

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Мизиной Прасковьи Георгиевны 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

Торф как природный ресурс и объект научных исследований известен давно. Биологически активные вещества, выделяемые из него, к которым относятся гуминовые и фульвовые кислоты, представляют собой группу природных фенольных соединений, обладающих обширным фармакологическим спектром действия (антиоксидантное, противоопухолевое, противовирусное и др.). Эти соединения являются перспективными в качестве активных фармацевтических субстанций для создания новых лекарственных средств. Большой интерес представляют, в этом аспекте, фульвовые кислоты, имеющие более низкую молекулярную массу, лучшую растворимость и биодоступность по сравнению с гуминовыми кислотами.

Однако, существует сложность в получении фульвовых кислот и зависимость их состава и структуры от природного источника. Отсутствуют стандартные образцы и унифицированные методики их анализа. Кроме того, фульвовые кислоты склонны к агрегации в водных растворах, что также осложняет их анализ.

Несмотря на имеющиеся данные в литературных источниках, подтверждающих перспективу использования фульфовой кислоты, до настоящего времени, практически отсутствуют единые подходы к идентификации и количественному её определению. Возможно, эти причины объясняют отсутствие на фармацевтическом рынке лекарственных форм на её основе. При получении достаточного количества результатов научных исследований, возможно фульвовая кислота и войдет в реестр лекарственных средств, однако пока она используется в составе пищевых добавок.

Учитывая вышесказанное, работа Конновой Марии Алексеевны, посвящённая выделению из низинного торфа Нижегородской области фульвовой кислоты, исследованию её физико-химических свойств и решению

задач по разработке подходов к её стандартизации и разработке составов трансдермальных пластырей с фульвовой кислотой **является актуальной.**

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной методам и объектам исследования, трёх глав собственных исследований, выводов, списка литературы и приложений. Работа изложена на 173 страницах машинописного текста, содержит 31 таблицу и 28 рисунков. Список литературы включает 162 источника, из которых 140 – на иностранном языке, что составляет 86% от всех источников, представленных в данной диссертационной работе.

Достоверность и новизна результатов диссертации заключается в том, что:

- впервые для образцов фульвовой кислоты, выделенной из низинного торфа Нижегородской области и подвергнутой лиофилизации предложена химическая структура; определены молекулярная масса, растворимость и рН, изучен элементный состав;
- впервые проведена стандартизация фульвовой кислоты, как потенциальной активной фармацевтической субстанции;
- разработан проект спецификации фульвовой кислоты из низинного торфа Нижегородской области, месторождения «Альцевский Мох»;
- впервые разработан и исследован состав противовоспалительного трансдермального пластыря с фульвовой кислотой, выделенной из низинного торфа Нижегородской области.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проведенных экспериментальных исследований с использованием методов спектроскопии ¹³C-ЯМР; ИК-спектроскопии; флуоресцентной спектроскопии; сканирующей электронной микроскопии; прямого и обратного титрования, криоскопии, биологических тестов и ряда других современных методов анализа.

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

Полученные Конновой М.А. 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 и не вызывают сомнений.

Значимость результатов работы для науки и практики

Теоретическое значение работы заключается в представленной характеристике фульвовой кислоты, выделенной из торфа месторождения

«Альцевский Мох», как сложного и многокомпонентного комплекса перспективных БАВ. Теоретическая значимость для фармацевтической химии обусловлена, в первую очередь, разработкой подходов к валидации методик установления подлинности и количественного определения фульвово́й кислоты по показателям специфичность, правильность, линейность, прецизионность. Важным является и то, что автором диссертационного исследования выявлена зависимость растворимости, рН, количества фенольных и карбоксильных кислотных групп, размер частиц фульвово́й кислоты от способа её извлечения из торфа.

Данные спектрального анализа могут быть использованы при идентификации фульвовых кислот.

Практическая значимость работы определяется разработкой проекта спецификации на фульвовую кислоту низинного торфа Нижегородской области, месторождения «Альцевский Мох», получением из нее внутрилабораторного стандартного образца, а также впервые разработанным и исследованным в экспериментах *in vitro* и *in vivo* составом трансдермального пластыря с фульвово́й кислотой.

Результаты по стандартизации и валидации фульвово́й кислоты апробированы в государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств».

