

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 99.0.027.03, СОЗДАННОГО  
НА БАЗЕ РОССИЙСКОГО ХИМИКО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО  
УНИВЕРСИТЕТА ИМЕНИ Д.И. МЕНДЕЛЕЕВА МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И  
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ТВЕРСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
МИНИСТЕРСТВА НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ, ИНСТИТУТА БИОХИМИЧЕСКОЙ ФИЗИКИ ИМ.  
Н.М. ЭМАНУЭЛЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК, ПО ДИССЕРТАЦИИ  
НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

аттестационное дело

№ \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета  
от «12» марта 2024 года № 4

О присуждении Оганнисян Арпине Сиракановне, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата технических наук.

Диссертация «Гидрогели на основе поливинилпирролидона в качестве депо лекарственных средств в ортопедии и травматологии» по специальности 1.5.6. Биотехнология принята к защите «19» декабря 2023 года (протокол заседания № 12) диссертационным советом 99.0.027.03, созданным на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук (125047 Москва, Миусская площадь, 9, приказ о создании диссертационного совета от «28» сентября 2016 года №1172/нк).

Соискатель Оганнисян Арпине Сиракановна, «27» июня 1985 года рождения, в 2008 году окончила Ереванский государственный университет. С 2019 года по настоящее время работает в должности научного сотрудника Отдела перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Отделе перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор технических наук Легонькова Ольга Александровна, заведующий Отделом перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского».

Официальные оппоненты:

**Грин Михаил Александрович** – гражданин Российской Федерации, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российский технологический университет»;

**Давыдова Галина Анатольевна** – гражданка Российской Федерации, кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего лабораторией роста клеток и тканей Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук, дали *положительные* отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский государственный университет имени А.Н. Косыгина (Технологии. Дизайн. Искусство)» (Москва) в своем *положительном* отзыве, подписанном Кильдеевой Наталией Рустемовной, доктором химических наук, профессором, заведующим кафедрой химии и технологий полимерных материалов и нанокompозитов, указала, что диссертация А.С. Оганнисян является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований предложены новые научно обоснованные технические решения в области получения и исследования в качестве лекарственных форм гидрогелей на основе полимеров медико-биологического назначения, имеющие существенное значение для медицинской биотехнологии. По объему, уровню выполнения, важности и актуальности полученных результатов, научной новизне и практической значимости работа соответствует требованиям к кандидатским диссертациям, изложенным в пп. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденным Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (с изменениями от 25.01.2024 года), а ее автор, Оганнисян А.С., заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология (отзыв обсужден и утвержден на заседании кафедры химии и технологий полимерных материалов и нанокompозитов «15» февраля 2024 года, протокол № 7).

Соискатель имеет 22 опубликованных работы, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 5 работ. Общий объем публикаций составляет 143 страницы. *В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах.* Все работы опубликованы с соавторами, личный

вклад соискателя, составляет не менее 50 % и состоит в планировании и проведении экспериментов, получении, обработке, систематизации и интерпретации результатов, формулировке выводов, подготовке и оформлении материалов исследований для публикаций, а также их представлении на международных и российских конференциях. Результаты диссертационной работы представлены и обсуждены на 4 международных и всероссийских научных конференциях; монографий и депонированных рукописей соискатель не имеет.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Легонькова О.А., Васильев В.Г., Божкова С.А., Терехова Р.П., Оганнисян А.С., Григорьев М.М., Винокурова Т.И., Чилилов А.М., Ахмедов Б.Г. Свойства поливинилпирролидоновых гелей после стерилизующих воздействий // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019. Т. 22. № 11. С. 19-24. (CAS)
2. Легонькова О.А., **Оганнисян А.С.**, Стаффорд В.В., Терехова Р.П., Ахмедов Б.Г. Сравнительная оценка поведения гелей на основе поливинилпирролидона в условиях *in vitro* и *in vivo* // Биотехнология. 2021. Т. 37. № 4. С. 85-90. (Web of Science, Scopus)
3. Легонькова О.А., **Оганнисян А.С.**, Ахмедов Б.Г. Гидрогели с адгезионными свойствами для профилактики и лечения перипротезной инфекции // Клеи. Герметики. Технологии. 2023. № 9. С. 2-8. (Scopus)

На диссертацию и автореферат поступило 6 отзывов, *все положительные*. В отзывах указывается, что представленная к защите диссертационная работа характеризуется высокой актуальностью, научной ценностью и имеет большое значение для теории и практики медицинской биотехнологии. Отзывы направили:

1. Федорова Татьяна Васильевна, кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией молекулярных основ биотрансформаций Федерального государственного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» Российской академии наук». В отзыве приведен следующий вопрос: «В автореферате не представлены данные кинетики десорбции и высвобождения фосфомицина и гентамицина из матрицы гидрогеля. Проводились ли такие исследования?».
2. Литвина Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры травматологии и ортопедии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», врач травматолог-ортопед Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы». В отзыве замечания отсутствуют.
3. Перова Надежда Викторовна, доктор биологических наук, заместитель директора по научно-практической работе Автономной некоммерческой организации «Институт медико-биологических исследований и технологий».

