

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора химических наук, профессора федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «МИРЭА – Российского технологического университета» Института тонких химических технологий имени М.В. Ломоносова заведующего кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского Гриша Михаила Александровича на диссертационную работу Оганнисян Арине 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 научной специальности 1.5.6. Биотехнология

Актуальность работы. Актуальность представленной диссертации определяется тем, что она посвящена решению важной научно-практической проблемы – совершенствованию методов лечения перипротезной инфекции в ортопедии и травматологии посредством внедрения в медицинскую практику антимикробного гидрогеля с высоким адгезирующим свойством к поверхности металлического эндопротеза, обладающим пролонгированным антибактериальным действием. Работа посвящена именно разработке состава и технологии получения такого геля, применение которого может исключить одну из причин неудовлетворительных результатов лечения и профилактики перипротезной инфекции – недостаточная концентрация антибиотиков в очаге воспаления.

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации отсутствуют препараты с аналогичными свойствами и назначением. В связи с этим диссертационное исследование Оганнисян А.С. является безусловно актуальным и представляет несомненную научно-практическую ценность для расширения перечня зарегистрированных медицинских изделий, предназначенных для лечения и профилактики глубоких инфекционных осложнений в ортопедии, связанных с присутствием металлического эндопротеза в суставе.

Научная новизна. В результате проведенного исследования автором получены новые результаты, которые представляют научную ценность и имеют большое практическое значение.

Впервые разработан состав и технология получения гидрогеля с пролонгированным антибактериальным действием, с высокой степенью адгезии в отношении никелида титана – сплава, из которого изготавливаются эндопротезы крупных суставов. Новизна технологии подтверждена патентом РФ на изобретение № 2746709 от 19.04.2021г. «Способ получения антимикробного геля».

Методом ИК-спектроскопии изучены и предложены механизмы получения гидрогелей поливинилпирролидона под воздействием температуры и ионизирующего излучения без применения инициаторов химического сшивания.

Выявлен синергетический антибактериальный эффект при комбинации фармацевтической субстанции фосфомицина с гентамицином.

Биобезопасность применения гидрогелей доказана *in vivo* на лабораторных животных (белых крысах) и *ex vivo* в культуре мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из подкожного жира человека.

Значимость полученных результатов для науки и практики. Диссертация Оганисян А.С. характеризуется несомненной научной ценностью. В частности, полученные результаты вносят вклад в существующие методологические подходы при интерпретации инфракрасных спектров. 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, представляются студентам РТУ МИРЭА по специальности «Биотехнология», «Технология и переработка полимеров и композитов», «Промышленная фармация и технология получения лекарств», проходящие учебную практику и выполняющие выпускную квалификационную работу на базе Отдела.

Практическое значение работы также бесспорно. На основании результатов диссертационного исследования Оганнисян А.С. 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 15.02.2023 г.

Степень обоснованности, достоверности научных положений и выводов, сформулированных в диссертации. Основные положения, выносимые на защиту и выводы диссертационной работы Оганнисян А.С. являются обоснованными как результатами проведенного собственного исследования, так и современными концепциями биотехнологии.

Поставленные в работе задачи решены с использованием современных методик физико-химического анализа высокомолекулярных соединений.

По материалам проведенного исследования опубликовано 9 работ, в числе которых 5 публикаций в изданиях из рекомендованного перечня ВАК Минобрнауки РФ, из них 2 работы, входящие в международную реферативную базу данных Scopus, 1 патент на изобретение. По промежуточным результатам Оганнисян А.С. неоднократно выступала с докладами на общероссийских и международных конференциях, что указывает на высокое качество подготовленной работы.

Анализ содержания работы. Диссертационная работа изложена на 186 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания объектов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Список

литературы включает 317 источников, из них 252 иностранных. Диссертационная работа проиллюстрирована 68 рисунками и 34 таблицами.

Во введении автор описывает актуальность имеющейся научной проблемы, формулирует цель, задачи исследования.

Первая глава диссертационной работы является Обзором литературы и содержит информацию об имеющихся на сегодняшний день данных по изучаемой проблеме. Содержание обзора свидетельствует о хорошем знании диссертантом современного состояния решаемой научной проблемы, что подтверждается цитированием большого количества статей.

Во второй главе автором подробно описаны материалы и методы, использованные при выполнении диссертационного исследования. Автор в своей работе использовал большое количество разнообразных методов: реологических, физико-химических, гистологических, цитологических, микробиологических, в том числе современные методы дифференциальной сканирующей калориметрии, ИК-спектроскопии, электронной микроскопии и другие.

Результаты исследования и их подробное обсуждение представлены в третьей главе. Эта глава заслуживает особого внимания, поскольку представляет собой всесторонний анализ всех полученных в ходе исследования научных фактов. В процессе трактовки результатов диссертант опирается на представленные в литературе точки зрения относительно рассматриваемых вопросов, а также высказывает собственные идеи.

