

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Сеченовский Университет)

Аттестационное дело
№ 74.01-07/198-2026
от «02» июня 2026 г.

Решение диссертационного совета
№ 3
от «24» сентября 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

диссертационного совета ДСУ 208.002.03, созданного на базе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),

по диссертации на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук

Диссертация Савина Андрея Павловича, гражданство Российской Федерации, «Разработка способов экстракции из клеток грамотрицательных бактерий липополисахаридов, их детоксифицированных производных и получение из них детоксифицированных липидов А» по специальностям 1.5.6. Биотехнология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия принята к защите «02» июля 2026 г. (протокол заседания № 2) диссертационным советом ДСУ 208.002.03.

Соискатель Савин Андрей Павлович, 21.03.2000 года рождения, в 2022 году окончил ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 33.05.01 «Фармация», квалификация «Провизор».

В 2026 году окончил очную аспирантуру на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по научной специальности 1.5.6. Биотехнология.

В период подготовки диссертации с 2023 года работал ассистентом кафедры биотехнологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В настоящее время работает ассистентом кафедры биотехнологии Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Диссертация выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Научные руководители:

Смирнов Валерий Валерьевич, доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Филатов Андрей Викторович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории препаративной биохимии антигенов №54 ГНЦ ФГБУ "НМИЦ аллергологии и иммунологии" ФМБА России.

Официальные оппоненты:

Орлова Екатерина Владимировна, доктор фармацевтических наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, заведующий кафедрой;

Кривых Максим Андреевич, кандидат фармацевтических наук, акционерное общество «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам «Микроген», управление научных разработок и стандартизации, руководитель проекта, дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», г. Москва, в своем положительном отзыве, утвержденном 10 июля 2026 г. и.о. проректора по научной работе, проректором по финансово-экономической деятельности А.Е. Алексеевым и подписанном кандидатом биологических наук, доцентом кафедры биотехнологии и биоорганического синтеза Верой Владимировной Ядерец и кандидатом технических наук, и.о. заведующего кафедрой биотехнологии и биоорганического синтеза Екатериной Романовной Вольновой, указало, что диссертационная работа Савина Андрея Павловича: «Разработка способов экстракции из клеток грамотрицательных бактерий липополисахаридов, их детоксифицированных производных и получение из них детоксифицированных липидов А», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 1.5.6 — Биотехнология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является научно-квалификационной работой, в которой

содержится решение научной задачи — разработка эффективных, экономически обоснованных и экологически безопасных методов выделения д-ЛПС и д-ЛА из грамотрицательных бактерий как компонентов вакцин, имеющей существенное значение для биотехнологии и фармацевтической химии, что соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом №1179/Р от 29.08.2023г., приказом №0787/Р от 24.05.2024г., приказом №1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Савин Андрей Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальностям - 1.5.6 — Биотехнология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия. Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры биотехнологии и биоорганического синтеза 7 июля 2026 г., протокол № 8.

Соискатель имеет 5 опубликованных работ по теме диссертации, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus и Chemical Abstracts, 1 иную публикацию по результатам исследования, 1 патент Российской Федерации и 1 публикацию в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Публикации отражают результаты исследования, анализ научной литературы и регуляторных подходов по теме диссертации. Авторский вклад включает участие в получении, обработке и интерпретации результатов, подготовке публикаций и апробации работы. Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем работах, в которых изложены ее основные научные результаты.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Модельные иммуногенные конъюгированные конструкторы на основе декстрана и детоксифицированного липополисахарида *Shigella sonnei* в качестве встроенного адъюванта / В. Л. Львов, А. В. Филатов, **А. П. Савин**, А. А. Шатилов, А. В. Шатилова, О. В. Миславский, И. К. Вернер, В. В. Смирнов, М. Р. Хаитов // Иммунология. — 2025. — Т. 46, № 1. — С. 16–29.

2. Регуляторные подходы к оценке и регистрации вакцинных адъювантов: обзор глобальной практики / **А. П. Савин**, В. В. Смирнов, А. В. Филатов, В. Л. Львов, Т. Н. Муравьев, Н. Б. Фельдман // Естественные и технические науки. — 2026. — № 3 (214). — С. 148–156.

3. Получение детоксифицированных производных липополисахаридов и их применение в качестве вакцинных и адъювантных препаратов / **А. П. Савин**, В. В. Смирнов, А. В. Филатов, В. Л. Львов, Г. О. Гудима, М. Р. Хаитов // Иммунология. — 2025. — Т. 46, № 2. — С. 243–254.

