

Заключение диссертационного совета 24.1.082.01

на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института молекулярной и клеточной биологии
Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН)
по диссертации на соискание ученой степени кандидата наук

аттестационное дело № _____
решение диссертационного совета
от 22 июня 2026 г. № 4

О присуждении Беловежец Татьяне Николаевне, гражданке РФ, ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация «Оценка эффективности CAR T- и CAR NK-клеток в доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека» по специальности 1.5.3. – молекулярная биология принята к защите 14 апреля 2026 г. (протокол заседания № 2) диссертационным советом 24.1.082.01, созданным на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук, 630090, г. Новосибирск, пр. академика Лаврентьева 8/2, действующим на основании приказа Министерства образования и науки РФ №530/нк от 24.06.2025.

Соискатель Беловежец Татьяна Николаевна, 12 апреля 1996 года рождения, в 2019 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, выдавший диплом о высшем образовании № 105424 4610603, специальность 06.04.01 «Биология». В настоящее время Беловежец Т.Н. работает научным сотрудником в лаборатории инженерии антител Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института молекулярной и клеточной биологии Сибирского отделения Российской академии наук (ИМКБ СО РАН). Диссертация выполнена в лаборатории инженерии антител ИМКБ СО РАН.

Научный руководитель – кандидат биологических наук Горчаков Андрей Александрович, старший научный сотрудник лаборатории иммуногенетики ИМКБ СО РАН.

Официальные оппоненты:

Друцкая Марина Сергеевна, доктор биологических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник, руководитель лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, г. Москва

Моисеев Иван Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры гематологии, трансфузиологии и трансплантологии с курсом детской онкологии ФПО имени профессора Б. П. Афанасьева Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова (ПСПбГМУ), г. Санкт-Петербург

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, г. Москва в своем положительном отзыве подписанном Шиловским Игорем Петровичем, доктором биологических наук, заместителем директора по науке и инновациям, указала, что диссертационная работа Беловежец Татьяны Николаевны «Оценка эффективности CAR T- и CAR NK-клеток в доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека», представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, является завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится описание разработки альтернативных способов клеточной иммунотерапии В-клеточных онкологических заболеваний человека и полностью соответствует требованиям п.9-14 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года (в актуальной редакции), 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. Диссертационная работа заслушана и одобрена на семинаре ГНЦ "Институт иммунологии" ФМБА РФ 12 мая 2026 года, протокол № 1.

Соискатель имеет 21 опубликованную работу, в том числе по теме диссертации 5 статей, опубликованных в рецензируемых научных журналах, входящих в базы данных Web of Science, Scopus и РИНЦ; 9 патентов и 20 тезисов, опубликованных в сборниках конференций.

Наиболее значимые работы по теме диссертации:

1. Беловежец Т. Н., Гладких Д. В., Омельченко В. О., Волкова О.Ю., Таранин А.В., Кулемзин С.В. NanoLuc/h-целентеразин: эффективная пара для детекции биолюминесценции *in vitro* и *in vivo* // Гематология и трансфузиология. 2025. Т. 70, № 2. С. 146–155.

2. Belovezhets T., Kulemzin S., Volkova O., Najakshin, A., Taranin, A., Gorchakov, A. Comparative Pre-Clinical Analysis of CD20-Specific CAR T Cells Encompassing 1F5-, Leu16-, and 2F2-Based Antigen-Recognition Moieties // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, № 4. Art. 3698.

3. Kulemzin S., Evsyukov I., Belovezhets T., Taranin A., Gorchakov A. Horses for courses in the era of CARs: Advancing CAR T and CAR NK cell therapies // *J. Pers. Med.* 2021. Vol. 11, № 11. Art. 1182.

4. Kulemzin S. V., Matvienko D. A., Sabirov A. H., Belovezhets T., [et al.] Design and analysis of stably integrated reporters for inducible transgene expression in human T cells and CAR NK-cell lines // *BMC Med. Genomics.* 2019. Vol. 12, Suppl. 2. Art. 44.

5. Беловежец Т. Н., Горчаков А. А., Самочерных К. А., Кулемзин С.В. Сравнительный анализ химерных антигенных рецепторов с двойной специфичностью к CD19 и CD20 // Российский журнал персонализированной медицины. 2024. Т. 4, № 5. С. 413–420.

