

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора по научной работе
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федерального исследовательского центра
проблем химической физики
и медицинской химии

Российской академии наук



д.х.н. Е. В. Золотухина

19 » июня 2025 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального
исследовательского центра проблем химической физики и медицинской химии
Российской академии наук (ФИЦ ПХФ и МХ РАН)

(142432, Московская обл., г. Черноголовка, проспект Академика Семенова, д. 1,
адрес сайта: <https://www.icp.ac.ru/>)

Диссертация «Мультистимул-чувствительные материалы на основе поли(N-изопропилакриламида) для клеточных скаффолдов и актюаторов» на соискание ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.7 Высокомолекулярные соединения выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Федеральном исследовательском центре проблем химической физики и медицинской химии Российской академии наук, обособленном структурном подразделении Института физиологически активных веществ.

В период подготовки диссертации Беляева Анастасия Александровна обучалась в аспирантуре и выполняла исследовательскую работу в отделе органической химии и перспективных функциональных материалов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института физиологически активных веществ Российской академии наук (ИФАВ РАН), который в 2022 г. был преобразован в обособленное структурное подразделение ФИЦ ПХФ и МХ РАН.

Соискатель после окончания в 2019 г. Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» (структурное подразделение – Институт химии названного университета) по специальности 04.03.01 «Химия» получила квалификацию бакалавра, а в 2021 г. – квалификацию магистра по специальности 18.04.02 «Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии» в Университете ИТМО (г. Санкт-Петербург).

В 2021–2025 гг. А.А. Беляева обучалась в очной аспирантуре ИФАВ РАН, а затем (после структурной реорганизации института) ФИЦ ПХФ и МХ по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, специальность 1.4.3 (старый шифр 02.00.03) – Органическая химия. Кандидатский экзамен по специальности диссертации 1.4.7. Высокомолекулярные соединения сдан 14 июня 2024 г. в ФИЦ ПХФ и МХ РАН. Справка о сдаче кандидатских экзаменов выдана ФИЦ ПХФ и МХ РАН 11 июня 2025 г.

Научный руководитель – Морозова Софья Михайловна, кандидат химических наук (специальность 1.4.3 (старый шифр 02.00.06) – Высокомолекулярные соединения), старший научный сотрудник отдела органической химии и перспективных функциональных материалов обособленного структурного подразделения ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН (по совместительству).

По итогам обсуждения диссертации «Мультистимул-чувствительные материалы на основе поли(N-изопропилакриламида) для клеточных скаффолдов и актюаторов» на семинаре отдела органической химии и перспективных функциональных материалов обособленного структурного подразделения ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН принято следующее заключение:

Диссертационная работа Беляевой Анастасии Александровны посвящена получению стимул-чувствительных клеточных скаффолдов и актюаторов с использованием методов экструзионной 3D-печати на основе биосовместимых компонентов, а именно, нанокристаллической целлюлозы и поли(N-изопропилакриламида).

Актуальность темы

Биосовместимые гидрогели, перспективные для 3D-печати и способные изменять свои свойства под воздействием внешних стимулов (температура, магнитное поле, pH и т. д.), представляют интерес для медицины в качестве имплантов и клеточных скаффолдов. Это становится актуальным, поскольку гидрогели по механическим свойствам схожи с биологическими тканями, что позволяет их использовать для различных задач

биомедицины. Гидрогели на основе нанокристаллической целлюлозы привлекают большой интерес из-за их биосовместимости, механической прочности, фибриллярной структуры, а также возможности модификации поверхности наночастиц. Введение в гидрогели веществ, реагирующих на стимулы, приводит к получению «умных» материалов, которые перспективны для культивации клеток, доставки лекарств и перевязок ран. Поли(N-изопропилакриламид) является одним из наиболее распространенных материалов, водные растворы которого обладают термочувствительностью, связанной с изменением молекулярной конформации «клубок-глобула» выше нижней критической температуры растворения.

Новизна и практическая значимость результатов работы

Впервые изучена фазовая диаграмма состояния водной коллоидной системы на основе НКЦ и ПНИПАМ при 25 °С и 37 °С. На основании полученных диаграмм выделены области золя, геля и осадка. Были выбраны составы, образующие гель как при 25 °С, так и при 37 °С, и изучены их реологические свойства в зависимости от состава и температуры. Продемонстрирована их тиксотропность и возможность использования в экструзионной 3D-печати. Полученный материал демонстрирует необходимые физические свойства для применения в биологических применениях. Впервые показана возможность использования водной коллоидной системы НКЦ с привитым ПНИПАМ (НКЦ-графт-ПНИПАМ) для имитации механики серого вещества головного мозга. Продемонстрирована вариабельность механических свойств, фибриллярности и биосовместимости с первичными клетками мозга (астроцитами, эндотелиоцитами) в зависимости от массовой концентрации, а также возможность контролируемого релиза лекарственных средств. Впервые собран однослойный мультистимул-чувствительный актюатор, реагирующий одновременно на изменение температуры и на приложенное магнитное поле. Для этого было получено два вида чернил на основе ПНИПАМ и НКЦ: термо- и магниточувствительные. Полученный актюатор может имитировать различные виды движения растений, что может быть использовано в инвазивной хирургии.

