



УТВЕРЖДАЮ
Проректор ТПУ по науке и
стратегическим проектам, к.ф.-м.н.
А.С. Гоголев
«09» 02 2024 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Национальный исследовательский Томский политехнический университет»

Диссертация «Разработка нетканых полимерных материалов для регенерации дефектов слизистых оболочек полости рта» по специальностям 1.3.8 «Физика конденсированного состояния» и 2.2.12 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» выполнена в Лаборатории плазменных гибридных систем Научно-образовательного центра Б.П. Вейнберга Инженерной школы ядерных технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Соискатель Бадараев Арсалан Доржиевич, 1995 года рождения, в 2018 году окончил магистратуру федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по специальности 16.04.01 Техническая физика.

В период с 2018 по 2022 годы соискатель Бадараев Арсалан Доржиевич обучался в аспирантуре федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по направлению 12.06.01 «Фотоника, приборостроение, оптические и биотехнические системы и технологии».

Основное место работы соискателя – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет». Младший научный сотрудник лаборатории плазменных гибридных систем Научно-образовательного центра Б.П. Вейнберга Инженерной школы ядерных технологий.

Справка о сдаче кандидатского экзамена «Физика конденсированного состояния» выдана в 2024 г. в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет».

Сведения о сдаче кандидатских экзаменов «История и философия науки», «Иностранный язык (Английский)», и «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» приведены в приложении к диплому об окончании аспирантуры федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» по направлению подготовки 12.06.01 «Фотоника, приборостроение, оптические и биотехнические системы и технологии».

Тема диссертационной работы утверждена решением учёного совета Инженерной школы ядерных технологий федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» от «29» сентября 2023 г., номер протокола 7.

Научный руководитель: Твердохлебов Сергей Иванович, к.ф.-м.н., доцент, основное место работы: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Лаборатория плазменных гибридных систем Научно-образовательного центра Б.П. Вейнберга Инженерной школы ядерных технологий, исполняющий обязанности руководителя лаборатории, назначен приказом по организации № 7803/с от «29» августа 2018 г.

Научный консультант: Большасов Евгений Николаевич, к.т.н., основное место работы: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Научно-образовательный центр Б.П. Вейнберга Инженерная школа ядерных технологий, научный сотрудник, назначен приказом по организации № 22-74/с от 22.01.2024.

Диссертация Бадараева А.Д. соискателя является научно-квалификационной работой, в которой изложено изучение влияния плазменного модифицирования биостабильных и биodeградируемых нетканых материалов на их структурно-морфологические, физико-химические и медико-биологические свойства.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

– Актуальность темы и направленность исследования.

Все мягкие ткани полости рта покрыты слизистой оболочкой, которая обеспечивает естественную защиту от бактерий и механических повреждений. Основными причинами нарушения таких функций является возникновение раневых дефектов на ней. К наиболее распространённым заболеваниям, вызывающим раневые дефекты в полости рта, можно отнести афтозный стоматит. Современные методы лечения раневых поверхностей полости рта не подразумевают их закрытие от агрессивной окружающей среды, хотя это является предпочтительным условием успешной регенерации. Поэтому сегодня для заживления таких ран востребованы материалы, способные защитить от инфекций, механических повреждений и пищи. Перспективным материалом является сополимер на основе винилиденфторида с тетрафторэтиленом (ВДФ-ТеФЭ), который обладает гидрофобными, пьезоэлектрическими свойствами, термической и химической стойкостью. Такие свойства позволяют использовать ВДФ-ТеФЭ как защитный материал от внешних негативных факторов, препятствующих регенерации ран в полости рта.

