

ОТЗЫВ

официального оппонента, академика РАН, профессора, доктора химических наук, научного руководителя Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химической биологии и фундаментальной медицины им. Д. Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук (ФГБУ ИХБФМ СО РАН),
Власова Валентина Викторовича,
на диссертационную работу в виде научного доклада 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 работы

Онкологические заболевания, в силу своей сложной биологической природы, создающей фундаментальные преграды для эффективного лечения, продолжают оставаться одной из глобальных проблем современной медицины.

Последняя четверть минувшего столетия положила начало таргетной терапии на основе моноклональных антител (МАТ), и сегодня уже невозможно представить лечение многих онкологических заболеваний без применения этих лекарств. Без преувеличения можно сказать, что словосочетание «прецизионная терапия» теперь не просто модный термин, а рутина врача-химиотерапевта. Тем не менее, в случае воздействия на солидные опухоли, несмотря на высокую специфичность, терапевтический потенциал МАТ ограничен следующими недостатками: 1) МАТ представляют собой крупные биомолекулы, что лимитирует их экстравазацию и ограничивает проникновение в ткани, 2) гетерогенное распределение в опухоли также является существенным недостатком, приводящим к неэффективности лечения и развитию резистентности, 3) цитотоксичность МАТ зависит от эндогенных иммунных механизмов, которые могут быть нарушены или отсутствовать в микроокружении опухоли.

Несмотря на все усилия современной практической онкологии, глобальные показатели заболеваемости растут (причем, во всех возрастных группах), и, таким образом, потребность в высокоспецифичных, мощных и долговременных терапевтических стратегиях является более чем актуальной задачей.

Достижения в области белковой инженерии, использующие высокопроизводительный скрининг синтетических библиотек, позволяют не просто совершенствовать природные биомолекулы, но и получать белки *de novo*, превосходящие свои природные аналоги по специфичности, эффективности и терапевтической применимости. По мере развития этой области, в том числе с привлечением современных возможностей вычислительного моделирования, потенциал для создания инженерных связывающих скаффолдов для терапии рака, способных взаимодействовать со специфическими для опухоли антигенами,

нарушать онкогенную сигнализацию или доставлять цитотоксические вещества, продолжает расти, знаменуя новую эру в прецизионной медицине.

Работа Г.М. Прошкиной посвящена развитию парадигмы использования альтернативных антителам инженерных скаффолдов, что, безусловно, является горячей точкой современных исследований и будет продолжать развиваться, поскольку потенциально предлагает решения для многих фундаментальных проблем.

Научная новизна и практическая значимость

Работа включает создание широкого спектра мультифункциональных соединений для онкотераностики с использованием небольших искусственных белков на основе анкириновых повторов, высокоспецифичных к прогностически важным онкомаркерам HER2 и EpCAM, и демонстрирует функциональную успешность полученных конструкций в различных приложениях *in vivo*, однозначно доказывая жизнеспособную альтернативу скаффолдов антителам в качестве байндеров.

Концепция претаргетинга (двухступенчатой доставки), которая изначально была разработана для снижения лучевой нагрузки на организм во время радионуклидной диагностики, в диссертации Г.М. Прошкиной заиграла новыми красками, будучи использованной для задач противораковой терапии. Предварительное нацеливание на опухоль высокой дозы нетоксичного адресного модуля с последующим введением комплементарного адресному модулю токсичного агента позволяет повысить специфичность накопления в целевом участке воздействия и снизить общетоксическую нагрузку на организм. В диссертации Г.М. Прошкиной эффективность концепции претаргетинга продемонстрирована для опухолей различного молекулярного профиля с использованием адаптерной пары барназы и барстара, обладающих исключительно высокой константой связывания и быстрой кинетикой взаимодействия. Весомым преимуществом разработанной системы является ее модульность: для компонентов адаптерной пары можно получать белковые гибриды с любыми направляющими модулями требуемой специфичности.

Еще одна яркая глава диссертации Г.М. Прошкиной – генетически кодируемая система на основе BRET-пары NanoLuc-miniSOG для «самоактивируемой» фотодинамической терапии (ФДТ). Известно, что глубина проникновения возбуждающего света в ткани – «ахиллесова пята» ФДТ. Данное исследование предлагает новую стратегию терапии, не зависящую от внешнего источника света, и значит, от глубины проникновения, что кардинально расширяет границы применимости ФДТ. Кроме того, преимуществами данной системы перед традиционными химическими фотосенсибилизаторами является

возможность превосходной пространственной точности как адресной доставки, так и субклеточного таргетирования. Также хочу отметить влияние результатов этой работы на научные исследования мирового сообщества. Во-первых, отмечу, что данные результаты высоко цитируются. Кроме того, принцип разработанной Г.М. Прошкиной генетически кодируемой системы на основе BRET-пары NanoLuc-miniSOG был адаптирован исследователями для субклеточных омиксных исследований и использован для фотокаталитической маркировки белков при изучении субклеточной организации протеома [R. Wang et al. Bioluminescence-activated proximity labeling for spatial multi-omics. *Chem (Cell Press journal)*, 2025].

Поскольку функциональная активность разработанных тераностических наноконструкций на основе скаффолдных белков успешно продемонстрирована автором в форматах новых терапевтических подходов, полагаю, что полученные результаты имеют высокий потенциал для трансляции в клиническую практику.

Структура и содержание работы

Колоссальный экспериментальный материал, представленный Г.М. Прошкиной в 51 рецензируемой публикации и охватывающий такие, на первый взгляд, отдаленные области как фотодинамическая и фототермическая терапия, синтез золотых наночастиц, дизайн и получение противораковых белковых токсинов, элегантно структурирован в виде шести глав, изложенных лаконично, но ёмко в виде реферата к научному докладу.

Замечания

Поскольку представленный к защите материал полностью опубликован, т.е. уже прошел процедуру независимого внешнего рецензирования, найти что-то критическое и существенное довольно сложно. На мелочах останавливаться не считаю нужным.

Заключение

Диссертационная работа Галины Михайловны Прошкиной является законченным выполненным на самом современном уровне, высококвалифицированным, научным исследованием, которое вносит значительный вклад в развитие экспериментальной онкологии.

По своей актуальности, научной и практической значимости, объему экспериментального материала и достоверности выводов диссертация Прошкиной Галины Михайловны полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора биологических, согласно пп. 9-14 «Положения о порядке

присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с актуальными изменениями и дополнениями), а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.3.5. – «Молекулярная биология».

академик РАН, профессор, доктор химических наук,
научный руководитель Федерального государственного
бюджетного учреждения науки Института химической
биологии и фундаментальной медицины им. Д. Г. Кнорре Сибирского отделения
Российской академии наук (ФГБУ ИХБФМ СО РАН) В.В. Власов

В.В. Власов

Контактные данные:

Телефон: +8(383) 363-51-15

Email: vlasov@1bio.ru

Почтовый адрес: 630090, г. Новосибирск,
пр. ак. Лаврентьева, д.8,
ФГБУН ИХБФМ СО РАН

21.09.2026

Подпись В.В. Власова удостоверяю.

Ученый секретарь

Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института химической биологии и фундаментальной медицины
им. Д. Г. Кнорре Сибирского отделения Российской академии наук

к.б.и.
МП

Е.Б. Логашенко

