



«УТВЕРЖДАЮ»

ВРИО директора ИТЭБ РАН

д.ф.-м.н. Чуев Г.Н.

» апреля 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института теоретической и экспериментальной биофизики
Российской академии наук (ИТЭБ РАН)

Диссертация на тему *«Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом»* выполнена в лаборатории биомедицинских технологий ИТЭБ РАН. В период выполнения диссертации соискатель Минайчев Владислав Валентинович работал в лаборатории тканевой инженерии и лаборатории биомедицинских технологий ИТЭБ РАН в должности младшего научного сотрудника.

Минайчев Владислав в 2016 г. Окончил ФГБОУ ВО Тульский государственный педагогический университет им. Л. Н. Толстого с присуждением квалификация бакалавра по направлению подготовки 44.03.05 «Педагогическое образование (с двумя профилями подготовки)» по профилям «Биология и химия» (диплом бакалавра 107124 1448431 от 30.06.2016 г., рег. №1924). В 2018 г. закончил магистратуру ФГБОУ ВО Пущинский государственный естественно-научный институт (ПущГЕНИ) на базе Учебного центра биофизики и биомедицины ИТЭБ РАН с присуждением квалификация магистра по направлению подготовки 06.04.01 «Биология» по профилю «Биофизика и медико-биологические науки» (диплом магистра с отличием 105024 3356108 от 02.07.2018 г., рег. №1055). С 02.09.18 по 02.09.2022 обучался в очной аспирантуре ИТЭБ РАН по специальности «03.03.01. Физиология». В 2022 г. окончил аспирантуру на базе ИТЭБ РАН с присуждением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь» по специальности 03.03.01 Физиология (диплом 105004 0008130 от 20.07.2022 г., рег. №008). С 2016 года по 2021 гг. работал в лаборатории тканевой инженерии в должности младшего научного сотрудника. С 2021 г. по настоящее время работает в лаборатории

биомедицинских технологий ИТЭБ РАН в должности научного сотрудника.

Научный руководитель: кандидат биологических наук Фадеева Ирина Сергеевна, ведущий научный сотрудник и заведующий лабораторией Биомедицинских технологий ИТЭБ РАН.

На открытом семинаре Секций Ученого Совета ИТЭБ РАН «Биомедицина» и «Биофармакология и биоинженерия» от 02 апреля 2024 года по итогам рассмотрения диссертации Минайчева В.В. *«Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом»* принято следующее **заключение:**

Диссертация Минайчева В. В. является законченной научно-квалификационной работой, посвященной исследованию клеточных и тканевых аспектов биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом. Для достижения поставленной в работе цели, были использованы современные методы клеточной биологии, гистологии, биофизики, а также материаловедения. Результаты, полученные в диссертации Минайчева В.В. являются актуальными как с фундаментальной, так и прикладной точек зрения. В частности, результаты исследования расширяют представления о потенциале влияния кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом, на репаративную регенерацию костной ткани. Практическое значение полученных результатов состоит в разработке новых подходов повышения биосовместимости и остеогенности кальций-фосфатных биоматериалов. Работа отвечает требованиям, предъявляемым ВАК при Минобрнауки России к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – «Клеточная биология».

Актуальность темы

Ограниченность регенеративного потенциала костной ткани является одним из ключевых моментов, определяющих необходимость применения различных имплантатов для восстановления целостности и утраченного объема кости. По статистике, в мире каждый год выполняется около 20 миллионов ортопедических операций, причем 70% из них требуют использования имплантов для заполнения костных дефектов. Среди них широкое распространение в клинической практике получили синтетические материалы, на основе кальций-фосфатных соединений. Их преимущества включают простоту и доступность синтеза, возможность получения материалов с различными прочностными характеристиками и геометрией, а также способностью стимулировать процесс регенерации костной ткани.

Однако недостаточное понимание влияния физико-химических свойств кальций-

фосфатных соединений на их биосовместимость, то есть способность материала интегрироваться в организм, не вызывая побочных эффектов, и стимулировать необходимую тканевую реакцию, ограничивает эффективность их применения. В результате, материалы на основе кальций-фосфатных проявляют нестабильные эффекты в организме: от регенерации костной ткани до отторжения материала.

