

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА 21.2.063.01,  
СОЗДАННОГО НА БАЗЕ ФГБОУ ВО «САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНЗДРАВА РОССИИ, ПО ДИССЕРТАЦИИ НА  
СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ КАНДИДАТА НАУК**

аттестационное дело № \_\_\_\_\_

решение диссертационного совета от 19.09.2023 г. № 16

О присуждении **Прожиной Юлии Эдуардовне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Глубокие эвтектические растворители как альтернативные экстрагенты биологически активных веществ из растительной композиции» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 20 июня 2023 г., протокол № 15 диссертационным советом 21.2.063.01, созданным на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Прожина Юлия Эдуардовна, 28 декабря 1993 года рождения.

В 2020 г. с отличием окончила федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова» по специальности «Фармация».

Работает в должности специалиста группы обработки извещений департамента безопасности лекарственных средств в фармацевтической компании «Р-Фарм».

Диссертация выполнена в Центре химии и фармацевтической технологии федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений».

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, доцент Джавахян Марина Аркадьевна, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-образовательный институт «Институт фармации имени Н.П. Кравкова», заместитель директора по разработке и внедрению.

Официальные оппоненты:

1. Саканян Елена Ивановна – доктор фармацевтических наук, профессор, Акционерное общество «Научно-производственное объединение по иммунобиологическим препаратам» «Микроген», директор по науке.

2. Облучинская Екатерина Дмитриевна – кандидат фармацевтических наук, федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Мурманский морской биологический институт» Российской академии наук, руководитель научно-исследовательской группы биохимии и технологии (гидробионтов) водорослей и беспозвоночных лаборатории зообентоса, ведущий научный сотрудник

дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Пермь) в своем положительном отзыве, подписанном Молоховой Еленой Игоревной, доктором фармацевтических наук, профессором, профессором кафедры промышленной технологии лекарств с курсом биотехнологии, указала, что диссертационная работа Прожогиной Юлии Эдуардовны «Глубокие эвтектические растворители как альтернативные экстрагенты биологически активных веществ из растительной композиции», представленная на соискание ученой

степени кандидата фармацевтических наук, является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики, в которой содержится решение важной научной задачи по изучению возможности экстракции БАВ из многокомпонентного растительного сырья с применением глубоких эвтектических растворителей в качестве экстрагентов.

По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Прожогиной Юлии Эдуардовны соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Прожогина Юлия Эдуардовна, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Соискатель имеет 11 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 6 работ. Общий объем опубликованных работ составляет 4,4 печатных листа, авторский вклад – 90%. Опубликованные работы, в которых представлены теоретические и экспериментальные данные, полученные автором, отражают основное содержание диссертации.

В диссертации отсутствуют недостоверные сведения об опубликованных работах, в которых изложены основные научные результаты исследования.

Наиболее значимые научные работы по теме диссертации:

1. Джавахян, М. А. Глубокие эвтектические растворители: история, свойства и перспективы / М. А. Джавахян, Ю. Э. Прожогина // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т. 57, № 2. – С. 27-31.

2. Прожогина, Ю. Э. Макро- и микроскопический анализ лекарственного растительного сбора седативного действия / Ю. Э. Прожогина, М. А. Джавахян, Н. В. Бобкова // Фармация. – 2022. – Т. 71, № 5. – С. 18-24.

3. Джавахян, М. А. Глубокие эвтектические растворители на основе холина хлорида как перспективные экстрагенты флавоноидов из седативной растительной композиции / М. А. Джавахян, Ю. Э. Прожогина // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11, № 4. – С. 79-86.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От ведущего аналитика отдела подготовки фармакопейных статей на химические, синтетические лекарственные средства и лекарственные средства минерального происхождения Института фармакопеи и стандартизации в сфере обращения лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Абрамовой Я.И. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Чем обусловлен выбор метода изучения (поляриметрия) полученного извлечения (оптические свойства)? 2) Почему в автореферате нет информации о необходимости дальнейшего удаления экстрагента (в названии патента есть)? Указанные вопросы носят рекомендательный характер и не уменьшают значимости научной работы.

2. От доцента кафедры фармации и фармакологии ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Башарова А.Я. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От доцента кафедры управления и экономики фармации и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, доцента Гудковой

А.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) При количественной оценке суммы флавоноидов в модельной композиции автор использует пересчет на рутин. Почему выбран именно данный компонент? 2) Оценивалось ли влияние выбранного автором в качестве оптимального экстрагента на выход других БАВ, помимо фенольных? Вопросы не имеют принципиального значения, носят уточняющий характер и не снижают ценности диссертационной работы.