Общий объем публикаций составляет 6,07 печатных листов.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

На автореферат поступили четыре положительных отзыва:

Устинниковой Ольги Борисовны, доктора биологических наук, начальника лаборатории биохимических и молекулярно-генетических испытаний ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России;

Кодониди Ивана Панайотовича, доктора фармацевтических наук, доцента, заведующего кафедрой фармацевтической химии, и **Чиряпкина Алексея Сергеевича**, кандидата фармацевтических наук, доцента той же кафедры Пятигорского медико-фармацевтического института — филиала ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Перовой Ирины Борисовны, кандидата фармацевтических наук, старшего научного сотрудника лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»;

Воробьева Алексея Максимовича, кандидата биологических наук, руководителя исследовательского центра биологии бактериофагов ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора.

Авторы отзывов отмечают актуальность темы, научную новизну, комплексный характер исследования, современный аналитический уровень и практическую значимость результатов. В отзывах О.Б. Устинниковой, И.Б. Перовой и А.М. Воробьева критические замечания не содержатся. В совместном отзыве И.П. Кодониди и А.С. Чиряпкина при отсутствии замечаний поставлены два уточняющих вопроса: об обосновании выбора *Shigella sonnei* для разработки показателей качества низкомолекулярного д-ЛПС и о сопоставимости выхода ЛПС при водно-спиртовых и традиционных способах экстракции.

В положительном отзыве официального оппонента Е.В. Орловой поставлены вопросы о контроле полноты удаления дезоксихолата натрия и нормативе на его остаточное содержание; межштаммовых различиях выхода продукта и причинах этих различий; выборе дальнейших объектов исследования. Отмечены повторы, неудачные выражения и орфографические ошибки. По оценке оппонента, вопросы носят уточняющий характер и не умаляют научной и практической значимости работы.

В положительном отзыве официального оппонента М.А. Кривых поставлены вопросы о количестве полученных серий субстанции; неопределенности аттестованного значения стандартного образца; масштабе практического применения разработанных методов и изменении технологических параметров при масштабировании; обосновании условий хранения и сроков годности неочищенного и очищенного ЛПС, д-ЛПС, детоксифицированных липидов А и

стандартного образца. Отмечены отсутствие описания пробоподготовки испытуемого образца для ВЭЖХ и требований к микробиологическому качеству в спецификации, отдельные опечатки и некорректные ссылки на общие фармакопейные статьи. Рекомендовано дополнить приложения паспортами бактериальных штаммов. Оппонент указал, что замечания и вопросы не снижают научной и практической ценности диссертации.

В положительном отзыве ведущей организации отмечены: ограниченность доказательств универсальности предложенных методов исследованным кругом бактерий; недостаточное обоснование распределения штаммов по этапам исследования и выбора *Shigella sonnei* для стандартизации; недостаточная обоснованность выбора экстрагирующих смесей и отсутствие сравнительного скрининга других спиртов; отсутствие системного обоснования перехода к 50 % водному пропанолу и сопоставления методов в одинаковых условиях; неполнота описания параметров лиофильной сушки и ультрафильтрации; некорректность употребления термина «оптимизация» при подборе отдельных условий без математического планирования эксперимента. Ведущая организация указала, что замечания не снижают общей положительной оценки научно-методических результатов работы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается соответствием их научной и профессиональной деятельности тематике диссертации. Е.В. Орлова имеет публикации по разработке и исследованию биопрепаратов, фармацевтической технологии и управлению рисками при производстве препаратов из плазмы крови. М.А. Кривых является автором работ по стандартизации и оценке качества биологических лекарственных препаратов, методологии определения их активности и вопросам разработки вакцин. Научные направления РОСБИОТЕХ включают микробную биотехнологию, получение биологически активных веществ, биоконверсию и разработку технологических процессов; профильные публикации сотрудников представлены в сведениях о ведущей организации.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработаны и экспериментально обоснованы водно-спиртовые способы экстракции липополисахаридов (ЛПС) из клеток *Escherichia coli* O157, *Escherichia coli* M-17, *Shigella sonnei* и *Shigella boydii* 6 с использованием смеси бутанол–пропанол–вода и 50 % водного пропанола, позволяющие отказаться от применения фенола и получать продукты с сохранением структурных признаков ЛПС;

