

## 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, плуроников) в качестве компонентов противоопухолевых препаратов. Однако, несмотря на известный факт подавления плурониками 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 доксорубину, 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. Скрупулёзный 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 плуроник P123 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-

