



«УТВЕРЖДАЮ»:
Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО «ПИМУ»
Минздрава России
Е.Д. Божкова

«13» сентября 2024 года

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на основании решения, принятого на заседании кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии.

Диссертация «Выделение, исследование и разработка подходов стандартизации фульвовой кислоты, извлечённой из торфа Нижегородской области» выполнена на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Коннова Мария Алексеевна 1996 года рождения, гражданка России, в 2019 году окончила с отличием федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности 33.05.01 Фармация.

С 01.09.2020 по 31.08.2023 обучалась в аспирантуре федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по программе подготовки научно-педагогических кадров по направлению, соответствующему научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, по которой подготовлена диссертация.

В период подготовки диссертации являлась ассистентом кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, где и работает по настоящее время.

Научный руководитель – Волков Александр Александрович, кандидат химических наук (15.00.02), доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России 27.09.2020 г., протокол № 7.

Название темы диссертационного исследования в окончательной редакции было утверждено на заседании Ученого совета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, 24.05.2024 г., протокол № 5.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы.** Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. Выводы и обсуждение результатов основываются на тщательном анализе полученных экспериментальных данных, научно обоснованы, метрологически подтверждены, логически вытекают из результатов исследования и полностью соответствуют его целям и задачам.
- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:** определении цели исследования, постановке задач, непосредственном участии в экспериментальных исследованиях, обработке и анализе результатов, апробации и внедрении результатов исследования в практику производственной деятельности государственного автономного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств» (ГАУЗ НОЦККСЛС), общества с ограниченной ответственностью «ЭССОН» (ООО «ЭССОН»), подготовке публикаций в соавторстве с научным коллективом кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.
- **Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Достоверность полученных результатов подтверждается использованием современного высокотехнологического оборудования для осуществления физико-химического и биологического анализа (инфракрасный спектрофотометр с преобразователем Фурье «IRAffinity-1S» (Shimadzu, Япония), микроскоп JSM-IT300LV (JEOL, Япония), атомно-абсорбционный спектрофотометр AA-7000 (Shimadzu, Япония), спектрометре Prodigy High Dispersion ICP (Teledyne Leeman Labs, США), спектрофлуориметр CM 2203 (Solar, Республика Беларусь), анализатор размера частиц Nanowin (ООО «Микротрак», Россия), анализатор дзета-потенциала Zetachek (ООО «Микротрак», Россия), аналитические весы «Shimadzu ATX-124» (Shimadzu, Япония), автоматический анализатора BC-2800 Vet (Mindray, Китай), биохимический анализатор Cobas 6000 (F. Hoffmann-LaRocheLtd, Швейцария) и CobasIntegra 400 (F. Hoffmann-LaRocheLtd, Швейцария)). Все результаты обработаны с использованием программного обеспечения (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).
- **Новизна результатов проведенных исследований.** Впервые получены и охарактеризованы структурные модификации фульвовой кислоты, выделенной из низинного торфа Нижегородской области, в различных условиях экстракции, очистки и сушки. Совокупностью спектральных методов (ИК-, спектрофлуориметрия, ^{13}C -ЯМР), оценки растворимости и рН, элементного состава и молекулярной массы установлена структура фульвовой кислоты. Показано влияние условий сушки на структуру фульвовой кислоты. Впервые разработаны методы идентификации

фульвовой кислоты и подходы по её стандартизации. **Впервые** разработан и исследован состав противовоспалительного трансдермального пластыря с фульвовой кислотой.

- **Практическая значимость проведенных исследований.** Разработанные методики анализа ФК используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе на кафедре фармацевтической химии и фармакогнозии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на фармацевтическом отделении государственного бюджетного профессионального образовательного учреждения Нижегородской области «Нижегородский медицинский колледж».

Результаты по стандартизации и валидации ФК апробированы в государственном автономном учреждении здравоохранения Нижегородской области «Нижегородский областной центр по контролю качества и сертификации лекарственных средств». Объектами внедрения являются: 1) методики стандартизации, валидации, определения азота, оценки подлинности фульвовой кислоты методами ИК- и спектрофлуориметрического анализа. 2) методика количественного определения фульвовой кислоты методом спектрофлуориметрии.

Объектами внедрения в производственную практику ООО «ЭССОН» являются: 1) методика щелочной экстракции фульвовой кислоты из низинного торфа Нижегородской области (месторождение «Альцевский Мох»); 2) методики очистки и сушки фульвовой кислоты, полученной из низинного торфа Нижегородской области (месторождение «Альцевский Мох»).

Разработан проект спецификации на ФК низинного торфа Нижегородской области Тоншаевского района, месторождения «Альцевский Мох».

- **Ценность научных работ соискателя.** Ценность диссертационной работы заключается в разработке подходов к валидации методик установления подлинности и количественного определения фульвовой кислоты по показателям специфичность, правильность, линейность, прецизионность. Было выявлено, что в зависимости от способа извлечения, фульвовые кислоты различаются по растворимости, дзета-потенциалу, значению рН, количеству фенольных и карбоксильных кислотных групп, размеру частиц. Данные ИК-, ¹³C-ЯМР спектров, спектров флуориметрии могут быть использованы при идентификации фульвовой кислоты. В работе впервые экспериментально обоснованы особенности выделения фульвовой кислоты из низинного торфа Нижегородской области (месторождение «Альцевский Мох»). Показано, что на структуру фульвовой кислоты, её коллоидно-химические свойства наиболее влияют условия сушки на заключительном этапе. В ходе исследования был разработан и исследован состав трансдермального пластыря с фульвовой кислотой на эмульсионной основе. В экспериментах *in vivo* на крысах установлено ингибирование процессов

перекисного окисления липидов. Наблюдалось снижение тяжести артрита и интенсивности воспаления в суставах.

