

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук Потаниной Ольги Георгиевны на диссертационную работу **Мартынова Альберта Михайловича** на тему: «*Перспективные виды рода Viola L. флоры Восточной Сибири, их фармакогностическое исследование и стандартизация*», представленную к защите в диссертационный совет Д 999.140.03 при ФГБУН «Институт общей и экспериментальной биологии» СО РАН на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

### **Актуальность темы исследований**

Заболевания органов дыхания – одна из самых распространенных патологий человека. Важное клиническое значение этих заболеваний связано с риском осложнений и формированием хронических форм болезни, таких как хронический риносинусит, хронический бронхит и другие социально значимые патологии, снижающие качество жизни человека. Для профилактики и лечения этой группы заболеваний отдается предпочтение доступным отечественным растительным средствам, обладающим широким спектром фармакологического действия. Они также незаменимы в терапии хронических патологий органов дыхания. Расширение ассортимента растительных средств на основе отечественной сырьевой базы является одной из актуальных задач современной фармацевтической науки. Решение данной задачи возможно путем поиска новых растительных объектов среди викарных видов Восточно-Сибирского региона, создание на их основе новых растительных средств, а также разработка новых, совершенствование и унификация имеющихся методик контроля качества разработанных растительных препаратов.

Таким образом, использование рационального подхода при поиске, разработке и стандартизации новых растительных средств, предназначенных для лечения и профилактики социально значимых заболеваний органов дыхания, является актуальным.

**Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

На основании проведенных информационно – аналитических исследований соискателем выделены для изучения викарные виды рода фиалка. В восьми видах рода фиалка исследован состав фенольных соединений методами физико-химического анализа (БХ, ТСХ, ВЭЖХ, ЯМР  $^1\text{H}$ , ЯМР  $^{13}\text{C}$ -спектроскопии), в исследуемых растениях выделено и идентифицировано 28 фенольных соединений, 24 из них – впервые, в том числе 18 соединений, относящихся к флавоноидам, 7 – оксикоричным кислотам, 3 – к кумаринам. Флавоноиды в исследуемых видах представлены группами флавона: апигенином, лютеолином и их гликозидами витексином, ориентином и цинарозидом; производные флавонола – кверцетином, кемпферолом и их гликозидами рутином, кверцимеритрином; флаваноны – наргингенином, гесперидином; флаванонолы – дигидрокверцетином; фенолкарбоновые кислоты – галловой; оксикоричные кислоты – коричной, кофейной, хлорогеновой, неохлорогеновой, феруловой, цикориевой кислотами. Доминирующими среди фенолкарбоновых кислот является галловая кислота, из оксикоричных – кофейная кислота. Установлено во всех указанных представителях подрода: *Nomitium*, *Dischidium*, *Chamaemelanium* наличие галловой и кофейной кислот. Для видов секции *Rosulantes* (*V. arenaria*, *V. sacchalinensis*) характерны флавоноидный С-гликозид витексин, О-гликозид афзелин и рутин. Представители секции *Violidum* (*V. brachyceras*, *V. patrinii*) содержат в своем составе флавоноид апигенин, *V. selkirkii* – С-гликозид апигенина витексин. Для *V. langsdorffii*, относящейся к секции *Arction*, характерно содержание С-гликозида ориентина; *V. uniflora* (подрод *Chamaemelanium*) накапливает в своем составе кверцетин и его О-гликозид рутин; в сырье *V. biflora* (подрод *Dischidium*) содержится кверцимеритрин. В указанных видах установлен состав органических кислот, аминокислот, макро- и микроэлементов.

Впервые с использованием метода газожидкостной хромато-масс-спектрометрии определен состав липофильной фракции в видах рода фиалка и идентифицировано 24 соединения. Из ненасыщенных кислот преобладают линолевая и линоленовая кислоты, насыщенные кислоты большей частью представлены n-гексадекановой кислотой (производное пальмитиновой кислоты).

Впервые проведено морфологическое изучение травы фиалки одноцветковой, ф. сахалинской, ф. Лангсдорфа и установлены анатомо-диагностические признаки, заключающиеся в строении головчатых волосков и друз. Для фиалки одноцветковой характерны округлая форма головчатых волосков, фиалка сахалинская и ф. Лангсдорфа имеет цилиндрическую форму волосков. В мезофилле листа фиалки одноцветковой и ф. сахалинской находятся крупные тупоконечные друзы, для ф. Лангсдорфа характерны крупные остроконечные друзы.

Разработана схема переработки сырья *V. uniflora* при получении экстракта густого с последующим выделением водорастворимых полисахаридов и пектиновых веществ. Получен сбор “Бронхолисан” в составе: фиалки одноцветковой травы, чабреца травы и солодки корня, в котором идентифицированы 15 веществ фенольной структуры. В эфирном масле сбора обнаружено 49 соединений и в липофильной фракции – 33 компонента. В предложенном сборе установлен состав аминокислот, а также макро- и микроэлементов.

Результаты проведенных исследований теоретически обосновывают и экспериментально доказывают целесообразность комплексного использования представителей рода фиалка в качестве источников лекарственного растительного сырья.

Приоритет и новизна исследований подтверждены 2 патентами РФ.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации,  
возможные конкретные пути их использования**

Диссертационная работа Мартынова Альберта Михайловича вносит значительный вклад в решение важной для отечественной фармации задачи – расширение ассортимента растительных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний органов дыхания. Автором разработаны и предложены показатели подлинности и качества сбора, экстракта густого и новых видов сырья: фиалки одноцветковой, фиалки сахалинской и фиалки Лангсдорфа травы. Разработана спектрофотометрическая методика количественного определения полисахаридов, адаптированы методики количественного определения флавоноидов с использованием дифференциальной спектрофотометрии.

Разработаны и внедрены нормативные документы (технические условия) на БАД «Фиалка одноцветковая» и сбор «Бронхолисан». На основании проведенных экспериментальных исследований разработаны и предложены проекты фармакопейных статей на траву фиалки одноцветковой, экстракт густой фиалки одноцветковой и на сбор «Бронхолисан». Результаты исследований используются в производстве ООО фармацевтической фирмы «Шалфей», ООО «Травы Башкирии», а также внедрены в работу АО «Клинический курорт «Ангара», ГБУЗ «ЦС и ККЛ ДЗ «Центр сертификации и контроля качества лекарств Департамента здравоохранения г. Москвы» и учебном процессе на циклах повышения квалификации провизоров в Тюменском ГМУ ИНПР и ИГМАПО.

Таким образом, результаты диссертационной работы Мартынова А.М. имеют научно-практическое значение и могут быть использованы в научных исследованиях, в учебном процессе образовательных учреждений и на предприятиях фармацевтического профиля.

### **Оценка содержания диссертации**

Диссертационная работа построена по традиционному принципу и состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 372 источника, из

которых 141 – на иностранных языках. Работа иллюстрирована 77 рисунками, 98 таблицами, включает 8 приложений.

Во введении обоснована актуальность темы, сформулированы цель и задачи исследования, приведена научная новизна, теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Представлены статистические данные Минздрава РФ по заболеваемости органов дыхания взрослого населения России (от 18 до 55 лет).

В обзоре литературы (первая глава) отражены сведения о видах рода фиалка по изученности химического состава, фармакологических свойств, использованию в научной и народной медицине.

Во второй главе приведены материалы и методы исследования растительных объектов.

Третья глава посвящена исследованию состава основных групп биологически активных веществ фиалок: фенольных соединений (флавоноидов, фенольных кислот, кумаринов), полисахаридных комплексов, аминокислот, органических кислот, макро- и микроэлементного состава.

В четвертой главе приведены результаты ресурсоведческих работ, морфологическая характеристика наиболее перспективных видов.

В пятой главе представлены результаты экспериментальных исследований по определению качественного состава и содержания основных групп действующих веществ, разработке методик по стандартизации растительного сырья.

Шестая глава посвящена разработке и получению экстракта густого фиалки одноцветковой, сбора «Бронхолисан» и их стандартизации.

