

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Беловежец Татьяны Николаевны
на тему: «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-клеточные онкогематологические заболевания, в частности В-клеточный острый лимфобластный лейкоз и агрессивные В-клеточные лимфомы, несмотря на значительный прогресс в области химиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, по-прежнему остаются серьезной медицинской и биологической проблемой. Дальнейшее повышение эффективности терапии данной группы заболеваний в значительной степени связано с разработкой и внедрением новых клеточных технологий, среди которых CAR T- и CAR NK-клеточные подходы занимают одно из наиболее перспективных мест. В этой связи диссертационная работа Беловежец Т.Н., посвященная оценке эффективности CAR T- и CAR NK-клеток в доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека, представляется несомненно актуальной как в фундаментальном, так и в прикладном отношении.

Диссертационная работа посвящена созданию и всесторонней характеристике химерных антигенных рецепторов, специфичных к маркерам В-клеточных неоплазий, с акцентом на CD19 и CD20, а также оценке возможностей применения различных клеточных носителей для реализации CAR-терапии и разработке модифицированных («усиленных») векторных конструкций в доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека. Особое внимание в работе уделено сравнению вариантов архитектуры CAR, анализу влияния выбора антигенраспознающих доменов и клеточной платформы на функциональные свойства полученных продуктов, а также созданию инструментов прижизненного мониторинга опухолевой нагрузки.

Цель исследования, сформулированная автором, заключается в создании и характеристике CAR, специфичных к маркерам В-клеточных неоплазий, а также в исследовании возможности применения альтернативных клеточных носителей и «усиленных» векторных конструкций для CAR. Данная цель последовательно раскрывается в работе через решение взаимосвязанных задач, включающих получение и сравнительный анализ CD20-специфических CAR T-клеток, создание биспецифических CAR-конструкций к CD19 и

CD20, исследование CAR NK-клеточных платформ, а также разработку системы *in vivo* визуализации ксенотрансплантированных опухолей.

В диссертационной работе сформулирован и решен комплекс научных задач, включающий получение CD20-специфических CAR T-клеток человека на основе scFv Leu16, 1F5 и 2F2 и их сравнительный анализ *in vitro* и *in vivo*; создание CAR T-клеток, одновременно специфичных к CD19 и CD20; получение и характеристику CAR NK-клеточных линий NK-92, YT и КНУГ-1; выбор оптимальной фермент/субстратной пары для проведения прижизненной визуализации опухолей; а также разработку и сравнение прототипов «усиленных» CAR NK-клеток, несущих активационно-индуцируемые репортеры. Поставленные задачи логично вытекают из современного состояния проблемы и в полной мере соответствуют заявленной цели исследования.

Научная новизна работы определяется тем, что в ней впервые выполнено детальное функциональное и фенотипическое сравнение трех CD20-специфических антигенраспознающих доменов CAR в идентичном конструкционном контексте. Впервые в России были разработаны CAR на основе последовательностей одноцепочечных переменных фрагментов CD20-специфических моноклональных антител 1F5, Leu16 и 2F2, а также получены биспецифические и дуальные варианты CAR различной структуры, продемонстрировавшие *in vitro* и *in vivo* активность на уровне, сопоставимом с современными мировыми подходами. Существенным элементом новизны является также сравнительное исследование трех NK-клеточных линий человека в качестве носителей CAR на модели лимфомы Беркитта, ксенотрансплантированной иммунодефицитным мышам, и демонстрация выраженного противоопухолевого эффекта CAR NK-клеток на основе линии КНУГ-1.

Теоретическая значимость исследования состоит в расширении представлений о взаимосвязи между архитектурой CAR, выбором антигенраспознающего домена, типом клеточного носителя и функциональными характеристиками конечного клеточного продукта. Представленные результаты имеют значение для дальнейшего понимания механизмов, определяющих эффективность и ограничения CAR T- и CAR NK-клеточной терапии, включая особенности противоопухолевой активности, устойчивости клеток к функциональному истощению и перспективы преодоления антигенного ускользания опухоли.

