



**МИНОБРНАУКИ РОССИИ
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение
высшего образования
«Воронежский государственный
университет»
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)**

Университетская пл., 1, Воронеж, 394018.
Тел. (473) 220-75-21. Факс (473) 220-87-55.

E-mail: office@main.vsu.ru

<http://www.vsu.ru>

ОКПО 02068120, ОГРН 1023601560510

ИНН/КПП 3666029505/366601001

«УТВЕРЖДАЮ»

Исполняющий обязанности
проректора по науке, инновациям
и цифровизации ФГБОУ ВО
«Воронежский Государственный
Университет», доктор физико-
математических наук, доцент



Костин Д. В.

«24» ноября 2025 г.

24.11.2025

№ 1500-271

На № _____

от _____.20__

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет» на диссертационную работу Черепушкина Станислава Андреевича на тему «Разработка кандидатной вакцины на основе вирусоподобных частиц для профилактики ротавирусной инфекции», представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Рецензируемая диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, экспериментальной части, заключения, выводов и списка цитируемой литературы, который содержит 158 источников. Диссертация изложена на 160 страницах, содержит 51 рисунок и 17 таблиц.

Актуальность темы выполненной работы

Разработка инновационных иммунобиологических лекарственных препаратов (вакцин) является, безусловно, актуальной задачей. Большинство представленных в настоящее время на рынке вакцин относятся к живым, инактивированным или субъединичным. Вакцины, созданные на основе новой платформы – вирусоподобных частиц (VLP), активно испытываются в

доклинических и клинических исследованиях и проходят регистрацию. VLP представляют собой перспективную биотехнологическую платформу для создания вакцин нового поколения, которая активно исследуется в современной вакцинологии. VLP-вакцины сочетают преимущества живых и субъединичных вакцин, одновременно избегая присущих им недостатков. Благодаря точной имитации структуры вирусного капсида, они обеспечивают оптимальную пространственную презентацию антигенов, что делает их существенно более иммуногенными по сравнению с субъединичными вакцинами. В то же время VLP-вакцины полностью лишены рисков, связанных с использованием живых аттенуированных препаратов: поскольку они не содержат генетического материала вируса и не способны к репликации в организме, исключаются возможности мутации, реверсии к вирулентной форме или снижения иммуногенности, типичные для живых ослабленных вакцин. При этом нормативная база для стандартизации и методов контроля качества этого типа вакцин разработана недостаточно. Несмотря на то, что Государственная Фармакопея Российской Федерации содержит ряд ОФС, применимых и к VLP-вакцинам, в первую очередь ОФС.1.8.1.0002.15 «Иммунобиологические лекарственные препараты», ОФС.1.7.1.0007 «Лекарственные средства, получаемые с использованием технологии рекомбинантной ДНК», ОФС.1.7.1.0004.15 «Вакцины и анатоксины», многие вопросы контроля качества VLP-вакцин, произведенных в клетках насекомых, не регламентированы. Например, не регламентирован контроль размера частиц в VLP-вакцинах, требуется разработка методов стандартизации главных и рабочих банков бакуловирусов, использующихся при производстве вакцин. Представленная диссертация содержит описание подходов к аттестации вирусных банков и контролю качества VLP, применимых не только к конкретной кандидатной вакцине, но и ко всему классу VLP-вакцин.

В представленной диссертации разработана кандидатная вакцина для профилактики ротавирусной инфекции. Ротавирусная инфекция сохраняет статус ведущей причины острого гастроэнтерита среди детей, формируя существенную нагрузку на систему здравоохранения. Глобальная статистика свидетельствует о 1,76 млн ежегодных госпитализаций и 128,5 тыс. летальных

исходов среди детей до 5 лет. Экономические последствия ротавирусной инфекции также значимы: по оценкам 2024 года, ущерб для экономики страны достигает 11,3 млрд рублей, что подчёркивает необходимость эффективных профилактических мероприятий. Вакцинация остается основным профилактическим инструментом против ротавирусной инфекции. При этом в настоящий момент на рынке отсутствуют отечественные вакцины против ротавируса А человека. Существующий арсенал вакцинных препаратов не позволяет в полной мере решить проблему ротавирусной инфекции, что обуславливает актуальность разработки новых профилактических средств. Существующие вакцины относятся к классу живых, что сопряжено с потенциальным риском серьёзных побочных реакций, включая инвагинацию кишечника. Дополнительным ограничивающим фактором выступает высокая генетическая вариабельность ротавируса А: многообразие циркулирующих генотипов, часть из которых имеет региональную специфику, не позволяет ни одному из имеющихся препаратов обеспечить полный антигенный охват, в том числе применительно к генотипам, распространённым на территории России.

Таким образом, цель исследования – стандартизация методов получения и контроля качества нового класса иммунобиологических лекарственных средств – VLP-вакцин, на примере VLP-вакцины против ротавируса А человека, является актуальной. Задачи исследования, сформулированные автором, соответствуют цели исследования.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В рамках проведённого автором исследования впервые успешно разработана инновационная технология получения и методы контроля рекомбинантных бакуловирусов, несущих оптимизированные клонированные последовательности генов, кодирующих белки ротавируса А (VP2, VP6, VP4 и VP7) актуальных для Российской Федерации генотипов. Проведена всесторонняя характеристика полученных банков рекомбинантных бакуловирусов, подтвердившая их подлинность и генетическую стабильность, а также отсутствие посторонних инфекционных агентов, что важно для

обеспечения безопасности биотехнологических препаратов, полученных в бакуловирусной системе экспрессии.

