

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора Покровского Вадима Сергеевича на диссертационную работу Прошкиной Галины Михайловны **«Мультифункциональные конструкции для адресной противораковой терапии и диагностики»**, представленную к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология

Актуальность темы диссертационной работы

Основной задачей терапии злокачественных новообразований остается повышение ее эффективности, снижение токсичности и максимальное подавление способности злокачественных опухолей к инвазии и метастазированию. Соответственно, в последние десятилетия прогресс в современной онкологии тесно связан с применением таргетных лекарственных препаратов, механизм действия которых основан на специфическом распознавании молекулярных аномалий, характерных для опухолевых клеток.

Научная работа Галины Михайловны Прошкиной посвящена разработке таргетных противоопухолевых мультифункциональных конструкций на основе скаффолдных белков. Актуальность создания противораковых препаратов на основе скаффолд-белков обусловлена необходимостью преодоления ограничений традиционной терапии и классических моноклональных антител. Поиск альтернативных белковых платформ — одно из самых динамично развивающихся направлений современной таргетной онкологии и биоинженерии.

Таргетные пептиды рассматриваются как альтернативное средство для доставки диагностических агентов и(или) лекарственных препаратов. Существенное преимущество скаффолд-белков перед антителами представляет их меньший размер (от 1 до 15 кДа), благодаря чему они хорошо диффундируют в ткани, не являются иммуногенными, быстро выводятся из крови и хорошо переносятся пациентами.

Еще одно преимущество каркасных белков состоит в легкости и экономически выгодном синтезе: такие молекулы получают в результате химического синтеза или путем низкозатратного бактериального производства, а также возможности многогранного конъюгирования с агентами для визуализации и лекарственными препаратами, наночастицами для адресной доставки. Кроме того, эти соединения способны восстанавливать свои свойства и высокую аффинность к молекулярным мишеням после термической или химической денатурации. Скаффолдные белки обеспечивают дополнительные перспективные способы лечения для современной персонализированной медицины, таким образом, тема исследования, несомненно, чрезвычайно актуальна.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые комплексно продемонстрированы широкие возможности инновационных модулей неиммуноглобулиновой природы DARPin как платформы для получения адресных противораковых конструкций. Новые подходы,

включающие двухступенчатую доставку высокотоксичных соединений, биспецифическое воздействие на опухолевый очаг, генетически кодируемую самовозбуждающуюся систему ФДТ для элиминации глубинных опухолей, позволяют преодолеть ограничения традиционной противоропуховой терапии: развитие резистентности к таргетным препаратам, высокую токсичность и недостаточную глубину проникновения возбуждающего излучения при фотодинамической терапии.

Автором впервые показаны преимущества двухэтапного метода доставки цитотоксических агентов для лечения HER2- или EpCAM-положительных опухолей перед монотерапией: потенцирование противоракового эффекта ($TGI \sim 92\%$ против $TGI_{DARF-Lip(Bn)} 84\%$, $TGI_{EC1-LoPE} \sim 75\%$), что позволяет преодолеть устойчивость опухоли к монотаргетным препаратам.

Предложены качественно новые стратегии лечения, превосходящие традиционные методы по эффективности и безопасности. Впервые предложена концепция с использованием генетически кодируемой системы двух белков люциферазы NanoLuc и белкового фотосенсибилизатора miniSOG для фотодинамической терапии на основе биолуминесцентного резонансного переноса энергии. BRET-индуцированный противораковый эффект доказан как на модели подкожной ксенографтной опухоли, так и на варианте глубинных внутрибрюшинных диссеминированных опухолей: введение фуримазина мышам с ксенотрансплантатами на основе BT-474/NanoLuc-miniSOG-методом достоверно замедляет рост опухолей приблизительно в 3.8 раза по сравнению с контролем, индекс ингибирования роста опухоли при этом составляет 72%. Показана возможность использования разработанной системы в составе псевдотипированных лентивирусов: значительное торможение роста опухоли с $TGI 67\%$ у мышей с HER2-положительными подкожными опухолями при воздействии HER2-специфичными лентивирусами, несущими ген NanoLuc-miniSOG, в комбинации с Rf и фуримазином.

Впервые разработана и подробно исследована система двухступенчатой доставки цитотоксических агентов на основе пары барназа-барстар. Доказана эффективность системы претаргетинга: при двухступенчатой доставке эффективность PE40 в случае HER2-таргетинга выше примерно в ~ 7 (6,7) раз по сравнению с группой активного таргетинга и выше в 2,5 раза для EpCAM-таргетированной системы.

