

**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 25.03.2025 г. № 6

О присуждении **Калете Алёне Алексеевне**, гражданке Российской Федерации, ученой степени кандидата фармацевтических наук.

Диссертация «Природные глубокие эвтектические растворители в технологии экстрагирования аралии маньчжурской (*Aralia mandshurica*)» по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств принята к защите 25 декабря 2024 г., протокол № 54 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, вн.тер.г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А) на основании приказа Минобрнауки России № 105/нк от 11.04.2012 г.

Соискатель Калета Алёна Алексеевна, 25 октября 1998 года рождения.

В 2021 году соискатель окончила с отличием федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Фармация».

В 2024 году окончила очную аспирантуру федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Федерации по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Работает в должности младшего научного сотрудника департамента науки и подготовки научно-педагогических кадров и ассистента кафедры технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Диссертация выполнена на кафедре технологии лекарственных форм федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель – доктор фармацевтических наук, доцент Шиков Александр Николаевич, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра технологии лекарственных форм, профессор.

Официальные оппоненты:

1. Абрамович Римма Александровна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова», научно-производственный участок Медицинского научно-образовательного института, начальник.

2. Джавахян Марина Аркадьевна – доктор фармацевтических наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-образовательный институт фармации имени К. М. Лакина, заместитель

директора по разработке и внедрению

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 Калеты Алёны Алексеевны на тему: «Природные глубокие эвтектические растворители в технологии экстрагирования аралии маньчжурской (*Aralia mandshurica*)» является законченным научным исследованием, имеющим существенное значение для развития фармацевтической науки и практики в области технологии лекарственных растительных препаратов. В диссертации решена важная научная задача, состоящая в разработке и повышении эффективности экстракции биологически активных веществ из корней аралии маньчжурской с использованием нового класса «зеленых» растворителей. По актуальности и важности темы, объему и глубине исследования, теоретической и практической значимости, обоснованности и достоверности результатов и выводов диссертационная работа Калеты Алёны Алексеевны 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 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, 16.10.2024 г. № 1382), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Калета Алёна Алексеевна, заслуживает

присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по научной специальности 3.4.1. Промышленная фармация и технология получения лекарств.

Соискатель имеет 14 опубликованных работ, в том числе по теме диссертации опубликовано 9 работ, из них в рецензируемых научных изданиях опубликовано 3 работы. Общий объем опубликованных работ составляет 1,7 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. Калета, А. А. Дисперсионный анализ в интерпретации процесса экстракции тритерпеновых сапонинов из *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen с использованием природных глубоких эвтектических растворителей / А. А. Калета, О. Н. Пожарицкая, Е. В. Флисюк, А. Н. Шиков // Известия ГГТУ. Медицина, фармация. – 2024. – № 3(19). – С. 115-122. – DOI 10.51620/2687-1521-2024-3-19-115-122.

2. Kaleta, A. The Effects of Selected Extraction Methods and Natural Deep Eutectic Solvents on the Recovery of Active Principles from *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen: A Non-Targeted Metabolomics Approach / A. Kaleta, N. Frolova, A. Orlova, A. Soboleva, N. Osmolovskaya, E. Flisyuk, O. Pozharitskaya, A. Frolov, A. Shikov // Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17. – № 3. – P. 355. – DOI 10.3390/ph17030355.

3. Petrochenko, A. Natural Deep Eutectic Solvents for the Extraction of Triterpene Saponins from *Aralia elata* var. *mandshurica* (Rupr. & Maxim.) J. Wen / A. Petrochenko, A. Orlova, N. Frolova E. Serebryakov, A. Soboleva, E. Flisyuk, A. Frolov, A. Shikov // Molecules. – 2023. – Vol. 28. – № 8. – P. 3614. – DOI 10.3390/molecules28083614.

На диссертацию и автореферат поступили отзывы:

1. От заместителя заведующего аптекой Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская Покровская больница», преподавателя кафедры фармации ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Минобороны России, кандидата фармацевтических наук Алексейчук Е.Ю. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

2. От заведующей лабораторией технологии лекарственных препаратов ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», доктора фармацевтических наук Блынской Е.В. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

3. От заведующей кафедрой фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Лосенковой С.О. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

4. От исполняющей обязанности заведующего кафедрой фармации ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Мельниковой О.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

5. От профессора кафедры фармакогнозии и технологии лекарств ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, профессора Панкрушевой Т.А. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

6. От профессора Института фармации ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктора фармацевтических наук, доцента Тухбатуллиной Р.Г. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

7. От начальника Управления № 2 по экспертизе качества лекарственных средств Центра экспертизы качества лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средства медицинского применения» Минздрава России, кандидата фармацевтических наук Фроловой Л.Н. Отзыв положительный, замечаний и вопросов к диссертанту нет.

