бардаковой К.Н. является своевременной и актуальной, содержит новую научную и практическую информацию. Достоверность результатов диссертации подтверждается использованием широкого набора современных методов анализа формируемых биоматериалов и всесторонним исследованием их биосовместимости и клеточной адгезии экспериментами *in vivo* и *in vitro*.

По теме диссертации опубликовано 11 статей в индексируемых журналах (из списка ВАК и систем цитирования Web of Science и Scopus), запатентован способ структурирования гидрогелевых биоматериалов и методика их последующего упрочнения в  $\text{scCO}_2$ . Результаты диссертации обсуждены на 26 международных и российских конференциях.

В качестве нескольких замечаний, не уменьшающих ценность данной работы, хотелось бы отметить следующее:

1. Для получения стабильных трехмерных структур на основе аллилхитозана в качестве сшивающего агента использовался диакрилат полиэтиленгликоля с молекулярными массами 700 Да и 2000 Да. Однако из данных, представленных в автореферате, неясно, оказывает ли молекулярная масса сшивающего агента влияние на свойства хитозановых биоматериалов (размер пор, набухание и шероховатость)?

2. Сообщается, что оптимальная адгезия мезенхимальных стволовых клеток костного мозга человека наблюдается для образцов, полученных на основе аллилхитозана со степенью замещения 10 % и 20 %, однако не указана молекулярная масса сшивающего агента (стр. 14), используемого для получения перспективных хитозановых биоматериалов.

3. Для сшитых коллагеновых плёнок, армированных фоточувствительным разветвленным олиго(D,L-лактидом), обнаружена флуоресценция. Тогда как исходные сшитые коллагеновые плёнки флуоресценцией не обладали. С чем автор работы связывает появление этого физического явления в армированных коллагеновых пленках?

Основываясь на информации, изложенной в автореферате, можно заключить, что диссертация «Влияние структуры и физико-механических свойств трехмерных биodeградируемых полимерных материалов на их биосовместимость и клеточную адгезию» полностью соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, предъявляемым ВАК РФ к кандидатским диссертациям. Автор диссертации, Бардакова Ксения Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения.

Главный научный сотрудник лаборатории катализа  
полимеризационных процессов Учреждения  
Белорусского государственного университета  
«Научно-исследовательский институт  
физико-химических проблем»  
кандидат химических наук (02.00.06 – высокомолекулярные соединения), доцент

Василенко Ирина Владимировна

Почтовый адрес: г. Минск, ул. Ленинградская, 14  
Тел.: +37517-209-51-75  
e-mail: vasilenkoi@bsu.by

Подпись к.х.н. Василенко Ирины Владимировны заверяю