Существенным научным достижением стало получение трёхслойных вирусоподобных частиц (VLP), структурно имитирующих вирион ротавируса А человека. Полученные VLP включают важнейшие антигенные детерминанты вируса — белки нуклеокапсида (VP2 и VP6) и поверхностные гликопротеины (VP4 и VP7) для генотипов G1, G2, G4, G9, P4, P8, циркулирующих на территории России. Разработаны специализированные методики контроля качества, обеспечивающие стандартизацию производственного процесса и готового продукта. Было получено экспериментальное подтверждение возможности использования VLP ротавируса А человека в качестве антигенного компонента кандидатной вакцины для профилактики ротавирусной инфекции, что открывает перспективы для создания отечественного иммунобиологического препарата нового поколения.

Дополнительно разработан оригинальный высокочувствительный метод на основе ПЦР в реальном времени, позволяющий надёжно определять остаточную ДНК перевиваемой линии клеток насекомых *Trichoplusia ni*. Данная тест-система имеет универсальное значение для контроля чистоты биотехнологических продуктов, получаемых с использованием бакуловирусной экспрессионной системы.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость проведенных исследований подтверждена двумя патентами на изобретения: № 2795055 С1, от 28.04.2023, приоритет от 28.12.2022 «Иммунобиологическое средство на основе вирусоподобных частиц для индукции специфического иммунитета против инфекции» и № 2829862 от 07.11.2024, приоритет от 07.04.2024 «Вакцина против ротавирусной инфекции человека на основе вирусоподобных частиц ротавируса».

Разработанные автором методы стандартизации и контроля качества для нового класса иммунобиологических лекарственных средств успешно интегрированы в производство. Данные методы вошли в нормативную документацию вакцины «Гам-VLP-рота» — препарата на основе вирусоподобных частиц, предназначенного для профилактики ротавирусной

инфекции человека, вызванной ротавирусом типа А. Включение разработанных подходов в регламентирующие документы вакцины подтверждает их соответствие требованиям регуляторных органов и готовность к масштабированию в промышленном производстве. На текущий момент вакцина «Гам-VLP-рота» находится на финальной (2/3) фазе клинических исследований, что свидетельствует о высокой степени готовности технологии к практическому внедрению и последующему выводу препарата на фармацевтический рынок.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанные в данной работе методы контроля качества вирусоподобных частиц включены в нормативную документацию и промышленный регламент при производстве вакцины для профилактики ротавирусной инфекции на основе вирусоподобных частиц.

Разработанная тест-система для определения остаточной ДНК клеток насекомых на основе ПЦР в реальном времени может быть универсальным методом контроля качества биотехнологических препаратов, полученных с использованием суспензионной перевиваемой культуры клеток насекомых *Trichoplusia ni*.

Разработанная технология получения и методы контроля качества вирусоподобных частиц на основе рекомбинантных белков, синтезированных в бакуловирусной системе экспрессии, могут быть использована для конструирования современных эффективных отечественных иммунобиологических лекарственных препаратов.

Рукопись диссертации и автореферат оформлены в соответствие с требованиями ГОСТ.

Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 12 печатных работах, в том числе 6 статьях в рецензируемых научных журналах, которые включены в перечень периодических научных изданий, рекомендованных для опубликования основных научных результатов докторских и кандидатских диссертаций, 2 патентах и 4 публикациях в материалах конгрессов и конференций.

Автореферат полностью отражает содержание диссертации.

Замечания по работе

В целом работа Черепушкина Станислава Андреевича изложена на высоком научном уровне. Однако, ряд ее положений вызывает вопросы и замечания:

1. В работе встречаются отдельные опечатки, неудачные фразы и стилистические неточности.

2. Какие вакцины для профилактики ротавирусной инфекции представлены в настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации? На мировом фармацевтическом рынке?

3. Есть ли в мире парентеральные вакцины на основе клеточных линий насекомых? Каким образом обеспечивается безопасность таких вакцин?

4. Как была определена вирусная безопасность разработанной вакцины? Каковы риски ее онкогенности? Есть ли в технологии производства стадии вирусной инактивации?

5. Ввиду особой значимости профилактики ротавирусной инфекции среди детей до 5 лет, с какого возраста будет разрешена к применению данная вакцина? Проводятся ли ее клинико-эпидемиологические испытания?

6. Как и в течение какого времени проводились испытания на стабильность разработанной вакцины?

7. Проводилось ли сравнение в параллельном эксперименте иммунологических свойств разработанной вакцины с имеющимися?

Заключение

Диссертационное исследование Черепушкина Станислава Андреевича на тему «Разработка кандидатной вакцины на основе вирусоподобных частиц для профилактики ротавирусной инфекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи – стандартизации методов производства и контроля нового класса иммунобиологических препаратов – вакцин на основе вирусоподобных частиц, имеющей важное значение для фармацевтической науки. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2 раздела II Положения о

присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Черепушкин Станислав Андреевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Отзыв подготовлен Тринеевой Ольгой Валерьевной, профессором, доктором фармацевтических наук (14.04.02 – фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессором кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный университет».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» (24.11.2025 г, № 1506-05).

Доктор фармацевтических наук, профессор
ФГБОУ ВО «ВГУ» Минобрнауки России,
и.о. заведующего кафедрой
фармацевтической химии
и фармакогнозии

«24» ноября 2025 г

Тринеева Ольга Валерьевна

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, дом 1.

Тел.: +7 (951) 549-43-32

E-mail: trineevaov@mail.ru

Подпись Тринеевой Ольги Валерьевны заверяю:
Учёный секретарь ФГБОУ ВО «ВГУ»



Лопаева М.А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет»

Адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, дом 1.

Тел.: +7 (473) 220-75-21

E-mail: office@main.vsu.ru