

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

кандидата физико-математических наук, заведующей Лабораторией роста клеток и тканей Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН Давыдовой Галины Анатольевны на диссертационную работу Оганнисян Арпине Сиракановны «Гидрогели на основе поливинилпирролидона в качестве депо лекарственных средств в ортопедии и травматологии», представленную к защите на соискание учёной степени кандидата технических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология

Актуальность работы. Диссертационная работа Оганнисян Арпине Сиракановны выполнена в ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России в рамках государственного задания на выполнение прикладных научных исследований Минздрава России по разработке отечественных медицинских изделий с целью обеспечения импортонезависимости. Работа посвящена созданию препарата с пролонгированными антибактериальными свойствами в гидрогелевой форме, назначение которого заключается в профилактике и лечении перипротезной инфекции в ортопедии и травматологии. Проблема, решаемая в диссертационном исследовании Оганнисян А.С., является весьма актуальной, поскольку традиционные методы профилактики и лечения инфекционных осложнений, связанных с присутствием имплантата, не всегда обеспечивают благоприятный исход в связи с проблемой достижения пролонгированного действия антибиотиков в очаге воспаления. В настоящее время для профилактики и лечения перипротезной инфекции ведутся исследования по импрегнированию антибиотиками костного цемента и коллагеновых губок, активной обработке поверхности имплантата фармакологически активными агентами. Однако эти разработки имеют ряд недостатков, в частности, их антимикробное действие кратковременное и не обеспечивает эффективный долгосрочный результат.

Для решения проблемы целесообразно разработать и использовать локальные средства в форме гидрогелей, обладающих пролонгированным антибактериальным действием, позволяющих покрыть поверхность имплантата любой формы и заполнить возникающие полости во время операции, что предотвратит возможность развития послеоперационных инфекционных осложнений. При этом до сих пор на фармацевтическом рынке Российской Федерации отсутствуют такого рода препараты. В связи с

этим диссертационное исследование Оганнисян А.С. является, безусловно, актуальным и представляет несомненную научную ценность для развития методов лечения инфекционных осложнений в современной ортопедии и травматологии.

Научная новизна. В ходе решения поставленных задач Оганнисян А.С. получила ряд новых научных данных. Наиболее значимыми являются следующие результаты: в работе впервые было осуществлено получение гидрогелей на основе поливинилпирролидона технологией, сочетающей термическую обработку и γ -облучение поливинилпирролидона. Новизна способа получения подтверждена Патентом РФ на изобретение № 2746709 от 19.04.2021г. «Способ получения антимикробного геля». Изучен и выявлен механизм образования гидрогеля и возможное взаимодействие между его компонентами методом ИК-спектроскопии НПВО. Впервые исследован антибактериальный эффект одновременного использования антибиотиков гентамицина и фосфомицина. Были установлены концентрации, при которых появляется синергетический эффект. Доказана биобезопасность применения гидрогеля на основе поливинилпирролидона на клеточных культурах и лабораторных животных.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Значимость исследования и полученных результатов состоит в том, что разработан состав и технология получения препарата в форме геля с антимикробными свойствами, эффективно воздействующего на возбудителей перипротезной инфекции. Этот препарат планируется зарегистрировать в качестве медицинского изделия для применения в ортопедии и травматологии. В настоящее время на рынке Российской Федерации отсутствует аналог разработанного антимикробного гидрогеля.

В ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России разработан и утвержден лабораторный регламент на производство медицинского изделия ЛР 32.50.50-001-01897239-2023 от 15.02.2023г.

Результаты, представленные в работе, используются в учебном процессе МГТУ им. Н.Э. Баумана при проведении лекционных и практических занятий со студентами по направлению подготовки "Биотехнические системы и технологии", по профилям: "Биомедицинские технические системы", "Медико-технические информационные технологии", "Биофотоника и тканевая инженерия", "Мягкая материя и физика флюидов" факультета "Биомедицинская техника", а также в Отделе перевязочных, шовных и полимерных материалов в хирургии ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России. Данные результаты также используют при прохождении учебной практики и выполнении выпускных

квалификационных работ на базе Отдела студентами РТУ МИРЭА, обучающимися по специальностям: «Биотехнология», «Технология и переработка полимеров и композитов», «Промышленная фармация и технология получения лекарств».