Таким образом, исследованные мультифункциональные конструкции на основе скаффолдных белков, безусловно, можно рассматривать как основу для разработок инновационных таргетных препаратов, более эффективных и безопасных для здоровых тканей.

Теоретическая и практическая значимость работы

Настоящее диссертационное исследование раскрывает многогранный потенциал скаффолдных белков класса DARPins, выступающих в роли универсальной платформы для разработки разнообразных противоопухолевых многофункциональных систем.

Отличительными чертами DARPins, способствующими их широкому применению, являются структурная стабильность, упрощающая их связывание с наноматериалами, возможность генетического конструирования гибридов DARPins с белками-токсинами и флуоресцентными белками, а также эффективность их получения в бактериальных системах. Эти свойства позволяют рассматривать адресные скаффолды как перспективное направление в наномедицине.

В работе убедительно продемонстрированы значительные перспективы конструирования многоцелевых противоопухолевых систем на основе скаффолдных белков DARPins, возможности разработки инновационных, действенных и безопасных терапевтических методов, в частности, биспецифического воздействия на раковый очаг, поэтапной доставки сильнодействующих цитотоксических агентов, а также генетически кодируемой самовозбуждающейся системы фотодинамической терапии, направленной на лечение глубоко расположенных опухолей. Предложенные стратегии и сконструированные системы обладают высоким потенциалом для дальнейшего внедрения в клиническую практику. Это, в свою очередь, проложит дорогу к разработке нового поколения диагностических и терапевтических средств для борьбы с онкологическими заболеваниями.

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертационная работа Г.М. Прошкиной представлена в формате научного доклада и содержит шесть глав, в каждой из которых изложены результаты завершённых и полностью опубликованных исследований. Основное содержание работы предваряет введение, демонстрирующее актуальность темы, цели и задачи исследования, научную новизну диссертационной работы, ее теоретическую и практическую значимость. Кроме того, во введении охарактеризован личный вклад автора, описаны методология и методы исследования, перечислены основные положения, выносимые на защиту, указаны степень достоверности и апробация результатов, структура и объем диссертации.

В 1-й главе охарактеризованы адресные конструкции на основе скаффолдных белков с анкириновыми повторами DARPins для анти-HER2-терапии. Продемонстрированы преимущества адресных скаффолдов на основе DARPins, позволяющие обосновать перспективность и универсальность их использования как в наномедицине, так и в адресной противораковой терапии, и рассматривать их как серьезную альтернативу традиционно используемым антителам: легкость получения на генетическом уровне гибридов DARPins с белковыми токсинами и флуоресцентными белками, простота и экономичность выделения в бактериальной системе, стабильность структуры DARPins, облегчающая их конъюгацию с наноматериалами. Показана высокая цитотоксичность гибридных белков на основе фрагмента псевдомонадного экзотоксина А в отношении HER2-положительных клеток, возможность использования DARPins в составе тераностических конструкций с флуоресцентным белком mCherry при сохранении высокой специфичности взаимодействия с HER2, цитотоксический эффект гибридных конструкций с фототоксичными белками на основе домена LOV (light, oxygen and voltage) рецептора синего света растений miniSOG с высокой аффинностью к HER2.

Вторая глава посвящена биспецифической терапии на основе DARPins, направленных к различным опухоль-ассоциированным антигенам. Описаны преимущества векторных молекул на основе скаффолдных белков с анкириновыми повторами DARPins. Продемонстрированы подходы двойного таргетирования, основанные на распознавании различных антигенов на поверхности раковых клеток, в частности, вариант биспецифической терапии на основе HER2-специфичных липосом, загруженных рибонуклеазой барназой из *Bacillus amyloliquefaciens*, и ЕpCAM-специфичного токсина на основе низкоиммуногенного варианта экзотоксина А синегнойной палочки LoPE. Описан метод получения DARPins-модифицированных

липосом, специфичных к онкомаркерам HER2/ЕpCAM и загруженных белковыми токсинами, низкомолекулярными соединениями, пептидно-нуклеиновыми кислотами, а также процесс функционализации внешней поверхности липосомы адресным модулем. Приведены доказательства преимуществ стратегии биспецифической терапии, продемонстрированные в опытах *in vivo* на модели подкожных ксенографтов.

В третьей главе предложена система претаргетинга на основе пары барназа-барстар как оптимизация способов доставки адресных противораковых агентов. Описаны получение и структура DARPin-модифицированных липосом, загруженных барназой. Продemonстрирована антигенная специфичность *in vitro* компонентов таргетной системы, дана исчерпывающая функциональная характеристика компонентов для биспецифической терапии, доказано специфическое накопление в опухоли протеолипосом и адресного токсина EC1-LoPE. Методом оптического биоимиджинга доказана способность барназы и барстар взаимодействовать *in vivo*.

В четвертой главе предложена генетически кодируемая система, основанная на биолюминесцентном резонансном переносе энергии (BRET), для фотодинамической терапии. Охарактеризованы HER2-специфичные липосомы, загруженные белковой BRET-парой для BRET-индуцированной ФДТ. В качестве BRET-пары выбраны генно-инженерная люцифераза NanoLuc и белковый фототоксин miniSOG. Представленная концепция таргетной самовозбуждающейся системы ФДТ, с одной стороны, преодолевает проблему ограниченной глубины проникновения возбуждающего света и, с другой стороны, позволяет доставлять большое количество терапевтических молекул непосредственно в раковую клетку.

BRET-система на основе белка NanoLuc-SOPP3 исследована *in vivo* на мышинной модели с HER2-положительным подкожными опухолями, продемонстрирована эффективность накопления NanoLuc-SOPP3 в опухоли. Представлены данные, убедительно доказывающие, что таргетный модуль не только обеспечивает быстрое накопление препарата в опухоли, но и предотвращает его накопление в жизненно важных органах. Продemonстрирована эффективность данной системы на модели глубоко расположенных опухолей перед традиционной фотодинамической терапией.

В пятой главе диссертации описаны опухолеспецифические конструкции для адресной доставки наночастиц золота: золотые наносферы и наностержни для адресной ФТТ. Убедительно показано, что инкубация частиц с DARPin₉₋₂₉ приводит к образованию стабильной белковой короны на поверхности частицы, которая предотвращает частицы от агрегации в физиологических условиях.

Шестая глава диссертации посвящена разработке адресных сенсоров для оптического биоимиджинга. Предложен сенсор DARP-ABD-Cy5.5, служащий надежным инструментом для доклинической оценки роста или регрессии HER2-положительной опухоли во время тестирования противораковых препаратов.

Каждая глава подробно проиллюстрирована. Диссертация содержит 22 рисунка. Объем диссертации составляет 69 страниц.

В заключении автор подчеркивает большое значение проведенных исследований, уделяя особое внимание практическому потенциалу разработанных многофункциональных адресных конструкций, способных стать основой нового поколения противораковых лекарственных средств.

Диссертационную работу завершают выводы, список опубликованных работ, перечень использованной литературы и благодарности автора.

Полнота публикаций по теме диссертационной работы

Все результаты диссертационной работы опубликованы в престижных рецензируемых научных журналах, относящихся к K1-K2, среди которых *Light: Science & Applications* (IF 23.1), *Journal of Controlled Release* (IF 11.5), *ACS Applied Materials & Interfaces* (IF 8.5), *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (IF 4.3), и имеют более 1300 цитирований. По теме диссертации опубликована 51 работа, из них 24 статьи в иностранных журналах.

Соответствие диссертационной работы паспорту научной специальности

Диссертационная работа Прошкиной Г.М. соответствует паспорту научной специальности 1.5.3 – Молекулярная биология, а именно пунктам: п. № 2; п. № 5, п. № 6.

Вопросы и замечания

Работа в целом выполнена на очень высоком методическом уровне, однако в процессе ознакомления возник ряд технических или дискуссионных замечаний, которые не снижают её научной ценности.

