

Отзыв

официального оппонента, академика РАН, доктора медицинских наук Свитич Оксаны Анатольевны на диссертацию **Черепушкина Станислава Андреевича «Разработка кандидатной вакцины на основе вирусоподобных частиц для профилактики ротавирусной инфекции»**, представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы (РУДН) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы

Разработка вакцин на основе вирусоподобных частиц (VLP) является одним из наиболее перспективных направлений современной фармацевтики. В настоящее время VLP-вакцины рассматриваются в качестве платформы, удачно сочетающей ключевые преимущества разных поколений вакцинных препаратов: с одной стороны, они демонстрируют высокую иммуногенность, не уступающую живым вакцинам, с другой — обеспечивают уровень безопасности, сопоставимый с субъединичными препаратами, поскольку лишены вирусного генома и не способны к репликации в организме хозяина.

Актуальной остается разработка вакцин против ротавирусной инфекции — ведущей причины тяжёлых гастроэнтеритов у детей раннего возраста. Для Российской Федерации данная проблема имеет высокую значимость: на ротавирусную инфекцию составляет около половины случаев острых кишечных инфекций установленной этиологии, а по размеру экономического ущерба ротавирусная инфекция входит в первую десятку среди всех инфекционных заболеваний. Существующие вакцины против ротавируса А (такие как RotaTeq, Rotarix, Rotasiil, Rotavac) обладают рядом существенных ограничений. Прежде всего, все они относятся к категории живых аттенуированных препаратов, что сопряжено с риском развития серьёзных побочных эффектов, включая инвагинацию кишечника. Кроме того, ни один из имеющихся препаратов не обеспечивает полного покрытия генетического разнообразия ротавируса А, циркулирующего на территории России.

Дополнительным фактором является отсутствие в РФ отечественных вакцин против ротавируса А.

Таким образом, диссертационное исследование, направленное на разработку кандидатской VLP-вакцины против ротавируса А и стандартизацию методов её производства и контроля качества, является актуальным.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Достоверность полученных в ходе исследования результатов обеспечивается использованием современных методов анализа, например, динамического светорассеяния, электронной микроскопии, ПЦР, ИФА. Используемые методы контроля качества разработаны и валидированы в соответствии с Государственной Фармакопеей Российской Федерации. Также достоверность обеспечивается контролем производства VLP-частиц на всех стадиях: от проверки банков рекомбинантных бакуловировусов до исследования иммуногенности на животных моделях.

Научную новизну исследования определяет разработка кандидатной вакцины на основе вирусоподобных частиц, имитирующих вирион ротавируса, содержащих белки нуклеокапсида VP2 и VP6, а также поверхностные белки VP4 и VP7, генотипов ротавируса G1, G2, G4, G9, P4, P8 – наиболее распространенных в Российской Федерации. Кроме того, автором предложены методики контроля качества, позволяющие стандартизировать как производственный процесс, так и готовый препарат, в частности оригинального высокочувствительного метода на основе ПЦР в реальном времени для определения остаточной ДНК клеток насекомых *Trichoplusia ni*.

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

Диссертационная работа Черепушкина С. А. выполнена на высоком научно-методическом уровне с соблюдением современных требований к разработке и контролю качества вакцин. Обоснованность научных положений и выводов обеспечивается применением высокотехнологичного

оборудования, использованием валидированных в соответствии с ОФС.1.1.0012 ГФ РФ 15 аналитических методик, а также проверкой воспроизводимости результатов. Все экспериментальные данные подвергнуты анализу, полученные результаты обработаны с применением статистического программного обеспечения, что гарантирует достоверность количественных оценок. Положения диссертации опираются на значительный объём экспериментальных данных, подтверждающих воспроизводимость разработанных технологий — от получения рекомбинантных бакуловирусов до характеристики трёхслойных VLP и контроля чистоты препаратов. Основные научные положения работы были представлены и обсуждены на профильных научно-практических конференциях, а также отражены в публикациях в рецензируемых журналах.

Ценность для науки и практики результатов работы

Теоретическая ценность исследования заключается в формировании комплекса подходов к производству современных отечественных вакцин: от клонирования генов ротавируса А до валидации методов контроля качества кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции.

Практическая значимость работы подтверждается внедрением разработанных технологий. В частности, созданная методика получения VLP на основе рекомбинантных белков, синтезированных в бакуловирусной системе экспрессии, легла в основу производства шестивалентной рекомбинантной вакцины против ротавирусной инфекции. Разработанные методы стандартизации и контроля качества нового класса иммунобиологических средств уже включены в промышленные регламенты производства (ПР № 01894956-229-22 и № 01894956-231-22), а также в нормативную документацию вакцины «Гам-VLP-рота» — препарата для профилактики ротавирусной инфекции человека, вызванной ротавирусом типа А. В настоящий момент вакцина находится на финальной стадии клинических исследований, проводимых в рамках Государственного задания № 124020200094-2 Минздрава России.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации соискатель имеет 8 научных работ, из них 6 статей, опубликованных в научных изданиях, индексируемых в международных базах цитирования Scopus и CAS, а также 2 патента. Также результаты диссертационной работы были доложены на ряде конференций и опубликованы в виде тезисов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и выводы диссертации. Содержание автореферата соответствует научной специальности 3.4.2 Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Замечания по работе

Оценивая работу в целом положительно, следует отметить некоторые вопросы:

1. В какой мере кандидатная VLP-вакцина, разработанная против определённых генотипов ротавируса, обеспечивает иммунный ответ на невключенные в её состав генотипы, например, генотип G3?

2. Возможно ли изменение антигенного состава кандидатной VLP-вакцины с целью включения дополнительных генотипов белков ротавируса А? Какие технологические и регуляторные аспекты необходимо учитывать при изменении состава генотипов в вакцине?

3. Почему большинство ранних разработок вакцин на основе вирусоподобных частиц против ротавируса не вышли за рамки доклинических исследований?

Заключение. Диссертационное исследование Черепушкина Станислава Андреевича «Разработка кандидатной вакцины на основе вирусоподобных частиц для профилактики ротавирусной инфекции» является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи разработки кандидатной вакцины против ротавирусной

инфекции и методов контроля качества 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

Официальный оппонент.

Директор Федерального государственного
бюджетного научного учреждения
«Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,
академик РАН, доктор медицинских наук
(14.03.09 – клиническая иммунология, аллергология)

Свитич Оксана Анатольевна

«1» декабря 2025 г.

Подпись д.м.н., академика РАН,
Директора ФГБНУ «Научно-исследовательского
института вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова» Свитич О.А. заверяю:
Ученый Секретарь
ФГБНУ «Научно-исследовательского института
вакцин и сывороток
им. И.И. Мечникова»



Васильева А.В

105064, г. Москва, Малый Казенный переулок, д.5А
Телефон: +7 (495) 917-49-00 Электронная почта: svitichoa@yandex.ru