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

Актуальность исследований, проведенных автором, базируется на появлении больных с кожным лейшманиозом в практике работы врачей дерматовенерологов, отсутствием надежных методов диагностики заболевания и эффективных препаратов для его лечения. Лейшманиоз регистрируют в 98 странах мира, около 10% населения земного шара находятся в зоне риска. Более 12 млн. человек уже инфицированы, а ежегодное число новых случаев эксперты оценивают в 1,3-2 млн. [ВОЗ, 2010; 2018]. В настоящее время население России часто посещает в эндемичные по лейшманиозу регионы (туристические поездки, служебные командировки, работа по контракту и др.). А в Россию нередко приезжают люди из стран Ближнего Востока, Азии, Африки и Латинской Америки, СНГ (Азербайджан, Армения, Узбекистан, Таджикистан, Грузия), где зоонозный кожный лейшманиоз (ЗКЛ) регистрируют достаточно часто. Основным возбудителем данного заболевания в этих регионах является Leishmania major.

К сожалению, стандарты лечения ЗКЛ в России 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) сейчас в России не производится. Препарат 5-валентной сурьмы (солюсурьмин), поставлявшийся из Туркмении, в ГЛРС РФ не зарегистрирован. В рекомендациях ВОЗ (2010) и в методических рекомендациях «LeishMan» для лечения ЗКЛ предлагают 7 препаратов, но в ГРЛС имеется только амфотерицин В, а в инструкции фирмы производителя нет показаний для лечения кожного лейшманиоза.

Дерматологи, выявившие ЗКЛ, вынуждены эмпирически выбирать тот или иной метод терапии. Результаты своих исследований они публикуют в научных изданиях. Описан положительный эффект от доксициклина и цефотаксим (клафоран). Универсальными препаратами для лечения

лейшманиозов являются препараты 5-валентной сурьмы, в частности меглумина антимонат (глюкантим). Именно его автор использовал в качестве контроля при оценке эффективности других препаратов. Учитывая, что цефотаксим – импортный препарат (Франция), для импортозамещения автор изучил *in vitro* и *in vivo* эффективность отечественного антибиотика из той же группы – цефтриаксона.

Неоспоримой новизной проведенного автором исследования является использование современных данных о патогенезе ЗКЛ. Зарубежными специалистами показано, что этиологическим фактором заболевания могут быть не сами лейшмании, а вирус, находящийся в них (LRV – лейшманиальный РНК-вирус). Его обнаружили в *L. braziliensis* и указали на связь с более тяжелым течением кожного лейшманиоза. Выявлена корреляция между наличием вируса и иммунным ответом хозяина. Назначение препаратов сурьмы, разрушающих паразитов, приводит к распространению инфекции. Иными словами, возможен эндоцитобиоз вируса внутри лейшманий. Это послужило основанием для изучения в доклиническом исследовании эффективности комбинированной терапии с включением противовирусного препарата – интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного (реаферона). Автор логично построил исследование, давшее возможность сравнить *in vitro* и *in vivo* эффективность моно- и комбинированной терапии антилейшманиальных и иммуномодулирующих препаратов.

Цель исследования: изучить *in vitro* и *in vivo* на лабораторной модели эффективность препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза и дать им сравнительную оценку.

В соответствии с поставленной целью четко сформулированы 5 задач исследования. Это нашло отражение в дизайне исследования, который отличается логичностью и последовательностью. На первом этапе проведено изучение специфической активности доксициклина, цефотаксима, цефтриаксона, глюкантима и реаферона *in vitro* и *in vivo* на золотистых хомяках. На втором этапе оценена их токсичность, на третьем – эффективность моно- и комбинированной терапии.

Работа имеет значимую научную новизну и практическую значимость. Автором обоснованно выбран инфекционный материал, лабораторная модель животного (золотистый хомяк), проведено заражение, близкое к естественным условиям. Впервые *in vitro* проведена сравнительная оценка трех антибиотиков (доксициклина, цефотаксима, цефтриаксона) на промастиготы лейшманий 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 *in vivo* доказано отсутствие токсического действия 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 в комплексной терапии с интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным. Выявлен синергизм данных препаратов, который патогенетически проявляется в более раннем заживлении язвенного дефекта и элиминации лейшманий из очага поражения при значительном увеличении массы тела у животных.

Выводы соответствуют задачам исследования, четко сформулированы. Результаты научных исследований отражены в 12 научных публикациях, из них 4 в журналах, рекомендованных ВАК РФ. Подготовлено руководство для врачей. Материала диссертации обсуждены на научных формах различного уровня. 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.

Замечаний по автореферату нет.

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 научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной научной задачи – доклиническое изучение эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза. Актуальность, научная новизна, объём выполненных исследований, их практическая значимость и достоверность результатов соответствуют требованиям «Положения о присуждении учёных степеней», от 24.09.2013 года № 842 (с изменениями и дополнениями от 21.04.2016г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание учёной степени кандидата медицинских наук, а автор диссертации заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.11 – паразитология.

Заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии
Омского государственного медицинского университета,
доктор медицинских наук, профессор

В.А.Охлопков

Научная специальность:
10.01.10 – кожные и венерические болезни

Почтовый адрес:
644099 г. Омск, ул. Ленина, 12
ФГБОУ ВО ОмГМУ
Тел: (3812) 957-001
ochlopkov@omsk-osma. ru

Подпись Охлопкова В.А.
заверяю специалист по кадрам
Витебская З.И.