

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА ПДС 0300.025

ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО АВТОНОМНОГО ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ ИМЕНИ ПАТРИСА ЛУМУМБЫ» ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК

Аттестационное дело № \_\_\_\_\_

Решение диссертационного совета от 27 апреля 2026 года, протокол № 4

О присуждении Скрябину Глебу Олеговичу, гражданину Российской Федерации (России), ученой степени кандидата биологических наук.

Диссертация на тему **«Состав и функциональное значение белков липидных рафтов в экзосомах и микровезикулах, секретируемых клетками злокачественных опухолей»**, представленная к защите на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, в виде рукописи принята к защите 11 марта 2026 года, протокол № 2, диссертационным советом ПДС 0300.025 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, дом 6; приказ от 27 января 2025 года № 26).

Соискатель Скрябин Глеб Олегович, 1996 года рождения, гражданство – Российская Федерация, 30.06.2017 года получил диплом бакалавра по специальности Биология Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

21.06.2019 года Скрябин Г.О. закончил магистратуру по направлению подготовки 06.04.01 Биология, специальности «Вирусология» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

С 01.09.2019 по 30.09.2022 Скрябин Глеб Олегович учился в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

За время обучения в аспирантуре с 2019 по 2022 гг. Скрябин Глеб Олегович освоил программу подготовки научно-педагогических кадров по направлению подготовки 31.06.01 - Клиническая медицина. После окончания аспирантуры и успешного прохождения государственной итоговой аттестации ему была присвоена квалификация «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

В настоящее время Скрябин Глеб Олегович работает в должности младшего научного сотрудника Лаборатории внутриклеточной и межклеточной сигнализации НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена в Лаборатории внутриклеточной и межклеточной сигнализации НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

– **Чевкина Елена Максимовна**, доктор биологических наук, заведующая лабораторией внутриклеточной и межклеточной сигнализации НИИ экспериментальной онкологии и канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**Официальные оппоненты:**

– **Малек Анастасия Валерьевна**, доктор медицинских наук, заведующая научной лабораторией субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии, врач-трансфузиолог ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России;

– **Спирин Павел Владимирович**, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных основ развития злокачественных заболеваний Института молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН

дали положительные отзывы о диссертации.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биологии гена Российской академии наук.

Соискатель имеет 15 научных публикаций, из них 11 – в рецензируемых журналах, индексируемых в базах данных Web of Science и Scopus, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, опубликованных в 2021-2025 гг., рекомендованных «Перечнем публикаций РУДН», в т.ч. 8 статей в журналах, индексируемых Scopus Q1. Также результаты работы были представлены в 9 тезисах. Общий объем публикаций – 7,04 п.л. Авторский вклад – 85 %.

Наиболее значимые публикации:

1. Skryabin, G.O. Stomatin is highly expressed in exosomes of different origin and is a promising candidate as an exosomal marker / G.O. Skryabin, A.V. Komelkov, S.A. Galetsky, D.V. Bagrov, E.G. Evtushenko, I.I. Nikishin, K I. Zhordaniia, E.E. Savelyeva, M.E. Akselrod, I.G. Paianidi, E.M. Tchekina // Journal of Cellular Biochemistry. — 2021. — Vol. 122, no. 1. — P. jcb.29834. (Журнал ВАК, Scopus)
2. Skryabin, G.O. Isolation and characterization of extracellular vesicles from gastric juice / G.O. Skryabin, S.V. Vinokurova, S.A. Galetsky, D.S. Elkin, A.M. Senkovenko, D.A. Denisova, A.V. Komelkov, I.S. Stilidi, I.N. Peregorodiev, O.A. Malikhova, O.T. Imaraliev, A.D. Enikeev, E.M. Tchekina // Cancers. — 2022. — Vol. 14, no. 14. — P. 3314. (Журнал ВАК, Scopus)
3. Skryabin, G.O. Distinctive features of extracellular vesicles present in the gastric juice of patients with gastric cancer and healthy subjects / G. Skryabin, A. Enikeev, A. Beliaeva, S. Galetsky, D. Bagrov, A. Moiseenko, A. Vnukova, O. Imaraliev, I. Karasev, E. Tchekina // International Journal of Molecular Sciences. — 2025. — Vol. 26, no. 12. — P. 5857. (Журнал ВАК, Scopus)
4. Skryabin, G.O. Integrated miRNA Profiling of Extracellular Vesicles from Uterine Aspirates, Malignant Ascites and Primary-Cultured Ascites Cells for Ovarian Cancer Screening / G.O.

- Skryabin, A.V. Komelkov, K.I. Zhordania, D.V. Bagrov, A.D. Enikeev, S.A. Galetsky, A.A. Beliaeva, P.B. Kopnin, A.V. Moiseenko, A.M. Senkovenko, E.M. Tchevkina // *Pharmaceutics*. — 2024. — Vol. 16, no. 7. — P.902. (Журнал ВАК, Scopus)
5. Skryabin, G.O. Analysis of miRNAs miR-125a-5p, -27a-5p, -193a-5p, -135b-5p, -451a, -495-3p and -136-5p in parental ovarian cancer cells and secreted extracellular vesicles / G.O. Skryabin, A.A. Beliaeva, A.D. Enikeev, D.V. Bagrov, A.M. Keremet, A.V. Komelkov, D.S. Elkin, D.M. Sylantieva, E.M. Tchevkina // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2024. — Vol. 11, no. 1. — P. 113–123. (Журнал ВАК, Scopus)
6. Скрыбин, Г.О. Сравнение методов выделения микроРНК из экстраклеточных везикул, присутствующих в асцитической жидкости / Г.О. Скрыбин, С.В. Винокурова, Н.В. Елкина, Д.А. Денисова, А.А. Беляева, К.И. Жордания, Д.В. Багров, А.Д. Еникеев, С.А. Галецкий, А.В. Комельков, Г.И. Краснощекова, Е.М. Чевкина // *Биохимия*. — 2022. — Т. 87, № 11. — С. 1667–1682. (Журнал ВАК, Scopus)
7. Skryabin, G.O. Extracellular vesicles from uterine aspirates represent a promising source for screening markers of gynecologic cancers / G.O. Skryabin, A.V. Komelkov, K.I. Zhordania, D.V. Bagrov, S.V. Vinokurova, S.A. Galetsky, N.V. Elkina, D.A. Denisova, A.D. Enikeev, E.M. Tchevkina // *Cells*. — 2022. — Vol. 11, no. 7. — P. 1064. (Журнал ВАК, Scopus)
8. Скрыбин, Г.О. Влияние нокдауна кавеолина-1 на белковый состав экстраклеточных везикул, секретлируемых клетками немелкоклеточного рака легких / Г.О. Скрыбин, А.В. Комельков, П.Б. Копнин, И.И. Никишин, С.А. Кузьмичев, Е.М. Чевкина // *Успехи молекулярной онкологии*. — 2021. — Т.8, №1. — С.41–46. (Журнал ВАК, Scopus)
9. Senkovenko, A. Characterization of extracellular vesicles by sulfophosphanillin colorimetric assay and raman spectroscopy / A. Senkovenko, G. Skryabin, E. Parshina, A. Piryazev, E. Tchevkina, D. Bagrov // *Frontiers in Bioscience-Landmark*. — 2024. — Vol. 29, no. 10. — P. 366. (Журнал ВАК, Scopus)
10. Bagrov, D.V. AFM-TEM correlation microscopy and its application to lipid nanoparticles / D.V. Bagrov, V.V. Adlerberg, G.O. Skryabin, I.I. Nikishin, S.A. Galetsky, E.M. Tchevkina, M.P. Kirpichnikov, K.V. Shaitan // *Microscopy Research and Technique*. — 2023. — Vol. 86, no. 7. — P. 781–790. (Журнал ВАК, Scopus)
11. Nikishin, I. Scan EV – a neural network-based tool for the automated detection of extracellular vesicles in tem images / I. Nikishin, R. Dulimov, G. Skryabin, S. Galetsky, E. Tchevkina, D. Bagrov // *Micron*. — 2021. — Vol. 145. — P. 103044. (Журнал ВАК, Scopus)

