

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научно-технологическому
развитию ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор фармацевтических наук, профессор

В.В. Тарасов

2026 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)**

на основании решения совместного заседания кафедры биотехнологии и кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

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

Савин Андрей Павлович, 2000 года рождения, гражданство Российская Федерация, окончил Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в 2022 году по специальности 33.05.01. Фармация.

В 2022 году зачислен в число аспирантов 1-го курса на очную форму обучения по основной профессиональной образовательной программе высшего образования - программе подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре по специальности 1.5.6. Биотехнология.

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 2328/Ао от 05.02.2026 выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2023 года работает в должности ассистента кафедры биотехнологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по настоящее время.

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 имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Филатов Андрей Викторович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства.

Текст диссертации проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Разработка способов экстракции из клеток грамотрицательных бактерий

липополисахаридов, их детоксифицированных производных и получение из них детоксифицированных липидов А», представленного на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 1.5.6. Биотехнология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы**

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», представленная на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальностям 1.5.6. Биотехнология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям, и представляет собой законченное, самостоятельное исследование. Полученные результаты имеют научное и практическое значение, расширяют современные представления о способах выделения бактериальных липополисахаридов, их химической модификации и подходах к контролю качества целевых продуктов, а также создают основу для дальнейшего развития данного направления исследований.

- **Актуальность темы диссертационного исследования**

Бактериальные инфекции и связанная с ними антимикробная резистентность остаются одной из ключевых проблем современного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рассматривает устойчивость к противомикробным препаратам как серьезную глобальную угрозу, а вакцинацию — как один из инструментов снижения заболеваемости, смертности и потребности в антибиотикотерапии. В документах ВОЗ, посвященных развитию иммунизации до 2030 года,

подчёркивается стратегическая роль вакцин в укреплении общественного здоровья, а также отмечается, что более широкое применение существующих и разработка новых вакцин способны существенно сократить использование антибиотиков в мире.

Для Российской Федерации тема также имеет прямую практическую значимость. Иммунопрофилактика инфекционных болезней закреплена на уровне федерального законодательства, а развитие этого направления предусмотрено Стратегией развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года. В этих условиях особую актуальность приобретают исследования, направленные на создание отечественных, технологически воспроизводимых и безопасных иммунобиологических субстанций. Липополисахариды грамотрицательных бактерий и их детоксифицированные производные представляют значительный интерес как основа для получения новых иммунобиологических препаратов, однако их практическое применение требует разработки эффективных способов экстракции, модификации, стандартизации и контроля качества. Именно этим определяется актуальность настоящей работы для биотехнологии, фармацевтической химии и разработки перспективных средств иммунопрофилактики.

• **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации**

Основные научные результаты, обобщенные в диссертационной работе, получены Савиным А.П. самостоятельно. Соискателем лично выполнены анализ научной литературы, формулирование цели и задач исследования, разработка общего плана работы и выбор экспериментальных подходов к экстракции липополисахаридов, их детоксификации, получению детоксифицированных липидов А и оценке качества получаемых веществ. Автором самостоятельно проведены серии экспериментов по подбору и

оптимизации условий экстракции липополисахаридов из клеток грамотрицательных бактерий, включая варьирование состава экстрагирующих систем, температуры, pH среды, продолжительности обработки и числа стадий экстракции.

Соискатель выполнял работы по получению детоксифицированных производных липополисахаридов и детоксифицированных липидов А, включая подбор условий щелочной детоксификации, мягкого и жесткого кислотного гидролиза, а также последующей очистки и фракционирования образцов. Автор непосредственно осуществлял физико-химическую и аналитическую характеристику полученных веществ с применением хроматографических и масс-спектрометрических методов, а также методов определения белка и нуклеиновых кислот. Обработка, систематизация и интерпретация экспериментальных данных, сопоставление результатов, полученных различными методами, обоснование оптимальных условий проведения процессов и формулирование основных выводов выполнены при непосредственном участии соискателя.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена использованием адекватных поставленным задачам физико-химических и аналитических методов исследования, а также согласованностью полученных экспериментальных данных. Выводы основаны на сравнительном анализе результатов, полученных при разработке и оптимизации условий экстракции, детоксификации, гидролиза, очистки и фракционирования липополисахаридов и их производных.

