

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»

В современной клинической гематологии лечение рецидивирующих и рефрактерных форм В-клеточного острого лимфобластного лейкоза и агрессивных неходжкинских лимфом остается одной из наиболее сложных задач. Основными терапевтическими подходами остается высокодозная химиотерапия и консолидирующая трансплантация гемопоэтических стволовых клеток. Однако, применение таких подходов ограничивается несколькими линиями терапии, а в случае неудачи терапевтический потенциал оказывается исчерпанным. Внедрение в практику клеточной иммунотерапии (CAR T) открыло новые горизонты, однако в реальной клинической практике сталкивается с некоторыми сложностями: ускользанием опухолевых клонов за счет утраты целевого антигена и высокой стоимостью индустриального производства аутологичных продуктов.

Диссертационное исследование Т. Н. Беловежец напрямую направлено на решение этих фундаментальных и прикладных проблем. Разработка отечественных эффективных CAR-конструкций против антигенов CD19 и CD20, поиск путей преодоления устойчивости к терапии через создание биспецифических рецепторов, а также исследование аллогенных платформ на основе NK-клеток обладают колоссальной актуальностью для трансляционной медицины и практического здравоохранения.

Автор продемонстрировал глубокий научный подход, выполнив детальное функциональное сравнение различных антигенраспознающих доменов (scFv фрагментов 1F5, Leu16 и 2F2) в идентичном молекулярном контексте. С практической точки зрения, крайне важным результатом является доказанная *in vitro* и *in vivo* эффективность CAR на основе полностью человеческого антитела 2F2, что снижает риски иммуногенности при потенциальном клиническом применении. Прорывным результатом является сравнительный анализ трех NK-клеточных линий человека в качестве универсальных аллогенных носителей. Определение линии КНУГ-1 как наиболее перспективного прототипа, достоверно увеличивающего выживаемость лабораторных животных с лимфомой Беркитта, открывает путь к созданию аллогенных («off-the-shelf») клеточных продуктов. Кроме того, заслуживает высокой оценки оптимизация технологической платформы прижизненной визуализации опухолей на базе пары NanoLuc/h-целентеразин, что существенно повышает точность оценки противоопухолевого ответа в доклинических исследованиях.

Результаты диссертации имеют выраженное прикладное значение для онкогематологии. Созданные и охарактеризованные CD20-специфические CAR-конструкции являются готовой технологической основой для инициации отечественных клинических испытаний у пациентов

с CD20-позитивными гемобластозами. Проведенная структурная оценка биспецифических (CD19/CD20) векторов закладывает фундамент для преодоления рецидивов, связанных с антигенным ускользанием опухоли.

Автореферат написан ясно и хорошо структурирован. Замечаний по содержанию и оформлению не имею. Работа представляет законченное научное исследование, выполнена на высоком методологическом уровне, логически структурирована и содержит достаточный объем экспериментального материала (как *in vitro*, так и *in vivo*). Публикации автора (5 статей в рецензируемых журналах, индексируемых в Scopus/WoS) полностью отражают содержание диссертации.

Принципиальных замечаний к автореферату нет. В качестве дискуссионного вопроса хотелось бы уточнить: рассматривает ли автор возможность и технологические особенности масштабирования производства CAR NK-клеток на основе линии КНУГ-1 для потенциального перехода к ранним фазам клинических исследований на людях?

Диссертационная работа Беловежец Татьяны Николаевны является законченным научно-квалификационным исследованием, выполненным на стыке молекулярной биологии и экспериментальной гематологии и соответствует всем требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук согласно п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции с изменениями, утвержденными постановлениями Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335, от 2 августа 2016 г. № 748, от 29 мая 2017 г. № 650, от 28 августа 2017 г. № 1024, от 1 октября 2018 г. № 1198), а ее автор Беловежец Татьяна Николаевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. Молекулярная биология.

заведующий гематологическим отделением с блоком трансплантации
костного мозга, врач-гематолог клиники иммунопатологии НИИФКИ,
кандидат медицинских наук по специальности
14.00.36 Аллергология и иммунология

«03» 06 2026 г.

Подпись Денисовой В.В. заверяю
Ученый секретарь НИИФКИ, к.б.н.

«03» 06 2026 г.



Денисова Вера Васильевна

Е.Д. Гаврилова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии” (НИИФКИ). Адрес: 630099, Новосибирская обл., г. Новосибирск, ул. Ядринцевская., дом 14, тел. +7(383) 222-26-74, официальный сайт: www.niikim.ru, e-mail: info@niikim.ru