

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор

А.А. Свистунов

2023 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

на основании решения заседания межкафедральной научно-методической конференции кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Диссертация «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук выполнена на кафедре фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Видиш

Галенко-Ярошевский Павел Александрович, 1989 года рождения, гражданство Российской Федерации, окончил ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России в 2016 году по специальности «Лечебное дело».

В 2022 году зачислен в число соискателей кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Справка о сдаче кандидатских экзаменов № 1781/Аэ от 18.10.2023 г. выдана в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

С 2021 года работает в должности заместителя главного врача по поликлиническому разделу работы в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Ленинградская Центральная районная больница Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Научный руководитель:

Лебедева Светлана Анатольевна, доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Текст диссертации был проверен в системе «Антиплагиат» и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

По итогам обсуждения диссертационного исследования «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов», представленного на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, принято следующее заключение:

• Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Галенко-Ярошевского П.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов» является законченным научно-квалификационным трудом и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям. Работа написана грамотно, поставленные задачи выполнены. Выводы основаны на результатах проведенных исследований. Работа может быть представлена к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

• Актуальность темы диссертационного исследования

Актуальность темы исследования определяется тем, что лечение раневых повреждений кожи является одной из основных задач современной медицины и косметологии в связи с ростом бытовых и производственных травм, а также ранений, полученных в ходе боевых действий. Несмотря на значительный многообещающий прорыв в трансляционных исследованиях, последних инновациях и научных открытиях, направленных на ранозаживление ран, поиск фармакологических средств, ускоряющих регенеративные и репаративные процессы в коже, остается особенно актуальным.

Разработка и внедрение в практическую медицину лекарственных средств на основе координационных соединений жизненно важных микроэлементов с достаточно высокой активностью лигандной системы, упрощающей реализацию физиологического воздействия лекарственного вещества на молекулярном уровне, является перспективным направлением. Многообещающими являются металлокомплексы с производными имидазола, так как они представляют структурные фрагменты многих природных физиологически активных соединений, играющих важную роль в ферментативных процессах и связывании микроэлементов в живых организмах.

Учитывая важную роль цинка в ранозаживлении и регенерации кожи, его противовоспалительные и антибактериальные свойства, участие в процессах миграции, пролиферации и дифференцировки клеток, а также физиологическую роль имидазола, можно предположить наличие ранозаживляющего действия у комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов.

Применяемые в настоящее время препараты цинка, в частности, цинк пиритион, цинка оксид, цинка сульфат оказывают токсическое действие и недостаточно эффективны вследствие слабого усвоения, что значительно ограничивает их применение и подчеркивает актуальность поиска новых более эффективных и безопасных препаратов с ранозаживляющим действием.

Изучение биологической активности комплексных соединений металлов является важной задачей и может служить теоретической основой для целенаправленного синтеза соединений с заданными свойствами.

• Личное участие соискателя в получении результатов, изложенных в диссертации

Научные результаты, представленные в диссертационной работе Галенко-Ярошевского П.А., получены им самостоятельно на базе кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Автору принадлежит ведущая роль в разработке дизайна исследования, постановке цели и поиске методологических подходов для ее достижения. Углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, анализ и обобщение полученных результатов позволили автору сформулировать выводы и дать практические рекомендации по дальнейшему изучению комплексных соединений цинка производных N-алкенилимидазолов. Автор принимал непосредственное участие в планировании и выполнении экспериментов, систематизации и описании полученных данных, их статистической обработке, формулировании выводов. Определяющим является

его вклад в подготовку научных публикаций, внедрение в практику результатов исследования. Написание и оформление диссертации выполнено лично автором.

• **Степень достоверности результатов проведенных исследований**

Достоверность полученных в ходе работы данных определяется достаточным количеством включенных в исследование животных, применением современных экспериментальных методов и статистическим анализом полученных результатов. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных данных и соответствуют цели и задачам исследования. Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены во время доклада на VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной Году науки и технологий (Орехово-Зуево, 2021 г.).

Апробация диссертации проведена на конференции ученых Института фармации имени А.П. Нелюбина, Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России.

• **Научная новизна результатов проведенных исследований**

Изучена токсичность при накожном нанесении на кожу крыс шести комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов и установлена LD₅₀ для мышей при внутрибрюшинном введении двух новых соединений. В сравнении с референтными препаратами (цинка сульфат, Солкосерил, Метилурацил) 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 сравнительном аспекте с препаратом

Акридерм изучено противоаллергическое действие шести комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов.

На культурах бактериальных клеток *Staphylococcus aureus* 209-P, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Proteus vulgaris* ATCC 6896, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 и патогенных грибов *Candida albicans* ATCC 10231 и *Microsporium canis* 352 впервые изучено противомикробное действие двух комплексов цинка под шифрами Пилим-1 и Аллил с наиболее выраженными ранозаживляющими свойствами и показано, что данные вещества обладают антибактериальным и фунгистатическим действием.

На модели раневой моноинфекции у мышей, вызванной полирезистентным штаммом *Pseudomonas aeruginosa* Ts 38-16, изучено антибактериальное действие соединений Пилим-1 и Аллил. Впервые изучено влияние Пилима-1 на активность ферментов антиоксидантной защиты, систему гемостаза и процессы микроциркуляции крови.

