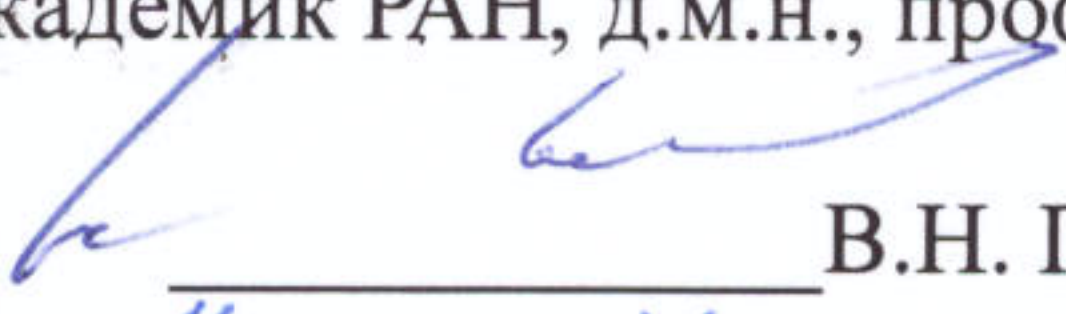


«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
академик РАН, д.м.н., профессор




В.Н. Павлов
«11» сентября 2025г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертационной работы 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», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям:

1.1.10. Биомеханика и биоинженерия и 1.5.22. Клеточная биология

Актуальность темы диссертационной работы

Разработка функциональных тканеинженерных конструкций для регенеративной медицины представляет одну из наиболее сложных и значимых задач современной биоинженерии. Особую актуальность приобретает создание трехмерных клеточно-инженерных систем, способных воспроизводить сложную архитектуру и функциональные свойства нативных тканей. Несмотря на значительный прогресс в области 3D-биопечати, сохраняются серьезные ограничения, связанные с низкой выживаемостью клеток в процессе биофабрикации и последующем культивировании, что существенно снижает регенеративный потенциал создаваемых конструкций.

Повреждение клеточных структур под воздействием механических нагрузок при экструзии, УФ-излучения при фотополимеризации и оксидативного стресса значительно ограничивает эффективность существующих подходов. В этом контексте особое значение приобретает разработка комплексных стратегий, сочетающих технологии биопечати с методами физической стимуляции клеточной активности. Применение фотобиомодуляции в красном и ближнем инфракрасном диапазоне представляет особый интерес благодаря ее способности неинвазивно модулировать метаболические процессы и влиять на клеточные функции посредством митохондриальных механизмов.

Целью представленного исследования стала разработка подхода к созданию гидрогелевых тканеинженерных конструкций на основе мезенхимных стромальных клеток (МСК) с комбинированным применением методов 3D-биопечати и фотобиомодуляции (ФБМ).

Современные исследования активно развивают направления, связанные с созданием биомиметических гидрогелевых систем, оптимизацией параметров биопечати и применением физических методов стимуляции регенерации. Комбинация этих подходов способна обеспечить значительное улучшение качества тканеинженерных конструкций и их функциональных характеристик.

Таким образом, представленная работа отражает современные тенденции развития регенеративной медицины и соответствует актуальным научно-практическим задачам в области тканевой инженерии, биофабрикации и клеточных технологий, открывая новые перспективы для создания эффективных тканеинженерных конструкций, в том числе для клинического применения.

Связь работы с планом соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Бикмулиной П.Ю. на тему: «Фабрикация гидрогелевых тканеинженерных конструкций на основе мезенхимных стромальных клеток с использованием методов 3D биопечати и фотобиомодуляции в красном и ближнем инфракрасном диапазоне» выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ, проводимых в Институте регенеративной медицины Научно-

технологического парка биомедицины ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научная новизна исследования и полученных результатов

В рамках данной работы впервые была разработана комплексная технология создания гидрогелевых тканеинженерных конструкций на основе мезенхимных стромальных клеток с применением методов 3D-биопечати и фотобиомодуляции в красном (633 нм) и ближнем инфракрасном (840 нм) диапазонах. Впервые предложен оригинальный состав модифицированного фотосшиваемого фибрин-желатинового гидрогеля с оптимизированными реологическими характеристиками, обеспечивающий высокую жизнеспособность клеток в процессе экструзионной биопечати и последующего культивирования. Впервые установлены оптимальные параметры фотобиомодуляции (длина волны, плотность энергии, время экспозиции) для стимуляции метаболической активности мезенхимных стромальных клеток в условиях трехмерного культивирования, показавшие повышение продукции АТФ на 20-25%, высокую жизнеспособность и миграционную активность клеток. Был разработан комплексный протокол оценки качества тканеинженерных конструкций, сочетающий методы флуоресцентной микроскопии и спектрофлуориметрии, позволяющий комплексно характеризовать функциональное состояние клеток в гидрогелевых конструкциях. Впервые была продемонстрирована эффективность комбинированного применения 3D-биопечати и фотобиомодуляции для создания тканеинженерных конструкций с улучшенными функциональными характеристиками, проявляющимися в повышенной клеточной плотности, пролиферативной и метаболической активности.

