

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора фармацевтических наук, доцента Джавахян Марины Аркадьевны 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

Цинк является эссенциальным микроэлементом для всех живых организмов и участвует в ключевых биологических процессах, таких как синтез белков и нуклеиновых кислот, регуляция иммунной системы, стабилизация структуры ДНК, РНК и рибосом. Дефицит цинка приводит к ослаблению иммунитета, замедлению заживления ран и когнитивным нарушениям, однако его избыток также вызывает серьёзные нежелательные последствия.

В настоящее время цинксодержащие лекарственные препараты и биологически активные добавки широко распространены, однако их биобезопасность недостаточно регулируется. Физико-химические методы фармацевтического анализа (рентгенофлуоресцентная спектроскопия, атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектроскопия) позволяют определить лишь общее содержание цинка, не оценивая его биологическое воздействие на клеточном или молекулярном уровне. Это создаёт значительные риски для потребителей, особенно учитывая способность цинка взаимодействовать с другими металлами (например, медью, железом), нарушая гомеостаз и усиливая окислительный стресс.

В диссертационном исследовании предлагается использование одноклеточного организма *Spirostomum ambiguum* для оценки биологической активности цинксодержащих препаратов и биологически активных добавок на основе кинетики клеточных переходов, вызванных токсическими

воздействиями. Данная модель не только минимизирует использование лабораторных животных, но и оптимизирует затраты и время исследований.

Благодаря простой клеточной структуре и высокой чувствительности, *Spirostomum ambiguum* позволяет оценивать влияние цинка на клеточном уровне. Это актуально для развития устойчивой фармации и перехода на «зелёные» технологии.

Достоверность и новизна результатов диссертации

Данная работа впервые предлагает метод оценки биологической активности неорганических цинксодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок с использованием клеточной модели Spirotox. Особенно важно, что исследование успешно объединило физико-химические методы и биотестирование для анализа качества цинка сульфата в различных гидратных формах, а также оценку их биологической активности. Экспериментально диссертант показал, что цинка сульфат моногидрат обладает большей токсичностью по сравнению с гепта- и гексагидратом при одинаковой молярной концентрации. Кроме того, работа впервые демонстрирует влияние pH на токсичность солей цинка для одноклеточного организма *Spirostomum ambiguum*, а также оценивает воздействие многокомпонентных растворов (цинк + магний) с помощью метода Spirotox. Эти результаты открывают путь к оптимизированному применению сульфата цинка разной формы обводнения в биомедицине, учитывая его свойства высвобождения ионов, размер частиц и влияние факторов окружающей среды на живые системы.

Достоверность полученных результатов базируется на основе значительного объема экспериментальных исследований, выполненных с использованием физико-химических методов фармацевтического анализа.

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

Диссертационная работа выполнена с учетом научных современных методических требований, что делает приведенные выводы обоснованными. Все результаты обработаны с использованием программного обеспечения OriginPro 2021 (OriginLab Corporation, США) методами статистического анализа. Положения и выводы в диссертации Хоанг Тхи Нгок Куинь базируются на достаточном объеме экспериментальных данных и соответствующей статистической обработке. Основные результаты диссертационного исследования в полной мере обсуждены на научных конференциях и отражены в публикациях высокого уровня.

Ценность для науки и практики результатов работы

Данное исследование обладает значительной научной ценностью благодаря применению одноклеточного организма *Spirostomum ambiguum* в качестве альтернативы лабораторным животным для оценки биологической активности цинксодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок. Этот подход представляет собой важный этический прорыв, сводит к минимуму этические споры, связанные с применением животных, и соответствует глобальному тренду «3R» (Replace, Reduce, Refine) в биомедицинских исследованиях. Методика оптимизирует ранние этапы разработки фармпрепаратов, снижая затраты по сравнению с испытаниями на животных, и позволяет выявлять токсичность раствора цинка сульфата в низких концентрациях (0,1 мМ) без использования позвоночных. Простота и эффективность метода открывают перспективы для доклинических исследований.

Результаты применения технологий *Spirotox*, описанные в диссертации, выявили:

- pH-зависимую токсичность цинка сульфата гидрата, количественно оценённую через параметр ^{obs}Ea .

- Синергетическое взаимодействие ионов Mg^{2+} и Zn^{2+} , модулируемое их молярным соотношением: соотношение $Mg:Zn = 5:1$ снижает токсичность за счёт конкурентного поглощения через ионные каналы; соотношение 1:1 усиливает кумулятивный токсический эффект.

- Влияние фармацевтических факторов (вспомогательные вещества, оболочка, форма цинка) на биологическую активность биологически активных добавок.

Использование метода *Spirotox* не только способствует разработке безопасных фармацевтических продуктов, но и создаёт методологическую основу для токсикологического скрининга на доклинической стадии разработки лекарственных средств.

Подтверждение опубликования основных результатов диссертации в научной печати

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

Соответствие содержания автореферата основным положениям диссертации

Содержание автореферата полностью соответствует общим выводам диссертации и отражает основные положения. Автореферат диссертации и диссертация Хоанг Тхи Нгок Куинь соответствуют паспорту специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Замечания по работе

В процессе ознакомления с диссертационной работой возникли следующие вопросы:

1. Какой показатель позволяет вам сделать вывод о большей токсичности цинка сульфата моногидрата при рН 6,5 по сравнению с рН 5?

2. Что Вы подразумеваете под энергией активации лиганд-индуцируемой гибели клеточного биосенсора?

3. Подскажите, преимущество метода Spirotox для определения биологической активности цинксодержащих фармацевтических субстанций перед другими существующими методами?

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. В работе отражено новое решение научной задачи фармацевтической химии, а именно использование простейших *Spirostomum ambiguum* вместо лабораторных животных для определения токсичности цинксодержащих растворов. 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

Заместитель директора по разработке и внедрению
Научно-образовательного института фармации
имени К.М. Лакина федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Российский университет медицины»
Министерства здравоохранения Российской
Федерации, доктор фармацевтических наук
(14.04.01 - Технология получения лекарств),
Доцент



Джавахян Марина Аркадьевна

«06» июня 2025 г.

Подпись Джавахян Марины Аркадьевны заверяю
Ученый секретарь
ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»
Минздрава России
доктор медицинских наук, профессор



Васюк Юрий Александрович

127473, Российская Федерация, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1
Телефон: +7-926-011-69-71
E-mail: akorovamarina13@mail.ru