

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

Злокачественные новообразования остаются одной из наиболее значимых проблем современного здравоохранения, обуславливая высокие показатели смертности и существенное снижение качества жизни пациентов во всем мире. Среди них особое место занимают HER2-позитивные опухоли, характеризующиеся агрессивным течением, склонностью к раннему метастазированию и относительной резистентностью к стандартным схемам химиотерапии. Разработка новых эффективных и безопасных таргетных препаратов, способных избирательно воздействовать на опухолевые клетки, является приоритетным направлением фармакологии и онкологии. Особый интерес представляют конъюгаты на основе малых каркасных белков, лишенных многих недостатков моноклональных антител и обладающих рядом важных преимуществ – высокой проникающей способностью в опухоли, относительной простотой и экономичностью производства, возможностью гибкой молекулярной инженерии с целью оптимизации дизайна и свойств конъюгатов. Однако их потенциал в клинической практике остается недостаточно реализованным. В связи с этим изучение структурно-функциональных особенностей новых HER2-направленных конъюгатов и оценка их противоопухолевой эффективности приобретают высокую актуальность и значимость для развития таргетной терапии.

Согласно автореферату, в диссертационной работе применены современные методы клеточной и молекулярной биологии с использованием гамма-радиометрии для оценки цитотоксичности, специфичности связывания, аффинности и интернализации *in vitro*, а также для изучения биораспределения, фармакокинетики и HER2-таргетных свойств *in vivo* на адекватных моделях опухолевого роста. Результаты исследования линейки оригинальных конъюгатов на основе высокоаффинного каркасного белка аффибоди, содержащих различные цитотоксические агенты (DM1, MMAE, MMAF), полипептидные фрагменты для увеличения периода полувыведения (ABD, PAS, XTEN) и междоменные глицин-

сериновые линкеры, позволили идентифицировать оптимальные структурные комбинации, обеспечивающие максимальную противоопухолевую эффективность. Наиболее значимым результатом является доказательство высокой терапевтической эффективности конъюгата $Z_{HER2}-G_4S-ABD-MMAF$, продемонстрировавшего полную ремиссию у 50% мышей с ксенографтами HER2-позитивной аденокарциномы яичников SKOV3 при курсовом введении в дозе 2,9 мг/кг, при отсутствии значимой токсичности, что существенно превышает эффективность референтного конъюгата с DM1.

Результаты диссертационной работы имеют высокую теоретическую и практическую значимость. Теоретическая значимость работы определяется комплексным изучением взаимосвязи между структурными составляющими таргетного конъюгата и биологическими свойствами конъюгата *in vitro* и *in vivo*. Выявленные закономерности способствуют углублению фундаментальных знаний в области дизайна конъюгатов на основе малых каркасных белков. Практическая значимость работы заключается в разработке новых HER2-направленных терапевтических конъюгатов, показавших высокую противоопухолевую эффективность в доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Полученные результаты открывают путь для дальнейшего доклинического изучения наиболее перспективного конъюгата $Z_{HER2}-G_4S-ABD-MMAF$ 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 задач. Принципиальных замечаний по работе нет.

Результаты диссертационного исследования многократно доложены на конференциях различного уровня, по материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 5 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук (все статьи опубликованы в журналах, индексируемых международными базами данных Scopus, Web of Science); 7 тезисов в материалах научных конференций.

Информация, представленная в автореферате, позволяет заключить, что диссертация Боденко В.В. 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 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.

Заведующий кафедрой онкологии и
лучевой терапии с курсом ПО ФГБОУ
ВО «Красноярский государственный
медицинский университет имени
профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Минздрава России, доктор
медицинских наук (14.01.12 –
онкология), профессор

Зуков Руслан Александрович
«30» июля 2026 г.



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1 тел. +7 (391) 220-13-95, факс +7 (391) 228-08-60. E-mail: rector@krasgmu.ru
Официальный сайт <https://krasgmu.ru>