В клинической практике получили широкое распространение материалы на основе кальций-фосфатов, полученных высокотемпературным синтезом ($>1000^{\circ}\text{C}$), однако подобные материалы не способны стимулировать регенерацию костной ткани. Один из подходов к увеличению биосовместимости КФС заключается в их синтезе в условиях, приближенных к физиологическим, в частности, при низких температурах ($20-37^{\circ}\text{C}$). Однако биосовместимость материалов, полученных таким способом, остается плохо изученной.

Научная новизна

В работе показано, что уменьшение содержания кристаллической фазы в пастообразном кальций-фосфатном материала, полученного низкотемпературным синтезом, увеличивает его биосовместимость в организме. Установлено, что цитотоксический эффект *in vitro* различных КФС – предшественников гидроксиапатита, полученных низкотемпературным синтезом, более выражен для зависимых от прикрепления клеток, что может быть связано с их адгезией к клеточной поверхности. Дигидрат дикальций фосфата и октакальций фосфат проявляют признаки биосовместимости в модели гетеротопической имплантации *in vivo*, но не вызывают значимых остеогенных эффектов. Показано, что введение ионов Sr^{2+} в структуру октакальций фосфата приводит к снижению его цитотоксичности и повышению биосовместимости. Сочетание дигидрат дикальций фосфата с деминерализованным костным матриксом синергичным образом повышает его остеогенные свойства. Полученные результаты расширяют представления о потенциале влияния низкотемпературной кальций-фосфатной керамики на репаративную регенерацию костной ткани.

Связь темы с планом основных научных работ учреждения

Диссертационная работа выполнена в рамках Госзадания ИТЭБ РАН и была поддержана грантами Российского научного фонда №21-73-20251 «Влияние структурных и фазовых трансформаций кальцийфосфатных соединений на механизмы биоинтеграции или отторжения материалов, предназначенных для регенерации костной ткани» (руководитель – Баринов С.М.) и №22-73-00215 «Биоинспирированные минерал-полимерные материалы для направленной регенерации костной ткани» (руководитель –

Тетерина А. Ю.), Фонда содействия инновациям в рамках Программы «У.М.Н.И.К» № 13194ГУ/2018 «Разработка гибридного остеопластического материала, предназначенного для малоинвазивных хирургических вмешательств» (руководитель – Минайчев В. В.), а также Совета по грантам Президента Российской Федерации в рамках Стипендии Президента РФ (СП-1275.2019.4).

Конкретное личное участие автора в получении результатов

Все результаты, представленные в диссертации, получены соискателем лично, либо при его непосредственном участии. Автор принимал непосредственное участие в планировании, выполнении и анализе полученных результатов. Материалы, вошедшие в совместные публикации, обсуждались с соавторами работы. Экспериментальная часть работы была выполнена на базе Лаборатории биомедицинских технологий, Лаборатории тканевой инженерии и Лаборатории фармакологической регуляции клеточной резистентности ИТЭБ РАН, а также Лаборатории композиционных материалов ИМЕТ РАН и лаборатории биологических испытаний ФИБХ РАН. В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования ИТЭБ РАН.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, содержащихся в диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством повторов проводимых экспериментов, использованием сертифицированного научного оборудования, программного обеспечения, а также передовых методик проведения экспериментов в области клеточной биологии и гистологии. Статистическая значимость полученных результатов подтверждена использованием репрезентативного и воспроизводимого материала с применением методов непараметрической статистики при анализе полученных данных. Результаты диссертационного исследования и основные положения работы в полной мере представлены на международных и отечественных конференциях и опубликованы в российских и зарубежных научных журналах, которые входят в перечень рецензируемых журналов и изданий, рекомендованных ВАК. Научные положения и выводы диссертации обоснованы, достоверны, непротиворечивы и целиком базируются на экспериментальных данных, полученных автором.