Для характеристики исследуемых образцов применяли комплекс взаимодополняющих методов анализа, включавший определение белка методом Брэдфорда, нуклеиновых кислот методом Спирина, эксклюзионную ВЭЖХ, тонкослойную хроматографию и масс-спектрометрию. Совокупность

полученных данных позволила обоснованно оценить выход, степень очистки, состав и основные характеристики исследуемых соединений.

Обработка количественных результатов проводилась при определении показателей качества исследуемых образцов и при разработке подходов к стандартизации низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei*. При обработке результатов рассчитывали средние значения, стандартные отклонения и относительные стандартные отклонения; при построении калибровочных зависимостей использовали регрессионный анализ. Оценку аналитических характеристик методик выполняли в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV издания.

Согласованность результатов, полученных с использованием различных аналитических подходов, воспроизводимость основных экспериментальных наблюдений и сопоставимость данных, полученных на разных этапах исследования, подтверждают достоверность экспериментальных данных и обоснованность выводов диссертации.

- **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Впервые в рамках единого исследования разработан комплекс технологически применимых подходов к получению ЛПС, детоксифицированных липополисахаридов и детоксифицированных липидов А из клеток грамотрицательных бактерий. Показана возможность использования альтернативных по отношению к классической водно-фенольной экстракции методов выделения ЛПС с применением спиртовых смесей.

Автором предложены и оптимизированы условия щелочной детоксификации ЛПС, а также схемы, предусматривающие сочетание стадий экстракции и детоксификации. Обоснованы параметры мягкого кислотного гидролиза дезацилированного д-ЛПС для направленного получения детоксифицированного триацильного дифосфорилированного липида А и

параметры жесткого кислотного гидролиза ЛПС для получения детоксифицированного монофосфорилированного липида А.

Научной новизной отличается также предложенный способ удаления примесей фосфолипидов с использованием этанола, что позволило повысить чистоту целевых продуктов. Для низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* разработаны показатели качества и предложены нормативы на уровне субстанции.

- **Практическая значимость проведенных исследований**

Практическая значимость работы состоит в разработке безопасных, технологически реализуемых и потенциально масштабируемых схем экстракции ЛПС и получения их детоксифицированных производных, которые могут быть использованы при фармацевтической разработке иммунобиологических субстанций и адъювантов.

Результаты исследования создают основу для дальнейшей разработки вакцинных препаратов и встроенных адъювантов на основе д-ЛПС и д-ЛА. Предложенные автором подходы к стандартизации низкомолекулярного д-ЛПС *Shigella sonnei* могут быть использованы при подготовке спецификаций и нормативной документации.

Практическую значимость имеют и результаты сравнительного анализа различных способов выделения ЛПС по показателям выхода и степени контаминации белками и нуклеиновыми кислотами, что позволяет обоснованно выбирать технологические решения в зависимости от требуемых характеристик целевого продукта.

- **Ценность научных работ соискателя ученой степени**

Диссертационная работа имеет существенную ценность для развития фармацевтической химии, биотехнологии и технологии иммунобиологических субстанций. Решена актуальная задача разработки безопасных и воспроизводимых способов получения ЛПС и их детоксифицированных

производных, представляющих интерес как для фундаментальных исследований, так и для прикладных разработок в области медицинской биотехнологии. Ценность работы определяется сочетанием технологической направленности исследования с глубокой физико-химической характеристикой полученных веществ и формированием подходов к их стандартизации.

- **Внедрение результатов диссертационного исследования в практику**

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации внедрены в учебный процесс Института фармации им. А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Методы фармакопейного анализа», «Методы исследования биологических макромолекул», читаемых студентам по направлениям подготовки 33.05.01 Фармация, 06.05.01 Биоинженерия и биоинформатика (акт № 822 от 22.12.2025), а также внедрены в научно-производственный процесс федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (акт б/н от 31.03.2026).

