

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.003.03, созданного при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), по диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук

аттестационное дело № 74.02-18/204–2025

решение диссертационного совета от 10 октября 2025 года, протокол № 3

О присуждении Бикмулиной Полине Юрьевне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему «Фабрикация гидрогелевых тканеинженерных конструкций на основе мезенхимных стромальных клеток с использованием методов 3D биопечати и фотобиомодуляции в красном и ближнем инфракрасном диапазоне» в виде рукописи по специальностям 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия и 1.5.22. Клеточная биология принята к защите 27 июня 2025 г. (протокол заседания №2) диссертационным советом ДСУ 208.003.03, созданным при ФГАОУ ВО Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, строение 2 (приказ ректора от 19.09.2024 г. № 1493/Р).

Соискатель Бикмулина Полина Юрьевна, 1997 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» в 2021 году по направлению «Биология». В 2021 году зачислена в число аспирантов 1-ого курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе подготовки научно-педагогических кадров в аспирантуре по направлению 06.06.01 Биологические науки. Отчислена из аспирантуры в 2025 году в связи с окончанием обучения.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов №22/195 от 10.11.2022 г. выдана в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

С 2023 года работает в должности руководителя Дизайн-центра «Биофабрика» Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук выполнена в Институте регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

доктор химических наук, профессор ТИМАШЕВ ПЕТР СЕРГЕЕВИЧ, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Институт регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины, и.о. директора, Научно-технологический парк биомедицины, научный руководитель;

кандидат биологических наук, доцент КОШЕЛЕВА НАСТАСЬЯ ВЛАДИМИРОВНА, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), лаборатория клинических смарт-нанотехнологий, заведующий лабораторией, Институт регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины, доцент.

Официальные оппоненты:

КУДАН ЕЛИЗАВЕТА ВАЛЕРЬЕВНА – гражданка Российской Федерации, доктор биологических наук, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС», научно-образовательная лаборатория тканевой инженерии и регенеративной медицины, заведующий лабораторией;

ШЕВАЛЬ ЕВГЕНИЙ ВАЛЕРЬЕВИЧ – гражданин Российской Федерации, доктор биологических наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского, лаборатория ультраструктуры клеточного ядра, заведующий лабораторией.

Оппоненты дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации в своем положительном отзыве, составленном доктором биологических наук, профессором ШАНГИНОЙ ОЛЬГОЙ РАТМИРОВНОЙ, заведующим лабораторией консервации тканей Всероссийского центра глазной и пластической хирургии, и доктором биологических наук МУСИНОЙ ЛЯЛЕЙ АХИЯРОВНОЙ, ведущим научным сотрудником Всероссийского центра глазной и пластической хирургии, указали, что диссертационная работа Бикмулиной Полины Юрьевны на тему «Фабрикация гидрогелевых тканеинженерных конструкций на основе мезенхимных стромальных клеток с использованием методов 3D биопечати и фотобиомодуляции в красном и ближнем инфракрасном диапазоне» является законченной самостоятельной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной для биоинженерии, биомеханики и клеточной биологии актуальной задачи по фабрикации гидрогелевых тканеинженерных конструкций на основе мезенхимных стромальных клеток с использованием методов 3D биопечати и фотобиомодуляции в красном и ближнем инфракрасном диапазоне, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 г. (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского

Университета № 0787/Р от 24 мая 2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Бикмулина Полина Юрьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия и 1.5.22. Клеточная биология.

Соискатель имеет 25 опубликованных работ по теме диссертации, общим объемом 9,56 печатных листа, в том числе 2 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus, 4 оригинальные научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Web of Science, 1 оригинальная научная статья в изданиях, индексируемых в международной базе Springer, 12 публикаций в иных изданиях, 3 обзорных статьи, 3 патента. Авторский вклад – 80%.

