



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный  
химико-фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации  
(ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России)

Профессора Попова ул., д.14, лит. А  
вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров  
Санкт-Петербург, 197022  
Телефон (812) 499-39-00. Факс: (812) 499-39-03  
E-mail: rectorat.main@pharminnotech.com

ОКПО 00481985, ОГРН 1037828029007  
ИНН 7813045875, КПП 781301001

18.11.2024 № Н-1972

«УТВЕРЖДАЮ»

И.о. ректора ФГБОУ ВО СПХФУ  
Минздрава России,  
доктор фармацевтических наук,  
профессор



Елена Владимировна Флисюк 2024 г.

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 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

Выделение, очистка и контроль качества биологически активных веществ, выделенных из природного сырья, является одной из актуальных задач фармацевтической химии и фармакогнозии. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о широком спектре фармакологических эффектов компонентов торфа, гуматов, в том числе гуминовые и фульвовые кислоты, которые представляют собой перспективные объекты для более детального изучения. Эти соединения, имеющие фенольную природу, проявили себя как эффективные антиоксиданты, обладающие противоопухолевой, противовоспалительной, противовирусной и другими видами фармакологической активности. В

публикациях последних лет уделяется много внимания изучению гуматсодержащих компонентов торфа (или грязей) для снижения воспалительных процессов при ревматоидном артрите (G. Güngen, et al., 2012).

Основной проблемой получения гуминовых и фульвовых кислот и регистрации их в качестве активных фармацевтических субстанций (АФС) является сложность стандартизации, поскольку как качественный, так и количественный состав этого класса соединений будет зависеть не только от типа сырья (торф, почва, уголь, ил, отходы биотехнологических производств и др.), но и от источника его получения (Россия, США, Канада и др.). Фульвовые кислоты, выбранные диссертантом в качестве объекта исследования, могут иметь в зависимости от происхождения иметь различную молекулярную массу, строение (количество фенольных, хиноидных, кислотных и других активных групп) и, соответственно, разные физико-химические свойства. В связи с этим становится понятным отсутствие стандартных образцов как в России, так и за рубежом на фульвовой кислоты. В мировой практике зарегистрирован только образец фульвовой кислоты, полученный из отходов биотехнологического производства антибиотиков с молекулярной массой около 400.

Существенную сложность в практическом использовании фульвовой кислоты как действующего компонента является его высокая способность к самоорганизации и ассоциации в водных растворах, которая приводит к изменению только молекулярной массу, но и физико-химических свойств. Это затрудняет проведения контроля качества фульвовой кислоты в составе мягких лекарственных форм, для приготовления которых требуются водные растворы.

В связи с вышеизложенным тема диссертационного исследования Конновой М.А. тему «Выделение, исследование и разработка подходов стандартизации фульвовой кислоты, извлечённой из торфа Нижегородской области», является актуальной для фармацевтической химии и фармакогнозии.

**Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

1. Впервые предложены методики экстракции и очистки фульвовой кислоты из низинного торфа Нижегородской области, позволяющие получить её структурные модификации с различной растворимостью, в том числе легко растворимую фракцию (3,3 мл воды/г). Совокупностью спектральных методов (ИК-, спектрофлуориметрия, твердотельной <sup>13</sup>СЯМР), оценки растворимости и рН, элементного состава и молекулярной массы предложены возможные структуры фульвовой кислоты.

2. Впервые разработаны методы определения качества фульвовой кислоты по показателю подлинность и чистота, установлены примеси и содержание тяжелых металлов.

3. Впервые разработаны и определены значения параметров валидации методики количественного определения фульвовой кислоты с использованием спектрофлуориметрии по спектру возбуждения.

4. Впервые разработан состав противовоспалительного трансдермального пластыря с фульвовой кислотой и в эксперименте на крысах на модели адьювант индуцированного артрита показана эффективность его действия.