Результаты работы и разработанные в ходе диссертационной работы методические подходы к выделению, валидации и количественному анализу внеклеточных везикул (ВВ) из различных биологических жидкостей используются в научно-исследовательской деятельности ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в рамках проектов, направленных на создание тест-систем для жидкостной биопсии и ранней диагностики злокачественных новообразований. Результаты исследований включены в научно-практический курс «Биология опухолевой клетки» для студентов Биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова. Полученные в работе генно-модифицированные линии доступны для отечественных и зарубежных исследователей. Результаты вносят вклад в развитие представлений о биологии ВВ и создают предпосылки для практического применения в диагностике и терапии онкологических заболеваний.

На автореферат диссертации поступили 5 положительных, не содержащих критических замечаний отзывов:

– **Юнусова Наталья Валерьевна** (РФ), доктор медицинских наук (специальность 3.1.6. Онкология, лучевая терапия), главный научный сотрудник Лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ.

Принципиальных замечаний к автореферату нет. Отзыв положительный. Имеется уточняющий вопрос:

Поскольку на протяжении последних 5-7 лет рекомендации MISEV претерпели определённые изменения, уточните, пожалуйста, терминологию, которую Вы использовали в своей работе, и, в частности, внеклеточные везикулы, малые ВВ, экзосомы и микровезикулы?

– **Тамкович Светлана Николаевна**, (РФ), кандидат биологических наук, доцент, директор Института экспериментальной биологии и медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Отзыв положительный. Принципиальных замечаний нет, отмечены некоторые опечатки и стилистические погрешности.

– **Костюшев Дмитрий Сергеевич**, (РФ), доктор биологических наук (специальность 1.5.10. Вирусология), профессор кафедры биотехнологии ФГОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» МЗ РФ.

Отзыв положительный. Принципиальных замечаний по автореферату нет.

– **Замятнин Андрей Александрович**, (РФ), доктор биологических наук, и.о. декана факультета биоинженерии и биоинформатики ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Отзыв положительный, без замечаний.

– **Штиль Александр Альбертович**, (РФ), доктор медицинских наук (специальность 14.01.12. Онкология), старший научный сотрудник кафедры медицинской химии и тонкого органического синтеза химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова».

Отзыв положительный, принципиальных замечаний к автореферату нет.

В отзывах на автореферат указывается, что диссертационная работа является актуальной и имеет важное научное и практическое значение для онкологии и клинической онкологии. Актуальность диссертационного исследования обусловлена высоким научным интересом к исследованию белкового состава внеклеточных везикул (ВВ), секретируемых клетками злокачественных опухолей, с основным фокусом на белках липидных рафтов. Соискателем были получены доказательства, что липидные рафты (ЛР) на мембранах клетки предположительно являются платформами для формирования ВВ, прежде всего, экзосом. До сих пор непосредственное участие рафт-образующих белков, белков SPFN, флотиллина-1, флотиллина-2, стоматина и кавеолинов в биогенезе экзосом практически исследователями не изучалось. Учитывая важнейшую роль ВВ в патогенезе злокачественных образований, а также активное развитие в мире новых технологий, диагностических методов и терапевтических

стратегий, основанных на использовании этих структур, данное направление исследований является высоко актуальным, отличается новизной и значимостью для фундаментальной медицины и экспериментальной онкологии.

В отзывах подчеркивается, что дизайн и методы исследования являются современными, оригинальными, соответствуют цели и задачам, а диссертационная работа отвечает требованиям, предъявляемым на соискание ученой степени «кандидат биологических наук» по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Обоснование выбора официальных оппонентов диссертационным советом:

Выбор официальных оппонентов обоснован их высокой квалификацией, наличием научных трудов и публикаций, соответствующих теме оппонируемой диссертационной работы.

