УТВЕРЖДАЮ
Директор Федерального государственного бюджетного
учреждения науки Института химии растворов
им. Г.А. Крестова Российской академии наук
Киселев Михаил Григорьевич
_____
«14» 06 2023 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук

Диссертация «Межмолекулярные взаимодействия в системах на основе триблок-сополимеров и иммуносупрессивных лекарственных соединений на примере лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата» выполнена Агафоновым Михаилом Андреевичем в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук в лаборатории «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе».

В период подготовки диссертации соискатель Агафонов Михаил Андреевич являлся аспирантом очной формы обучения в аспирантуре Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук.

В 2017 году соискатель с отличием окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ивановский государственный университет, бакалавр по специальности «Химия».

В 2019 году соискатель с отличием окончил Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ивановский государственный университет, магистр по специальности «Химия».

Свидетельство об окончании аспирантуры; справка о сдаче кандидатских экзаменов при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук выданы в ИХР РАН в 2023 году.

Научный руководитель – доктор химических наук, доцент, заведующая лабораторией «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук Терехова Ирина Владимировна.

Рецензенты по диссертационной работе: доктор химических наук, профессор, зам. директора по научной работе, заведующий лабораторией «Координационная химия макроциклических соединений» Мамардашвили Нугзар Жораевич; доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории «Электролиты на основе ионных

жидкостей» Сафонова Любовь Петровна – дали положительный отзыв о диссертации, отметили актуальность, новизну, практическую и теоретическую значимость полученных результатов. Работа рекомендована рецензентами к защите по специальности 1.4.4. Физическая химия, химические науки.

По итогам обсуждения принято следующее заключение.

Диссертационная работа Агафонова Михаила Андреевича на тему «Межмолекулярные взаимодействия в системах на основе триблок-сополимеров и иммуносупрессивных лекарственных соединений на примере лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата», представленная на соискание ученой степени кандидата химических наук, является законченным научно-квалификационным исследованием в области физической химии многокомпонентных систем фармацевтического назначения. По результатам проведенного исследования были выявлены основные закономерности взаимодействия плюроников различного строения с лефлуномидом, сульфасалазином и метотрексатом в растворе и в твердом состоянии. По результатам экспериментального исследования было определено влияние строения полимеров, ионизационного состояния лекарственных соединений, а также состава среды на межмолекулярные взаимодействия.

Диссертационная работа Агафонова Михаила Андреевича «Межмолекулярные взаимодействия в системах на основе триблок-сополимеров и иммуносупрессивных лекарственных соединений на примере лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата» выполнена в соответствии с планами научно-исследовательской работы Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института химии растворов им. Г.А. Крестова Российской академии наук по теме «Научные и технологические основы получения функциональных материалов и нанокомпозитов» (номер государственной регистрации: 122040500044-4) и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №18-43-370025).

Личное участие соискателя ученой степени в получении результатов, изложенных в диссертации, заключается в анализе и обобщении литературных данных по теме исследования, выполнении экспериментальной работы с привлечением комплекса физико-химических методов анализа, обработке и интерпретации полученных данных, написании лично и в соавторстве научных статей, выступлении с докладами на конференциях различного уровня.

Степень достоверности результатов проведенных соискателем ученой степени исследований.

Достоверность изложенных в работе результатов подтверждается использованием современного высокоточного оборудования и комплекса дополняющих друг друга методов физико-химического анализа, обеспечивающих получение надежных и воспроизводимых данных, которые находятся в согласии с имеющимися литературными данными и не противоречат основным положениям физической химии и смежных дисциплин.

Отсутствие в диссертации заимствованного материала без ссылки на автора. Оригинальность содержания диссертации по результатам проверки в системе «Антипла-

гиат» составляет 94.42 % от общего объема текста. Цитирование оформлено корректно; заимствованного материала, использованного в диссертации без ссылки на автора либо источник заимствования, не обнаружено; научных работ, выполненных соискателем ученой степени лично и в соавторстве, без ссылок на соавторов, не выявлено.

Научная новизна и практическая значимость результатов проведенных соискателем ученой степени исследований.

В диссертационной работе Агафонова М.А. впервые экспериментально изучены межмолекулярные взаимодействия плюроников разного строения (L64, F68, F88 и F127) с лефлуномидом, сульфасалазином и метотрексатом – лекарственными соединениями, использующимися в лечении аутоиммунных заболеваний. Показано, что селективность взаимодействий рассматриваемых лекарственных соединений с мицеллами плюроников в стандартных буферных растворах с физиологическим значением pH определяется липофильностью молекул лекарств и соотношением полипропиленоксидных и полиэтиленоксидных фрагментов в структуре триблок-сополимеров. Предложены активные центры взаимодействия и способы локализации молекул лекарственных соединений в полимерных мицеллах.

