

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

Несмотря на прогресс в диагностике и терапии онкологических заболеваний, многие виды рака остаются устойчивыми к существующим методам лечения, что подчеркивает необходимость разработки новых эффективных и безопасных препаратов. Диссертационная работа Боденко Виталины Васильевны посвящена решению одной из наиболее актуальных и стратегически важных задач современной экспериментальной фармакологии и онкологии – разработке новых таргетных терапевтических препаратов для лечения HER2-позитивных злокачественных новообразований. HER2 является важной молекулярной мишенью, формирующим патогенетическую картину и клинический профиль агрессивных вариантов рака молочной железы, желудочно-кишечного тракта, яичников и других новообразований эпителиального происхождения. Высокая распространенность и агрессивность HER2-экспрессирующих опухолей в сочетании с ограничениями существующих терапевтических подходов, таких как токсичность и развитие резистентности, обуславливает безусловную актуальность данного исследования. Поиск и создание новых нацеливающих молекул, способных эффективно и селективно доставлять цитотоксическое средство в опухолевые клетки, в частности высокоаффинных каркасных белков аффибоди, представляет собой чрезвычайно перспективное направление. В настоящее время препараты таргетных терапевтических конъюгатов на основе каркасных белков не представлены в клинической практике, что делает представленную диссертационную работу не только актуальной, но и формирующей методологическую основу для развития нового класса противоопухолевых средств.

Согласно автореферату, диссертационная работа выполнена на высоком научно-методическом уровне. Дизайн исследования отличается логичной последовательностью сформулированных задач, методы исследования полностью соответствуют поставленным целям и включают гамма-радиометрические методы исследования с использованием сайт-специфического мечения ^{99m}Tc , клеточные тесты *in vitro* по оценке цитотоксичности, специфичности и аффинности связывания, а также изучение фармакокинетики, биораспределения и проведение экспериментальной терапии *in vivo*. Методология работы

выстроена по классическому пути доклинической разработки от получения соединений до всесторонней оценки их функциональной пригодности и противоопухолевой эффективности. Сформулированные выводы обоснованы репрезентативным объемом экспериментальных данных, статистически обработанных с использованием адекватных критериев, что свидетельствует о высокой степени достоверности полученных результатов.

В результате исследования впервые разработаны HER2-направленные терапевтические конъюгаты на основе каркасного белка аффибоди $Z_{\text{HER2:2891}}$, слитого с полипептидами для увеличения периода полувыведения ABD, PAS или XTEN, и цитотоксических агентов DM1, MMAE или MMAF с включением междоменных глицин-сериновых линкеров G_4S , $(G_3S)_3$, $(S_3G)_3$. Для разработанных конъюгатов впервые определены *in vitro* цитотоксические свойства, высокая специфичность и аффинность к рецептору HER2 и медленная интернализация. Для разработанных конъюгатов впервые изучены фармакокинетические свойства *in vivo*. Показано, что линкеры с повторами серина значимо снижают накопление разработанных конъюгатов в печени, по сравнению с коротким линкером G_4S . 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 $Z_{\text{HER2}}\text{-}G_4S\text{-ABD-MMAF}$ и $Z_{\text{HER2}}\text{-}G_4S\text{-ABD-DM1}$ в дозе 2,9 мг/кг в отношении HER2-экспрессирующих ксенографтов аденокарциномы яичников SKOV3.

Выводы диссертационной работы методологически обоснованы, полностью соответствуют поставленной цели и задачам, логично вытекают из результатов проведенных исследований. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению автореферата нет, однако вызывает интерес вопрос дискуссионного характера. Малый размер аффибоди (6.5 кДа) теоретически дает ему преимущество в проникновении через гематоэнцефалический барьер по сравнению с полноразмерными моноклональными антителами (150 кДа). Планируете ли Вы оценить накопление конъюгатов аффибоди в тканях головного мозга?

Сформулированные выводы и положения, выносимые на защиту, достоверны и соответствуют результатам проведенных экспериментальных и теоретических исследований. Результаты диссертационной работы дополняют и углубляют современные представления об использовании малых каркасных белков в качестве векторных молекул цитотоксинов. Полученные данные расширяют фундаментальную базу знаний в области фармакологии и онкологии, создавая предпосылки для разработки новых HER2-направленных конъюгатов.

Таким образом, 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 завершенной научно-квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача, имеющая важное значение для развития экспериментальной и клинической фармакологии и онкологии.

По своей актуальности, научной новизне, объёму выполненного исследования и практической значимости полученных результатов, представленная работа полностью соответствует требованиям пп. 9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в действующей редакции), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата биологических наук, а ее автор – Боденко Виталина Васильевна заслуживает присуждения искомой степени по специальностям 3.3.6. «Фармакология, клиническая фармакология» и 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия».

Доктор медицинских наук, врач-радиолог
отделения радионуклидной диагностики №1
НИИ клинической и экспериментальной радиологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина»
Минздрава России, (14.00.14 – онкология, 14.00.19 – лучевая
диагностика, лучевая терапия)

Тел.: 8-925-474-15-76
e-mail: a.ryzhkov@ronc.ru

Рыжков Алексей Дмитриевич
« 14 » 09 2026 г.

Подпись заверяю:
Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ онкологии
имени Н.Н. Блохина» Минздрава России,
к.м.н.



Кубасова Ирина Юрьевна
« 14 » 09 2026 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 115522, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Телефон: +7 (499) 444-24-24. e-mail: info@ronc.ru; сайт: ronc.ru.