

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 24.1.243.01, СОЗДАННОГО
НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ
НАУКИ ФЕДЕРАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ЦЕНТРА ХИМИЧЕСКОЙ
ФИЗИКИ ИМ. Н.Н. СЕМЕНОВА РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК,
ПО ДИССЕРТАЦИИ
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № _____

Решение диссертационного совета от 17 октября 2024 года № 16

О присуждении Бардаковой Ксении Николаевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата химических наук.

Диссертация «Влияние структуры и физико-механических свойств трехмерных биodeградируемых полимерных материалов на их биосовместимость и клеточную адгезию» по специальности 1.4.7. – «Высокомолекулярные соединения» принята к защите 27 июня 2024 года (протокол № 14) диссертационным советом 24.1.243.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра химической физики им. Н.Н. Семенова Российской академии наук, 119991, г. Москва, ул. Косыгина, д. 4, созданного по приказу Рособнадзора №105нк от 11 апреля 2012 г.

Соискатель Бардакова Ксения Николаевна, 05.06.1993 года рождения, в 2016 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева».

В 2022 году была прикреплена к Федеральному государственному бюджетному образовательному учреждению высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева» для сдачи кандидатских экзаменов без освоения программ научно-педагогических кадров в аспирантуре (адъюнктуре). Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов выдано в 2023г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева»

Работает научным сотрудником в Национальном исследовательском центре "Курчатовский институт".

Диссертация выполнена в лаборатории лазерной химии Института фотонных технологий Федерального научно-исследовательского центра "Кристаллография и фотоника" Российской академии наук.

Научный руководитель – доктор химических наук, Тимашев Петр Сергеевич, Научно-технологический парк биомедицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России, научный руководитель.

Официальные оппоненты:

Мелик-Нубаров Николай Сергеевич – доктор химических наук, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, кафедра

высокомолекулярных соединений, лаборатория функциональных полимеров и полимерных материалов, ведущий научный сотрудник,

Сивцов Евгений Викторович – доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)", факультет химии веществ и материалов, профессор,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук, г. Москва, в своем положительном отзыве, подписанном Семеновой Марией Германовной, доктором химических наук, главным научным сотрудником, заведующим лабораторией функциональных свойств биополимеров, и Монаховой Татьяной Вадимовной, кандидатом химических наук, старшим научным сотрудником лаборатории физико-химии композиций синтетических и природных полимеров, указали, что диссертацию можно считать законченной научно-исследовательской работой, в которой решается задача по разработке новых полимерных материалов и трехмерных конструкций биомедицинского назначения с важными свойствами для дальнейшего применения в регенеративной медицине и тканевой инженерии. Диссертационная работа соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым ВАК России к кандидатским диссертациям. Автор диссертации, Бардакова Ксения Николаевна, заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 – Высокомолекулярные соединения.

Соискатель имеет 43 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 13 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 11 работ, получено 2 патента РФ.

В диссертационной работе отсутствует заимствованный материал без ссылки на автора и (или) источник заимствования, а также результаты научных работ, выполненных в соавторстве, без ссылок на соавторов.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. **Bardakova K.N.** Tailoring the collagen film structural properties via direct laser crosslinking of star-shaped polylactide for robust scaffold formation / **Bardakova K.N.**, Grebenik E.A., Minaev N. V, Churbanov S.N., Moldagazyeva Z., Krupinov G.E., Kostjuk S. V, Timashev P.S. // *Materials Science and Engineering: C* – 2020. – Т. 107 – С.110300.
2. Lzhko A.E. Supercritical Fluid Treatment of Three-Dimensional Hydrogel Matrices Obtained from Allylchitosan by Laser Stereolithography / Lzhko A.E., **Bardakova K.N.**, Shavkuta B.S., Churbanov S.N., Markov M.A., Akopova T.A., Parenago O.O., Grigoryev A.M., Timashev P.S.,

Lunin V. V., Bagratashvili V.N. // Russian Journal of Physical Chemistry B – 2018. – Т. 12 – № 7 – С.1144–1151.

3. Demina T.S. Two-photon-induced microstereolithography of chitosan-g-oligolactides as a function of their stereochemical composition / Demina T.S., **Bardakova K.N.**, Minaev N.V., Svidchenko E.A., Istomin A.V., Goncharuk G.P., Vladimirov L.V., Grachev A.V., Zelenetskii A.N., Timashev P.S., Akopova T.A. // Polymers – 2017. – Т. 9 – № 7 – С.302.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

От ведущей организации – Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук (ФГБУН ИБХФ РАН).

Отзыв положительный, содержит следующие критические замечания:

1. Полезно было бы провести систематическое исследование изменения размеров агрегатов в зависимости от концентрации производных хитозана, а не только от степени замещения функциональных групп аллильными фрагментами.
2. В качестве компьютерных моделей хитозановых конструкций автор использует пластины с отверстиями и цилиндрические структуры с прорезями различной конфигурации. Может ли автор прокомментировать выбор подобной геометрии конструкций?
3. В работе нет никакой информации о коэффициентах набухания и биодegradации для полученных коллагеновых материалов. Исследование этих вопросов выглядит необходимым, учитывая предполагаемое использование.
4. Основные результаты и выводы автор приводит только в автореферате. Желательно также в заключении диссертации дать не только перспективы развития темы диссертации, но и выводы по работе.
5. Текст диссертации хорошо оформлен, однако, много информации вынесено в Приложения к диссертации. Было бы удобнее для восприятия результатов и их обсуждения более подробно дать в основном содержании диссертации полученные результаты по биосовместимости и имплантации полимерных конструкций, тем более диссертация имеет яркую практическую направленность.