- **Научная специальность, которой соответствует диссертация**

Научные положения диссертации соответствуют Паспорту научной специальности 1.5.6. «Биотехнология» (отрасль науки – биологические), направлениям исследований пунктов 9, 24, 25: пункт 9 «Медицинские биотехнологии. Создание лекарственных форм, комбинированных препаратов и биологически активных препаратов. Технологии производства вакцин. Средства диагностики вирусных, бактериальных и грибных болезней», пункт 24 «Иммунобиотехнология» и пункт 25 «Технологии биологически активных соединений и биопрепаратов». Результаты диссертационной работы также соответствуют Паспорту научной специальности 3.4.2. «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», направлениям исследований пунктов 2, 3: пункт 2 «Формулирование и развитие принципов стандартизации и установление

нормативов качества, обеспечивающих терапевтическую активность и безопасность лекарственных средств», пункт 3 «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем**

По материалам диссертации опубликовано 5 работ, в том числе 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Chemical Abstracts, 1 иная публикация по результатам исследования, 1 патент, 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Научные статьи в научных изданиях, включенных в международные индексируемые базы данных Scopus, Chemical Abstracts:

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. [Scopus]

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. [Chemical Abstracts]

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1) 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.

Патенты:

1) Патент № RU 2 832 320 C1 Российская Федерация, МПК A61K 31/739 (2006.01); B01D 11/04 (2006.01); C08B 37/00 (2006.01); C12P 19/04 (2006.01). Масштабируемый способ экстракции липополисахаридов из клеток грамотрицательных бактерий : № 2023131432 : заявл. 30.11.2023 : опубл. 23.12.2024 / В. Л. Львов, И. К. Вернер, А. В. Филатов, А. П. Савин [и др.] // Patents.Google : официальный сайт. – URL: <https://patents.google.com/patent/RU2832320C1/ru>.

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

1) Разработка нового способа экстракции липополисахаридов из клеток грамотрицательных бактерий / А. П. Савин, В. В. Смирнов, А. В. Филатов, В. Л. Львов, М. Р. Хаитов — Текст: непосредственный // Тезисы XIV Всероссийской научной конференции с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего». - Издательство ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России. — Санкт-Петербург: 2024. — С. 320-322.

Основные положения диссертации были доложены и обсуждены на научных конференциях:

1) Новый способ получения детоксифицированных липополисахаридов. XXI Международный Бурденковский научный конгресс, посвященный 80-летию победы в Великой Отечественной войне и Единству в борьбе с нацизмом (Воронеж, 2025).

2) Получение детоксифицированных производных липополисахаридов и их применение в качестве вакцинных и адъювантных препаратов. Конгресс IMAC 2025 (Международный конгресс по молекулярной иммунологии и аллергологии) (Москва, 2025).

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 № 0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора.

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

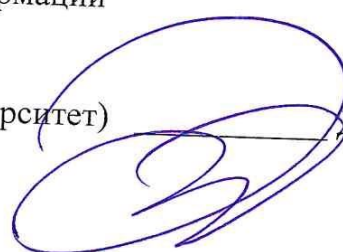
Диссертационная работа Савина Андрея Павловича «Разработка способов экстракции из клеток грамотрицательных бактерий липополисахаридов, их детоксифицированных производных и получение из них детоксифицированных липидов А» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по научным специальностям 1.5.6. Биотехнология и 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на совместном заседании кафедры биотехнологии и кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 27 чел.

Результаты голосования: «за» — 27 чел., «против» — 0 чел., «воздержалось» — 0 чел., протокол № 1 от 1 апреля 2026 г.

Председательствующий на заседании
Доктор биологических наук,
исполняющий обязанности заведующего
кафедрой биотехнологии Института фармации
имени А. П. Нелюбина, ФГАОУ ВО
Первый МГМУ имени И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет)

 Д. С. Костюшев