- 1) В качестве основных мишеней для направленной доставки исследованы Her2 и EpCAM. Между тем EpCAM является панэпителиальным опухоль-ассоциированным, но не опухолеспецифическим антигеном; системное воздействие на него потенциально затрагивает нормальные EpCAM-положительные эпителиальные ткани, а для полноразмерных анти-EpCAM-антител ранее была описана тяжелая токсичность, включая панкреатит¹. Кроме того, следует учитывать, что нормальные ткани мыши не воспроизводят человеческие уровни HER2 и/или EpCAM, пространственный профиль и аффинность взаимодействия этих мишеней с разработанными агентами, поэтому модели почти неизбежно завышают селективность и не позволяют полноценно оценить системную токсичность. В работе эффективность EpCAM-специфичного EC1-LoPE исследована только на опухолевой модели, не показано безопасное воздействие на нормальные ткани, физиологически экспрессирующие HER2 или EpCAM на уровне человека. В перспективе целесообразно определить связывание EC1-LoPE с нормальными EpCAM-положительными тканями и безопасность системного введения и оценить диапазон терапевтических доз.
- 2) В главе 2 описана схема биспецифической терапии, хотя использованы два самостоятельных моноспецифических препарата — HER2-направленные липосомы DARP-Lip(Bn) и EpCAM-направленный иммунотоксин EC1-LoPE. Одна биспецифическая молекула, одновременное распознавание двух антигенов одним агентом или принцип AND-gate в этой системе отсутствуют. Почему данная система определена автором как биспецифическая, а не как комбинированная терапия двумя агентами, нацеленными на различные мишени? Почему автор считает, что ее преимущество обусловлено именно совместным распознаванием HER2 и

¹ <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.2.1362>

ЕpCAM, а не простым суммированием действия двух независимых препаратов, обладающих цитотоксическим действием?

- 3) Заявлено (стр. 16), что действие одновременно на две мишени должно преодолевать гетерогенность экспрессии HER2 и ЕpCAM. На теоретическом уровне с этим выводом можно согласиться, однако основной эксперимент (стр. 19-20) выполнен на одной линии BT-474, одновременно положительной по обоим мишеням, без смеси HER2+/ЕpCAM-, HER2-/ЕpCAM+, двойноположительных и двойноотрицательных клонов. Неясно, на каком основании результат интерпретирован как подход к преодолению устойчивости при монотаргетной терапии. В каких экспериментах непосредственно показано, что комбинация уничтожает разные субклоны, предотвращает селекцию антиген-негативной популяции и сохраняет эффективность при пространственно неоднородной экспрессии мишеней, а не просто сильнее повреждает исходную опухоль, несущую обе мишени? Была ли гибель положительных по одному из антигенов, по обоим антигенам и отрицательных субпопуляций оценена отдельно?
- 4) Для сочетания DARP-Lip(Bn) и EC1-LoPE значение TGI составило 92% против 84% и 75% для указанных агентов в монорежиме (стр. 19-20) при $n = 4$. Этот эффект сложно оценивать как потенцирование и даже как аддитивный эффект, при этом результаты исследований этой комбинации положены в основу общего вывода об усилении терапии. Для различения синергии, аддитивности и антагонизма целесообразны развернутые исследования зависимости доза-эффект компонентов и их смесей, изоболограммы или комбинационный индекс, основанный на законе действующих масс. Были ли рассчитаны CI для разных долей пораженных клеток и фиксированных соотношений препаратов либо показатели Bliss/Loewe, и если нет, то на каком количественном основании результат назван потенцированием?
- 5) Показано (стр. 31-34), что фуримазин вызывает гидропическую дистрофию и некроз гепатоцитов, а группа NanoLuc + фуримазин демонстрирует собственный TGI около 30%; при этом в публикациях автора² описана токсичность фуримазина *in vitro* и *in vivo* и морфологические изменения в нескольких органах. В выводах диссертационной работы при этом постулируется BRET-индуцированный противоопухолевый эффект. Как отделен самостоятельный вклад в противоопухолевую активность фуримазина и продукта его NanoLuc-зависимого окисления фуриамида от фотодинамического компонента? Как оптимизирован интервал между введением липосом и каждой дозой фуримазина, какова локальная концентрация субстрата рядом с NanoLuc и как доказано, что терапевтическая схема максимизирует BRET, а не системную экспозицию токсичного субстрата? Были ли в экспериментах контрольные группы (BT-474 + фуримазин + рибофлавин, NanoLuc-miniSOG + фуримазин без рибофлавина, NanoLuc-miniSOG без

² <https://doi.org/10.1134/S1068162018020085>; <https://doi.org/10.1038/s41377-022-00729-4>

фуримазина и прямой контроль фуриамида)? Аналогичный вопрос (наличия необходимых контрольных групп) возникает при анализе эксперимента на DARP-Lip(NanoLuc-SOPP3 (стр. 37-39). Почему автор приходит к выводу, что TGI 78% обусловлен именно BRET-активацией SOPP3, а не совокупностью токсичности субстрата, действия отдельных белков, пассивного накопления липосом и HER2-зависимого удерживания?