От Мелик-Нубарова Николая Сергеевича (официального оппонента) – доктора химических наук, ведущего научного сотрудника кафедры высокомолекулярных соединений лаборатории функциональных полимеров и полимерных материалов Химического факультета Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова.

Отзыв положительный, содержит следующие критические замечания:

- 1) При написании работы автор обнаружил прекрасное владение материалом и всеми деталями работы, но не считал необходимым провести обобщения и попытаться взглянуть на свою работу с точки зрения общенаучного контекста. Работа бы сильно выиграла., если бы в начале каждой новой части автор подробно обсуждал, как устроен тот тип материалов, которые используются в данном разделе и что удалось выяснить нового.

2) Новые и вторичные результаты излагаются вперемешку, автор не пытается вычленить новые результаты и сравнить полученные в работе результаты с материалами недавно опубликованных работ других авторов.

3) На стр. 111 при обсуждении возможных побочных процессов при получении пленочных гибридных материалов полоса при 879 см^{-1} интерпретируется как эпоксидная группа. Меня удивила эта трактовка, поскольку образование эпоксида в водной среде представляется несколько сомнительным.

4) Из текста работы я не понял, каким образом водонерастворимый полилактид смешивали с коллагеновой губкой для достижения его равномерного распределения по образцу?

От Сивцова Евгения Викторовича (официального оппонента) – доктора химических наук, доцента, профессора факультета химии веществ и материалов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)".

Отзыв положительный, содержит следующие критические замечания:

1. Хотелось бы увидеть в тексте диссертации обоснование выбранного направления модификации хитозана прививкой аллильных групп. Почему именно аллильных при имеющемся разнообразии вариантов введения в состав хитозана более реакционноспособных винильных групп, чем содержащиеся в составе аллильного фрагмента?

2. В работе часто некорректно приводится запись погрешности определения физико-химических величин. Например, как следует понимать запись в табл. 3 « $604,0 \pm 108,1$ », где недостоверным является уже третий разряд числа?

3. Когда речь идет о ковалентной сшивке полимеров обычно приводится определение содержания золь и гель фракций, как главной характеристики продукта сшивки, определяющей остальные свойства материала, прежде всего его физико-механику. Проводился ли такой анализ в работе?

От Бурдуковского Виталия Федоровича – доктора химических наук, доцента, заместителя директора по научной работе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Байкальского института природопользования Сибирского отделения Российской академии наук, и **Холхоева Бато Чингисовича** – кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории химии полимеров Федерального государственного бюджетного учреждения науки Байкальского института природопользования Сибирского отделения Российской академии наук.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

От Василенко Ирины Владимировны – кандидата химических наук, доцента, главного научного сотрудника лаборатории катализа полимеризационных процессов Учреждения Белорусского государственного университета «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем».

Отзыв положительный, содержит замечания:

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 косного 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?

От Смирнова Михаила Александровича – кандидата химических наук, старшего научного сотрудника лаборатории № 23 «Полимерных биоматериалов и систем» Филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Петербургский институт ядерной физики» им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт» – Институт высокомолекулярных соединений.

Отзыв положительный, содержит замечание:

Автор изучает механические характеристики материалов весьма подробно, в том числе исследует локальную жесткость поверхности полученных каркасов. Однако, из текста автореферата остается не ясным влияет ли объемная или локальная жесткость материала на адгезию и/или пролиферацию клеток на поверхности полученных каркасов?

От Рожковой Натальи Николаевны – доктора химических наук, заведующей лабораторией физико-химических исследований наноматериалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института геологии Карельского научного центра Российской академии наук, старшего научного сотрудника.

Отзыв положительный, замечаний не содержит.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается:

Мелик-Нубаров Николай Сергеевич – доктор химических наук, специалист в области синтеза функциональных полимеров и получения биodeградируемых полимерных материалов, изучает закономерности взаимодействия полимеров с клетками.

Сивцов Евгений Викторович – доктор химических наук, доцент, специалист в области синтеза и характеристики композиционно однородных сополимеров, получения полимерных систем для трехмерной печати, в том числе для иммобилизации биологически активных веществ.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля Российской академии наук (ФГБУН ИБХФ РАН). Ведущая организация широко известна своими теоретическими и

экспериментальными научными исследованиями в области создания функциональных полимерных композиционных материалов с заданными свойствами, в том числе биоразлагаемых полимерных композиций на основе синтетических и природных биоразлагаемых полимеров и соединений. Фундаментальные и прикладные научные работы связаны с изучением количественных основ физических и химических процессов в биополимерах, полимерных композитах, наноматериалах, также с исследованием структур и функций биомакромолекул и физиологически активных соединений современными физическими методами. Исследования в данных областях отражены в публикациях ученых ведущей организации в российских и международных изданиях.

