

УТВЕРЖДАЮ:

Проректор по научной работе  
и цифровому развитию  
ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»  
доктор физ.-мат. наук, профессор  
Алексей Александрович Короновский



09 2024 года

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» по диссертации Савельевой Марии Сергеевны «Влияние наноструктурированных материалов на основе карбоната кальция и поликапролактона на регенеративные процессы *in vivo*» на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2. — «Биофизика», выполненной в Научном медицинском центре ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского».

Тема диссертационной работы утверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» от 14.11.2014 г. № 139-Д, переутверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» от 15.11.2021 г. № 165-Д, переутверждена приказом ректора ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» от 04.07.2023 г. № 137-Д.

С 2018 года Савельева Мария Сергеевна работает в лаборатории «Дистанционно управляемые системы для тераностики» Научного медицинского центра ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», в настоящее время – в должности младшего научного сотрудника.

В 2014 году Савельева М. С. окончила ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по специальности 150601 «Материаловедение и технология новых материалов» с присвоением квалификации «Инженер».

В 2018 году Савельева М. С. окончила аспирантуру ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по направлению 03.06.01 «Физика и астрономия», направленность «Биофизика», с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Справка о сданных кандидатских экзаменах № 49-2023 выдана 23.06.2023 г. Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Научный руководитель – Горин Дмитрий Александрович, доктор химических наук, профессор Центра фотоники и квантовых материалов Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования «Сколковский институт науки и технологий» - утвержден приказом ректора от 04.07.2023 г., № 137-Д, представил положительный отзыв о диссертации и соискателе.

Научную экспертизу диссертация проходила на совмещенном заседании Научного медицинского центра и кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации.

На заседании присутствовали:

1. Тучин Валерий Викторович, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой оптики и биофотоники СГУ, руководитель Научного медицинского центра СГУ.

2. *Генина Элина Алексеевна*, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
3. *Симоненко Георгий Валентинович*, доктор физико-математических наук, профессор кафедры оптики и биофотоники СГУ.
4. *Иноземцева Ольга Александровна*, кандидат химических наук, заместитель руководителя Научного медицинского центра СГУ по инновациям.
5. *Бучарская Алла Борисовна*, кандидат биологических наук, заместитель руководителя Научного медицинского центра СГУ по медицинским исследованиям.
6. *Караваев Анатолий Сергеевич*, доктор физико-математических наук, заведующий кафедрой динамического моделирования и биомедицинской инженерии СГУ.
7. *Хлебцов Борис Николаевич*, доктор физико-математических наук, директору ФИЦ СНЦ РАН.
8. *Сердобинцев Алексей Александрович*, кандидат физико-математических наук, и.о. заведующего лабораторий биомедицинской фотоакустики и “Дистанционно управляемые системы для тераностики” Научного медицинского центра СГУ, доцент кафедры материаловедения, технологии и управления качеством СГУ.
9. *Свенская Юлия Игоревна*, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории “Дистанционно управляемые системы для тераностики” Научного медицинского центра СГУ.
10. *Браташов Даниил Николаевич*, кандидат физико-математических наук, доцент кафедры инноватики СГУ.
11. *Лазарева Екатерина Николаевна*, кандидат физико-математических наук, ведущий инженер учебной лаборатории атомной физики, квантовой электроники и спектроскопии СГУ.
12. *Кожевников Илья Олегович*, заведующий учебной лаборатории по полупроводниковой электронике СГУ.
13. *Гуслякова Ольга Игоревна*, старший научный сотрудник лаборатории “Дистанционно управляемые системы для тераностики” Научного медицинского центра СГУ.
14. *Сурков Юрий Игоревич*, младший научный сотрудник лаборатории биомедицинской фотоакустики Научного медицинского центра СГУ.
15. *Серебрякова Изабелла Анатольевна*, инженер учебной лаборатории атомной физики, квантовой электроники и спектроскопии, институт физики СГУ.
16. *Горин Дмитрий Александрович*, доктор химических наук, профессор центра фотоники и фотонных материалов Сколковского института науки и технологий.

Рецензенты диссертации:

*Хлебцов Борис Николаевич*, доктор физико-математических наук, директор ФИЦ СНЦ РАН представил положительный отзыв.

*Горячева Ирина Юрьевна*, доктор химических наук, профессор, директор Института химии СГУ представила положительный отзыв.

