

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 ведущих причин смертности во всем мире, а поиск новых высокоэффективных и безопасных методов лечения является приоритетной задачей современной фармакологии и онкологии. Среди перспективных направлений особое место занимает таргетная терапия, позволяющая избирательно воздействовать на опухолевые клетки. Важной молекулярной мишенью является рецептор HER2, повышенная экспрессия которого наблюдается при ряде агрессивных форм злокачественных новообразований эпителиального происхождения – рака молочной железы, желудка, яичников и других локализаций. Несмотря на успехи клинического применения моноклональных антител и конъюгатов моноклональных антител и цитотоксинов, проблемы резистентности, токсичности и иммуногенности сохраняют свою актуальность. В связи с этим разработка новых, более совершенных препаратов является чрезвычайно востребованным и своевременным исследованием. Диссертационная работа В.В. Боденко посвящена разработке нового подхода к терапии HER2-позитивных опухолей с использованием конъюгатов на основе малого каркасного белка аффибоди и цитотоксических агентов, ингибирующих полимеризацию тубулина. Использование аффибоди, обладающего высоким сродством к HER2 и возможностью гибкого молекулярного дизайна, открывает новые перспективы для разработки эффективной противоопухолевой терапии.

Согласно автореферату, в рамках диссертационного исследования впервые разработана и охарактеризована линейка терапевтических конъюгатов на основе молекул аффибоди ZHER2:2891, конъюгированных с цитотоксическими агентами (DM1, MMAE, MMAF), а также включающих различные домены для увеличения периода полувыведения (ABD, PAS, XTEN) и аминокислотные междоменные линкеры. Впервые проведено комплексное сравнительное исследование влияния структурных компонентов конъюгатов на их функциональные свойства *in* повторами серина позволяет снизить поглощение в печени, а применение нового подхода для увеличения периода полувыведения, неструктурированных полимеров PAS и XTEN, позволяет эффективно увеличить время циркуляции конъюгатов в крови, сохраняя таргетные свойства

молекул. Ключевым достижением работы является доказательство высокой противоопухолевой эффективности конъюгата Z_{HER2}-G₄S-ABD-MMAF, который в доклинических исследованиях при курсовом введении в дозе 2,9 мг/кг продемонстрировал значительное ингибирование роста опухоли, увеличение выживаемости и достижение полной ремиссии у 50 % без значимой токсичности у мышей с ксенографтами HER2-позитивной аденокарциномы яичников SKOV3.

Данные, полученные в рамках диссертационного исследования, представляют собой фундаментальную основу для разработки нового поколения таргетных противоопухолевых препаратов. Выявленные закономерности влияния структуры конъюгата на его фармакокинетику и противоопухолевую активность могут быть использованы для оптимизации существующих и разработки новых лекарственных средств на основе аффибоди, а также других малых каркасных белков. Разработанные конъюгаты, в частности наиболее перспективный конъюгат Z_{HER2}-G₄S-ABD-MMAF, обладают высоким потенциалом для дальнейшего доклинического и клинического изучения в качестве эффективного средства терапии HER2-экспрессирующих злокачественных новообразований.

Достоверность полученных результатов обеспечивается использованием современных высокоинформативных методов исследования, включая радиометрические молекулярно-биологические и клеточные методы *in vitro*, а также корректным дизайном исследований *in vivo* на адекватных моделях опухолевого роста и применением современных методов статистической обработки данных.

Материалы диссертации опубликованы в достаточном количестве рецензируемых журналов, а также представлены на международных конференциях.

Выводы и положения, выносимые на защиту, являются полностью обоснованными, логично вытекают из поставленных цели и задач и не вызывают принципиальных возражений. В целях дискуссии хотелось бы задать следующие вопросы:

Планируете ли Вы оценить эффективность лидирующего конъюгата Z_{HER2}-G₄S-ABD-MMAF в сравнении с трастузумабом, пертузумабом, трастузумабом эмтанзином на моделях *in vitro* и *in*

В обзоре литературы вы упоминаете, что аффибоди ZHER2:2891 и HER2-направленные антитела связываются с разными эпитопами HER2, что потенциально позволяет избежать конкуренции и достичь синергизма. Планируете ли Вы оценить комбинированный эффект лидирующего конъюгата Z_{HER2}-G₄S-ABD-MMAF и трастузумаба/пертузумаба?

На основании анализа автореферата следует сделать вывод, что диссертация 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, решена актуальная научная задача – разработка и доклиническая оценка HER2-направленных конъюгатов на основе каркасного белка аффибоди и цитотоксина, 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.

Директор института ядерной медицины,
заведующий отделением радионуклидной
терапии МРНЦ имени А.Ф. Цыба –
филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии»
Минздрава России, врач-радиолог, доктор
медицинских наук

Крылов Валерий Васильевич
15 » 09 2026 г.

Подпись Крылова Валерия Васильевича
заверяю

Заведующий отделом кадров МРНЦ имени
А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ
радиологии» Минздрава России



Ильина Ольга Владимировна
«15» 09 2026 г.

Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 249031, Калужская область, г. Обнинск, ул. Маршала Жукова, д. 10
Сайт: <https://new.nmicr.ru/>
Телефон: +7(800)250-87-00
E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru