



федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

**«КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Министерства здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России)

ул. К. Маркса, 3, г. Курск, 305041,
тел./факс: (4712) 58-81-37

<https://kurskmed.com> e-mail: kurskmed@mail.ru

03.12.2025 № 04/2025

На № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе и
инновационному развитию
федерального государственного
бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Курский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации, профессор,
доктор медицинских наук.

В. А. Липатов

« 3 » _____ 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на диссертационную работу Филатова Ильи Евгеньевича на тему «Исследования безопасности, иммуногенности и протективности вакцины «Гам-VLP-рота» для профилактики ротавирусной инфекции на релевантной модели животных», 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.

Актуальность темы выполненной работы

Актуальность диссертационного исследования в области фармацевтической химии определяется тем, что разработка и внедрение

новых иммунобиологических лекарственных препаратов требует углублённого изучения взаимосвязи «структура–свойства–иммунобиологическая активность» их действующих веществ и примесей. Для вакцинных препаратов, в том числе на основе вирусоподобных частиц, фармацевтическая химия обеспечивает научно обоснованный выбор и валидацию методов, которые являются основой обеспечения качества и безопасности лекарственного препарата на этапах разработки и внедрения.

С точки зрения фармацевтической химии ротавирусная вакцина «Гам-VLP-рота» представляет собой сложную биомолекулярную систему, в которой критически важны: воспроизводимая олигомерная структура вирусоподобных частиц, конформационная целостность эпитопов, состав и качество вспомогательных веществ и адъювантов, а также контроль процесса получения и очистки биотехнологической субстанции. Разработка методов контроля безопасности, иммуногенности и специфичности в данном случае включает комплекс физико-химических и аналитических методов, позволяющих выявлять и характеризовать потенциально критические примеси, влияющие на иммунный ответ и профиль безопасности.

Ротавирусные инфекции, согласно бюллетеням Всемирной организации здравоохранения, вызывают ежегодно сотни тысяч смертей детей до пяти лет, а также значительные экономические потери из-за госпитализаций и медицинских расходов. Несмотря на существующие вакцинные препараты, уровень их эффективности и доступности во многих регионах остается недостаточным. Возникает необходимость разработки новых, более эффективных и безопасных вакцин.

Актуальность исследования обусловлена возрастающей потребностью в расширении арсенала профилактических средств против ротавирусной инфекции. Вакцина «Гам-VLP-рота» представляет собой перспективную кандидатуру отечественной вакцины для профилактики ротавирусной инфекции. Исследование её безопасности, иммуногенности и протективности на релевантной модели животных является важным этапом для

доклинической оценки, что позволяет более точно прогнозировать клинические результаты и обеспечить более эффективную защиту у людей.

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

Новизна исследования состоит в разработке и валидации иммуноферментной тест-системы (ИФА) на основе двуслойных вирусоподобных частиц для оценки иммунного ответа у различных видов животных после иммунизации вакциной «Гам-VLP-рота», которая имеет высокую специфичность, чувствительность и воспроизводимость. Проведена валидация в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. ОФС.1.1.0012 (Валидация аналитических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XV изд. Т. 1; 2023.). Доказано, что эта тест-система применима как внутренний и внешний контроль качества при серийном производстве вакцины «Гам-VLP-рота», обеспечивая надежный фармацевтический мониторинг.

Научно обоснованы и экспериментально подтверждены методологии выбора лабораторных моделей и аналитических подходов для доклинической оценки вакцин против ротавирусной инфекции.

На моделях карликовых свиней впервые доказана высокая иммунобиологическая эффективность вакцины «Гам-VLP-рота»: трехкратная иммунизация вакциной с дозами антигена 30 и 120 мкг индуцирует мощный противовирусный иммунитет при полной безопасности во всем диапазоне доз антигена до 600 мкг. Впервые установлено отсутствие нежелательных эффектов и изменений в клинических, биохимических и гематологических показателях крови, что подкреплено валидированными методиками доклинического контроля. Эти достижения открывают перспективы для промышленного производства VLP-вакцин с гарантированной химической чистотой и биосовместимостью в медицинской практике.

