



Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ТИХООКЕАНСКИЙ ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. Г.Б. ЕЛЯКОВА
Дальневосточного отделения Российской академии наук
(ТИБОХ ДВО РАН)

690022, г. Владивосток, проспект 100 лет Владивостоку, 159
Тел.: 7(423) 231-14-30; факс: 7(423) 231-40-50, электронная почта: office@tiboc.dvo.ru, www.tiboc.dvo.ru
ОКПО 02698170, ОГРН 1022502129540, ИНН 2539001223, КПП 253901001

№ 16146-227 от 31.07.2026
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Тихоокеанский институт биоорганической
химии им Г.Б. Елякова
Дальневосточного Отделения Российской
академии наук
д.х.н., член-корреспондент РАН
П.С. Дмитриенко



«31» июля 2026 г.

**Отзыв ведущей организации на диссертацию Прошкиной Галины Михайловны
«Мультифункциональные конструкции для адресной противораковой терапии и
диагностики», представленную на соискание ученой степени доктора биологических
наук по специальности 1.5.3 – «Молекулярная биология».**

Актуальность

Одним из важных подходов к иммунотерапии рака является использование моноклональных антител и их конъюгатов с цитостатиками. В качестве примера таких конъюгатов можно упомянуть противоопухолевые лекарства ведотины на основе антител и производных морских токсинов, применяемые для терапии некоторых опухолей, в том числе у пациентов с неоперабельными опухолями. С другой стороны, применение моноклональных антител имеет существенные ограничения. В частности, из-за больших молекулярных масс (150-200 тысяч дальтон) и плохого проникновения антител в клетки оно не позволяет в ряде случаев лечить заболевания, вызванные солидными опухолями. Недостатком такого метода также является высокая стоимость производства моноклональных антител и препаратов на их основе.

Диссертация Галины Михайловны Прошкиной посвящена разработке принципиально новых подходов к иммунотерапии и диагностике опухолевых заболеваний, лишенных вышеупомянутых недостатков, а именно созданию новых молекулярных конструкций с

участием неприродных каркасных белков Дарпинов, полученных методами биоинженерии и имеющих приблизительно в 10 раз меньшие биомассы, чем антитела. Некоторые дарпины (DARPinS, от англ. Designed Ankyrin Repeat Proteins), которые были открыты швейцарским молекулярным биологом Андреасом Плюктуном (A. Pluckthun), являются миметиками антител. На основе этих соединений уже созданы кандидатские медицинские препараты, которые в настоящее время проходят клинические испытания при лечении возрастной макулярной дегенерации и некоторых разновидностей злокачественных опухолей.

Уникальные молекулярные конструкции, созданные Г.М. Прошкиной и её коллегами для их использования в лечении и диагностике рака, содержат новые структурные компоненты по сравнению с ранее известными дарпин-содержащими молекулярными комплексами. Дополнительно к дарпин-антигенному взаимодействию в этой диссертационной работе используются другие принципы специфического молекулярного узнавания. Универсальность платформы DARPinS в качестве инструмента направленной доставки физиологически активных агентов в опухоли была продемонстрирована на примере липосом, неорганических наноструктур, включая золотые наноглобулы и наностержни, и белковых токсинов.

Научная и практическая значимость

Результаты диссертационного исследования демонстрируют большой потенциал дарпинов для создания мультимодальных противораковых средств. Более того, в них предлагаются новые стратегии тераностики для применения в онкологии. К несомненным крупным достижениям следует отнести предложенную в диссертации двухступенчатую систему доставки цитотоксических соединений в опухолевые клетки с применением пары барназа (микробиальная РНКаза) и её ингибитор барстар. Барназа-барстарное связывание хорошо известно из работ научного консультанта диссертации академика РАН Сергея Михайловича Деева. Двухступенчатая система доставки с использованием дарпинов и адаптерной пары барназа-барстар превосходит по эффективности классическую одноступенчатую систему доставки. Система заключается в доставке при внутривенном введении подопытным животным сначала т.н. адресного модуля — комплекса опухоли-специфичного ДАРПИна и Барстара, а потом после его накопления в опухоли и выведения избытка с кровотоком на втором этапе доставки выполняют обработку животных липосомами, загруженными модифицированным цитотоксином синегнойной палочки (PE-40), на поверхности которых закрепляли барназу, образуя т.н. цитотоксический модуль. Отсутствие эндогенных ингибиторов и мишеней для барназы или барстара в организме млекопитающих, быстрая кинетика взаимодействия этих двух белков *in vivo* и лёгкость получения молекулярных конструкций на их основе с направляющими модулями заданной

специфичности позволяют расценивать предложенный в диссертации подход как многообещающую стратегию в таргетной терапии рака.

Разработка в диссертационной работе молекулярных конструкций с применением адресных терапевтических агентов, специфичных к различным опухоль-ассоциированным антигенам, открывает путь к преодолению трудностей, связанных с адаптивной резистентностью опухолей при онкотерапии.

Еще одно крупное достижение диссертационной работы состоит в создании новых подходов для фотодинамической терапии рака, в том числе основанных на биолюминесцентном резонансном переносе энергии (BRET). В основе метода лежит безызлучательный диполь-дипольный перенос энергии от окисленной формы люциферезы к флуорфору. При реализации этой стратегии были использованы генно-инженерная форма люциферазы NanoLuc и белковый фототоксин miniSOG. Разработанная молекулярная конструкция может быть доставлена к опухолям определенного типа либо в виде гена в составе псевдотипированных вирусов, либо в виде белка в составе липосом. Было показано, что этот подход является действенной альтернативой системам с внешней фотоактивацией и обладает такими преимуществами как таргетность, биосовместимость и адаптивность (благодаря легкости перенацеливания на заданные опухолевые антигенные детерминанты).

Кроме того, в работе Г.М. Прошкиной были изучены также золотые наносферы, стабилизированные Дарпином 9-29, и аналогичные золотые наностержни для их применения в фотодинамической терапии. Показано их противоопухолевое действие на HER2-положительные опухоли. Разработана также целая линейка других перспективных конструкций и новых подходов к терапии и диагностике онкологических заболеваний.

Достоверность и обоснованность полученных результатов и выводов.

Результаты выполненного исследования были получены с применением большого числа современных молекулярно-биологических и физико-химических методов, включая методы генной инженерии и белковой химии, поверхностный плазмонный резонанс, конфокальную микроскопию, применение различных флуоресцентных агентов для визуализации опухолей и многое другое. Все принципиально важные результаты были опубликованы в авторитетных научных изданиях и неоднократно обсуждались на научных конференциях, семинарах, коллоквиумах и отчетных материалах Института. Выводы сомнений не вызывают.

Структура и содержание работы

Диссертация представлена в виде научного доклада и основана на 51 публикации в профильных международных и российских научных журналах, индексируемых в базах

данных Web of science, Scopus и РИНЦ. Работа состоит из 6 глав, каждая из которых представляет цикл завершенных исследований, проведенных при определяющем участии или под руководством Г.М. Прошкиной. Помимо основных глав, диссертация также содержит вводную часть, заключение. 22 рисунка, иллюстрирующих ключевые результаты, выводы, четко суммирующие итоги работы, список публикаций автора по теме диссертации, список цитированной научной литературы, включающий 86 источников, и благодарности, в которых автор выражает признательность всем причастным к работе. Общий объем диссертации 69 страниц.

Замечания по диссертационной работе

Принципиальных замечаний нет. Тем не менее хотелось бы обратить внимание на следующие моменты:

1. При обсуждении функциональной активности гибридного белкового токсина DARP-PE40 в главе I представляется не вполне удачным выбор иллюстративного материала: очень детально описано изучение механизма внутриклеточного транспорта DARP-PE40 с убедительными результатами экспериментов по конфокальной микроскопии. Вместе с тем такой принципиальный результат как эффективность противоопухолевой активности *in vivo* не проиллюстрирован экспериментальными данными, а лишь упомянут вскользь в тексте (с. 13: «В экспериментах *in vivo* DARP-PE40 ингибировал рост HER2-положительных подкожных ксенографтов на основе аденокарциномы молочной железы человека, причем эффективность торможения роста опухолевого узла коррелировала с увеличением дозировки или продолжительностью лечения»).

2. Одной из основополагающих методик диссертации является конъюгация адресного модуля с поверхностью липосом. Помимо качественных методов определения связывания адресного модуля с целевым антигеном (конфокальная микроскопия, проточная цитометрия) можно бы привести количественные методы, доказывающие эффективность конъюгации.

Удивительно, что работа почти не содержит неточностей и опечаток. Как уже указывалось, высказанные пожелания носят непринципиальный характер и не умаляют неоспоримых весомых достоинств представленного труда.

Заключение

Диссертационная работа Галины Михайловны Прошкиной «Мультифункциональные конструкции для адресной противораковой терапии и диагностики» выполнена на высоком экспериментальном уровне с применением современных междисциплинарных подходов и представляет собой законченное научное исследование, которое по своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости полностью соответствует

требованиям, предъявляемым к докторским диссертациям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 № 842 (в современной редакции со всеми изменениями и дополнениями), а ее автор Прошкина Галина Михайловна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3. - «Молекулярная биология».

Отзыв ведущей организации на диссертацию Г.М. Прошкиной был заслушан, обсужден и утвержден на открытом научном семинаре (коллоквиуме) отдела биосинтеза и низкомолекулярных биорегуляторов Тихоокеанского института биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук. В нем приняли участие 25 сотрудников Института, в том числе 8 докторов наук. Вопросы задавали и участвовали в обсуждении отзыва 5 сотрудников. Протокол коллоквиума – No 74 от 17 июля 2026 г.

Отзыв подготовил научный руководитель ТИБОХ ДВО РАН

академик РАН _____ Валентин Аронович Стоник

Почтовый адрес: 690041, Приморский край, Владивосток,
пр-т. 100-летия Владивостока, 159/2
Телефон: +7(423)231-14-30
E-mail: stonik@piboc.dvo.ru

