

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук (14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология), заслуженного деятеля науки РФ Ворониной Татьяны Александровны диссертации Галенко-Ярошевского Павла Александровича на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационный совет ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Одной из приоритетных направлений государственной политики Российской Федерации является разработка конкурентоспособных импортозамещающих отечественных лекарственных средств, в том числе дерматотропного действия.

Кожа представляет собой самый большой орган нашего тела, выполняющий множество важнейших функций: регуляция температуры, защита внутренних органов от повреждений, выделение продуктов азотистого обмена и много других. В последние годы наблюдается значительный рост случаев повреждений кожи, полученных в быту, на производстве, а также в ходе боевых действий.

Несмотря на хорошо развитые процессы репаративной регенерации в кожных покровах, в основе которых лежат механизмы миграции и митотического деления эпидермальных клеток и клеток дермы (фибробластов), а также значимых достижений молекулярной биологии и медицины, проблема поиска фармакологических средств, направленных на ускорение регенеративных и репаративных процессов в коже, по-прежнему остается злободневной.

Известно, что в основе фармакологической регуляции процесса регенерации кожных покровов лежит стимуляция белкового синтеза и активация защитных механизмов, обеспечивающих функционирование организма как единого целого, и в научной литературе имеется достаточно доказательств активного участия в процессе заживления ран эссенциальных микроэлементов, в частности цинка. Поэтому изучение ранозаживляющих свойств цинксодержащих лекарственных средств является перспективным и своевременным направлением медицинской науки и практики.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Павла Александровича Галенко-Ярошевского, посвященная изучению дерматотропного действия шести новых металлокомплексов цинка

производных N-алкенилимидазолов, имеет высокую степень актуальности и научно-практическую значимость. Автором обоснованно, с учетом ранозаживляющих способностей цинка, в качестве объекта исследования выбраны оригинальные комплексы цинка с производными N-алкенилимидазолов, синтезированные в Иркутском институте химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.

Цель исследования состояла в теоретическом и экспериментальном обосновании перспективности разработки комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов в качестве ранозаживляющих средств.

Достоверность и научная новизна исследования

Диссертация П.А. Галенко-Ярошевского является самостоятельным научным исследованием, выполненным в соответствии с современными требованиями к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук.

Достоверность полученных автором результатов основана достаточном объеме экспериментальных исследований и использования современных статистических методов.

Диссертация имеет высокую степень научной новизны и научно-практической значимости. Автором впервые в сравнении с референтными препаратами изучено ранозаживляющее действие шести комплексов цинка на моделях неинфицированной линейной и плоскостной раны у крыс и проведена гистоморфологическая оценка биоптатов кожи. Показано, что изученные соединения обладают выраженными регенерирующими свойствами.

В ходе экспериментальных исследований диссертантом изучена токсичность при накожном нанесении крысам шести комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов и установлена LD₅₀ для мышей при внутрибрюшинном введении двух новых, ранее не изученных соединений.

В сравнительном аспекте изучено противоаллергическое действие шести комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов на модели контактного дерматита у крыс.

Впервые на культурах бактериальных клеток *Staphylococcus aureus* 209-P, *Escherichiacoli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 6896, *Pseudomonasaeruginosa* ATCC 9027 и патогенных грибов *Candidaalbicans* ATCC 10231 и *Microsporium canis* 352 изучено противомикробное действие двух комплексов цинка с наиболее выраженными ранозаживляющими свойствами. На модели раневой моноинфекции у мышей, вызванной полирезистентным штаммом *Pseudomonasaeruginosa* Ts 38-16.

Впервые изучено антибактериальное действие соединения-лидера под шифром Пилим-1 и определены возможные компоненты механизма ранозаживляющего действия Пилима-1, которые могут реализовываться через систему гемостаза, активацию антиоксидантной защиты, оптимизацию процессов микроциркуляции крови и устранения гипоксии тканей.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Результаты, полученные автором, имеют высокую значимость для науки и практики, поскольку обосновывают разработку дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов.

Диссертантом получен акт внедрения результатов экспериментальных исследований в учебный и научный процессы кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина Сеченовского Университета.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, а именно пунктам 3, 5, 7 паспорта специальности.

Полнота освещения результатов диссертации в печати. Количество публикаций в журналах из перечня ВАК РФ и индексируемых в международных базах данных

Основные результаты исследования опубликованы в 6 научных работах, в том числе – 4 статьи в научных журналах международной базы Scopus, и 1 статья в материалах всероссийской конференции.

Оценка структуры и содержания работы

Диссертационная работа П.А. Галенко-Ярошевского построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы, включающего 245 источников, из которых 70 отечественных и 175 зарубежных. Работа изложена на 174 страницах компьютерного текста, проиллюстрирована 1 рисунком и 14 таблицами.

Во введении изложены актуальность темы исследования, степень разработанности, цели и основные задачи, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, внедрение результатов исследования, связь задачи следования с проблемным планом научных работ, основные положения, выносимы на защиту, апробация работы, количество публикаций по теме исследования, личный вклад автора, соответствие диссертации паспорту научной специальности, структура и объем работы.