• **Соответствие пунктам паспорта научной специальности.**

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 3.4.2. – «Фармацевтическая химия, фармакогнозия» по следующим 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».

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** Основные результаты исследования представлены в 6 публикациях в ведущих рецензируемых отечественных и международных журналах, 1 учебном пособии, а также в тезисах и устных докладах:

Международные базы цитирования:

1) **Коннова, М.А.** Сравнительная характеристика основ различного назначения для гидрофильных субстанций / **М.А. Коннова, А.А. Волков, А.В. Грехов** // Биофармацевтический журнал. – 2022. – Т. 14. – N 5. – С. 3-7.

2) **Konnova, M.A.** Features of Obtaining and Properties of Fulvic Acid from the Peat of Nizhny Novgorod Region / **M.A. Konnova, A.A. Volkov, S.G. Kostyukov, N.B. Melnikova** // Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. – 2023. – V. 9. – N 9. – P. 617-628. DOI: 10.36348/sjmps.2023.v09i09.004

3) **Konnova, M.A.** Anti-Inflammatory Property Establishment of Fulvic Acid Transdermal Patch in Animal Model / **M.A. Konnova, A.A. Volkov, A.G. Solovyeva, P.V. Peretyagin, N.B. Melnikova** // Scientia Pharmaceutica. – 2023. – V. 91. – N 45. DOI: 10.3390/scipharm91040045

4) **Konnova, M.A.** Fulvic acid transdermal patch: Its properties, optimization and release / **M.A. Konnova, A.A. Volkov, N.B. Melnikova** // Journal of Drug Delivery and Therapeutics. – 2024. – V. 14. – N 4. DOI: 10.22270/jddt.v14i4.6497

Статьи в журналах, рецензируемых ВАК:

5) **Коннова, М.А.** Разработка и сравнительный анализ составов трансдермальных пластырей с гуминовыми производными / **М.А. Коннова, А.А. Волков** // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2023. – Т. – 26. – N 10. – С. 3-11. DOI: 10.29296/25877313-2023-10-03.

6) **Коннова, М.А.** Стандартизация фульвовой кислоты из торфа Нижегородской области / **М.А. Коннова, А.А. Волков, Н.Б. Мельников** // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2024. – Т.

Учебное пособие:

- 7) Мелникова, Н.Б. Материалы и технология мазей, гелей, трансдермальных пластырей, полимерных пленок и контроль их качества : учебное пособие [Электронный ресурс] / Н.Б. Мельникова, **М.А. Коннова**, Д.А. Пантелеев, О.А. Казанцев, Д.В. Орехов, А.В. Князев // ННГУ им. Н. И. Лобачевского. - Нижний Новгород : Изд-во ННГУ, 2024. – 86 с. – Режим доступа: <https://e-lib.unn.ru/MegaPro/UserEntry?Action=FindDocs&ids=892395&idb=0>.

Тезисы и устные доклады:

- 8) **Коннова, М.А.** Микродоменная трансдермальная терапевтическая система для лечения артрита / **М.А. Коннова**, А.А. Волков // VolgaMedScience : Сборник тезисов VI Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 16–17 марта 2020 года. – Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020. – с. 613-615.
- 9) Пушкаш, Л.А. Разработка синтеза фульвой кислоты из торфосодержащего сырья / Л.А. Пушкаш, **М.А. Коннова** // Природные соединения и здоровье человека : сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции, Иркутск, 25–26 мая 2021 года / ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России. Том Выпуск 3. – Иркутск: Иркутский государственный медицинский университет, 2021. – с. 201-203.
- 10) Першина, Д.С. Разработка трансдермального пластыря с солями гуминовых кислот (гумат цинка) / Д.С. Першина, **М.А. Коннова**, А.А. Волков // VolgaMedScience : Сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 17–18 марта 2022 года. – Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – с. 668-670.
- 11) Пушкаш, Л.А. Разработка трансдермальной терапевтической системы на основе фульвой кислоты / Л.А. Пушкаш, А.А. Волков, **М.А. Коннова** // VolgaMedScience : Сборник тезисов VIII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием, Нижний Новгород, 17–18 марта 2022 года. – Нижний Новгород: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – с. 706-708.

- 12) **Коннова, М.А.** Исследование сравнительных характеристик основ различного назначения для трансдермальной терапии артрита / **М.А. Коннова, Л.А. Пушкаш** // Молодая фармация - потенциал будущего : Сборник материалов XII всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием, Санкт-Петербург, 14 марта – 18 2022 года. – Санкт-Петербург: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. – с.735-738.

Текст диссертации был проверен на использование заимствованного материала без ссылки на авторов и источники заимствования. После исключения всех корректных совпадений иных заимствований не обнаружено.

Диссертационная работа Конновой Марии Алексеевны рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании проблемной комиссии Фармация ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

Присутствовало на заседании 9 чел.

Результаты голосования: «за» – 9 чел., «против» – 0 чел., «воздержалось» – 0 чел.

13.09.2024, протокол № 1.

Председательствующий на заседании:

заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

доктор фармацевтических наук, доцент

Жукова Ольга Вячеславовна

Подпись Жуковой О.В. удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России



Андреева Наталья Николаевна