Практическая значимость работы заключается в создании и доклинической оценке ряда CAR-конструкций и клеточных платформ, которые могут рассматриваться в качестве основы для дальнейших трансляционных и, в перспективе, клинических исследований в области терапии CD19- и CD20-позитивных неоплазий. Важным практическим результатом является также разработка технологической платформы визуализации ксенотрансплантированных

опухолей на основе фермент/субстратной пары NanoLuc/h-целентеразин, позволяющей оценивать опухолевую нагрузку и ответ на терапию *in vivo*.

Следует отметить высокий методический уровень выполненного исследования. В работе использован широкий спектр современных методов молекулярной биологии, клеточной биологии и экспериментальной онкологии, включая создание и анализ лентивирусных конструкций, трансдукцию первичных Т-клеток и НК-клеточных линий, проточную цитометрию, исследования цитотоксичности *in vitro*, а также доклинические эксперименты *in vivo* на иммунодефицитных животных моделях. Примененные методические подходы адекватны поставленным задачам, а объем выполненных исследований представляется достаточным для обоснования сформулированных выводов.

Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Она обеспечивается использованием современных экспериментальных подходов, корректным сопоставлением различных модельных систем, применением адекватных методов статистической обработки данных, а также внутренней логической согласованностью представленных результатов и сделанных на их основе выводов.

Отдельно следует отметить, что автореферат отражает основные положения диссертации, содержит сведения о научной новизне, теоретической и практической значимости работы, об апробации результатов исследования и публикациях по теме диссертации. По материалам диссертации опубликовано 5 работ в журналах, индексируемых в Scopus и Web of Science, а также 3 тезисные публикации, что свидетельствует о достаточном уровне апробации полученных результатов.

Замечания к автореферату носят частный и дискуссионный характер и не снижают общей высокой оценки представленной работы. В частности, представляется целесообразным более подробно обсудить критерии выбора наиболее перспективных CAR-конструкций для дальнейшей трансляции в клинические исследования, а также подробнее осветить ограничения используемых экспериментальных моделей с точки зрения экстраполяции полученных результатов на клиническую практику. Кроме того, определенным интересом представляло бы более развернутое обсуждение причин различий в функциональной активности отдельных биспецифических и дуальных CAR-конструкций, выявленных в исследовании.

В целом автореферат выполнен на высоком научно-методическом уровне, соответствует общепринятым требованиям, предъявляемым к авторефератам кандидатских диссертаций, и адекватно отражает содержание выполненного исследования.

Заключение

Анализ автореферата Беловежец Татьяны Николаевны позволяет заключить, что диссертация на тему «Оценка эффективности CAR T- и CAR NK-клеток в доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека» является завершённой научно-квалификационной работой, выполненной на высоком методическом и научном уровне. По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости она соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор, Беловежец Татьяна Николаевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Попова Марина Олеговна

Врач-гематолог, ведущий научный сотрудник лаборатории генной и клеточной терапии отдела биотехнологий «Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой», директор Научно-производственного центра генной и клеточной терапии, доцент кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии факультета послевузовского образования имени профессора Б. В. Афанасьева, начальник управления научных исследований кандидат медицинских наук по специальности 3.1.28. – Гематология и переливание крови

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес учреждения: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д.6-8
Тел: +7(812)3386265, e-mail: bmt-director@1spbgmu.ru
Сайт: <https://www.1spbgmu.ru>

Подпись:

Подпись Поповой Марины Олеговны заверяю:

Согласен на включение в аттестационное дело и дальнейшую обработку моих персональных данных, необходимых для процедуры защиты диссертации Беловежец Татьяны Николаевны, 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.

Попова Марина Олеговна

10 июня 2026



Подпись руки заверяю:	Попова М.О.
Специалист по кадрам:	
Е.В. Руденко	
"10" 06 2026 г.	