4. От заместителя директора по образовательной деятельности Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Егоровой С.Н. Отзыв положительный, но имеется вопрос: Как обеспечивалась измельченность сырья 2-3 мм?

5. От доцента кафедры фармации ФГБОУ «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, кандидата фармацевтических наук Климкиной Е.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) На стр. 13 автореферата в последнем абзаце упоминается о влиянии процесса экстракции на значения водородного показателя: рН ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды (50% водный раствор) = 5,96; рН извлечения из растительной композиции, полученного с помощью 50% водного раствора ГЭР-23 = 5,47. Является ли разница между двумя указанными значениями водородного показателя статистически достоверной и в связи с этим правильно ли делать вывод о влиянии процесса экстракции на значения водородного показателя? 2) Количество выводов по диссертационной работе не соответствует количеству поставленных задач и, по мнению автора отзыва, не полностью отражают достигнутые результаты. Вышеизложенные вопросы и замечания не носят принципиального характера и не снижают общего положительного впечатления от работы и значимости выполненного исследования.

6. От заведующего кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика

И.П. Павлова» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук, доцента Николашкина А.Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От заведующего кафедрой фармации и химии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Петрова А.Ю. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От профессора кафедры фармакогнозии с курсом ботаники и основ фитотерапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Пупыкиной К.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Не пытался ли диссертант применять ультразвук при экстрагировании БАВ из растительного сырья? 2) Не изучались ли реологические свойства ГЭР? Вопросы носят уточняющий характер и не меняют общую положительную оценку работы.

9. От заведующей кафедрой общей фармацевтической и биомедицинской технологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, доктора фармацевтических наук, доцента Суслиной С.Н. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Почему диссертант использовал только тепловой метод получения глубоких эвтектических растворителей? Существуют ли другие способы синтеза ГЭР? 2) Не нарушает ли разбавление водой надмолекулярную структуру ГЭР? 3) Возможна ли рекуперация экстрагента в технологическом процессе с использованием ГЭР разработанного состава? Высказанные вопросы являются дискуссионными и не влияют на положительную оценку работы.

10. От профессора кафедры фармации ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Федосеевой Л.М. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

11. От начальника лаборатории по исследованию и контролю качества лекарственных средств, доцента кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, кандидата химических наук Фоминой Ю.А. Отзыв положительный, но имеются вопросы: 1) Как можно объяснить, что по результатам хроматографического анализа относительное содержание флавоноидов (рутин и глюкозиды кемпферола) при использовании ГЭР в два раза больше, чем с применением 70% этилового спирта? В то время как общее содержание флавоноидов, определенное методом дифференциальной спектрофотометрии в пересчете на рутин практически одинаково? 2) Чем обусловлены различия в условиях проведения хроматографического анализа (различия в разбавлении и объемах вводимой пробы)? 3) В автореферате не указано с помощью какого программного обеспечения проводились расчеты по математическому моделированию. Как было получено уравнение, характеризующее процесс экстракции? 4) С какой целью применялся метод ИК-спектрометрии? Вопросы не умаляют достоинств исследования, имеют уточняющий характер и не влияют на высокую оценку диссертационной работы.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации обосновывается их соответствием критериям, предъявляемым пунктами 22 и 24 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в редакции Постановлений Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. № 335, от 02.08.2016 г. № 748, от 29.05.2017 г. № 650, от 28.08.2017 г. № 1024, от 01.10.2018 г. № 1168, от 26.05.2020 г. № 751, от 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690), а также их широкой известностью в области изучения лекарственного растительного сырья, исследований технологий экстрагирования биологически активных веществ (БАВ) из природных источников, совершенствования методов качественного и количественного анализа

природных соединений, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Прожогиной Юлии Эдуардовны.

**Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:**

– *разработана* новая научная идея, состоящая в изучении возможности экстрагирования БАВ из многокомпонентной растительной композиции с применением глубоких эвтектических растворителей (ГЭР) в качестве экстрагентов, расширяющая имеющиеся научные знания, поскольку прежде в качестве объекта изучения использовались монокомпонентные растительные объекты;

– *предложены* оптимальные условия процесса экстрагирования БАВ из модельной растительной композиции с применением глубоких эвтектических растворителей в качестве экстрагентов: использование в качестве экстрагента 50 %-ого водного раствора ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды в мольном соотношении 2:1:1 при температуре 60°C;

– *доказана* эквивалентность эффективности экстрагирования суммы флавоноидов из экспериментальной растительной композиции с использованием в качестве экстрагентов 1) 50 %-ого водного раствора ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды в мольном соотношении 2:1:1 и 2) 70 %-ого этилового спирта, с помощью инструментальных методов анализа, а именно дифференциальной спектрофотометрии и ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией;

– *введен* новый подход к изучению экстрагирующей способности глубоких эвтектических растворителей, включающий в себя комбинацию количественной и качественной оценки извлекаемых из растительного сырья БАВ с применением различных инструментальных методов



(дифференциальной спектрофотометрии, а также ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией).

**Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:**

– *доказана* возможность использования метода ультраэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией для идентификации извлекаемых с помощью ГЭР биологически активных веществ из растительного сырья;

– *применительно к проблематике диссертации результативно использован* комплекс существующих общенаучных методов теоретических исследований: литературный поиск, анализ и обобщение научных данных, а также методов математической статистики, математического моделирования, экспериментальных методик, физико-химических методов анализа;

– *изложены* данные валидационной оценки методики количественного определения суммы флавоноидов, извлекаемых 50%-ым водным раствором ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды (2:1:1) в качестве экстрагента, в пересчете на рутин из экспериментальной растительной композиции по параметрам специфичности, линейности, правильности, (точности), сходимости и воспроизводимости;

– *раскрыты* результаты сравнительного анализа экстрагирующей способности 50 %-ого водного раствора ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды в мольном соотношении 2:1:1 и традиционного экстрагента – водного раствора этилового спирта. 50 %-ый водный раствор ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды в мольном соотношении 2:1:1 позволил извлечь из модельной растительной композиции большее количество хлорогеновой кислоты, рутина, лавандулифолиозида, вербаскозида и кемпферол-3-глюкуронида, тогда как 70 %-ый этиловый спирт более эффективен для экстракции гиперозида, кверцетин-3-глюкозида, лютеолин-7-глюкозида, розмариновой кислоты и кемпферол-3-(6'-оксаил)-глюкозида;

– *изучены* современные данные о глубоких эвтектических растворителях, механизмах их образования, влияние параметров экстракции

на эффективность процесса, в результате чего предложен экспериментальный состав ГЭР, состоящий из холина хлорида, глюкозы и воды в мольном соотношении 2:1:1 (50%-ый водный раствор), и исследован на возможность экстрагировать БАВ из модельной растительной композиции;

– *проведена модернизация* подходов к изучению глубоких эвтектических растворителей, заключающаяся в первоначальной оптимизации условий процессов экстрагирования БАВ с помощью ГЭР и традиционного экстрагента и последующем сравнении их экстрагирующей способности.

**Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что:**

– *разработаны* рекомендации по разработке состава и технологии глубоких эвтектических растворителей для экстракции биологически активных веществ из растительной композиции, которые *внедрены* в лекционный материал по дисциплине «Фармацевтическая технология», раздел «Получение экстракционных препаратов», преподаваемой на факультете фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (акт о внедрении в учебный процесс № 092/23/110-03 от 01.03.2023 г.);

– *определен* состав биологически активных веществ, содержащихся в модельной растительной композиции; продемонстрировано влияние вида экстрагента на эффективность экстрагирования;

– *создана* математическая модель процесса извлечения БАВ из экспериментальной растительной композиции с применением в качестве экстрагента водного раствора этилового спирта с помощью ортогонального планирования второго порядка; на основе данной модели установлены оптимальные параметры экстрагирования, такие как концентрация этилового спирта, температура экстракции, соотношение сырье - экстрагент;

– *представлены* рекомендации и предложения по дальнейшему изучению глубоких эвтектических растворителей, а именно: последующее

исследование реологических параметров полученного извлечения и глубоких эвтектических растворителей, определение плотности, проведение дисперсионного анализа, определение стабильности в процессе хранения, изучение токсикологического профиля, а также поиск методов удаления экстрагента (ГЭР).