В отзыве приведено следующее замечание: «В автореферате отсутствует наглядное представление о технологическом процессе получения гидрогелей».

4. Волкова Ирина Михайловна, кандидат технических наук, генеральный директор Общества с ограниченной ответственностью «Сарториус Стедим РУС». В отзыве замечания отсутствуют.

5. Волова Татьяна Григорьевна, доктор биологических наук, профессор, заведующий базовой кафедрой биотехнологии Института фундаментальной биологии и биотехнологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский федеральный университет», и Прудникова Светлана Владиславовна, доктор биологических наук, профессор той же кафедры. В отзыве замечания отсутствуют.

6. Семихин Александр Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией туляремии, заместитель директора филиала «Медгамал» Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи». В отзыве приведены следующие замечания и вопросы: «(1) Не приведены характеристики поливинилпирролидона, оказывающие влияние на реологию его гидрогелей – прежде всего его молекулярная масса. (2) Результаты вискозиметрии (рис. 2-4) приведены для 25 °С. Есть ли изменения при повышении температуры – например, при 37 °С (температуре человеческого тела). (3) На стр. 8 отмечена тиксотропность гидрогелей, однако соответствующая кривая на рис. 2-4 не приведена. Как определяли наличие тиксотропного эффекта?».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается тем, что они являются признанными специалистами в области медицинской биотехнологии, что подтверждается наличием соответствующих публикаций в ведущих научных рецензируемых изданиях, а также спецификой и профилем диссертационной работы, и выполнен в соответствии с пп. 22 и 24 «Положения о присуждении научных степеней» (постановление Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 в действующей редакции).

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:** разработаны элементы комбинированной технологии получения биобезопасных гидрогелей на основе поливинилпирролидона и фармацевтических субстанций фосфомицина и гентамицина, сочетающие термическую обработку и  $\gamma$ -облучение без применения инициаторов химического сшивания. Установлено отсутствие взаимодействия гентамицина и фосфомицина с макромолекулами сшитого поливинилпирролидона в гибридном гидрогеле, подтверждена стабильность антибиотиков к  $\gamma$ -облучению, что в сочетании с тиксотропными свойствами обеспечивает пролонгированный антибактериальный эффект медицинского изделия. Установлено, что одновременное применение фосфомицина и гентамицина приводит к синергетическому антибактериальному эффекту.

Доказана биобезопасность гибридного гидрогеля поливинилпирролидона в эксперименте в условиях *in vitro* и *in vivo*.

**Теоретическая значимость исследований обоснована тем, что:** отработан методологический подход по изучению межмолекулярных взаимодействий поливинилпирролидона методом инфракрасной спектроскопии нарушенного полного внутреннего отражения. Установлены особенности способа получения биобезопасного гидрогеля поливинилпирролидона с оптимальными эксплуатационными характеристиками в отсутствие химических катализаторов, не разрешенных для применения в медицине.

**Значение полученных соискателем результатов исследований для практики подтверждается тем, что:** разработан состав и способ получения препарата в форме геля, проявляющего пролонгированный антимикробный эффект вплоть до 4-х месяцев экспозиции. Показана эффективность и безопасность использования гидрогелей поливинилпирролидона в качестве депо лекарственных средств.

В Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского разработан и утвержден лабораторный регламент на производство медицинского изделия от 15.02.2023 ЛР 32.50.50-001-01897239-2023.

По материалам диссертации запатентован способ получения антимикробного геля (патент РФ на изобретение 2746709 С1. Авторы: Легонькова О.А., Божкова С.А., Терехова Р.П., Ахмедов Б.А., Оганнисян А.С., Гордина Е.М., Винокурова Т.И., Чилилов А.М. Опубликовано: 19.04.2021. Бюллетень № 11).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

- данные получены с применением современных методов физико-химического и биологического анализа;

- достоверность научных положений и выводов основывается на многократной повторности физических, физико-механических и медико-биологических экспериментов, их воспроизводимости, а также на статистической обработке полученных результатов;

- выводы диссертации обоснованы, не вызывают сомнения и согласуются с современными подходами к выбору объектов и методов.

