

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по науке и инновациям
федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего
образования «Российский химико-
технологический университет имени Д.И.
Менделеева»

Доктор физико-математических наук

Идуков Евгений Валерьевич

«09» июля 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева» на диссертационную работу Хоанг Тхи Нгок Куинь на тему «Биологическая активность цинксодержащих лекарственных средств и биологически активных добавок по данным модели Spirotox», представленную в диссертационный совет ПДС 0300.021 на базе федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по специальности 3.4.2. Фармацевтическая химия, фармакогнозия.

Рецензируемая квалификационная работа содержит введение, обзор литературы, экспериментальную часть, заключение и список цитируемой литературы, содержащий 265 источников, на 95% англоязычных. Полный объём диссертации составляет 157 страниц, в том числе 28 рисунков и 10 таблиц.

Актуальность темы выполненной работы

Несмотря на выдающиеся усилия руководства страны по решению демографических проблем и проблем, связанных со здоровьем нации, остается еще ряд задач, на важность которых обращается недостаточно внимания. Несомненно, к таким задачам относится поиск и выявление в продуктах питания эссенциальных веществ и элементов и восполнение их дефицита. Правильным соотношением жиров, белков и углеводов с добавлением витаминов проблема не может быть решена. К сожалению, современное общество не в полной мере осознаёт важность развития этого направления. Достаточно сказать, что ещё в 1975 году была установлена лимитирующая роль биогенного кремнезема на рост и качество костной ткани и скелета в целом, однако по прошествии 50 лет этот факт остаётся неизвестным не только большинству населения, но и большинству современных медицинских работников, с одной стороны, а с другой - разработчикам новых ГЛС и БАД, содержащих биогенный кремний. В данном исследовании обращено внимание на роль цинка в функционировании организмов.

Среди переходных металлов цинк занимает второе место по распространённости после железа, играя важную роль в обеспечении нормального функционирования органов. В организме человека цинк присутствует как важный кофактор более чем в 300 ферментах и

встречается во всех 7 классах ферментов, включая оксидоредуктазы, помогая стабилизировать их структуру, поддерживать форму и целостность. В 1985 году термин «цинковые пальцы» появился для обозначения типа белковой структуры, способной связываться с ДНК и основан на исследованиях Аарона Клуга и его коллег (Aaron K., 2010). Эта структура содержит ионы цинка и имеет форму пальцев, что помогает белку распознавать и связываться с конкретными участками ДНК. Их функции разнообразны в биологических процессах, включая распознавание и регуляцию экспрессии ДНК, активацию транскрипции. Поэтому исследование биологической активности цинксодержащих фармацевтических субстанций, лекарственных средств и биологически активных добавок имеет не только важное научное и практическое значение в условиях их широкого применения в медицине, но и гарантирует высокую степень эффективности при разработке новых ГЛС и эффективных БАД.

Исходя из того, что около 30–40% внутриклеточного цинка находится в ядре клетки, можно полагать, что его роль в эпигенетических процессах, связанных с функционированием многочисленных классов регуляторных микро-РНК оказалась просмотренной. Трудно себе представить, что, являясь координационным аналогом кальция и магния, цинк не участвовал в образовании солей с фосфатными донорными центрами.

Таким образом, расширение кругозора в знании роли цинка в эпигенетических процессах позволит приблизить время нового скачка в создании эффективных ГЛС, и с этой точки зрения тема, выполняемая диссертантом является перспективной и актуальной.

С другой стороны, что очень важно, несмотря на то, что цинк является эссенциальным микроэлементом для всех живых организмов, участвующим в ключевых биохимических процессах, его потребление в дозах свыше 40 мг/сутки может вызывать токсические эффекты. Однако современные методы оценки безопасности цинксодержащих продуктов ограничены: физико-химические методы фармацевтического анализа не отражают взаимодействия цинка с биологическими системами, а испытания на лабораторных животных должны соответствовать этическим нормам и международным регуляторным требованиям, направленным на сокращение их использования.

В данной диссертации предложена методология, сочетающая биосенсора *Spirostomum ambiguum* с анализом на основе уравнения Аррениуса, что позволяет количественно оценить зависимость токсичности цинка от температуры и концентрации. Использование простейшего организма *Spirostomum ambiguum* в качестве тест-объекта решает две ключевые проблемы:

1. Методологическую — данный организм демонстрирует высокую чувствительность к цинку, легко культивируется и позволяет визуально фиксировать реакцию на вносимую субстанцию.
2. Этическую — применение простейших заменяет испытания на животных, соответствуя глобальным биоэтическим стандартам.

Модель Spirotox служит быстрым, экономичным и этичным инструментом первичного доклинического скрининга, обеспечивая основу для углублённых исследований в сложных биологических системах.

Новизна исследования и полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые автором метод Spirotox был использован для сравнительного анализа биологической активности различных гидратированных форм цинка сульфата при

одинаковой концентрации. Впервые установлена зависимость токсичности цинка сульфата от уровня pH по данным модели Spirotox. Полученный результат открыл возможности для оптимизации кислотно-щелочных параметров на этапах фармацевтического производства, что способствует повышению терапевтической эффективности и снижению риска побочных реакций. Впервые проведена оценка токсичности одновременного применения цинка и магния на модели Spirotox, а также цинксодержащих биологически активных добавок. Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным объемом проведенных исследований и использованием методов динамического рассеяния света, малоуглового лазерного светорассеяния, инфракрасной спектроскопии, рентгенофлуоресцентного анализа, Spirotox-биотестирования. Результаты статистически обработаны с помощью ПО «Origin Pro» (Origin Lab Corporation, США).

