



федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

(ФГБУ «ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи» Минздрава России)

123098, Москва, ул. Гамалеи, 18

23.11.2016 № 10-759

На № _____ от _____

Тел: 8 499-193-30-01

Факс: 8 499-193-61-83

<http://www.gamaleya.org>

E-mail: info@gamaleya.org

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного бюджетного
учреждения «Федеральный научно-исследовательский
центр эпидемиологии и микробиологии
им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России
доктор биологических наук, профессор, академик РАН

А.Л. Гинцбург

«21» ноября 2016 г.

ОТЗЫВ

ведущего учреждения Федерального государственного бюджетного
учреждения «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии
и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения
Российской Федерации о научно-практической ценности диссертационной
работы **Архиповой Анастасии Юрьевны «Биорезорбируемые скаффолды
на основе фиброина шелка для тканевой инженерии и регенеративной
медицины»**, представленной в диссертационный совет Д.501.001.52 при
Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении
высшего образования «Московский государственный университет имени
М.В. Ломоносова» на соискание ученой степени кандидата биологических
наук по специальности **03.03.04** – клеточная биология, цитология,
гистология.

Актуальность темы выполненной работы

Одним из путей решения проблемы нехватки донорских органов и
тканей является использование биоинженерных конструкций – скаффолдов,

создаваемых на основе биосовместимых материалов, обеспечивающих восстановление утраченного или поврежденного органа. В процессе регенерации с участием скаффолдов происходит формирование внеклеточного матрикса на их поверхности. Скаффолды обеспечивают субстрат для прикрепления, размножения и дифференцировки клеток, что приводит к полноценной регенерации поврежденной ткани.

Фиброин шелка тутового шелкопряда активно используется для разработки медицинских изделий различного предназначения. За рубежом ведутся исследования возможности создания тканеинженерных скаффолдов на основе фиброина. В связи с этим исследования по созданию фиброиновых скаффолдов для регенерации различных органов и тканей, изучение их биосовместимости *in vitro* и *in vivo*, регенеративного потенциала в моделях *in vivo* являются чрезвычайно актуальными.

Связь темы диссертации с планами отраслей биологической науки

Диссертационное исследование Архиповой А.Ю. выполнено в соответствии с планом НИР Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» и Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов, рекомендаций, сформулированных в диссертации

В результате проведенной работы получены оригинальные биорезорбируемые скаффолды, охарактеризована их структура. В модельных системах *in vitro* изучена биосовместимость полученных скаффолдов. Впервые в модельных системах полнослойной раны кожи мыши и повреждения стенки тощей кишки крысы изучен и показан высокий регенеративный потенциал фиброиновых скаффолдов для заживления кожной раны и повреждений органов желудочно-кишечного тракта.

Отработан способ витализации скаффолдов аллогенными клетками костного мозга.

Подобные фиброиновые скаффолды могут являться основой для последующей разработки медицинских изделий. Созданные в ходе работы микроносители на основе фиброина и фиброин-желатина могут быть использованы для трехмерного культивирования различного типа клеток и их доставки в область травмированной ткани.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации, не вызывает сомнений. Для решения поставленных задач был использован комплекс физико-химических, микроскопических, гистологических, молекулярно-биологических и иммунохимических методов исследования. В работе было выполнено достаточное количество выборок и необходимых контролей, что обеспечило статистическую достоверность полученных результатов.

Задачи исследования соответствуют цели работы и сформулированные автором выводы логически вытекают из полученных результатов и соответствуют поставленным задачам. Материалы и результаты диссертационной работы были представлены на 1 российской и 3 международных конференциях. Были опубликованы 13 статей, из них 12 в российских журналах, входящих в список ВАК и переводимых на английский язык, и 1 статья в высокорейтинговом научном журнале Journal of Biomedical Materials Research (IF=3,37). По результатам диссертационной работы подана 1 заявка на патент.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В результате работы созданы оригинальные биорезорбируемые скаффолды, являющиеся основой для последующей разработки медицинских изделий.

Использованная модельная система повреждения стенки тощей кишки крысы может быть применена для оценки регенеративных возможностей скаффолдов различной природы.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов работы

Разработанные автором скаффолды на основе фиброина могут быть основой для медицинских изделий, предназначенных для регенерации повреждений кожи и органов желудочно-кишечного тракта. Созданные микроносители на основе фиброина и фиброин-желатина могут быть использованы для трехмерного культивирования различного типа клеток и их доставки в область поврежденной ткани.

