

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Бонарцева Антона Павловича на тему:
«Биоинженерия поли-3-оксибутирата, получаемого биотехнологическим
путем: контролируемый биосинтез его сополимеров, свойства *in vitro* и
применение на моделях заболеваний *in vivo*», представленной на
соискание ученой степени доктора биологических наук
по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки)

Диссертационная работа Бонарцева А.П. представляет собой комплексное исследование биосовместимых и биоразлагаемых полимеров, поли-3-оксибутирата и его сополимеров, получаемых микробиологическим синтезом. Разработка и исследование биосовместимых и биоразлагаемых полимерных изделий является чрезвычайно актуальной задачей в современной медицины, особенно в общей и челюстно-лицевой хирургии. В мире в последние два десятилетия происходит активное развитие тканевой инженерии, в которой широко используются конструкции на основе биоразлагаемых полимеров и мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Активно ведутся исследования по разработке новых форм доставки лекарственных препаратов на основе нано- и микрочастиц.

В представленной работе диссертант затрагивает наиболее перспективные направления в медицинской биотехнологии и биоинженерии: биodeградация полимеров медицинского назначения, влияние физико-химических свойств полимеров на клетки, прежде всего, на МСК, создание и исследование новых пролонгированных форм лекарственных препаратов на основе нано- и микрочастиц из биоразлагаемых полимеров, создание и исследование тканеинженерных конструкций *in vitro* на клетках и *in vivo* на моделях повреждения тканей. Диссертант провел комплексное исследование по микробиологическому синтезу целого ряда поли-3-оксиалканоатов различного химического строения: поли-3-оксибутирата его сополимеров различной молекулярной массы и различного мономерного состава, исследованию процесса их биodeградации и биосовместимости. Найдены важные закономерности взаимосвязи химической структуры поли-3-оксиалканоатов с их физико-химическими и биологическими свойствами и их изменением в процессе биodeградации в модельных условиях, что имеет важное практическое значение для разработки различных биоразлагаемых имплантатов на основе этих полимеров.

Значительный интерес представляют и данные по созданию матриц на основе поли-3-оксибутирата и его сополимеров с остеогенной активностью для восстановления костной ткани. Впервые показано, что

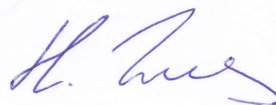
матриксy на основе поли-3-оксибутирата обладают остеоиндуктивными свойствами как по способности высылать спонтанную дифференцировку МСК в остеогенном направлении, так и по способности стимулировать регенерацию костной ткани на модели некритического костного дефекта на крысах *in vivo*. Методом непрямо́й 3D-печати были изготовлены композитные матриксy, с использованием которых была получена тканеинженерная конструкция с МСК. Впервые было продемонстрировано, что такая тканеинженерная конструкция усиливает регенерацию критического костного дефекта на крысах *in vivo* за счет остеоиндуктивных свойств матрикса и регенеративного потенциала МСК, который проявляется при помещении клеток в биополимерно-минерально-гидрогелевые матриксy. Эти результаты подтверждают высокий потенциал природных биоматериалов как костезамещающих материалов и тканевой инженерии для регенерации костной ткани. Полученные данные имеют большую практическую значимость и могут быть использованы для разработки отечественных остеопластических материалов и других имплантируемых медицинских изделий.

Большое внимание заслуживают также результаты по созданию системы пролонгированного высвобождения лекарственных веществ и терапевтического белка, лизоцима, на основе микрочастиц из поли-3-оксибутирата и его сополимера с полиэтиленгликолем. Было продемонстрировано, что лизоцим высвобождался из полимерных микрочастиц в течение 14-ти суток с сохранением стабильности и ферментативной активности. Были разработаны противоопухолевые формы пролонгированного высвобождения на основе нано- и микрочастиц из поли-3-оксибутирата и его сополимеров и композитов, и проведено исследование их противоопухолевой активности на опухолевых клетках *in vitro* и на моделях эпителиальных опухолей мышей *in vivo*. С использованием высокотехнологичного метода – электродинамического ультразвукового распылительного высушивания получены микрочастицы из поли-3-оксибутирата, загруженные противоопухолевым лекарственным веществом, паклитакселом. Диссертантом было впервые показано, что микрочастицы из поли-3-оксибутирата, загруженные паклитакселом, обладают повышенной пролонгированной противоопухолевой эффективностью *in vivo* на моделях эпителиальных опухолей мышей, привитых внутрибрюшинно по критерию локального торможения роста опухоли в сравнении с традиционной противоопухолевой лекарственной формой (Таксолом), при этом было показано снижение острой токсичности препарата.

Автореферат Бонарцева А.П. отражает результаты проведенного исследования. Автореферат построен по традиционному плану и содержит все требуемые разделы, информативные рисунки и таблицы. Полученные данные достоверны. Выводы корректно сформулированы, вытекают из результатов, соответствуют цели исследования и задачам. Положения, выносимые на защиту, подтверждены экспериментальными результатами, выводы обоснованы. Основные результаты и выводы отражены в 61 публикации, в т.ч. в 51 научной статье в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ им. М.В. Ломоносова. Высокая практическая значимость работы подтверждена также тем, что Бонарцева А.П. является автором 6-ти российских патентов.

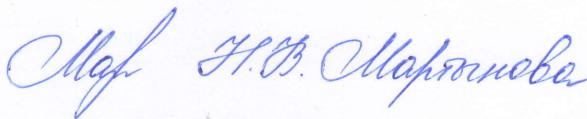
Диссертация отвечает требованиям, установленным Московским государственным университетом имени М.В. Ломоносова к докторским диссертациям и соответствует критериям, определенным пп. 2.1-2.5 Положения о присуждении ученых степеней в Московском государственном университете имени М.В. Ломоносова, а её автор, Бонарцев Антон Павлович, заслуживает присуждение искомой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки).

Заведующий лабораторией
НИИ Экспериментальной онкологии и
биомедицинских технологий ФГБОУ ВО
«Приволжский исследовательский
медицинский университет» Минздрава РФ,
доктор медицинских наук, профессор
04.05.2022 г.



Гладкова Наталья Дорофеевна

Подпись Гладковой Н.Д. заверяю



Сведения об авторе отзыва:
Гладкова Наталья Дорофеевна,

Адрес места работы: 603005, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского. д.10/1
Тел.: +7 (951) 910-66-57

e-mail: natalia.gladkova@gmail.com

Ученое звание, степень: профессор, доктор медицинских наук

Специальность, по которой защищена диссертация: 14.01.22 Ревматология