Публикации Беловежец Т.Н. по теме диссертации посвящены созданию новых химерных антигенных рецепторов, изучению вклада конкретного модуля в функциональную активность клеточных

продуктов, созданию платформы для тестирования вновь созданных способов иммунотерапии онкологических заболеваний, а также исследованию альтернативных клеточных носителей для химерных антигенных рецепторов для потенциального перехода к аллогенному формату клеточной терапии. Соискатель является первым автором в трех научных публикациях и трех тезисах конференций, что указывает на ее значительный личный вклад в получение результатов исследования. В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных соискателем ученой степени работах.

На автореферат диссертации поступило 8 отзывов, все положительные.

Их прислали:

1. Баклаушев Владимир Павлович, д.м.н., доцент, профессор РАН, заведующий отделом разработки клеточных продуктов Федерального Центра Мозга и Нейротехнологий Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва.

2. Баттулин Нариман Рашитович, к.б.н., в.н.с. Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск.

«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 NK-клетки линии KHYG-1 показали достоверный противоопухолевый эффект *in vivo*, в то время как CAR NK-92 и CAR YT не продемонстрировали статистически значимых отличий от контроля. Однако линия KHYG-1 является малоизученной и малодоступной, а все NK-клеточные линии требуют облучения перед введением, что существенно ограничивает их пролиферативный потенциал *in vivo*. Как автор оценивает реальный трансляционный потенциал CAR KHYG-1 клеток? Проводился ли анализ механизмов, обеспечивающих превосходство KHYG-1 над NK-92 *in vivo* (миграция, персистенция, цитокиновый профиль)?».

3. Булатов Эмиль Рафаэльевич, PhD, в.н.с. научно-исследовательской лаборатории «Биомедицинские технологии» Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет". г. Казань.

4. Денисова Вера Васильевна, к.м.н., зав. гематологическим отделением с блоком трансплантации костного мозга, врач-гематолог клиники

иммунопатологии «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск.

5. Коваль Ольга Александровна, д.б.н., в.н.с. лаборатории биотехнологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины им. Д.Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), г. Новосибирск. Замечание: «Можно отметить излишнюю краткость в описании полученных негативных контролей, например, PSMA-специфического CAR на основе scFv J591 человека, в контексте результатов трансфекции на Рис. 1А».

6. Кочнева Галина Вадимовна, д.б.н., в.н.с. Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, р.п. Кольцово. Замечания: «В автореферате есть некоторые неточности: В разделе степень разработанности проблемы CAR-экзосомы ошибочно отнесены к альтернативным клеточным платформам. В разделе 1.5 не описано, чем отличаются конструкции dual-CAR и dual-CAR_2P, а при описании цитотоксичности перепутаны revbi-CAR и dual-CAR_2P, что затрудняет восприятие результатов».

7. Нуштаева Анна Андреевна, к.б.н., руководитель группы III категории Научного центра генетики и наук о жизни, Научно-технологический университет «Сириус», Краснодарский край. Замечание к выводам: «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».

8. Попова Марина Олеговна, к.м.н., врач-гематолог, в.н.с. 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 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

«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, определенный интерес представляло бы более развернутое перечисление причин различий в функциональной активности отдельных биспецифических и дуальных CAR-конструкций, выявленных в исследовании».

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их многолетней работой в данной области науки, глубоким пониманием темы, представляемой диссертантом и наличием публикаций по теме доклинических и клинических разработок в области иммунотерапии онкологических заболеваний.

Ведущая организация широко известна своими достижениями в области иммунологии и иммунотерапии, ее специалисты ведут передовые научно-исследовательские работы в области CAR-T-клеточной терапии, сосредоточенные на генном редактировании клеток для борьбы с солидными опухолями, а также на разработке методов лабораторной диагностики и мониторинга таких клеток в организме.