Наиболее значительные работы по теме диссертации:

1. **Bikmulina P.**, Kosheleva N., Efremov Yu. et al. Building a tissue: gingiva- and adipose-derived mesenchymal cell spheroids' survivability and functionality after 3D extrusion bioprinting // Bioprinting. – 2023. – V. 32. –№ e00279. [**Scopus, Web of Science**]
2. **Bikmulina P.**, Kosheleva N., Efremov Yu. et al. 3D or not 3D: a guide to assess cell viability in 3D cell systems // Soft Matter. – 2022. – V. 18, №11. – P. 2222-2233. [**Scopus**]
3. **Bikmulina P.**, Kosheleva N., Shpichka A. et al. Beyond 2D: effects of photobiomodulation in 3D tissue-like systems // Journal of Biomedical Optics. – 2020. – V. 25, №4. – P. 1-16. [**Scopus, Web of Science**]

На автореферат диссертации поступили отзывы от: доктора медицинских наук, директора Научно-исследовательского института биотехнологий «БиоТех» федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – ВОЛОВОЙ ЛАРИСЫ ТЕОДОРОВНЫ; доктора медицинских наук, заведующего лабораторией клеточно-тканевого культивирования федерального государственного бюджетного

учреждения «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака» Министерства здравоохранения Российской Федерации – ПОПАНДОПУЛО АНДРЕЯ ГЕННАДИЕВИЧА; кандидата биологических наук, доцента кафедры физиологии, клеточной биологии и биотехнологии, заместителя директора по научной работе Института естественных наук федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Удмуртский государственный университет» – ЧЕРЕНКОВА ИВАНА АНАТОЛЬЕВИЧА; кандидата биологических наук, заведующего лабораторией регенеративной медицины Научно-исследовательского института экспериментальной онкологии и биомедицинских технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации – КАШИНОЙ АЛЕКСАНДРЫ ВИКТОРОВНЫ; доктора биологических наук, ведущего научного сотрудника отдела биокинетики Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» - ЧИСТЯКОВА ДМИТРИЯ ВИКТОРОВИЧА; кандидата биологических наук, ведущего научного сотрудника федерального государственного бюджетного учреждения науки Института цитологии Российской академии наук Министерства науки и высшего образования Российской Федерации – НАЩЕКИНОЙ ЮЛИИ АЛЕКСАНДРОВНЫ.

Отзывы положительные, критических замечаний не содержат.

Выбор официальных оппонентов обоснован тем, что они являются известными специалистами в данной области и имеют публикации по теме диссертации в рецензируемых научных журналах.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации выбрано в качестве

ведущей организации в связи с тем, что научные направления, разрабатываемые данным учреждением, соответствуют профилю и специальностям представленной диссертации, сотрудники имеют публикации в рецензируемых научных журналах.

В связи с тем, что диссертация выполнена по двум специальностям 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия и 1.5.22. Клеточная биология в состав диссертационного совета с правом решающего голоса на разовую защиту введены 3 доктора наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (Блинова Екатерина Валериевна, доктор медицинских наук, профессор ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Затолокина Мария Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО Курский государственный медицинский университет Минздрава России – членов диссертационного совета ДСУ 208.001.31 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (приказ 0864/Р от 18.07.2022 г.); Бураков Антон Владимирович, доктор биологических наук, ФГБОУ ВО Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова).

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработан состав биочернил на основе гидрогеля и мезенхимных стромальных клеток, осуществлен комплексный подбор компонентов для создания биосовместимых чернил на основе модифицированных производных природных полимеров, обеспечивающих оптимальные реологические свойства для экструзии и поддерживающие клеточную жизнеспособность;

создан протокол 3D экструзионной биопечати тканеинженерных конструкций на основе разработанных биочернил с оптимизированными параметрами процесса (давлением, скоростью экструзии, диаметром сопла, температурой печати), обеспечивающий непрерывную и стабильную биопечать трехмерных конструкций;

разработан подход к оценке жизнеспособности и функциональности 3D тканеинженерных конструкций, включающий в себя комплекс

стандартизированных тестов для определения жизнеспособности, метаболической, пролиферативной и миграционной активности, способности к дифференцировке;