Официальные оппоненты и ведущая организация не имеют совместных проектов и публикаций в соавторстве с соискателем.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны фотополимеризующиеся композиции (ФПК) на основе аллилзамещенных производных хитозана и диакрилата полиэтиленгликоля и ФПК на основе разветвленного тетрафункционального полилактида для формирования методами лазерной стереолитографии биodeградируемых трехмерных конструкций биомедицинского назначения;

доказана перспективность использования пост-обработки в среде сверхкритического диоксида углерода (scCO_2) для регулирования свойств поверхности биodeградируемых материалов (шероховатости, локального модуля упругости, углов смачивания, поверхностной энергии) и повышения их биосовместимости;

предложен новый подход для получения упрочненных коллагеновых биodeградируемых материалов, способных контролировать клеточное поведение, заключающийся в фотохимическом сшивании коллагеновой основы с последующим лазерно-индуцированным нанесением армирующих шаблонов из фоточувствительного полилактида.

Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что:

изучены зависимости деформационно-прочностных характеристик, гидродинамического диаметра агрегатов, оптимальных параметров трехмерной печати и адгезии мезенхимальных стволовых клеток (МСК) человека от степени замещения хитозана аллильными фрагментами и стереохимического состава привитых цепей хитозана;

установлены взаимосвязи между геометрией армирующего шаблона, параметрами лазерной обработки и механическими характеристиками коллагеновых конструкций.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

созданы трехмерные биodeградируемые конструкции на основе производных хитозана при имплантации которых отсутствовали некротические и островоспалительные изменения тканей. Хорошая совместимость микроструктур с первичной культурой

гиппокампа и формирование на их поверхности морфологически полноценной нейронной сети представляет интерес с точки зрения их использования для нейротрансплантации;

созданы губчатые и пленочные гибридные материалы на основе коллагена и фоточувствительного полилактида, способные регулировать пространственное положение клеток. Предложенные условия лазерно-индуцированного нанесения армирующего полилактидного шаблона могут быть перспективны для замены химического сшивания коллагеновых материалов, в том числе децеллюляризованных.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты диссертации получены с использованием прецизионного оборудования и современных методов характеристики полимерных материалов. Воспроизводимость предложенных условий структурирования и пост-обработки биodeградируемых материалов подтверждается проведенными на больших выборках натурными экспериментами (*in vitro*, *in vivo*). Полученные экспериментальные данные согласуются с частично имеющимися в литературе данными других авторов, опубликованы в рецензируемых отечественных и международных журналах и патентах, представлены на научных конференциях.

Личный вклад соискателя состоит в:

участии в анализе и обработке литературных данных, на основании которых сформулированы цель и задачи исследования. Соискателем лично получены фоточувствительные композиции на основе природных и синтетических биodeградируемых полимеров, сформированы фотосшитые, пористые и армированные образцы, разработаны схемы отмывки конструкций, исследованы характеристики набухания и смачиваемости, в том числе рассчитана поверхностная энергия и ее составляющие, проведены исследования методами УФ-, ИК-спектromетрии, СЭМ, флуоресцентной и ИК-микроскопии, оценена пористость. Соискатель участвовала в формировании трехмерных конструкций методами лазерной стереолитографии и в последующей их обработке в сверхкритическом диоксиде углерода, в исследовании механических свойств конструкций методом наноиндентометрии, в подготовке полимерных образцов для клеточных и *in vivo* экспериментов. Соискатель выполняла обработку, интерпретацию и обобщение полученных результатов, участвовала в написании статей, заявок на патенты и представляла доклады на научных конференциях.

Результаты работы могут быть использованы в научных организациях и вузах, занимающихся синтезом фоточувствительных биосовместимых полимеров и получением трехмерных полимерных конструкций для задач регенеративной медицины и тканевой инженерии: ИСПМ РАН, МГУ, ИБХФ РАН, РТУ-МИРЭА, ИНЭОС РАН, Первый МГМУ, РХТУ, ННГУ, ИВС РАН, БИП СО РАН и ряде других.

Автореферат и публикации полностью отражают основное содержание диссертации.

В ходе защиты диссертации не было высказано критических замечаний

Соискатель Бардакова ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы

На заседании 17 октября 2024 года диссертационный совет принял решение: за решение научной задачи по созданию на основе природных и синтетических биodeградируемых полимеров трехмерных биосовместимых материалов с регулируемыми поверхностными, механическими свойствами и способных поддерживать направленный клеточный рост, что имеет важное значение для развития отрасли биосовместимых полимерных материалов для регенеративной медицины и тканевой инженерии, присудить Бардаковой К.Н. ученую степень кандидата химических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 15 человек, из них 5 докторов химических наук, участвовавших в заседании, из 21 человека, входящих в состав совета, проголосовали «за» – 15, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Заместитель председателя
диссертационного совета

Баженов Сергей Леонидович

Ученый секретарь
диссертационного совета

Ладыгина Татьяна Александровна

Дата оформления заключения: 18 октября 2024 г.

