



МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
(ФГБНУ «ИЭМ»)

ул. Академика Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197022

тел.: +7 (812) 234-6868; факс: +7 (812) 234-9489; e-mail: iem@iemspb.ru; https://iemspb.ru

ОКПО 01897179 ОГРН 1037828000198 ИНН/КПП 7813045787/781301001

30.05.2025 № 424-9/04-21
на № _____ от _____

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель директора

ФГБНУ «Институт экспериментальной
медицины» по научной работе

член-корреспондент РАН,

доктор биологических наук

Ирина Николаевна Исакова-Сивак

« 30 » мая 2025 г.



ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

Федерального государственного бюджетного научного учреждения

«Институт экспериментальной медицины»

о научно-практической ценности диссертации

Галенко-Ярошевского Павла Александровича

на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки
дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов
цинка производных N-алкенилимидазолов»,

представленную к публичной защите

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность проблемы

Поиск новых направлений в фармакологии, а также мишеней и точек приложения лекарственных средств остается важнейшей проблемой современной фармакологии. В этом отношении привлекательна идея создания лекарственных средств, включающих в свой состав макро- и микроэлементы, без которых немислимо осуществление полноценной

деятельности организма. Одним из таких микроэлементов является цинк, входящий в состав многих ферментов, соединения которого используются в том числе и в фармакологии (цинка фосфат, цинка оксид и др.). Усваиваемые соединения цинка поступают в организм с пищей и широко представлены в скелетных мышцах, костях, коже, печени. Имеются сведения, что цинк участвует в дифференциации и пролиферации эпидермиса, а дефицит этого микроэлемента приводит к развитию ряда заболеваний кожи: некролитической мигрирующей эритемы, пеллагры, алопеции, а также является причиной труднозаживающих ран, пролежней и язв кожи. Все это послужило основанием для выбора темы исследования диссертанта, которую следует признать актуальной и востребованной. Работа П.А. Галенко-Ярошевского фундаментальна по сути и направлена на практическое внедрение полученных результатов. Автор поднимает целый ряд новых идей, уточняет методы их реализации, проводит анализ фармакологических и патофизиологических возможностей, наконец, формулирует оригинальный подход к созданию дерматотропных средств на основе металлокомплексов цинка, используя для этой цели производные N-алкенилимидазолов.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательских программ, разрабатываемых в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России, где традиционно уделяют много внимания изучению фундаментальных и прикладных аспектов биомедицинской науки, включая изучение молекулярных механизмов действия лекарственных веществ.

Оценка наиболее значимых результатов, полученных автором

Целью исследования диссертанта была изучение дерматотропных свойств комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов и обоснование перспективности их разработки в качестве эффективных ранозаживляющих средств. На основании цели сформулированы

конкретные задачи исследования (их 7), касающиеся главным образом оценки безопасности комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов при нанесении на кожу крыс и при внутрибрюшинном введении мышам, изучения ранозаживляющего действия комплексов цинка и референтных средств (цинка сульфата, солкосерила, метилурацила) в моделях линейной и плоскостной неинфицированной раны у крыс, исследование противоаллергической и противовоспалительной активности комплексов цинка в модели контактного дерматита, изучение противомикробного действия соединений-лидеров *in vitro* и *in vivo*, проведение гистоморфологического анализа кожных биоптатов, а также механизмов ранозаживляющего действия комплекса цинка с рекомендациями по дальнейшему их доклиническому и клиническому изучению в качестве дерматотропных средств. Для решения этих вопросов автор использовал большой набор современных фармакологических, патофизиологических и гистологических методов исследования.

Постановка цели и задач работы понятны, конкретны и логичны. Примененные методы исследования, а также характер и количество полученного материала адекватны цели и задачам диссертации. Значительный объем данных, их статистическая обработка, компоновка и дизайн работы, представление и высокий уровень анализа позволяют считать результаты диссертационной работы достоверными, а положения и выводы вполне обоснованными. Заключение и выводы показывают, что основные цель и задачи исследования, поставленные в работе, достигнуты.

Методология исследований была традиционной и включала использование экспериментального фармакологического, патофизиологического и морфологического методов оценки эффектов фармакологических соединений и препаратов сравнения с последующим статистическим анализом результатов. Все использованные методы соответствуют современным принципам проведения лабораторных и

экспериментальных исследований, а исследования проведены на сертифицированном оборудовании.