Значимость для науки и практики полученных результатов

Значимость для науки и практики результатов проведенных исследований подтверждены патентом РФ на изобретение № RU 2795055 «Иммунобиологическое средство на основе вирусоподобных частиц для индукции специфического иммунитета против инфекции, вызываемой ротавирусом А человека».

Теоретическая значимость работы проявляется в успешной разработке и применении современных научно-обоснованных комплексных методов фармацевтического анализа, включая иммунологические, биохимические и гематологические тесты, для оценки иммуногенности вакцины «Гам-VLP-рота» на моделях мышей, морских свинок и карликовых свиней. Сформулировано предложение по интеграции разноплановых лабораторных методик для всесторонней характеристики гуморального и клеточного иммунного ответа, что расширяет методологию доклинических исследований в фармацевтической разработке VLP-вакцин.

Практическая ценность результатов заключается в включении материалов диссертации в нормативно-техническую документацию для государственной регистрации и производства вакцины «Гам-VLP-рота», а также в отчеты доклинических исследований. Вакцина успешно прошла доклинические этапы и в настоящее время находится на 2-3 фазе клинических испытаний на детях разных возрастов, включая младенцев от 8 до 32 недель, с планами подачи документов на регистрацию в Минздрав. Эти достижения обеспечивают фармацевтическую основу для серийного выпуска безопасной и эффективной вакцины, способной снизить заболеваемость ротавирусными инфекциями в педиатрической практике.

Результаты комплексных исследований по созданию и оценке эффективности вакцины «Гам-VLP-рота» окажет существенное влияние на развитие иммунопрофилактики и снизит бремя ротавирусных заболеваний в будущем.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Филатова И. Е. изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из «Введения», трех основных глав: «Обзор литературы», «Материалы и методы», «Результаты исследований», а также из «Обсуждения», «Заключения». «Выводов», «Списка сокращений и обозначений» «Списка литературы», включающего 11 отечественных и 174 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована таблицами 29 и 15 рисунками.

В главе «Введение» обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, новизна и теоретическая и научно-практическая значимость полученных результатов.

Глава «Обзор литературы» состоит из 8 разделов и выводов по обзору литературы. В ней представлены общие сведения о характеристике ротавирусов, история открытия ротавирусов и ротавирусной инфекции, охарактеризовано генетическое разнообразие ротавирусов. Отдельно описаны особенности иммунного ответа при ротавирусной инфекции, подробно охарактеризованы современные вакцины для профилактики ротавирусной инфекции, а также перспективы платформы создания вакцин на основе вирусоподобных частиц. Отдельные разделы посвящены использованию животных моделей в исследованиях вакцин против ротавирусной инфекции и доклиническим испытаниям ротавирусных вакцин: методы и критерии оценки.

Глава «Материалы и методы» содержит состав разработанной вакцины Гам-VLP-рота, вирусы, клеточные линии, референтные сыворотки, используемые в работе. Подробно описаны используемые молекулярные, химические, биохимические, иммунологические, статистические методы исследования.

Глава «Результаты исследований» состоит из трех основных разделов. В первом разделе подробно описана разработка тест-системы ИФА для

оценки гуморального иммунного ответа у животных, включая получение и стандартизацию компонентов тест-системы, а также определение ее чувствительности и специфичности. Во втором разделе описана разработка и валидация методики оценки специфической активности вакцины «Гам-VLP-рота», включающая выбор модели животных и схемы иммунизации, собственно результаты валидации, проведенной согласно Государственной фармакопеи Российской Федерации XV изд. ОФС.1.1.0012. Третий раздел самый объемный и в нем представлены результаты исследования безопасности, иммуногенности и протективной активности вакцины «Гам-VLP-рота» на модели карликовых свиней и результаты исследования острой токсичности на модели крыс SD.

