"УТВЕРЖДАЮ"

Проректор по научно-исследовательской
и клинической работе
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
чл.-корр. РАН, доктор медицинских наук,
профессор В.В. Фомин

_____

«____»_____2018 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

Диссертация Кузнецовой Юлии Константиновны на тему «Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.11 – паразитология выполнена в Институте медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

В период подготовки диссертации Кузнецова Ю.К. обучалась в очной аспирантуре с 2013 года в Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

В 2016 г. окончила очную аспирантуру в ФГАОУ ВО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в Институте медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского.

Удостоверение о сдаче кандидатских экзаменов № 079 и справка № 079/Ао выданы 29.04.2015 г. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И. М. Сеченова Минздрава России.

Научный руководитель: Коваленко Феликс Павлович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

По итогам обсуждения принято следующее заключение:

Актуальность темы исследования обусловлена отсутствием в РФ рекомендованных к использованию препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза (ЗКЛ), рекомендаций и национальных стандартов лечения данного заболевания. В национальном руководстве по дерматовенерологии (2013) для лечения ЗКЛ предлагается использовать 12 препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) Минздрава России. Однако в инструкциях фирм производителей показания для лечения данного дерматоза имеются только у кетоконазола. В рекомендациях ВОЗ (2010), в Руководстве по ведению случаев и эпиднадзору за лейшманиозами в Европейском регионе ВОЗ (2018) и в методических рекомендациях «LeishMan» для лечения ЗКЛ предлагают несколько препаратов, из которых в ГРЛС имеется только амфотерицин В без указания на его липосомальность, при этом в инструкции фирмы производителя нет показаний для лечения КЛ.

В настоящее время в России нет доступного эффективного препарата для лечения ЗКЛ официальным способом. Вышеперечисленные аспекты явились побуждающим мотивом к выполнению данного исследования, предопределив его цель и задачи.

Диссертационная работа Кузнецовой Ю.К. выполнена в соответствии с планом научной работы Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского ФГАОУ ВО Первого МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) и является фрагментом выполняемых в ФГАОУ ВО Первом МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) исследований по теме: «Совершенствование методов профилактики и лечения массовых социально значимых паразитарных болезней», номер государственной регистрации 012101255415.

Научная новизна.

Впервые *in vitro* проведена сравнительная оценка трех антибиотиков (доксициклина, цефотаксима, цефтриаксона) на промастиготы лейшманий с учетом их минимальных доз, количества протистов в поле зрения и показателя инактивации их подвижности. Установлено лидирование доксициклина и цефтриаксона. Минимальные дозы обоих препаратов приводят к абсолютному подавлению подвижности возбудителя. Повышение терапевтической дозы препаратов не обосновано. Сравнение этих препаратов с меглумина антимонатом показало их превосходство по всем показателям.

Впервые в эксперименте *in vivo* на золотистых хомяках доказано отсутствие токсического действия антибиотика доксициклина и

иммуномодулятора интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного (реаферона) и установлен выраженный токсический эффект препаратов из группы цефалоспоринов III поколения – цефотаксима (клафорана) и цефтриаксона.

Впервые *in vivo* доказана высокая противолейшманиальная активность антибиотика тетрациклинового ряда (доксициклина) при экспериментальном ЗКЛ у золотистых хомяков. На примере цефтриаксона показано несоответствие результатов *in vitro* и *in vivo*. В первом случае его эффективность была высокой, во втором – животные погибали.

Впервые *in vivo* установлен факт повышения эффективности доксициклина и меглумина антимоната при комплексной терапии с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным. Использование интерферона в комплексной терапии свидетельствует о синергизме данных препаратов. Это патогенетически проявляется в более раннем заживлении язвенного дефекта и элиминации лейшманий из очага поражения при значительном увеличении массы тела у животных.

Научно-практическая значимость работы

Преобладание специфической активности цефтриаксона над доксициклином в 2,6 раза (2,250 и 5,083) при количественном измерении числа промастигот установлено при min терапевтическая дозе первого препарата, которая в 15 раз больше, чем у второго (0,009 г и 0,0006 г, соотвественно). Только исследование *in vivo* дает полную картину их эффективности

Золотистые хомяки, являющиеся «золотым стандартом» для воспроизведения экспериментальной модели висцерального лейшманиоза, с успехом могут быть использованы для воспроизведения экспериментальной модели ЗКЛ.