– **Малек Анастасия Валерьевна** является ведущим специалистом в области исследования и применения нановезикулярных технологий в онкологии, в частности, в сфере её научных интересов находятся вопросы оценки возможностей применения нановезикулярных технологий в онкологии, включая разработку и оптимизацию технологий выделения и анализа внеклеточных нановезикул, оценку диагностического потенциала внеклеточных нановезикул в составе биологических жидкостей, исследование перспектив применения терапевтических нановезикулярных технологий, разработку метода выделения внеклеточных нановезикул из плазмы, оптимизированного для последующего анализа экзосомальных микроРНК с помощью обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции, разработку метода выделения внеклеточных нановезикул из плазмы, оптимизированного для последующего анализа поверхностных белковых маркеров с помощью проточной цитометрии, что является одной из задач диссертационного исследования.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Katsuba K.E., Zabegina L.M., Plevako D.S., Gurtovenko A.A., Malek A.V. Targeting HER2 with DNA aptamers for efficient anticancer drug delivery: a combined experimental and computational study. *Bioconjugate Chemistry*. 2025, 36(6):1180-1196. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.5c00022
2. Artyukh A.A., Ivanov M.K., Titov S.E., Dzyubenko V.V., Krasilnikov S.E., Shumeikina A.O., Afanasev N.A., Malek A.V., Glushkov S.A., Agletdinov E.F. Detection of cervical precancerous lesions and cancer by small-scale RT-qPCR analysis of oppositely deregulated mRNAs pairs in cytological smears. *Frontiers in Oncology*. 2025, 14:1491737. doi: 10.3389/fonc.2024.1491737
3. Garanin A., Shalaev A., Zabegina L., Kadantseva E., Sharonova T., Malek A. Specific aspects of SELEX protocol: different approaches for ssDNA generation. *Methods and Protocols*. 2025, 8(2):36. doi: 10.3390/mps8020036
4. Kniazeva M., Zabegina L., Shalaev A., Smirnova O., Lavrinovich O., Berlev I., Malek A. NOVApRep-miR-cervix: new method for evaluation of cervical dysplasia severity based on analysis of six miRNAs. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023, 24(11):9114. doi: 10.3390/ijms24119114
5. Zabegina L., Zyatchin I., Kniazeva M., Shalaev A., Berkut M., Sharoyko V., Mikhailovskii V., Kondratov K., Reva S., Nosov A., Malek A. Diagnosis of prostate cancer through the multi-ligand binding of prostate-derived extracellular vesicles and miRNA analysis. *Life*. 2023, 13(4): 885. doi: 10.3390/life13040885

6. Васильева О.А., Каданцева Е.Я., Гаранин А.Ю., Забегина Л.М., Суров Д.А., Малек А.В. Таргетная система доставки доксорубицина в клетки рака яичников на основе внеклеточных везикул плазмы и ДНК-аптамеров. *Вопросы онкологии*. 2025, 71(6):1370-1380. doi: 10.37469/0507-3758-2025-71-6-OF-2525

– **Спирин Павел Владимирович** является одним из ведущих специалистов в области онкологии, занимающихся разработкой новых подходов к элиминации злокачественных клеток с помощью комбинированной терапии, основанной на модуляции сигнальных механизмов, ассоциированных с аномальной активацией генов MCTS1 и DENR, разработкой новых подходов для элиминации злокачественных клеток, основанных на использовании новых оригинальных комбинаций препаратов, усиливающих действие известных химиотерапевтических средств, исследованием взаимосвязи белков MCTS1 и DENR с механизмами, регулирующими чувствительность злокачественных клеток к цитостатическому действию химиотерапевтических препаратов, в частности, было показано подавление экспрессии гена DENR, которое приводит к существенному снижению чувствительности клеток Т-лейкоза/лимфомы Jurkat к цитостатическому действию химиотерапевтических препаратов, и белок DENR, независимо от MCTS1, вовлечён в регуляцию механизмов, отвечающих за чувствительность злокачественных клеток к химиотерапевтическим препаратам, исследованием влияния направленной модификации экспрессии нескольких белков на уровень других белков липидных рафтов, полученных из биологических жидкостей онкологических больных, что является одним из важных аспектов диссертационного исследования соискателя.