Практическая значимость работы

Полученные в работе результаты могут быть использованы при разработке новых высокоэффективных остеопластических материалов.

Соответствие содержания диссертации специальности, по которой она рекомендуется к защите

Представленная диссертационная работа и опубликованные по ее результатам

материалы соответствуют специальности 1.5.22. – «Клеточная биология» на соискание ученой степени кандидата биологических наук.

Апробация работы

Основные результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийском конгрессе молодых ученых-биологов, «Симбиоз – России-2017» (Казань, 2017), Третьем междисциплинарном молодежном научном форуме с международным участием «Новые материалы (Москва, 2017), Международной Пущинской школо-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пущино, 2018), IV и V Национальном конгрессе по регенеративной медицине (Москва, 2019, 2022), III Объединенном научном форуме физиологов, биохимиков и молекулярных биологов (Сочи, 2021). **Ценность научных работ соискателя, соответствие содержания диссертации специальности, полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

Результаты исследования полностью изложены в опубликованных работах. По теме диссертации опубликовано 18 работ, в том числе 8 научных статей в ведущих научных журналах, рекомендованных, 1 патент и 9 тезисов в сборниках конференций российского и международного уровней. Диссертация соответствует специальности 1.5.22. – «Клеточная биология» и всем требованиям постановления «О порядке присуждения ученых степеней».

Статьи в журналах:

1. **Minaychev V.** Composite Remineralization of Bone-Collagen Matrices by Low-Temperature Ceramics and Serum Albumin: A New Approach to the Creation of Highly Effective Osteoplastic Materials / Minaychev V.V., Teterina A.Y., Smirnova P.V., Menshikh K.A., Senotov A.S., Kobyakova M.I., Smirnov I.V., Pyatina K.V., Krasnov K.S., Fadeev RS, V. S. Komlev, I. S. Fadeeva // Journal of Functional Biomaterials. – 2024. – V. 15. – №2. DOI: 10.3390/jfb15020027.

2. **Minaychev V.** Low-Temperature Calcium Phosphate Ceramics Can Modulate Monocytes and Macrophages Inflammatory Response In Vitro / Minaychev V. V., Smirnova P. V., Kobyakova M. I., Teterina A. Y., Smirnov I. V., Skirda V. D., Alexandrov A. S., Gafurov M. R., Shlykov M. A., Pyatina K. V., Senotov A. S., Salynkin P. S., Fadeev R. S., Komlev V. S., Fadeeva I. S. // Biomedicines. – 2024. – V. 12. – №2. DOI: 10.3390/biomedicines12020263.

3. Teterina A. Injectable Hydrated Calcium Phosphate Bone-like Paste: Synthesis, In Vitro, and In Vivo Biocompatibility Assessment / A. Y. Teterina, **V. V. Minaychev**, P. V. Smirnova, M. I. Kobiakova, I. V. Smirnov, R. S. Fadeev, A. A. Egorov, A. A. Ashmarin, K. V.

Pyatina, A. S. Senotov, I. S. Fadeeva, V. S. Komlev // Technologies. – 2023. – V. 11. – № 77. DOI: 10.3390/technologies11030077.

4. Fadeeva I. Biomimetic Remineralized Three-Dimensional Collagen Bone Matrices with an Enhanced Osteostimulating Effect / I.S. Fadeeva, A. Y. Teterina, **V. V. Minaychev**, A. S. Senotov, I. V. Smirnov, R. S. Fadeev, P. V. Smirnova, V. O. Menukhov, Y. V. Lomovskaya, V. S. Akatov, S. M. Barinov, V. S. Komlev // Biomimetics. – 2023. – V. 8. – № 91. DOI: 10.3390/biomimetics8010091.

5. Teterina A. Octacalcium Phosphate for Bone Tissue Engineering: Synthesis, Modification, and In Vitro Biocompatibility Assessment / A. Y. Teterina, I. V. Smirnov, I. S. Fadeeva, R. S. Fadeev, P. V. Smirnova, **V. V. Minaychev**, M. I. Kobayakova, A. Y. Fedotov, S. M. Barinov, V. S. Komlev // Int J Mol Sci. – 2021 – V. 22. – № 23. DOI: 10.3390/ijms222312747.