Заключение

Диссертационная работа Архиповой Анастасии Юрьевны «Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина шелка для тканевой инженерии и регенеративной медицины» выполненная под руководством к.б.н. Мойсеновича М.М., является научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научно-практическая задача – создание и характеристика оригинальных биорезорбируемых скаффолдов на основе фиброина шелка.

Полученные результаты имеют важное теоретическое и практическое значение для тканевой инженерии и регенеративной медицины.

По актуальности, новизне, научному и методическому уровню, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов диссертация Архиповой Анастасии Юрьевны полностью соответствует требованиям п. 9 - 14 «Положения о присуждении ученых степеней» ВАК Минобрнауки РФ, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. N 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата

биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Отзыв на диссертационную работу Архиповой А.Ю. подготовлен заведующим лабораторией биологически активных наноструктур ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи доктором биологических наук по специальности 03.01.06 – биотехнология (в том числе бионанотехнологии), заслушан и обсужден на научной конференции отдела генетики и молекулярной биологии бактерий ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России 17.11.2016 г. (протокол № 5).

Доктор биологических наук,
03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)
заведующий лабораторией биологически активных наноструктур
тел. +7(916)144-2264;
электронная почта lunin1955@gmail.com
ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи;
123098, г. Москва, ул. Гамалеи, дом 18,
тел. +7(499)193-3001;
электронная почта info@gamaleya.org

Владимир Глебович Лунин

Подпись В.Г. Лунина заверяю.

Ученый секретарь ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи
кандидат биологических наук



Кожевникова Людмила Кондратьевна

Сведения о ведущей организации

на диссертацию Архиповой Анастасии Юрьевны «Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина шелка для тканевой инженерии и регенеративной медицины», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Полное наименование организации в соответствии с уставом	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»
Сокращенное наименование организации в соответствии с уставом	ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи
Ведомственная принадлежность	Министерство здравоохранения Российской Федерации
Место нахождения	РФ, Москва
Почтовый индекс, адрес организации	123098, г.Москва, ул.Гамалеи, дом 18
Адрес официального сайта в сети Интернет	http://www.gamaleya.org/
Телефон	тел. +7(499)193-3001 факс +7(499)193-6183
Адрес электронной почты	info@gamaleya.org
Список публикаций сотрудников ведущей организации по теме диссертации соискателя в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15 публикаций)	1. Seleznev A.S., Suetina I.A., Russu L.I., Mezentsева M.V., Petukhov V.A., Gerasimenko A.Y., Bobrinetsky I.I. Cell Culture Study Systems with Local Electrophysiological Effect Based on Single-Walled Carbon Nanotubes. Biomedical Engineering. 2015. Т. 48. № 6. С. 283-287. 2. Tsepilov R.N., Beloded A.V. Hyaluronic Acid--an "Old" Molecule with "New" Functions: Biosynthesis and Depolymerization of Hyaluronic Acid in Bacteria and Vertebrate Tissues Including during Carcinogenesis Biochemistry (Moscow). 2015. Т. 80. № 9. С. 1093-1108. 3. Волынец Г.В., Беляев Д.Л., Филатов Ф.П., Скворцова Т.А., Потапов А.С., Евлюхина Н.Н., Венедиктова М.М., Варичкина М.А. Воспалительные заболевания кишечника и хронические активные герпесвирусные инфекции у детей. Детские инфекции. 2015. Т. 14. № 2. С. 16-22. 4. Мезенцева М.В., Руссу Л.И., Лосева Е.В., Логинова Н.А., Панов Н.В., Щетвин М.Н., Суетина И.А. Изменение синтеза цитокинов, но не экспрессии

c-fos в мозге крыс при интраназальном введении однослойных углеродных нанотрубок
Нанотехнологии: разработка, применение - XXI век. 2015. Т. 7. № 2. С. 26-32.

