

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Беловежец Татьяны Николаевны  
«Оценка эффективности CAR T- и CAR NK-клеток в доклинических моделях  
В-клеточных онкогематологических заболеваний человека»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата биологических наук  
по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология

Диссертационная работа Т.Н. Беловежец посвящена созданию и характеристике химерных антигенных рецепторов (CAR), специфичных к маркерам В-клеточных неоплазий CD19 и CD20, а также исследованию альтернативных клеточных носителей (NK-клеточных линий) и «усиленных» векторных конструкций для CAR-терапии. Тема работы является актуальной, поскольку CAR T-клеточная терапия, несмотря на клинические успехи, сталкивается с проблемами антигенного ускользания опухоли и ограниченной долговечности CAR T-клеток, что требует поиска новых мишеней, оптимизации структуры CAR и разработки аллогенных клеточных платформ.

Работа выполнена на высоком методическом уровне. К несомненным достоинствам следует отнести системный подход к сравнению трёх CD20-специфичных антигенраспознающих доменов (scFv антител 1F5, Leu16 и 2F2) в идентичном модульном контексте CAR, что позволило провести корректное функциональное сравнение. Использование как *in vitro*, так и *in vivo* моделей, наличие положительного (FMC63-CAR) и отрицательного (PSMA-CAR) контролей повышают надёжность полученных результатов. Разработка платформы прижизненной визуализации на основе пары NanoLuc/h-целентеразин представляет практическую ценность для доклинических исследований клеточных продуктов. Впервые продемонстрированный противоопухолевый эффект CAR NK-клеток линии

КНУГ-1 *in vivo* является интересным наблюдением, расширяющим представления о потенциале НК-клеточных платформ.

При ознакомлении с авторефератом возникли следующие вопросы и замечания:

1. Биспецифические и дуальные CAR-конструкции тестировались только в экспериментах *in vitro* на клетках-мишенях, экспрессирующих одновременно CD19 и CD20. Однако ключевое клиническое обоснование биспецифических CAR предотвращение ускользания опухоли за счёт потери одного из антигенов. Представляется целесообразным тестирование dualCAR на моделях с гетерогенной экспрессией антигенов (смесь CD19+/CD20- и CD19-/CD20+ клеток) и в экспериментах *in vivo*. Планируются ли такие исследования?
2. CAR НК-клетки линии КНУГ-1 показали достоверный противоопухолевый эффект *in vivo*, в то время как CAR НК-92 и CAR УТ не продемонстрировали статистически значимых отличий от контроля. Однако линия КНУГ-1 является малоизученной и малодоступной, а все НК-клеточные линии требуют облучения перед введением, что существенно ограничивает их пролиферативный потенциал *in vivo*. Как автор оценивает реальный трансляционный потенциал CAR КНУГ-1 клеток? Проводился ли анализ механизмов, обеспечивающих превосходство КНУГ-1 над НК-92 *in vivo* (миграция, персистенция, цитокиновый профиль)?

Вместе с тем, работа выполнена на хорошем экспериментальном уровне, получены научно обоснованные результаты, имеющие как фундаментальное, так и практическое значение. Созданная платформа прижизненной визуализации на основе NanoLuc/h-целентеразин, сравнительная характеристика CD20-специфичных CAR и выявление

противоопухолевого потенциала CAR NK-клеток линии KHYG-1 вносят существенный вклад в развитие доклинических исследований CAR-терапии в России.

Таким образом, диссертационная работа соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. №842 (в действующей редакции от 11 сентября 2021 г.), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а её автор, Беловежец Татьяна Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Кандидат биологических наук, специальность 03.02.07 – Генетика

ведущий научный сотрудник

Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики  
Сибирского отделения Российской академии наук»

630090, г. Новосибирск, пр. академика Лаврентьева, 10

Баттулин Нариман Рашитович

battulin@bionet.nsc.ru, +7 (383) 363-49-63\*1110



«Итого» 2026 г.

Личную подпись	Баттулина Н.Р.
Заверяю.	
Инспектор канцелярии	А.В. Прокудина
«Итого»	06 2026

Согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Беловежец Т.Н., исходя из нормативных документов Правительства, Минобрнауки и ВАК, в том числе на размещение их в сети Интернет на сайте ИМКБ СО РАН, на сайте ВАК, в единой информационной системе.

Баттулин Н.Р. Б А Т