В диссертационный совет ДСУ 208.002.03
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации **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 учёной степени кандидата фармацевтических наук по специальностям **1.5.6. Биотехнология, 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия**

Инфекционные заболевания и вызванные ими осложнения входят в список ведущих причин смертности населения, уступая лишь сердечно-сосудистым заболеваниям. Одним из наиболее эффективных способов снижения антибиотикорезистентности при контроле инфекционных заболеваний является вакцинация населения. Для повышения иммуногенности вакцин необходимо использование адъювантов, которые позволяют снизить количество вводимого антигена, активируют реакции врожденного иммунитета, влияют на скорость возникновения, интенсивность и продолжительность иммунного ответа. Создание новых адъювантов и изучение их свойств необходимо для успешного решения задач по борьбе с инфекционными заболеваниями. Использование молекул с иммуномодулирующими свойствами, в частности природного происхождения, способных выступать в качестве адъювантов, является перспективным и востребованным направлением современной науки.

Диссертационная работа Савина Андрея Павловича представляет интерес как исследование, в котором технологическая разработка получения липополисахаридов (ЛПС) и их детоксифицированных производных (д-ЛПС) доведена до решения задач аналитической характеристики и стандартизации. Для объектов биологического происхождения, отличающихся выраженной структурной гетерогенностью, подтверждение подлинности, чистоты и количественного содержания имеет принципиальное значение. В связи с этим направление, объединяющее биотехнологические способы получения ЛПС и современные подходы фармацевтического анализа, представляется актуальным и практически значимым.

Следует отметить высокий уровень аналитического сопровождения выполненного исследования. Структура липида А и его детоксифицированных форм исследована масс-спектрометрическими методами, углеводные фракции ЛПС — методом ^{1}H-ЯМР-спектроскопии, а молекулярно-массовое распределение и содержание родственных примесей — эксклюзионной ВЭЖХ. Такой комплекс методов позволяет раздельно контролировать ключевые структурные домены молекулы ЛПС и одновременно оценивать технологическую чистоту получаемых продуктов. Важным аспектом проведенного исследования является включение аналитических методов в общую систему оценки качества разрабатываемой субстанции.

Наиболее завершенным с позиции фармацевтической химии представляется раздел, посвященный стандартизации низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei*. Автором сформирован комплекс показателей качества, включающий подлинность, содержание белков и нуклеиновых кислот, воду, сульфатную золу, тяжелые металлы, остаточные органические растворители, родственные примеси и количественное содержание основного компонента. Для проектной спецификации установлены конкретные нормативы, в том числе содержание белков и нуклеиновых кислот не более 2%, родственных примесей не более 3,0% и количественное содержание д-ЛПС в пределах 95,0–105,0%. Это создает основу для дальнейшей разработки нормативной документации.

Заслуживает положительной оценки разработка стандартного образца низкомолекулярного д-ЛПС *S. sonnei*, аттестованного методом материального баланса. Аттестованное содержание действующего вещества составило 96,81%, после чего образец использован при количественном определении методом внешнего стандарта. ВЭЖХ-методики определения родственных примесей и количественного содержания валидированы по основным аналитическим характеристикам. Для обеих методик показана линейность в диапазоне 0,50–1,50 мг/мл с $R^2 = 0,99$, а средняя степень извлечения составила 99,6%. Эти результаты свидетельствуют о хорошем методическом уровне аналитической разработки.

Аналитическая часть логично связана с технологическими исследованиями. Автором разработаны два водно-спиртовых способа экстракции ЛПС — смесью бутанол–пропанол–вода и 50% водным пропанолом — и проведено их сравнение с водно-фенольной экстракцией. Оптимизированы условия щелочной детоксификации ЛПС, исследован вариант обработки водным аммиаком и показана возможность совмещения экстракции и

детоксификации в едином процессе. Кроме того, обоснованы режимы получения триацильного дифосфорилированного и монофосфорилированного детоксифицированных липидов А.

Научная новизна исследования заключается как в разработке новых вариантов экстракции и химической модификации ЛПС, так и в формировании комплексного подхода к стандартизации детоксифицированного ЛПС на уровне субстанции. Практическая значимость подтверждается наличием проектных нормативов, стандартного образца и валидированных методик, пригодных для контроля опытных серий. Внедрение результатов работы в образовательный процесс Сеченовского Университета и в производственный процесс ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России свидетельствует об их востребованности.

Автореферат позволяет в достаточной степени оценить объем и последовательность выполненной работы. Цель сформулирована четко, поставленные задачи соответствуют структуре диссертации, а выводы непосредственно отражают полученные экспериментальные результаты. Достоверность подтверждается использованием независимых аналитических методов и воспроизводимостью экспериментов. По теме диссертации опубликовано 5 работ, включая статьи в изданиях, индексируемых международными базами данных, и патент Российской Федерации. Материал изложен последовательно, профессиональным научным языком и свидетельствует о завершенности проведенного исследования.

Таким образом, 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, является законченной научно-квалификационной работой 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 29.08.2023г., 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 и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, кандидат фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия)

_____ Перова Ирина Борисовна

«17» сентября 2026 года

Подпись руки Перовой И.Б.
ЗАВЕРЯЮ: ученый секретарь Денисова Н.Н.
"17" сентября 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи
Адрес: 109240, Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: +7 (495) 698-5304
E-mail: mailbox@ion.ru