

"УТВЕРЖДАЮ"

Первый проректор-
проректор по научной работе РУДН
доктор медицинских наук, профессор член-корр. РАН

А.А. Костин



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на основании решения, принятого на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института.

Диссертация «Биологическая активность цинксодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок по данным модели Spirotox» выполнена на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института.

Хоанг Тхи Нгок Куинь 1993 года рождения, гражданка Вьетнама, в 2018 году окончила Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», г. Воронеж по специальности 33.05.01 «Фармация».

С 01.10.2022 по 30.09.2025 обучается в аспирантуре РУДН 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 стажёром-исследователем кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН), где и работает по настоящее время.

Документ о сдаче кандидатских экзаменов выдан в 2024 году в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Научный руководитель – Колдина Алёна Михайловна, кандидат фармацевтической наук (14.04.02), доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Тема диссертационного исследования была утверждена на заседании Ученого совета Медицинского института РУДН 20.10.2022, протокол № 2.

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

- **Оценка выполненной соискателем работы.** Диссертационная работа выполнена на современном научном уровне. Обсуждение и выводы результатов основываются на сопоставлении и анализе, а также научно обоснованы и полностью соответствует целям и задачам.

- **Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации, состоит в:** проведении анализа современной научной литературы по теме диссертационного исследования; непосредственном участии в проведении экспериментальных исследований; обработке и интерпретации полученных экспериментальных данных; апробации результатов исследования, а также соучастии с другими авторами кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института РУДН в подготовке публикаций по выполненной работе.

- **Степень достоверности результатов проведенных исследований.** Достоверность результатов обеспечена сличением данных, полученных различными инструментальными физико-химическими методами фармацевтического анализа – методом ИК-спектроскопии, динамического лазерного светорассеяния и лазерного малоуглового светорассеяния, рентгено-флуоресцентной спектроскопии, а также методом биотестирования с помощью клеточной модели (Spirotox). Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием пакета программ OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США).

- **Новизна результатов проведенных исследований.** Впервые в мировой практике предложена методика оценки биологической активности цинксодержащих неорганических фармацевтических субстанций, лекарственных препаратов и биологически активных добавок в лабораторных условиях на основе клеточной модели Spirotox. Впервые проведено комбинирование результатов физико-химических методов оценки качества с методом биотестирования водорастворимых субстанций цинка сульфата и получена наблюдаемая энергия активации лиганд-индуцируемых взаимодействий. Впервые доказано влияние значения pH среды на биологическую активность фармацевтических субстанций цинка сульфата с использованием *Spirostomum ambiguum*. Впервые методом Spirotox оценена

токсичность многокомпонентных растворов, содержащих соли цинка и магния. **Впервые** проведена оценка биологической активности цинксодержащих БАДов на модели *Spirostomum ambiguum*.

• **Практическая значимость проведенных исследований.** Метод определения токсичности растворов водорастворимых лекарственных средств, содержащих цинк, с использованием простейших *Spirostomum ambiguum* является этичным подходом. Использование метода Spirotox позволяет получить обширную информацию о биологической активности/токсичности фармацевтических субстанций с наименьшими материальными и финансовыми затратами. Результаты, полученные для цинксодержащих веществ, могут быть использованы для прогнозирования биологической активности при создании новых лекарственных цинксодержащих препаратов и могут позволить выбрать наименее токсичную фармацевтическую субстанцию на рынке поставщиков.

Ценность научных работ соискателя. Ценность диссертационной работы заключается в использовании одноклеточного организма *Spirostomum ambiguum* для замены лабораторных животных при оценке токсичности соединений, содержащих тяжёлые металлы. Данный метод оптимизирует начальные этапы разработки новых лекарственных препаратов и обладает потенциалом для доклинического применения — упрощая и удешевляя стоимость исследований на ранних стадиях. С помощью метода Spirotox было установлено, что токсичность растворов гидратов сульфата цинка зависит от уровня pH. Наблюдения за динамикой сокращения клеток, лиганд-индуцируемой гибелью организмов и экспериментальное определение ^{obs}Ea подтвердили, что метод Spirotox может быть применен для оценки стабильности фармацевтических субстанций (ФС). Исследование токсичности при комбинированном действии ФС, содержащих соли магния и цинка отражает антагонистически-синергетическое взаимодействие между двумя указанными металлами, зависящее от соотношений магния и цинка в образце. Результаты применения Spirotox для оценки токсичности БАД показали, что состав вспомогательных веществ, оболочка таблеток и физико-химические свойства раствора, а также лекарственной формы цинксодержащей добавки являются факторами, влияющими на биологическую активность. Это делает метод перспективным инструментом для скрининга безопасности и эффективности фармацевтических субстанций.

• **Соответствие пунктам паспорта научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия (фармацевтические науки) по следующим направлениям исследования (п. 1 и 3):

Пункт 1. Исследование и получение биологически активных веществ на основе направленного изменения структуры синтетического и природного происхождения и выявление связей и закономерностей между строением и свойствами веществ.

Пункт 3. Разработка новых, совершенствование, унификация и валидация существующих методов контроля качества лекарственных средств на этапах их разработки, производства и потребления.

• **Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных соискателем.** Основные результаты диссертационной работы представлены в 6 публикациях, среди которых 4 статьи в журналах, индексируемых в международных базах цитирования (Scopus), 2 статьи в CAS, а также в тезисах и устных докладах: XXVI и XXVII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей "Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье" (Санкт-Петербург, 2023, 2024); IX Международная научно-методическая конференция "Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств" (Воронеж, 2023); 6-я Всероссийская конференция "Физика водных растворов" (Москва, 2023); XIX Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 2024); III Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы» (Томск, 2024).

