

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Боденко Виталины Васильевны
«Разработка таргетного конъюгата на основе каркасного белка и цитотоксина для
терапии HER2-экспрессирующих опухолей»,
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук по
специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.6. Онкология,
лучевая терапия

Диссертационная работа Боденко В.В. посвящена решению одной из наиболее актуальных проблем современной фармакологии и онкологии – разработке новых высокоэффективных и безопасных таргетных терапевтических препаратов для лечения HER2-позитивных злокачественных новообразований. Поиск нацеливающих молекул, способных эффективно доставлять цитотоксическое средство в опухоли, в частности высокоаффинных каркасных белков аффибоди, представляет собой перспективное направление. Высокая распространенность HER2-позитивных опухолей (рак молочной железы, желудка, яичников, эндометрия и др.) в сочетании с их агрессивным фенотипом обуславливает безусловную актуальность диссертационного исследования, направленного на создание и всестороннюю доклиническую оценку нового таргетного конъюгата на основе аффибоди и цитотоксического агента. В настоящее время препараты таргетных терапевтических конъюгатов на основе каркасных белков и цитотоксинов не представлены в клинической практике. Представленная диссертационная работа формирует методологическую основу для разработки таких препаратов и задает вектор развития нового направления в таргетной противоопухолевой терапии.

Согласно автореферату, диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. В соответствии с поставленными задачами были использованы современные комплексные клеточные, молекулярно-биологические и радиометрические методы. Используемые методология и методы исследования являются стандартными для доклинической разработки противоопухолевых таргетных препаратов и выстроены по классическому пути от *in vitro* к *in vivo*, включая оценку специфичности, аффинности, интернализации, фармакокинетики, биораспределения, таргетной специфичности, цитотоксичности и противоопухолевого эффекта. Применение комплекса методов (ВЭЖХ, МС, SDS-PAGE) подтверждает получение целевых продуктов высокой чистоты. Использование сайт-специфического мечения ^{99m}Tc является современным инструментом для изучения фармакокинетики, биораспределения и механизма действия *in vivo*.

Сформулированные выводы основаны на достаточном объеме экспериментальных данных, обработанных с использованием адекватных методов статистического анализа.

Результаты диссертационной работы имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Теоретическая значимость работы определяется комплексным изучением взаимосвязи между структурными составляющими таргетного конъюгата с каркасным белком аффибоди в качестве целевой молекулы и биологическими свойствами конъюгата *in vitro* и *in vivo*. В условиях единого экспериментального дизайна автором изучено влияние трех ведущих структурных характеристик (междоменного линкера, полипептидного фрагмента для увеличения периода полувыведения и цитотоксического агента) на аффинность, специфичность связывания, интернализацию, цитотоксическую активность *in vitro*, а также биораспределение, фармакокинетику и таргетное накопление *in vivo*. Выявленные закономерности способствуют углублению фундаментальных знаний в области дизайна конъюгатов на основе малых каркасных белков и служат фундаментом при разработке терапевтических препаратов данного класса. Практическая значимость работы заключается в разработке новых HER2-направленных терапевтических конъюгатов, показавших высокую противоопухолевую эффективность в доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Наиболее перспективный конъюгат ZHER2-G4S-ABD-MMAF продемонстрировал выраженный противоопухолевый эффект на модели ксенографтов аденокарциномы яичников SKOV3 с достижением полной ремиссии у 50 % животных и недостигнутой медианой выживаемости в течение 90-дневного периода наблюдения, при отсутствии значимой токсичности. Полученные результаты открывают путь для дальнейшего доклинического изучения данного соединения и его последующего клинического применения для терапии HER2-экспрессирующих видов рака.

Выводы и выносимые на защиту положения методологически обоснованы, являются логическим завершением поставленной цели и задачам. Принципиальных замечаний по работе нет, однако в порядке дискуссии хотелось задать следующие вопросы:

1. Каким именно образом HER2-таргетные конъюгаты на основе аффибоди решают проблемы существующей HER2-направленной таргетной терапии, обозначенные в автореферате как «нелинейное распределение и выведение, побочные токсические явления, низкая химическая и термическая стабильность, высокая стоимость и сложность производства, связанная с рядом требований к клеточным системам экспрессии»?

2. Чем обосновывается использование мышей разных линий?

Информация, представленная в автореферате, позволяет заключить, что диссертационная работа Боденко Виталины Васильевны на тему «Разработка таргетного конъюгата на основе каркасного белка и цитотоксина для терапии HER2-экспрессирующих

опухолей», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных исследований решена актуальная научная задача – разработка и доклиническая оценка HER2-направленных таргетных конъюгатов на основе каркасного белка аффибоди, имеющая важное теоретическое и практическое значение для фармакологии и онкологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 16.10.2024 № 1382), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Директор федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент, доктор медицинских наук (14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология)



Мирошникенко Александр Геннадьевич

«13» 07 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Всероссийский учебно-научно-методический центр по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 107564, г. Москва, ул. Лосиноостровская, д. 2

Сайт: <https://fgou-vunmc.ru/>

Телефон: +7 (499) 785-21-27

E-mail: info@mainmed.ru

Подпись Мирошникенко Александра Геннадьевича заверяю

Помощник директора



Ю.С. Кочанова