6. **Minaychev V. V.** Aggregation of Hydroxyapatite Particles and Inhibition of Cell Adhesion on this Bio-Active Material as Key Factors that Limit its Biointegration / Minaychev V.V. Kirsanova P.O., Zvyagina A.I., Odintsova A.S., Fadeeva I.S., Akatov V.S. // Biophysics. – 2019. – V. 64. №5. DOI: 10.1134/S0006350919050154.

7. Teleshev A.T. Hydroxyapatite for Filling Bone Tissue Defects. / Teleshev A.T, Gorshenev V.N., Yakovleva M.A., Fomichev V.A., Fadeev R.S., **Minaychev V.V.**, Akatov V.S. // Biomed Eng. – 2018. – V. 52. DOI: 10.1007/s10527-018-9773-4.

8. Панкратов А. Проблемы биоинтеграции микро- и нанокристаллического гидроксиапатита и подходы к их решению / А.С. Панкратов, И. С. Фадеева, **В. В. Минайчев**, П. О. Кирсанова, А. С. Сенотов, Ю. Б. Юрасова, В. С. Акатов В С. // Гены и Клетки. – 2018. – Т.13. – № 3. DOI: 10.23868/201811032.

Патент

1. Сенотов А.С., Акатов В.С., Фадеева И.С., Кирсанова П.О., **Минайчев В.В.**, Фадеев Р.С. «Способ изготовления остеопластического материала из костной ткани». Патент на изобретение №2686309 от 25.04.2019, Бюл. №12

Решение семинара: Диссертация Минайчева Владислава Валентиновича на тему «Клеточные и тканевые аспекты биосовместимости кальций-фосфатных соединений, полученных низкотемпературным синтезом» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.22. – «Клеточная биология».

Заключение принято на открытом семинаре Секций Ученого Совета ИТЭБ РАН

«Биомедицина» и «Биофармакология и биоинженерия». На заседании присутствовало 35 человек. Результаты голосования: «за» – 35, «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол №1 от 02.04.2024.

Председатель секции «Биомедицина»
д.б.н. заведующий лаборатории Клеточно-
тканевых механизмов компенсации
функций биообъектов
142290, г. Пущино, Московская обл., ул.
Институтская, д. 3.
Телефон: +7 (4967) 73-06-19
e-mail: 29.04.55@mail.ru

Куликов Александр Владимирович

Председатель секции «Биофармакология и
биоинженерия»
к.б.н. заведующий лабораторией
Фармакологической регуляции клеточной
резистентности
142290, г. Пущино, Московская обл., ул.
Институтская, д. 3.
Телефон: +7 (4967) 73-94-52
e-mail: fadeevrs@gmail.com

Фадеев Роман Сергеевич



Подпись: Куликова А.В.
Фадеева Р.С.
Удостоверяю-Зав. ОДОУ
О.В. СЕНОТОВА



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(МИНОБРНАУКИ РОССИИ)

ПРИКАЗ

27 февраля 2024

Москва

№ 10-2/6011-О

**О возложении временного исполнения обязанностей директора
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института теоретической и экспериментальной биофизики
Российской академии наук на Чуева Г.Н.**

Возложить с 28 февраля 2024 года временное исполнение обязанностей директора Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (далее – Учреждение) на главного научного сотрудника Учреждения Чуева Геннадия Николаевича до замещения должности директора в установленном порядке, установив доплату за временное исполнение обязанностей директора Учреждения в размере разницы между его должностным окладом и окладом по должности директора за счет средств Учреждения.

Основание: заявление Чуева Г.Н. от 27 февраля 2024 года.

Министр

В.Н. Фальков

Подлинник документа хранится
в отделе кадровой политики в отношении
руководителей научных организаций
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации
КОПИЯ ВЕРНА. Ведущий консультант
/В.В. Клёвцова /
«27» февраля 2024 г.



В.Н. Фальков
зав.ОК

Мухомов С.А.