Рецессия дёсен также является распространённым патологическим состоянием, которое может приводить к потере зубов и другим серьёзным осложнениям. При значительной убыли дёсен обычно применяют хирургические операции с использованием аутотрансплантата, который иссекают из твёрдого нёба пациента. Недостаток операции состоит в её травматичности вследствие образования обширного раневого дефекта на нёбе. Для упрощения процедур хирургического вмешательства и предотвращения излишних повреждений вместо аутотрансплантатов используют полимерные материалы с регенерирующими свойствами. Биорезорбируемые имплантаты из синтетических полиэфиров поли(L-лактид-со-гликолид) (ПЛГА) широко применяются в медицине для регенерации

живых тканей. Они обладают высокой биосовместимостью и механическими свойствами, что делает их перспективными для лечения рецессии дёсен.

Для создания из полимеров эластичных волокнистых структур традиционно используют метод электроспиннинга (электроформования). С помощью этого метода создают биосовместимые конструкции, по топологии напоминающие внеклеточный матрикс, что объясняет его востребованность для изготовления материалов тканевой инженерии. Электроспиннинг позволяет создавать нетканые полимерные материалы с диаметром волокон от нескольких нанометров до нескольких десятков микрон, которые обладают высоким соотношением площади поверхности к объёму, пористостью, прочностью и эластичностью.

Однако такие конструкции имеют определенные недостатки. Например, нетканые ВДФ-ТеФЭ материалы, изготовленные методом электроспиннинга, не обладают антибактериальными свойствами, что может привести к инфицированию раны. Нетканым ПЛГА материалам присущи гидрофобные свойства, что ограничивает прорастание в них мягких тканей и их использование для лечения рецессии дёсен, а отсутствие антимикробных свойств повышает риск постоперационных осложнений. Перспективным способом придания нетканым материалам как антибактериальных, так и гидрофильных свойств является метод магнетронного распыления. Этот метод позволяет наносить на подложки больших размеров высокочистые, равномерные тонкие плёнки различного состава с сохранением первоначальной морфологии и механических свойств волокнистых полимерных материалов, изготовленных с помощью электроспиннинга.

Таким образом, нетканые полимерные материалы с улучшенными смачиваемостью и антибактериальными свойствами могут эффективно применяться для регенерации дефектов слизистой оболочки полости рта.

- Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации.

Автор диссертационной работы планировал и проводил экспериментальные исследования, анализировал и объяснял полученные результаты, проводил анализ литературных источников, готовил к изданию тексты научных статей в российских и зарубежных журналах, доклады на всероссийских и международных конференциях. Постановка задач и формулировка научных положений, выносимых на защиту, проводились совместно с научным руководителем канд. ф.-м. наук, доцентом С.И. Твердохлебовым. Работы по изготовлению ВДФ-ТеФЭ мембран методом электроспиннинга проводились совместно с канд. техн. наук Е.Н. Большасовым. Работы по модифицированию ПЛГА скаффолдов титаном и медью-титаном на ионно-плазменной установке проводились совместно с канд. техн. наук Е.Н. Сиделёвым. Соавторы, которые занимались медико-биологическими исследованиями, указаны в списке основных публикаций по теме диссертации.

- Степень достоверности результатов проведенных исследований.

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается использованием высокоточных аттестованных измерительных приборов, большим объемом полученных данных при одинаковых условиях. Результаты исследований согласуются между собой и могут быть объяснены в рамках современных представлений о протекающих физико-химических процессах со ссылками на литературные источники.

- Новизна результатов проведенных исследований.

Впервые проведено модифицирование поверхности биостабильных нетканых ВДФ-ТеФЭ материалов методом магнетронного распыления меди, а также

модифицирование поверхности биорезорбируемых нетканых ПЛГА материалов путём магнетронного распыления титана и одновременного распыления меди и титана. Разработанные режимы модифицирования нетканых материалов позволяют сохранить их первоначальную морфологию поверхности и механические свойства.

Установлено, что на поверхности нетканых ВДФ-ТеФЭ мембран, модифицированных методом магнетронного распыления, образуются различные соединения меди с кислородом. Такие соединения позволяют придавать мембранам антибактериальные свойства и более высокий регенераторный потенциал.

