

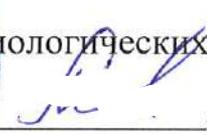
**УТВЕРЖДАЮ**

Генеральный директор

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»

Роспотребнадзора,

доктор биологических наук

 А.П. Агафонов

« 29 » февраля 2026 г.



### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Карташовой Надежды Павловны на тему «Экспериментальные модели инфекции SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo* для исследования вакцинных и противовирусных препаратов», представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Диссертационная работа Карташовой Н.П. посвящена решению актуальной задачи современной вирусологии — разработке и валидации адекватных экспериментальных моделей для изучения новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

#### **Актуальность темы исследования**

Пандемия COVID-19 наглядно продемонстрировала необходимость наличия готового арсенала доклинических моделей для тестирования средств специфической профилактики и терапии. Несмотря на значительный объем накопленных данных, многие вопросы патогенеза COVID-19, а также механизмы защиты от данного заболевания при применении вакцин и противовирусных препаратов требуют углубленного изучения на моделях инфекции, максимально близко имитирующих заболевание у человека. Работа Карташовой Н. П., направленная на создание и унификацию таких моделей как *in vitro* (включая модели на культурах клеток Vero CCL81 и Calu-3), так

и *in vivo* (на мышах линии BALB/c с инкорпорированным рецептором и трансгенных мышах K18-hACE2), является своевременной и высоко востребованной для фундаментальной науки и практического здравоохранения.

### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций**

В ходе выполнения диссертационной работы автором получен ряд новых, важных результатов:

1. Впервые в России охарактеризованы клеточные – Vero CCL81 и Calu-3, модели инфекции COVID-19, с использованием уникальных российских изолятов «Dubrovka» (# GenBank MW514307.1), LIA ((# GenBank ON032858.1) и Podolsk ((# GenBank ON032860.1) вируса SARS-CoV-2.

2. Впервые для оценки противовирусной активности препаратов в отношении SARS-CoV-2 успешно применен метод клеточного ИФА (In Cell-ELISA), позволяющий детектировать экспрессию вирусного нуклеопротеина.

3. Впервые в России на клеточных моделях продемонстрирована противовирусная активность умифеновира и интерферона- $\alpha$ -2b в отношении SARS-CoV-2, а также изучены закономерности их действия в зависимости от времени внесения тестируемых препаратов и дозы вируса.

4. Разработана оригинальная модель инфекции COVID-19 на мышах линии BALB/c, клетки которых экспрессируют рецептор hACE2 после введения им адено-ассоциированного вектора (AAV-DJ), несущего генетическую последовательность такого рецептора, позволяющая изучать репликацию SARS-CoV-2 и вызванные им патоморфологические изменения в легких.

5. Впервые в параллельных исследованиях проведено сравнительное изучение патогенеза инфекции, вызванной вариантами Ухань и Омикрон вируса SARS-CoV-2, на мышах BALB/c и трансгенных мышах K18-hACE2.

6. На модели трансгенных мышей K18-hACE2 впервые изучены протективные свойства экспериментальных вакцинных препаратов на основе S-белка (разработка ООО «Фирн М») и противовирусная активность инновационных соединений-ингибиторов протеаз (разработка ЦВТ «ХимРар»), среди которых выделено высокоэффективное в отношении COVID-19 соединение CV03.

Сформулированные автором 7 выводов логично вытекают из результатов исследования и обладают несомненной научной новизной.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Теоретическая значимость работы заключается в получении результатов, необходимых для более глубокого понимания взаимодействия вируса SARS-CoV-2 с клетками-мишенями млекопитающих разного происхождения, а также для выявления различий в патогенезе инфекции, вызываемой разными вариантами (Ухань и Омикрон) вируса SARS-CoV-2 у мышей. Полученные данные о кинетике репликации вируса и патоморфологических изменениях вносят вклад в понимание механизмов развития COVID-19.

Практическая значимость не вызывает сомнений: разработанные и охарактеризованные модели инфекции, вызванной SARS-CoV-2, могут быть непосредственно использованы в лабораториях, занимающихся разработкой и доклиническими испытаниями вакцин и противовирусных лечебных препаратов. Результаты работы уже **внедрены** в практику, а именно:

- в протоколы доклинических исследований ООО «ФИРН М» для изучения иммуногенности и протективности инактивированной вакцины против SARS-CoV-2;

- в учебный курс аспирантов ФГБНУ «НИИВС им. И.И. Мечникова» по направлению «Вирусология».