Разработанные методические подходы и полученные результаты открывают новые перспективы для создания высокофункциональных тканеинженерных конструкций для задач регенеративной медицины.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Разработанная технология биофабрикации гидрогелевых тканеинженерных конструкций с использованием методов 3D-биопечати и фотобиомодуляции представляет значительный научный и практический интерес для современной регенеративной медицины. Проведенное

исследование вносит существенный вклад в развитие биоинженерии, предлагая комплексный подход к созданию функциональных клеточно-инженерных систем.

Разработаны новые методологические подходы к комбинации аддитивных технологий и физических методов модуляции клеточной активности. Созданные экспериментальные протоколы и методики оценки качества тканеинженерных конструкций могут служить основой для разработки стандартизированных подходов в области биофабрикации.

Практическая значимость исследования подтверждается разработкой оптимизированного состава биочернил на основе фибрин-желатинового гидрогеля, обеспечивающего высокую жизнеспособность мезенхимных стромальных клеток, созданием интегрированного протокола, сочетающего 3D-биопечать и фотобиомодуляцию для повышения функциональности конструкций, разработкой системы критериев для стандартизации процессов биофабрикации, возможностью применения технологии для создания различных тканеинженерных эквивалентов.

Основные положения работы доложены на 14 международных и российских научных конференциях.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно проведен анализ современной научной литературы, сформулированы цель и задачи исследования, разработана общая концепция работы. Личный вклад автора включает проведение экспериментальных работ по выделению и культивированию мезенхимных стромальных клеток, разработку и оптимизацию состава фибрин-желатинового гидрогеля для 3D-биопечати, осуществление процесса 3D-биопечати тканеинженерных конструкций, выполнение комплексной оценки жизнеспособности и функциональной активности клеток. Бикмулина П.Ю. самостоятельно осуществляла статистическую обработку полученных данных, интерпретацию результатов и формулировку выводов. Все представленные в диссертации экспериментальные данные получены лично соискателем. Бикмулина П.Ю. лично участвовала в оформлении результатов диссертационной работы, подготовке научных публикаций.

Рекомендации по использованию результатов работы и выводов диссертационной работы

Результаты работы Бикмулиной Полины Юрьевны рекомендуется применять в учреждениях высшего и среднего медицинского и биологического образования по специальностям «Биология», «Клеточная биология», «Материаловедение и технологии материалов», «Биотехнология». Также результаты диссертационной работы рекомендуются к использованию в лабораториях, занимающихся 3D биопечатью и биофабрикацией.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования Бикмулиной П.Ю. опубликовано 25 работ, в которых представлены основные научные результаты диссертационной работы на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 7 оригинальных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, Springer, 3 иные публикации, 3 патента, 12 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационная работа Бикмулиной П.Ю. выполнена на высоком научно-методическом уровне и представляет собой завершенное исследование. Поставленная цель работы, направленная на разработку технологии фабрикации гидрогелевых тканеинженерных конструкций с использованием методов 3D-биопечати и фотобиомодуляции, полностью достигнута.

Сформулированные задачи исследования раскрывают цель работы, соответствуют уровню кандидатской диссертации и решены в полном объеме. Дизайн исследования адекватен поставленным задачам и включает комплекс современных методов клеточной биологии, биоинженерии и материаловедения.

Результаты, научные положения и выводы работы основаны на значительном объеме экспериментальных данных, прошедших статистический анализ. Полученные выводы и практические рекомендации логически вытекают из содержания работы, сформулированы четко и аргументированно.

Диссертационное исследование изложено на 152 страницах и имеет традиционную структуру. Работа включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы, шесть глав экспериментальных исследований, обсуждение результатов, заключение, выводы, список сокращений и условных обозначений, а также библиографический список, содержащий 336 литературных источников (5 отечественных и 331 зарубежных публикаций). Материал проиллюстрирован 54 рисунками и 8 таблицами.