Глава разделена на 6 подразделов. В первую очередь описаны эксперименты по получению гидрогелей поливинилпирролидона с применением γ -излучения и термической обработки. Изучены реологические характеристики полученных гелей, приведены выявленные закономерности, на основании которых далее разработан оптимальный способ получения гидрогеля. Экспериментальным путем была определена эффективно действующая концентрация лекарственных средств фосфомидина и гентамицина в составе гидрогеля. Представленные исследования

показывают, что одновременное применение исследуемых антибиотиков приводит к синергетическому антибактериальному эффекту, развитие которого проявляется при их определенном концентрационном соотношении.

Исследованы межмолекулярные взаимодействия в гидрогелях с помощью ИК-спектроскопии НРВО. Показано отсутствие взаимодействия гентамицина и фосфомидина с макромолекулами сшитого поливинилпирролидона в гидрогелях.

Последующие исследования были посвящены изучению свойств гидрогелей, таких как антимикробная активность, сорбирующие свойства, плотность сшивания и т.д.

В последних разделах главы «Результаты и обсуждение» представлен материал по оценке биосовместимости гидрогелей. Проведена большая работа в условиях *in vitro* и *in vivo*. Серией экспериментов было показано, что тестируемые в культуре мультипотентных мезенхимных стромальных клеток, выделенных из подкожного жира человека гели не токсичны и клетки способны к ним прикрепляться и пролиферировать. В эксперименте на животных доказана биобезопасность применения гидрогелей. Они не оказывают токсического действия на мягкие ткани и организм в целом. На протяжении всего эксперимента, который длился 1 год, показатели лейкоформулы животных не выходили за пределы референтных значений; морфологическое строение паренхиматозных и лимфоидных органов в течение эксперимента соответствовало анатомо-физиологической норме.

Завершается диссертационное исследование заключением и выводами. Заключение представляет собой обобщение результатов исследования.

Диссертационная работа содержит 6 выводов, которые четко сформулированы, резюмируют полученные данные и полностью соответствуют поставленным задачам.

Общая оценка работы и ее соответствие требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Диссертационная работа построена традиционным образом и выполнена на высоком методическом

уровне. В целом, работа Оганнисян А.С. представляет собой важное, интересное и профессионально выполненное, логически завершенное исследование, соответствующее статусу научно-квалификационного труда. Содержание автореферата и опубликованных работ отражают основные положения диссертационного исследования.

Вопросы и замечания по содержанию диссертации. Несмотря на проработанность задач диссертации и благоприятное впечатление о работе, возник ряд вопросов, носящих общий характер:

1. В диссертации приведены вязкостно-скоростные кривые гидрогелей поливинилпирролидона, полученные при температуре 25 °С. Изменяется ли вязкость исследуемых систем в зависимости от температуры?

2. Если полимерная основа препарата не биodeградируемая, то за счет чего осуществляется пролонгированное антимикробное действие?

3. Графические зависимости, описывающие кинетику набухания гидрогелей (рис. 3.32 и 3.33) целесообразно было дополнить доверительными интервалами значений измеренных величин.

Заключение. Диссертационная работа Оганнисян Арпине Сиракановны «Гидрогели на основе поливинилпирролидона в качестве депо лекарственных средств в ортопедии и травматологии», представленная к защите на соискание ученой степени кандидата технических наук по специальности 1.5.6. – Биотехнология, является оригинальной законченной научно-квалификационной работой, выполненной на высоком научно-методическом уровне, в которой содержится решение актуальной научной задачи, имеющей большое значение для совершенствования методов лечения и профилактики перипротезной инфекции в ортопедии и травматологии.

По актуальности, новизне, теоретической и практической значимости, объему, проведенных исследований диссертация полностью соответствует требованиям пп. 9 – 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября

2013 г. (в действующей редакции), а ее автор – Оганнисян Арпине Сиракановна, безусловно, заслуживает присуждения ученой степени кандидата технических наук по научной специальности 1.5.6. Биотехнология.

Заведующий кафедрой химии и технологии
биологически активных соединений,
медицинской и органической химии
имени Н.А. Преображенского РТУ МИРЭА,
доктор химических наук, профессор



Михаил Александрович Грин

21.02.2024

Подпись М.А. Грина удостоверяю:
Зам. Первого проректора



Ефимова Ю.А.

Заведующий кафедрой химии и технологии биологически активных соединений, медицинской и органической химии имени Н.А. Преображенского ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технический университет», доктор химических наук, профессор

Михаил Александрович Грин

тел. 8-916-304-71-05

e-mail: michael_grin@mail.ru