

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

HER2-позитивные опухоли характеризуются агрессивным клиническим течением и высокой частотой метастазирования, а также высокими показателями заболеваемости и смертности. Несмотря на бесспорные достижения в области таргетной терапии, существующие препараты не лишены принципиальных недостатков: развитие резистентности, кардиотоксичность и другие системные побочные эффекты, иммуногенность, а также экономические барьеры, связанные с производством моноклональных антител. Концепция использования малых альтернативных каркасных белков в качестве векторов доставки цитостатиков остаётся нереализованной в клинической практике, хотя обладает очевидными преимуществами – компактностью, высокой проникающей способностью в опухоли, технологичностью получения и возможностью гибкой молекулярной инженерии. Диссертация Боденко Виталины Васильевны «Разработка таргетного конъюгата на основе каркасного белка и цитотоксина для терапии HER2-экспрессирующих опухолей» вносит существенный вклад в решение данной проблемы и открывает путь к созданию нового класса терапевтических средств.

Научная новизна исследования носит комплексный характер. Автором впервые осуществлена системная сравнительная оценка влияния трёх ключевых структурных переменных (типа междоменного линкера, полипептидного домена для увеличения периода полувыведения и молекулы цитотоксического агента) на полный спектр биологических свойств конъюгатов: от молекулярной аффинности *in vitro* до противоопухолевой эффективности *in vivo*. Особого внимания заслуживают результаты терапевтического исследования, где выбор цитотоксина является главным фактором терапевтического успеха: Z_{HER2}-G₄S-ABD-MMAF обеспечил полную ремиссию у 50 % мышей при недостигнутой медиане выживаемости в течение 90-дневного эксперимента, тогда как DM1-содержащий конъюгат в тех же условиях продемонстрировал лишь умеренный эффект с медианой выживаемости 57 дней и

отсутствием ответа у половины животных. Работа содержит новые данные о влиянии состава и длины междоменных линкеров на органное распределение (снижение печёночного захвата при использовании серин-обогащённых линкеров). Кроме того, в работе впервые проведено прямое сравнение эффективности двух стратегий пролонгации периода полувыведения – связывание с сывороточным альбумином и присоединения неструктурированных полипептидов XTEN/PAS, что позволило определить альбумин-связывающий домен ABD₀₃₅ как наиболее успешный сбалансированный подход.

С фундаментальной точки зрения, полученные данные расширяют представления о взаимосвязи между структурой цитотоксического агента и эффективностью таргетного конъюгата, а также о возможностях молекулярного дизайна малых белковых носителей. С прикладной точки зрения, проведенные исследования позволяют рассматривать конъюгат Z_{HER2}-G₄S-ABD-MMAF в качестве перспективного кандидата для дальнейшего развития в доклинических и клинических исследованиях.

Методологический уровень работы заслуживает высокой оценки. Исследование выполнено с применением широкого спектра современных методов – радиоизотопного мечення, клеточных тестов *in vitro* на цитотоксичность, оценку интернализации и аффинности, а также экспериментов по биораспределению и таргетной терапевтической эффективности *in vivo*. Такой комплексный подход обеспечивает высокую достоверность полученных результатов, воспроизводимостью данных и корректной статистической обработкой с использованием адекватных методов.

Результаты диссертации в достаточной мере апробированы: опубликовано 12 научных работ, из которых 5 статей в журналах, входящих в перечень ВАК и международные базы Scopus и Web of Science, что подтверждает высокий уровень исследования. Автореферат структурирован логично, иллюстративный материал информативен и позволяет полноценно оценить объём и качество проведённой работы. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет, возникший вопрос имеет дискуссионный характер: рассматриваете ли вы возможность комбинированной терапии и возможность синергизма конъюгатов аффибоди с другими HER2-направленными препаратами?

На основании автореферата можно сделать вывод, что диссертационная работа Боденко Виталины Васильевны «Разработка таргетного конъюгата на основе каркасного белка и цитотоксина для терапии HER2-экспрессирующих опухолей» является самостоятельным, законченным научным исследованием, содержащим решение актуальной задачи фармакологии и онкологии – доклинического обоснования применения нового класса HER2-направленных терапевтических конъюгатов на основе аффибоди, демонстрирующих высокую противоопухолевую эффективность и благоприятный фармакокинетический профиль.

По своей научной новизне, объёму выполненных исследований, теоретической и практической значимости 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, Боденко Виталина Васильевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
доктор медицинских наук, профессор

«с» сентября 2026 г.

ОКОВИТЫЙ Сергей Владимирович

197022, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14 литера А., тел.: 8 (812) 499-39-00, e-mail: sergey.okovity@pharminnotech.com ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

Подпись руки

удостоверяю

Начальник отдела документации

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