Оппонент Друцкая Марина Сергеевна, доктор биологических наук, профессор РАН, руководитель лаборатории молекулярных механизмов иммунитета Института молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта РАН – специалист в области молекулярной иммунологии и биомедицины. Основными направлениями ее научной деятельности является разработка таргетных методов лечения аутоиммунных и онкологических заболеваний путем точечной блокады воспалительных цитокинов, а также тестирование созданных прототипов лекарств на биомедицинских моделях генетически модифицированных мышей. Доктор медицинских наук Моисеев Иван Сергеевич является ведущим российским ученым-гематологом. Его научно-практическая деятельность сосредоточена на совершенствовании методов трансплантации костного мозга у детей и взрослых, а также на разработке инновационных протоколов профилактики и лечения иммунного осложнения — реакции «трансплантат против хозяина». Под руководством Моисеева И.С. в ПСПбГМУ внедряются передовые технологии клеточной иммунотерапии рака, включая CAR-T терапию, и проводятся фундаментальные исследования в области молекулярной медицины.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- созданы новые химерные антигенные рецепторы (CAR), специфичные к CD20, способные элиминировать опухолевые В-клетки как в тестах *in vitro*, так и на *in vivo* модели ксенотрансплантированного острого лимфобластного лейкоза;
- показано, что биспецифические анти-CD19/CD20 CAR Т-клетки, экспрессирующие два независимых CAR, активно уничтожают клетки-мишени *in vitro*;

- доказано, что фермент-субстратная пара NanoLuc/h-целентеразин является высокочувствительным и стабильным инструментом для оценки кинетики и уровня цитотоксичности генетически модифицированных клеток *in vitro*, а также для прижизненного мониторинга и точной количественной оценки опухолевой массы в доклинических моделях *in vivo*;
- получены различные варианты лентивирусных конструкций, несущих индуцируемые активацией промоторные области, для создания «усиленных» CAR T- и CAR NK-клеток и проверены на первичных T-клетках и NK-клеточных линиях;
- предложено использование CAR NK-клеточных линий в качестве аллогенной клеточной терапии для снижения стоимости и увеличения эффективности терапии.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

▪ проведено детальное функциональное и фенотипическое сравнение трех CD20-специфичных антигенраспознающих доменов CAR в идентичном контексте. Для этого впервые в России были разработаны CAR на основе последовательностей одноцепочечных варибельных фрагментов (scFv) CD20-специфических моноклональных антител 1F5, Leu16 и 2F2, а также получены биспецифичные и дуальные варианты CAR различной структуры, обеспечивающие *in vitro* и *in vivo* активность CAR T-клеток на уровне, не уступающем современным мировым стандартам;

▪ исследованы три NK-клеточные линии человека, NK-92, KHYG-1, YT-1, в качестве носителей CAR на модели лимфомы Беркитта, ксенотрансплантированной мышам линии NOD/scid. Полученные CAR NK-клеточные линии охарактеризованы по уровню экспрессии CAR и цитотоксичности против опухолевых клеток. Впервые показано, что CAR NK-клетки на основе линии KHYG-1 достоверно увеличивают продолжительность жизни мышей с ксенотрансплантированными опухолями;

■ установлено, что использование минимального промотора гена *CD69* человека в сочетании с энхансерами *CNS1* и *CNS2* позволяет добиться индуцируемой экспрессии целевого гена в первичных Т-клетках.

Применительно к проблематике диссертации результативно использованы современные методы молекулярного клонирования, ряд различных клеточных и иммунологических тестов, а также методы работы с лабораторными животными, включая ксенотрансплантацию опухолевых клеток и прижизненную визуализацию.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:

проведенное исследование демонстрирует потенциал применения клеточной иммунотерапии для В-клеточных онкологических заболеваний, а использованные подходы могут стать альтернативой уже существующим. Вновь созданные химерные антигенные рецепторы могут быть использованы для дальнейшей трансляции в клиническую практику. Кроме того, созданная фермент-субстратная пара Nanoluc/h-целентеразин может быть использована в широком спектре доклинических исследований новых способов терапии онкологических заболеваний.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

- для решения поставленных задач использован комплекс современных молекулярно-биологических, иммунологических, культуральных подходов и методов работы с лабораторными животными;
- исследования проведены на сертифицированном оборудовании. Результаты клеточных тестов получены в лаборатории иммуногенетики ИМКБ СО РАН, г. Новосибирск; прижизненная визуализация ксенотрансплантированных опухолей проведена в лаборатории биохимии нуклеиновых кислот ИХБФМ СО РАН, г. Новосибирск;
- эксперименты выполнены с использованием достаточного количества повторностей, достоверность полученных результатов подтверждена статистическим анализом;

- полученные данные согласуются и дополняют уже существующие общемировые тенденции в области доклинических исследований CAR T- и NK-клеточной терапии.