- 6) Применение HER2-псевдотипированных лентивирусных частиц представлено (стр. 33-34) как адресная доставка генетически кодируемой системы NanoLuc-miniSOG. На теоретическом уровне с этим подходом также можно согласиться, однако в работе³ автора описан эксперимент, в котором вирусные частицы вводили непосредственно внутрь опухоли. Внутритропуховое введение механически обходит системное распределение, накопление в печени, экстравазацию и проникновение в опухоль, поэтому неясно, можно ли считать при таком пути введения доставку таргетной? Для экспериментального обоснования адресной доставки целесообразно было бы представить результаты эксперимента с оценкой биораспределения вектора, числа копий провируса и экспрессии трансгена в печени, легких, селезенке, сердце и нормальных HER2-экспрессирующих тканях после системного введения.
- 7) В выводе №4 (и положении, выносимом на защиту №4) автор утверждает, что BRET-индуцированный противоопухолевый эффект позволяет преодолевать ограничение глубины ФДТ. Эта проблема, действительно, является значимой и существенно ограничивающей возможности применения всех технологий ФДТ. Вместе с тем, для большей убедительности этого вывода и для полноты доказательной базы было бы целесообразно рассмотреть возможность усиления экспериментальной части, особенно в ключевых опытах (например, на стр. 23–25, 37–39 и 43–49) расширением выборки, добавлением данных морфологического контроля и выживаемости, что позволило бы значительно укрепить этот тезис.
- 8) Увеличение общего содержания золота в опухоли в 2,5 раза после применения JO-4, определенное ICP-MS при $n = 3$, интерпретировано как следствие раскрытия десмоглеиновых контактов и улучшения проникновения 5-нм золотых наносфер (стр. 41-44)⁴. Между тем в статье разработчиков JO-4⁵ достоверное увеличение общего накопления наблюдали для частиц с гидродинамическим диаметром около 35 нм, но не 120 нм, и при этом не обнаружили достоверного увеличения расстояния проникновения частиц от сосудов. Можно ли считать рост общего содержания золота доказательством раскрытия контактов и более глубокого проникновения, если не определены (возможно, эти данные не представлены?) гидродинамический размер частиц с белковой короной in

³ <https://doi.org/10.1038/s41377-022-00729-4>

⁴ <https://doi.org/10.1134/S1607672925600551>

⁵ <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.032>

vivo, расщепление или интернализация DSG2, расстояние частиц от CD31-положительных сосудов и распределение по глубине опухоли?

- 9) Малый размер DARPins (менее 20 кДа) назван одним из основных преимуществ для проникновения в опухоль, однако первичные модули конъюгируют с BSA (стр. 22), а DARPins соединяют с ABD и далее связывают с циркулирующим альбумином (стр. 47-48), то есть создают альбумин-ассоциированный комплекс, уже не обладающий исходным размером и фармакокинетикой свободного скаффолда⁶. Как после связывания с альбумином изменяются гидродинамический размер, коэффициент диффузии, глубина проникновения в опухоль и скорость выведения и не нивелирует ли увеличение периода полувыведения заявленное преимущество малого размера перед антителами?
- 10) В работе утверждается (стр. 16-18), что липосома содержит до нескольких тысяч молекул белка, однако загрузка положительно заряженной барназы основана на электростатическом взаимодействии с анионной мембраной, поэтому белок может находиться как во внутреннем объеме, так и адсорбироваться на наружной поверхности; очистка от свободного белка эти варианты не различает⁷. Каким способом было доказано именно внутреннее инкапсулирование заявленного числа молекул, проводились ли протеазная защита, тушение внешней метки, разделение поверхностно связанной и внутренней фракций, оценка утечки и сохранности активности в сыворотке?
- 11) В работе использован ВСА для увеличения циркуляции первичных модулей претаргетинга (стр. 22) и для стабилизации золотых наностержней (стр. 45-46). Почему не использован человеческий сывороточный альбумин или клинически приемлемый альбумин-связывающий модуль и показано ли, что после такой замены сохраняются химия сборки, коллоидная стабильность, фармакокинетика и терапевтическая эффективность?
- Аналогично, фармакокинетическая пролонгация DARPins-ABD-Cy5.5 исследована у мышей и обеспечивается связыванием ABD с мышинным альбумином (стр. 47-49), которое может отличаться по аффинности, кинетике, конкуренции с эндогенными лигандами и FcRn-зависимому рециклингу. Сравнивались ли KD, k_{on}/k_{off} и период полувыведения комплекса с мышинным и человеческим альбумином как мышинный профиль 48-72 ч можно перенести на предполагаемый клинический режим?
- 12) Снижение люминесцентного или флуоресцентного сигнала неоднократно (стр. 24-25, 33-39 и 43-46) используется как основная либо единственная мера оценки опухолевой нагрузки, хотя сигнал зависит от доставки субстрата, перфузии, оксигенации, активности и экспрессии люциферазы и жизнеспособности клеток, а ИО-4 и фототермическое повреждение сами способны изменять сосудистую проницаемость и доступ субстрата.