Международные базы цитирования

Scopus:

1. Tumasov V.N. Chiral Properties of Zinc Complexes with Bi- and Tridentate Ligands of L- and D-Amino Acids / V.N. Tumasov, A.V. Marukhlenko, Novikov A.P., **T.N.Q. Hoang**, A.M. Koldina, M.A. Morozova // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2025. – V. 15. – N. 4. – P. 43-52. DOI: 10.7324/JAPS.2025.209656.

2. Uspenskaya, E. V. The development of method for activating pharmaceutical substances with subsequent in situ study of modified powder properties / E. V. Uspenskaya, E. Kuzmina, **T. N. Q. Hoang**, A. A. Timofeev, T. V. Maximova // International Journal of Applied Pharmaceutics. – 2024. – V. 16. – N.5. – P. 194–203. DOI: 10.22159/ijap.2024v16i5.51481.

3. Uspenskaya, E. V. Influence of Mechanical Loading on the Process of Tribochemical Action on Physicochemical and Biopharmaceutical Properties of Substances, Using Lacosamide as an Example: From Micronisation to Mechanical Activation / E. V. Uspenskaya, E. Kuzmina, **T. N. Q. Hoang**, M. A. Komkova, I. V. Kazimova, A. A. Timofeev // Pharmaceutics. – 2024. – V. 16. – N. 6. – P. 798 DOI: 10.3390/pharmaceutics16060798.

4. Sukhanova, V.A. Development of a Comprehensive Approach to Quality

Control of Dermorphin Derivative—Representative of Synthetic Opioid Peptides with Non-Narcotic Type of Analgesia / V.A. Sukhanova, E. V. Uspenskaya, S. Ainaz, **T. N. Q. Hoang**, A. A. Timofeev // *Scientia Pharmaceutica*. – 2025. – V. 93. – N. 1. – P. 3. DOI: 10.3390/scipharm93010003.

Перечень CAS:

5. **Hoang, T. N. Q.** Effect of pH on Toxicity of Zinc Sulphate Hydrate Solutions Using the Spirotox Test / T. N. Q. Hoang, G. V. Petrov, A. M. Koldina, A. V. Syroeshkin // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. – 2024. – V. 14. – N. 6. – P. 31-33. DOI: 10.22270/jddt.v14i6.6597.

6. Kuzmenko, E. E. Determination of the toxicity of zinc sulphate hydrate solution using the Spirotox biotesting method / E. E. Kuzmenko, **T. N. Q. Hoang**, A. M. Koldina, Gleb V. Petrov, Anton V. Syroeshkin // *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. – 2025. – V. 15. – N. 3. – P. 89-96. DOI: 10.22270/jddt.v15i3.7047.

Тезисы и доклады:

1. **Хоанг Т. Н. К.**, В.Н. Тумасов, А.М. Колдина, М. А. Морозова. Изучение фармакотоксикологических свойств комплекса Zn^{2+} с D-аспарагиновой и L-аспарагиновой кислоты на основе метода Spirotox. XXVI Международный медико-биологическая конференция молодых исследователей "фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье", сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 2023. С. 659-660.

2. **Хоанг Т.Н.К.**, Колдина А.М. Использование простейших *Spirostomum ambiguum* для оценки биологической активности раствора цинка сульфата гидрата. IX Международная научно-методическая конференция "Пути и формы совершенствования фармацевтического образования. Актуальные вопросы разработки и исследования новых лекарственных средств", посвящённая 25-летию создания фармацевтического факультета в Воронежском государственном университете, сборник материалов конференции, Воронеж, 2023. С. 412-415.

3. **Хоанг Т.Н.К.**, Колдина А.М. Влияние значения pH на токсичность водных растворов цинка сульфата на основе метода Spirotox. 6-я Всероссийская конференция "Физика водных растворов", сборник материалов конференции, Москва, 2023. С. 81.

4. Тумасов В.Н. **Хоанг Т.Н.К.** Оценка биотоксичности аминокислотных хелатов цинка, обладающих различными хиральными свойствами. XIX Международная Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых, сборник материалов конференции, Москва, 2024. С. 137.

5. Кузьменко Е. Е., **Хоанг Т. Н. К.** Использование инфракрасной спектроскопии для количественной оценки содержания воды в кристаллогидратных фармацевтических субстанциях неорганической природы, а также применение метода биотестирования Spirotox для изучения токсичности растворов. XXVII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина. Человек и его здоровье», сборник материалов конференции, Санкт-Петербург, 2024. С. 686-687.

6. Хоанг Т.Н.К., Колдина А.М. Оценка комбинированной биологической активности растворов сульфата цинка и хлорида магния на модели Spirotox. III Международная научно-практическая конференция «Разработка лекарственных средств – традиции и перспективы», сборник материалов конференции, Томск, 2024. С. 70-71.

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 Хоанг Тхи Нгок Куинь рекомендуется к публичной защите на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Заключение принято на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института.

Присутствовало на заседании 9 чел.

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

10.04.2025 г., протокол № 0300-35-БУП-10.

Председательствующий на заседании:
Заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии
доктор биологической наук,
профессор



Сыроешкин Антон Владимирович

Подпись Сыроешкина А.В. удостоверяю.

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН



Макеимова Татьяна Владимировна