установлен оптимальный режим фотобиомодуляции для мезенхимных стромальных клеток, подтвержденный по комплексу критериев, включая максимальное повышение метаболической активности и пролиферативного потенциала МСК при отсутствии признаков цитотоксичности или окислительного стресса;

установлены основные мишени фотобиомодуляции в красном и ближнем инфракрасном диапазоне для мезенхимных стромальных клеток, в частности, цитохром с-оксидаза (комплекс IV) для света в красной области спектра и комплексы I и IV для света в ближней инфракрасной области спектра;

установлены эффекты фотобиомодуляции в красном и ближнем инфракрасном диапазоне для мезенхимных стромальных клеток в 3D условиях, показано, что облучение приводит к статистически значимому увеличению жизнеспособности и метаболической активности МСК в трехмерных конструкциях по сравнению с контролем;

разработан комплексный протокол 3D биопечати и фотобиомодуляции для получения жизнеспособных и функциональных тканеинженерных конструкций, регламентирующий временные интервалы воздействия облучения, продолжительность культивирования тканеинженерных конструкций.

Теоретическая значимость проведенного исследования обоснована тем, что:

доказаны отсутствие токсичности и адгезивность биочернил на основе фибрина и желатина для мезенхимных стромальных клеток по результатам комплексного анализа биосовместимости разработанных биочернил, который включал оценку непосредственной жизнеспособности клеток с помощью флуоресцентных, биохимических и спектрофотометрических методов, а также анализ морфологии клеток в трехмерных условиях;

установлено, что конструкции, полученные методом 3D биопечати, обладают высокой плотностью и способствуют метаболической активности клеток, за счет более гомогенного распределения клеточного компонента биочернил по объему

конструкции, что также приводит к более высокой плотности клеток на сроках культивирования 14-21 день;

выявлена необходимость использования комплекса методов оценки различных клеточных параметров для корректного анализа жизнеспособности объемных тканеинженерных конструкций;

установлено, что основной клеточной мишенью фотобиомодуляции является IV комплекс дыхательной цепи митохондрий, что подтверждалось значительным увеличением потребления кислорода клетками после облучения, а также нивелированием эффектов ФБМ при применении специфических блокаторов компонентов дыхательной цепи митохондрий ;

установлено, что фотобиомодуляция с длинами волн 633 нм и 840 нм имеют различные дополнительные механизмы воздействия на клетки, помимо общего механизма, задействующего IV комплекс дыхательной цепи, разные диапазоны облучения обладают специфическими эффектами: свет с длиной волны 633 нм преимущественно влиял на метаболизм на более ранних сроках (до 2ч), облучение 840 нм значительно дополнительно оказывало влияние на I комплекс на более поздних временах – до 4ч;

продемонстрировано, что фотобиомодуляция позволяет повысить выживаемость напечатанных конструкций, а также повысить продукцию АТФ и метаболическую активность клеток в их составе, увеличивая долю жизнеспособных клеток в напечатанных конструкциях на 25-30% по сравнению с контрольной группой через 14 суток после печати; также отмечалось статистически значимое увеличение уровня АТФ на 40-45%;

показана возможность использования разработанного протокола комбинированной 3D биопечати и фотобиомодуляции для создания жизнеспособных и функциональных тканеинженерных конструкций на основе мезенхимных стромальных клеток человека, полученные конструкции сохраняли структурную целостность и высокую клеточную жизнеспособность в течение 14 суток культивирования.

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

разработаны и внедрены основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации в учебный процесс Института регенеративной медицины Научно-технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) «Введение в регенеративную медицину», «Биопринтинг», «3D принтинг» по направлениям подготовки (специальностям) 31.05.01 «Лечебное дело», 31.05.02 «Педиатрия», 06.04.01 «Биология», 28.04.03 «Наноматериалы», 22.04.01 «Материаловедение и технологии материалов», (акт № 516 от 14.10.2024 г.);

разработаны нетоксичные и адгезивные биочернила на основе фибрина и желатина для мезенхимных стромальных клеток человека;

