

УТВЕРЖДАЮ



Директор федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., доцент

Д.Н. Майстренко
«02» июля 2026 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической ценности диссертации Боденко Виталины Васильевны на тему «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».

Актуальность темы диссертации

Несмотря на глобальные достижения в разработке противоопухолевых средств, значительная часть онкологических заболеваний сохраняет резистентность к существующим терапевтическим режимам, что создает острую потребность в создании новых высокоэффективных лекарственных препаратов с низкой токсичностью. Изучение механизмов канцерогенеза и идентификация специфических опухолевых молекулярных мишеней послужили фундаментом для стремительного развития таргетной терапии. Такой подход обеспечивает селективную доставку терапевтических средств непосредственно в злокачественные клетки, существенно ограничивая поражение здоровых тканей. HER2 (рецептор эпидермального фактора роста человека 2 типа) является важной молекулярной мишенью в онкологии. Повышенная экспрессия рецептора HER2 определяется в широком ряду злокачественных новообразований эпителиального происхождения (рак молочной железы, желудка и гастроэзофагеальных аденокарцином, яичников, эндометрия, мочевого пузыря, легких, толстой кишки) и сопряжена с агрессивным поведением опухоли и плохим прогнозом развития заболевания. Одобренные к применению HER2-направленные терапевтические препараты на основе моноклональных антител и конъюгаты моноклональных антител с цитотоксическими агентами достигли впечатляющих успехов в клинике, но тем не менее сталкиваются с серьезными ограничениями – резистентностью и токсичностью, приводящей к существенным нежелательным побочным реакциям. Разработка новых препаратов, включающих в свой состав новые носители цитотоксической нагрузки, имеет высокую актуальность. Особый интерес представляет исследование функциональной пригодности конъюгатов малых каркасных белков и цитотоксических агентов. Каркасный белок аффибоди обладает рядом преимуществ: малым размером, способствующим быстрому и эффективному проникновению в опухолевую ткань, высокой аффинностью к HER2, низкой стоимостью производства и может значительно расширить арсенал терапевтических средств в данной области. Диссертационная работа Боденко Виталины Васильевны посвящена разработке таргетного конъюгата на основе каркасного белка и цитотоксина для терапии HER2-экспрессирующих опухолей и соответствует приоритетным направлениям развития фармакологии и онкологии.

Научная новизна диссертационной работы

На сегодняшний день в клинической практике отсутствуют препараты таргетных терапевтических конъюгатов на основе каркасного белка аффибоди. В представленной диссертационной работе впервые разработаны HER2-направленные терапевтические конъюгаты на основе каркасного белка аффибоди Z_{HER2:2891}, включающие в свой состав полипептиды с ABD, PAS или XTEN для увеличения периода полувыведения, цитотоксические агенты DM1, MMAE или MMAF с использованием междоменных глицин-сериновых линкеров G₄S, (G₃S)₃, (S₃G)₃. Для разработанных конъюгатов впервые определена функциональная пригодность *in vitro*: цитотоксические свойства, высокая специфичность и аффинность к рецептору HER2, медленная интернализация. Впервые изучены фармакокинетические свойства *in vivo* новых разработанных конъюгатов. Показано, что линкеры с повторами серина (G₃S)₃ и (S₃G)₃ значительно снижают накопление разработанных конъюгатов в печени, по сравнению с коротким линкером G₄S. Впервые для аффибоди применены стратегии увеличения периода полувыведения с использованием неструктурированных полипептидов XTEN и PAS. Для исследуемых конъюгатов впервые установлены таргетные свойства *in vivo* в HER2-экспрессирующих ксенографтах опухоли аденокарциномы яичников SKOV3 в сравнении с HER2-негативными ксенотрансплантатами опухоли Ramos. Впервые определен терапевтический эффект *in vivo* с введением конъюгатов Z_{HER2}-G₄S-ABD-MMAF и Z_{HER2}-G₄S-ABD-DM1 в дозе 2,9 мг/кг в отношении HER2-экспрессирующих ксенографтов аденокарциномы яичников SKOV3.

Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Диссертационная работа Боденко Виталины Васильевны является комплексным исследованием, которое имеет как высокое научное теоретическое, так и практическое значение для фармакологии и онкологии. С научной точки зрения работа вносит значительный вклад в фундаментальную фармакологию и онкологию, расширяя представления о потенциале применения каркасных белков в составе таргетных противоопухолевых конъюгатов. Полученные данные углубляют понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе взаимодействия каркасных белков с целевой мишенью, помогают оценить возможность доставки цитотоксина в опухолевые клетки с использованием новых альтернативных носителей и позволяют расширить арсенал способов модификации препарата для наиболее эффективного воздействия. С научной практической точки зрения в результате проведенных исследований наработана линейка новых терапевтических HER2-направленных конъюгатов на основе высокоаффинного каркасного белка аффибоди и оценено влияние структурных доменов полученных конъюгатов на их свойства *in vitro* и *in vivo*. Доклинические исследования *in vitro* и *in vivo* выявили высокую перспективность полученных конъюгатов для разработки нового HER2-направленного терапевтического лекарственного средства. Установлено высокоспецифичное опухолевое поглощение *in vivo* в HER2-экспрессирующих моделях опухолевого роста. Выявлена эффективная терапевтическая доза полученных конъюгатов при курсовом введении животным с HER2-экспрессирующими ксенографтами опухоли. Полученные данные могут быть использованы для создания новых эффективных таргетных конъюгатов на основе каркасных белков и цитотоксических агентов, предназначенных для терапии опухолей с гиперэкспрессией HER2, а также для модификации структуры существующих таргетных конъюгатов с целью улучшения их фармакокинетических и таргетных свойств и повышения эффективности терапии.

Достоверность и обоснованность научных положений и выводов, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на высоком методологическом уровне с использованием современных клеточных, молекулярно-биологических и радиометрических методов исследования, соответствующих поставленным задачам. Исследования *in vitro* проведены на широком спектре клеточных культур с использованием стандартизированных методов оценки цитотоксичности, специфичности связывания, аффинности связывания, оценки интернализации. Экспериментальные исследования *in vivo* выполнены на хорошо отработанных моделях опухолевого роста у экспериментальных животных с соблюдением принципов биоэтики и требований надлежащей лабораторной практики. Статистическая обработка результатов проведена с использованием адекватных методов, что обеспечивает достоверность полученных данных. Объем экспериментального материала является достаточным для решения поставленных задач и формулирования обоснованных выводов. Используемые методы исследования соответствуют современному уровню развития экспериментальной фармакологии и онкологии, что подтверждает высокое качество выполненной работы.

Выводы и научные положения, выносимые на защиту, соответствуют цели и задачам исследования, а их обоснованность и достоверность подтверждены надлежащим экспериментальным исполнением и обработкой результатов.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Боденко Виталины Васильевны является законченной научно-квалификационной работой, соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки), а именно пунктам: п. 3 – Изыскание, дизайн *in silico*, конструирование базовых структур, воздействующих на фармакологические мишени. Выявление фармакологически активных веществ среди природных и впервые синтезированных соединений, продуктов биотехнологии, генной инженерии и других современных технологий на экспериментальных моделях *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*; п. 4 – Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ. п. 6 – Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека.

Диссертационная работа соответствует паспорту второй специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (биологические науки), а именно: пункту 5. Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Боденко Виталины Васильевны выполнена в соответствии с общепринятой структурой научного исследования. Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы (глава 1), описания материалов и методов исследования (глава 2), результатов собственных исследований и их обсуждения (глава 3), заключения, выводов и списка литературы.

Структура диссертационной работы выстроена логично и последовательно, логика построения исследования прослеживается на всех этапах работы. Во введении убедительно обоснована актуальность темы исследования, четко определена научная проблема, на решение которой направлено исследование. Цель

и задачи работы сформулированы конструктивно, они логически взаимосвязаны и отражают этапность проведения исследования. Научная новизна, теоретическая и практическая значимость изложены ясно и аргументировано.

Первая глава, представляющая собой обзор литературы, свидетельствует о глубоком погружении автора в проблематику разработки препаратов для HER2-направленной терапии. В главе проведен критический анализ литературных данных, систематизация и выявление ключевых нерешенных вопросов. Изложены механизмы молекулярного взаимодействия и причины канцерогенеза HER2-экспрессирующих опухолей; проанализированы существующие подходы для таргетной HER2-направленной терапии; выявлены важные аспекты в разработке препаратов, влияющие на эффективность терапии; выявлены и проанализированы проблемы и недостатки существующей терапии и определены способы решения данных проблем с использованием новых высоко актуальных методов.

Вторая глава, содержащая материалы и методы исследования, изложена с исчерпывающей полнотой и высокой степенью детализации, что соответствует требованиям, предъявляемым к экспериментальным работам данного профиля. Автором не только приведено содержание использованных для исследования материалов и методов, но и представлено аргументированное обоснование целесообразности их выбора в контексте решения поставленных научных задач. Подробно описаны дизайн и условия проведения экспериментов, схемы и дозы исследования веществ, построение экспериментальной модели опухолевого роста, статистические методы анализа данных. Достигнутая полнота и детализация главы гарантируют воспроизводимость экспериментальных результатов.