В процессе исследований диссертантом был выявлен ряд важных закономерностей и находок. Так, в работе убедительно доказано, что комплексы цинка производные N-алкенилимидазолов являются нетоксичными веществами, проявляющими ранозаживляющее действие в моделях неинфицированных кожных ран у крыс. Наиболее выраженным ранозаживляющим эффектом обладают производные N-изопропенилимидазола и N-аллилимидазола под шифрами Пилим-1 и Аллил соответственно. При этом среди изученных металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов автором не выявлены вещества, обладающие противоаллергическим и противовоспалительным эффектом в модели контактного дерматита. В опытах *in vitro* автором установлено противомикробное действие Пилима-1 и Аллила, которое превышало активность метронидазола и цинка сульфата. Сравнительное исследование показало, что гистологические образцы кожи животных, получавших аппликации 1%-ного геля Пилима-1, демонстрируют более выраженное ранозаживление неинфицированных ран, а при раневой моноинфекции у мышей тип заживления ран сопоставим с референтным препаратом левомеколь. Наконец, в качестве механизма ранозаживляющего действия Пилима-1 автор рассматривает его антигипоксическую и антиоксидантную активность, а также улучшение реологических показателей крови и процессов микроциркуляции.

Результаты исследований репрезентативны, объемны, корректно обработаны и представлены и, безусловно, не вызывают сомнений.

Обоснованность и достоверность результатов исследования

Представленный большой объем экспериментальных данных (исследования выполнены на 212 крысах и 144 мышах с использованием 6 оригинальных соединений и 8 препаратов сравнения в комплексной оценке

защитного дерматотропного действия веществ), соответствие дизайна исследования критериям доказательной медицины, комплексное фармакологическое, патофизиологическое и морфологическое исследование разных аспектов проблемы с использованием современных методов, включая корректную статистическую обработку полученных данных, четкое представление материалов диссертации в виде рисунков, таблиц и обстоятельного описания, а также достаточный анализ позволяет квалифицировать результаты диссертационной работы как достоверные, а основные положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации как вполне обоснованные.

Научная новизна

Диссертант описывает в работе оригинальные данные о токсичности при нанесении на кожу крыс 1%-ного геля на основе натрий-карбоксиметилцеллюлозы шести комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов и установлении полуметальной дозы (LD50) для мышей при внутрибрюшинном введении двух новых, ранее не изученных комплексов цинка. Автором проведена оценка ранозаживляющего и противоаллергического действия указанных гелей и гистоморфологический анализ биоптатов кожи. Доказано, что исследованные соединения обладают выраженными регенерирующими свойствами в моделях линейной и плоскостной раны у крыс. Кроме того, противомикробное действие двух комплексов цинка под шифрами Пилим-1 и Аллил с наиболее выраженным ранозаживляющим действием впервые изучено на культурах бактериальных клеток *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) 209-P, *Esherichia coli* (*E. coli*) ATCC 25922, *Proteus vulgaris* (*Pt. vulgaris*) ATCC 6896, *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) ATCC 9027 и патогенных грибов *Candida albicans* (*C. albicans*) ATCC 10231 и *Microsporium canis* (*M. canis*) 352, а также в модели раневой моноинфекции у мышей, вызванной полирезистентным штаммом *P. aeruginosa* Ts 38-16. Описаны возможные пути механизма

ранозаживляющего действия Пилима-1 и сделано предположение, что оно может реализовываться через систему гемостаза, активацию антиоксидантной защиты, оптимизацию процессов микроциркуляции крови и устранения гипоксии тканей.

Рецензируемая работа может быть квалифицирована как доказательное обстоятельное исследование в области фундаментальной и клинической фармакологии, патофизиологии, дерматологии и медицинской науки в целом.

Теоретическая и научно-практическая значимость

Теоретическое значение рецензируемой работы состоит в доказательстве значимого дерматотропного действия комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов, что дополняет понимание патогенеза раневых и воспалительных заболеваний кожи и роли цинка в данных процессах. Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности разработки на основе изученного комплекса цинка Пилима-1 нового эффективного и безопасного ранозаживляющего лекарственного средства.

Представленные в диссертации данные следует рассматривать как новые, имеющие важное теоретическое и практическое значение для базисной и клинической фармакологии, патофизиологии и дерматологии.

