

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кулинич Татьяны Михайловны «Разработка, доклинические и клинические исследования таргетного пептидного ингибитора RAS-ГТФазы для лечения злокачественных опухолей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Тема таргетной терапии злокачественных новообразований, особенно резистентных форм, остается одной из наиболее приоритетных задач современной онкологии. Несмотря на успехи молекулярной биологии, белки семейства RAS долгое время считались «неподдающимися» (undruggable) терапевтическому воздействию из-за особенностей их структуры и отсутствия удобных сайтов связывания. Кроме того, эффективная внутриклеточная доставка биологически активных соединений крупных молекул является одним из лимитирующих факторов при разработке новых препаратов. В связи с этим разработка инновационных подходов, таких как использование интернализуемых пептидов (CPP) для адресной доставки ингибиторов RAS-ГТФазы, является крайне актуальной. Этому вопросу, а также комплексной доклинической и клинической оценке разработанного препарата, посвящена докторская диссертация Кулинич Т.М.

Научная новизна работы убедительно обоснована. Впервые в отечественной практике:

1. С помощью методов математического моделирования и анализа межмолекулярных взаимодействий создана оригинальная концепция разработки пептидных препаратов, способных выступать в роли селективных ингибиторов основных белковых комплексов (Ras-GTP/Raf, E2F1/DP1 и др.);
2. Впервые использована технология интернализуемых пептидов (CPP) для осуществления эффективной внутриклеточной доставки функциональной последовательности;
3. Проведен полный комплекс доклинических исследований нового потенциального лекарственного препарата «Инг-Рас» (K26K), доказавший его эффективность и безопасность;

4. Впервые в мире проведены клинические испытания I/IIa фазы оригинального пептидного ингибитора Ras-GTPase методом внутрибрюшинной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIRAC), доказано статистически достоверное увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости.

Практическая значимость работы в эпоху поиска новых мишеней для лечения диссеминированных форм рака неоспорима. Результатом работы стал разработанный новый лекарственный препарат «Инг-Рас» и алгоритм его применения методом PIRAC. В случае сложной клинической ситуации – наличия высокого риска развития перитонеального канцероматоза при опухолях желудочно-кишечного тракта – применение препарата позволило увеличить показатель безрецидивной однолетней выживаемости на 29,07% ($p < 0,05$) по сравнению с группой исторического контроля, что является весьма значимым достижением и создает прочную базу для проведения клинических исследований IIb фазы и последующей государственной регистрации.

Ценность работы заключается в объективном подтверждении не только первичной эффективности, но и высокого профиля безопасности разработанного подхода. Доказанное отсутствие дозолимитирующей токсичности и крайне низкая системная абсорбция препарата (менее 100 нг/мл) при сохранении локальной противоопухолевой активности дают весомый аргумент в пользу внедрения данной технологии в клиническую практику онкологического профиля.

Основные положения, выносимые на защиту, логически вытекают из целей и задач исследования, полностью подтверждены полученными данными и статистическим анализом. Выводы работы сформулированы четко и конкретно.

Заключение

Представленная работа является крупным, методически грамотно построенным и логически завершенным исследованием, которое имеет весомое значение в онкологии и фармакологии. Оно вносит существенный

вклад в решение проблемы преодоления лечения солидных опухолей за счет разработки принципиально нового класса таргетных препаратов, способствует увеличению продолжительности жизни пациентов с высоким риском перитонеального канцероматоза и повышению вероятности долгосрочной стабилизации заболевания.

Таким образом, по актуальности, научной новизне, объему и уровню проведенного исследования, значению полученных научно-практических результатов, диссертационная работа Кулинич Татьяны Михайловны «Разработка, доклинические и клинические исследования таргетного пептидного ингибитора RAS-ГТФазы для лечения злокачественных опухолей» является законченной научно-квалификационной работой, полностью соответствует требованиям критериям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор - Кулинич Татьяна Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Главный научный сотрудник отдела лабораторной генетики
ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России,
д.м.н., профессор РАН



Цуканов Алексей Сергеевич

Подпись доктора медицинских наук, профессора РАН

Цуканова Алексея Сергеевича заверяю

Ученый секретарь ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих»
Минздрава России, к.м.н.



Хрюкин Роман Юрьевич

10.07.2026

ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А.Н. Рыжих» Минздрава России
123423, г. Москва, улица Саляма Адиля, дом 2 строение 28;
+7 (499) 199-15-67; info@gnck.ru

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кулинич Татьяны Михайловны «Разработка, доклинические и клинические исследования таргетного пептидного ингибитора RAS-ГТФазы для лечения злокачественных опухолей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность данного исследования не вызывает сомнений, поскольку, несмотря на колоссальный прогресс в таргетной терапии солидных опухолей, внутриклеточные мишени, в частности эффекторы RAS-сигнального пути, до настоящего времени оставались практически недоступными для фармакологического воздействия. Классические низкомолекулярные ингибиторы не способны преодолеть цитоплазматическую мембрану, а системная доставка биомолекул сопряжена с их быстрой деградацией и низкой эффективностью. В этом контексте разработка технологии создания пептидных ингибиторов, конъюгированных с системами внутриклеточной доставки, представляет собой прорывной подход, имеющий высокий потенциал для клинической онкологии.

Научная новизна работы носит фундаментальный характер и заключается в реализации полного цикла создания оригинального лекарственного средства: от математического моделирования структуры белковых интерфейсов и компьютерного докинга до синтеза химерных пептидов и их доклинической валидации. Ключевым элементом предложенной концепции является использование интернализуемых пептидов (CPPs) для решения проблемы трансцитоза. Автору впервые удалось создать и охарактеризовать пептидный ингибитор RAS-ГТФазы («Инг-Рас»), обладающий способностью проникать в опухолевые клетки и селективно блокировать ключевой онкогенный каскад. Особую ценность представляет проведение первых в мировой практике клинических испытаний подобного агента у пациентов с диссеминированным раком органов желудочно-кишечного тракта, что само по себе является выдающимся достижением.

Достоверность полученных результатов подтверждается методологической строгостью исследования и многоуровневой валидацией данных. Экспериментальная база включает полный цикл доклинических исследований, выполненных в соответствии с требованиями GLP, с использованием современных методов оценки фармакодинамики. Клинический раздел работы базируется на результатах исследования I/IIa фазы с использованием метода PIPAC для локорегионарной доставки препарата. Статистический анализ, основанный на методах ANOVA, тесте Краскела-Уоллеса и анализе выживаемости по Каплану-Мейеру, демонстрирует высокую степень воспроизводимости результатов. *Практическая значимость* диссертации чрезвычайно высока. Разработанная технология открывает новое направление в создании таргетных препаратов для лечения опухолей с мутациями RAS, которые составляют значительную долю в структуре заболеваемости раком желудка и толстой кишки. Созданный препарат «Инг-Рас» уже на ранних этапах клинических испытаний продемонстрировал статистически значимое увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости у тяжелой категории пациентов с перитонеальным канцероматозом. Внедрение метода PIPAC для его введения является патогенетически обоснованным решением, позволяющим достичь высоких локальных концентраций при минимизации системного воздействия. Результаты работы создают прочный фундамент для перехода к III фазе клинических исследований и последующего внедрения препарата в стандарты лечения, что способно изменить парадигму терапии данной нозологии.

Выносимые на защиту положения в полной мере изложены в оригинальных статьях в рецензируемых научных журналах, входящих в перечень изданий, рекомендованных Минобрнауки России. Полученные разработки защищены патентами на изобретение.

Структура и оформление автореферата полностью соответствуют нормативным требованиям ВАК РФ. Работа логично выстроена, объем автореферата адекватен масштабу выполненного исследования. Текст изложен

ясным научным языком, материал хорошо структурирован и иллюстрирован, что обеспечивает наглядность представления сложных экспериментальных данных.

Заключение

По данным, изложенным в автореферате, можно сделать заключение, что диссертация Кулинич Т.М. представляет собой завершенное, самостоятельное научное исследование мирового уровня, имеющее как фундаментальное, так и прикладное значение для онкологии. Работа решает сложнейшую задачу по созданию принципиально нового класса противоопухолевых средств и демонстрирует успешный переход от компьютерного моделирования к клинической апробации у пациентов. Представленная работа полностью соответствует требованиям критериям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Профессор группы профессорско-преподавательского
состава научно-образовательного центра
ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени
академика Б.В. Петровского»,
заведующая отделением противоопухолевой
лекарственной терапии Клинической Больницы №1 Медси,
д.м.н.

Мочалова А.С

14.07.26

Ученый секретарь
ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В.Петровского»
д.м.н., доцент



Михайлова А.А.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского»; 119991, Москва, Абрикосовский пер.,2, тел.: 8 (499) 248-15-55

ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кулинич Татьяны Михайловны на тему «Разработка, доклинические и клинические исследования таргетного пептидного ингибитора RAS-ГТФазы для лечения злокачественных опухолей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность работы

Актуальность представленного исследования не вызывает сомнений и обусловлена фундаментальными достижениями молекулярной онкологии, а также острой клинической потребностью в новых средствах терапии злокачественных новообразований. В тексте автореферата убедительно показано, что, несмотря на внедрение таргетных препаратов, направленных на поверхностные и некоторые внутриклеточные мишени, проблема эффективной доставки крупных биологически активных молекул внутрь клетки и воздействия на ключевые сигнальные каскады (в частности, путь RAS/MAPK) остается нерешенной. Высокая частота мутаций в генах семейства RAS при различных солидных опухолях, их ассоциация с агрессивным течением заболевания и развитием резистентности к существующей терапии диктуют необходимость поиска принципиально новых подходов. Разработка технологии создания пептидных ингибиторов с использованием математического моделирования и систем внутриклеточной доставки (интернализующих пептидов) является логичным и своевременным шагом, отвечающим вызовам современной онкологии.