5. Горская Ю.Ф., Данилова Т.А., Карягина А.С., Лунин В.Г., Грабко В.И., Бартов М.С., Громов А.В., Грунина Т.М., Соболева Л.А., Шаповал И.М., Нестеренко В.Г. Влияние совместного введения мышам линии СВА антигенного комплекса *S. typhimurium* и стимулирующих остеогенез воздействий (кюретаж, введение BMP-2) на остеогенные свойства мультипотентных стромальных клеток костного мозга, экспрессию генов цитокинов и синтез цитокинов в культурах костномозговых стромальных клеток, а также на концентрацию цитокинов в сыворотке крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158. № 10. С. 466-471.

6. Kulibin A.Y., Malolina E.A. Sertoli cells cultured under high-temperature and hypoxic conditions. *Cell and Tissue Biology*. 2014. Т. 8. № 2. С. 97-106.

7. Горская Ю.Ф., Данилова Т.А., Мезенцева М.В., Шаповал И.М., Грунина Т.М., Бартов М.С., Карягина А.С., Лунин В.Г., Чайлахян Р.К., Куралесова А.И., Герасимов Ю.В., Нестеренко В.Г. Влияние BMP-2 на численность и остеогенные свойства мультипотентных стромальных клеток и экспрессию генов цитокинов в первичных культурах клеток костного мозга и селезенки мышей СВА, иммунизированных бактериальными антигенами. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 5. С. 602-606

8. Bukharova T.B., Logovskaya L.V., Vikhrova E.B., Makhnach O.V., Gol'Dshtein D.V., Volkov A.V., Garas M.N., Logunov D.Yu., Shmarov M.M. Adenoviral transduction of multipotent mesenchymal stromal cells from human adipose tissue with bone morphogenetic protein BMP-2 gene. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013. Т. 156. № 1. С. 122-126.

9. Kovina M.V., Zuev V.A., Kagarlitskiy G.O., Khodarovich Y.M. Effect on lifespan of high yield non-myeloablating transplantation of bone marrow from young to old mice. *Frontiers in genetics*. 2013. Т. 4. № AUG. С. Article 144.

10. Kovina M.V., Zuev V.A., Kagarlitskiy G.O., Khodarovich Y.M. A life-extension study of high-yield nonmyeloablative bone-marrow transplantation from

young into adult mice. *Cell and Tissue Biology*. 2013. T. 7. № 2. С. 136-139.

11. Подчерняева Р.Я., Суетина И.А., Михайлова Г.Р., Лопатина О.А., Бобринецкий И.И., Морозов Р.А., Селезнев А.С. Культивирование перевиваемых клеточных линий на подложках из углеродных нанотрубок и влияние электростимуляции на пролиферацию клеток. *Вопросы вирусологии*. 2012. Т. 57. № 5. С. 46-48.

12. Ефремова И.Е., Мездрохина А.С., Бабаянц А.А., Чекнёв С.Б. Оценка выработки IL-6 клетками крови человека в присутствии металлокомплексов γ -глобулина. *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14. № 6. С. 483-488.

13. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мезенцева М.В., Шаповал И.М., Аитова Ю.В., Магомедова А.М., Романовская В.В. Исследование экспрессии генов цитокинов в процессе культивирования лейкоцитов здоровых доноров. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2012. № 2. С. 60-63.

14. Makarenkova I.D., Besednova N.N., Logunov D.Yu., Tukhvatulin A.I., Semenova I.B., Zvyagintseva T.N. Interactions between sulfated polysaccharides from sea brown algae and Toll-like receptors on HEK293 eukaryotic cells in vitro. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012. Т. 154. № 2. С. 241-244.

15. Gorskaya U.F., Danilova T.A., Mezentzeva M.V., Shapoval M.M., Nesterenko V.G. Effect of Immunization with Polyvinylpyrrolidone on the Counts of Stromal Precursor Cells in the Bone Marrow and Spleen of CBA and CBA/N Mice and Cytokine Gene Expression in Primary Cultures of These Cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012. Т. 153. № 1. С. 64-67.