Теоретические обоснования и практические результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в производственную деятельность ООО «ЭССОН».

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России для таких дисциплин, как «Фармацевтическая химия», «Фармакогнозия».

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По материалам диссертации автором 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 учебное пособие в соавторстве.

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, конкретно её пунктам: 3 – «Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления»; 6 – «Изучение химического состава лекарственного растительного сырья, установление строения, идентификация природных соединений, разработка методов выделения, стандартизации и контроля качества лекарственного растительного сырья и лекарственных форм на его основе».

Таким образом, оценивая в целом положительно диссертационную работу Конновой Марии Алексеевны, при её прочтении появились ряд вопросов и замечаний.

Вопросы

1. *Рисунок 1 автореферата, Рисунок 4, 5 и п. 2.9 диссертации.* Почему в схеме очистки фульвовой кислоты указана вода дистиллированная, а не вода очищенная, в соответствии с ФС 2.2.0020 ГФ XV издания?
2. *Рисунок 2 автореферата.* Указано, что полученные образцы ФК могут иметь фрагменты, подобные структурам, показанным на этом рисунке. Однако фрагменты не идентичны, хотя и выделены из одного и того же образца торфа. Чем объясняется эта разница?
3. *Рисунок 2 автореферата.* Представленный фрагмент А, одинаков с гипотетической структурой речной ФК, а фрагмент В похож на гипотетическую структуру из торфа и мумие (показаны в Таблице 2 диссертации); чем это объясняется, ведь в данном случае, исследовался один и тот же объект?
4. Чем объясняется установленная большая разница в растворимости полученных в эксперименте трех образцов фульвокислот?
5. Чем обусловлено и как доказано утверждение, что «Молекулы ФК, образующие супрамолекулярные структуры, способны агрегировать в

- наночастицы, средний размер которых варьирует от 8–10 нм (ФК I, ФК II) до 20 нм (ФК III)»)?
6. *С. 46 диссертации.* Чем объясняется разница в навесках пластыря, взятых из базового и модифицированного составов для определения высвобождения ФК через ацетатцеллюлозную мембрану?
 7. В *Заключении к диссертационному исследованию* указано, что «Предложен состав трансдермального пластыря с фульвовой кислотой для лечения воспалительных процессов». Имеется ли ввиду все виды воспалительных процессов, терапия которых проводится трансдермально?

Замечания по работе

1. Не представлена схема этапов проведения всего диссертационного исследования, а показана только схема получения фульвовой кислоты.
2. Не указан уровень новизны полученных результатов диссертационного исследования (где «впервые»: в стране, в мире).
3. Таблица 1 автореферата. Дополнение к её названию рациональнее указать в сноске (или в Примечании), а не в самом названии.
4. Таблица 8 автореферата. Не понятно, что имеется ввиду во второй колонке таблицы: название пластыря или те вспомогательные вещества, которые дополнительно введены в базовый состав пластыря, и не указаны компоненты самого базового состава, упоминаемого в таблице.
5. В тексте работы встречаются опечатки и некорректное построение предложения, неудачные выражения, например, с. 9 автореферата – «... Кислотно-щелочная и спиртовая экстракцию торфа проводилась...»; или в одном случае «удалялся», в другом «удаляли»; «контролировали-контролировалось»; «крысы были убиты» (с. 49 диссертации), «конечности опухли» (с. 94 диссертации) и др.

Однако указанные вопросы и замечания носят уточняющий характер и несколько не уменьшают значимость данного важного диссертационного исследования и не влияют на заключение.

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 фульвово́й 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

Советник федерального государственного
Бюджетного научного учреждения
«Всероссийский научно-исследовательский
институт лекарственных и ароматических
растений» (ФГБНУ ВИЛАР),
доктор фармацевтических наук, (15.00.02 –
Фармацевтическая химия и фармакогнозия;
15.00.01 – Технология лекарств
и организация фармацевтического дела),
профессор

Мизина Прасковья Георгиевна

11.11. 2024 г.

Подпись профессора Мизиной П.Г. заверяю.
Зав. отделом кадров ФГБНУ ВИЛАР

Т.Г. Силаева

117216, г. Москва, ул. Грина, 7, строение 1.
Тел. 9 495 388 55 09; e-mail vilarnii@mail.ru

