

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Шорманова Владимира Камбулатовича на диссертацию **Конновой Марии Алексеевны** на тему **«Выделение, исследование и разработка подходов стандартизации фульвовой кислоты, извлечённой из торфа Нижегородской области»**, представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия

Актуальность темы выполненной работы

Гуминовые и фульвовые кислоты, выделяемые из природных источников, таких как почва, торф и лигнин, представляют собой уникальную группу фенольных соединений, обладающих многообещающими терапевтическими свойствами, в том числе антиоксидантной, противоопухолевой и противовирусной активностью, а также способностью модулировать воспалительные процессы. Эти свойства делают данные соединения интересными для создания новых лекарственных средств, особенно с учётом необходимости разработки малотоксичных, природных противовоспалительных соединений.

Объектом исследования в диссертационной работе Конновой Марии Алексеевны являются фульвовые кислоты, которые, благодаря своей небольшой молекулярной массе (до 1000 г/моль), в отличие от гуминовых кислот (больше 1000 г/моль), и высокой концентрации полярных групп, проявляют более сильное фармакологическое действие. Например, для них выявлена противовирусная активность против SARS-CoV-2, а также показана возможность лечения ревматоидного артрита.

Широкому внедрению в фармацевтическую практику фульвовых кислот препятствует их неоднозначность не только по молекулярной массе (от 400 до 1000 г/моль), химическому составу (преобладание фенольных, карбоксильных или хиноидных групп), но и по структуре. Разные источники сырья дают переменные соотношения различных кислотных групп в

фульвовых кислотах, что затрудняет их идентификацию и количественное определение как потенциальных активных фармацевтических субстанций. Кроме того, на сегодняшний день отсутствуют не только стандартные образцы фульвовой кислоты, но и единое унифицированное описание к методикам количественного определения.

Несмотря на многочисленные доказательные эксперименты по фармакологическому действию фульвовых кислот, лекарственные формы с ними практически отсутствуют на фармацевтическом рынке. Единственной лекформой, описанной в литературе, являются дерматологические гели.

В целом, на основании вышеизложенного можно заключить, что работа Конновой Марии Алексеевны по выделению фульвовой кислоты, разработки подходов к её стандартизации и разработки лекарственной формы на её основе является **актуальной задачей** фармацевтической химии и фармакогнозии.

Достоверность и новизна результатов диссертации заключается в следующем:

1) Впервые получена и охарактеризована водорастворимая форма фульвовой кислоты (растворимость 3,3 мл воды/г) из низинного торфа Нижегородской области методами кислотнo-щелочной экстракции с выделением по методу Ламара и лиофильной сушкой.

2) Впервые разработаны методы идентификации и количественного определения фульвовой кислоты с использованием спектральных методов (ИК-, спектрофлуориметрия, ^{13}C -ЯМР), оценки растворимости и рН, элементного состава. Разработан внутрिलाбораторный стандартный образец.

3) Впервые разработан валидационный протокол оценки количественного определения по показателям специфичность, правильность, линейность, прецизионность, повторяемость, воспроизводимость.

3) Впервые разработан состав противовоспалительного трансдермального пластыря с фульвовой кислотой и изучена его биологическая активность на модели ревматоидного артрита.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных результатов подтверждается большим массивом полученных результатов (ИК, ^{13}C ЯМР и флуоресцентных спектров, СЭМ, прямого и обратного титрования, криоскопии), данных высвобождения с использованием диффузионной ячейки Франца и биологических тестов фульвовой кислоты и трансдермальных пластырей с ней на крысах. Все результаты обработаны с использованием ПО соответствующего оборудования и методами статистического анализа с помощью пакетов программ «Microsoft Excel» (Microsoft, США), «Minitab Statistical Software» (Minitab Inc., США), «Statistica» (StatSoft Inc., США). Все научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, являются обоснованными.

Ценность для науки и практики результатов работы

Теоретическая значимость для фармацевтической химии и фармакогнозии обусловлена созданием валидационного протокола методик установления подлинности и количественного определения фульвовой кислоты по показателям специфичность, правильность, линейность, прецизионность, а также выявлением зависимости физико-химических свойств и растворимости фульвовых кислот от способа получения и сушки. Разработанный проект спецификации на фульвовую кислоту низинного торфа Нижегородской области, месторождения «Альцевский Мох» на основании внутрилабораторного стандартного образца, позволяет использовать данные методики для широкой практики в торфодобывающей и торфоперерабатывающей промышленности для получения фульвовых кислот. Предложенный состав трансдермального пластыря с фульвовой кислотой может быть использован в фармацевтической промышленности для изготовления лекарственных средств.

Результаты по стандартизации и валидации фульвовой кислоты апробированы в государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю

качества и сертификации лекарственных средств». Практические результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в производственную практику ООО «ЭССОН».

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебной процесс специальности «Фармация» - дисциплины «Фармацевтическая химия», «Фармакогнозия» на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных журналах, входящих в международные базы цитирования, 2 работы в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК и 1 пособие.

Основные результаты диссертационного исследования были представлены на конференциях: VI и VIII (2 доклада) Всероссийская научно-практическая конференция молодых учёных и студентов с международным участием «VolgaMedScience» (Нижний Новгород, Россия, 2020 г. И 2022 г.); Всероссийская научно-практическая конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Природные соединения и здоровье человека» (Иркутск, Россия, 2021 г.); XII Всероссийская научная конференция студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация - потенциал будущего» (Санкт-Петербург, Россия, 2022 г.).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и общие выводы диссертации. Автореферат диссертации и диссертационная работа Конновой Марии Алексеевны соответствует заявленной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Замечания по работе

В целом, диссертационная работа Конновой Марии Алексеевны написана грамотно и логично, выводы соответствуют результатам работы. Однако по работе есть следующие вопросы и замечания:

1) Можно ли распространить методики извлечения, выделения и сушки фульвовой кислоты из торфа Нижегородского области на другие сырьевые источники России? Рассматривался ли помимо торфа из месторождения «Альцевский мох» другой торф Нижегородской области? Могут ли рекомендуемые условия сушки и экстракции быть использованы в отношении торфа другого происхождения?

2) Проводились ли исследования по молекулярно-массовому распределению частиц или в таблице по свойствам фульвовых кислот указано только среднее значение D в нм?

3) Чем объяснить различие рН 0,01% раствора фульвовой кислоты от 2,1 у образца ФК I до 5,1 у образца ФК III, а изменения дзета-потенциала от –27,9 до –6,4?

4) Как согласуются максимальное время выхода на плато (максимальное высвобождение) 600 минут (текст автореферата) с данными таблицы 10 и рисунка 17 – время выхода 8,25 часов?

5) Желательно было указать методику оценки содержания азота, серы и фосфора в фульвовых кислотах, а также пояснить, какой прибор был использован для оценки присутствия азота по Кьельдалю.

6) В работе отмечены отдельные неудачные стилистические обороты и опечатки.


Заключение

Диссертационное исследование Конновой Марии Алексеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по выделению, исследованию, контролю качества, разработки подходов к стандартизации фульвовой кислоты из низинного торфа Нижегородской области и разработки лекарственной

формы на её основе, имеющее важное значение для современной фармацевтической химии.


Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п.2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», утвержденного Ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Коннова Мария Алексеевна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

Профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор  Шорманов Владимир Камбулатович

305004, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3,
телефон 8(4712) 58-81-37, e-mail: r-wladimir@yandex.ru

«12» ноября 2024 г.

Подпись профессора Владимира Камбулатовича Шорманова удостоверяю – начальник управления персоналом и кадровой работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  Наталия Николаевна Сорокина