В первой главе проведен анализ научной литературы по патофизиологии раневых процессов, роли цинка как эссенциального микроэлемента и его участия в процессе ранозаживления на разных этапах патологического процесса. Обзор включает анализ данных научных источников литературы по обоснованию целесообразности применения цинксодержащих препаратов в лечении повреждений кожи. Из приведенного обзора литературы следует логическое заключение об актуальности и целесообразности проведения настоящих исследований.

Во второй главе описываются материалы и методы исследования. Дизайн диссертационной работы состоял из 7 этапов, включающих теоретическую подготовку к проведению эксперимента (анализ литературных источников, выдвижение гипотезы, формулирование цели и задач исследования) и полный комплекс доклинических исследований дерматотропного действия 6-ти металлокомплексов цинка.

В третьей главе представлены данные доклинических исследований ранозаживляющего действия изучаемых соединений на моделях неинфицированной линейной и плоскостной раны у крыс. Показано, что у двух соединений под шифрами Пилим-1 и Аллил ранозаживляющий эффект превышает действие известных референтных препаратов Цинка сульфата, Солкосерила и Метилурацила. В то же время на модели контактного дерматита у крыс наиболее эффективным оказался препарат сравнения Акридерм.

В четвертой главе представлены результаты изучения противомикробного действия двух отобранных диссертантом комплексов цинка (Пилима-1 и Аллила), проявивших наиболее выраженные ранозаживляющие свойства. Показано, что они обладают антибактериальным и противогрибковым эффектами, превышающими действие Метронидазола и Цинка сульфата. Автором была предпринята попытка подтвердить антибактериальное действие *in vivo* на модели раневой моноинфекции у мышей, вызванной полирезистентным штаммом *P. Aeruginosa* Ts 38-16. Несмотря на то, что сроки заживления ран не отличались от контрольной группы, гистоморфологический анализ продемонстрировал полную эпителизацию и отсутствие воспаления только в группах животных, получавших лечение Пилимом-1 и препаратом сравнения Левомеколь.

Пятая глава содержит полное описание и анализ гистологических срезов кожных биоптатов, подтверждающие результаты, полученные в эксперименте на животных.

В шестой главе автором сделана попытка изучить возможный механизм выявленного ранозаживляющего эффекта Пилима-1 и было установлено, что он связан с влиянием на патогенетические механизмы раневого процесса: устранение гипоксии, улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови, противомикробного эффекта и нормализации процессов свободно-радикального окисления.

В Заключении представлен анализ полученных теоретических и экспериментальных результатов работы, даны рекомендации о перспективности проведения дальнейших исследований дерматотропного действия комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов.

Выводы, сделанные автором на основании полученных результатов исследования, в полной мере отражают основные итоги проведенных экспериментальных исследований и полностью соответствуют поставленным задачам.

Представленные исследования проведены на высоком научно-методическом уровне, а полученные результаты обработаны современными статистическими методами, что подтверждает их достоверность.

Диссертация оформлена корректно, изложена доступным, грамотным языком и дополнена большим количеством иллюстраций.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат полностью соответствует содержанию диссертационной работы и точно передает суть проведенного исследования.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

К достоинствам работы можно отнести доступное изложение результатов и основных положений работы, наличие четкой и последовательной структуры, верно построенный дизайн экспериментального исследования.

Принципиальных замечаний по диссертации нет.

При рецензировании диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. Как Вы объясните отсутствие противовоспалительного эффекта изученных соединений на модели контактного дерматита?

2. Чем обоснован выбор критериев заживления ран при проведении гистоморфологического анализа?

Следует отметить, что вопросы не носят принципиального характера и не снижают научную и практическую значимость диссертационной работы.

Заключение

Диссертационная работа Галенко-Ярошевского Павла Александровича на тему: «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов», выполненная под руководством д.б.н., доцента, профессора кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) Лебедевой Светланы Анатольевны, и представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, содержащей решение важной научной задачи по поиску и разработке эффективных и безопасных средств дерматотропного действия.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений в опубликованных работах и полностью соответствует требованиям п. 16 «Положения о присуждении ученых степеней в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего

образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)» утвержденным приказом ректора от 06.06.2022 г. №0692/Р (с изменениями, утвержденными приказом ректора №1179 от 29.08.2023 г., приказом Сеченовского Университета №0787/Р от 24.05.2024 г.), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Галенко-Ярошевский Павел Александрович, заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент

Доктор медицинских наук специальности 14.03.06. Фармакология, клиническая фармакология, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отдела нейрпсихофармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный Исследовательский Центр оригинальных и перспективных биомедицинских фармацевтических технологий».

« 2 » июня 2025 г.

Воронина Татьяна Александровна

Подпись доктора медицинских наук, профессора Т.А. Ворониной заверяю:
Ученый секретарь ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
ведущий научный сотрудник, канд. биол. наук

Васильева Е. В.

« 2 » июня 2025 г.



Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий».

Адрес организации: 125315, Москва, Балтийская ул. д.8

Тел. +7(499) 1511881 E-mail: info@academpharm.ru

e-mail:info@academpharm.ru