Третья глава посвящена результатам собственных исследований и их обсуждению. Ее структура логически отражает последовательность решения поставленных задач: от получения таргетных конъюгатов до тщательной оценки их функциональной пригодности в исследованиях *in vitro* и *in vivo* и в условиях экспериментальной терапии *in vivo*. Результаты эксперимента изложены четко и систематизированно с грамотным использованием табличного и графического материала. Обсуждение полученных данных выполнено на высоком научном уровне. Автор демонстрирует глубокий всесторонний анализ результатов, проводит сопоставление с имеющимися литературными данными, формулирует логичные и доказательные гипотезы, объясняющие выявленные закономерности. Комплексный подход к обсуждению, объединяющий данные экспериментов *in vitro* и *in vivo* придает итоговым положениям работы высокую степень обоснованности и репрезентативности.

В заключении диссертационной работы проведено обобщение всех полученных экспериментальных данных, выводы представлены в строгой логической последовательности, полностью вытекающей из полученных результатов. Данный подход обеспечивает целостность научной работы и подтверждает достижение поставленной цели.

Автореферат оформлен в соответствии с требованиями ВАК при Минобрнауки России и полностью отражает содержание диссертации, включая цель, задачи, методы, основные результаты, выводы.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Результаты диссертационной работы заслуживают пристального внимания. Полученные данные могут быть использованы для создания новых эффективных таргетных конъюгатов на основе каркасных белков и цитотоксических агентов, предназначенных для терапии опухолей с гиперэкспрессией HER2, а также для модификации структуры существующих таргетных конъюгатов с целью улучшения

их фармакокинетических и таргетных свойств и повышения эффективности терапии.

Результаты диссертационного исследования являются прочной основой для планирования и проведения дальнейших доклинических исследований таргетных терапевтических конъюгатов на основе каркасных белков с цитотоксином. Полученные данные также обосновывают целесообразность оценки эффективности и безопасности таргетных терапевтических конъюгатов на основе каркасных белков с цитотоксином в последующих клинических исследованиях.

Полученные результаты рекомендуется внедрить в учебные программы по фармакологии, клинической фармакологии и онкологии для подготовки специалистов соответствующего профиля.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных изданиях и журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, и входящих в международные базы данных Scopus, Web of Science; 7 тезисов в материалах научных конференций.

Представленные публикации полноценно отражают основные научные результаты диссертационной работы и свидетельствует о высокой степени апробации проведенных исследований. Автор принимал активное участие в научных конференциях различного уровня, где представлялись и обсуждались результаты работы.

Замечания и вопросы

Принципиальных замечаний к диссертационной работе, ее содержанию и оформлению нет. Однако, в ходе дискуссии хотелось бы обсудить следующие вопросы:

1. В работе используется радиоактивная метка ^{99m}Tc для оценки конъюгатов *in vitro* и *in vivo*. Насколько стабильны получаемые с помощью данного радионуклида радиофармацевтические лекарственные препараты?

2. В работе продемонстрирована высокая эффективность конъюгата $Z_{\text{HER2-G4S-ABD-MMAF}}$ на ксенографтах аденокарциномы яичников SKOV3. Планируются ли исследования на других HER2-позитивных моделях опухолевого роста (например, BT474, SKBR3, NCI-N87), которые могут иметь иной уровень экспрессии HER2 или иной профиль терапевтической резистентности? Насколько полученные результаты могут быть экстраполированы на другие типы HER2-позитивных опухолей?

Заключение

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» и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия» является завершенной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение актуальной научной задачи по разработке и исследованию таргетных конъюгатов для терапии HER2-экспрессирующих опухолей, что имеет существенное значение для развития фармакологии и онкологии.

Диссертация Боденко Виталины Васильевны по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, объему проведенных исследований, методологии, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов 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.

Отзыв заслушан, обсужден и утвержден на заседании проблемной комиссии по фундаментальным дисциплинам федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол заседания № 1/2026 от 2 июля 2026 года.

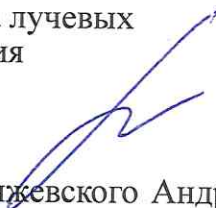
Отзывы составили:

Заместитель директора
по научной работе,
доктор медицинских наук,
доцент



Станжевский Андрей Алексеевич

Главный научный сотрудник отдела лучевых
и комбинированных методов лечения
доктор медицинских наук, доцент



Виноградова Юлия Николаевна

Подпись составителей отзыва Станжевского Андрея Алексеевича и Виноградовой Юлии Николаевны заверяю

Ученый секретарь
ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова»
Минздрава России,
доктор медицинских наук




Бланк Ольга Алексеевна

федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70
Тел.: +7 (812) 596-66-55, E-mail: info@rrcrst.ru