Степень достоверности результатов проведенных исследований

Достоверность результатов, полученных в работе, обеспечивается согласованностью и непротиворечивостью результатов, полученных с помощью разных современных методов анализа, стабильной воспроизводимостью экспериментальных данных и их соответствию сведениям, имеющимся в научной литературе. Результаты работы подвергались многократной независимой положительной экспертизе и

опубликованы в ведущих рецензируемых изданиях, индексируемых в Scopus и Web of Science, и относящихся к журналам K1 и K2 в классификации ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения и результаты диссертации неоднократно обсуждались на следующих российских и международных конференциях:

1. XX Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения» 4-10 июля 2024 г., п. Эльбрус, Россия;
2. XXV Юбилейная Международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера 20-24 мая 2024 г., г. Томск, Россия, диплом за устный доклад;
3. XIV Конференция Молодых ученых ИФАВ РАН, 2024, г. Черноголовка, диплом 2 степени;
4. XIII International Conference on Chemistry for Young Scientists «MENDELEEV 2024» 2-6 сентября 2023 г., г. Санкт-Петербург, Россия;
5. XVII Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения», 3-8 июля 2023, п. Эльбрус, Россия;
6. XIII Конференция Молодых ученых ИФАВ РАН, 2023, г. Черноголовка, диплом 2 степени;
7. XXIV Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых, 15-19 мая 2023 г., г. Томск, Россия, диплом 3 степени;
8. Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2023», 10-21 апреля 2023, г. Москва, Россия; 3 место за устный доклад;
9. Школа-конференция для молодых ученых «Самоорганизация в «мягких» средах: достижения и современное состояние», 10–11 ноября 2022 г., ИНЭОС РАН, г. Москва, диплом 3 степени;
10. XII Конференция Молодых ученых ИФАВ РАН, 2022, г. Черноголовка, диплом 2 степени;
11. XVIII Международная научно-практическая конференция «Новые полимерные композиционные материалы. Микитаевские чтения», 4-9 июля 2022 г., п. Эльбрус, Россия;
12. XXIII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени выдающихся химиков Л.П. Кулёва и Н.М. Кижнера, 16–19 мая 2022, г. Томск, диплом за устный доклад.

Плановый характер работы

Исследования по теме диссертации выполнены в рамках гранта РНФ № 21-79-20113 «4D печать функциональных полимеров с избирательно активируемым откликом».

Полнота опубликования результатов и ценность научных работ соискателя ученой степени

Всего по материалам диссертации соискателем в соавторстве опубликовано 3 статьи в иностранных рецензируемых научных журналах, а также 12 тезисов докладов на конференциях разного уровня.

Статьи по результатам работы:

1. **Belyaeva A. A.**, Tretyakov, I. V., Kireynov, A. V., Nashchekina, Y. A., Solodilov, V. I., Korzhikova-Vlakh, E. G., Morozova, S. M. Fibrillar biocompatible colloidal gels based on cellulose nanocrystals and poly (N-isopropylacrylamide) for direct ink writing //Journal of Colloid and Interface Science. – 2023. – Vol. 635. – P. 348-357 (DOI: 10.1016/j.jcis.2022.12.106)
2. **Belyaeva A. A.**, Averchuk, A. S., Rozanova, N. A., Alexandrova, O. P., Solomakha, O. A., Nashchekina, Y. A., Korzhikov-Vlakh V. A, Yurchenko S. O, Salmina A. B, Korzhikova-Vlakh E.G., Morozova, S. M. Thermosensitive injectable fibrillar gels based on cellulose nanocrystals grafted with poly (N-isopropylacrylamide) as biocompatible brain implants //Carbohydrate Polymers. – 2024. – P. 122596 (DOI: 10.1016/j.carbpol.2024.122596)
3. **Belyaeva A. A.**, Eksakusto P. O., Morozova S. M. Thermally and magnetically responsive single layer bioinspired soft actuator with patterned structure obtained by direct ink writing //Materials Today Communications. – 2024. – Vol. 39. – P. 108879 (DOI: 10.1016/j.mtcomm.2024.108879)

Все статьи, выполненные в соавторстве, процитированы в диссертации в соответствии с п. 14 критериев «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с учетом всех последующих изменений. Результаты, описанные в диссертации, являются оригинальными, отсутствуют заимствованные материалы без ссылки на источник заимствования.