Личный вклад соискателя состоит в:

- непосредственном участии в планировании и осуществлении всех этапов исследования;
- самостоятельном проведении всех молекулярных и клеточных экспериментов: создание необходимых плазмидных конструкций, получение, культивирование и характеристика первичных CAR T-клеток и NK-клеточных линий, получение модели ксенотрансплантированных опухолей на мышцах линий *NOD/scid* и NSG, анализ результатов при помощи проточной цитометрии;
- личном участии в обработке и интерпретации экспериментальных данных, апробации результатов исследования и подготовке публикаций по данной работе.

Полученные соискателем научные результаты соответствуют специальности 1.5.3. – молекулярная биология.

В ходе защиты были высказаны следующие замечания и вопросы:

Ведущая организация отметила, что:

1. Возможно, стоило бы более подробно и детально описать создание использованных в работе генетических конструкций.
2. Как долго наблюдалась персистенция CAR-T-клеток на *in vivo* модели, проводилось ли изучение фенотипа клеточных продуктов после введения?

Соискатель Беловежец Т.Н. согласилась с замечанием и ответила на вопрос: Персистенция CAR T-клеток на *in vivo* модели и изучение фенотипов клеточных продуктов после введения в случае CD20-специфичных продуктов не проводилась.

В отзыве официального оппонента доктора биологических наук Друцкой М.С. отмечается, что:

1. Выбранные анти-CD20 клоны 2F2, 1F5, Leu16 являются известными, широко применяемыми клонами антител. Но в работе о них практически не приведено никакой информации: ни данных из литературы, а ни собственного анализа. Было бы интересно узнать, могут ли полученные

результаты объясняться разницей в аффинности этих антител к антигену или в кинетике связывания антигена с антителом? Распознают ли они разные или один и тот же эпитоп? И могут ли scFv на основе этих разных моноклональных антител опосредовать тонический сигналинг по-разному или они вообще не влияют на развитие тонического сигналинга?

2. Из обзора литературы следует, что оба опухолевых антигена CD19 и CD20 способны ускользать от CAR T. В разделе Результаты показано, что анти-CD19 CAR и выбранный анти-CD20 CAR имеют сходную эффективность. Почему же тогда для создания CAR NK-клеток были выбраны анти-CD20 конструкции. Если известно, что CD19 имеет более широкое терапевтическое окно и присутствует на большем количестве стадий В-клеточной дифференцировки, тем самым покрывая большее количество нозологий. В обзоре литературы автор диссертационного исследования настаивает на перспективности клона 2F2 в связи с тем, что он является полностью человеческим и, как следствие, к его сниженной иммуногенности. Однако в *in vivo* экспериментах показана его сниженная эффективность по сравнению с клонами мышиных антител Leu16 и 1F5 (это рисунок 18В диссертации). Для создания CAR NK автор в дальнейшем использует конструкцию с Leu16. Какая перспективность использования человеческого менее иммуногенного клона, вопреки его сниженной эффективности?

3. Рисунок 17 демонстрирует, что анти-CD20 CAR варианты характеризуются продукцией значительно более высокой продукцией интерферона гамма и интерлейкина-2. И автор отдельно справедливо замечает, что это может быть посылкой для повышенного развития побочных эффектов, в том числе цитокинового шторма. Но оценить эти риски *in vitro* не представляется возможным. Для этого нужно потенциально использовать мышиные модели. Хотелось бы получить комментарий на этот счет.

При переходе к мышиным моделям оценивается только смертность мышей, какие еще, почему не делали прижизненную визуализацию. Очевидно, что весь этот инструментарий в ваших руках, и вы им искусно пользуетесь. Иммунофенотипирование CAR T-клеток проводили на восьмой день рестимуляции *in vitro*. Разницы между вариантами антиCD20 не наблюдали ни по иммунофенотипическому профилю, ни по уровню истощения и нет ли ощущения, что, возможно, надо было делать более длительную стимуляцию в надежде уловить разницу в фенотипах?

4. На рисунке 21 показана прижизненная визуализация ксенотрансплантированных клеток линий Nalm6 при терапии CAR T. И видно, что на 12-й день опухоль значительно нарастает по сравнению с днем 5, но потом на 19-й день опухоль фактически исчезает в обеих группах, а

затем снова нарастает на день 26. Собственно, это подтверждается рисунком 21B, с чем может быть связано такое явление, почему опухоль растет на 26-й день по сравнению с днем 19, а даже в группе с целевыми CAR T?