В «Обсуждении» полученные результаты сравнены с результатами других исследователей. Автор отмечает, данных о доклинических исследованиях ротавирусных вакцин на основе VLP крайне мало. Однако, по имеющимся данным, вакцины на основе VLP с другими комбинациями антигенов показывали значительную иммуногенную активность и увеличение уровня сывороточных IgG и секреторных IgA антител.

В итоге в «Заключении» отмечено, что в данной работе были разработаны методы контроля и проведено исследование безопасности, иммуногенности и протективной активности вакцины «Гам-VLP-рота», разработанной на основе VLP, на новорожденных карликовых свиньях, а также исследование острой токсичности на модели крыс SD. Полученные данные общего состояния животных, биохимических гематологических показателей крови свидетельствуют о безопасности вакцины «Гам-VLP-рота»/ Также отмечено, что трехкратная внутримышечная иммунизация вакциной Гам-VLP-рота формирует выраженный защитный гуморальный, секреторный и клеточный иммунный ответ у карликовых свиней и может быть использована для дальнейших доклинических и клинических исследований.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Разработанная в данном исследовании тест-система ИФА для выявления антител различных классов к ротавирусу А у различных животных может быть использована для оценки эффективности ротавирусных вакцин в медицине и ветеринарии.

Модификация разработанной тест-системы ИФА, а именно - использование античеловеческого конъюгата в ИФА, позволит применять её для оценки иммунного ответа на введение вакцины «Гам-VLP-рота» у человека в кинических исследованиях.

Разработанная в данной работе методика оценки специфической активности вакцины могут быть включены в нормативную документацию и промышленный регламент при производстве вакцины для профилактики ротавирусной инфекции на основе вирусоподобных частиц.

Замечания по работе

Замечаний принципиального характера к диссертации Филатова И. Е. нет. Однако, необходимо отметить ряд замечаний и задать вопросы, на которые хотелось бы получить ответы в процессе защиты:

1. Результаты исследования острой токсичности на модели крыс SD рекомендуется вынести в отдельный раздел.
2. Какие компоненты являются ключевыми при разработке и стандартизации метода ИФА для выявления вирус-специфических антител классов IgA и IgG ?
3. Какие методы очистки используются для вирусоподобных частиц, и какой метод очистки был использован для антигена вакцины Гам-VLP-рота?

4. В работе встречаются опечатки, которые не влияют на общую положительную оценку работы.

Заключение

Диссертационная работа Филатова Ильи Евгеньевича на тему «Исследования безопасности, иммуногенности и протективности вакцины «Гам-VLP-рота» для профилактики ротавирусной инфекции на релевантной модели животных» по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия представляет собой научно-квалификационную работу, результаты которой обеспечивают решение важной задачи фармацевтической науки, а именно: стандартизации методов производства и контроля нового класса иммунобиологических препаратов – вакцин на основе вирусоподобных частиц. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II (кандидатская) 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 ее автор, Филатов Илья Евгеньевич, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

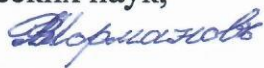
Отзыв подготовлен Шормановым Владимиром Камбулатовичем, доктором фармацевтических наук (15.00.02 - фармацевтическая химия и фармакогнозия (фармацевтические науки)), профессором кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 3 декабря 2025 года, протокол № 8.

Председательствующий на заседании:

профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук,

профессор



Шорманов Владимир Камбулатович

« 3 » декабря 2025 г.

Адрес: 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Телефон: 8-(4712) 58-13-23

Электронная почта: r-wladimir@yandex.ru; kurskmed@mail.ru

Подпись профессора Шорманова Владимира Камбулатовича заверяю:

начальник управления персоналом и кадровой работы
федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования «Курский государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации



Сорокина Наталья Николаевна

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России).

Адрес: 305041, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3.

Тел.: +7 (4712) 58-81-32

Электронная почта: kurskmed@mail.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы Филатова Ильи Евгеньевича на тему «Исследования безопасности, иммуногенности и протективности вакцины «Гам-VLP-рота», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.