Установлено, что при модифицировании биорезорбируемых ПЛГА скаффолдов методом магнетронного распыления титана образуются соединения титана с кислородом. Это позволяет придавать гидрофобному полимеру гидрофильные и сорбционные свойства, что значительно увеличивает скорость роста фибробластов десны человека на его поверхности.

Показано, что при модифицировании ПЛГА скаффолдов методом одновременного магнетронного распыления меди и титана на их поверхности образуются различные соединения титана и меди с кислородом. Изменением соотношения меди к титану (Cu/Ti) можно управлять выходом ионов меди с поверхности ПЛГА скаффолдов, что влияет на их цитотоксичность и антибактериальные свойства. Получены ПЛГА скаффолды с модифицированной поверхностью, одновременно обладающие биосовместимостью с фибробластами десны человека и антибактериальными свойствами.

Продемонстрировано, что разработанная программа для ЭВМ, предназначенная для моделирования антибактериальных свойств материалов медицинского назначения, позволяет прогнозировать уменьшение численности патогенных бактерий в зависимости от концентрации различных антибактериальных агентов.

– Практическая значимость результатов проведённых исследований.

Выбранные режимы электроспиннинга позволяют изготавливать нетканые ПЛГА и ВДФ-ТеФЭ материалы с требуемой морфологией и механическими свойствами, а модифицирование при выбранных технологических режимах не изменяет эти свойства, но повышает биосовместимость и придаёт антибактериальную активность. Следовательно, выбранные полимеры можно использовать для изготовления медицинских изделий – нетканых материалов, предназначенных для терапии, реабилитации и восстановления утраченных функций живых тканей. Модифицированные медью биостабильные нетканые ВДФ-ТеФЭ мембраны предназначены для регенерации неглубоких дефектов полости рта, биорезорбируемые ПЛГА скаффолды, модифицированные титаном и методом одновременного распыления меди и титана – для лечения рецессии дёсен. Результаты работы используются в учебном процессе.

Создан результат интеллектуальной деятельности (РИД) – программа для ЭВМ «Моделирование антибактериальных свойств композитных материалов в зависимости от концентрации антибактериального агента» (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023661050 от 26 мая 2023 г.).

– Ценность научных работ соискателя и полнота изложения материалов в опубликованных работах.

Основные результаты диссертации Бадараева Арсалана Доржиевича опубликованы в виде 10 печатных работ. Из них: 1 статья в научных журналах, входящих в перечень ВАК; 5 статей в журналах, входящих в Q1-Q2 Scopus/Web of Science. Получено 3 акта о внедрении результатов диссертационной работы в

научную деятельность, подготовлены медико-технические требования, согласованные с потенциальным производителем, 1 РИД – программа для ЭВМ, а также 1 методическое пособие.

Публикации Scopus/Web of Science.

1. Badaraev A.D., Lerner M.I., Bakina O. V., Sidelev D. V., Tran T.-H., Krinitcyn M.G., Malashicheva A.B., Cherempey E.G., Slepchenko G.B., Kozelskaya A.I., Rutkowski S., Tverdokhlebov S.I. Antibacterial Activity and Cytocompatibility of Electrospun PLGA Scaffolds Surface-Modified by Pulsed DC Magnetron Co-Sputtering of Copper and Titanium // *Pharmaceutics*. – 2023.– Vol. 15, № 3.– P. 939–960.

2. Badaraev A.D., Sidelev D. V., Kozelskaya A.I., Bolbasov E.N., Tran T.-H., Nashchekin A. V., Malashicheva A.B., Rutkowski S., Tverdokhlebov S.I. Surface Modification of Electrospun Bioresorbable and Biostable Scaffolds by Pulsed DC Magnetron Sputtering of Titanium for Gingival Tissue Regeneration // *Polymers*. – 2022.– Vol. 14, № 22.– P. 4922–4940.