### **Личный вклад автора**

Автор лично участвовал в планировании экспериментов, проведении основного объема вирусологических исследований (культивирование, титрование, постановка реакции нейтрализации), работе с лабораторными животными (заражение, вакцинация, лечение, отбор органов), статистической обработке и анализе полученных данных. Подготовка публикаций и апробация результатов также проведены лично соискателем. Личный вклад Карташовой Н. П. является определяющим и составляет не менее 90%.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Результаты диссертационной работы целесообразно использовать в научных организациях Роспотребнадзора, РАН, Минздрава РФ, занимающихся проблемами особо опасных инфекций и разработкой противовирусных препаратов, таких как ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», ФБУН ГНЦ ПМБ и др. Методические подходы, описанные в диссертации, могут быть включены в учебные курсы для студентов и аспирантов биологических и медицинских специальностей.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационная работа полностью соответствует паспорту специальности 1.5.10. Вирусология:

п. 1 Изучение природы и происхождения вирусов как автономных генетических структур, способных функционировать и репродуцироваться в восприимчивых к ним клетках животных, растений, простейших, грибов, бактерий, архей;

п. 6 Проблемы патогенности вирусов, цитопатологии инфицированных вирусом клеток и тканей, изучение патогенеза вирусных инфекций, путей проникновения вируса в организм и распространения вирусов в организме;

п. 11 Противовирусные препараты. Интерфероны и индукторы интерферона: изучение механизма действия, получение и применение. Вирусные вакцины, в том числе живые (аттенуированные), инактивированные, субъединичные, рекомбинантные (реплицирующиеся и нереплицирующиеся), векторные и вакцины на основе вирусоподобных частиц).

### **Достоверность и апробация результатов исследования**

Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современных вирусологических и молекулярно-биологических методов, достаточным объемом экспериментальных выборок, корректной статистической обработкой данных с использованием программ Statistica 8.0 и RStudio. Основные положения работы были представлены и обсуждены на трех международных конференциях "New Approaches in the Field of Microbiology, Virology, Immunology and Epidemiology" (2021-2023 гг.). По материалам диссертации опубликовано 14 научных работ, из которых 8 статей в ведущих рецензируемых научных журналах из списка, рекомендованного ВАК Министерства образования и науки РФ для защиты диссертаций.

### **Структура и содержание диссертации**

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, 4 глав собственных исследований, обсуждения результатов, заключения, выводов, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа изложена на 183 страницах, содержит 18 таблиц и 34 рисунка, что

полностью отражает суть проведенных исследований. Обзор литературы (262 источника, из них 228 зарубежных) демонстрирует глубокое понимание автором современного состояния проблемы.

Во введении автор раскрывает актуальность проблемы, формулирует цели и задачи исследования, научную новизну, теоретическую и практическую значимость работы, описывает методологию исследования, основные положения, выносимые на защиту, достоверность результатов, приводит информацию об апробации результатов, личном вкладе.

Обзор литературы представляет собой анализ публикаций, посвященных вирусу SARS-COV-2 и вызываемому им заболеванию COVID-19. Представлен информативный обзор препаратов, как для этиотропного лечения, так и для специфической профилактики COVID-19. Описаны экспериментальные модели SARS-CoV-2-инфекции на культурах клеток и животных, используемые для изучения патогенеза заболевания и оценки эффективности терапевтических и профилактических средств. Обзор литературы выстроен логично, иллюстрирован достаточным количеством рисунков и таблиц для полноценного восприятия приведенной информации.

В главе «Материалы и методы» приведена информация об объектах исследования, использованном оборудовании, различных реагентах, а также терапевтических и вакцинных препаратах. Подробно описаны методы работы с вирусом SARS-COV-2 (наработка вируса, титрование, ПЦР), с культурами клеток (моделирование, изучение цитотоксичности препаратов на культурах клеток, изучение противовирусной активности *in vitro*), с животными (вакцинация, лечение, заражение вирусом SARS-COV-2, эвтаназия и отбор органов для анализа), с сыворотками крови (реакция нейтрализации, постановка ИФА), а также статистические методы обработки результатов.

Глава «Результаты собственных исследований» состоит из 5 основных блоков, таких как:

1. Моделирование SARS-CoV-2 инфекции на культурах клеток Vero CCL81 и Calu-3;
2. Изучение противовирусной активности лицензированных и кандидатных препаратов *in vitro*;
3. Моделирование SARS-CoV-2 инфекции на лабораторных животных (мыши линии BALB/c с инкорпорированным рецептором hACE2 и трансгенные мыши K18-hACE2);
4. Изучение эффективности кандидатных вакцинных и этиотропных препаратов на трансгенных мышах K18-hACE2);
5. Моделирование SARS-CoV-2 инфекции у мышей линии BALB/c для изучения развития инфекции вариантов, отличающихся повышенной эпидемиологической значимостью (VOC).