Основные публикации оппонента по тематике диссертационного исследования:

1. Burov A., Rezvykh A., Vedernikova V., Belogurov A., Prassolov V., Spirin P., Funikov S., Morozov A., Karpov V. Caffeine modulates immunoproteasome activity and content in colorectal adenocarcinoma cells. *Biochimie*. 2025, 235, 1-13. doi: 10.1016/j.biochi.2025.05.004
2. Kondakova I., Sereda E., Sidenko E., Vtorushin S., Vedernikova V., Burov A., Spirin P., Prassolov V., Lebedev T., Morozov A., Karpov V. Association of proteasome activity and pool heterogeneity with markers determining the molecular subtypes of breast cancer. *Cancers*. 2025, 17(1):159. doi: 10.3390/cancers17010159
3. Spirin P., Vedernikova V., Volkava T., Morozov A., Kleymenova A., Zemsкая A., Shyroкова L., Porozov Yu., Glumakova K., Lebedev T., Kozlov M., Prassolov V. New and effective inhibitor of class I HDACs, eimbinostat, reduces the growth of hematologic cancer cells and triggers apoptosis. *Pharmaceutics*. 2025, 17(4):416. doi: 10.3390/pharmaceutics17040416
4. Lebedev T., Mikheeva A., Gasca V., Spirin P., Prassolov V. Systemic comparison of FBS and medium variation effects on key cellular processes using morphological profiling. *Cells*. 2025, 14(5):336. doi: 10.3390/cells14050336
5. Novikova O.N., Matyugina E.S., Gorshenin A.V., Velikorodnaya Yu.I., Krengauz M.D., Vedernikova V.O., Spirin P.V., Prassolov V.S., Kochetkov S.N., Khandazhinskaya A.L. 5'-Noraristeromycin repurposing: well-known S-Adenosyl-L-homocysteine hydrolase inhibitor as a potential drug against leukemia. *Acta Naturae*. 2024, 16(3):60-66. doi: 10.32607/actanaturae.27443

6. Kench U., Sologova S., Smolyarchuk E., Prassolov V., Spirin P. Pharmaceutical agents for targeting autophagy and their applications in clinics. *Pharmaceuticals*. 2024, 17(10):1355. doi: 10.3390/ph17101355
7. Dyshlovoy S.A., Mansour W.Y., Ramm N.A., Hauschild J., Zhidkov M.E., Kriegs M., Zielinski A., Hoffer K., Busenbender T., Glumakova K.A., Spirin P.V., Prassolov V.S., Tilki D., Graefen M., Bokemeyer C., von Amsberg G. Synthesis and new DNA targeting activity of 6- and 7-tert-butylfascaplysin. *Scientific Reports*. 2024, 14(1):11788. doi: 10.1038/s41598-024-62358-8
8. Burov A., Grigorieva E., Lebedev T., Vedernikova V., Popenko V., Astakhova T., Leonova O., Spirin P., Prassolov V., Karpov V., Morozov A. Multikinase inhibitors modulate non-constitutive proteasome expression in colorectal cancer cells. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2024, 11, 1351641. doi: 10.3389/fmolb.2024.1351641
9. Shulgin A., Spirin P., Lebedev T., Kravchenko A., Glasunov V., Yermak I., Prassolov V. Comparative study of HIV-1 inhibition efficiency by carrageenans from red seaweeds family gigartinales, Tichocarpaceae and Phyllophoraceae. *Heliyon*, 2024, 10(13):e33407. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e33407
10. Demin D.E., Murashko M.M., Uvarova A.N., Stasevich E.M., Shyrokova E.Yu., Gorlachev G.E., Zaretsky A.R., Korneev K.V., Ustiugova A.S., Tkachenko E.A., Kostenko V.V., Tatosyan K.A., Sheetikov S.A., Spirin P.V., Kuprash D.V., Schwartz A.M. Adversary of DNA integrity: a long-coding RNA stimulates driver oncogenic chromosomal rearrangement in human thyroid cells. *International Journal of Cancer*. 2023, 152(7):1452-1462. doi: 10.1002/ijc.34396

