

ОТЗЫВ

доктора биологических наук, заместителя директора по науке и инновациям, заведующего лабораторией противовирусного иммунитета
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
Шиловского Игоря Петровича
на диссертационную работу Карташовой Надежды Павловны
«Экспериментальные модели инфекции SARS-COV-2 *in vitro* и *in vivo* для
исследования вакцинных и противовирусных препаратов»,
представленную на соискание ученой степени
кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология

Актуальность проблемы

Диссертационная работа Карташовой Н.П. «Экспериментальные модели инфекции SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo* для исследования вакцинных и противовирусных препаратов» посвящена актуальной проблеме современной вирусологии — моделированию инфекции SARS-CoV-2 *in vitro* и *in vivo*, что имеет большое значение для проведения исследований в области разработки вакцин и противовирусных средств. В частности, в рамках данной работы выполнено исследование патологического процесса на культурах клеток Vero CCL81 и Calu-3, а также на лабораторных животных — трансгенных мышах K18-hACE2 и мышах линии BALB/c, что позволяет изучать патогенез инфекционного заболевания и тестировать новые средства профилактики и лечения.

Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой высокопатогенный вирус, который был обнаружен в конце 2019 года и стал причиной распространения глобальной пандемии острых респираторных заболеваний COVID-19. Эта эпидемическая ситуация привела к значительным социально-экономическим последствиям на мировом уровне. На сегодняшний день зарегистрировано более 700 миллионов подтвержденных случаев заболевания, из которых свыше 7 миллионов завершились летальным исходом. Моделирование этой инфекции как в культуре клеток, так и на животных является необходимым этапом не только

для проведения доклинических исследований новых профилактических и терапевтических препаратов, но и для изучения биологии этого патогена.

Хотя с начала пандемии мировое научное сообщество активизировало усилия по разработке экспериментальных моделей SARS-CoV-2, в российской научной практике наблюдаются определённые пробелы. А именно, недостаточная разработка и внедрение моделей, опирающихся на локальные штаммы вируса; ограниченная апробация зарегистрированных и вновь созданных препаратов в исследованиях на животных; отсутствие сравнительных исследований патогенеза различных вариантов коронавирусной инфекции на моделях животных.

В рамках данной работы для моделирования инфекции были выделены штаммы SARS-CoV-2 из носоглоточных мазков пациентов на территории РФ. Это подчёркивает актуальность и своевременность проведённого исследования, а также его весомую роль в укреплении отечественной базы по моделированию коронавирусных инфекций.

Научная новизна исследования

Научная новизна диссертационной работы Карташовой Н.П. обусловлена созданием экспериментальных моделей инфекции SARS-CoV-2 при помощи новых уникальных штаммов вируса, выделенных в ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова из назофарингеальных мазков российских пациентов с COVID-19. Данные штаммы были предварительно охарактеризованы и зарегистрированы в базе данных GenBank.

Кроме того, автором при изучении противовирусной активности препаратов, входящих во временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» в культуре клеток, впервые был использован метод клеточного ИФА (In Cell-ELISA); этот метод позволяет оценивать активность репликации вируса не на уровне генома (как это характерно для ОТ-ПЦР), а на уровне накопления вирусных белков.

Также впервые проведено сопоставление патогенеза, вызываемого штаммами SARS-CoV-2 вариантов «Ухань» и «Омикрон», на двух мышинных

моделях: линии BALB/c и трансгенных мышах K18-hACE2. Показано, что хотя штамм «Омикрон» хорошо реплицируется в нетрансгенных животных, клинически-значимые проявления инфекции менее выражены, чем при использовании варианта «Ухань» для заражения мышей K18-hACE2. Тем не менее эта модель пригодна для изучения противовирусных свойств новых препаратов.

