

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, профессора Шорманова Владимира Камбулатовича на диссертацию **Хоанг Тхи Нгок Куинь «Биологическая активность цинксодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок по данным модели Spirotox»**, представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Актуальность темы диссертационного исследования.

Одной из важных задач современной разработки лекарственных средств является минимизация использования животных в тестировании токсичности. Применение традиционных методов, основанные на моделях с животными (мыши, крысы, кролики), сопряжено с этическими проблемами, высокими затратами и длительными сроками исследований. Это особенно осложняется при оценке токсичности цинка — элемента, который, с одной стороны, необходим для жизни, а с другой, проявляет токсичность при превышении дозы, вызывая дисбаланс металлов в организме и ускоряя нейродегенеративные процессы. Одновременное отслеживание воздействия на несколько органов (печень, почки, нервная система) у животных затрудняет анализ молекулярных механизмов токсичности.

После пандемии COVID-19 роль цинка в укреплении иммунитета стала ещё более значимой, однако обычные физико-химические методы определяют лишь химический состав, не отражая биологического взаимодействия цинка с живыми системами. Например, при одинаковом содержании цинка биологическая активность цинка глюконата заметно отличается от цинка сульфата. Токсичность зависит не только от общей концентрации цинка и его формы (свободные ионы, комплексы), но и от взаимодействия с другими компонентами препаратов.

В этом контексте *Spirostomum ambiguum*, одноклеточный организм, высокочувствительный к цинку, становится идеальной моделью для замены лабораторных животных в доклинических исследованиях. Применение уравнения Аррениуса в анализе помогает установить связь между факторами среды (температура, концентрация) и биологическим ответом, а также выявить «скрытую токсичность» биологически активных добавок, которую

часто недооценивают из-за отсутствия рецептурного контроля. Исследование не только упрощает методологию доклинических испытаний, но и способствует ответственному потреблению цинксодержащих препаратов, балансируя между терапевтической пользой и риском интоксикации.

Достоверность и новизна результатов диссертации.

Данная диссертационная работа впервые в лабораторных условиях позволила разработать систему биологической оценки цинксодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок с использованием модели *Spirotox*. Научная работа сочетает не только физико-химические методы, но и биотестирование для оценки качества цинка сульфата в различных гидратных формах. Экспериментально автором установлен многообещающий результат: раствор цинка сульфата моногидрата демонстрирует большую токсичность по сравнению с гепта- и гексагидратом в биологических условиях, несмотря на более низкую теоретическую растворимость.

Кроме того, в исследовании впервые установлена взаимосвязь между значением pH среды и токсичностью солей цинка для простейших *Spirostomum ambiguum*, а также предложены подходы к оценке комбинированной биологической активности многокомпонентных растворов (цинк в комбинации с магнием). Полученные результаты имеют важное значение для разработки фармацевтических препаратов и биологически активных добавок с оптимизированной биодоступностью.

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проведенных исследований и использованием методов динамического рассеяния света, малоуглового лазерного светорассеяния, инфракрасной спектроскопии, рентгенофлуоресцентного анализа и *Spirotox*-теста. Все результаты обработаны с использованием ПО соответствующего оборудования и методами статистического анализа с помощью пакетов программ OriginPro 2021.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Научная обоснованность результатов исследования достигается за счет комплексного методологического подхода, включающего системный выбор методов фармацевтического анализа, включающего дизайн эксперимента с применением физико-химических методов. Полученные результаты обработаны методами статистического анализа. Положения и выводы,

изложенные в диссертации демонстрируют четкую логическую связь с экспериментальными данными. Основные положения диссертации были представлены на международных научно-практических конференциях.

Ценность для науки и практики результатов работы

Разработан метод биотестирования Spirotox с использованием *Spirostomum ambiguum* в качестве альтернативы лабораторным животным для оценки биологической активности цинксодержащих субстанций. Установлена корреляция между структурой гидратов (моно-, гекса-, гептагидратов) и их токсичностью/биоактивностью посредством параметра кажущейся энергии активации $^{obs}E_a$. Доказано синергическое взаимодействие ионов Zn^{2+} и Mg^{2+} , зависимое от их молярного соотношения. Метод Spirotox также подтвердил свою эффективность в выявлении взаимосвязи между значением pH и токсичностью цинксодержащих растворов, продемонстрировав, что свойства водных растворов зависят не только от химического состава, но и от истории пробоподготовки.

Показана оптимизация разработки фармацевтических препаратов - скрининговые доклинические испытания методом Spirotox; возможность внедрения системы контроля качества цинковых субстанций от различных поставщиков, обеспечивающая стандартизацию исходных материалов. Метод минимизирует зависимость от экспериментов на животных, соответствуя требованиям ЕЦВАМ (Европейский центр по валидации альтернативных методов) и ОЭСР (Организация экономического сотрудничества и развития) в области альтернативного тестирования.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ: в журналах индексируемых в Scopus – 4, CAS – 2.

Основные результаты исследования доложены на конференциях: 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).

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует и отражает основные положения и общие выводы диссертации. Автореферат диссертации и диссертационная работа Хоанг Тхи Нгок Куинь соответствует заявленной специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия, конкретно ее пункту 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.

Замечания по работе

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Как Вы можете прокомментировать, почему различные гидратные формы цинка сульфата обладают разной биологической активностью?

2. Какую из трех форм цинка сульфата гидрата Вы рекомендуете использовать для производства цинксодержащих БАД?

3. Почему синергический эффект цинка и магния зависит от их соотношения?

4. Почему указывается, что метод Spirotox-тест является самостоятельным и дополняет физико-химические методы фармацевтического анализа?

В целом в работе имеются некоторые опечатки и неудачные выражения, которые не снижают ценность и общий положительный вывод о выполненной диссертационной работе.

Заключение

Диссертационное исследование Хоанг Тхи Нгок Куинь на тему «Биологическая активность цинксодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок по данным модели Spirotox» является

законченной научно-квалификационной работой, имеющей важное значение для решения задач фармацевтической химии. Работа соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук, согласно п. 2.2 раздела II (кандидатская) Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский университет дружбы народов», утвержденного ученым советом РУДН протокол № УС-1 от 22.01.2024 г., а её автор, Хоанг Тхи Нгок Куинь, заслуживает присуждения ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Официальный оппонент

профессор кафедры фармацевтической, токсикологической и аналитической химии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, доктор фармацевтических наук (15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия), профессор



Шорманов Владимир Камбулатович

«6» июня 2025 г.

Подпись профессора Шорманова Владимира Камбулатовича
удостоверяю: начальник управления
персоналом и кадровой работы ФГБОУ ВО
«Курский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации

Сорокина Наталья Николаевна

Контактные данные:

305004, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Тел.: 8(904)524-56-47

E-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru

