ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Кузнецовой Юлии Константиновны «Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.11 – паразитология

Лейшманиозы – паразитарные, трансмиссивные болезни людей и животных, распространенные в странах с жарким климатом. Они регистрируют в 98 странах мира, а более 350 млн. человек находятся в зоне риска. Ежегодное число новых случаев эксперты оценивают в 1,3-2 млн. После распада СССР за пределами границ РФ остались эндемичные по лейшманиозу территории Закавказья и Средней Азии. Но проблема зоонозного кожного лейшманиоза (ЗКЛ) и в настоящее время актуальна для практикующих врачей. Это обусловлено миграцией населения РФ в эндемичные по лейшманиозу регионы (туристические поездки, служебные командировки, работа по контракту и др.): приездом в Россию людей из стран Ближнего Востока, Азии, Африки и Латинской Америки, где ЗКЛ регистрируют достаточно часто. В РФ с 1991 по 2014 год зарегистрировано 89 случаев лейшманиоза (83 – завозных и 24 стран, 6 – местное заражение на территории РФ). ЗКЛ спорадически завозят в Россию из стран Северной Африки (Египет, Тунис), Ближнего Востока (Турция, Израиль, Иордания), СНГ (Азербайджан, Армения, Узбекистан, Таджикистан), Грузии, где основным возбудителем является *Leishmania major* (*L. major*), вызывающим у человек ЗКЛ. Это определило выбор инфекционного агента для доклинических исследований.

Следует отметить, что стандарты лечения ЗКЛ в нашей стране и странах СНГ отсутствуют. В национальном руководстве по дерматовенерологии (2013) для его лечения предлагается использовать 12 препаратов, зарегистрированных в Государственном реестре лекарственных средств (ГРЛС) МЗ России. Но в инструкциях фирм производителей показания для лечения данного дерматоза отсутствуют. Хорошо зарекомендовавший себя антибиотик из группы аминогликозидов (мономицин) в настоящее время в России не производится. Препарат 5-валентной сурьмы (солюсурьмин), поставлявшийся из Туркмении, в ГЛРС РФ не зарегистрирован. 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 меглумина антимонат (глюкантим), стибоглюконат натрия (пентастам), милтефозин (импавидо), липосомальный амфотерицин В (амбисом), паромомицин, аминохинол, пентамидин. Из перечисленных препаратов в

ГРЛС имеется только амфотерицин В, а в инструкции фирмы производителя нет показаний для лечения лейшманиоза.

В связи с этим ценными являются публикации авторов, лечивших больных ЗКЛ антибиотиками различных фармакологических групп. Это доксициклин и цефотаксим (клафоран – цефалоспорин 3 поколения). Однако данные о доклинических исследованиях этих препаратов в литературе отсутствуют. Учитывая, что цефотаксим – импортный препарат (Франция), для импортозамещения актуальным является изучение *in vitro* и *in vivo* отечественного антибиотика из той же группы – цефтриаксона. Универсальным препаратом для лечения лейшманиозов являются препараты 5-валентной сурьмы. Поэтому меглумина антимонат использован автором в качестве контроля при оценке эффективности других препаратов.

Исследования зарубежных специалистов, свидетельствуют, что этиологическим фактором заболевания могут быть не лейшмании, а вирус, находящийся в них (LRV – лейшманиальный РНК-вирус), обнаруженный в 1988 г. у больного, инфицированного *L. guyanensis*. Позднее его обнаружили в *L. braziliensis* и указали на связь с более тяжелым течением кожного лейшманиоза. Назначение препаратов сурьмы, разрушающих паразитов, приводит к распространению инфекции. Это сопоставимо с эндоцитобиозом вируса внутри лейшманий. При заражении хомяков лейшманиями, содержащими LRV, отмечен сильный воспалительный ответ за счет повышения уровня IFN-β и продление выживаемости паразитов с вирусом. В связи с этим возникла идея изучения в доклиническом исследовании эффективности комбинированной терапии рядом антибиотиков с включением противовирусного препарата – интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного.

Это определило цель исследования – изучить *in vitro* и *in vivo* на лабораторной модели эффективность четырех препаратов для лечения ЗКЛ и дать им сравнительную оценку. Задач исследования 5, они четко сформулированы и актуальны. Дизайн исследования оригинален. Работа выполнена на высоком методическом уровне.

Научная новизна и практическая значимость работы неоспоримы. Достоверность результатов научных исследований базируется на качественном первичном материале и его профессиональной статистической обработке. Автором целенаправленно и аргументировано выбран инфекционный материал, лабораторная модель животного (золотистый хомяк), проведено заражение, близкое к естественным условиям. Первое исследование дало возможность оценить эффективность препаратов *in vitro*. Второе исследование позволило дать оценку токсичности препаратов с различными дозами на лабораторное животное *in vivo*. Третье исследование

in vivo было посвящено сравнению монотерапии и комбинированной терапии ЗКЛ на лабораторной модели. В исследованиях *in vivo* было использовано 198 золотистых хомяков. Доклиническая часть работы базируется на анализе данных по четырем препаратам (меглумина антимонат, доксициклин, цефотаксим, цефтриаксон) *in vitro.*

Диссертантом впервые *in vitro* проведена сравнительная оценка трех антибиотиков (доксициклина, цефотаксима, цефтриаксона) на промастиготы лейшманий. Сравнение этих препаратов с меглумина антимонатом показало их превосходство по всем показателям.

Впервые в эксперименте *in vivo* на золотистых хомяках доказано отсутствие токсического действия у антибиотика доксициклина и иммуномодулятора интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и установлен выраженный токсический эффект препаратов из группы цефалоспоринов III поколения – цефотаксима и цефтриаксона.

Впервые *in vivo* доказана высокая противолейшманиальная активность антибиотика тетрациклинового ряда (доксициклина). 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.

Выводов в диссертации пять. Они логично вытекают из задач исследования и положений, выносимых на защиту. Материалы диссертации полностью отражены в 12 научных публикациях, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Подготовлено руководство для врачей.

Материалы исследования доложены и обсуждены на Всероссийском Ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (С-Пб, 2014); на научно-практических конференциях с международным участием «Инфекции и противоинфекционный контроль в дерматологии» (Москва, 2017, 2018). 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.

Заключение

Диссертация Кузнецовой Юлии Константиновны «Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.11 – паразитология, является законченной научно-квалификационной работой. Она посвящена решению актуальной научной задачи – доклиническому изучению эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза. Актуальность, научная новизна, объём выполненных исследований, их практическая значимость и достоверность результатов соответствуют требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения учёных степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Автор диссертации достоин присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.11 – паразитология

Заведующая кафедрой дерматовенерологии
Федерального государственного бюджетного
образовательного учреждения высшего образования
«Кубанский государственный
медицинский университет»
Минздрава России, д.м.н., доцент М.М. Тлиш

Адрес: 350063, Российская Федерация, Краснодарский край,
г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4
Телефон: 8(918)419-67-47
Адрес электронной почты: tlish_mm@mail.ru

ПОДПИСЬ ЗАВЕРЯЮ
Специалист по кадрам
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России
И.С. Сенченова
«16» октября 2018 г.