5. Для создания CAR NK была использована конструкция, содержащая CD28, которая, как известно, опосредует явление повышенного хронического тонического сигнала и повышенную эффекторную функцию клеток. Как тонический сигналинг влияет на эффективность CAR-NK клеток? Может ли вообще быть эффективная терапия CAR-NK, если бы использовать другой известный домен 41BB, учитывая необходимость быстрого действия CAR-NK, ввиду их недолгой персистенции?

Соискатель Беловежец Т.Н. дала следующие ответы:

1. По поводу аффинности и эпитопов распознаваний антител, они действительно отличаются. Для Leu16 и 1F5 они перекрываются, и сходны с эпитопом ритуксимаба. 2F2 распознаёт малую петлю CD20. Константы их связывания достаточно схожи, они лежат в одном порядке. Поэтому вклад именно аффинности достаточно небольшой. И, к сожалению, напрямую померить тонический сигналинг достаточно сложно методически, есть разные подходы, но косвенно об отсутствии тонического сигналинга мы можем судить, что в тесте на хроническую стимуляцию антигеном все рецепторы экспрессируют маркеры истощения примерно на схожем уровне, то есть нет ситуации, когда какой-то из CAR T-клеточных продуктов значимо истощен, отличаясь от всех остальных. Поэтому однозначно утверждать об отсутствии клинического истощения, конечно, нельзя, но мы можем предполагать, что его вклад, если и есть, то он не значим.

2. В случае NK-клеточной терапии мы понимаем, что это вряд ли в ближайшее время окажется в реальной клинической практике и скорее рассчитываем, как на вспомогательное. И в случае CD19 негативных релапсов это может быть альтернативной терапией.

3. По поводу того, что CD20 CAR необходимо было дополнительно оценивать секрецию цитокинов и фенотип - это замечание абсолютно справедливо обоснованное. К сожалению, тогда не было технических возможностей, это не было реализовано.

4. Об интенсивности секреции цитокинов CD20-специфическими CAR - это очень большой вопрос для всех, кто занимается разработкой новых рецепторов. К сожалению, модели, которые позволят на *in vitro* вообще нет, оценить, насколько будет полезно, синдром выброса цитокинов после применения CAR T-клеток. А животные модели требуются крайне сложные, гуманизированные с экспрессией человеческих цитокинов. Насколько я знаю, сейчас в России таких моделей нет. Мы надеемся, что она обязательно

появится, и это будет возможно. И в текущей ситуации единственный вариант, когда мы можем действительно оценить синдром выброса цитокинов, это ранние фазы клинических воспитаний, ограниченное применение на реальных пациентах, потому что, к сожалению, ни одна мышинная модель не предсказывает в полной мере такие побочные эффекты. Поэтому, к сожалению, такого однозначного ответа, как это, предсказать нельзя. И не всегда результаты даже *in vivo* хорошо транслируются на реальную клиническую практику. Поэтому одна надежда, что появятся мышинные модели более сложные, и они будут доступны для проверки разных вариантов CAR.

4. Речь идёт о том, что после 12-го дня мы видим в обеих группах снижение люминесценции и последующее нарастание. Наша гипотеза состоит в том, что мыши иммунодефицитные, им вводятся человеческие первичные Т-клетки, модифицированные для стабильной экспрессии CAR. И среди донорских Т-клеток есть Т-клетки, которые обладают ксенореактивностью. И, возможно, здесь была ситуация, когда Т-клетки неспецифически активировались за счет мышинных тканей, что вызвало попутное уничтожение опухолевых клеток. Однако, это, наверное, еще вопрос к тому, что важно в таких экспериментах более длительно наблюдать динамику опухолевой нагрузки, чтобы не расстраиваться, что первые две недели CAR Т-терапия не работает. Нет разницы между двумя группами, однако со временем такая ксенореакция Т-клеток угасает и становится явной CAR-опосредованная цитотоксичность, и тут мы уже видим отличие, когда нерелевантный CAR не может контролировать опухолевый клетки, а релевантный CAR может.