*Щеголев Сергей Юрьевич*, доктор химических наук, профессор по кафедре органической и биорганической химии СГУ, представил положительный отзыв

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Диссертация Савельевой М.С. посвящена разработке подходов к созданию новых функциональных композитных структур на основе биосовместимых и биомиметических компонентов и изучению биологической реакции организма на интеграцию данных структур в ткани.

## Научная новизна исследования

1. Показана возможность формирования сплошных покрытий на основе ватерита (фактор заполнения волокон ватеритом  $92\pm 2\%$ ) на поверхности нетканых матриц на основе поликапролактона с помощью ультразвуковой (УЗ) минерализации (в течение 30 с, при частоте 35 кГц и плотности мощности  $0.64 \text{ Вт/см}^3$ ).
2. Продемонстрировано, что формирование ватеритного покрытия на поверхности волокон нетканых полимерных матриц обеспечивает повышение выживаемости клеток (нормальных дермальных фибробластов человека) *in vitro*.
3. Показано, что разработанные нетканые матрицы с ватеритными покрытиями обладают высокой степенью биосовместимости при подкожной имплантации белым крысам *in vivo*.
4. Продемонстрирована возможность нормализации интенсивности васкуляризации при иммобилизации таниновой кислоты в ватеритные покрытия нетканых полимерных матриц при их подкожной имплантации в область холки белым крысам *in vivo*.
5. Установлено, что имплантация нетканых полимерных матриц с ватеритным покрытием в зону дефекта бедренной кости белых крыс приводит к ускорению процесса образования новой костной ткани *in vivo* по сравнению с матрицами без ватеритного покрытия.
6. Показана возможность стимуляции остеогенеза при иммобилизации ЦФ в ватеритные покрытия нетканых полимерных матриц при их имплантации в дефект бедренной кости крыс *in vivo*.
7. Продемонстрировано, что ватеритные покрытия, модифицированные частицами серебра, на поверхности нетканых полимерных матриц позволяют повысить коэффициент усиления КР сигнала.

## Научная и практическая значимость

Разработаны новые гибридные нетканые матрицы, обладающие высокими показателями биосовместимости, остеокондуктивности, остеоиндуктивности и остеоинтеграции за счет присутствия на поверхности их волокон ватеритного покрытия, которое выступает в роли биофизического и биохимического стимула, влияющего на биологическую реакцию организма. Данные матрицы могут быть использованы для создания новых функциональных имплантов, предназначенных для восстановления дефектов костной ткани. Иммобилизация биологически активных веществ в ватеритное покрытие матриц позволяет повысить регенеративный потенциал такого имплантационного материала. Так, например, ведение таниновой кислоты способно обеспечивать регуляцию интенсивности васкуляризации, а применение щелочной фосфатазы позволяет ускорять остеогенез и стимулировать восстановление структурно-функциональной целостности дефекта костной ткани.

Таким образом, результаты работы закладывают основу для создания новых перспективных материалов для нужд регенеративной медицины, а также создают предпосылки повышения эффективности терапии заболеваний опорно-двигательной системы.

Полученные данные о возможности усиления эффекта ГКР путем модификации разработанных гибридных нетканых матриц частицами серебра говорят о перспективности использования таких материалов в качестве платформ для идентификации и мониторинга молекул, участвующих в биологических процессах.

## Апробация работы:

Основные результаты диссертационной работы были представлены на российских и международных конференциях: Результаты работы докладывались и обсуждались на следующих конференциях: "Science of Future" (17-20 сентября 2014 г., Санкт-Петербург,

Россия); 6th International Conference «Nanoparticles, nanostructured coatings and microcontainers: technology, properties, applications» (21-24 мая 2015 г., Саратов, Россия); 7th International Conference «Nanoparticles, nanostructured coatings and microcontainers: technology, properties, applications» (12-15 мая 2016 г., Томск, Россия); 5th Belgian Symposium on Tissue Engineering (4-5 мая 2017 г, Левен, Бельгия); 1st Nano Bio Materials and Raman Characterization Workshop & Raman4Clinics (13-15 сентября 2017 г, Гент, Бельгия); Nanomaterials in Biomedical Sciences. Flanders Training Network Life Sciences (f-Tales) (19-20 сентября 2017 г., Гент, Бельгия); 25th Anniversary Conference "Biomaterials in Medicine and Veterinary Medicine" (13-16 октября 2017 г., Ритро, Польша); British Council Researcher Links Workshop "Prevention of microbial contamination of biomaterials for tissue regeneration and wound healing" (1-3 октября 2018 г., Ланкастер, Великобритания); IV International Conference on Metamaterials and Nanophotonics, METANANO 2019 (15 - 19 июля 2019 г., Санкт-Петербург, Россия); UK-Russia Workshop "Patient-tailored biomaterials for tissue regeneration, combating microbial contamination and drug delivery" (2-4 октября 2019 г., Ланкастер, Великобритания); Saratov Fall Meeting'22, 10th International Symposium "Optics and Biophotonics" (26-30 сентября 2022 г. Саратов, Россия); Saratov Fall Meeting'23, 11th International Symposium "Optics and Biophotonics" (25-29 сентября 2023 г. Саратов, Россия).