⁶ <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.001>, <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.150747>

⁷ Метод опубликован в работе <https://doi.org/10.31857/S0132342320060305>

Возможно, изменение сигнала может быть следствием изменения доставки субстрата или экспрессии репортера? Выводы по каждому из этих опытов следовало бы подтвердить независимыми конечными точками — непосредственным изменением размера опухолевых узлов в динамике (ТРО), массой опухоли, гистоморфометрией, числом опухолевых узлов, объемом асцита и изменением продолжительности жизни.

- 13) Образование активных форм кислорода оценено (стр. 35-37) общим АФК-чувствительным красителем и H_2O_2 в качестве положительного контроля, что не позволяет различить синглетный кислород, продукты окисления фуримазина и вторичный окислительный стресс. Подтверждали ли конкретный тип АФК химически селективными ловушками или спектроскопическими методами, и показано ли подавление цитотоксического эффекта специфическим тушителем синглетного кислорода?
- 14) Интернализация DARP-Lip(NanoLuc-SOPP3) подтверждается (стр. 36-37) изображением флуоресцентной метки через 30 мин и 2 ч, однако это не показывает, остается ли гибридный белок интактным, выходит ли он из эндолизосом, доступен ли ему фуримазин и сохраняются ли NanoLuc-активность, FMN-связывание и генерация АФК после внутриклеточного транспорта. Возможно, было бы полезно показать колокализацию с маркерами ранних и поздних эндосом и лизосом, привести доказательство целостности белка после интернализации и провести прямое измерение BRET именно во внутриклеточной фракции, а не в среде или на клеточной мембране.
- 15) Биораспределение DARP-GNP исследовано (стр. 43) после пяти последовательных суточных доз, поэтому конечное содержание золота одновременно отражает накопление, выведение, перераспределение и возможное насыщение DSG2-зависимого эффекта; при этом представлены измерения только по одной конечной точке через 6 ч после последнего введения. Каковы фармакокинетические кривые после первой и последующих доз, сохраняется ли эффект Ю-4 при повторном применении, не возникает ли насыщение или ускоренное выведение и почему кумулятивное содержание золота автор использует вместо характеристики проникновения одной дозы?

Заключение

Диссертационная работа Галины Михайловны Прошкиной на тему «Мультифункциональные конструкции для адресной противораковой терапии и диагностики», представленная к защите на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение актуальной научной задачи, имеющей значение для развития молекулярной биологии: автором разработаны качественно новые стратегии лечения и диагностики онкологических заболеваний с использованием многофункциональных адресных конструкций на основе каркасных белков, что преодолевает многие ограничения традиционной терапии, позволяет повысить действенность и безопасность лечения.

По актуальности темы, степени обоснованности положений, выводов и практических рекомендаций, сформулированных в диссертации, их достоверности, научной новизне, теоретической и практической значимости диссертация полностью соответствует требованиям п. 9-14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор Прошкина Галина Михайловна заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 1.5.3 – Молекулярная биология.

Доктор медицинских наук, профессор (3.1.6 – Онкология, лучевая терапия; 1.5.4 – Биохимия),

заведующий лабораторией биохимических основ фармакологии,

директор НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза

федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр

онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Покровский Вадим Сергеевич

115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

www.ronc.ru

v.pokrovsky@ronc.ru

+7-499-324-2274

01.09.2026

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Покровского Вадима Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь

НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза

федерального государственного бюджетного учреждения

«Национальный медицинский исследовательский центр

онкологии имени Н.Н. Блохина»

Министерства здравоохранения Российской Федерации»,

Кандидат биологических наук



Гудкова Маргарита Владимировна