**Личный вклад соискателя состоит** в том, что автору принадлежит определяющая роль на всех этапах диссертационного исследования: от проведения анализа литературных данных по теме диссертационной работы, разработки методологии исследования, постановки задач и их реализации до анализа и интерпретации полученных результатов.

В ходе защиты диссертации были заданы следующие вопросы:

1. Почему были выбраны именно гентамицин и фосфомицин? Это разные антибиотики. Они разные по своему происхождению, по своей молярной массе – почему именно они?

2. Как высвобождаются два разных вещества: одно – производное фосфоновой кислоты, другое – аминокликозид?

3. У Вас целью работы является обоснование состава и технологии получения гидрогеля и в задачах первое место занимает разработка технологии. Что вкладывается в понятие «технология» в принципе? И в Вашей работе – что Вы считаете технологией?

4. То есть это элемент технологии, не вся технология?

5. В Вашей работе состав гидрогеля является частью технологии?

6. Экономическая эффективность Вашей технологии оценивалась каким-то образом?

7. На слайде 6 приведен «Дизайн исследования». Это Ваше предложение? Может быть, больше подходит «структурная схема»? Почему именно «дизайн»? Чей это термин, может Вашей области это применяется?

8. На слайде 7 приведены реологические свойства. Скажите, пожалуйста, с чем Вы связываете потерю текучести образцов при термообработке?

9. Вы выбирали состав композиции. Две нижние композиции по всем параметрам не сильно отличаются от предыдущего. Почему именно этот состав выбран?

10. Почему не брали концентрацию гентамицина выше 1,2 мас. %? Концентрация фосфомицина меняется, а гентамицин 1,2 мас. %.

11. По Вашей технологии Вы облучали все образцы дозой 15 кГр?

12. У Вас в работе упоминается о  $\gamma$ -облучении и облучении потоком ускоренных электронов, и прозвучала фраза, что они оказывают идентичное действие. Идентичное действие на что? На обсемененность или же только на реологию и на свойства конечного продукта?

13. Изучали ли Вы токсичность Ваших продуктов? Просто должны образовываться какие-то осколки, долгоживущие радикалы. Вы это контролировали или нет?

14. Вы разработали технологию при использовании единственного компонента. Она может быть применена при использовании другого исходного компонента? Может ли разработанная технология быть расширена при использовании других каких-либо сырьевых объектов?

15. На 11 слайде приведена выживаемость клеток, и ошибка определения в четырех случаях с разным количеством знаков после запятой. Последняя цифра  $80 \pm 0,001$ . Как это определено?

16. Каким образом Вы считали клетки?

17. На первой странице автореферата у Вас достаточно большое количество ссылок. Расшифровку этих ссылок можно где-то посмотреть?

Соискатель Оганисян А.С. ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы и привела собственную аргументацию.

**На первый вопрос автор пояснила**, что в качестве биоцидов необходимо было выбрать такие препараты, которые могут максимально перекрыть весь возможный спектр потенциальных возбудителей. Выбранные препараты являются антибиотиками широкого спектра действия. Фосфомицин оказывает сильное и быстро наступающее бактерицидное действие, хорошо распределяется в костной и мягких тканях благодаря

маленьким размерам молекулы и может использоваться в комбинации с другими классами антибиотиков, такими как аминогликозиды, каким является гентамицин.

Коллегами из Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» был проведен мониторинг ведущих возбудителей перипротезной инфекции и их чувствительности к антибиотикам фосфомицин и гентамицин. Согласно результатам основными патогенами были представители семейств *Staphylococcaceae* и *Enterobacteriaceae*. Среди *Staphylococcaceae* больше половины штаммов составили *Staphylococcus aureus*.

Анализ чувствительности штаммов показал, что к фосфомицину и гентамицину были чувствительны все штаммы стафилококков. Результаты проведенного исследования явились основанием для выбора комбинации фосфомицин/гентамицин.

**На второй вопрос автор пояснила**, что в исследуемой системе лекарственные средства не образуют химические связи с полимером, и их высвобождение происходит благодаря трехмерной сетчатой структуре гидрогеля и его способности набухать в воде. Процесс высвобождения лекарств одновременно включает абсорбцию воды и десорбцию лекарств.

**На третий вопрос автор пояснила**, что в представленной работе под «технологией» понимают технологическое решение – способ получения гидрогеля. С применением сочетания известных методов сшивания поливинилпирролидона разработан способ получения гидрогеля с требуемыми эксплуатационными свойствами.

