

ОТЗЫВ

официального оппонента, кандидата фармацевтических наук, Сомова Дмитрия Владимировича, на диссертацию 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 исследования

Создание иммунобиологических лекарственных препаратов на основе вирусоподобных частиц или Virus-like particles (VLP) – одно из наиболее перспективных направлений фармации. Данные препараты сочетают иммуногенность и благоприятный профиль безопасности по сравнению с живыми вакцинными препаратами. В соответствии с общей фармакопейной статьей «Иммунобиологические лекарственные препараты» ОФС.1.8.1.0002.15 к таким средствам предъявляются повышенные требования к специфической безопасности, стандартизации состава антигенов и воспроизводимости показателей качества, что обуславливает необходимость проведения полноценных доклинических исследований на релевантных моделях.

Ротавирусная инфекция остается одной из ведущих причин тяжелой диарейной заболеваемости и смертности детей до 5 лет во всем мире, несмотря на улучшение санитарно-гигиенических условий. По оценкам ВОЗ и международных исследовательских групп, значительная доля летальных исходов от диарейных заболеваний у детей младшего возраста обусловлена именно ротавирусом, при этом заболеваемость высока как в развивающихся, так и в промышленно развитых странах, что подчеркивает ключевую роль вакцинопрофилактики.

В Российской Федерации в настоящий момент активно обсуждается возможное введение вакцины для профилактики ротавирусной инфекции в Национальный календарь профилактических прививок в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 18.09.2020 № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года», что подчеркивает важность создания отечественной вакцины.

В Российской Федерации для специфической профилактики ротавирусной инфекции применяются исключительно импортные живые вакцины, что создает зависимость национальной системы здравоохранения от внешних производителей и ограничивает возможности гибкой модернизации штаммового состава и технологических подходов в соответствии с требованиями отечественной фармакопейной стандартизации. При этом для живых ротавирусных вакцин установлен небольшой, но клинически значимый риск развития инвагинации кишечника, что отмечено регуляторными органами и экспертными комитетами и требует поиска альтернативных, более безопасных платформ.

Платформа VLP позволяет имитировать морфологическую и антигенную структуру вируса при отсутствии нуклеиновой кислоты, что минимизирует риск репликации и связанных с этим осложнений, сохраняя возможность формирования полноценного гуморального и клеточного иммунного ответа. В контексте требований ОФС.1.8.1.0002.15 к иммунобиологическим лекарственным препаратам это открывает дополнительные возможности для стандартизации критических показателей качества для последующей фармакопейной регламентации отечественной VLP-вакцины для профилактики ротавирусной инфекции.

Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Федеральный закон от 17.09.1998 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и подзаконные акты Министерства здравоохранения Российской Федерации устанавливают, что в гражданский оборот могут быть введены только лекарственные средства, соответствующие требованиям качества, эффективности и безопасности, подтвержденные результатами доклинических и клинических исследований.

Таким образом, доклиническое исследование разработанной ранее вакцины на основе вирусоподобных частиц «Гам-VLP-рота», включающее оценку безопасности, иммуногенности и протективной активности на релевантной модели новорожденных карликовых свиней, представляется крайне актуальным.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность результатов была обеспечена статистической обработкой полученных результатов при уровне значимости $<0,05$. В работе использованы стандартные положительные и отрицательные стандартные образцы предприятия. Проведено количественное моделирование с усвоением экспериментальных данных.

Новизна полученных результатов заключается в том, что впервые в нашей стране разработана иммуноферментная тест-система, на основе двуслойных вирусоподобных частиц, состоящих из рекомбинантных белков VP2 и VP6 ротавируса А человека, предназначенная для оценки иммунного ответа у различных видов животных, отличающаяся высокими валидационными параметрами: определена специфичность, повторяемость (не более 13 %) и промежуточная прецизионность (не более 10 %).

Научно обоснованы и экспериментально подтверждены подходы к выбору лабораторных моделей и методов исследований при конструировании и оценке эффективности вакцинных препаратов против ротавирусных инфекции человека.

Доказано, что разработанная тест-система на основе ИФА может использоваться в качестве внутреннего и внешнего контроля при серийном производстве вакцины «Гам-VLP-рота».

В опыте на карликовых свиньях установлена высокая иммунобиологическая эффективность вакцины «Гам-VLP-рота» и показано, что трёхкратная иммунизация в дозах 30 и 120 мкг вызывает формирование противовирусного иммунитета у животных.

Показана хорошая переносимость вводимого препарата во всём диапазоне доз. Впервые показано, что трёхкратная иммунизация вакциной «Гам-VLP-рота» в дозировках 30 мкг, 120 мкг и 600 мкг не вызывает неблагоприятных эффектов и не

влияет на клинические и биохимические гематологические показатели крови подопытных животных.

Научная новизна работы и отдельных методических подходов подтверждены: Патентом РФ на изобретение «Иммунобиологическое средство на основе вирусоподобных частиц для индукции специфического иммунитета против инфекции, вызываемой ротавирусом А человека» № RU 2795055, в которых нашли отражение результаты проведенных исследований.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в работе

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций, представленных в данной работе, определяется использованием современных методов исследования, а также использованием актуальных научных данных и предшествующих результатам в области разработки вакцин против ротавирусных инфекций. В работе применены стандартизированные протоколы для оценки иммуногенности, безопасности и протективной эффективности вакцинирующих препаратов на релевантных моделях животных, что обеспечивает высокую достоверность полученных данных.