Выбор ведущей организации обосновывается тем, что Институт биологии гена РАН, г. Москва, (директор института, академик РАН, доктор биологических наук Георгиев Павел Георгиевич) активно занимается проблематикой исследования по теме диссертационной работы Скрыбина Глеба Олеговича, что подтверждается публикациями сотрудников Лаборатории молекулярной онкобиологии (заведующий, кандидат биологических наук Татарский Виктор Вячеславович):

Основные публикации сотрудников лаборатории по тематике диссертационного исследования:

1. Emelianov E.A., Naberezhnaya E.R., Logvinov A.S., Stepanova V.M., Chernov A.S., Mokrushina Yu.A., Malabuiok D.M., Pershin D.E., Malakhova E.A., Kulakovskaya E.A., Prokofeva T.N., Tatarskiy V.V., Shramova E.I., Deyev S.M., Gabibov A.G., Kushlinskii N.E., Rubtsov Yu.P., Volkov D.V. Pre-treatment with dacarbazine sensitizes B16 melanoma to car T cell therapy in syngeneic mouse model. *International Journal of Molecular Sciences*. 2026, 27(1):189. doi: 10.3390/ijms27010189
2. Hasan A.A., Kalinina E., Zhdanov D., Volodina Yu., Tatarskiy V. Re-sensitization of resistant ovarian cancer SKOV3/CDDP cells to cisplatin by curcumin pre-treatment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025, 26(2):799. doi: 10.3390/ijms26020799
3. Bruter A.V., Varlamova E.A., Stavskaya N.I., Antysheva Z.G., Manskikh V.N., Tvorogova A.V., Korshunova D.S., Khamidullina A.I., Utkina M.V., Bogdanov V.P., Baikova Iu.P., Nikiforova A.I., Albert E.A., Maksimov D.O., Li J., Chen M., Schools G.P., Feoktistov A.V., Shtil A.A., Roninson I.B. et al. Knockout of cyclin-dependent kinases 8 and 19 leads to depletion of cyclin C and

suppresses spermatogenesis and male fertility in mice. *eLife*. 2025, 13:RP96465. <https://doi.org/10.7554/eLife.96465.3>

4. Orlova N.A., Sinegubova M.V., Kolesov D.E., Khodak Yu.A., Tatarskiy V.V., Vorobiev I.I. Genomic and phenotypic characterization of CHO 4BGD cells with quad knockout and overexpression of two housekeeping genes that allow for metabolic selection and extended FED-BATCH culturing. *Cells*. 2025, 14(10):692. doi: 10.3390/cells14100692

5. Khamidullina A.I., Yastrebova M.A., Bruter A.V., Nuzhina Ju.V., Vorobyeva N.E., Khrustaleva A.M., Varlamova E.A., Tyakht A.V., Abramenko Ia.E., Ivanova E.S., Zamkova M.A., Li J., Lim Ch.Uk., Chen M., Broude E.V., Roninson I.B., Shtil A.A., Tatarskiy V.V. CDK8/19 inhibition attenuates G1 arrest induced by BCR-ABL antagonists and accelerates death of chronic myelogenous leukemia cells. *Cell Death Discovery*. 2025, 11(1):62. doi: 10.1038/s41420-025-02339-6

6. Khamidullina A.I., Abramenko Ya.E., Bruter A.V., Tatarskiy V.V. Key proteins of replication stress response and cell cycle control as cancer therapy targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024, 25(2):1263. doi: 10.3390/ijms25021263