#### **Значимость для науки и практики полученных результатов**

Теоретическое значение работы заключается в характеристике фульвовой кислоты из торфа месторождения «Альцевский Мох» как сложного и многокомпонентного комплекса БАВ, некоторые из которых могут проявлять и токсические эффекты. Теоретическая значимость для фармацевтической химии обусловлена, в первую очередь, разработкой подходов к стандартизации (установление подлинности и количественного определения фульвовой кислоты) и зависимости физико-химических свойств фульвовой кислоты от способов извлечения. Во-вторых, разработан проект спецификации на фульвовую кислоту низинного торфа Нижегородской области, месторождения «Альцевский Мох» и разработан внутрилабораторный стандартный образец. В-третьих, впервые разработан состав трансдермального пластыря с фульвовой кислотой для лечения ревматоидного артрита.

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».

Теоретические обоснования и практические результаты диссертационной работы апробированы и внедрены в практику производственной деятельности 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.

#### **Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

1) Практические результаты работы могут быть использованы в производственной деятельности предприятий торфоперерабатывающей промышленности (ООО «ЭССОН»).

2) Теоретические обоснования и результаты могут быть использованы в учебном процессе по специальности «Фармация», в курсах «Биологически активные природные соединения», «Фармакогнозия», «Химия природного сырья».

#### **Замечания по работе**

Диссертационная работа построена логично, общие выводы соответствуют результатам проведенного исследования. К достоинствам работы следует отнести большой объем выполненных исследований, что позволило получить значительное количество фактических данных, провести детальный анализ полученных результатов, и сформулировать обоснованные выводы.

При общей положительной оценке диссертации Конновой М.А. возникли следующие вопросы и замечания:

1. Желательно было в Главе 1 привести известные методы количественного определения фульвовых кислот, их анализ и интерпретацию. В первую очередь это касается спектров флуоресцентного анализа, которые используют другие авторы при оценки количественного содержания (испускания, возбуждения?).

2. Как согласуются данные по растворимости и дзета-потенциалу, характеризующим коллоидную систему (ультра-микрогетерогенную или нанодисперсную)?

3. Чем стабилизируется фульвовая кислота – сильный антиоксидант в лекарственной форме?

4. Раздел 2.12.1. Модель адъювант-индуцированного артрита представлена соответствующая модель по изучению фармакологической активности разработанного трансдермального пластыря, однако в таблице 5 не указан препарат сравнения для данного вида активности, указан только «положительный контроль». Был ли использован препарат сравнения?

5. В тексте диссертации следует отметить ряд стилистических ошибок (стр. 16 «они имеют более низкую молекулярную массу..», 18, 27, 46), нет ссылок на литературу в явно литературных данных (таблицы 3 и 4, стр. 38), на стр. 78 рисунок 17 дублируется данными таблицы 10, в таблице 15 кремний (Si) отнесен авторам к металлам.

Однако высказанные вопросы и замечания носят дискуссионный характере и не снижают научной новизны и практической значимости диссертационной работы Конновой М.А.

### **Заключение**

Диссертационное исследование Конновой Марии Алексеевны является законченной научно-квалификационной работой, в которой содержится новое решение научной задачи по выделению, исследованию, контролю качества, 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.

Отзыв подготовлен Стреловой Ольгой Юрьевной, доктором фармацевтических наук (3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия), профессором, заведующим кафедрой фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры фармацевтической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 11 ноября 2024 года, протокол № 5

Председательствующий на заседании:

заведующий кафедрой  
фармацевтической химии  
федерального государственного  
бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования  
«Санкт-Петербургский  
государственный химико-  
фармацевтический университет»  
Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, профессор,  
доктор фармацевтических наук

 Стрелова Ольга Юрьевна

Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, вн.тер.г.  
муниципальный округ Аптекарский остров, улица Профессора Попова, д. 14,  
литера 4  
Телефон +7 (812) 499-39-00  
E-mail: [rector@pharminnotech.com](mailto:rector@pharminnotech.com)



  
18. 11. 2024  
Исполнитель: Падлюк И.Е.  
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России