разработана методика анализа жизнеспособности объемных тканеинженерных конструкций на основе комплекса методов оценки различных клеточных параметров;

доказано, что фотобиомодуляция позволяет повысить выживаемость напечатанных конструкций, а также повысить продукцию АТФ и метаболическую активность клеток в их составе.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

результаты получены на сертифицированном оборудовании с использованием современных методик сбора и обработки исходной информации, эксперименты проводились в достаточном числе повторений согласно действующим нормативным документам;

теория построена на результатах анализа отечественной и зарубежной литературы, представленной по тематике диссертационного исследования;

идея базируется на анализе и обобщении теоретических и практических сведений из существующих научных исследований, касающихся разработки

состава биочернил, создания протокола биопечати, контроля качества и использования метода фотобиомодуляции для целей тканевой инженерии;

использованы клеточные, физико-химические и молекулярно-биологические методы для создания и анализа тканеинженерных конструкций;

использована статистическая обработка результатов, основанная либо на расчете критерия Стьюдента, либо на использовании однофакторного или двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для сравнения переменных и расчета р-значений для определения статистически значимых различий в средних значениях.

Выводы основаны на результатах исследования, соответствуют поставленным задачам, хорошо аргументированы. Практические рекомендации обоснованы результатами исследования и имеют высокую научно-практическую значимость.

Автореферат соответствует содержанию диссертации.

Личный вклад состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационной работы. Автор самостоятельно занимался постановкой цели и задач исследования, также тщательно изучал литературу по заданной тематике. Самостоятельно проведены экспериментальные исследования, результаты которых получены исключительно самим автором или при его определяющем или непосредственном участии. Автору принадлежит ведущая роль в характеристике первичных культур мезенхимных стромальных клеток и гидрогелей различного состава, разработке способа 3D биопечати на основе сфероидов из мезенхимных стромальных клеток и анализа биологических свойств полученных биоэквивалентов. Автор принимал участие в апробации результатов исследований, а также в написании публикаций, выступал с полученными данными на всероссийских и международных конференциях, представляя результаты в виде устных и стендовых докладов.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные

результаты диссертации, и по своей актуальности, научной новизне, методическому уровню исполнения, объему проведенного исследования, теоретической и научно-практической значимости полученных результатов, обоснованности выводов соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор Бикмулина Полина Юрьевна заслуживает ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия и 1.5.22. Клеточная биология.

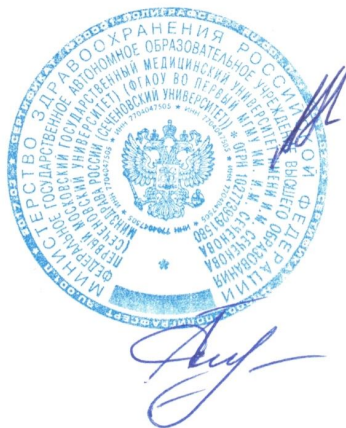
В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было. В процессе заседания были заданы уточняющие вопросы, на которые соискатель Бикмулина Полина Юрьевна дала исчерпывающие ответы.

На заседании 10 октября 2025 года диссертационный совет принял решение: за решение научно-практической задачи по разработке способа получения тканеинженерных конструкций с использованием методов 3D биопечати и фотобиомодуляции, имеющей существенный вклад для теории и практики в биоинженерии и клеточной биологии, что имеет важное значение для специальностей 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия и 1.5.22. Клеточная биология, присудить Бикмулиной Полине Юрьевне ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет, в количестве 12 человек, присутствовавших на заседании, из них 6 по специальностям, рассматриваемой диссертации (3 доктора наук по специальности 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия (биологические науки) и 3 доктора наук по специальности 1.5.22. Клеточная биология (биологические науки), из 12 человек,

входящих в состав совета, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: за присуждение ученой степени - 12, против присуждения ученой степени – нет, недействительных бюллетеней – нет.

**Заместитель председателя
диссертационного совета**



А.Н. Лукашев

**Ученый секретарь
диссертационного совета**

А.И. Шпичка

«13» октября 2025 г.