**Оценка достоверности результатов исследования выявила:**

– для экспериментальных работ степень достоверности результатов исследования обеспечивается применением поверенного оборудования, использованием высокоточных инструментальных методов анализа, валидацией методики количественного определения БАВ, повторением экспериментов и статистической обработкой данных;

– теория построена на имеющихся официальных научных данных в области теории глубоких эвтектических растворителей и согласуется с экспериментальными результатами диссертационного исследования;

– идея базируется на анализе имеющихся актуальных вопросов и проблем в фармацевтической науке, посвященных процессу экстрагирования БАВ из природных источников;

– использованы авторские данные, а также сведения из отечественной и зарубежной научной литературы по тематике диссертационного исследования; нормативные документы (Государственная Фармакопея РФ XIV издания), описывающие методы физико-химического анализа; справочная литература по БАВ, содержащимся в растительном сырье;

– установлена новизна полученных автором данных при сравнении с имеющимися данными научной литературы, в том числе по определению состава БАВ, содержащихся в модельной растительной композиции, с применением глубокого эвтектического растворителя на основе холина хлорида, глюкозы и воды в качестве экстрагента, а также сопоставимость некоторых результатов исследования с опубликованными ранее, такими как применимость теплового метода для получения глубоких эвтектических растворителей;

– *использованы* современные методики сбора и обработки исходной информации, сертифицированные программы оформления и современное аналитическое оборудование.

**Личный вклад соискателя** состоит в личном (или совместно с соавторами научных публикаций) выполнении всех экспериментальных исследований. Степень участия диссертанта в общем объеме работ составляет не менее 90%. Автор непосредственно участвовал в обсуждении цели и задач исследования, в разработке плана эксперимента, интерпретации полученных результатов, осуществлял написание статей и текста диссертационной работы.

В ходе защиты диссертации были высказаны следующие критические замечания: не указано содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в образцах модельной растительной композиции и в полученном извлечении, что затрудняет оценку эффективности экстракции при применении оптимальных параметров; не проведено изучение показателей вязкости, микробиологической чистоты и стабильности предлагаемого состава ГЭР; экспериментальные материалы по валидации методики количественного определения суммы флавоноидов, в пересчете на рутин, извлекаемых 50 %-ым водным раствором ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды в мольном соотношении 2:1:1, целесообразно представить в главе 2 или в приложении; в ряде случаев обращает на себя внимание использование терминов, которые устарели.

Соискатель Прожогина Юлия Эдуардовна согласилась с высказанными замечаниями, в полной мере ответила на заданные ей в ходе заседания вопросы, привела собственную аргументацию выбранного критерия для оценки эффективности процесса, а именно содержания суммы флавоноидов в пересчете на сухое растительное сырье (1 г): данный параметр позволил количественно определить содержание флавоноидов в объекте исследования – модельной растительной композиции – с применением того или иного экстрагента и, следовательно, эффективность экстракции, а пересчет на 1 г

сухого сырья предоставил возможность провести объективное сравнение полученных величин, поскольку оценка проводилась относительно единого объекта – растительного сырья. Изучение показателей вязкости, микробиологической чистоты и стабильности предлагаемого состава ГЭР (50 %-ого водного раствора ГЭР на основе холина хлорида, глюкозы и воды в мольном соотношении 2:1:1) – задача для дальнейших исследований. Реологические показатели выбранного состава ГЭР изучались, однако данные экспериментальные работы выходят за рамки настоящего диссертационного исследования.

На заседании 19 сентября 2023 г. диссертационный совет принял решение – за решение научной задачи по исследованию свойств глубоких эвтектических растворителей и изучению экстрагирующей способности ГЭР для возможности выделения БАВ из многокомпонентной модельной растительной композиции присудить Прожогиной Юлии Эдуардовне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 17 человек, из них 5 докторов наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств (фармацевтические науки), участвовавших в заседании, из 21 человека, входящего в состав совета, проголосовали: за – 17, против – нет.


Заместитель председателя  
диссертационного совета 21.2.063.01,  
доктор фарм. наук, доцент


Тернинко Инна Ивановна

Ученый секретарь  
диссертационного совета 21.2.063.01,  
кандидат фарм. наук, доцент

Орлов Александр Сергеевич

19.09.2023 г.

Подпись руки  Орлова А.С.  
удостоверяю 19.09.2023  
Начальник отдела документации  Павлов И.Е.  
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России

Подпись руки  Тернинко И.И.  
удостоверяю 19.09.2023  
Начальник отдела документации  Павлов И.Е.  
ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России