### **Личный вклад**

Личный вклад автора состоит в самостоятельном выполнении представленных в диссертации экспериментальных исследований, разработке методик минерализации и нанесения гибридных покрытий, исследовании образцов методами спектрофотометрии, обработке и интерпретации полученных данных, а также проведении анализа литературы по соответствующей тематике. При использовании результатов, полученных в соавторстве, приведены ссылки на соответствующие источники.

**Достоверность результатов исследования** в диссертационной работе подтверждается хорошей воспроизводимостью полученных результатов, их соответствием данным, полученным другими авторами и опубликованным в современной литературе, а также фактом прохождения их критического рассмотрения рецензентами перед публикацией. Достоверность экспериментальных результатов была обеспечена применением современной измерительной аппаратуры, сертифицированной в соответствии с международными стандартами качества, и использованием стандартизированных методик проведения измерений. Все выявленные и сформулированные в работе закономерности основаны на строгом анализе полученных результатов с помощью принятых статистических методов обработки данных.

### **Соответствие диссертации научной специальности**

Диссертация Савельевой Марии Сергеевны «Влияние наноструктурированных материалов на основе карбоната кальция и поликапролактона на регенеративные процессы *in vivo*», посвященная разработке подходов к созданию новых функциональных композитных структур на основе биосовместимых и биомиметических компонентов и изучению биологической реакции организма на интеграцию данных структур в ткани соответствует научной специальности 1.5.2. – Биофизика в части п. 1.4, п.3, п.4.

### **Полнота изложения материалов диссертации в научных работах, опубликованных соискателем**

По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, включая 14 статей в изданиях, входящих в перечень рекомендованных ВАК при Минобрнауки РФ и библиографические базы данных Web of Science (WoS) и Scopus, включая 8 работ, относящиеся к Q1 (WoS), и 3 тезисов докладов.