Во введении обоснована актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи работы. Определены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, описана методологическая основа исследования. Представлены основные положения, выносимые на защиту, а также информация об апробации работы и достоверности результатов.

Первая глава содержит аналитический обзор современных достижений в области трехмерной биопечати и тканевой инженерии. Систематизированы сведения о составе гидрогелевых биочернил, особенностях применения мезенхимных стромальных клеток и клеточных сфероидов в биофабрикации. Проанализированы фундаментальные аспекты фотобиомодуляции, включая клеточные механизмы, оптические параметры и возможности применения в тканевой инженерии.

Вторая глава детально описывает материалы и методы исследования. Представленная методология включает современные подходы биоинженерии и клеточной биологии: двух- и трехмерное культивирование клеток, проточную цитофлуориметрию, экструзионную биопечать, реометрию, спектроскопические и морфометрические методы анализа. Достоверность результатов обеспечена применением современных статистических методов.

Экспериментальная часть работы (главы 3.1-3.6) содержит подробное описание полученных результатов, подкрепленное фактическим материалом. В главе 3.1 охарактеризованы процессы получения и свойства мезенхимных стромальных клеток и клеточных сфероидов. Глава 3.2 посвящена разработке состава гидрогеля для 3D-биопечати, включая сравнительный анализ физико-химических и биологических свойств различных вариантов гидрогелей и оптимизацию условий полимеризации.

В главе 3.3 описан разработанный протокол трехмерной экструзионной биопечати, обеспечивающий высокую точность и воспроизводимость

создания объемных конструкций. Глава 3.4 представляет результаты биоинженерии конструкций на основе сфероидов МСК, включая сравнительный анализ жизнеспособности, метаболической активности, пролиферации, миграционной способности и дифференцировки клеток в различных условиях культивирования.

Глава 3.5 содержит данные по оптимизации параметров фотобиомодуляции и идентификации клеточных мишеней, включая исследования токсичности ингибиторов дыхательных комплексов митохондрий и анализ метаболического ответа клеток на комбинированное воздействие. В главе 3.6 представлены результаты применения комбинированного подхода, объединяющего методы трехмерной биопечати и фотобиомодуляции.

Четвертая глава содержит обсуждение полученных результатов и формулирование основных выводов по каждой части экспериментального исследования. В заключительной части работы подведены итоги исследования, сформулированы семь выводов, полностью соответствующих поставленным цели и задачам работы.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальные замечания к выполненной диссертационной работе отсутствуют. В ходе обсуждения результатов исследования адресуем соискателю следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения:

1. Каким образом протоколы комбинированного применения 3D-биопечати и фотобиомодуляции могут быть адаптированы для создания тканеинженерных конструкций других типов тканей, помимо исследованных в работе?
2. Какие дополнительные критерии оценки функциональной зрелости полученных тканеинженерных конструкций, кроме исследованных в работе, могли бы быть использованы для более комплексной характеристики их качества?
3. Каковы перспективы масштабирования разработанной технологии для клинического применения, и какие дополнительные исследования необходимы для перехода к доклиническим и клиническим испытаниям?

4. Каким образом вариабельность донорского материала (мезенхимных стромальных клеток от разных доноров) может влиять на воспроизводимость и эффективность предложенного метода биофабрикации?

Вышеуказанные вопросы носят уточняющий характер и направлены на расширение перспектив дальнейшего исследования. Они не влияют на положительную оценку представленной работы, которая является завершённым научным исследованием, соответствующим всем требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Заключение

Таким образом, 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» на соискание ученой степени кандидата биологических наук 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 федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени 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 кандидатским диссертациям, а ее автор Бикмулина Полина Юрьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям 1.1.10. Биомеханика и биоинженерия, 1.5.22. Клеточная биология.

Отзыв обсужден и утвержден на ученом совете ВЦГПХ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства

здравоохранения Российской Федерации «18» сентября 2025 года, протокол №4.

Заведующий лабораторией консервации тканей
ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук, профессор
03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология


Шангина Ольга Ратмировна

Ведущий научный сотрудник
ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор биологических наук
03.00.25 - гистология, цитология, клеточная биология


Мусина Ляля Ахияровна

Подпись доктора биологических наук, профессора Шангиной О.Р.
и подпись доктора биологических наук Мусиной Л.А. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
доктор фармацевтических наук, профессор


Ученый секретарь ФГБОУ
Минздрава России


Мешерякова Светлана Алексеевна

«18» сентября 2025г.

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии Минздрава России
Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения
высшего образования «Башкирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3
Телефон: (347) 2721160
e-mail: rectorat@bashgmu.ru