Обоснованность и достоверность научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Автор продемонстрировал основательное знакомство с актуальными научными источниками. Чётко определена цель и задачи исследования. Основные положения, выводы и практические рекомендации диссертации логично вытекают из полученных результатов. В работе применены современные вирусологические методики. Достоверность полученных экспериментальных результатов подтверждена с помощью адекватных методов статистической обработки. Представительный объём экспериментальных данных позволил обосновать научные положения и рекомендации, обеспечив тем самым высокую научную ценность исследования.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов

Теоретическая и практическая ценность результатов кандидатской диссертации Карташовой Н.П. очевидна и не вызывает сомнений.

Теоретическая значимость исследования определяется тем, что разработанные модели COVID-19 как *in vitro* (на культурах клеток Vero CCL81 и Calu-3), так и *in vivo* (как на трансгенных, так и не трансгенных мышах) существенно расширяют понимание механизмов развития коронавирусной инфекции. Созданные модели позволяют глубже изучать иммуногенные и протективные свойства вакцин, а также оценивать эффективность противовирусных препаратов в отношении SARS-CoV-2.

Практическая значимость исследования состоит в том, что разработанные автором модели SARS-CoV-2 инфекции могут быть использованы другими исследователями для изучения новых препаратов и вакцин против

коронавирусной инфекции. Модели, предложенные диссертантом, позволяют оценивать иммуногенность и протективный эффект вакцин, выявлять противовирусные свойства препаратов, изучать механизмы действия новых лекарств. Результаты исследования уже внедрены в протоколы доклинических испытаний инактивированной вакцины против SARS-CoV-2. Таким образом, полученные результаты создают основу для дальнейших исследований в области разработки новых методов профилактики и лечения COVID-19.

Материалы исследования также нашли применение в учебном процессе при подготовке аспирантов по направлению «Вирусология», что способствует развитию научных кадров в этой области.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертация соответствует специальности «1.5.10. Вирусология» по пунктам 1, 6 и 11 паспорта научной специальности (пункт 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; пункт 6 – Проблемы патогенности вирусов, цитопатологии инфицированных вирусом клеток и тканей, изучение патогенеза вирусных инфекций, путей проникновения вируса в организм и распространения вирусов в организме; пункт 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).

Полнота освещения результатов диссертации в печати

По результатам исследования автором опубликовано 14 печатных работ, отражающих содержание диссертации, в том числе 2 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России, 6 статей в изданиях, индексируемых в

международных базах данных Web of Science, Scopus, PubMed, 6 тезисов докладов в сборниках материалов всероссийских и международных конференций.

Содержание и оформление диссертационной работы

Содержание научно-квалификационной работы изложено логически, последовательно, имеется все необходимые разделы. Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследования, обсуждения результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Работа иллюстрирована 18 таблицами, 34 рисунками и 1 приложением. Библиографический список включает 262 источника, в том числе 34 отечественных, 228 зарубежных.

Во «Введении» отражены актуальность темы исследования, сформулированы цель и задачи, обоснована новизна и практическая значимость работы, описаны методы исследования, положения, выносимые на защиту, отражены данные о внедрении полученных результатов в учебный процесс, апробации результатов и личный вклад автора в работу.

В главе «Обзор литературы» проанализированы данные научной литературы о строении и жизненном цикле SARS-CoV-2, представлено описание клинической картины заболевания. Подробно описаны препараты как для специфической профилактики, так и для этиотропного лечения новой коронавирусной инфекции. Описаны модели SARS-CoV-2 инфекции на культурах клеток и животных, применяемые для изучения течения заболевания и оценки эффективности профилактических и терапевтических средств.

В главе «Материалы и методы исследования» описаны использованное, оборудование, реактивы. Представлена методология исследования и описание применяемых вирусологических и иммунологических методик, а также дизайны исследований *in vitro* и *in vivo*.