Степень обоснованности, достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации, обеспечивается и подтверждается корректной постановкой цели и задач исследования и обоснованным применением современных и адекватных методов их решения; анализом широкого круга литературных источников, содержащих исследования отечественных и зарубежных авторов по рассматриваемой проблеме; положительными результатами апробации и внедрения результатов диссертационного исследования.

Анализ содержания работы. Диссертация Оганнисян А.С. является комплексным исследованием. Поставленные задачи последовательно раскрываются в трех главах работы, соблюдается логика исследования. Работа изложена на 186 страницах и состоит из введения, раскрывающего актуальность данного исследования и методологический аппарат, трех глав, включающих литературный обзор, объекты и методы исследования, результаты экспериментальной работы и их обсуждение, заключения, представляющего собой краткое обобщение результатов исследования, выводов, сформулированных четко, обосновано и соответствующих поставленным задачам, списка литературы (317 наименования) и приложений.

Глава 1 посвящена обзору литературы и отражает проблемы, задачи и решения, имеющиеся на сегодняшний день в здравоохранении и научно-технической области разработки медицинских изделий. Так, автор рассматривает современные тенденции в артропластике крупных суставов, говоря о том, что лечение перипротезной инфекции (ППИ) ложится серьезным экономическим бременем на здравоохранение (стоимость терапевтического лечения одного больного с таким диагнозом намного выше, чем выполнение первичного эндопротезирования); патогенез перипротезной инфекции, обращая внимание на то, что изменения в тактике лечения ППИ должны быть направлены на предотвращение образования sessильной формы существования бактерий путем создания физико-химического барьера между поверхностью протеза и возбудителями инфекции; современные медицинские изделия и полимерные материалы для профилактики и лечения ППИ. Заканчивается литературный обзор логичным выводом, определяющим поставленные в работе задачи - медицинское изделие должно одновременно выступать в роли антиадгезивного барьера по

отношению к биопленке благодаря своим физико-химическим свойствам, покрыть поверхность имплантата любой формы, пролонгированно элюируя антибиотики после установки эндопротеза.

Глава 2 посвящена раскрытию объектов и методов исследования. В диссертационной работе использовали физико-химические, гистологические, цитологические, микробиологические методы анализа на современных приборах: ИК-Фурье спектрометр «*IR Spirit, Shimadzu*», колориметр теплового потока «*DSC 204F1 Phoenix, NETZSCH*», ротационные вискозиметры «*Brookfield CAP 2000+*» с системой «конус-плита» и «*Brookfield DV2T RV*» с рабочим узлом в виде коаксиальных цилиндров, прибор для измерения краевого угла смачивания *KRUSS*, растровый электронный микроскоп *QUANTA 650 FEG (FEI)*, инвертированный фазово-контрастный микроскоп *Axio Observer D.1, Carl Zeiss*. Приведенные методы исследования необходимы и достаточны для достижения поставленной в работе цели.

Глава 3 – «Результаты и их обсуждение» подробно, шаг за шагом раскрывает процесс решения каждой из поставленной в работе задач. Проведена тщательная работа по подбору состава гидрогеля: эксплуатационная оценка велась по вискозиметрическим показателям. Проведена работа по исследованию влияния различных видов обработки на свойства лекарственных препаратов, выяснено, что они не взаимодействуют с полимерной матрицей, что важно с точки зрения «работоспособности» (пролонгированный антибактериальный эффект медицинского изделия) гидрогеля. Учитывая полученные закономерности, был разработан комбинированный способ получения антимикробного геля, на который получен патент.