Определены количественные характеристики солюбилизации метотрексата, лефлуномида и сульфасалазина мицеллами плюроников, на основе сравнительного анализа которых установлено влияние структурных особенностей и ионизационного состояния лекарственных соединений на эффективность проявления солюбилизирующего эффекта. Выявлено, что плюроник F127, имеющий наибольшее количество этиленоксидных и пропиленоксидных групп в полимерной цепи и при этом средний индекс гидрофильно-липофильного баланса, является наиболее эффективным солюбилизатором рассматриваемых соединений.

Впервые продемонстрировано влияние возможных конкурирующих взаимодействий лекарственных соединений с компонентами биорелевантных сред FaSSGF и FaSSIF на проявление солюбилизирующего эффекта плюроников, что необходимо учитывать при практическом использовании блок-сополимеров как солюбилизаторов лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата.

Показано, что плюроник F127 может служить оптимальным полимерным носителем для лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата в составе твердой дисперсии, с помощью которого можно не только повысить растворимость лекарственных соединений, но и контролировать кинетические параметры высвобождения.

Ценность научных работ соискателя ученой степени.

В работе продемонстрировано влияние ионизационного состояния и липофильности молекул лекарственных соединений на взаимодействия с мицеллами плюроников, отличающихся соотношением количества этиленоксидных и пропиленоксидных фрагментов в структуре. Результаты проведенного исследования вносят существенный вклад в развитие физической химии многокомпонентных систем фармацевтического назначения и расширяют представления о влиянии строения плюроников и лекарственных соединений, а так-

же pH и состава среды на селективность межчастичных взаимодействий и проявление солюбилизирующего эффекта.

Научная специальность и отрасль науки, которым соответствует диссертация. Диссертация Агафонова М.А. представляет собой законченное научное исследование, которое по названию и содержанию соответствует паспорту специальности 1.4.4. Физическая химия, химические науки, по областям исследования:

п. 4 в части «Теория растворов, межмолекулярные и межчастичные взаимодействия…»

п. 7 «Макрокинетика, механизмы сложных химических процессов, физико-химическая гидродинамика, растворение и кристаллизация».

Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем ученой степени. Основное содержание работы изложено в 3 статьях, опубликованных в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы научного цитирования Web of Science и Scopus, а также в 11 тезисах докладов, опубликованных в сборниках трудов конференций различного уровня.

Список публикаций соискателя

1. Agafonov, M. Impact of Pluronic F127 on aqueous solubility and membrane permeability of antirheumatic compounds of different structure and polarity / M. Agafonov, T. Volkova, R. Kumeev, E. Chibunova, I. Terekhova // Journal of Molecular Liquids. – 2019. – V. 274. – P. 770-777.

2. Agafonov, M. Experimental study on interactions occurring between pluronics and leflunomide in solution / M. Agafonov, T. Volkova, R. Kumeev, E. Delyagina, I. Terekhova // Journal of Molecular Liquids. – 2020. – V. 302. – 112289.

3. Agafonov, M. Improvement of pharmacologically relevant properties of methotrexate by solid dispersion with Pluronic F127 / M. Agafonov, S. Ivanov, Terekhova I. // Materials Science & Engineering C. – 2021. – V.124 – 112059.

4. Агафонов, М.А. Растворимость противоревматических лекарственных веществ в растворах полоксамеров различного строения / М.А. Агафонов, Е.С. Делягина, И.В. Терехова // XXII Всероссийская конференция молодых ученых-химиков (с международным участием), г. Нижний Новгород: Нижегородский госуниверситет им. Н.И. Лобачевского. – 2019. – С. 39.

5. Агафонов, М.А. Влияние полоксамеров на растворимость и мембранную проницаемость метотрексата / М.А. Агафонов // XVIII фестиваль студентов, аспирантов и молодых ученых Ивановского государственного университета «Молодая наука в классическом университете» г. Иваново. – 2019. – С. 43.

6. Kritskiy, I.L. Effect of micelle-forming poloxamers of different structure on solubility of anti-inflammatory drug sulfasalazine / I.L. Kritskiy, M.A. Agafonov, E.S. Delyagina, T.V. Volkova, I.V. Terekhova // XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry Book 5: Abstracts, 9 –13 September 2019, Saint Petersburg, p.172.

