

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА МГУ.015.2**

по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

### **Решение диссертационного совета от «23» декабря 2022 г. № 33**

О присуждении **Дудун Андрею Андреевичу**, гражданину РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Биосинтез бактериального альгината и влияние конструкций на его основе на состав кишечной микробиоты *in vivo*» по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки) принята к защите диссертационным советом 15.11.2022 г., протокол № 26.

Соискатель **Дудун Андрей Андреевич**, 1994 года рождения, в 2017 году окончил программу специалитета Института живых систем (ИЖС) Балтийского федерального университета имени Им. Канта по направлению «Биоинженерия и биоинформатика». В период с 19.09.2017 г. по 19.09.2021 г. проходил обучение в очной аспирантуре Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук» в лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии им. А.Н. Баха по специальности «Биохимия». Диплом об окончании аспирантуры (№ 107705 0013383), подтверждающий сдачу кандидатских экзаменов, выдан в 2021 г. Федеральным государственным учреждением «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук». Справка об обучении № 22/190 от 06.09.2022 г., выданная ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», подтверждает сдачу кандидатского экзамена по специальности 1.5.6. Биотехнология. В настоящее время соискатель работает в должности младшего научного сотрудника в лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Диссертация выполнена в лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального

государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Научный руководитель – кандидат биологических наук **Бонарцева Гарина Александровна**, старший научный сотрудник лаборатории биохимии азотфиксации и метаболизма азота Института биохимии им. А.Н. Баха Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук».

Официальные оппоненты:

**Кураков Александр Васильевич**, доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова», биологический факультет, заведующий кафедрой микологии и альгологии;

**Попов Анатолий Анатольевич**, доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, заместитель директора по научной и научно-образовательной работе, заведующий лабораторией физико-химии композиций синтетических и природных полимеров;

**Тошаков Степан Владимирович**, кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Курчатовский геномный центр, начальник лаборатории геномики прокариот,

дали положительные отзывы на диссертацию.

Соискатель имеет 24 опубликованные научные работы, в том числе 9 работ по теме диссертации объемом 10,1 п.л., из них 6 статей (объемом 8,4 п.л.), опубликованных в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки):

1. Akoulina E., **Dudun A.**, Bonartsev A., Bonartseva G., Voinova V. Effect of bacterial alginate on growth of mesenchymal stem cells // International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials, 2019, Vol. 68, No. 1-3, P. 115-118. DOI: 10.1080/00914037.2018.1525730 (WoS = 2.604 Q2; Scopus SJR = 0.435 Q2) Вклад автора в печатных листах: (0.4/0.08). (здесь и далее в скобках приведен объем публикации в печатных листах и вклад автора в печатных листах)

2. **Дудун А.А.**, Акулина Е.А., Воинова В.В., Махина Т.К., Мышкина В.Л., Жуйков В.А., Бонарцев А.П., Бонарцева Г.А. Биосинтез альгината и поли(3-оксибутирата) бактериальным штаммом *Azotobacter agile* 12. // Прикладная биохимия и микробиология. 2019. Том 55, №6, 559- 565. [**Dudun А.А.**, Akoulina E.A., Voinova V.V., Makhina T.K., Myshkina V.L., Zhuikov V.A., Bonartsev A.P.,

Bonartseva G.A. Biosynthesis of Alginate and Poly(3-Hydroxybutyrate) by the Bacterial Strain *Azotobacter agile* 12. *Applied Biochemistry and Microbiology*. 2019. 55. P. 654–659]; DOI: 10.1134/S0003683819060073 (RSCI (РИНЦ) = 1.579 Q4; Scopus SJR = 0.247 Q4; WoS = 0.886 Q4) (0,8/0,4)

3. Volkov A.V., Muraev A.A., Zharkova I.I., Voinova V.V., Akoulina E.A., Zhuikov V.A., Khaydapova D.D., Chesnokova D.V., Menshikh K.A., **Dudun A.A.**, Makhina T.K., Bonartseva G.A., Asfarov T.F., Stamboliev I.A., Gazhva Y.V., Ryabova V.M., Zlatev L.H., Ivanov S.Y., Shaitan K.V., Bonartsev A.P. Poly(3-hydroxybutyrate)/hydroxyapatite/alginate scaffolds seeded with mesenchymal stem cells enhance the regeneration of critical-sized bone defect // *Materials Science and Engineering: C*, 2020, Vol. 114, P. 110991. DOI: 10.1016/j.msec.2020.110991 (Scopus SJR = 1.234 Q1; WoS = 7.328 Q1) (1,6/0,08).