5. Не совсем ясна на сегодняшний день оптимальная структура рецептора для NK-клеток, так как существующие структуры, они адаптированы под Т-клеточный сигнал, несут Т-клеточные костимуляторные домены, соответственно, по появляющимся данным мы видим, что, возможно, использование NK-клеточных костимулирующих доменов более оправдано и более подходит к этой ситуации, поэтому структура рецептора для CAR NK однозначно нуждается в какой-то оптимизации. В свою защиту скажу, что на момент, когда мы проводили это исследование, в ландшафте клинических испытаний на CAR NK-клетках и в целом CD20-специфических CAR T, Leu16 являлась наиболее часто встречаемой последовательностью, поэтому нам было важно немного отнормировать наши результаты на уже опубликованные, чтобы была возможность их сравнить side by side и, соответственно, поэтому был выбран такой рецептор.

В отзыве официального оппонента доктора медицинских наук Моисеева И.С. поставлены следующие вопросы:

1. Исследованные в вашей работе CAR T-клеточные продукты обладают значительной вариабельностью по клеточному составу, по составу CD4, CD8. Как данная вариабельность влияет на полученный результат?

2. Чем объяснить потерю эффективности вариантов лекарств и лекарств в тесте клинической стимуляции?

3. Как вы видите клиническое применение с точки зрения режима дозирования, с точки зрения NK-клеточной конструкции для химерного рецептора, для того, чтобы двигаться дальше в отношении разработки этого продукта.

Соискатель Беловежец Т.Н. дала следующие ответы:

1. Вопрос фенотипического состава CAR T-клеточного продукта всегда очень остро стоит, так как мы не можем на него повлиять до момента, как мы начинаем готовить CAR T-клеточный продукт. И мы видим по промышленным протоколам, что есть случаи, когда пациента не берут на производство CAR T-клеток, когда фенотипический состав его лимфоцитов не соответствует требованиям. Но так как мы не можем на это повлиять, в экспериментах использовались разные доноры, чтобы снизить вклад вот этой гетерогенности. У всех доноров были значимые отличия как в соотношениях внутри субпопуляционного состава, так и CD4, CD88. Однако есть еще вклад в процесс культивации CAR T-клеток, так как используемые цитокины и культуральные среды, они все равно вызывают некоторые изменения, и за две недели культивации CAR T-клетки, в общем, более-менее сближаются, по крайней мере, по фенотипическому составу. Соответственно, мы не влияли на этот параметр и брали несколько доноров для того, чтобы снизить именно вклад для эффекта донора на эффективность CAR T-клеточной терапии.

2. По поводу утраты биспецифическими вариантами функциональности, однозначного ответа нет. Однако мы видим, что, начиная с 5-го дня теста на хроническую стимуляцию, CAR T-клетки исчезают, они перестают существовать в лунках планшета. И, возможно, это связано с тем, что структура именно антигенраспознающего домена неоптимальная, так как там последовательно расположены два scFv. Возможно, конформационные какие-то есть сложности с тем, что возникает активация в отсутствие антигена, тонический сигналинг, так как клетка постоянно получает сигнал активироваться в отсутствие мишени, и это приводит к преждевременному истощению для клеток и их смерти. Поэтому мы надеемся, что,

оптимизировав длину и гибкость линкера этого участка, получится решить этот вопрос.

3. Это однозначно будет требовать оптимизации, точно не будет совпадать с CAR T-клеточным продуктом, но, наверное, это больше вопрос уже ранних фаз клинических воспитаний, чем доклинической разработки.

Во время заседания соискатель Беловежец Т.Н. согласилась со всеми замечаниями по оформлению диссертации, дала ответы на уточняющие и дискуссионные вопросы, приведя собственную аргументацию.

Диссертационный совет пришел к выводу о том, что диссертация представляет собой научно-квалификационную работу, которая соответствует всем требованиям «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (в актуальной редакции).

На заседании 22.06.2026 г. диссертационный совет принял решение за решение научной задачи, связанной с созданием и анализом активности CAR T- и НК-клеточных продуктов на доклинических моделях В-клеточных онкогематологических заболеваний человека, присудить Беловежец Т.Н. ученую степень кандидата биологических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 11 человек, из них 10 докторов наук по специальности 1.5.3. – молекулярная биология, участвовавших в заседании, из 13 человек, входящих в состав совета, проголосовали: за – 11, против – нет, недействительных бюллетеней – нет.

Председатель диссертационного совета
академик РАН, д.б.н.



Жимулев И.Ф.

Ученый секретарь диссертационного совета
к.б.н.

Антоненко О.В.

22 июня 2026 г.