

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 208.055.01,
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО
БЮДЖЕТНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И
ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
КАНДИДАТА МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 15.10.2019 г. № 6

О присуждении Бобровой Марии Михайловне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Разработка и исследование скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени для биоинженерных конструкций», по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы принята к защите 14 августа 2019 года, протокол № 6/к диссертационным советом Д 208.055.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, дом 1, действующего на основании приказа Минобрнауки России №105/нк от 11 апреля 2012 года.

Соискатель Боброва Мария Михайловна, 1993 года рождения, в 2015 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «биофизика».

В сентябре 2019 года закончила аспирантуру по направлению «биологические науки» Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

С 2015 года работает в лаборатории бионанотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в настоящее время – в должности лаборанта-исследователя. Для выполнения диссертации была прикреплена в лабораторию бионанотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, с 04.09.2017 г. по 31.08.2019 г., приказ № 23/1-ул от 31.08.2017 г.

Диссертация выполнена в лаборатории бионанотехнологий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор биологических наук, профессор **Агапов Игорь Иванович**, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий лабораторией бионанотехнологий.

Официальные оппоненты:

Посыпанова Галина Ароновна - доктор биологических наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», ведущий научный сотрудник лаборатории клеточной биологии и молекулярной медицины Курчатовского комплекса НБИКС-природоподобных технологий.

Манухов Илья Владимирович - доктор биологических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)», заведующий лабораторией молекулярной генетики.

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), в своем **положительном** отзыве, подписанном **Луниным Владимиром Глебовичем**, доктором биологических наук, заведующим лабораторией биологически активных наноструктур Федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, указала, что работа Бобровой Марии Михайловны является актуальной. В ходе диссертационной работы были разработаны авторские методы получения биodeградируемых конструкций на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и композитных скаффолдов из фиброина шелка в виде пленок, изучена их структура и биологические свойства. Методом сканирующей зондовой нантомографии изучены и охарактеризованы с высоким разрешением микро- и наноструктурные особенности биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени. В экспериментальной модели заживления полнослойной раны кожи доказан высокий регенеративный потенциал биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени. На основе полученных результатов предварительных исследований структуры и биологических свойств разработанные биodeградируемые скаффолды следует рекомендовать для проведения дальнейших доклинических исследований, поскольку

описанные в работе методы позволят создать высокоэффективные персонализированные изделия для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Диссертационная работа Бобровой М.М. на тему: «Разработка и исследование скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени для биоинженерных конструкций», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, является самостоятельным законченным научно-квалификационным исследованием, в котором решена важная научно-практическая задача – доказано наличие высокого регенеративного потенциала в модели *in vivo* конструкций на основе децеллюляризованной ткани печени, в том числе композитных скаффолдов на основе фиброина шелка, с включенными в состав микрочастицами межклеточного матрикса. По своей актуальности, научной новизне, объему проведенного исследования, практической значимости и методическому уровню диссертационная работа полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013г. №842 (в редакции постановления Правительства РФ от 21.04.2016г. №335), предъявляемых к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а сам автор достоин присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы.

Соискатель имеет **13 опубликованных статей**, из них **по теме диссертации 13 статей**, в том числе **10 статей в рецензируемых научных изданиях**, входящих в перечень ВАК РФ и **3 статьи** в зарубежных журналах. Получено **5 патентов РФ на изобретение**.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Боброва М.М., Сафонова Л.А., Агапова О.И., Крашенинников М.Е., Шагидулин М.Ю., Агапов И.И. Децеллюляризация ткани печени как перспективная технология получения пористого матрикса для тканевой

инженерии и регенеративной медицины // Современные технологии в медицине. - 2015. - Том 7. - №4. - С. 6-13

2. Сафонова Л.А., Боброва М.М., Агапова О.И., Архипова А.Ю., Гончаренко А.В., Агапов И.И. Пленки на основе фиброина шелка для заживления полнослойной раны кожи у крыс // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2016. - Том 18. - №3. - С. 80-83.

3. Efimov A.E., Agarova O.I., Safonova L.A., Bobrova M.M., Volkov A.D., Khamkhash L., Agarov I.I. Cryo scanning probe nanotomography study of the structure of alginate microcarriers // RSC Advances. – 2017. - №7. - P. 8808-8815.

4. Ефимов А.Е., Агапова О.И., Сафонова Л.А., Боброва М.М., Агапов И.И. Трехмерный анализ микро- и наноструктуры биоматериалов и клеток методом сканирующей зондовой крионанотомографии // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. - Том 19. - №4. - С.78-87.

5. Боброва М.М., Сафонова Л.А., Агапова О.И., Ефимов А.Е., Агапов И.И. Анализ пролиферативной активности клеток в микрочастицах, полученных из децеллюляризованной ткани печени и почки // Вестник трансплантологии и искусственных органов. - 2018. - Том 20. - №4. - С. 69-75.

