

ОТЗЫВ

на автореферат диссертационной работы Хантимировой Лейсан Маратовны на тему «Получение хитозана, его производных, изучение их физико-химических характеристик и иммуноадьювантной активности в составе инактивированных вакцин против гриппа», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 03.02.02 - вирусология» и 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии)

Перспективы применения хитозана и его производных в качестве объекта биомедицинского назначения активно стали изучаться в последние годы, и направлены на разработку ранозаживляющих покрытий, адресную доставку лекарственных средств, трансфекцию ДНК для генной терапии и др. Хитозан представляет собой катионный полисахарид, состоящий из остатков глюкозамина и N-ацетил-глюкозамина, связанных между собой β (1 \rightarrow 4) гликозидной связью. Биологические свойства хитозана и его производных определяются его физико-химическими характеристиками: молекулярной массой (ММ), степенью дезацетилирования (СД), полидисперсностью (ИП), а также источником выделения. Наличие в молекуле биополимера функциональных групп обеспечивает возможность получения разнообразных производных хитозана что позволяет усилить его свойства в соответствии с решаемой задачей. Адьювантные свойства хитина и хитозана были отмечены еще в 80-х гг. XX столетия. В настоящее время известны многочисленные работы, которые посвящены исследованиям по повышению иммуногенности вакцин против различных актуальных инфекционных агентов при добавлении хитозана в качестве адьюванта, в том числе в составе вакцин против гриппа. В литературе широко представлены результаты исследований адьювантных свойств хитозана при комбинации с антигенами различной природы: бактериальной, вирусной, белковой и др. Однако до сих пор не выявлены влияние ММ и СД хитозана на адьювантные свойства биополимера и их зависимость в сочетании с конкретным антигеном.

Диссертационная работа Л.М. Хантимировой посвящена получению хитозана и его производных с различными физико-химическими характеристиками и изучению их адьювантных свойств в составе экспериментальных моновалентных инактивированных вакцин против гриппа. Актуальность диссертационной работы не вызывает сомнений, так как для решения проблемы выбора оптимального адьюванта на основе хитозана в комбинации с заданным антигеном необходимы данные прямых сравнительных исследований образцов с различными физико-химическими характеристиками.

Полученные Хантимировой Л.М. в рамках диссертационного исследования результаты позволили представить научное обоснование иммуноадьювантной активности хитозана с различными физико-химическими характеристиками в составе инактивированных цельновирионных моновалентных вакцин против гриппа человека и животных и влияния молекулярной массы и степени деацетилирования хитозана на его адьювантные свойства. Показано, что хитозан с высокой молекулярной массой и высокой степенью деацетилирования – 700 кДа, СД 85% обладает наиболее выраженными адьювантными свойствами. Важно отметить, что автором сделана попытка определить влияние возможных примесей в хитозане, а именно эндотоксинов и общего белка на адьювантные свойства биополимера. Научная новизна диссертационной работы заключается в том, что образцы хитозана, полученные способами ферментативного, кислотного гидролиза и реацетилирования характеризовались сравнимым и низким индексом полидисперсности (ИП 1,9-2,3), что свидетельствовало об однородности исследуемых образцов. Впервые показано, что примеси в хитозане в виде остаточного белка и бактериальных эндотоксинов не вносят вклад в адьювантные свойства биополимера. Подобраны оптимальные условия ферментативного способа получения низкомолекулярного хитозана с ММ 10 кДа, СД 85%, характеризующегося низким индексом полидисперсности (ИП 2,01) и низким

содержанием остаточного белка ($<0,2\%$). Впервые показано, что чем выше ММ и СД хитозана, тем более выражены адьювантные свойства биополимера в составе экспериментальных инактивированных моновалентных цельновирионных вакцин для профилактики гриппа. Впервые показано различие в иммуногенности и защитных свойствах экспериментальной вакцины против гриппа с адьювантом хитозаном с ММ 700 кДа (высокомолекулярный), СД 85% и ММ 10 кДа (низкомолекулярный), СД 85%. Адьювантные свойства хитозана превышают гидроксида алюминия, и сравнимы с адьювантами в виде суспензии и эмульсии на основе сквалена и токоферола. Впервые показано, что производное хитозана – сукциноил-хитозан с различной степенью замещения 25, 50 и 75% не обладает адьювантными свойствами при добавлении к инактивированным вакцинам против гриппа.

Результаты диссертационной работы были представлены на различных российских и международных конференциях, по материалам диссертации подготовлено и опубликовано 20 печатных работ, в том числе 4 - в изданиях, рекомендованных ВАК для публикации результатов диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата наук, 3 из которых - первый автор. Автором получены 2 патента РФ на изобретение.

С учетом вышесказанного считаю, что диссертационная работа Хантимировой Л.М. «Получение хитозана, его производных, изучение их физико-химических характеристик и иммуноадьювантной активности в составе инактивированных вакцин против гриппа» соответствует требованиям п. 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор - Хантимирова Лейсан Маратовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по

специальностям 03.02.02 - вирусология и 03.01.06 - биотехнология (в том числе бионанотехнологии).

Заведующий отделом получения
биологически активных веществ ФГБНУ
«Всероссийский научно-исследовательский и
технологический институт биологической
промышленности», доктор биологических наук
141142, Московская обл., Щелковский р-он,
п.Биокомбината, д.17 ВНИТИБП
e-mail: vnitibr@mail.ru, тел. 8(496 56) 7-34-99



Албулов
Алексей Иванович

Подлинность подписи А.И. Албулова подтверждена.
Ученый секретарь ФГБНУ ВНИТИБП кандидат
биологических наук



Фролов Ю.Д.

« 6 ». ноября .2019г.