## Статьи в журналах и сборниках трудов ВАК, Scopus и Web of Science

1. **M. S. Savelyeva**, A. A. Abalymov, G. P. Lyubun, I. V. Vidyasheva, A. M. Yashchenok, T. E. L. Douglas, D. A. Gorin, B. P. Parakhonskiy. Vaterite coatings on electrospun polymeric fibers for biomedical applications // *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. – 2017. – Т. 105. – №. 1. – С. 94-103 (Q1, IF 3.9).
2. A. N. Ivanov, **M. S. Saveleva**, M. N. Kozadaev, O. V. Matveeva, Yu. E. Sal'kovskiy, G. P. Lyubun, D. A. Gorin, I. A. Norkin. New Approaches to Scaffold Biocompatibility Assessment // *BioNanoScience*. – 2019. – Т. 9. – №. 2. – С. 395-405 (Q3, IF 3).
3. A. N. Ivanov, **M. S. Saveleva**, M. O. Kurtukova, S. V. Kustodov, E. V. Gladkova, V. V. Blinnikova, I. V. Babushkina, B. V. Parakhonskiy, V. Yu. Ulyanov, I. A. Norkin. Particularities of bone regeneration in rats after implantation of polycaprolactone scaffold mineralized with vaterite with adsorbed tannic acid // *Bulletin of experimental biology and medicine*. – 2019. – Т. 167. – №. 2. – С. 275-278.
4. A. N. Ivanov, Y. A. Chibrikova, **M. S. Saveleva**, V. V. Ostrovskij, I. A. Norkin. Effect of local modulation in enzymatic homeostasis on bone turnover marker dynamics in blood at substituting femur defects with vaterite scaffolds // *Russian Open Medical Journal*. - 2020. – V. 9. - I. 4. – С. 1-4.
5. A. N. Ivanov, Y. A. Chibrikova, **M. S. Saveleva**, A. S. Rogozhina, I. A. Norkin, Biocompatibility of Polycaprolactone Scaffold Providing Targeting Delivery of Alkaline Phosphatase // *Cell and Tissue Biology*. -2021.-V. 15. – I.3. - С. 301-309.
6. **M. S. Saveleva**, A. N. Ivanov, M. O. Kurtukova, V. S. Atkin, A. G. Ivanova, G. P. Lyubun, A. V. Martuyukova, E. I. Cherevko, A. K. Sargsyan, A. S. Fedonnikov, I. A. Norkin, A. G. Skirtach, D. A. Gorin, B. V. Parakhonskiy. Hybrid PCL/CaCO<sub>3</sub> scaffolds with capabilities of carrying biologically active molecules: Synthesis, loading and in vivo applications // *Materials Science and Engineering: C*. – 2018. – Т. 85. – С. 57-67 (Q1, IF 7.9).
7. И. А. Норкин, Иванов А. Н., М. О. Куртукова, **М. С. Савельева**, А. В. Мартюкова, Д. А. Горин, Б. В. Парахонский. Особенности микроциркуляторных реакций при субкутанной имплантации поликапролактоновых матриц, минерализованных ватеритом // *Саратовский научно-медицинский журнал* – 2018. - Т. 14 - №1. - С. 35-41.
8. C. Müderrisoglu, **M. S. Saveleva**, A. A. Abalymov, L. V. d. Meeren, A. Ivanova, V. S. Atkin, B. V. Parakhonskiy, A. G. Skirtach Nanostructured Biointerfaces Based on Bioceramic Calcium Carbonate/Hydrogel Coatings on Titanium with an Active Enzyme for Stimulating Osteoblasts Growth// *Advanced Materials Interfaces* – 2018. - Т. 5. – №. 19. – С. 1800452 (Q1, IF 4.3).
9. A. A. Ivanova, D. S. Syromotina, S. N. Shkarina, R. Shkarin, A. Cecilia, V. Weinhardt, Tilo Baumbach, **M. S. Saveleva**, D. A. Gorin, T. E. L. Douglas, B. V. Parakhonskiy, A. G. Skirtach, P. Cools, N. Geyter, R. Morent, C. Oehr, M. A. Surmeneva, R. A. Surmenév. Effect of low-temperature plasma treatment of electrospun polycaprolactone fibrous scaffolds on calcium carbonate mineralisation // *RSC advances*. – 2018. – Т. 8. – №. 68. – С. 39106-39114 (Q1, IF 3.9).
10. А. Н. Иванов, М. О. Куртукова, М. Н. Козадаев, Д. А. Тяпкина, С. В. Кустодов, **М. С. Савельева**, И. О. Бугаева, Б. В. Парахонский, Е. А. Галашина, Е. В. Gladkova, И. А. Норкин. Оценка биосовместимости поликапролактоновых матриц, минерализованных ватеритом, при субкутанных имплантационных тестах у белых крыс // *Саратовский научно-медицинский журнал* – 2018. - Т. 14 - №3. - С. 451-456.
11. **M. S. Saveleva**, A. Vladescu, C. Cotrut, L. V. d. Meeren, M. Surmeneva, R. Surmenev, B. Parakhonskiy, A G Skirtach. The effect of hybrid coatings based on hydrogel, biopolymer and inorganic components on the corrosion behavior of titanium bone implants // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2019. – Т. 7. – №. 43. – С. 6778-6788 (Q1, IF 6.1).
12. **M. S. Saveleva**, K. Eftekhari, A. A. Abalymov, T. E. L. Douglas, D. V. Volodkin, B. V. Parakhonskiy, A. G Skirtach. Hierarchy of hybrid materials—The place of inorganics-in-

- organics in it, their composition and applications //Frontiers in chemistry. – 2019. – Т. 7. – С. 179<sup>8</sup>(Q1, IF 3.8).
13. **M. S. Saveleva**, E. S. Prikhozhenko, D. A. Gorin, A. G Skirtach, A. M. Yashchenok, B. V. Parakhonskiy. Polycaprolactone-based, porous CaCO<sub>3</sub> and Ag nanoparticle modified scaffolds as a SERS platform with molecule-specific adsorption //Frontiers in Chemistry. – 2020. – Т. 7. – С. 888 (Q1, IF 3.8).
  14. **M. S. Saveleva**, E. V. Lengert, D. A. Gorin, B. V. Parakhonskiy, A. G. Skirtach. Polymeric and lipid membranes—from spheres to flat membranes and vice versa // Membranes. – 2017. – Т.7. - № 3. – С. 44.
  15. **M. S. Saveleva**, A. N. Ivanov, E. S. Prikhozhenko, A. M. Yashchenok, B. V. Parakhonskiy, A. G. Skirtach, Y. I. Svenskaya. Hybrid functional materials for tissue engineering: synthesis, in vivo drug release and SERS effect //JPhCS. – 2020. – Т. 1461. – №. 1. – С. 012150.
  16. **M. S. Saveleva**, A. N. Ivanov, J. A. Chibrikova, A. A. Abalymov, M. A. Surmeneva, R. A. Surmenev, B. V. Parakhonskiy, M. V. Lomova, A. G. Skirtach, I. A. Norkin. Osteogenic Capability of Vaterite-coated Nonwoven Polycaprolactone Scaffolds for in vivo Bone Tissue Regeneration // Macromolecular Bioscience. – 2021. -DOI: 10.1002/mabi.202100266 (Q1, IF 4.4).
  17. **M. S. Saveleva**, P. A. Demina. Composite hydrogel gellan gum-based materials with CaCO<sub>3</sub> vaterite particles //Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия Физика. – 2023. – Т. 23. – №. 3. – С. 245-253.