Научная новизна диссертационной работы убедительно обоснована, носит комплексный характер. Впервые предложена и реализована концепция конструирования химерных пептидных ингибиторов на основе математического анализа трехмерных структур белковых комплексов и компьютерного моделирования их взаимодействий. Это позволило целенаправленно создавать молекулы с прогнозируемой биологической активностью. Ключевым решением является использование технологии интернализуемых пептидов (CPPs) для решения проблемы внутриклеточной доставки, что позволило создать первый в РФ и в мире пептидный ингибитор RAS-ГТФазы («Инг-Рас»). Особого внимания заслуживает проведение первых в мировой клинической практике испытаний подобного препарата у пациентов с опухолями ЖКТ, что само по себе является выдающимся научным достижением.

Достоверность полученных результатов обеспечивается методологической строгостью и многоэтапностью исследования. В работе последовательно реализован полный цикл разработки лекарственного средства: от компьютерного моделирования и синтеза библиотеки пептидов до масштабных доклинических испытаний по стандартам GLP и клинических исследований I/IIa фазы. Выводы базируются на большом объеме экспериментальных данных, полученных с использованием современных

методов (проточная цитометрия, ПЦР в реальном времени, ВЭЖХ-МС/МС, ксенографтные модели). Статистическая обработка данных проведена корректно, с использованием адекватных методов (ANOVA, тест Краскела-Уоллеса, метод Каплана-Мейера). Проведена сравнительная оценка с историческим контролем, что позволяет объективизировать клиническую эффективность. Комплексные токсикологические исследования, не выявившие значимых побочных эффектов в широком диапазоне доз, а также отсутствие дозолимитирующей токсичности в клинических испытаниях, дополнительно подтверждают надежность и воспроизводимость представленных данных.

Практическая значимость работы чрезвычайно высока. Разработан новый технологический подход к созданию противоопухолевых препаратов, который может быть экстраполирован на другие молекулярные мишени. Создан и внедрен в клиническую практику инновационный лекарственный препарат «Инг-Рас», который уже на ранних стадиях испытаний продемонстрировал удовлетворительный профиль безопасности и статистически значимое увеличение показателей безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с распространенным раком желудка и толстой кишки. Применение метода РИАС для его введения является рациональным решением для локального контроля перитонеального канцероматоза. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения препарата и его последующего внедрения в широкую онкологическую практику, что позволит улучшить результаты лечения одной из самых тяжелых категорий онкологических больных.

Структура и оформление автореферата диссертации

Автореферат составлен логично, последовательно и в полном соответствии с требованиями ВАК. Структура работы четко отражает все этапы исследования: от обоснования актуальности до формулировки выводов и практических рекомендаций. Объем автореферата и диссертации пропорционален масштабу выполненной работы. Текст изложен научным литературным языком, корректно иллюстрирован таблицами и графиками, что способствует наглядному представлению сложных экспериментальных данных.

Заключение

Представленный на соискание ученой степени доктора медицинских наук автореферат диссертации Кулинич Т.М. свидетельствует о выполнении масштабного, фундаментального и практически значимого исследования. Работа решает важную научную проблему по созданию нового класса противоопухолевых средств и представляет собой успешный пример трансляционной ~~медицины~~ — от компьютерного моделирования до клинической апробации. Полученные результаты обладают высокой степенью новизны, достоверности и практической ценности, автореферат полностью раскрывает содержание диссертационной работы. По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и научно-практической значимости результатов, диссертационная работа полностью соответствует

требованиям критериям п.9 «Положения о присуждении учёных степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 №335, от 01.10.2018 №1168, от 20.03.2021 №426, от 26.09.2022 №1690), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а сам автор - Кулинич Татьяна Михайловна заслуживает присуждения искомой ученой степени доктора медицинских наук по научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Заведующий лабораторией молекулярно-генетической
диагностики № 2 Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
доктор медицинских наук

Кекеева Татьяна Владимировна

15.07.2026

Личную подпись д.м.н. Кекеевой Татьяны Владимировны заверяю:

Ученый секретарь Федерального государственного бюджетного
научного учреждения «Медико-генетический научный центр
имени академика Н.П. Бочкова»,
кандидат медицинских наук

Воронина Екатерина Сергеевна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова»
115522, Москва, ул. Москворечье, дом 1, +7 (495) 111-03-03; registratura@med-gen.ru