4. Акулина Е.А., Демьянова И.В., Жаркова И.И., Воинова В.В., Жуи́ков В.А., Хайдапова Д.Д., Чеснокова Д.В., Меньших К.А., **Дудун А.А.**, Махина Т.К., Бонарцева Г.А., Волков А.В., Асфаров Т.Ф., Иванов С.Ю., Шайтан К.В., Бонарцев А.П. Рост мезенхимальных стволовых клеток на матриксах на основе поли-3-оксибутирата, загруженных симвастатином // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2021. № 1. С. 70-76. [Akoulina E.A., Demianova I.V., Zharkova I.I., Voinova V.V., Zhuikov V.A., Khaydapova D.D., Chesnokova D.V., Menshikh K.A., **Dudun A.A.**, Makhina T.K., Bonartseva G.A., Volkov A.V., Asfarov T.F., Ivanov S.Y., Shaitan K.V., Bonartsev A.P. Growth of mesenchymal stem cells on poly(3-hydroxybutyrate) scaffolds loaded with simvastatin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2021. 171. P. 172–177]; DOI: 10.47056/1814-3490-2021-1-70-76 (RSCI (РИНЦ) = 0.624 Q3; Scopus SJR = 0.288 Q3; WoS = 0.804 Q3) (0,8/0,05)

5. **Dudun A.A.**, Akoulina E.A., Zhuikov V.A., Makhina T.K., Voinova V.V., Belishev N.V., Khaydapova D.D., Shaitan K.V., Bonartseva G.A., Bonartsev A.P. Competitive Biosynthesis of Bacterial Alginate Using *Azotobacter vinelandii* 12 for Tissue Engineering Applications // *Polymers*, 2022, Vol. 14, No. 1, P. 131. DOI: 10.3390/polym14010131 (WoS = 4.329 Q1; Scopus = 0.77 Q1) (2,4/1,2)

6. Pryadko A.S., Mukhortova Y.R., Chernozem R.V., Pariy I., Alipkina S.I., Zharkova I.I., **Dudun A.A.**, Zhuikov V.A., Moisenovich A.M., Bonartseva G.A., Voinova V.V., Chesnokova D.V., Ivanov A.A., Travnikova D.Y., Shaitan K.V., Bonartsev A.P., Wagner D.V., Shlapakova L.E., Surmenev R.A., Surmeneva M.A. Electrospun magnetic composite poly-3-hydroxybutyrate/magnetite scaffolds for biomedical applications: composition, structure, magnetic properties, and biological performance // *ACS Appl. Bio Mater.*, 2022, Vol. 5, No. 8, P. 3999-4019. DOI: 10.1021/acsbm.2c00496 (WoS = 3.25; Q1; Scopus = 0.75; Q1) (2.3/0.1)

На диссертацию и автореферат поступило 7 дополнительных отзывов, все положительные.

Выбор официальных оппонентов обосновывался компетентностью в соответствующей отрасли науки и наличием публикаций в соответствующей сфере

исследования. Кураков Александр Васильевич является ведущим специалистом в сфере микологии, в том числе биологии почвенных микромицетов. Попов Анатолий Анатольевич является ведущим специалистом в области технологий полимерных и композиционных материалов. Тоцаков Степан Владимирович является ведущим специалистом в области молекулярной биологии, в частности, в сфере исследования геномики прокариот.

