

**ОТЗЫВ**  
на автореферат диссертационной работы  
**Будкиной Ольги Александровны**  
**«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

Преодоление множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) раковых клеток является одной из наиболее актуальных задач современной биомедицины. Перспективным подходом к решению данной задачи является использование амфифильных блок-сополимеров (в частности, плюроников) в качестве компонентов противоопухолевых препаратов. Однако, несмотря на известный факт подавления плюрониками МЛУ, систематического исследования взаимосвязи структуры амфифильных блок-сополимеров с их влиянием на раковые клетки не проводилось до сих пор. Остаётся также открытым вопрос о деталях механизма подавления МЛУ. В связи с этим диссертационная работа О.А. Будкиной, посвященная изучению влияния структуры, химической природы и физико-химических свойств широкого круга амфифильных соединений блочного строения на их взаимодействие с раковыми клетками, резистентными к доксорубицину, представляется актуальной, а также имеет несомненное практическое значение.

В данной работе в качестве объектов исследования были использованы амфифильные блок-сополимеры, включающие пропиленоксидный или диметилсилоксановый гидрофобный блок, и линейный этиленоксидный или разветвлённый глицериновый гидрофильные блоки, а также близкие по структуре неионогенные ПАВ. Такое разнообразие блоков позволило провести исследование влияния широкого круга структурных и физико-химических параметров (химическая природа гидрофильного и гидрофобного блоков, количество блоков, топология гидрофильного блока, гидрофильно-липофильный баланс) на относительно небольшом круге объектов (14 блок-сополимеров и 2 ПАВ).

Для всех выбранных блок-сополимеров было проведено систематическое исследование их физико-химических и биохимических свойств, таких как критическая концентрация мицеллообразования, цитотоксичность (наименьшая нетоксичная концентрация и концентрация, при которой выживает 50% клеток), а также критические концентрации, при которых развиваются максимально возможные эффекты по пролиферации клеток и подавлению МЛУ. Структурный анализ полученных зависимостей позволил обнаружить целый ряд ранее неизвестных эффектов, в том числе и значимых с практической точки зрения: 1) факт независимости цитотоксичности блок-сополимеров от их химической природы позволил сформулировать правило для априорной оценки их токсичности на основе гидрофильно-липофильного баланса; 2) сравнение цитотоксичности и минимальной концентрации подавления МЛУ позволило предложить плюроник Р123 в качестве нового перспективного компонента для противораковых препаратов.

Помимо практической значимости, данная работа даёт новый фактический материал для уточнения механизмов, лежащих в основе как эффекта подавления МЛУ, так и эффекта увеличения пролиферации раковых клеток под действием амфифильных блок-

сополимеров. В частности, радиоавтографический эксперимент на меченых тритием блок-сополимерах и ПАВ показал их связывание с наружными мембранами клеток. Это свидетельствует о том, что взаимодействия амфи菲尔ного блок-сополимера с наружной клеточной мембраной достаточно для проявления вышеуказанных биологических эффектов.

На мой взгляд, данная работа является блестящим примером сочетания физико-химических и биохимических подходов, направленных на решение комплексной биомедицинской проблемы. Строгость полученных в работе выводов не вызывает сомнения. Диссертационная работа О.А. Будкиной 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.

Научный сотрудник лаборатории синтеза пептидов  
и полимерных микросфер

Института высокомолекулярных соединений  
Российской академии наук (ИВС РАН),  
к.х.н.

Челушкин Павел Сергеевич

Тел. 8(812) 323-36-07

e-mail: [chelushkin@hq.macro.ru](mailto:chelushkin@hq.macro.ru)



Челушкин П. С.

«19» мая 2015 г.

Почтовый адрес организации:

199004, г. Санкт-Петербург, В. О. Большой пр. 31, Россия.

Подпись Челушкина П.С. заверяю

Ученый секретарь,

к.ф-м.н.

Долотова Нина Аврамовна