В данной главе представлены схемы исследований, результаты моделирования SARS-CoV-2- инфекции на культурах клеток (*in vitro*) и на лабораторных животных (*in vivo*). В охарактеризованных клеточных моделях продемонстрированы результаты изучения противовирусной активности лицензированных и кандидатных противовирусных препаратов. На лабораторных животных продемонстрирована эффективность разработанных вакцинных и терапевтических препаратов, а также сравнительная характеристика патогенеза коронавирусной инфекции, вызванной разными вариантами вируса SARS-CoV-2- Ухань и Омикрон.

В главе «Обсуждение результатов» описан проведенный анализ полученных в ходе работы данных о моделировании SARS-CoV-2- инфекции на культурах клеток и животных, демонстрации противовирусной активности

на культуре клеток, эффективности вакцинных и этиотропных препаратов на лабораторных животных. Представлены актуальные данные литературы для подтверждения результатов.

Заключение и выводы в полной мере отражают результаты исследований Карташовой Н.П. и соответствуют поставленным задачам.

### **Соответствие автореферата основным положениям диссертации**

Автореферат полностью отражает содержание диссертации, основные идеи и выводы. Оформление автореферата соответствует установленным требованиям.

### **Основные замечания и вопросы по рассматриваемой работе**

При общей высокой положительной оценке работы в ходе рецензирования возникли следующие вопросы, носящие дискуссионный/уточняющий характер и не снижающие научной ценности работы:

1. В диссертационной работе не приведено описание использованных методов оценки нормальности распределений данных в группах, а также обоснование выбора методов статистического сравнения данных и поправок, учитывающих множественность межгрупповых сравнений. В связи с этим оценить адекватность выбранных статистических методов оценки для сравнения, например, выживаемости животных в группах или титров вируса в органах, не представляется возможным. Поэтому автору следует пояснить каким образом обосновано применение метода однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) для межгрупповых сравнений и как статистически при этом учитывалось множественное сравнение данных?

2. В разделе 2.7 «Изучение противовирусной активности препаратов в отношении вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток» главы «Материалы и

методы исследования» написано, что в лунки планшетов с культурами клеток вносили 100 мкл вируса SARS-CoV-2 в концентрациях 2 и 3 lg ТЦИД50/мл, при этом не указано какое количество клеток содержалось в лунках планшетов, в связи с чем не возможно установить множественность заражения (соотношение количества инфекционных вирусных частиц к числу целевых клеток в культуре).

3. При изучении противовирусной активности соединений CV01-CV05 на трансгенных мышах был выявлен высокоэффективный препарат CV03. Насколько правомерно, на взгляд автора, экстраполировать полученные данные на эффективность препарата в отношении новых сублиний варианта «Омикрон», циркулирующих в настоящее время?

4. При разработке модели на мышах BALB/c с использованием AAV-DJ вектора авторы отмечают отсутствие летальности и незначительную потерю веса у мышей. Планируется ли дальнейшее усовершенствование этой модели (например, подбор других серотипов вектора или доз вируса) для получения более тяжелого течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2?

5. В тексте диссертации и автореферата встречаются отдельные редакционные и стилистические погрешности и опечатки, не влияющие на понимание сути работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Карташовой Надежды Павловны на тему «Экспериментальные модели инфекции SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo* для исследования вакцинных и противовирусных препаратов» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной задачи для вирусологии – создание и обоснование экспериментальных моделей для изучения патогенеза COVID-19 и оценки эффективности средств борьбы с этим заболеванием.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертация соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Карташова Надежда Павловна заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Отзыв рассмотрен на научном семинаре отдела «Коллекция микроорганизмов» и утвержден на заседании Ученого совета Федерального бюджетного учреждения науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Протокол № 3 от 24.02.2026 г.).

Составитель отзыва:

ведущий научный сотрудник

ФБУН «ГНЦ ВБ «Вектор»

Роспотребнадзора,

кандидат биологических наук

Пьянков Олег Викторович

Подпись Пьянкова О.В. заверяю:

Врио начальника отдела кадров

ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

«24» февраля 2026 г.



Станкевич Е.П.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по контролю в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,

Адрес: 630559, Новосибирская область, р.п. Кольцово

Телефон: 8 (383) 336-47-10

E-mail: vector@vector.nsc.ru