Результаты исследований П.А. Галенко-Ярошевского могут быть полезны для научно-исследовательских работ, проводимых в Первом Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербургской государственном медицинском педиатрическом университете МЗ РФ, НМИЦ перспективных оригинальных фармацевтических технологий (Москва), Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО РФ (Санкт-Петербург), учреждениях Российской академии наук, Министерства здравоохранения и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и оформление работы

Работа изложена на 174 страницах машинописи, иллюстрирована 61 рисунком и 14 таблицами. Построение диссертации традиционное и соответствует ГОСТу РФ и требованиям ВАК. Диссертация включает введение (С. 5-11), обзор литературы (С. 12-40), главу материалов и методов исследования (С. 41-71), 4 главы результатов исследований (С. 72-126), обсуждение полученных результатов (С. 127-131), выводы (С. 132-133), перечень сокращений (С. 134-135), список использованной литературы (С. 136-165), 3 приложения (С. 166-174). Литературный указатель содержит 245 ссылок (70 отечественных и 175 иностранных) на работы, опубликованные в основном за последние 10 лет. Диссертация написана хорошим литературным языком и легко читается.

Статистика

Полученные данные корректно обработаны с применением современных методов статистики. Используемые статистические методы позволяют адекватно оценивать полученные результаты.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, из них 4 статей в рецензируемых изданиях, входящих в международную реферативную базу данных и системы цитирования Scopus, 2 публикации в сборниках научно-практических работ. Публикации в целом отражают основные результаты, полученные в диссертационной работе.

Автореферат

Основные положения автореферата диссертации полностью соответствуют разделам и содержанию диссертационной работы.

Выводы и практические рекомендации

Диссертация содержит 7 выводов и 4 пункта рекомендаций. Все выводы и рекомендации обоснованы и логично вытекают из основного

содержания диссертации. Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и заключений соискателя следует признать высокой, что обеспечивается как количественной стороной изученного материала, так и качеством его обработки.

Вопросы и замечания

Принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Вместе с тем, в ходе рецензирования диссертационной работы возникли некоторые замечания и следующие вопросы, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. В выводе 6 описывается вероятный механизм действия соединения Пилим-1, в частности, его антигипоксическое действие и улучшение микроциркуляции. Просьба сформулировать, какие конкретные экспериментальные данные указывают на эти свойства соединения.

2. По мнению автора, какие другие катионы, кроме Zn^{2+} , могут потенциально быть введенными в структуру имидазолов или N-алкенилимидазолов, чтобы получить эффективные дерматотропные соединения?

3. Замечания касаются некоторых аспектов оформления работы. Так, в автореферате сбилась нумерация выводов и после 6 вывода идет 8 вывод. Хотя в диссертации нумерация правильная. Вывод №7(8) носит характер рекомендаций, но не вывода.

В целом, работа производит весьма благоприятное впечатление, как по сути, так и по оформлению.

Все приведенные вопросы и замечания не затрагивают существа работы и сформулированы в плане дискуссии.

Заключение

Диссертация Галенко-Ярошевского Павла Александровича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов

цинка производных N-алкенилимидазолов», выполненная под научным руководством доктора биологических наук доцента С.А. Лебедевой и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является завершенной, самостоятельно выполненной научной квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи в области фармакологии и клинической фармакологии, состоящей в разработке и изучении новых ранозаживляющих средств среди Zn^{2+} -содержащих производных имидазола, что имеет большое значение для фармакологии, клинической фармакологии, дерматологии и медицинской науки в целом.

Диссертация Галенко-Ярошевского Павла Александровича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов» полностью соответствует п.16 Положения о присуждении ученых степеней в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), утвержденного приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора от 29.08.2023 г. №1179), для кандидатских диссертаций, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв заслушан и одобрен на совместном заседании лабораторий фармакологии и физиологии поведения, химии и фармакологии лекарственных веществ, биохимической фармакологии и химии и нанотехнологий ФГБНУ «ИЭМ», протокол №5/2025 от «27» мая 2025 года.

Отзыв составил заведующий лабораторией биохимической фармакологии ФГБНУ «ИЭМ» доктор медицинских наук 3.3.6 (14.00.25) Фармакология, клиническая фармакология, профессор П.Д. Шабанов

Даю согласие на обработку моих персональных данных.

Заведующий лабораторией биохимической фармакологии
ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»
доктор медицинских наук, профессор

Шабанов Петр Дмитриевич

30» мая 2025 года

Подпись профессора П.Д. Шабанова удостоверяю
Ученый секретарь ФГБНУ «ИЭМ»
кандидат медицинских наук, доцент

3» мая 2025 года



Е.М. Углева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Институт экспериментальной медицины»

Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес организации: Российская Федерация, 197022, г. Санкт-Петербург, ул.
Академика Павлова, 12.

Телефон: 8 (812) 234-68-68, e-mail: iem@iemspb.ru, pdshabanov@mail.ru