7. Агафонов, М.А. Изучение влияния плюроников различного строения на фармакологически значимые свойства лефлуномида и метотрексата / М.А. Агафонов, Е.Е. Кислинская, И.В. Терехова // Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». г. Нижний Новгород. – 2020. – С.5.

8. Кислинская, Е.Е. Изучение влияния таурохолата натрия на фармакологически значимые свойства сульфасалазина / Е.Е. Кислинская, М.А. Агафонов, Е.С. Делягина // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2021». г. Москва. – 2021. – С. 252.
9. Кислинская, Е.Е. Изучение межмолекулярных взаимодействий сульфасалазина с таурохолатом натрия / Е.Е. Кислинская, М.А. Агафонов, Е.С. Делягина // I школа молодых ученых «Химия и технология биологически активных веществ для медицины и фармации». г. Москва. – 2021. – С.100.
10. Кислинская, Е.Е. Изучение влияния таурохолата натрия на растворимость и мембранную проницаемость метотрексата / Е.Е. Кислинская, М.А. Агафонов // Международный научно-практический фестиваль студентов, аспирантов и молодых ученых «Научно-исследовательская деятельность в классическом университете – 2021». г. Иваново. – 2021. – С.93.
11. Агафонов, М.А. Твердая дисперсия лефлуномида с плюроником F127: получение и фармакологически значимые свойства / М.А. Агафонов // Кластер конференций 2021: XIII Всероссийская школа-конференция молодых ученых «Теоретическая и экспериментальная химия жидкофазных систем» (Крестовские чтения). г. Иваново. – 2021. – С. 363.
12. Агафонов, М.А. Влияние таурохолата натрия на фармакологически значимые свойства лефлуномида / М.А. Агафонов, Е.Е. Кислинская, И.В. Терехова // Кластер конференций 2021: XIV Международная научная конференция «Проблемы сольватации и комплексообразования в растворах». г. Иваново. – 2021. – С. 84.
13. Garibyan, A.A. Thermodynamic Parameters of Solubilization of Antirheumatic Drugs by Pluronic F127 / A.A. Garibyan, M.A. Agafonov, I.V. Terekhova // XXIII International Conference on Chemical Thermodynamics in Russia (RCCT). г. Казань. – 2022. – С. 199.
14. Агафонов, М.А. Получение и исследование новых лекарственных форм сульфасалазина на основе твёрдых дисперсий с плюроником F127 / М.А. Агафонов // Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов-2022» г. Москва. – 2022 – С. 200.

Диссертационная работа Агафонова Михаила Андреевича «Межмолекулярные взаимодействия в системах на основе триблок-сополимеров и иммуносупрессивных лекарственных соединений на примере лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата» является самостоятельно выполненной автором квалификационной работой, в которой решена актуальная научная задача по установлению основных закономерностей межмолекулярных взаимодействий и выявлению солюбилизирующего эффекта плюроников по отношению к лефлуномиду, сульфасалазину и метотрексату, что имеет значение для развития физической химии многокомпонентных систем фармацевтического назначения.

Диссертация Агафонова Михаила Андреевича «Межмолекулярные взаимодействия в системах на основе триблок-сополимеров и иммуносупрессивных лекарственных соединений на примере лефлуномида, сульфасалазина и метотрексата» рекомендуется к пред-

ставлению к защите в качестве кандидатской диссертации по специальности 1.4.4. Физическая химия, химические науки.

Заключение принято на совместном заседании научного семинара лаборатории «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе» и научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» ИХР РАН. Присутствовало 43 человека. Результаты открытого голосования: за – 43, против – нет, воздержавшихся – нет, протокол №6 от 14 июня 2023 г.

Председатель совместного заседания научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» и научного семинара лаборатории «Химия олигосахаридов и функциональных материалов на их основе» научно-исследовательского отдела 2 ИХР РАН		Н. Ж. Мамардашвили, д.х.н., проф., зам. директора по научной работе ИХР РАН
Секретарь научного семинара «Физическая химия растворов и флюидов» ИХР РАН		Е. Ю. Тюнина, к.х.н., ст.н.с. лаборатории «Термодинамика растворов неэлектролитов и биологических веществ» ИХР РАН

г. Иваново, ул. Академическая, 1
тел. 8(4932)336259
e-mail: adm@isc-ras.ru