3. Badaraev A.D., Tran T.-H., Drozd A.G., Plotnikov E.V., Dubinenko G.E., Kozelskaya A.I., Rutkowski S., Tverdokhlebov S.I. Effect of PLGA Concentration in Electrospinning Solution on Biocompatibility, Morphology and Mechanical Properties of Nonwoven Scaffolds // *Technologies*. – 2023. – Vol. 11., № 5. – P. 137–158.

4. Badaraev A.D., Koniaeva A., Krikova S.A., Shesterikov E.V., Bolbasov E.N., Nemoikina A.L., Bouznic V.M., Stankevich K.S., Zhukov Y.M., Mishin I.P., Varakuta E.Y., Tverdokhlebov S.I. Piezoelectric polymer membranes with thin antibacterial coating for the regeneration of oral mucosa // *Applied Surface Science* – 2020. – Vol. 504. – P. 144068–144079.

5. Badaraev A.D., Lerner M.I., Sidelev D. V., Bolbasov E.N., Tverdokhlebov S.I. Electrospun VDF-TeFE Scaffolds Modified by Copper and Titanium in Magnetron Plasma and Their Antibacterial Activity against MRSA // *Technologies*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 5–13.

6. Badaraev A.D., Nemoikina A.L., Bolbasov E.N., Tverdokhlebov S.I. Magnetron plasma modification by sputtering copper target of electrospun fluoropolymer material to possess bacteriostatic properties // *Materials Today Proceedings* – 2020.– Vol. 22.– P. 219–227.

7. Badaraev A.D., Sidelev D. V, Yurjev Y.N., Bukal V.R., Tverdokhlebov S.I. Modes development of PLGA scaffolds modification by magnetron co-sputtering of Cu and Ti targets // *Journal of Physics: Conference Series* – 2021. – Vol. 1799, № 1. – P. 012001–012005.

8. Badaraev A.D., Sidelev D. V, Tverdokhlebov S.I. Antibacterial PLGA and PCL membranes, modified by magnetron sputtering method of copper target // *IOP Conf. Ser. Material Science Engineering* – 2021. – Vol. 1093, № 1. – P. 012004–012008.

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК.

9. Коняева, А. Д., Варакута, Е. Ю., Лейман, А. Е., Бадараев, А. Д., Больбасов, Е. Н. Эффективность использования нетканых пьезоэлектрических полимерных мембран на основе сополимера винилиденфторида с тетрафторэтиленом для закрытия раневых дефектов слизистой оболочки полости рта // *Журнал гистологии и гистопатологии* – 2020.– Т. 9, № 2. – С. 40–45.

Прочие публикации.

10. Badaraev A.D., Nemoikina A.L., Bolbasov E.N., Tverdokhlebov S.I. PLLA scaffold modification using magnetron sputtering of the copper target to provide antibacterial properties // *Resource-Efficient Technologies* – 2017.– Vol. 3, № 2.– P. 204–211.

Методическое пособие.

11. Изготовление, модифицирование и исследование материалов биомедицинского назначения: сборник методических указаний / Твердохлебов С. И., Федоткин А. Ю., Бадараев А. Д., Марьин П.В. [и др.]; Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Инженерная школа ядерных технологий, Лаборатория плазменных гибридных систем. — 1 компьютерный файл (pdf; 8.3 MB). — Томск: Изд-во ТПУ, 2022. — Заглавие с титульного экрана. — Электронная версия печатной публикации. — Режим доступа: из корпоративной сети ТПУ. — ISBN 978-5-4387-1109-4.