**На четвертый вопрос автор пояснила**, что разработан элемент технологии – способ получения. Составлен лабораторный регламент, утвержденный в Национальном медицинском исследовательском центре хирургии им. А.В. Вишневского.

**На пятый вопрос автор подтвердила**, что состав не является частью технологии.

**На шестой вопрос автор пояснила**, что экономическая эффективность пока не оценена.

**На седьмой вопрос автор пояснила**, что термин «дизайн исследования» встречается в зарубежных публикациях. Имеется в виду «структурная схема».

**На восьмой вопрос автор пояснила**, что текучесть термообработанной системы теряется после стерилизации  $\gamma$ -облучением.  $\gamma$ -облучение приводит к дополнительной сшивке поливинилпирролидона в термообработанной системе, в результате чего получается жесткая структура.

**На девятый вопрос автор пояснила**, что в указанном эксперименте показан синергетический эффект одновременного использования фосфомицина и гентамицина, развитие которого проявляется при концентрации 5 мас. % по фосфомицину и 1,2 мас. % по гентамицину. Как следует из полученных результатов, дальнейшее увеличение концентрации

фосфомицина уже не влияет на антимикробную активность композиции, поэтому выделенный состав принят как оптимальный.

**На десятый вопрос автор пояснила,** что концентрации антибиотиков выбраны исходя из их допустимых суточных доз. Максимально допустимая суточная доза гентамицина соответствует концентрации 1,2 мас. %. Допустимая суточная доза фосфомицина намного выше, чем у гентамицина. Допустимая суточная доза гентамицина составляет 50 мг/кг, а фосфомицин допускается применять 3 раза в день по 4 г.

**На одиннадцатый вопрос автор пояснила,** что для получения гидрогеля из раствора поливинилпирролидона образцы были облучены двумя разными дозами – 15 и 30 кГр. Гелеобразование происходит только при облучении дозой 30 кГр.

**На двенадцатый вопрос автор пояснила,** что  $\gamma$ -облучение более эффективно влияет на увеличение вязкости исследуемой системы. При воздействии потока ускоренных электронов дозой 15-30 кГр гелеобразование не наблюдается.

**На тринадцатый вопрос автор пояснила,** что количество окислительных долгоживущих радикалов не определяли. Это очень интересный аспект при изучении токсичности, но он не входил в задачи данного исследования. Токсичность гидрогелей после  $\gamma$ -облучения проверяли в культуре клеток, в среде гидрогелей выживаемость клеток высокая и составляет 80-97 %.

**На четырнадцатый вопрос автор пояснила,** что приведенные в диссертации условия для получения гидрогеля подобраны именно для поливинилпирролидона. Для других полимеров могут быть другие способы гелеобразования.

**На пятнадцатый вопрос автор пояснила,** что выживаемость клеток определялась подсчетом живых и мертвых клеток в среде гидрогелей. Подсчет реализовали в камере Горяева. Более подробно расчет приведен в диссертации.

**На шестнадцатый вопрос автор пояснила,** что клетки были окрашены трипановым синим. Суть метода заключается в том, что окрашиваются только мертвые клетки.

**На семнадцатый вопрос автор пояснила,** что расшифровку ссылок можно посмотреть в диссертации.

На заседании «12» марта 2024 года диссертационный совет за новые научно обоснованные технические и технологические решения по разработке состава и способа получения биобезопасного гидрогеля на основе поливинилпирролидона и фармацевтических субстанций фосфомицина и гентамицина без применения инициаторов химического сшивания, имеющие существенное значение для медицинской биотехнологии принял решение присудить Оганнисян Арпине Сиракановне ученую степень кандидата технических наук.



Диссертация соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в действующей редакции). По своему содержанию диссертация отвечает паспорту научной специальности 1.5.6. Биотехнология по направлению исследования 8. «Разработка научно-методических основ для применения стандартных биосистем на молекулярном, клеточном, тканевом и организменных уровнях в научных исследованиях, контроле качества и оценки безопасности использования пищевых, медицинских, ветеринарных и парфюмерно-косметических биопрепаратов». Результаты работы могут быть рекомендованы для ознакомления и внедрения в образовательных, научных организациях, в медицинских учреждениях, где ведутся исследования и разработки по созданию средств доставки лекарственных средств в ортопедии и травматологии.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 16 докторов наук по научной специальности 1.5.6. Биотехнология, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета, проголосовали: «за» – 17 (семнадцать), против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель  
диссертационного совета

 Виктор Иванович Панфилов

Ученый секретарь  
диссертационного совета

 Ирина Васильевна Шакир

12 марта 2024 года