16. Борзенко С.А., Онищенко Н.А., Тонаева Х.Д., Комах Ю.А., Сускова В.С., Сусков С.И., Диденко Л.В., Шевлягина Н.В., Кост Е.А. Длительная нормотермическая консервация лимбальных трансплантатов как способ повышения количества и активности их ММСК-подобных клеток. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012. Т. 14. № 2. С. 81

17. Мухамедьяров М.А., Ризванов А.А., Сафиуллов З.З., Измайлов А.А., Шарифуллина Г.А., Соловьёва В.В., Федотова В.Ю., Салафутдинов И.И., Черенкова Е.Е., Баширов Ф.В., Калигин М.С., Абдулхаков С.Р., Шмаров М.М., Логунов Д.Ю., Народицкий Б.С., Киясов А.П., Зефирова А.Л., Исламов Р.Р. Анализ

	эффективности генно-клеточной терапии у трансгенных мышей с фенотипом бокового амиотрофического склероза. Клеточные технологии в биологии и медицине. 2012. № 4. С. 215-219.-89. 18. Loseva E.V., Loginova N.A., Kurskaya O.V., Podgornyi O.V., Poltavtseva R.A., Aleksandrova M.A., Marei M.V., Sukhikh G.T., Chailakhyan R.K. Effects of Neurotransplantation of Cultured Human Neural and Mesenchymal Stem Cells on Learning and the State of the Brain in Rats after Hypoxia Neuroscience and Behavioral Physiology. 2012. T. 42. № 5. С. 462-471. 19. Mezentseva M.V., Suetina I.A., Russu L.I., Firsova E.L., Gushhina E.A. Effect of Single-walled Carbon Nanotubes on the Biological Properties of the Cell Cultures of Human Embryonic Fibroblasts. Наука и общество. 2012. № 3. С. 176-185.
--	--

«Верно»

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Федеральный научно-исследовательский центр
эпидемиологии и микробиологии имени почетного
академика Н.Ф. Гамалеи»

Ученый секретарь

ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи, к.б.н.

«13» сентября 2016 г.

Людмила Кондратьевна Кожевникова

Сведения

Об авторе отзыва ведущей организации Анастасии Юрьевны «Биорезорбируемые скаффолды на основе фиброина шелка для тканевой инженерии и регенеративной медицины», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология.

Фамилия, имя, отчество	Основное место работы	Ученая степень, звание, шифр специальности	Основные научные труды
Лунин Владимир Глебович	заведующий лабораторией биологически активных наноструктур Федерального государственного бюджетного учреждения «Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф.Гамалеи» Министерства здравоохранения России	Доктор биологических наук 03.01.06 – Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)	1. Громов А.В., Бартов М.С., Никитин К.Е., Савина Д.М., Соболева Л.А., Субботина М.С., Грунина Т.М., Семихин А.С., Карягина А.С., Лунин В.Г. Повышение регенеративного потенциала остеопластических материалов на основе костного коллагена и рекомбинантного костного морфогенетического белка человека RНВМР-2. В сборнике: БИОТЕХНОЛОГИЯ: СОСТОЯНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ материалы VIII Московского Международного Конгресса. ЗАО «Экспобioхим-технологии», РХТУ им. Д.И. Менделеева. 2015. С. 238-239. 2. Чайлахян Р.К., Герасимов Ю.В., Лунин В.Г., Коробко В.И., Куралесова А.И., Грошева А.Г., Москвина И.Л. Изучение синтеза цитокинов различными популяциями мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток. Технологии живых систем. 2015. Т. 12. № 4. С. 77-80. 3. Громов А.В., Бартов М.С., Никитин К.Е., Савина Д.М., Соболева Л.А., Грунина Т.М., Субботина М.Е., Семихин А.С., Карягина-Жулина А.С., Миргазизов М.З., Лунин В.Г. Остеопластические материалы нового поколения на основе ксеногенного деминерализованного костного матрикса с