• Практическая значимость проведенных исследований

Практическая значимость диссертационного исследования заключается в возможности разработки на основе изученного металлокомплекса цинка производного N-алкенилимидазола под шифром Пилим-1 нового эффективного и безопасного ранозаживляющего лекарственного средства.

Основные положения диссертации включены в учебный процесс кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет).

Ценность научных работ соискателя ученой степени

Ценность научных работ соискателя ученой степени заключается в возможности использования полученных данных при изучении дерматотропных свойств новых химических соединений и разработке на их основе эффективных и безопасных ранозаживляющих препаратов. Полученные результаты могут быть использованы при подготовке лекционных курсов, научных публикаций, монографий и тематических пособий.

• Внедрение результатов диссертационного исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации кандидатской диссертации Галенко-Ярошевского Павла Александровича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов» внедрены в учебный процесс кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) при изучении дисциплин «Фармакология», «Основы доклинических исследований», «Фармацевтическое информирование», «Методы экспериментального изучения молекулярных основ действия лекарственных средств», читаемых студентам по направлению подготовки 33.05.01. Фармация. Акт №304-У от 28.09.2023.

• Этическая экспертиза научного исследования в Локальном этическом комитете (по медицинским и фармацевтическим наукам)

Постановили: одобрить исследование в рамках диссертационной работы Галенко-Ярошевского Павла Александровича на тему «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов» (исполнитель – Галенко-Ярошевский Павел Александрович).

Выписка из протокола № 03-23 от 16.02.2023 г.

• Научная специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация соответствует шифру научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, паспорту научной специальности направления исследований п. 3, 5, 7.

• Полнота изложения материалов диссертации в работах, опубликованных автором

По теме диссертации опубликовано 6 работ, из них – 4 научных статьи в

зарубежных журналах, индексируемых в международной базе Scopus; 1 научная статья – иная; 1 статья – материалы всероссийской конференции.

Оригинальные научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Университета/ВАК при Минобрнауки России:

1. Оценка ранозаживляющего действия металлокомплекса цинка производного N-изопропенилимидазола на линейной кожной раны у крыс / С.А. Лебедева, **П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)**, С.И. Мельник и [др.] // **Фармация**. – 2021. – Т. 70. – № 6. – С. 49-55.

2. Молекулярные аспекты ранозаживляющего действия цинка как эссенциального микроэлемента / С.А. Лебедева, **П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)**, В.О. Рычка и [др.] // **Микроэлементы в медицине**. – 2022. – Т. 23. – № 1. – С. 14-23.

Оригинальные научные статьи в научных изданиях, включенных в международную индексируемую базу данных Scopus:

Effective wound healing agents based on N-alkenylimidazole zinc complexes derivatives: future prospects and opportunities / S.A. Lebedeva, **P.A. Galenko-Yaroshevsky**, T.V. Fateeva [et al.] // **Research Results in Pharmacology**. – 2023. – Т. 9. – № 3. – P. 27-39. [**Scopus**].

Иные публикации по теме диссертационного исследования:

1. Molecular mechanisms of wound healing: the role of zinc as an essential microelement / S.A. Lebedeva, **P.A. Galenko-Yaroshevsky (Jr.)**, Samsonov M.Yu. [et al.] // **Research Results in Pharmacology**. – 2023. – Т. 9. – № 1. – P. 25-39. [**Scopus**].

2. Ранозаживляющее действие металлоорганического комплекса цинка на модели плоскостной кожной раны у крыс / С.А. Лебедева, **П.А. Галенко-Ярошевский (мл.)**, С.И. Мельник и [др.] // **Научные результаты биомедицинских исследований**. – 2022. – Т. 8. – № 1. – С. 71-81. [**Scopus**].

Материалы конференций по теме диссертационного исследования:

Сравнительная оценка ранозаживляющего действия комплексных

соединений цинка производных N-алкенилимидазола / С.А. Лебедева, П.А. **Галенко-Ярошевский (мл.)** // сб. тез. Перспективы внедрения инновационных технологий в медицине и фармации: сборник материалов VIII Всероссийской научно-технической конференции с международным участием, посвященной Году науки и технологий, 26 ноября 2021 г. / под общ. ред. С.Г. Марданлы, В.В. Помазанова, В.А. Киселевой. – Орехово-Зуево: ГГТУ 2021.; – 320 с.

Заключение

Диссертация соответствует требованиям п. 21 Положения о присуждении ученых степеней в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), утвержденного приказом от 06.06.2022 г. №0692/Р, и не содержит заимствованного материала без ссылки на автора(ов).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Диссертационная работа Галенко-Ярошевского П.А. «Теоретическое и экспериментальное обоснование разработки дерматотропных лекарственных средств на основе металлокомплексов цинка производных N-алкенилимидазолов» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Заключение принято на заседании научно-практической конференции кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина, кафедры фармацевтической технологии и фармакологии, кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 26 чел.

Результаты голосования: «за» – 26 чел., «против» – нет, «воздержалось» – нет, протокол № 3 от 13 октября 2023 г.

Председательствующий на заседании

Кандидат медицинских наук, доцент,

заведующая кафедрой фармакологии

Института фармации имени А.П. Нелюбина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова

Минздрава России (Сеченовский Университет)



Е.А. Смолярчук