Значимость для науки и практики полученных результатов

Результаты диссертационного исследования подтверждают высокую прикладную ценность метода оценки биологической активности цинксодержащих фармацевтических субстанций, лекарственных средств и биологически активных добавок на основе использования простейших *Spirostomum ambiguum*. Методология Spirotox позволяет сформировать базу данных за счёт объединения физико-химических параметров соединений цинка (растворимость, размер частиц), биологических показателей (продолжительность жизни клеток, промежуточные состояния клеточного биосенсора) и термодинамических характеристик (^{obs}Ea), обеспечивая комплексный анализ токсичности. В работе доказана эффективность подхода Spirotox для выявления взаимосвязи между токсичностью растворов и значением pH, что создаёт основу для углублённых исследований по производству цинксодержащих соединений с оптимизированной кислотно-щелочной средой, выходящих за рамки традиционного фокуса на концентрации цинка.

Кроме того, применение метода Spirotox для контроля качества цинксодержащих препаратов способствует значительному сокращению материальных затрат и сокращению сроков испытаний, предоставляя этически альтернативу лабораторным животным. Данный подход соответствует современным тенденциям разработки безопасных фармацевтических субстанций и лекарственных средств с минимальным использованием испытаний на позвоночных животных.

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы

Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационного исследования, позволяют расширить знания о токсичности/биологической активности цинксодержащих субстанциях и препаратах.

Возможно дальнейшее применение и расширение полученных результатов в учебной и научной работе студентов специальности «Фармация» и «Биофармацевтический анализ» с целью углубления знаний о свойствах и биологической активности цинксодержащих фармацевтических субстанций и готовых лекарственных препаратов.

Результаты и выводы диссертационной работы могут быть применены фармацевтическими производителями при дальнейшей разработке эффективных и низкотоксичных цинксодержащих лекарственных средств.

Замечания по работе

Диссертационное исследование Хоанг Тхи Нгок Куинь построено логично, выводы отвечают поставленным задачам и соответствуют результатам исследования. В качестве достоинств диссертационного исследования стоит указать всеохватывающий обзор литературы и внушительный объем проведенных исследований и полученных результатов.

В целом, положительно оценивая диссертационную работу Хоанг Тхи Нгок Куинь, необходимо указать на ряд вопросов и замечаний:

1. На рис. 7. ИК-спектры сульфата цинка моногидрата (чёрный), сульфата цинка гекстагидрата (красный) и сульфата цинка гептагидрата (синий), прошла незамеченной симметричная полоса при 875 см^{-1} в спектре моногидрата цинка, которая исчезла в гекса- и гептагидратах. Чему соответствует это колебание?
2. Неудачные выражения, например, «на основе кинетики Аррениуса», хотя ясно, что на основе уравнения Аррениуса, и ряд других.
3. В таблице 2. Биологическая активность растворов $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ различной концентрации, установленная методом Spirotox, отсутствует концентрация цинка равная 0, т.е. нет контрольной точки.
4. Как известно, рентгено-флуоресцентный анализатор измеряет интенсивность рентгеновского флуоресцентного излучения, которое испускают элементы в образце при воздействии первичного рентгеновского излучения. Полученный сигнал пропорционален концентрации элемента (количество атомов на единицу объёма), а не его общей массе в образце. Исходя из этого можно заметить – почему нет пропорциональности между интенсивностями моно-, гекса- и гептагидратами? Таблица 6. Пересчёт доли элементов в АФИ по разному стандартному материалу SRM-2976, ЭК-1 и ЛБ-1 (среднее \pm SD, n=3). Стр. 82.
5. Рисунок 9. Зависимость скорости гибели *Sp. ambiguum* на аррениусовских координатах от температуры (среднее \pm SD, n=5). Чем обусловлен такой наклон линии на центральном графике?
6. Рисунок 12. Зависимость скорости лиганд-индуцируемой гибели *Sp. ambiguum* от температуры при различных концентрациях цинка в растворе $\text{ZnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (среднее \pm SD, n=5), А-концентрация раствора 0,01 М, В- 0,001 М. (стр. 88). Желательно было бы выровнять масштабы по ординате, что бы была видна разница в графиках.
7. В работе имеются опечатки, в том числе в списке литературы отсутствуют точки после сокращений, а также замечания редакционного характера, которые не принципиальны и не снижают научной значимости представленной диссертационной работы.

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 содержится новое решение научной задачи фармацевтической науки, 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.

Отзыв подготовлен Офицеровым Евгением Николаевичем, доктором химических наук (02.00.08 Элементоорганическая химия), профессором, профессором кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева».

Отзыв обсужден и одобрен на заседании кафедры химии и технологии биомедицинских препаратов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д. И. Менделеева», «09» июня 2025 г., протокол № 3

доктор химических наук,
профессор



Офицеров Евгений Николаевич

Председательствующий на заседании:
Заведующий кафедрой химии и технологии
биомедицинских препаратов Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«РХТУ имени Д.И. Менделеева»,

доктор химических наук, доцент
«09» июня 2025 г.



Ощепков Максим Сергеевич

Подписи Офицера Евгения Николаевича
и Ощепкова Максима Сергеевича заверяю:

Ученый секретарь Федерального
государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«РХТУ имени Д.И. Менделеева»,
доктор технических наук, профессор

Макаров Николай Александрович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева»,

Адрес: 125047, г. Москва, ул. Миусская площадь, д.9

Телефон: +7 (499) 978-87-33, rector@muctr.ru