

Отзыв

на автореферат диссертации 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 и 03.01.04 – биохимия, химические науки

Диссертация посвящена важной проблеме на стыке фундаментальных научных дисциплин – химии высокомолекулярных соединений, физической химии, биохимии мембран и онкобиологии. Актуальность вопросов, поставленных в диссертации, определяется необходимостью углубления представлений о механизмах выживания и гибели опухолевых клеток и о возможностях регуляции этих фенотипов экзогенными соединениями. Если низкомолекулярные соединения как модуляторы выживания и гибели клеток исследованы широко, полимерные препараты изучены в меньшей степени. Между тем, особые физико-химические свойства плороников – сополимеров полиэтиленоксида и полипропиленоксида с гидрофильными и гидрофобными блоками различной длины – позволяют рассчитывать на то, что такие высокомолекулярные соединения окажутся эффективными для решения указанной задачи. Требуется детальное исследование особенностей структуры и свойств плороников, различающихся соотношением отдельных фрагментов и выяснение роли компонентов полимера во взаимодействии с опухолевыми клетками.

Исследование выполнено в научной группе, известной в России и за рубежом многолетним изучением химических и биологических свойств плороников. Это позволило провести весьма полный анализ обширной серии соединений, сравнивать близкие по структуре полимеры и выявить закономерности “структура-активность”. Автор показывает три важнейшие свойства плороников – способность ингибировать пролиферацию клеток или, напротив, стимулировать рост культуры, а также способность к реверсии лекарственной устойчивости, опосредованной активным транспортом лекарств из клеток. Каждое свойство изучено детально, эксперименты поставлены профессионально, приведены необходимые контроли.

Новыми и важными являются результаты по разупорядочиванию липидного бислоя плорониками. Вместе с накоплением последних в плазматической мембране (рис. 12) снимается дискутировавшийся в литературе вопрос об их внутриклеточной локализации и объясняется механизм повышения чувствительности клеток (сенситизации) к доксорубину. Возможно, более точно на вопрос о роли липидного микроокружения в Pgp-опосредованном транспорте ответили бы эксперименты не по выживанию клеток через 72 ч, а по накоплению доксорубина в первые минуты инкубации

клеток с этим соединением и пioresониками.

Особенно убедительны результаты, представленные на рис.11 и обобщающие структурно-функциональные характеристики разных пioresоников. Становится понятной связь отдельных элементов структуры полимеров и соотношения гидрофильности и гидрофобности для проявления каждого из трех исследованных свойств.

Практическое значение работы состоит в обосновании возможностей создания противоопухолевых лекарств на основе пioresоников. Представляется, что накопленных диссертантом и группой в целом данных достаточно для расширения исследований в прикладном направлении. Своевременным было бы создание лекарственных форм и их доклинические испытания.

Результаты диссертации могут быть использованы в учебных курсах для студентов химических, биологических и медицинских специальностей вузов.

Сформулированные соискателем выводы обоснованы фактическим материалом, аргументированы и логически вытекают из результатов исследования. Автореферат отражает объем проведенных исследований и полученных результатов. Материалы диссертации опубликованы в рецензируемых изданиях и в материалах конференций. Публикационный список мог бы быть более внушительным, учитывая важность проблемы и новизну результатов диссертанта.

Столь интересная работа вызывает и вопросы. Следует уточнить, какие модели использованы в экспериментах по стимуляции пролиферации: опухолевые клетки могут быстро пролиферировать и без синтетических стимуляторов (порой и при низкой концентрации факторов роста), и стимулировать рост культуры порой трудно из-за лимитирования скоростей реакций ферментов клеточного цикла. Однако стимуляция неопухолевых клеток была бы важна, в частности, для преодоления анемии после химиотерапии (обработка костномозговых элементов *ex vivo*). Клетки же с фенотипом множественной лекарственной устойчивости в аспирате костного мозга можно было бы удалять теми же пioresониками в соответствующих концентрациях (рис.11).

Схемы взаимодействия пioresоников с мембраной построены как предположительные или отражают попытки компьютерного моделирования взаимодействий?

К замечаниям следует отнести отдельные неточные выражения (“раковые” клетки вместо “опухолевые” – рак лишь одна из разновидностей опухолей), “наружная клеточная мембрана” вместо “плазматическая мембрана”.

Заключение

Диссертационная работа Будкиной Ольги Александровны «Структурно-функциональные закономерности воздействия амфифильных блок-сополимеров на раковые клетки» по актуальности, научной новизне, объему проведённых исследований, теоретической и практической ценности полученных результатов соответствует требованиям ВАК РФ, изложенным в пункте 9 Положения «О порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 года, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата наук. Автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата химических наук по специальностям 02.00.06 – высокомолекулярные соединения, химические науки и 03.01.04 – биохимия, химические науки.

Заведующий лабораторией
механизмов гибели опухолевых клеток
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
доктор медицинских наук

А.А. Штиль

Штиль Александр Альбертович
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.
Тел. 7499-612-7834.
Эл. почта: shtilaa@yahoo.com

Подпись А.А. Штиля заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН»
кандидат медицинских наук



И.Ю. Кубасова

“20” мая 2015 г.