УТВЕРЖДАЮ

Проректор –

начальник Управления научной политики

и организации научных исследований

МГУ имени М.В.Ломоносова

_____ А.А. Федянин

«___» ноября 2018 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Юлии Константиновны Кузнецовой на тему «Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.11 – «Паразитология»

Актуальность темы выполненной работы

Лейшманиозы – группа трансмиссивных заболеваний, вызываемых простейшими рода *Leishmania.* В настоящее время лейшманиозы регистрируют в более чем 90 странах мира, население которых составляет примерно две трети населения земного шара. Миграции населения в силу разных причин (туризм, деловые поездки и т.д.) на эндемичную по лейшманиозам территорию приводят к завозным случаям этих заболеваний на территорию Российской Федерации. По оценкам ВОЗ ежегодно лейшманиозами болеют от 700 тысяч до 1 миллиона человек, из которых от 20 000 до 30 000 погибают.

Возбудителями лейшманиоза являются более 20 видов рода *Leishmania*, из которых наиболее распространённые *Leishmania major, L. donovani, L. tropica.* Человек заражается через укус инфицированных москитов. Известны три основные формы лейшманиоза: висцеральный, кожный (антропонозный и зоонозный) и слизисто-кожный. Из них наиболее распространённая форма – кожный лейшманиоз (600 000 - 1 миллион новых случаев заболевания ежегодно), которому и посвящена настоящая диссертационная работа. Основная часть заболеваний приходится на Америку, страны Средиземноморского бассейна, Ближний Восток и Среднюю Азию. Наиболее опасны по кожному лейшманиозу Алжир, Афганистан, Бразилия, Иран, Колумбия и Сирия.

Работа Ю.К. Кузнецовой посвящена изучению эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели, причем объектом исследования выбрана *L. major* – вид лейшманий, который наиболее часто завозят в Россию из стран Северной Африки, Ближнего Востока, СНГ и из Грузии.

Проведенный автором анализ лекарственных средств, рекомендованных для лечения лейшманиоза в России и представленных в Национальном руководстве по дерматовенерологии, показал, что их выбор ограничен, поскольку некоторые препараты в стране недоступны в настоящее время, ряд препаратов отсутствует в ГРЛС или в инструкциях фирм-производителей отсутствуют показания для их применения при кожном лейшманиозе. Все это определяет актуальность исследования, проведенного Ю.К. Кузнецовой.

Научная новизна исследования и полученных результатов

Наиболее существенным результатом работы является ряд новых, значимых для медицинской науки и практического здравоохранения, данных. В диссертационной работе Ю.К. Кузнецовой на основании проведенных *in vitro* исследований на высоковирулентной культуре *L. major* и *in vivo* на лабораторной модели – золотистых (сирийских) хомяках *Mesocricetus auratus* - проведена сравнительная оценка трех антибиотиков (доксициклина, цефотаксима, цефтриаксона) по их действию на промастиготы лейшманий и токсичности для теплокровных. Доказано, что наиболее эффективным в терапии ЗКЛ у модельных животных и менее токсичным для них является доксициклин. Автором установлено увеличение эффективности доксициклина и меглумина антимоната при их применении с иммуномодулятором интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным 10 (реаферон).

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные автором данные имеют большое научное и практическое значение. Предложенная лабораторная модель – золотистый (сирийский) хомяк - может быть успешно использована не только для воспроизведения экспериментальной модели висцерального лейшманиоза, но также и зоонозного кожного лейшманиоза.

На основании установленных в исследовании параметров токсичности и эффективности доксициклина, цефтриаксона и цефотаксима при экспериментальном зоонозном кожном лейшманиозе у золотистых хомяков, для лечения зоонозного кожного лейшманиоза рекомендован единственный препарат – доксициклин, превосходящий по терапевтическому действию препарат на основе 5-валентной сурьмы меглумина антимонат (глюкантим).

Доказано, что схема лечения зоонозного кожного лейшманиоза у золотистых хомяков, включающая комплексную терапию доксициклином (или меглумин антимонатом) и интерфероном альфа-2b человеческим рекомбинантным, является более эффективной по сравнению с монотерапией.

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

Соответствие диссертации паспорту научной специальности.

Диссертация соответствует шифру научной специальности: 03.02.11 «Паразитология» и формуле специальности. Область исследований при ЗКЛ соответствует пункт 6 (изучение клиники болезни у животных), 7 (разработка новых методов лечения паразитарных болезней).