8. От доцента кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России, кандидата химических наук, доцента Шестопаловой Н.Б. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) Каким образом оценивалась энергоэффективность методов приготовления природных ГЭР и способов интенсификации экстракционного процесса? В тексте автореферата не указаны основные параметры физических воздействий: температура, скорость перемешивания, мощность микроволнового излучения и ультразвукового воздействия, частота оборотов гомогенизатора; 2) С какой целью на тепловых картах приведены профили вторичных метаболитов для каждого единичного эксперимента? Видно, что между некоторыми извлечениями есть существенные различия. Почему тепловая карта анализа извлечения при ультразвуковой экстракции растворителем НД4 (рис. 6) резко отличается от тепловой карты, представленной на рис. 8? 3) В автореферате встречаются достаточно большие пустые фрагменты (с. 16, 17, 20 и 22). Подрисуночные подписи рис. 1 и рис. 6 не уместились на одной странице. Высказанные вопросы и сделанные замечания носят уточняющий характер и не снижают ценности диссертационной работы.

9. От профессора Института химии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кандидата химических наук, доцента Шишова А.Ю. Отзыв положительный, но имеются вопросы и замечания: 1) Автором было приготовлено 23 эвтектического растворителя (таблица 1). Ряд из них был отброшен из-за формирования твердой фазы при хранении или изготовлении. Однако для экстракции были использованы не все оставшиеся

полученные системы. Почему? 2) В главе 4 описываются результаты определения ряда сапонинов в экстрактах, полученных с помощью воды, этилового спирта и ряда эвтектических растворителей, однако не указаны условия экстракции (время, температура). Их следовало бы указать. Указанные вопросы и замечания не принципиальны, не влияют на актуальность, новизну и практическую значимость 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 20.03.2021 г. № 426, от 11.09.2021 г. № 1539, от 26.09.2022 г. № 1690, от 26.01.2023 г. № 101, от 18.03.2023 г. № 415, от 26.10.2023 г. № 1786, от 25.01.2024 г. № 62, 16.10.2024 г. № 1382), а также их широкой известностью в области изучения процесса экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, значительным числом опубликованных научных и учебно-методических работ, соответствующих тематике диссертационного исследования соискателя, что позволяет им квалифицированно определить научную и практическую ценность диссертации Калеты Алёны Алексеевны.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

- *разработана* и валидирована методика качественного и количественного анализа тритерпеновых сапонинов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, которая предложена для стандартизации NADES извлечений;

- *предложен* энергосберегающий метод приготовления природных глубоких эвтектических растворителей и способ интенсификации процесса

экстракции биологически активных веществ аралии;

- *доказана* возможность применения природных глубоких эвтектических растворителей для экстракции биологически активных веществ из корней аралии маньчжурской;

- *введен* новый подход к оценке экстрагирующей способности природных глубоких эвтектических растворителей, включающий в себя использование метаболомного профилирования.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

- *доказана* эффективность «зеленых» растворителей по сравнению с традиционными растворителями в технологии экстрагирования аралии маньчжурской;

- *применительно к проблематике диссертации результативно использованы* современные физико-химические методы анализа, в том числе применены подходы метаболомного профилирования, методы статистического анализа результатов экспериментов;

- *изложены* доказательства интенсификации процесса извлечения биологически активных веществ с использованием природных глубоких эвтектических растворителей, ультразвуковой и виброкавитационной экстракции;

- *раскрыты* теоретические особенности применения природных глубоких эвтектических растворителей в процессе мацерации, ультразвуковой и виброкавитационной экстракции;

- *изучены* качественные и количественные характеристики метаболитов, извлекаемых природными глубокими эвтектическими растворителями, и теоретически обоснованы потенциальные фармакологические эффекты данных соединений;

- *проведена модернизация* методологических подходов к изучению спектра биологически активных веществ, извлекаемых из растительного сырья, для решения задач разработки лекарственных растительных препаратов.

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

– *разработаны и внедрены* методика проведения экстракции с использованием природных глубоких эвтектических растворителей для извлечения биологически активных веществ из корней аралии маньчжурской с ультразвуковой обработкой, которая апробирована в научно-исследовательской группе биохимии и технологии гидробионтов лаборатории зообентоса Мурманского морского биологического института Российской академии наук (акт апробации от 09.09.2024 г.); методика проведения экстракции с использованием природных глубоких эвтектических растворителей внедрена в научно-исследовательский процесс кафедры технологии лекарственных форм, кафедры промышленной технологии лекарственных препаратов ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России (акт внедрения от 23.09.2024 г.);

