

Отзыв на автореферат диссертационной работы
Будкиной О. А
**«Структурно-функциональные закономерности
воздействия амфифильных блок-сополимеров на раковые клетки»,**
представленной на соискание ученой степени кандидата химических наук по
специальностям 02.00.06 – высокомолекулярные соединения, химические науки,
03.01.04 – биохимия, химические науки

Диссертационная работа представляет собой детальное исследование взаимосвязи биологических и физико-химических свойств представителей перспективного класса синтетических амфифильных блок-сополимеров – плуроников. Плуроники - блочные сополимеры гидрофильного полиэтиленоксида и гидрофобного полипропиленоксида, различающиеся длиной блоков. Ранее была обнаружена способность некоторых плуроников подавлять устойчивость раковых клеток к лекарствам, обусловленная выбросом захваченного физиологически активного вещества. Использование указанных плуроников в качестве компонентов противоопухолевых препаратов позволяет существенно повысить эффективность лечения. Кроме того, плуроники определенного состава защищают живые клетки от механических повреждений, увеличивая модуль упругости клеточной мембраны, что способствует восстановлению ее целостности. При больших (токсичных) концентрациях плуроники оказывают прямо противоположное воздействие, приводящее к гибели клеток.

Однако имеющиеся в литературе и перечисленные выше сведения оставались фрагментарными, не позволяя составить целостное представление о взаимодействии плуроников с клетками. Решение этой задачи требует систематического исследования взаимосвязи молекулярного строения, а также физико-химических свойств амфифильных блок-сополимеров с их биологическими свойствами, главным образом, воздействием на раковые клетки. Именно этому посвящена диссертационная работа, что делает ее несомненно **актуальной** и важной, поскольку создание единого подхода к описанию взаимодействия плуроников с живыми клетками необходимо для направленного синтеза блок-сополимеров с заданными свойствами.

Новизна работы также не вызывает сомнений. Впервые обнаружен ряд интересных закономерностей. Так, выявлена определяющая роль макромолекулярной структуры и химической природы гидрофильного блока плуроников в поддержании жизнеспособности раковых клеток, установлена зависимость цитотоксических концентраций от массовой доли гидрофильного блока, обнаружена тесная взаимосвязь цитотоксичности большинства блок-сополимеров и их способности образовывать мицеллы. Кроме того, установлены минимальные концентрации полимеров, достаточные для подавления множественной лекарственной устойчивости раковых клеток, которые, в свою очередь, оказались в прямой зависимости от объема гидрофобного блока и общей гидрофобности полимера.

К числу наиболее значимых для **практического использования** результатов относится полученная в работе эмпирическая зависимость, устанавливающая корреляцию между гидрофильно-липофильным балансом молекулы плуроника и его цитотоксичностью, что позволяет *a priori* прогнозировать область цитотоксических концентраций данного сополимера, основываясь лишь на его молекулярной структуре. Не меньший практический интерес вызывает разработанная методика определения

наименьших концентраций полимеров, оказывающих наиболее эффективное подавление лекарственной устойчивости раковых клеток.

Основной результат работы заключается в следующем. На основании данных, полученных для широкого круга систем автору удалось убедительно продемонстрировать возможность одного и того же амфифильного блок-сополимера вызывать три различных биологических эффекта, которые определяются концентрацией используемого плуроника. Так, в области высоких концентраций цитотоксичность полимера вызывается его мицеллообразованием, в промежуточной области контакт с полимером приводит к росту числа клеток, а при низких концентрациях плуроника полимер подавляет их множественную лекарственную устойчивость. Понятно, что этот результат, который обусловлен выявленными в работе фундаментальными закономерностями взаимодействия плуроников с живыми клетками может иметь важное значение для практического применения, а его игнорирование и неправильный выбор концентрационного диапазона может приводить к весьма нежелательным последствиям.

В качестве замечания следует отметить неоднократное использование автором термина "количества клеток" (стр. 8, 9, 12 и 13, рис. 1 и 4), под которым на самом деле подразумевается количество выживших клеток после их контакта с полимером, поскольку использованный автором метод анализа выявлял количество только живых клеток.

Сделанное замечание не носит принципиального характера и не снижает общего хорошего впечатления от работы.

Считаю, что диссертационная работа Будкиной О.А. соответствует требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. №842, предъявляемым к кандидатской диссертации, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата наук по специальностям 02.00.06 – высокомолекулярные соединения, химические науки и 03.01.04 – биохимия, химические науки.

Руководитель группы макромолекулярной химии

Института элементоорганических соединений

им. А.Н.Несмеянова РАН (ИНЭОС РАН),

д.х.н., ведущий научный сотрудник,

Шифрина Зинаида Борисовна

Тел.: +74991359355

e-mail: shifrina@ineos.ac.ru

Почтовый адрес организации:

119991, ГСП-1, Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

Шифрина З. Б.

« 19 » мая 2015 г.

ПОДПИСЬ
УДОСТОВЕРЯЮЩАЯ

Начальник отдела кадров ИИЭОС РАН
Овсечкова И.С.