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, сформулированы цели и задачи, научная новизна и практическая значимость, положения, выносимые на защиту. Диссертантом разработан план проведения исследования. Вся экспериментальная работа *in vivo* и *in vitro* с регистрацией полученных результатов в специальные журналы и статистическая обработка полученных данных выполнены самостоятельно автором. Лично написаны настоящая диссертация, статьи, сделаны доклады по теме диссертации на научных конференциях регионального, общероссийского и международного уровней.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 12 научных работах, из них 2 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Содержание диссертации и ее завершенность

Соискателем выполнен большой объем исследований, получены новые и оригинальные в научном отношении результаты.

Диссертация построена традиционно и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 118 наименований, из них 74 зарубежных авторов; диссертация содержит 17 таблиц и 19 рисунков.

Во введении обоснована актуальность темы диссертационной работы, сформулирована основная цель и задачи исследования, показана научная новизна и практическая значимость полученных результатов.

В главе 1, посвященной обзору литературы, приведены подробные сведения об эпидемиологии кожного лейшманиоза (заболеваемость, группы риска, пути заражения), способах лечения кожного лейшманиоза в историческом аспекте. Интерес представляет раздел, посвященный новым аспектам этиопатогенеза кожного лейшманиоза, особенно современные сведения о LRV – РНК-вирусе, наличие которого в лейшманиях приводит к более тяжелому течению заболевания.

В главе 2 («Материалы и методы») обоснован выбор лабораторной модели (сирийский, или золотистый, хомяк) для изучения действия лекарственных средств на лейшманий при зоонозном кожном лейшманиозе; приведены критерии отбора биологического материала для заражения лабораторных животных; подробно рассмотрены методики изучения эффективности антибиотиков в экспериментах *in vivo* и *in vitro;* описан метод, использованный для оценки токсичности препаратов.

Глава 3 посвящена результатам собственных исследований автора. В этой главе приведены подробные описания результатов экспериментов по изучению в сравнительном аспекте специфической активности *in vitro* трех антибиотиков доксициклина (Россия), цефотаксима (клафорана) (Франция), цефтриаксона (Россия) и взятого для сравнения препарата 5-валентной сурьмы меглумина антимоната (глюкантима). Установлено, что золотистый хомяк — удобная модель для изучения эффективности препаратов при ЗКЛ. Автором продемонстрировано, что введение в схему лечения интерферона альфа-2b человеческим рекомбинантным (реафероном) увеличивает специфическую активность доксициклина и меглумина антимоната.

Выводы полностью отражают содержание диссертации.

Автореферат отражает структуру и содержание диссертации.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Принципиальных замечаний по методической части и результатам, полученным в ходе исследования нет. Однако имеется ряд редакционных замечаний, есть пропущенные

слова, неудачные выражения, опечатки. Работа завершается обсуждением полученных результатов, хотя целесообразнее было бы завершить ее приведенным ранее выводами.

Автором приведены сведения литературы, что более 350 млн человек (около 10% населения земного шара) находятся в зоне риска по лейшманиозу. Возникает вопрос, для каких группы населения приведены эти данные, исходя из того, что население Земли составляет около 7,5 миллиардов человек.

Вместе с тем отмеченные недостатки не могут существенно снизить ценность работы и повлиять на ее положительную оценку.

Заключение

Диссертация Юлии Константиновны Кузнецовой на тему «Сравнительная оценка эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза на лабораторной модели», представленная к защите на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальности 03.02.11 – «Паразитология», является актуальной завершенной научно-квалификационной работой, в которой содержится решение научной задачи - доклинического изучения на лабораторной модели сравнительной эффективности препаратов для лечения зоонозного кожного лейшманиоза. Данная работа имеет существенное теоретическое и практическое значение, по своей актуальности, методическому уровню, новизне и практической значимости полностью соответствует требованиям, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г., № 842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 г. № 335), а ее автор, Юлия Константиновна Кузнецова, заслуживает присуждения ученой степени «кандидат медицинских наук» по специальности 03.02.11 – «Паразитология».

Отзыв рассмотрен и одобрен на заседании кафедры энтомологии биологического факультета МГУ 24 октября 2018 г. (протокол № 11).

Профессор кафедры энтомологии,д.б.н., проф. С.Ю. Чайка

Ст.н.с. кафедры энтомологии, к.б.н. Ю.В. Лопатина

Ученый секретарь кафедры энтомологии, к.б.н. В.Э. Пилипенко

Заведующий кафедрой энтомологии,д.б.н. А.А. Полилов

Сведения о ведущей организации: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1; Телефон (495) 939-27-29, Email: info@rector.msu.ru

ПОДПИСИ ЧАЙКИ С.Ю., ЛОПАТИНОЙ Ю.В., ПИЛИПЕНКО В.Э., ПОЛИЛОВА А.А. ЗАВЕРЯЮ

Документовед биологического факультета МГУ