### **Общая оценка диссертации**

Диссертационная работа Савельевой Марии Сергеевны «Влияние наноструктурированных материалов на основе карбоната кальция и поликапролактона на регенеративные процессы *in vivo*» является законченной научно-квалификационной работой, содержащей подходы к решению актуальной задачи медицинской биофизики, заключающейся в повышении эффективности регенеративных процессов (остеогенеза, ангиогенеза) в области дефекта в соединительных и костных тканях в ответ на имплантацию гибридных полимерных матриц. В диссертации определены способы улучшения регенеративных свойств (биосовместимости, остеокондуктивности, и остеоинтеграции) нетканых полимерных матриц с помощью формирования на них биомиметического покрытия на основе ватерита, а также придания им терапевтической функциональности путем иммобилизации биологически активных веществ в данное покрытие. Исследован процесс регенерации тканей в присутствии гибридных полимерных матриц на модели подкожной имплантации и имплантации в дефект бедренной кости на белых крысах *in vivo*. Продемонстрирована эффективность ватеритного покрытия на полимерных матрицах для интенсификации процесса формирования новой костной ткани в дефекте бедренной кости белых крыс *in vivo*, и улучшения остеоинтеграции имплантированной матрицы с краями дефекта. Изучено влияние биологически активных веществ (таниновой кислоты, щелочной фосфатазы), иммобилизованных в ватеритные покрытия нетканых полимерных матриц, на процессы ангиогенеза, остеогенеза и остеоинтеграции в тканях *in vivo*. В частности, выявлена возможность стабилизации стенок новообразованных кровеносных сосудов при имплантации нетканых гибридных матриц, содержащих таниновую кислоту. Также выявлена возможность полного закрытия дефекта в кортикальной пластине бедренной кости белой крысы на 28 день после имплантации нетканых гибридных матриц, содержащих щелочную фосфатазу, а также заполнение 63.0 % матрицы новой костной тканью. В качестве дополнительного направления применения гибридных полимерных матриц, была проведена оценка эффективности использования данных матриц в качестве ГКР платформ при их модификации частицами серебра.

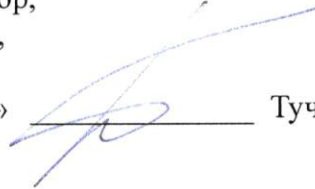
Диссертация выполнена на высоком научном уровне с применением современных методов исследований. Основные результаты диссертации опубликованы в научных статьях и материалах конференций.

Диссертация Савельевой Марии Сергеевны «Влияние наноструктурированных материалов на основе карбоната кальция и поликапролактона на регенеративные процессы *in vivo*» рекомендуется к защите на соискание учёной степени кандидата физико-математических наук по специальности 1.5.2.-Биофизика как удовлетворяющая критериям, установленным пп. 9-11, 13, 14 действующего «Положения о присуждении учёных степеней» для кандидатских диссертаций.

Заключение принято на совмещенном заседании Научного медицинского центра и кафедры оптики и биофотоники ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г.Чернышевского» с приглашением специалистов по профилю диссертации. На заседании присутствовали 16 человек, из них в голосовании приняли участие 6 докторов наук и 6 кандидатов наук по профилю диссертации. Результаты голосования: «за» - 12 чел., «против» - нет, «воздержались» - нет, протокол №04/24 от 13 марта 2024 г.

**Председатель заседания**

доктор физико-математических наук, профессор,  
заведующий кафедрой оптики и биофотоники,  
руководитель научного медицинского центра  
ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского»



Тучин Валерий Викторович