	123098, г.Москва, ул.Гамалей, дом 18, Тел. 8(499)1933019, lunin1955@gmail.com	добавлением рекомбинантного костного морфогенетического белка человека rhBMP-2. В сборнике: Биосовместимые материалы и новые технологии в стоматологии Сборник статей Международной конференции. Науч. редактор Р.Г. Хафизов. 2014. С. 134-137. 4. Osidak E.O., Grunina T.M., Galushkina Z.M., Lunin V.G., Karyagina A.S., Portnaya T.S., Domogatskii S.P., Osidak M.S., Sivogriov D.E. Kinetics of BMP-2 release from collagen carrier: evaluation by enzyme immunoassay in the presence of plasma proteins. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2014. T. 158. № 1. С. 104-108. 5. . Осidak E.O., Осidak M.C., Сивогриов Д.Е., Портная Т.С., Грунина Т.М., Соболева Л.А., Лунин В.Г., Карягина А.С., Домогатский С.П. Регуляция фибронектином плазмы крови связывания фактора роста BMP-2 с коллагеном. Прикладная биохимия и микробиология. 2014. Т. 50. № 2. С. 226. 6. Осidak E.O., Осidak M.C., Сивогриов Д.Е., Портная Т.С., Грунина Т.М., Галушкина З.М., Лунин В.Г., Карягина А.С., Домогатский С.П. Определение кинетики высвобождения BMP-2 из коллагенового носителя методом иммуноферментного анализа в присутствии белков плазмы крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158. № 7. С. 116-121. 7. Горская Ю.Ф., Данилова Т.А., Карягина А.С., Лунин В.Г., Грабко В.И., Бартов М.С., Громов А.В., Грунина Т.М., Соболева Л.А., Шаповал И.М., Нестеренко В.Г. Влияние совместного введения мышам линии СВА антигенного
--	--	--

комплекса S. typhimurium и стимулирующих остеогенез воздействий (коретаж, введение BMP-2) на остеогенные свойства мультипотентных стромальных клеток костного мозга, экспрессию генов цитокинов и синтез цитокинов в культурах костномозговых стромальных клеток, а также на концентрацию цитокинов в сыворотке крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 158. № 10. С. 466-471.

8. Korneeva VA, Trubetskov MM, Korshunova AV, Lushchekina SV, Kolyadko VN, Sergienko OV, Lunin VG, Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Interactions outside the proteinase-binding loop contribute significantly to the inhibition of activated coagulation factor XII by its canonical inhibitor from corn. Journal of Biological Chemistry. 2014. Т. 289. № 20. С. 14109-14120.

9. Горская Ю.Ф., Данилова Т.А., Мезенцева М.В., Шаповал И.М., Грунина Т.М., Бартов М.С., Карягина А.С., Лунин В.Г., Чайлахян Р.К., Куралесова А.И., Герасимов Ю.В., Нестеренко В.Г. Влияние BMP-2 на численность и остеогенные свойства мультипотентных стромальных клеток и экспрессию генов цитокинов в первичных культурах клеток костного мозга и селезенки мышей СВА, иммунизированных бактериальными антигенами. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 5. С. 602-606.

10. Громов А.В., Никитин К.Е., Карпова Т.А., Бартов М.С., Мишина Д.М., Субботина М.Е., Шевлягина Н.В., Сергиенков М.А., Соболева Л.А., Котнова А.П., Шарапова Н.Е., Семихин А.С., Диденко Л.В., Карягина А.С., Лунин В.Г. Разработка методики получения деминерализованного костного матрикса

		с максимальным остаточным содержанием нативных факторов роста костной ткани. Биотехнология. 2012. № 5. С. 66-75.
		11. Бартов М.С., Карягина А.С., Громов А.В., Мишина Д.М., Трунова Г.В., Сидорова Е.И., Андреева Е.В., Донченко С.В., Мухаметов Ф.Ф., Мухаметов У.Ф., Миргазизов М.З., Миргазизов А.М., Хафизов Р.Г., Лунин В.Г., Филиппова Н.Е., Гинцбург А.Л. Остеопластические препараты нового поколения "Гамалант", содержащие факторы роста и регенерации костной ткани. Кафедра травматологии и ортопедии. 2012. № 2. С. 21-25.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи»

Адрес: 123098, г.Москва, ул.Гамалеи, дом 18

тел.: +7(499)193-3001

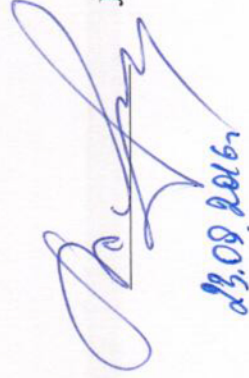
факс: +7(499)193-6183

e-mail: info@gamaleya.org

сайт: <http://www.gamaleya.org/>

Ученый секретарь ФНИЦЭМ им.Н.Ф.Гамалеи, к.б.н.

Людмила Кондратьевна Кожевникова



23.09.2016г.