предложены способы получения детоксифицированных производных липополисахаридов (д-ЛПС), а также обоснована возможность совмещения экстракции и детоксификации в единой технологической схеме;

разработаны подходы к получению детоксифицированных липидов А (д-ЛА) различного структурного типа; состав полученных продуктов охарактеризован методами масс-спектрометрии и тонкослойной хроматографии;

установлены особенности состава и строения исследованных ЛПС, д-ЛПС и д-ЛА, полученных с использованием бактериальных объектов *Escherichia coli* O157, *Escherichia coli* M-17, *Shigella sonnei*, *Shigella boydii* 6 и *Salmonella typhi*, включая характеристики углеводной части и липида А;

разработаны показатели качества и проектные нормативы для субстанции низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei*: белок и нуклеиновые кислоты — не более 2,0 % каждого, вода — не более 5,0 %, сульфатная зола — не более 0,5 %, остаточные растворители — не более 0,5 %, тяжелые металлы — $Pb \leq 0,5$, $Cd \leq 0,5$, $As \leq 1,0$, $Hg \leq 0,1$ ppm, сумма родственных примесей — не более 3,0 %, количественное содержание — 95,0–105,0 %;

разработан и аттестован методом материального баланса стандартный образец низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* с аттестованным содержанием действующего вещества 96,81%;

разработаны и валидированы методики эксклюзионной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для определения родственных примесей и количественного содержания низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei*.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

доказана возможность использования водно-спиртовых экстрагирующих систем в качестве альтернативы водно-фенольному методу на исследованных бактериальных объектах; полученные данные расширяют представления о влиянии состава экстрагента на выделение ЛПС и содержание сопутствующих примесей;

применительно к проблематике диссертации результативно использован комплекс взаимодополняющих методов исследования: спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР), масс-спектрометрия, эксклюзионная ВЭЖХ, тонкослойная хроматография и спектрофотометрические методы определения белков и нуклеиновых кислот;

изучено влияние технологических факторов — времени и температуры экстракции, а также состава экстрагирующей смеси — на эффективность экстракции и показатели чистоты ЛПС, а также особенности физико-химических характеристик продуктов их химической модификации;

изложены принципы комплексной стандартизации низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* как гетерогенной биотехнологической субстанции, предусматривающие характеристику углеводного и липидного компонентов, оценку примесей и количественное определение с применением стандартного образца.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

внедрены результаты исследования в производственный процесс научно-производственного комплекса ГНЦ ФГБУ "НМИЦ аллергологии и иммунологии" ФМБА России (акт б/н от 31.03.2026);

внедрены основные научные положения, выводы и рекомендации в учебный процесс Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Методы фармакопейного анализа» и «Методы исследования биологических макромолекул» по направлениям подготовки 33.05.01 Фармация и 06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика (акт № 822 от 22.12.2025);

создана спецификация низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei*, предусматривающая нормативы: белок и нуклеиновые кислоты — не более 2,0 % каждого, вода — не более 5,0 %, сульфатная зола — не более 0,5 %, остаточные растворители — не более 0,5 %, $Pb \leq 0,5$, $Cd \leq 0,5$, $As \leq 1,0$, $Hg \leq 0,1$ ppm, сумма родственных примесей — не более 3,0 %, количественное содержание — 95,0–105,0 %; спецификация может быть использована при подготовке нормативной документации на субстанцию на этапе фармацевтической разработки;

разработаны стандартный образец низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* с аттестованным содержанием действующего вещества 96,81 % и методики эксклюзионной ВЭЖХ с его применением для определения суммы родственных примесей — высоко- и низкомолекулярных фракций, отличающихся по длине углеводной части, — и количественного определения низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* в исследовательских и контрольно-аналитических лабораториях;

представлены практические рекомендации по использованию результатов при лабораторной и опытно-технологической работе, стандартизации опытных серий и последующей разработке субстанций на основе д-ЛПС;

определены перспективы дальнейшей разработки темы, включающие масштабирование предложенных процессов и оценку воспроизводимости состава д-ЛПС и д-ЛА при переходе к опытно-промышленным сериям, а также углубленное изучение структуры, стабильности и биологической активности полученных д-ЛПС и д-ЛА, включая пирогенность, TLR4-зависимую активность и адъювантные свойства.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

для экспериментальных работ использованы взаимодополняющие физико-химические методы: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, эксклюзионная ВЭЖХ, тонкослойная

