

## **ОТЗЫВ**

**официального оппонента, профессора, доктора медицинских наук  
(3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология)**

**Шимановского Николая Львовича**

**о 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**

Поиск, изучение и внедрение в клиническую практику новых и эффективных средств для лечения раневых повреждений кожи представляет в настоящее время актуальную задачу современной медицины.

В своей диссертации Галенко-Ярошевский Павел Александрович изучил ранозаживляющее действие 6 новых комплексных соединений цинка производных N-алкенилимидазолов. Данные комплексы представляют собой оригинальные отечественные вещества, которые были синтезированы в Иркутском Институте химии им. А.Е. Фаворского. Выбор этих соединений в качестве объекта исследования объясняется тем, что микроэлемент цинк, входящий в их структуру, может участвовать на разных этапах заживления кожи, начиная от гемостаза, заканчивая фазой ремоделирования. В связи с этим оценка ранозаживляющего эффекта данных соединений представляет крайний интерес.

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

Диссертационное исследование выполнено на высоком методическом уровне, доклинические исследования одобрены Локальным этическим комитетом Сеченовского Университета, достоверность полученных результатов

подтверждается достаточным количеством животных, а также использованием современных статистических методов.

Четко сформулированы цель, задачи, представлен графический дизайн исследования. Использованные экспериментальные методы соответствуют цели и задачам. Выводы вытекают из полученных результатов.

### **Достоверность и научная новизна исследования**

В ходе исследования в сравнении с референтными препаратами (Метилурацил, Солкосерил, Цинка сульфат) было изучено ранозаживляющее действие 6 комплексов цинка на двух моделях: неинфицированной линейной и плоскостной раны у крыс. Было показано, что у всех шести соединений присутствует ранозаживляющий эффект разной степени выраженности, но превышающий действие референтных препаратов. Наиболее выраженный эффект наблюдался у двух соединений – производного изопрпенилимидазола Пилима-1 и производного аллилимидазола под шифром Аллил. Была проведена морфологическая оценка раневых биоптатов кожи, которая подтвердила положительное влияние изучаемых комплексов цинка на регенеративные и репарационные процессы в коже.

В то же время на модели контактного дерматита, вызванного у крыс, не было выявлено противоаллергического действия. Препарат сравнения глюкокортикостероид Акридерм оказался наиболее эффективным.

На культурах бактериальных клеток и патогенных грибов впервые было изучено противомикробное действие 2 комплексов цинка с наиболее выраженными ранозаживляющими свойствами (Пилим-1 и Аллил) и выявлена активность, превышающая в 2-4 раза препарата сравнения Метронидазола.

Впервые на модели раневой моноинфекции у мышей, вызванной полирезистентным штаммом *Pseudomonas aeruginosa* Ts 38-16, изучено антибактериальное действие соединения-лидера под шифром Пилим-1. Результаты гистоморфологического исследования раневых биоптатов позволили автору сделать вывод, что эффект соединения Пилим-1 на данной модели сопоставим с препаратом сравнения Левомеколь. Автор представил материалы по изучению

возможного механизма ранозаживляющего действия Пилима-1, которые дали возможность предположить, что наблюдаемый эффект может быть связан с улучшением трофических процессов в области раны и антиоксидантным действием вещества.

Полученные диссертантом результаты экспериментальных исследований, а также практические рекомендации внедрены в учебный и научный процессы кафедры фармакологии Института фармации имени А.П. Нелюбина Сеченовского Университета.

#### **Значимость для науки и практики полученных автором результатов**

Полученные диссертантом результаты экспериментальных исследований, а также практические рекомендации внедрены 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.

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

Результаты опубликованы в 6 научных работах, в том числе 4 статьи – в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus.

#### **Оценка структуры и содержания работы**

Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы из 245 источников.

В первой главе (Обзор литературы) дается подробный анализ патофизиологии заживления ран и роли цинка в этом процессе. Вторая глава посвящена материалам и методам исследования. Представлен подробный наглядный план исследования, описаны экспериментальные группы животных, а также использованные в работе методы. В третьей главе описаны результаты

изучения ранозаживляющего действия 6 комплексов цинка производных N-алкенилимидазолов на моделях линейной и плоскостной неинфицированной раны у крыс. Также в этой главе представлены результаты исследования противоаллергического действия на модели контактного дерматита у крыс. Полученные результаты сравнивались с референтными препаратами: Цинка сульфатом, Солкосерилом, Метилурацилом и Акридермом. Четвертая глава содержит результаты по изучению противомикробного действия 2 наиболее эффективных соединений под шифрами Пилим-1 и Аллил. На первом этапе было изучено противомикробное действие соединений *in vitro*, затем – на модели инфицированной кожной раны у мышей *in vivo*. Результаты сравнивались с Метронидазолом и Левомеколем. Пятая глава посвящена гистоморфологическим исследованиям, здесь приведен подробный анализ гистологических срезов кожных биоптатов. В шестой главе представлены результаты влияния Пилима-1 на микроциркуляцию крови, ферменты антиоксидантной защиты, показатели гемостаза. В Заключение представлен анализ результатов работы и показаны перспективы дальнейшего исследования Пилима-1 в качестве ранозаживляющего средства. Выводы отражают главные итоги проведенной работы и полностью соответствуют поставленным задачам.

#### **Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации**

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

#### **Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации**

Диссертационное исследование затрагивает важные и актуальные проблемы медицинской науки и практики, что подчеркивает ее значимость. Полученные результаты представлены в информативных таблицах, фотографиях и рисунках.

При рецензировании диссертационной работы возникли следующие вопросы:

1. В работе указано, что ранозаживляющий эффект Пилима-1 может быть обусловлен антигипоксической и антиоксидантной активностью, а также

улучшением реологических показателей крови и процессов микроциркуляции. Поэтому желательно узнать, существует ли корреляция между ранозаживляющей активностью 6 изученных комплексов цинка с производными N-алкенилимидазолов и их антиоксидантными или другими эффектами.

2. Какие возможны пути метаболизма изученных комплексов цинка с производными N-алкенилимидазолов и высвобождается ли из них свободный цинк, который может принимать в различных биохимических процессах.

Эти вопросы носят дискуссионный характер, не имеют принципиального характера, не снижают научную и практическую значимость проведенных экспериментальных исследований и не влияют на положительную оценку рассматриваемой 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 – поиск и разработка средств для репаративной регенерации кожи среди комплексных соединений цинка.

Диссертационная работа не содержит недостоверных сведений об 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  
(шифр специальности 3.3.6.)

Доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН,  
заведующий НИЛ молекулярной фармакологии  
НИИ трансляционной медицины, заведующий  
кафедрой молекулярной фармакологии и радиобиологии  
им. академика П.В. Сергеева Института биомедицины (МБФ)  
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Пироговский университет)  
Николай Львович Шимановский

Дата: 26.05.2025

117513, г. Москва, Ул. Островитянова, дом 1, стр. 6

Тел.: +7-495-434-03-29, e-mail: [shimannn@yandex.ru](mailto:shimannn@yandex.ru), <https://rsmu.ru/>

Подпись доктора медицинских наук, профессора, член-корр. РАН Шимановского  
Н.Л. заверяю:

Ученый секретарь ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
(Пироговский Университет) Минздрава России,  
к.м.наук, доцент



Ольга Михайловна Демина

117513, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1, строение 6

+7 (495) 434-14-22, [rsmu@rsmu.ru](mailto:rsmu@rsmu.ru)