В опубликованных материалах довольно полно изложены основные результаты диссертационного исследования.

Материалы и методы исследования приведены в главе «Материалы и методы исследования».

Статья [1] содержит данные по получению физического геля на основе нанокристаллической целлюлозы и поли(N-изопропилакриламида), а также его реологические и биологические свойства. Результаты изложены в третьей главе диссертации, подпункт 3.1.

Работа [2] содержит результаты получения коллоидной системы на основе привитого поли(N-изопропилакриламида) к модифицированным частицам нанокристаллической целлюлозы (НКЦ-графт-ПНИПАМ). Результаты изложены в третьей главе диссертации, подпункт 3.2.

В статье [3] описано получение мягкого однослойного актюатора на основе чернил из нанокристаллической целлюлозы и поли(N-изопропилакриламида). Результаты изложены в третьей главе диссертации, подпункт 3.3.

Ценность научных работ соискателя для полимерной химии состоит в новых различных подходах в применении биосовместимых полимеров, что нашло отражение в выводах диссертационной работы.

Личный вклад автора заключается в планировании, выполнении и анализе экспериментальной работы, поиске и систематизации литературы. Первоначальная идея диссертационной работы, определение ее целей и задач, сформулирована научным руководителем. Результаты получены автором самостоятельно или при его непосредственном участии. Оформление результатов в виде научных публикаций и докладов проведены автором совместно с научным руководителем. Нанотомография была выполнена в МГТУ им. Н.Э. Баумана. Исследование цитотоксичности веществ было выполнено в ИВС РАН и ИЦ РАН. Исследование релиза лекарственного средства было выполнено в Институте химии Санкт-Петербургского государственного университета. Выделение, культивирование и эксперименты на первичных клетках серого вещества мозга мышей было выполнено в Институте мозга Российского центра неврологии и нейронаук. Измерение магнитных свойств, съемка изображений сканирующей и пропускающей микроскопии было выполнено в Ресурсном центре Санкт-Петербургского государственного университета. Автор принимала участие в интерпретации данных экспериментальных исследований и подготовке результатов к апробации и печати.

Публикации по материалам, изложенным в диссертации, выполнены в соавторстве. В работах [1]-[3] соискателем были выполнен синтез поли(N-изопропилакриламида) различной молекулярной массы и магнетита, модификация нанокристаллической целлюлозы, прививка полимера к наночастицам, построение фазовых диаграмм от массовых концентраций, соотношений и температуры. Самостоятельно проведена съемка и обработка результатов реологических экспериментов, измерение размеров частиц методом динамического рассеяния света, а также анализ размеров частиц и диаметра фибрилл по изображениям сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). Для всех статей автором была написана первичная версия и выполнено редактирование окончательного варианта.

Соответствие диссертации научным специальностям и отрасли науки

Диссертация Беляевой А.А. на тему: «Мультистимул-чувствительные материалы на основе поли(N-изопропилакриламида) для клеточных скаффолдов и актюаторов» является завершенной научно-квалификационной работой. Диссертация соответствует паспорту специальности 1.4.7. Высокомолекулярные соединения отрасли «Химические науки» в пунктах: 7. Физические состояния и фазовые переходы в высокомолекулярных соединениях. Реология полимеров и композитов; 9. Целенаправленная разработка полимерных материалов с новыми функциями и интеллектуальных структур с их применением, обладающих характеристиками, определяющими области их использования в заинтересованных отраслях науки и техники.

Решение о рекомендации работы к защите

Диссертация Беляевой А.А. на тему: «Мультистимул-чувствительные материалы на основе поли(N-изопропилакриламида) для клеточных скаффолдов и актюаторов» соответствует всем критериям Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г. с учетом всех последующих изменений применительно к диссертациям на соискание ученой степени кандидата химических наук, и рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата наук по специальности 1.4.7 Высокомолекулярные соединения (химические науки).

Заключение принято на заседании семинара Отдела органической химии и перспективных функциональных материалов ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН (протокол № 35 от 18 июня 2024 г.).

Присутствовало на заседании 21 сотрудник. Результаты голосования: «за» - 21, «против» - нет, «воздержались» - нет.

Председатель семинара
отдела органической химии и
перспективных функциональных материалов
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН

доктор хим. наук С.А. Лермонтов

Секретарь семинара
отдела органической химии и
перспективных функциональных материалов
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН

канд. хим. наук Ю.С. Коростей