В приложении представлены документы, подтверждающие внедрение результатов диссертационной работы (акты внедрения, патенты, проекты фармакопейных статей, свидетельства о государственной регистрации), ИК-, ЯМР-, Mass– спектры выделенных соединений, результаты фармакологических исследований субстанций, полученных на основе сырья фиалки, товароведческие показатели сырья фиалки одноцветковой, экстракта

густого фиалки одноцветковой. На основе проведенных исследований разработаны 3 проекта фармакопейных статей на новые средства и растительное сырье, 2 зарегистрированных Технических условия. Основные положения диссертации отражены в 79 печатных работах, из них 21 статья в периодических изданиях, рекомендованных ВАК Министерства науки и высшего образования РФ, 1 монография, 2 патента РФ. Результаты диссертационных исследований были представлены и обсуждены на конференциях международного и всероссийского уровня. Материалы диссертационных исследований используются в учебном процессе на кафедрах фармации Тюменского ГМУ ИНПР и ИГМАПО по специальности «Фармацевтическая химия, фармакогнозия», «Фармацевтическая технология». Результаты, полученные при проведении исследований, используются в работе АО «Клинический курорт «Ангара», ГБУЗ ЦС и ККЛ ДЗ «Центр сертификации и контроля качества лекарств г. Москвы», ООО фармацевтической фирмы «Шалфей» и ООО «Травы Башкирии».

Диссертационную работу отличает целостность проведенных исследований, последовательность и логичность изложения материала. Полученные в ходе исследований результаты достоверны, выводы аргументированы. Работа оформлена в соответствии с современными требованиями. Несмотря на положительную оценку проведенных исследований, имеются замечания:

1. При определении суммы флавоноидов, суммы фенолкарбоновых кислот не учтена чистота используемого стандартного образца.
2. В описании указано, что раствор СО рутина с алюминия хлоридом готовили аналогично испытуемым растворам, однако согласно формуле определения содержания суммы флавоноидов проводили, исходя из финального разведения 1 мл на 25 мл, в описании испытуемого раствора указано 2 мл на 25 мл. Необходимо уточнить приготовление раствора стандартного образца или формулу расчета.

3. В формуле определения содержание суммы моносахаридов после гидролиза полисахаридов учтены не все разведения.

4. Возможно ли использование фиалки одноцветковой травы наравне с фармакопейными видами (фиалкой трехцветной и фиалкой полевой)?

5. В некоторых местах диссертационной работы встречаются ссылки на ГФ РФ XIII.

6. Почему при микродиагностике растительного сырья фиалки детально дается характеристика только одного вида?

Указанные замечания не носят принципиальный характер, не снижают ценность выполненной работы.

### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

Содержание автореферата включает все основные результаты данной работы, соответствует основным положениям и выводам диссертации. Автореферат оформлен в соответствии с современными требованиями.

### **Заключение о соответствии диссертации требованиям настоящего Положения**

Диссертационная работа Мартынова А.М. «Перспективные виды рода *Viola L.* флоры Восточной Сибири, их фармакогностическое исследование и стандартизация», представленная на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия, является самостоятельно выполненной, завершенной научной квалификационной работой, в которой содержится решение важной проблемы современной фармации по расширению сырьевых источников, созданию новых отечественных растительных средств, предназначенных для лечения и профилактики заболеваний органов дыхания, их химического изучения, стандартизации, разработке нормативной документации.

По актуальности, научно – исследовательскому уровню и научной новизне, теоретической и практической значимости диссертационная работа «Перспективные виды рода Viola L. флоры Восточной Сибири, их фармакогностическое исследование и стандартизация» Мартынова Альберта Михайловича соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 г., предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора фармацевтических наук по специальности 14.04.02 - фармацевтическая химия, фармакогнозия.

**Официальный оппонент:**

доктор фармацевтических наук по специальности 15.00.02- фармацевтическая химия, фармакогнозия, директор центра научных исследований и разработок Центра коллективного пользования (научно-образовательного центра) Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский Университет Дружбы народов» Министерства образования и науки Российской Федерации

**Потанина Ольга Георгиевна**

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации Центр научных исследований и разработок Центр коллективного пользования (Научно-образовательный центр)

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.8/2

Тел.: 8-495-787-38-03, доб. 20-93

Электронная почта: [Mycroly@mail.ru](mailto:Mycroly@mail.ru)

«28» апреля 2021 г.

Подпись Потаниной Ольги Георгиевны заверяю  
Учёный секретарь Учёного совета Федерального  
государственного автономного образовательного  
учреждения высшего образования «Российский  
Университет Дружбы народов» (РУДН),  
профессор

**Владимир Михайлович Савчин**

«28» апреля

2021 г.