– *определены* параметры процесса ультразвуковой экстракции с природными глубокими эвтектическими растворителями, позволяющие повысить выход тритерпеновых сапонинов из корней аралии маньчжурской в 2 раза;

– *создана* методика процесса экстрагирования, включающая совместное применение виброкавитационного гомогенизатора и природных глубоких эвтектических растворителей, которая позволяет повысить выход биологически активных веществ из корней аралии маньчжурской;

– *представлены* составы природных глубоких эвтектических растворителей, повышающие выход биологически активных веществ из корней аралии;

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

– *для экспериментальных работ* были применены современные физико-химические методы анализа, использованы аттестованные и поверенные приборы, оборудование;

– *теория* построена на известных, проверяемых данных о

существующих подходах к экстракции биологически активных веществ из растительного сырья с применением нового класса «зеленых» растворителей, согласуется с данными литературы, изложенными в опубликованных научных работах, не противоречит результатам, полученным в ходе исследования;

- *идея базируется* на анализе результатов исследований природных глубоких эвтектических растворителей, методов экстрагирования, фитохимического анализа аралии маньчжурской;

- *использованы* результаты российских и зарубежных исследований для сравнения эффективности применения природных глубоких эвтектических растворителей в процессе экстракции биологически активных веществ из растительного сырья;

- *установлено* совпадение авторских результатов об эффективности смеси холина хлорида и яблочной кислоты с результатами, представленными в независимых источниках по данной тематике;

- *использованы* методики обработки результатов экспериментов в рамках статистического анализа для достижения достоверности.

Личный вклад соискателя состоит в непосредственном участии в планировании, получении исходных данных экспериментов, обработке и интерпретации результатов, подготовке основных публикаций, написании и оформлении диссертационной работы и автореферата, в апробации результатов исследования.

В ходе защиты диссертации были высказаны критические замечания, связанные с отсутствием информации о методах и экстрагентах, которые на сегодняшний день применяются в процессе извлечения БАВ из корней аралии, параметров ультразвукового воздействия и микроволновой обработки в процессе приготовления растворителей, также были высказаны замечания, связанные с оформлением диссертации и автореферата.

Соискатель Калета Алёна Алексеевна исчерпывающе ответила на задаваемые ей в ходе заседания вопросы и привела собственную

аргументацию согласно результатам исследования и проанализированным литературным данным в ходе работы и согласилась с замечаниями по оформлению работы. Так, стабильность получаемых NADES извлечений изучалась визуально в течение 48 часов при нормальных условиях. Оценка извлечений проводилась по показателю: «Количественное определение». Поскольку в состав NADES входят сахара, предполагаемой лекарственной формой является сироп. Выбор соотношения для получения NADES извлечений обусловлен литературными данными, данное соотношение является оптимальным в виду вязкости растворителей. Представляло интерес рассмотреть воду в качестве полярного растворителя, который экстрагирует полярные соединения, а 96% этиловый спирт - малополярный растворитель, который будет извлекать малополярные и неполярные соединения и сравнить с тем спектром соединений, которые извлекаются с помощью NADES. Соотношение сырье-экстрагент в лекарственном препарате – настойке составляет 1:5. В расчетах относительного содержания для оценки эффективности NADES осуществляли нормализацию с пересчетом на одну концентрацию. Экстракцию проводили при 60 °C для снижения вязкости растворителя. Вероятно, повышение температуры при ультразвуковой экстракции приводит к деградации веществ природного происхождения. Цинчжи Дин и др. (2019) показали, что в процессе УЗЭ происходит снижение выхода флавоноидов и терпеноидов; также Син Гуо и др. (2014) сообщали, что УЗЭ приводит к деградации фукоидана при некоторых условиях. Согласно анализу литературных данных, чаще всего оптимальными растворителями для экстракции сапонинов выступали составы, в которых акцептор – холин хлорид, а донор – карбоновая кислота (яблочная, малоновая, молочная) в различном молярном соотношении. Метод УФ-спектрометрии имеет сложности для анализа сапонинов, поскольку данные соединения не имеют специфического спектра, в связи с отсутствием хромоформных групп. Для проведения анализа необходима дериватизация с помощью серной кислоты, в результате образуется олеаноловая кислота,

На заседании 25 марта 2025 г. диссертационный совет за успешное решение научной задачи, состоящей в обосновании возможности и доказательства эффективности природных глубоких эвтектических растворителей для извлечения биологически активных веществ аралии маньчжурской, принял решение присудить Калете Алёне Алексеевне ученую степень кандидата фармацевтических наук.

Председатель

доктор фарм. наук, профессор

Наркевич Игорь Анатольевич

диссертационного совета 21.2.063.01,

кандидат фарм. наук, доцент

25.03.2025 г.

Орлов Александр Сергеевич