Глава «Результаты собственных исследований» включает описание результатов экспериментов и разделена на несколько частей. В этой главе

представлены характеристики разработанных моделей инфекции как *in vitro* (на культурах клеток Vero CCL81 и Calu-3), так и *in vivo* (на трансгенных мышах). Подробно описаны результаты изучения противовирусной активности препаратов умифеновир, интерферон- α -2b, «Цитовир-3» и «Тимоген» в клеточных культурах. Особое внимание уделено исследованию развития инфекции, вызванной различными вариантами вируса (Ухань и Омикрон) на моделях мышей линии BALB/c и трансгенных мышей K18-hACE2. Представлены данные об эффективности экспериментальных вакцин и противовирусных соединений, включая соединение CV03, которое показало высокую активность против вируса в легких животных. В разделе отражены результаты статистической обработки данных, включая анализ эффективных концентраций препаратов, оценку титра вируса в легких животных, а также сравнение показателей между различными группами исследования.

Таким образом, эта глава представляет собой структурированное и наглядное оформленное изложение результатов исследования диссертанта, которые успешно решают поставленные исследовательские задачи.

В главе «Обсуждение результатов» полученные данные сопоставлены с результатом ряда работ других исследователей.

В заключении автор обобщает ключевые достижения работы. На основании полученных результатов сформированы корректные и объективные выводы, которые логично вытекают из полученных результатов.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Содержание автореферата полностью отражает содержание диссертации, а также содержит основные положения и резюмирует выводы диссертационной работы Карташовой Надежды Павловны.

Замечания по содержанию и оформлению диссертации

В представленной работе имеются отдельные стилистические, пунктуационные погрешности, не носящие принципиальный характер, которые

не снижают научной и практической значимости исследования. Замечаний по диссертационному исследованию нет, но тем не менее при ознакомлении работой возник ряд вопросов для обсуждения:

1. На описанных моделях вы оценивали особенности репликации вариантов вируса Ухань и Омикрон. Изучались ли особенности репликации других штаммов вируса, например Дельта и пр.?
2. В работе вы доказываете, что препарат «Тимоген®» спрей обладает выраженной вирулицидной активностью в отношении коронавирусной инфекции *in vitro*. Этот препарат относится к группе «Иммуностимулирующее средство», т.е. он регулирует реакции клеточного и гуморального иммунитета организма. За счет каких механизмов этот препарат проявляет противовирусную активность в проведенных вами экспериментах *in vitro*?

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Карташовой Н.П. на тему: «Экспериментальные модели инфекции SARS-COV-2 *in vitro* и *in vivo* для исследования вакцинных и противовирусных препаратов», выполненная под руководством д.б.н., зав лаб. Леневой Ирины Анатольевны на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение важной научной задачи - моделирование инфекции SARS-CoV-2 *in vitro* в культурах клеток Vero CCL81 и Calu-3, и *in vivo* у трансгенных мышей K18-hACE2 и мышей линии BALB/c для экспериментальных исследований лекарственных препаратов и вакцин, имеющей существенное значение для вирусологии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» утвержденного постановлением правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013 г. и последующими редакциями Постановления Правительства РФ (№335 от 21.04.2016 г., №748 от 02.08.2016 г., №1024 от 28.08.2016 г., №1168 от 01.10.2018 г., №426 от 20.03.2021 г., №1539 от 11.09.2021 г., №1690 от 26.09.2022 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее

автор Карташова Надежда Павловна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.10. Вирусология.

Официальный оппонент:

Заместитель директора по науке и инновациям,
Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства,
Доктор биологических наук

Шиловский Игорь Петрович


19.02.2026

(ПОДПИСА)

Подпись заверяю:

Подпись *Шиловского И. П.*
ЗАВЕРЯЮ
Учёный секретарь ФГБУ
«ГНИИ Институт иммунологии»
ФМБА России

"19" февраля 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства, Российская Федерация г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, 115522, тел: +7 (499) 617-10-27, e-mail: info@ncii.ru, сайт: <https://ncii.ru/>