7. Kovina A.P., Luzhin A.V., Tatarskiy V.V., Deriglazov D.A., Petrova N.V., Petrova N.V., Kondratyeva L.G., Kantidze O.L., Razin S.V., Velichko A.K. Disruption of RNA splicing increases vulnerability of cells to DNA-PK inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024, 25(21):11810. doi:10.3390/ijms252111810

#### Научная новизна.

Диссертационный совет ПДС 0300.025 отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- решена актуальная задача исследования состава и уровня представленности белков липидных рафтов флотиллинов, стоматина и кавеолина-1 во внеклеточных везикулах различного происхождения и определение влияния данных белков на продукцию везикул и характеристики клеток немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ);
- впервые выделены и охарактеризованы внеклеточные везикулы из различных биологических жидкостей, включая кондиционированную среду опухолевых клеток, плазму крови больных НМРЛ, асцитическую жидкость, а также внеклеточные везикулы из маточных аспириатов и желудочного сока;
- впервые проведён системный анализ рафт-образующих белков (РОБ), флотиллинов, кавеолина-1 и стоматина в составе ВВ, выделенных из различных биологических жидкостей; исследование стоматина, ранее не рассматривавшегося в контексте ВВ, выявило его присутствие во всех изученных типах везикул, а также показало его соответствие основным критериям экзосомальных маркеров и преимущества по сравнению с рядом традиционно используемых белков;
- впервые установлена взаимосвязь между флотиллином-2, стоматином и кавеолином-1, регулирующая как внутриклеточный уровень этих белков, так и их представленность в составе ВВ.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- впервые получены результаты, расширяющие современные представления о механизмах биогенеза и секреции ВВ, прежде всего о роли РОБ в этих процессах;
- впервые установлены взаимосвязи между флотиллином-2, кавеолином-1 и стоматином, регулирующие как внутриклеточный, так и везикулярный уровень данных РОБ, а также контролирующую продукцию ВВ, что вносит вклад в понимание механизмов рафт-зависимой секреции экзосом;
- обнаруженное влияние РОБ на пролиферацию и миграционную активность клеток НМРЛ подчёркивает их значимость в опухолевой прогрессии и открывает перспективы разработки новых мишеней и подходов к таргетной терапии;
- изучены и установлены ранее неизвестные ограничения применимости флотиллинов и кавеолина-1 в качестве экзосомальных маркеров;
- впервые предложен новый высокоспецифичный маркер – стоматин для использования в экспериментальных и диагностических исследованиях.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что полученные в процессе исследования результаты имеют значение для разработки новых технологий. Одним из результатов исследования было создание коллекции производных линий НМРЛ со стабильной модифицированной экспрессией трех РОБ, представляющей ценный ресурс для дальнейших исследований их роли в канцерогенезе и биогенезе ВВ. На основании полученных данных о повышенной представленности флотиллин-содержащих везикул в БЖ онкологических пациентов можно рекомендовать проведение последующих исследований, направленных на оценку их перспективности в качестве потенциальных онкомаркеров для жидкостной биопсии, что может быть использовано как в лабораторной исследовательской практике, так и в разработке терапии генетических, вирусных и онкологических заболеваний. Кроме того, полученные результаты исследования могут быть положены в основу разработки новых терапевтических стратегий с использованием ВВ, включая создание таргетных противоопухолевых препаратов и развитие нанотехнологических подходов для иммунотерапии и доставки противоопухолевых агентов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила, что:

- работа выполнена с использованием современных методов биохимии, молекулярной биологии и экспериментальной онкологии;
- выбор методологии обоснован и полностью представлен в тексте работы;
- в работе использованы современные методики и современное оборудование для исследований свойств белков и состава биологических жидкостей;
- полученные экспериментальные результаты были обработаны подходящими современными статистическими методами.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии и в последовательном выполнении всех этапов диссертационной работы. Автором самостоятельно проведены: аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, планирование, подготовка и проведение всех экспериментов. Автором проведены анализ и статистическая обработка полученных результатов, подготовлены к публикации материалы по