хроматография, а также спектрофотометрические методы Бредфорда и Спирина, позволяющие сопоставить данные о составе и структуре ЛПС, д-ЛПС и д-ЛА; эксперименты выполнялись в повторностях, а результаты подвергались математической обработке в программе Microsoft Excel 2019;

идея базируется на анализе 113 литературных источников, в том числе 104 зарубежных, посвященных способам выделения и модификации ЛПС, свойствам их производных и методам аналитического контроля;

использованы сравнение разработанных способов экстракции ЛПС смесью бутанол–пропанол–вода и 50 % водным пропанолом с референтной водно-фенольной экстракцией и сопоставление спектральных характеристик полученных ЛПС, д-ЛПС и д-ЛА с литературными данными; идентификация продуктов опирается на результаты ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии;

подтверждена пригодность разработанных методик эксклюзионной ВЭЖХ для определения суммы родственных примесей и количественного содержания низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* в рамках проведенной валидации; для количественного определения применен стандартный образец низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* с аттестованным содержанием действующего вещества 96,81 %;

использованы расчет средних значений, стандартных и относительных стандартных отклонений, построение градуировочных зависимостей и линейная регрессия; обработка экспериментальных данных выполнена в программе Microsoft Excel 2019.

Личный вклад соискателя состоит в:

планировании и выполнении экспериментальных работ по теме диссертации, подборе и сравнительной оценке способов экстракции, условий детоксификации и получения д-ЛА, получении исходных данных по выходу и содержанию примесей в препаратах ЛПС, а также данных физико-химического анализа ЛПС, д-ЛПС и д-ЛА;

непосредственном участии в исследованиях состава и физико-химических характеристик ЛПС и их производных, а также в разработке подходов к их получению;

участии в исследованиях по контролю качества и стандартизации низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei*, включая получение данных качественного и количественного анализа, разработку стандартного образца и валидацию аналитических методик;

обработке, интерпретации и обобщении экспериментальных данных, в том числе результатов масс-спектрометрии и эксклюзионной ВЭЖХ;

участии в апробации результатов, подготовке публикаций по теме диссертации и представлении полученных данных в виде устных докладов на всероссийских научных конференциях.

Таким образом, диссертационная работа Савина Андрея Павловича на тему: «Разработка способов экстракции из клеток грамотрицательных бактерий липополисахаридов, их детоксифицированных производных и получение из них детоксифицированных липидов А» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи по разработке способов получения липополисахаридов, их детоксифицированных производных и детоксифицированных липидов А, а также обоснованию подходов к стандартизации и контролю качества низкомолекулярного детоксифицированного липополисахарида *Shigella sonnei*, имеющей существенное значение для биотехнологии и фармацевтической химии.

Диссертация не содержит недостоверных сведений об опубликованных соискателем ученой степени работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, и полностью соответствует требованиям п. 16 Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом ректора № 0692/Р от 06.06.2022 года (с изменениями, утвержденными: приказом № 1179/Р от 29.08.2023 г., приказом № 0787/Р от 24.05.2024 г., приказом № 1085/Р от 10 июля 2025 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор Савин Андрей Павлович заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям — 1.5.6. Биотехнология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

В ходе защиты диссертации критических замечаний высказано не было, членами диссертационного совета был задан ряд вопросов, на которые Савин Андрей Павлович дал исчерпывающие ответы.

На заседании «24» сентября 2026 г. диссертационный совет принял решение присудить Савину Андрею Павловичу ученую степень кандидата фармацевтических наук за решение научной задачи по разработке способов получения липополисахаридов, их детоксифицированных производных и детоксифицированных липидов А, а также обоснованию подходов к стандартизации и контролю качества низкомолекулярного детоксифицированного липополисахарида *Shigella sonnei*, имеющей существенное значение для биотехнологии и фармацевтической химии.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 14 человек, присутствовавших на заседании, из них 4 доктора наук по специальности 1.5.6. Биотехнология и

3 доктора наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, из 13 человек, входящих в состав совета, утвержденного приказом ректора, дополнительно введены на разовую защиту 3 человека, проголосовали: «за» — 14, «против» — нет, «недействительных бюллетеней» — нет.

Председатель диссертационного совета
доктор фармацевтических наук, профессор

Раменская Галина Владиславовна

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат фармацевтических наук, доцент

Гегечкори Владимир Ираклиевич

25 «сентября» 2026 г.