В работе были определены физико-химические свойства (сорбционные, адгезионные, теплофизические) гидрогелей ПВП. Изучен механизм сшивания ПВП под воздействием γ -излучения и температуры, а так же присутствии фармацевтических субстанций фосфомицина и гентамицина. Показано, что процесс структурирования макромолекул ПВП сочетает в себе одновременное прохождение процессов увеличения молекулярной массы полимера и образования поперечных связей между его макромолекулами. Под воздействием γ – облучения образование поперечных связей происходит между атомами кислорода карбонильной группы и углерода основной цепи или пирролидинового кольца, а в случае термообработки – в основном с участием группы $\text{CH}_2 - \text{CH}$ – по главной цепи полимера или по лактамному кольцу;

В результате проведенных исследований было показано, что гидрогель проявляет высокую антимикробную активность, которая *in vivo* сохраняется вплоть до 4-х месяцев экспозиции благодаря сшитой структуре системы, характеризующейся тиксотропностью. Биобезопасность гидрогеля доказана в экспериментах в условиях *in vitro* - в культуре мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из подкожного жира человека и в условиях *in vivo* - на лабораторных животных - белых крысах линии Wistar.

Учитывая свойства геля - пролонгированный характер антибактериального действия, хорошая адгезия к имплантату, низкая степень набухания и биобезопасность, автор предлагает предложить одноэтапное лечение перипротезной инфекции - установление постоянного эндопротеза после удаления инфицированного эндопротеза и санации очага воспаления, минуя этап установления временного эндопротеза.

В диссертации содержатся таблицы, рисунки, наглядно отражающие результаты эмпирического исследования. Проанализированный автором большой объем научной литературы позволил продемонстрировать глубокое владение теоретическими знаниями по исследуемой проблеме.

Автореферат полностью отражает содержание диссертационной работы.

Вопросы и замечания по содержанию диссертации. Однако при всех положительных сторонах работы, имеется ряд вопросов:

1. Обратило на себя внимание то, что после воздействия γ -излучения дозой 30 кГр вязкость 30% ПВП ниже, чем в случае 15% ПВП. Почему?
2. Вопрос по исследованию методом ИК-спектроскопии: при сшивании менялась только интенсивность полос? Смещение пиков при нагревании и гамма-облучение не происходило нигде?
3. Высвобождение антимикробных средств в эксперименте *in vitro* происходило в первые сутки, при этом гидрогель продолжал эффективно «работать» даже при высокой степени обсемененности. Есть предположения, почему так происходит?

Данные замечания и вопросы не снижают положительной оценки и значимости выполненного исследования.

Заключение. Диссертационная работа «Гидрогели на основе поливинилпирролидона в качестве депо лекарственных средств в ортопедии и травматологии» Оганнясян Арпине Сиракановны, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология, является оригинальной законченной научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для развития методов лечения и профилактики перипротезной инфекции в ортопедии и травматологии. Содержание автореферата и опубликованных работ отражают основные положения диссертационного исследования.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, объему, проведенных исследований диссертация **Оганнисян Арпине Сиракановны** на тему: «Гидрогели на основе поливинилпирролидона в качестве депо лекарственных средств в ортопедии и травматологии» полностью соответствует требованиям пп. 9 – 14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к подобным работам, а ее автор - **Оганнисян Арпине Сиракановна**, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Официальный оппонент:

Ведущий научный сотрудник, и.о. заведующего Лабораторией роста клеток и тканей Федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН (ИТЭБ РАН) кандидат физико-математических наук по специальности 03.00.02 Биофизика

Давыдова Галина Анатольевна



Телефон: +7 926 715 76 81

E-mail: davidova_g@mail.ru

Адрес: 142290, Московская обл., г. Пущино, ул. Институтская, д. 3
ФГБУН Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН,
тел. 8 (4967) 73-29-43, e-mail: office@iteb.ru, web-site: www.iteb.ru

Подпись Давыдовой Галины Анатольевны заверяю:

Ученый секретарь ИТЭБ РАН

к.б.н., Перевязова Т.А.



22.10.24 