Несовпадение результатов эффективности цефтриаксона в эксперименте *in vitro* с доказанной токсичностью препарата и гибелью животных при использовании терапевтической дозы в эксперименте *in vivo* исключает его возможность использования в клинической практике.

Доказанный *in vivo* факт высокой противолейшманиальной эффективности антибиотика тетрациклинового ряда (доксициклина) при экспериментальном зоонозном кожном лейшманиозе у золотистых хомяков, повышение его эффективности в сочетании с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным, разрешенных для применения в клинической практике у человека, расширяет показания для их использования.

Личное участие автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации

Научные результаты, обобщенные в диссертационной работе Кузнецовой Ю.К., получены ею самостоятельно на базе Института

медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета. Автором лично изучены результаты эффективности препаратов с предположительной антилейшманиальной активностью *in vitro* в 72 пробирках. Лично автор проводил наращивание биомассы паразита для заражения животных в лабораторных условиях, а также самолично проводилась инокуляция инфекционного агента в кожу золотистых хомяков. Кузнецова Ю.К. лично проводила и проанализировала результаты изучения токсичности противолейшманиальных препаратов на 25 животных. Самостоятельно проводила терапию и оценку результатов лечения 198 животных. Регулярно проводила соскобы из очага поражения, окрашивание и анализ микроскопических препаратов. Автором проведена статистическая обработка необходимых показателей золотистых хомяков с использованием статистических программ.

Степень обоснованности научных положений, выводов, рекомендаций

Автором проделана большая работа по обследованию и лечению 198 животных с ЗКЛ, а также по обследованию эффективности изучаемых препаратов *in vitro*. Выводы и практические рекомендации автора диссертации основаны на результате анализа достаточного количества проанализированных микроскопических препаратов с материалом из пробирок и лабораторной модели ЗКЛ, а также клинической картины и других показателей у золотистых хомяков. План обследования материала *in vitro* и *in vivo* соответствует цели и задачам исследования. Результаты исследования научно обоснованы. Достоверность полученных результатов подтверждена проведенным статистическим анализом.

Проверена первичная документация (лабораторные журналы, протоколы исследования микроскопических препаратов, разработочные таблицы, базы данных).

Внедрение результатов диссертации в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедр тропической медицины и паразитарных болезней МПФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; кожных и венерических болезней с курсом медицинской косметологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ; дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная Государственная Медицинская Академия» Управления делами Президента РФ; кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Оренбургский Государственный медицинский университет» МЗ РФ; дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» МЗ РФ.

Полнота опубликования в печати

Основное содержание диссертационного исследования достаточно полно отражено в 12 научных работах соискателя, в том числе в 4 статьях в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России.

Основные положения диссертации были доложены Всероссийском Ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (С-Пб, 2014); на научно-практической конференции с международным участием «Инфекции и противоинфекционный контроль в дерматологии» (Москва, 2017).

Первичная документация проверена и соответствует материалам, включенным в диссертацию.

Заключение

Диссертационная работа Кузнецовой Ю.К. на тему «Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели» по специальности 03.02.11 – паразитология является законченной научно-квалификационной работой и полностью соответствует требованиям, предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Диссертация соответствует требованиям п. 14 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24.09.2013 и не содержит заимствованного материала без ссылки на авторов.

Диссертация Кузнецовой Юлии Константиновны на тему «Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели» рекомендуется к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук в диссертационном совете по специальности 03.02.11 – паразитология.

Заключение принято на совместном заседании сотрудников Института медицинской паразитологии, тропических и трансмиссивных заболеваний им. Е.И. Марциновского и кафедры тропической медицины и паразитарных болезней МПФ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Присутствовало на заседании 21 человек.

Результаты голосования: «за» - 21 чел., «против» - нет, «воздержалось» - нет, проткол № 1 от «27» августа 2018 г.

Председатель
д.м.н., профессор РАН, директор
Института медицинской паразитологии,
тропических и трансмиссивных заболеваний
им. Е.И. Марциновского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова
Минздрава России (Сеченовский Университет) Лукашев А.Н.

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Начальник отдела
Ученого совета Конехина О.В