Работы посвящены получению биосовместимых конструкций для тканевой инженерии и регенеративной медицины, а также изучению их структуры и биологических свойств *in vitro* и *in vivo*. Все работы написаны в соавторстве, содержат подлинные и подтвержденные данные. Недостоверные сведения об опубликованных работах в диссертации отсутствуют.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы от:

- доктора медицинских наук, профессора, заведующей кафедрой глазных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), **Гавриловой Натальи Александровны;**

- кандидата биологических наук, младшего научного сотрудника лаборатории молекулярной биофизики Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова» Российской академии наук (г. Москва), **Соловьевой Дарьи Олеговны.**

Отзывы подтверждают, что автором были разработаны методики получения спектра биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени, изучены их структура, механические и биологические свойства *in vitro* и показан высокий регенеративный потенциал полученных конструкций *in vivo*, что позволяет считать эти конструкции перспективными для применения в тканевой инженерии и регенеративной медицине. **Все отзывы положительные, принципиальных замечаний не содержат.**

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается следующим:

Посыпанова Галина Ароновна - доктор биологических наук, имеет большой опыт в области клеточной биологии, автор многочисленных научных работ по теме исследования,

Манухов Илья Владимирович - доктор биологических наук, является одним из ведущих специалистов по исследованиям особенностей взаимодействия клеток с наночастицами и наноструктурированными материалами.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации - один из крупнейших высокотехнологичных научных центров России, в котором накоплен обширный опыт исследований в области биоматериалов, тканевой инженерии и регенеративной медицины.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны методики, которые позволяют получить биodeградируемые скаффолды на основе децеллюляризованной ткани печени крысы;

предложено использование биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D композитных скаффолдов в виде пленок из фиброина шелка в качестве конструкций для тканевой инженерии и регенеративной медицины;

доказаны отсутствие цитотоксического эффекта биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени, эффективность использования полученных конструкций для культивирования клеток, высокий регенеративный потенциал полученных конструкций в экспериментальной модели *in vivo*;

введены новые методики получения биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени путем включения в состав скаффолдов макрочастиц децеллюляризованной ткани печени в качестве композитной добавки для улучшения биологических свойств, а также методики исследования их микро- и наноструктуры и регенеративного потенциала *in vitro* и *in vivo*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана целесообразность использования децеллюляризованной ткани для получения биосовместимых биodeградируемых конструкций на ее основе, а также использования макрочастиц децеллюляризованной ткани в качестве композитных добавок;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс современных биохимических, физико-химических, цитологических и гистологических методов исследования, а также метод

сканирующей зондовой нанотомографии для изучения микро- и наноструктурных особенностей полученных конструкций;

изложены доказательства биосовместимости полученных конструкций в системах *in vitro* и *in vivo* и высокого регенеративного потенциала полученных конструкций;

раскрыты существенные различия в структуре и биологических свойствах биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени;

изучены микро- и наноструктура, физико-химические и биологические свойства полученных биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени;

проведена модернизация существующих методов получения и применения конструкций на основе децеллюляризованной ткани печени, а также скаффолдов на основе фиброина шелка, методов изучения их структуры и биологических свойств.

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

разработаны и внедрены в практику лаборатории бионанотехнологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России и Общества с ограниченной ответственностью «СНОТРА» (Участник Фонда Сколково) **технология децеллюляризации ткани печени и метод получения композитных скаффолдов на основе фиброина шелка, технология исследования биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени методом сканирующей зондовой нанотомографии, что подтверждено соответствующими актами внедрения;**

определены перспективы применения биодеградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в тканевой инженерии и регенеративной медицине;

создан комплекс методик для получения и анализа структуры и биологических свойств биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени;

представлены результаты предварительных исследований структуры и биологических свойств биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D композитных скаффолдов в виде пленок из фиброина шелка, которые позволяют рекомендовать данные конструкции для проведения доклинических исследований с целью их использования в тканевой инженерии и регенеративной медицине.

Оценка достоверности результатов выявила:

Результаты получены на сертифицированном оборудовании;

теория улучшения биосовместимости скаффолдов за счет включения в состав компонентов межклеточного матрикса согласуется с опубликованными зарубежными экспериментальными данными по теме диссертации;

идея создания композитных скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани базируется на анализе зарубежных экспериментальных работ по исследованию биосовместимых материалов и конструкций на их основе в области тканевой инженерии и регенеративной медицины;

использовано сравнение собственных данных с результатами, полученными ранее по рассматриваемой проблеме зарубежными авторами;

установлено качественное совпадение собственных результатов с данными, представленными в зарубежных источниках;

использованы современные методики сбора и обработки исходной информации, адекватные статистические методики, объем исследования достаточен для получения детальной и объективной информации, необходимой для обоснования выводов.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в постановке цели и задач исследования, самостоятельном составлении плана экспериментальных исследований. Автором самостоятельно разработаны методики получения биodeградируемых скаффолдов на основе децеллюляризованной ткани печени в виде макрочастиц, фрагментов межклеточного матрикса и 2D композитных скаффолдов в виде пленок из фиброина шелка, а также проведены эксперименты по изучению структуры полученных конструкций методами сканирующей электронной микроскопии, сканирующей зондовой микроскопии и сканирующей зондовой нанотомографии; изучены свойства полученных конструкций и их биосовместимость *in vitro* и *in vivo*.

На заседании 15 октября 2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Бобровой М.М. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 22 человек, из них 16 докторов наук по специальности 14.01.24 – трансплантология и искусственные органы, в том числе 6 докторов биологических наук, участвовавших в заседании, из 29 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 22 человека, «против» – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор



Готьё С.В.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат ветеринарных наук

Волкова Е.А.

15.10.2019 г.