При оценке вакцинного препарата грамотно разработан дизайн исследования, использованы контрольные группы, что позволяет объективно оценить эффект вакцины и исключить возможные побочные проявления. Анализ полученных результатов проводился с использованием соответствующих статистических методов, что подтверждает статистическую значимость и репрезентативность выводов.

Рекомендации, вытекающие из исследования, основаны на убедительных экспериментальных данных и научных подходах, что обеспечивает их практическую релевантность и возможность дальнейшего применения при разработке и клиническом переходе вакцины. В целом, степень обоснованности научных положений и выводов в работе является высокой, что подтверждается тщательностью методологии, внутренней логикой и соответствием современным научным требованиям.

Ценность для науки и практики полученных результатов работы

Ценность полученных результатов для науки и практики диссертации заключается в апробации современных подходов разработке и валидации методик контроля иммунобиологического лекарственного препарата и научно-практическом обосновании использования иммунологических, биохимических и гематологических показателей в опытах по определению безопасности и иммуногенности вакцины «Гам-VLP-рота». Сформулировано предложение по использованию комплекса разноплановых лабораторных методов исследований, характеризующих гуморальный и клеточный иммунный ответ к ротавирусу А человека у мышей, морских свинок и карликовых свиней. Материалы диссертации вошли в нормативно-техническую документацию на производство вакцины «Гам-VLP-рота», входящую в состав досье для государственной регистрации лекарственного препарата.

Значимость проведенных исследований подтверждена патентом Российской Федерации на изобретения: № 2829862 от 07.11.2024, приоритет от 07.04.2024 «Вакцина против ротавирусной инфекции человека на основе вирусоподобных частиц ротавируса».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По результатам диссертационной работы опубликовано 5 работ: 4 статьи в научных изданиях, рекомендуемых ВАК и индексируемых в международных базах цитирования (Scopus и CAS) и 1 патент Российской Федерации, доложены на трех научно-практических конференциях с международным участием.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и общие выводы диссертации. Выводы диссертации основаны на результатах собственных исследований, соответствуют поставленным задачам и положениям, выносимым на защиту.

Замечания по работе.

Принципиальных замечаний по работе Филатова Ильи Евгеньевича нет, однако, имеются вопросы уточняющего характера на которые хотелось бы получить ответы в процессе защиты:

1. В работе приведена важная часть доклинических исследований, а именно: исследование безопасности, иммуногенности и протективности вакцины «Гам-VLP-рота» на модели карликовых поросят и исследование острой токсичности на крысах SD. Планируется ли продолжить весь спектр доклинических исследований?
2. Недостаточно подробно раскрыт протокол подготовки РВА положительной сыворотки свиней при определении чувствительности и специфичности разработанной тест-системы ИФА, в частности не указано, как именно проводилась иммунизация и как подтверждалась +/- статус сыворотки ДО проведения сравнительного теста.
3. В каких именно документах регистрационного досье на вакцину «Гам-VLP-рота» использован разработанный в диссертационной работе метод ИФА для определения антител к ротавирусу А?

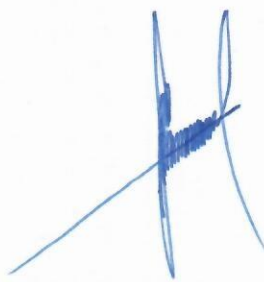
Заключение по работе

Диссертационная работа Филатова Ильи Евгеньевича «Исследования безопасности, иммуногенности и протективности вакцины «Гам-VLP-рота» для профилактики ротавирусной инфекции на релевантной модели животных», представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, является законченной научно-квалификационной работой в которой содержится решение научной задачи, имеющей важное значение для фармацевтической науки – разработка и валидация методов определения иммуногенности и специфической активности отечественной вакцины на основе инновационной платформы – создание вакцин на основе вирусоподобных частиц, а также показан благоприятный профиль безопасности, активация гуморального, клеточного и мукозального иммунных ответов и протективность вакцины «Гам-VLP-рота» с использованием релевантных моделей животных.

Диссертация соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2. раздела II Положения о присуждении ученых степеней федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного ученым советом РУДН протокол №УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор Филатов Илья Евгеньевич заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. – Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент:

Врио генерального директора,
Федеральное государственное
бюджетное учреждение
«Информационно-методический
центр по экспертизе, учету и анализу
обращения средств медицинского
применения» Росздравнадзора,
кандидат фармацевтических наук,
(15.00.01 – Технология лекарств
и организация фармацевтического дела)



Сомов Д. В.

08.12.2025

Подпись Сомова Дмитрия Владимировича заверяю.

*Начальник отдела юридического обеспечения
ФГБУ «ИМЦ» УН Росздравнадзора*
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр.1.

Тел.: 8-965-269-01-99

Электронная почта: somovdv@fgu.ru