Диссертационная работа выполнена в рамках следующих проектов: РФФ, соглашение № 16-13-10239 от 18.05.2016 по теме «Разработка и моделирование гибридных биodeградируемых скаффолдов с прогнозируемыми физико-химическими и иммуномодулирующими свойствами для тканеинженерных конструкций»; ФЦП, соглашение № 14.575.21.0140 от 26.09.2017 по теме «Разработка остеостимулирующих имплантатов на основе гибридных технологий модифицирования их поверхности и компьютерного моделирования выхода лекарственных препаратов для персонализированной медицины при политравме и онкологии»; программа развития Томского политехнического университета «Приоритет 2030» (проект Приоритет-2030-НИП/ИЗ-011-0000-2022); Госзадание номер НИР в Минобрнауки (FSWW-2023-0007) и номер НИР в ТПУ (0.0007.ГЗБ.2023) «Разработка фундаментальных основ создания материалов, изделий, средств доставки, устройств контроля и визуализации для персонифицированной медицины и онкологии».

– Соответствие содержания диссертации избранной специальности.

Диссертация Бадараева Арсалана Доржиевича «Разработка нетканых полимерных материалов для регенерации дефектов слизистых оболочек полости рта» является законченной научно-исследовательской работой, соответствует паспорту специальности 1.3.8 «Физика конденсированного состояния» по следующим направлениям исследований:

- Теоретическое и экспериментальное изучение физической природы и свойств неорганических и органических соединений как в кристаллическом (моно- и поликристаллы), так и в аморфном состоянии, в том числе композитов и гетероструктур, в зависимости от их химического, изотопного состава, температуры и давления (пункт №1).

- Теоретическое и экспериментальное исследование физических свойств, упорядоченных и неупорядоченных неорганических и органических систем, включая классические и квантовые жидкости, стекла различной природы, дисперсные и квантовые системы, системы пониженной размерности (пункт №2).

- Теоретическое и экспериментальное исследование воздействия различных видов излучений, высокотемпературной плазмы на природу изменений физических свойств конденсированных веществ (пункт №4).

Кроме того, с учетом разъяснений Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации (исх. № 02-364 от 21.03.2023 г.) о том, что защита диссертационных работ, направленных на разработку новых материалов и изделий медицинского назначения, предназначенных для терапии, реабилитации и восстановления утраченных функций в соответствии с паспортом научной специальности 2.2.12. «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» в настоящее время правомерна, диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 2.2.12 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения» по пунктам:

• Приборы, системы и аппаратно-программные комплексы для терапии, реабилитации и восстановления утраченных функций (пункт №3).

• Специальное программное обеспечение, предназначенное для профилактики, диагностики, лечения и медицинской реабилитации заболеваний, мониторинга состояния организма человека и проведения медицинских исследований (пункт №22).

Работа отвечает требованиям раздела 2 «Порядка присуждения учёных степеней в Национальном исследовательском Томском политехническом университете», предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация «Разработка нетканых полимерных материалов для регенерации дефектов слизистых оболочек полости рта» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по научным специальностям 1.3.8 «Физика конденсированного состояния» и 2.2.12 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения».

Диссертация «Разработка нетканых полимерных материалов для регенерации дефектов слизистых оболочек полости рта» Бадараева Арсалана Доржиевича рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальностям 1.3.8 «Физика конденсированного состояния» и 2.2.12 «Приборы, системы и изделия медицинского назначения».

Заключение принято на заседании научного семинара Научно-образовательного центра Б.П. Вейнберга. Присутствовало на заседании 12 чел. Результаты голосования: «за» 12 - чел., «против» 0 - чел., «воздержалось» 0 - чел., протокол № 191 от «2» февраля 2024 г.

Председатель научного семинара

Кривобоков В.П., д.ф.-м.н.,
профессор, руководитель
НОЦ Б.П. Вейнберга
на правах кафедры


_____ подпись

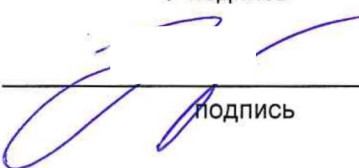
Секретарь заседания

Козельская А.И., к.ф.-м.н.,
научный сотрудник


_____ подпись

Учёный секретарь ТПУ

Кулинич Е.А., к.т.н.


_____ подпись

