



АВТОНОМНАЯ НЕКОММЕРЧЕСКАЯ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО  
ОБРАЗОВАНИЯ «НАУЧНО-ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ «СИРИУС»

Олимпийский пр-кт, д. 1, пгт Сириус,  
Федеральная территория «Сириус»,  
Краснодарский край, 354340  
ОГРН 1102375046930, ИНН 2367010021

Тел./факс: (800) 100 41 55  
e-mail: info@siriusuniversity.ru, сайт: siriusuniversity.ru

---

## 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

Работа **Беловежец Татьяны Николаевны** посвящена разработке и характеристика CAR, нацеленных на маркеры В-клеточных неоплазий, а также изучение альтернативных клеточных носителей и усиленных векторных конструкций для CAR. Данное направление является крайне актуальным, потому что существующая CAR-T-терапия В-клеточных неоплазий (например, лимфом и лейкозов) ограничена токсичностью, высокой стоимостью, сложностью производства и рецидивами из-за потери антигена. Создание новых CAR с улучшенной характеристикой, использование альтернативных носителей (например, NK-клеток или макрофагов) и «усиленных» векторных конструкций направлено на повышение эффективности, снижение побочных эффектов и расширение доступа к лечению.

Автореферат диссертации дает адекватное представление обо всей работе в целом. Описание практической части свидетельствует о том, что автор провел исследование на высоком методическом уровне. Основные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых научных журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, а также представлены в ряде докладов на российских и международных конференциях.

Первая часть работ направлена на получение конструкций для создания CD20-специфичных CAR с различными антигенраспознающими районами, их характеристика в тестах *in vitro* и *in vivo*. Конкретный тип интегрированного CAR-модуля определяет множество функциональных параметров CAR T-клеток: уровень цитотоксичности и пролиферации, склонность к истощению при *ex vivo* культивировании и экспансии, соотношение субпопуляций, а также длительность персистенции и терапевтическую эффективность в доклинических моделях и у пациентов. Несмотря на сложную методологически задачу Беловежец Татьяна Николаевна успешно справилась с поставленной перед ней задачей, получив панель эффективных образцов CAR T-клеток к CD20,

сконструированных на основе одной и той же CAR-основы, что снижет вариабельность биологических различий активности. Сочетание CD20 с другими мишенями (например, CD19, CD22 или CD79b) в одном CAR (биспецифическом/тандемном) является ключевой стратегией для снижения частоты рецидивов, связанных с ускользанием от антигена. Однако, сложные CAR часто имеют субоптимальную архитектуру (длина линкеров, ориентация scFv, расположение сигнальных доменов), что снижает чувствительность к клеткам с низкой плотностью антигена. Особого внимания заслуживает вторая часть работы и то, что Беловежец Татьяной Николаевной показана активность как в краткосрочных тестах на цитотоксичность, так и в модели хронической антигенной стимуляции, потенциал разработанных биспецифических CAR Т-клеток, что служит последующей основой для дальнейшего продолжения научной работы. Также следует отметить разработку биолюминесцентной системы на основе комбинации люциферазы NanoLuc и h-целентеразина с высокой чувствительностью *in vitro* и *in vivo*. Высокая чувствительность такой системы позволяет детектировать даже небольшое количество опухолевых клеток, что критично для раннего выявления остаточных опухолевых клеток после терапии, позволяя объективно сравнивать эффективность CAR-конструкций. Для доклинических моделей такой подход дает возможность прижизненной визуализации одного и того же животного в динамике снижает количество необходимых животных и повышает статистическую достоверность результатов. Последующий переход на работы на использование CAR NK позволяет альтернативный тип терапии, основанный на CAR, позволяющий снизить токсические эффекты, включая развитие реакции «трансплантат против хозяина», при CAR Т-терапии. Однако, к представленному выводу есть **замечания:**

- 1) Не указан срок наблюдения. Длительный может означать как 30 дней, так и 90 дней.
- 2) Достоверно увеличивает. Было бы хорошо указать p-value или медиану выживаемости.

Основные положения, выносимые на защиту, соответствуют современным требованиям к кандидатским диссертациям в области молекулярной биологии. Сформулированные выводы лаконичны и вытекают из представленных данных. Таким образом, работа отличается новизной, научной глубиной и значимостью для экспериментальной и фундаментальной иммунологии, включая разработку новых иммунотерапевтических подходов на основе CAR. Содержание диссертации соответствует паспорту специальности 1.5.3. – Молекулярная биология, а также критериям, определенным в п.9 «Положение о присуждении ученых степеней» ВАК Министерства образования и науки РФ. Считаю, что диссертационная работа **Беловежец Татьяны Николаевны** обладает высоким научным уровнем и заслуживает положительной оценки. **Рекомендую работу к защите** на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – Молекулярная биология.

20 апреля 2026 год

Руководитель группы III категории  
научный центр генетики и наук о жизни,  
Научно-технологический университет «Сириус»  
кандидат биологических наук  
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

354340, Российская Федерация, Краснодарский край,  
федеральная территория «Сириус»,  
Олимпийский пр., д. 1  
e-mail: nushtaeva.aa@talantiuspch.ru

  
Нуштаева Анна Андреевна

Согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации (Беловежец Татьяна Николаевна), 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.

кандидат биологических наук  
по специальности 03.01.03 – молекулярная биология

Нуштаева Анна Андреевна

Подпись Нуштаевой А.А. удостоверяю

Руководитель группы по работе  
с научно-педагогическими работниками



Косуля Инга Сергеевна