**Диссертационный совет отмечает,** что представленная диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук является научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований выявлено что:

биосинтез альгината и поли-3-оксибутирата бактериальным штаммом *Azotobacter vinelandii* 12 может быть контролируемым процессом при использовании метода математического планирования;

в условиях пониженных концентраций сахарозы, повышенной концентрации фосфатов и высокого уровня аэрации избирательно достигнут синтез только капсулярного альгината при полном подавлении синтеза свободного альгината;

молекулярная масса капсулярных альгинатов значительно выше молекулярной массы свободных альгинатов. Молекулярная масса капсулярных альгинатов варьирует в зависимости от условий культивирования (от 212 кДа до 574 кДа);

продемонстрирована положительная корреляция молекулярной массы альгинатов с их водопоглощительными и вязкоупругими свойствами;

показано отсутствие цитотоксичности бактериального высокомолекулярного капсулярного альгината к мезенхимальным стволовым клеткам;

разработаны конструкции (кишечные заплаты) на основе синтезированных поли-3-оксибутирата и альгината, проведены операции эндопротезирования на толстом кишечнике крысам линии Wistar различных вариантов конструкций поли-3-оксибутират-альгинат с включением пробиотических бактерий *Lactobacillus sp.* и *Bifidobacterium sp.*;

методом 16S метагеномного анализа показано, что внесение *Lactobacillus sp.* в состав конструкций снижает  $\alpha$ -разнообразие микробиоты кишечника. Другие варианты конструкций не оказывают влияния на  $\alpha$ -разнообразие микробиоты;

оценка  $\beta$ -разнообразия показала, что применение антибиотика и внесение пробиотиков в состав конструкций оказывает большее влияние на состав кишечной микробиоты в отличие от имплантации конструкции ПОБ-альгинат без инкапсулированных пробиотиков;

во всех вариантах опытов имплантация разработанных конструкций на основе ПОБ и альгината влияет на качественный и количественный состав кишечной микробиоты крыс линии Wistar.

Диссертационная работа Дудун А.А. соответствует пункту 2.1 Положения о присуждении учёных степеней в МГУ имени М.В.Ломоносова.

Диссертация представляет собой самостоятельное законченное исследование, обладающее внутренним единством. Положения, выносимые на защиту, содержат новые научные результаты и свидетельствуют о личном вкладе автора в науку:

1) Оптимизирован процесс синтеза бактериальных альгинатов и поли-3-оксибутирата и определены их физико-химические свойства;

2) При определенном составе среды и условиях культивирования достигнут избирательный биосинтез только одного бактериального капсулярного альгината при полном подавлении биосинтеза свободного альгината и поли-3-оксибутирата;

3) Вязкоупругие и водопогложительные свойства альгинатов имеют прямую зависимость от молекулярной массы и мономерного состава (M/G) в молекулярной цепи;

4) Уровень  $\alpha$ -разнообразия кишечной микробиоты не снижается у разных групп крыс при имплантации различных вариантов ПОБ-альгинат конструкций в сравнении с контрольной группой за исключением группы крыс с имплантированной ПОБ-альгинат конструкцией с инкапсулированными лактобактериями в альгинатном гидрогеле;

5) Качественный состав по  $\beta$ -разнообразию кишечной микробиоты крыс после имплантации различных вариантов конструкций представляет собой две отдельные группы: первая группа крыс, которым не проводили операцию или проводили, но без терапии антибиотиком или включением пробиотиков в ПОБ-альгинат конструкцию, и вторая группа – это крысы, которым имплантировали ПОБ-альгинат конструкцию с включением пробиотиков или с использованием антибиотика.

б) Качественный и количественный бактериальный состав кишечной микробиоты у каждой группы крыс после имплантации различных ПОБ-альгинат конструкций разнообразен и имеет свои особенности.

Личный вклад соискателя состоит в выполнении основного объема теоретических и экспериментальных исследований, представленных в работе: анализе литературных данных, планировании и проведении экспериментов, обработке полученных результатов, подготовке патентов, публикаций и научных докладов. В работах, опубликованных в соавторстве, основополагающий вклад принадлежит соискателю.

На заседании 23.12.2022 г. диссертационный совет принял решение присудить Дудун А.А. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 19 человек, из них 6 докторов наук по специальности 1.5.6. Биотехнология (биологические науки), участвовавших в заседании, из 27 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 19, против – 0, недействительных бюллетеней – 0.

Председатель

диссертационного совета

д.б.н., проф.

Нетрусов А.И.

Ученый секретарь

диссертационного совета, к.б.н.

Костина Н.В.

23.12.2022 г.